



UPPSALA
UNIVERSITET

Nanocarriers som nytt läkemedelsadministrationssystem

Victor Malmsjö

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2017
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Nanocarriers som nytt läkemedelsadministreringssystem

Victor Malmsjö

Självständigt arbete i biologi 2017

Sammandrag

De finns många olika metoder av läkemedelsadministrering på marknaden idag, med både fördelar och nackdelar. Den föredragna metoden är oralt intag eftersom den är praktisk, smärtfri och kan självadministreras. Problemet som nu finns är att vissa administreringsmetoder är ineffektiva och för att läkemedelsmolekyler ska kunna vara effektiva, genom att kunna nå och agera på målceller, krävs höga koncentrationer av läkemedel vid varje dosering. Detta beror på att läkemedelsmolekyler i kroppen kommer att brytas ned beroende på olika faktorer och substanser - som till exempel lågt pH-värde, enzymer eller för att de inte är specifika - innan de har nått målcellerna. För att förbättra administreringsmetoderna och kunna minska koncentrationen av läkemedel för varje dosering, har forskarna kommit fram med nya leveransmetoder som oftast är lipid-baserade nanopartiklar. Lipid-baserade nanopartiklar kallas för nanocarriers (NCs).

De finns många olika typer av NCs beroende på storlek, struktur och typer av material som används för att tillverka dem. Nanocarriers börjar användas allt oftare som läkemedelsadministreringsmetod eftersom de skyddar läkemedelsmolekyler i deras kärna. De kan bli mycket specifika genom att man tillsätter ligander på deras yta, vilket kan vara mycket effektivt för att kunna kontrollera frisättningshastigheten av läkemedel i kroppen och i kampen mot hjärnsjukdomar då de har lätt att passera blod-hjärnbarriären.

Introduktion

Att kunna tillverka ett läkemedel som endast agerar på målceller eller målvävnader utan att attackera eller skada friska celler, var en ide som formulerades för första gången år 1906 av Paul Ehrlich, som beskrev det här typen av läkemedel som en "magic bullet" (Strebhardt & Ullrich 2008). Idag, mer än 100 år senare är detta möjligt med hjälp av nanoteknologi. Nanoteknologi är ett vetenskapligt område som utförs på nanoskalan och när den är applicerad inom medicin kallas den för nanomedicin.

En av de största dödsorsakerna idag är cancer. Enligt den amerikanska organisationen för cancersjukvård (National Cancer Institute) kommer antalet cancerpatienter i världen att öka till 22 miljoner under de närmaste 10 åren. National Expenditure for Cancer Care uppskattar att i USA kommer att spenderas 150 biljoner dollar för att tillverka tillräckligt med läkemedel för att försöka att bota cancer. Den här statistiken kommer inte att förbättras om vi inte hittar en lösning för att tillverka billigare och mer effektiva läkemedel och kommer fram med innovativa administreringsstrategier.

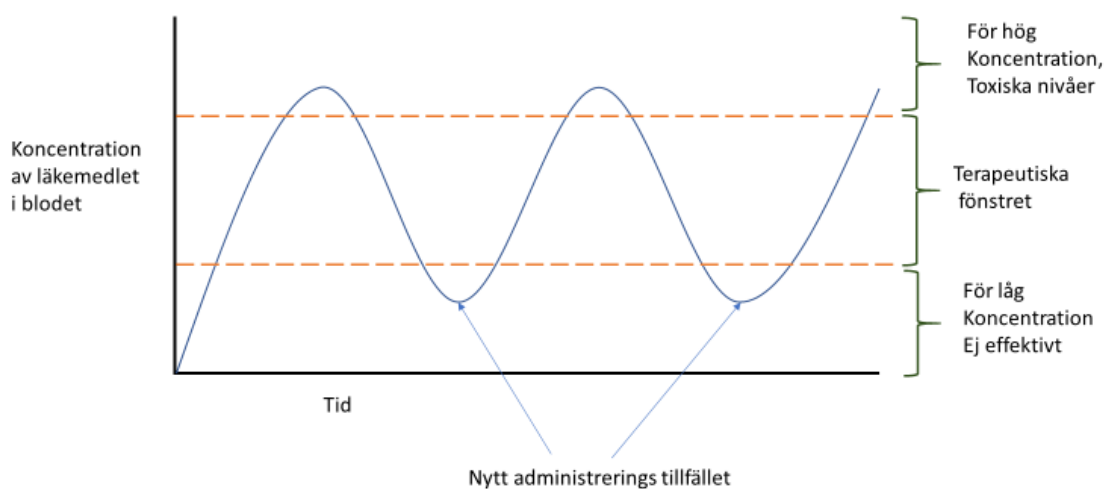
Nanomedicin kan vara svaret. Genom att arbeta med strukturer som kallas för nanocarriers, vars storlek bara är några nanometer (nm), är det möjligt att tillverka transportstrukturer som agerar specifik mot målceller och som kan transportera stora mängder läkemedel.

Läkemedelsadministrering, refererar till olika metoder och strategier som används för att transportera farmakologiska substanser genom kroppen för att lindra symptom eller bota sjukdom. Idag finns det många olika leveransmetoder. Dessa varierar beroende på vilka läkemedel som ska användas och vilka sjukdomar som ska botas (Tabell 1) (Ding & Li 2017).

Tabell 1. Framställning av olika typer av substanser används med olika former av läkemedelsadministreringsmetoder, med fördelar och nackdelar.

Läkemedelstillförsel	Typ av substans	Fördelar	Nackdelar
Intravenös injektion	Antibiotika för infektioner	100% biologisk tillgänglighet	Besvär för patienten, krävs kvalificerad personal, giftig i höga koncentrationer, risk för överdosering
Genom munnen	Aspirin	Praktiskt, självadministrering	Hög koncentration av läkemedlet bryts ned i kroppen innan det börjar verka
Genom ögat	Pliokarpin (behandling av glaukom)	Agerar direkt på administrerade area, självadministrering	Upprepad administrering

Ett nuvarande problem är att dagens leveranssystem inte är optimala, de befinner sig inte tillräckligt länge i det terapeutiska fönstret (Figur 1). Med terapeutiska fönstret menas ett doseringsintervall inom vilket läkemedlet är effektivt och samtidigt inte toxiskt för patienten.



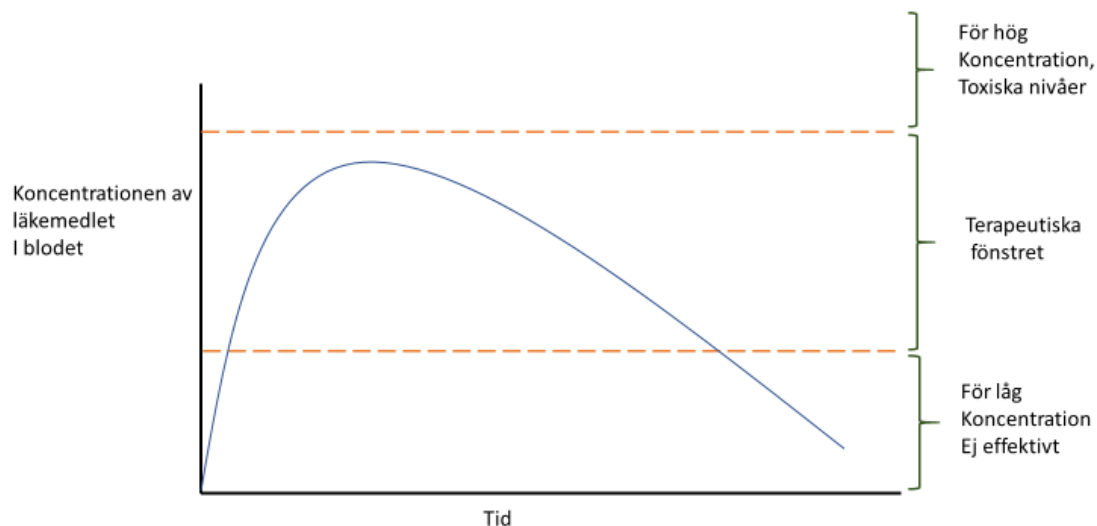
Figur 1: Frisättningsprofil av läkemedel genom att använda dagens leveranssystem

I den här artikeln kommer det att diskuteras: Vilka olika metoder av läkemedelsadministration som finns och vilka olika typer av problem och begränsningar de har. Vilka strategier som har utvecklats för att förbättra leveranssystemet, till exempel: för långtidsverkande läkemedel. I huvudsak kommer det att handla om nanocarriers (NCs) och att de ses som ett nytt läkemedelstransportsystem. Vilka typer av NCs som har funnits på marknaden, vilka nya nanocarriers som har börjat tillverkas och varför det behövs nya modeller. Det kommer att diskuteras olika viktiga begrepp inom läkemedelsadministration, som till exempel: ett riktat leveranssystem, kontrollerad frisättning, samt biotillgänglighet av läkemedel i kroppen. Det kommer att presenteras nya metoder för att bekämpa cancer med hjälp av nanocarriers och vilka fördelar nanocarriers har jämfört med andra typer av leveranssystem.

Förbättring av läkemedelsleveranssystem

Med dagens läkemedelsleveranssystem, krävs höga koncentrationer, så höga att de kan vara skadliga för patienten, för att ett läkemedel ska vara effektivt. Detta beror på att de flesta farmaceutiska substanserna har låg biologisk tillgänglighet, kvoten av hur mycket av den administrerade substansen når cirkulationen, där en hög biologisk tillgänglighet betyder att en stor del av ämnet absorberas av kroppen. Kort halveringstid i kroppen eftersom de oftast bryts ned av enzymer i lever eller i blodet, innan de har nått de önskade cellerna. Farmaceutiska substanserna har också svårt att passera blod-hjärnbarriären - en kritisk aspekt för mediciner mot till exempel hjärncancer-. I de flesta fall är läkemedlen inte tillräckligt specifika så att de kommer att påverka friska celler och inte bara infekterade celler, för snabb frisättning av läkemedlet (JEN Dolatabadi & Omid 2016).

För att minska detta problem har långtidsverkande läkemedel, som kan agera under en längre period, producerats (Figur 2).



Figur 2: Frisättningsprofil med långtidsverkande läkemedel

Dessa metoder gör att tiden som läkemedlet kommer att befinna sig i det terapeutiska fönstret kommer att vara längre. Exempel av långtidsverkande metoder är:

- Läkemedelskombinationer: enstaka farmaceutiska produkter som blandas med jonbytehartser (polymerer med hög molekylvikt som innehåller funktionella grupper med förmåga att genomgå jonbytesreaktioner), dessa kombinationer minskar läkemedlets frisättningsprofil (Loftsson 2017).
- Enterotabletter: Tabletter med överdrag av något ämne som försenar frisättandet av läkemedlet tills de lämnar magsäcken (Kuang *et al.* 2017).
- Komprimerade tabletter: Eftersom de är komprimerade kommer frisättningsprofilens hastighet att minska.

Även om problemen som tidigare nämndes kommer att minska med de här metoderna, finns det fortfarande begränsningar på hur bra de kan fungera: (a) oftast är frisättningsprofilen för kort, bara ett par timmar, (b) frisättningsprofilen påverkas starkt av miljön till exempel magens pH.

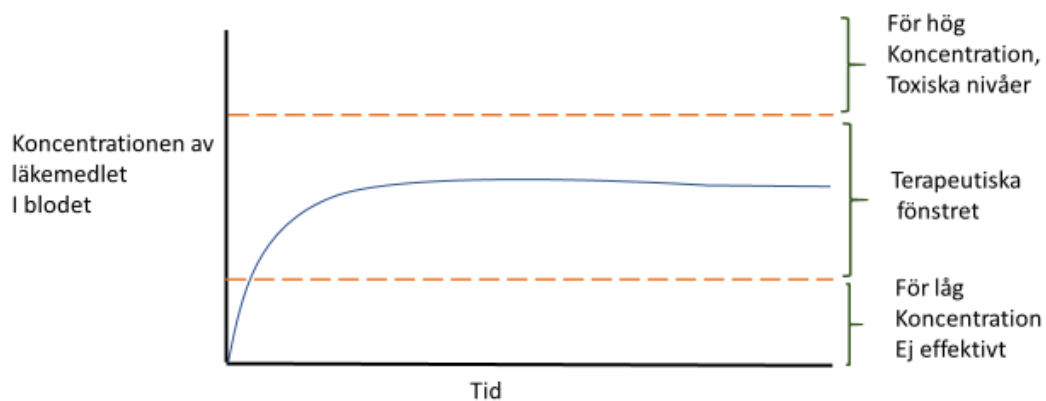
Men trots att situationen är positivt och läkemedlen verkar längre än tidigare, är det ibland inte tillräckligt. Det är därför man strävar för att hitta bättre metoder för läkemedelsadministrering och på grund av detta har nanoteknologi, under de senaste åren,

blivit ett stort och snabbt växande forskningsfält - vilket redan har använts på många olika områden såsom biologi, kemi och biomedicin (Kumar *et al.* 2017).

Nanopartiklar som är mellan 10 och 1000 nm (Mukherjee *et al.* 2009) stora består av mikrostrukturer, mellan 1-10 nm stora, och de finns i många olika former; nanocarriers (NCs), nanovectorer, nanofilamenter, nanokristaller och nanopulver (Gleiter 2000). Under den senaste perioden har NCs varit av specifikt intresse inom läkemedelsindustrin, då de har börjat användas som ett nytt leveranssystem för olika mediciner.

Olika typer av nanocarriers

Det man försöker göra idag, är att tillverka transportpartiklar för läkemedelsmolekyler som kan ge dem högre biologisk tillgänglighet, högre specificitet och en kontrollerad frisättningsprofil. För att nå de här punkterna, verkar det som om nanocarriers NCs såsom liposomer, polymeriska nanopartiklar, solid-phase lipids (SLNs) och nanostructured lipid carriers (NLCs) skulle kunna vara svaret (Figur 3) (JEN Dolatabadi & Omid 2016). De olika typerna av NCs kommer kort att beskrivas, men med fokus på SLNs och NLCs eftersom de är de mest använda NCs i dagens läge (Figur 4).



Figur 3: Teoretiska frisättningsprofilen av läkemedel genom att använda nanocarriers som leveranssystem

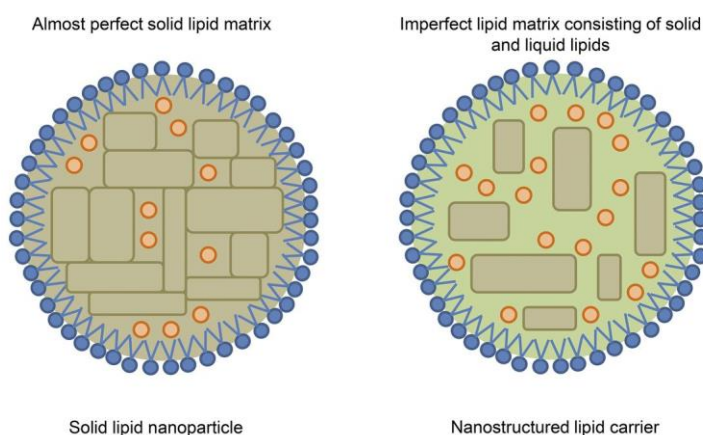


Figure 4: Schematisk struktur av SLN på vänster sida och NLC på högre sida. Figuren är tagen från (Yingchoncharoen *et al.* 2016).

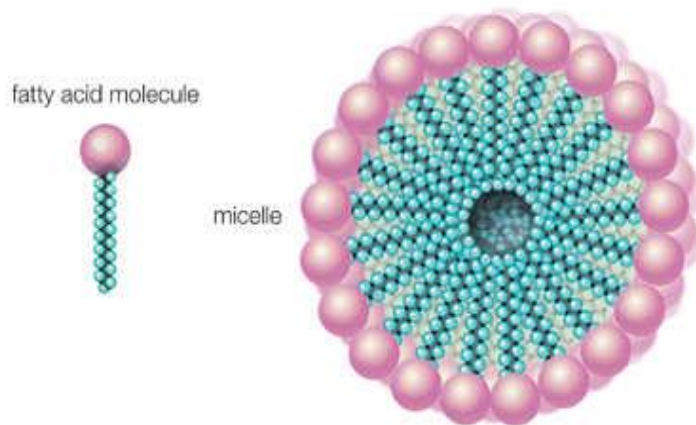
Liposomer

Liposomer är icke-toxiska, biokompatibla, små konstgjorda blåsor som består av ett dubbelt lager av lipider som till exempel lecitiner eller fosfolipider. De används för att transportera olika biologiska molekyler eller molekyllkomplex i kroppen.

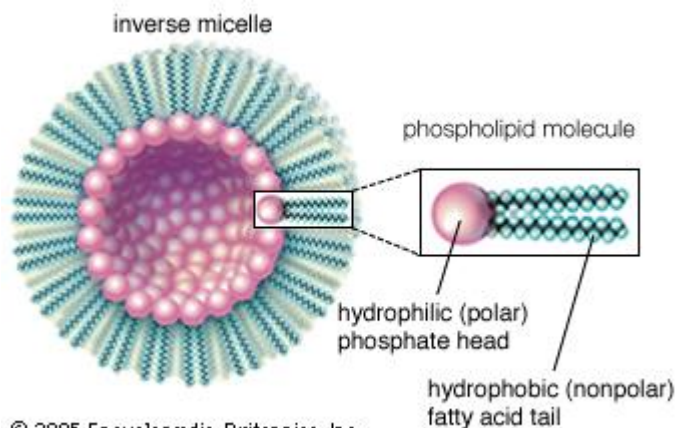
De kan transportera både fettlösliga molekyler - mellan de två membranen - eller vattenlösliga molekyler i mitten av blåsan. Liposomer används till exempel som nanocarrier för plasminogenaktivatorer (Koudelka *et al.* 2016).

Polymeriska nanopartiklar

Polymeriska nanopartiklar är miceller som är självbyggda i vattenlösning och består av sampolymerer (vilka är polymerer som i sina kedjor har olika typer av monomerer), som har två eller flera polymerer med annorlunda hydrofobicitet. Om micellerna tillverkas i vatten, kommer de att ha en hydrofob kärna som används för att lagra små hydrofoba molekyler och ett hydrofilt skal (Figur 5), vilket ger ett högt steriskt skydd, förmåga att inte koagulera i lösning. Om tillverkningen sker i en organisk lösning, kommer micellerna att ha ett hydrofobt skal och en hydrofil kärna, vilka kan lagra små hydrofila molekyler (Figur 6).



Figur 5: Miceller som bildas av fettsyror i vattenlösning, med hydrofilt skal och hydrofob kärna. By courtesy of Encyclopædia Britannica, Inc., copyright 2007; used with permission.



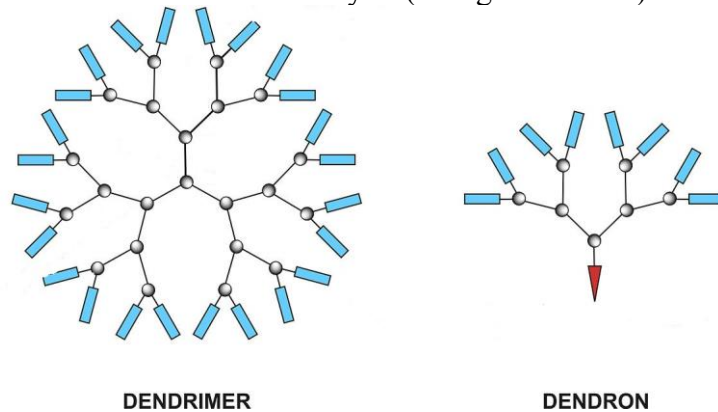
© 2005 Encyclopædia Britannica, Inc.

Figur 6: Miceller som bildas av fettsyror i en organisklösning, ett hydrofobt skal och hydrofil kärna. By courtesy of Encyclopædia Britannica, Inc., copyright 2007; used with permission.

Dendrimer

Dendrimer är grenade makromolekyler som har en storlek som kan variera från 2,5 till 10 nm. De kan syntetiseras från både syntetiska eller naturliga substanser, som till exempel aminosyror och nukleotider. De har en central struktur som kallas kärna vilken är täckt med

grenade strukturer som kallas för dendrons (Figur 7). Varje lager av dendrons kallas för generation, desto flera generationer en dendrim har desto större den är. (Lee & Yeo 2015). Dendrimmer har viktiga egenskaper för läkemedelstransport som till exempel liten i storlek, multifunktionell ytkemi och stor yta. Deras specifika struktur gör det möjligt att transportera olika typer av molekyler via kovalenta konjugationer, elektronisk absorption, hydrofobiska interaktioner eller vätebindningar. Antalet generationer kommer att påverka mängden av molekyler som kan lagras. Dendrimmer med ett högt antal generationer kommer att ge ett större utrymme för läkemedelsmolekyler (Wang *et al.* 2008).



Figur 7: Dendrimmer på vänster sida och dendrons på höger sida. Figuren gjordes av Oleg Lukin

Solid-phase lipids (SLNs)

SLNs är en typ av lipid nanocarrier som utvecklades i början av 1990 (Pardeike *et al.* 2009). De består av fasta lipider, vilka befinner sig i fast form i både rumstemperatur och i kroppstemperatur. Sådana typer av lipider är biokompatibla och biologiskt nedbrytbara och blev godkända som "Generally recognized as safe" (GRAS) av FDA i USA (Das *et al.* 2012). Många olika lipider kan användas för att utveckla en SLN molekyl: till exempel triglycerider, partiella triglycerider (glycerider där inte alla fettsyror har sin hydroxid grupp esterifierad) fettsyror, steroider och vaxer. Olika emulgeringsmedel måste också användas för att stabilisera lipiderna i vattenlösning (Mukherjee *et al.* 2009).

Det har visat sig att SLNs har många fördelar, jämfört med andra NCs som liposomer, miceller och andra polymera nanopartiklar, till exempel: (a) en mer specifik och kontrollerad frisättning av läkemedel, (b) möjlighet att transportera både vatten och fettlösliga läkemedel, (c) lättare och billigare att producera i stora mängder (Müller *et al.* 2000). SLNs används i dagens läge framförallt för att leverera läkemedel till hjärnparkinson (delen av hjärnan som består av två typer av hjärnceller neuroner och gliaceller) genom att undvika blodhjärnbarriären via endocytos/transcytos (Blasi *et al.* 2013). Denna egenskap är mycket användbar för att nå olika former av hjärncancer som till exempel glioblastom (Martins *et al.* 2013a).

Men även SLNs har vissa begränsningar: (a) alltför låga koncentrationer av mediciner lagras i kroppen på grund av perfekta kristaller som bildas i matrisen från de fasta lipiderna, då läkemedel lagras mellan fettsyrekedjor, mellan olika lager av lipider eller mellan imperfektioner i matrisen (Mukherjee *et al.* 2009), (b) läkemedlets frisättningsprofil kan ändras under lagringstiden, (c) en lipid kristaller kan ändra sin struktur, detta kan exempelvis leda till en ovanlig upplösningshastighet av läkemedlet i kroppen.

Nanostructured lipid carriers (NLCs)

Under de senaste åren har forskare lyckats tillverka en bättre version av SLNs som kallas för NLCs. NLCs består av en blandning av lipider och oljor som befinner sig i fast fas både i

rumstemperatur och i kroppstemperaturer som för SLNs. Blandningen av lipider i fast fas och oljor görs för att tillverka en imperfekt matris och genom denna kunna öka koncentrationen och lagringen av läkemedel (Das & Chaudhury 2010a). NLCs har även andra fördelar jämfört med SLNs: (a) läkemedlens frisättningsprofil blir lättare att styra, (b) läkemedlens läckage under lagring är mindre än vid användandet av SLNs, (c) produktioner av flera typer av administreringsformer som tabletter och piller är genomförbara (Müller *et al.* 2002). NLCs används till exempel mot Parkinsons sjukdom. Det har visat sig att NLCs ger en mer kontrollerad administrering av läkemedlet och med specifika ytaktiva ämnen är det möjligt att styra nanocarriers till specifika delar av hjärnan (Hsu *et al.* 2010). En mer kontrollerad utlösning och specifik målstyrning minskar koncentrationen av läkemedel för varje dosering och man behöver inte ta den specifika medicinen lika ofta eftersom det stannar längre i kroppen.

Många olika metoder används för att tillverka SLNs och NLCs: (a) Högtryckshomogenisering (HPH), (b) Emulsification-Sonification, (c) Microemulsion, (d) Solvent Emulsification-Evaporation, (e) Solvent diffusion, (f) Solvent injektion, (g) Double emulsion. HPH är den mest använda metoden för produktion av nanocarriers i stort skala, och kommer därför att beskrivas i detalj i denna artikel. HPH delas upp i två kategorier, varmt HPH och kallt HPH. Det första steget i varmt HPH metoden är att smälta lipiderna med temperaturer mellan 5–10°C över deras smältpunkt. Läkemedel som ska inkorporeras löses upp homogent i de smälta lipiderna. En varm lösning av ytaktiva ämnen i vatten fas tillsätts i blandningen av lipider och läkemedelsmolekyler. Blandningen görs homogen med hjälp av en high-shear mixer. Den varma blandningen körs genom en högtryck-homogenisator. Det sista steget repeteras tills man får nanodroppar i den önskade storleken. Nanodropparna kyls ned vid rumstemperatur. Kallt HPH använder samma process som varmt HPH. Skillnaden är att efter att ett läkemedel tillsatts till de smälta lipiderna, kyls blandningen ned med flytande kväve. Sen homogeniseras blandningen med en askberedare eller en mortel. Detta producerar mikropartiklar som tillsätts i en kall lösning av ytaktiva ämne i vatten fas, som till slut homogeniseras i en homogenisator vid låga temperaturer och högtryck. Kallt HPH används mycket för tillverkning av läkemedel som är hydrofila och värmekänsliga. (Das & Chaudhury 2010)

Målinriktat läkemedelsadministrationssystem

Nanocarriers målstyrning är ett av de viktigaste koncepten inom de olika systemen av läkemedelsadministration, då det finns många olika fördelar att vara målstyrd: (a) en större andel av molekylen som lagras i en nanocarrier kommer att frisättas i den önskade delen av kroppen, (b) högre intag från målcellerna och (c) lägre toxicitet, eftersom lägre koncentrationer av en substans kommer att behövas (Wang AZ *et al.* 2008).

Målinriktat läkemedel har visat sig vara mycket effektiv inom cancerbehandling. En av de största utmaningarna när det gäller många behandlingar, men särskilt med cancerbehandlingar, är att nå maximal effektivitet genom att minska bieffekterna så mycket som möjligt. Detta kan nås med hjälp av att tillverka mer effektiva mediciner. En av de viktigaste aspekterna när det gäller nya metoder för att förbättra läkemedlens effektivitet, är att göra dem mer specifika. Mer specifika läkemedel hjälper att minska koncentrationen per dosering och samtidigt, genom att bara attackera de sjuka cellerna i kroppen. Som tidigare förklarats, används nanocarriers som består av lipider (NSs) idag för att tillverka målinriktat läkemedel. För att vara effektiva som cancerbehandling, måste NSs kunna ta sig till tumörmikromiljön (TME) - delen av kroppen där tumören befinner sig - via olika biologiska barriärer som till exempel mononukleära fagocyter och proteiner i blodet. För att göra det

dekoreras NSs med derivat av polyetylenglykol (en polymer med eterbryggor) som ger NSs en högre sterisk stabilitet genom att producera ett hydrofilt skikt på ytan (Torchilin 2006). För att NSs ska bli målstyrda behöver de utrustas med specifika ligander för de biomarkörer som cancercellerna uppvisar. Det finns olika typer av ligander som kan användas, till exempel: monoklonala antikroppar, peptider, aptamerer, små molekyler och oligonukleotider (polymerer som består av 2-20 nukleotider, som oftast används som sonder för att matcha ett område där en mutation har uppstått) (Wang AZ *et al.* 2008).

Monoklonala antikroppar är identiska antikroppar som produceras från dotterceller av en och samma cell via hybridisering av B-lymfocyter och tumörceller. Denna typ av ligand har använts mycket de senaste decennierna, men har signifikanta begränsningar eftersom den är en stor och komplex molekyl som kräver avancerad och dyr teknik för att vara effektiv. Peptider används ofta som ligander eftersom de är små i storleken, lätta att tillverka och de har en hög stabilitet och låg immunogenitet (förmåga att trigga immunförsvarets respons). Det har också blivit lättare att välja vilka peptider som ska användas i olika fall, eftersom det idag finns flera peptidsekvenser som kan testas genom att leta i ett av dem många genbibliotek som finns. Aptamerer är små nukleinsyror som binder till målcellen med hög specificitet, affinitet och har låg immunogenitet. De är lätta och relativt billiga att producera i stort skala eftersom de kan isoleras genom en kemisk process som kallas för Systemic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment (SELEX) (Tuerk & Gold 1990). Olika typer av små molekyler används. De är billiga att tillverka och små i storlek. Ett exempel av små molekyler som används som ligand mot cancerceller är folsyran. Folsyran används ofta då många olika typer av cancer uttrycker en folsyraspecifik receptor, en så kallad folatreceptor (Lu & Low 2002).

Målinriktat Läkemedel för genterapi

Genterapi använder sig av introduktionen av nya gener i en cell för att bota sjukdomar genom att återställa eller tillägga specifika genuttrycksfunktioner, samt för att stimulera eller inhibera uttrycket av en specifik gen som är involverad i produktionen av proteiner, vilka kan vara inblandade i en specifik sjukdom. För att göra det har två olika typer av leveranssystem använts, virala och icke virala. Viral genetisk terapi använder virus för att injicera DNA i en målcell genom en process som kallas transduktion. Transduktion har visat sig vara väldigt effektiva, men användbarheten begränsas av oönskade bieffekter, som till exempel immunogena reaktioner. Därför har man börjat utforska icke-virala alternativ, som SLNs och NLCs. De har visat sig vara lika effektiva som virala metoder, men har flera fördelar, som till exempel: (a) större lastnings-förmåga, (b) högre skyddskapacitet, (c) högre stabilitet i kroppen, (d) de är icke toxiska och (f) lätta att producera i stor skala. För att producera NCs för genetisk leverans, som kallas lipoplex, används katjon-lipider. Eftersom de är positivt laddade på ytan kommer de att ha elektrostatiske interaktioner med negativt laddade nukleinsyror som DNA och RNA (Montana *et al.* 2007).

DNA transport

Naket DNA -DNA som inte är skyddat av ett membran- är ett effektivt verktyg för genterapi eftersom den är lätt att tillverka, icke giftig och har en hög stabilitet i lösning. Men om det inte skyddas, kommer det snabbt att elimineras från blodcirkulation efter sin administrering, på grund av nukleaser, enzymer som har som funktion att bryta bindningar mellan nukleotider. Första försöket att uttrycka ett specifikt protein (EGFP) genom att använda NCs för att transportera DNA gjordes året 2010 (del Pozo-Rodríguez *et al.* 2010). Resultatet *in vitro* visar att koncentrationen av SLN-DNA i en lösning med nukleaser är mycket högre än naket DNA. Experimentet gjordes också *in vivo* för att mäta skillnaden av EGFPs

koncentration i möss efter administrering av SLN-DNA och naket DNA. Experimentet har visat att möss som blev behandlade med naket DNA hade ingen relevant koncentration av EFGP, medan möss som blev behandlade med SLN-DNA hade en hög koncentration av EFGP även efter 7 dagar efter administreringen. Detta bevisar att SLN-DNA leveransmetod är mer effektiv än naket DNA eftersom SLNs skyddar DNA mot nukleaser (del Pozo-Rodríguez *et al.* 2010).

RNA transport

RNA-interferens är en process där dubbelsträngat RNA (21–23 baspar) används för att aktivera eller tysta specifika gener som är ansvariga för olika funktioner i en cell; som proliferation, angiogenes, apoptos och metastasering. Sådana funktioner kan vara viktiga för att bota cancerceller. Men för att RNA-interferens ska vara effektivt krävs att RNA molekylen bara ska attackera specifika målceller för att kunna minska risken av genbaserad cell-toxicitet, undvika enzymatisk degradering och förhindra upptag från fagocyter. Ett sätt för att göra det är att använda NCs som riktat leveranssystem (JEN Dolatabadi & Omid 2016). En studie från 2014 (Ying & Campbell 2014) har visat hur användningen av NCs, för att transportera ”small interfering RNA” siRNA - små RNA bitar som består av 20-25 baspar som används för att blockera uttrycket av specifika gener, kan stoppa celledelning av cancerceller genom att inhibera kinesin spindel protein (KSP). KSP är ett viktigt protein som är ansvarigt för separationen av centrosomer och formationen av kärnspoler under mitos. Inhiberingen av KSP kommer att leda till celledöd genom att mitosen stoppas. I det här fallet används siRNA som angiogeneshämmare, en substans som motverkar nybildning av blodkärl genom att inducera apoptos i snabbväxande endotelceller för att kunna stoppa tillväxten av cancer. siRNA, transporterad via specifika NCs, har visat sig vara mer effektiva än andra leveransmetoder eftersom koncentrationen av siRNA i målcellerna är betydligt högre (Ying & Campbell 2014).

Blod-hjärnbarriären

En av de största utmaningarna för många typer av läkemedel är att nå olika delar av hjärnan genom att passera blod-hjärnbarriären (BBB), en kompakt sammansättning av endotelceller som fungerar som en genomsläpplighetsspärr för virus, bakterier och kemiska molekyler mellan hjärnans kapillärer och hjärnvävnaden. Många leveranssystem har svårt att transportera läkemedel genom BBB - mer än 98% av små läkemedels molekyler och nästan 100% av stora läkemedelsmolekyler misslyckas att passera BBB (Pardridge 2009). Detta kan leda till bieffekter som uppkommer på grund av att läkemedlet frigörs och börjar verka innan det har tagit sig till målcellerna (JEN Dolatabadi & Omid 2016). Det enda sättet för att kunna nå dessa delar i hjärnan idag är att använda ett transkraniellt administreringssystem, en invasiv och riskabel procedur där läkemedlet injiceras direkt i blodkärl i hjärnan. Detta tillåter läkemedelsmolekyler att undvika BBB barriären med hjälp av ett neurokirurgiskt ingrepp. Nya studier har visat, genom att använda SLNs och NLCs som leveransmetoder, hur det skulle kunna vara möjligt för höga koncentrationer av läkemedel att nå målceller i hjärnan genom att passera BBB. SLNs har också en låg toxicitet eftersom de består av lipider och andra surfaktanter som lätt bryts ned av kroppen (Blasi *et al.* 2007). En studie från 2013 (Martins *et al.* 2013) har använt SLNs för att leverera läkemedlet kamptotecin till hjärnparenkymet för att bota gliomcancer. Kamptotecin är alkaloid, det innebär att den är en molekyl som innehåller en amin grupp med höga koncentrationer av kväve. Kamptotecin har en hög cytotoxicitet som har förmåga att bryta ned en målcell genom direktkontakt med aktiverade T-lymfocyter, lymfoida mördarceller och cytotoxiska antikroppar. Kamptotecin har också en hög effektivitet mot olika typer av cancerceller genom att stoppa S-fasen i

cellykeln via inhibering av DNA topoisomeras I, vilket kommer att inducera apoptos. Men även om det har visat sig att kamptotecin är en effektiv substans mot olika typer av cancer, har den ej använts i tidigare kliniska anticancerprotokoll på grund av sin instabila struktur och höga toxicitet när den befinner sig lös i kroppen. För att övervinna kamptotecins farmakokinetiska begränsningar har man använt SLNs som transportsystem. Kamptotecins cytotoxicitet och frisättnings hastighet ökar när den inkorporeras i en SLN – det beror på att målcellernas intagsförmåga av kamptotecin är högre jämfört mot intaget av kamptotecin löst i en fysiologisk lösning. Detta sker även på grund av den ringa storleken av SLNs och dess höga affinitet med cancercellen, som nås med ligander som finns på ytan av SLNs – och då speciellt med polysorbate 80. Sådana resultat bevisar SLNs förmåga att; (a) öka koncentrationen av kamptotecin i en cancercell, (b) förlänga aktivitet av kamptotecin i hjärnan genom att ha en specifik frisättningsprofil och (c) kunna passera blod-hjärnbarriären, jämfört med kamptotecin i en fysiologisk lösning. Detta gör att SLN skulle kunna vara en stark aspirant för nya hjärnspecifika läkemedel. (Martins *et al.* 2013)

Bättre halveringstid

En annan fördel som NCs har jämfört med tidigare använda leveranssystem, är att läkemedelsmolekyler har en längre halverings tid i kroppen eftersom de är skyddade mot enzymer som befinner sig i blodcirkulationen eller i levern. En metod som används för att NCs ska kunna vara osynliga i kroppen, gentemot molekyler som skulle kunna påbörja en nerbrytningsprocess, är att markera ytan med derivat av polyetylen glykol (PEG). PEG är molekyler som bildar ett skyddande hydrofilt skikt på ytan av NCs som gör att nanopartiklarna inte aggregerar med varandra och samtidigt förhindrar interaktioner med plasmaprotein i blodet (Wang M & Thanou 2010a). Ett skikt av PEGs kan uppnås med olika metoder, men det viktiga är att beräkna koncentrationen av hur mycket PEGs som behövs, eftersom olika NCs har olika storlekar. Koncentrationen av PEGs varierar beroende på vilka nanocarriers som ska användas. För höga koncentrationer av PEGs kan förhindra andra ligander som befinner sig på ytan att binda till receptorer på målcellen. För att öka densiteten av PEGs på ytan utan att interferera med andra ligander, kan PEGs inkorporeras med en specifik borststruktur. Men även i det här fallet är det viktigt att ha rätt koncentration av PEGs på ytan, eftersom för höga koncentrationer av PEGs minskar interaktioner som NCs har med andra partiklar som finns i blodet. En för snabb resa genom blodcirkulationssystemet kommer att öka koncentrationen av NCs i lever och mjälte. För liposomer till exempel, har det visat sig, för att nå den optimala balansen mellan tiden spenderat i blodcirkulationssystemet, ackumulering och internalisering i målcellerna, måste densiteten av PEGs vara 5-7%mol (Wang & Thanou 2010).

En av de nyaste studierna från 2017 bevisar att PEGs ger läkemedelsmolekyler, som använder NCs som vektor, en längre halveringstid i kroppen. Den har visat, *in vitro*, hur en ny NC som kallas för sterosom som är behandlad med PEGs befinner sig längre i cellerna än sterosome som inte är behandlade med PEGs (Cieślak *et al.* 2017).

Frisättnings profil

En annan viktig egenskap som NCs har är att kunna modifiera och bestämma i förväg vilken typ av frisättningsprofil olika läkemedel ska ha. Genom att tillverka en NC som kan vara i kroppen under långa perioder, till exempel i ett visst antal månader, och som innehåller den exakta mängden av läkemedel som krävs för behandlingen, blir det möjligt att minska antalet administreringstillfällen och minska risken för överdosering. Huvudsyftet med kontrollerad frisättning är att kunna behålla nivån av läkemedlets koncentration i blodet i det terapeutiska

fönstret under hela behandlingsperioden. Det finns många aspekter som påverkar frisättningen av ett läkemedel från en nanocarrier. Till exempel den kemiska kompositionen av nanocarriers, dess storlek och form, fysiska och kemiska interaktioner mellan komponenterna. Hur frisättningen sker från en nanocarrier är en mycket komplex process, eftersom det finns mer än en mekanism som kommer att påverka frisättningsprofilen. Nedan beskrivs hur frisättningsprofilen ser ut för olika typer av nanocarriers och nanocarriers olika strukturer, som till exempel hos nanogel (Lee & Yeo 2015b).

Liposomer

Det finns olika sätt för att uppnå en önskad frisättningsprofil. Wang Y *et al.* (2013) har producerat en typ av lipogel, en mixtur mellan hydrogel och liposomer, för ett anti cancerläkemedel. För att styra frisättningen, används elektrostatiske interaktioner mellan det katjoniska läkemedlet och den anjoniska gelen. Elektroniska interaktioner utnyttjas genom att tillverka en liposom med sur kärna som kan protonera läkemedelsmolekylen som är inkapslad. Protonering av molekylen gör att det blir svårare att passera liposomernas membran. Användningen av den här metoden förlänger frisättningshastighet från 1,5 timmar - när liposomer inte används - till 16 timmar när liposomer används (Wang Y *et al.* 2013). Andra metoder använder skillnaden av pH som finns i olika organeller i cellen som frisättningsignal.

Yuba *et al.* (2013) har täckt liposomer med pH känsliga polymerer som kontrollerar frisättningen av läkemedelsmolekyler genom att destabilisera liposomerna, vilket sker när pH är under 5,5. Den här metoden har använts för att transportera ett antigen protein i cytosolen av dendritiska celler. När liposomen tas upp via endocytos av en dendrit-cell, blir den fångad av endosomer eller lysosomer som har ett pH av ungefär 5,5. När liposomen destabiliseras av pH-känsliga polymerer på ytan, kommer antigena proteiner att utlösas. När de antigena proteinerna är i cytosolen, kommer MHC klass I molekyler presentera dem för att trigga det adaptiva immunförsvaret. Den här metoden är användbar för att manipulera immunsystemet när de gäller cancerbehandling (Yuba *et al.* 2013).

Polymeriska nanopartiklar

Frisättningshastighet påverkas av interaktioner mellan molekyler och kärnan i micellerna, som till exempel hydrofoba och elektriska interaktioner och vätebindningar. Även i det här fallet finns olika metoder som kan användas för att förlänga frisättningshastighet. Yoo & Park (2001) har använt ett kemiskt konjugerat system mellan micellens kärna och doxorubicin (en läkemedels molekyl). Det här konjugerade systemet ger micellen en mer kontrollerad och långsam frisättningshastighet. Det har visat sig att miceller med konjugerat doxorubicin har en frisättningsperiod av två veckor, medan miceller utan ett konjugeringssystem frigör doxorubicin i stora mängder redan i början av medicineringen (Yoo & Park 2001). För att styra frisättningsprofilen kan man också använda mer än en typ av interaktion mellan molekyler och miceller. Det finns även externa mekaniska faktorer som kan hjälpa till med detta, som till exempel värme, ljus, ljud vibrationer, elektricitet och magnetiska fält (Lee & Yeo 2015c). För att tillverka värmekänsliga miceller är viktigt att inkorporera temperaturkänsliga fragment i kärnan eller på skalet av micellen. Som temperaturkänsliga fragment används oftast polymerer som kan ha olika temperaturer som fasförändringspunkt. Värmekänsliga miceller används oftast som nanocarriers för att transportera antiinflammatoriska läkemedel, eftersom de kan ändra sin struktur och samtidigt ändra frisättningshastigheten i de punkter av kroppen som är inflammerade (Rapoport 2007). Ultraljud kan tillämpas som mekaniskt stimuli för att bryta ned nanocarriers och inducera frisättningen av läkemedel i specifika delar av kroppen. Två typer av ultraljud kan användas; kontinuerlig våg eller pulserande ultraljud. Kontinuerliga vågor producerar värme och därmed

kan den proceduren användas i samband med värmekänsliga miceller. Detta för att stimulera frisättningen av läkemedel i en specifik del av kroppen genom att höja temperaturen med hjälp av kontinuerliga ultraljudsvågor. Pulserande ultraljud har visat sig vara ett perfekt sätt att reglera frisättnings hastighet och samtidigt mängden av läkemedel som ska frigöras, eftersom läkemedlets frisättning i miceller med hjälp av pulserande ultraljud är reversibel (Husseini *et al.* 2002). Det har visat sig att om intervallet mellan ultraljudsbehandlingarna var längre än 0,5 sekunder, blev molekylerna åter-inkapslade i återställda miceller. Användningen av pulserande ultraljud är fördelaktig eftersom behandlingen inte är invasiv och kan bli fonykuserad på mjuka vävnader på olika djup, speciellt när det gäller terapi av bröstcancer och andra tumörer som är lokaliserade i specifika delar av kroppen (Husseini *et al.* 2002). Ljus har nyligen börjat att användas som en extern stimulus för att bryta ned miceller. Första försöket att producera en ljuskänslig micell gjordes år 2005 Jiang *et al.* (2005). Det blev möjligt att bryta ned en micell genom brytning av esterbindningar med hjälp av UV ljus. Frisättningsmetoden med användningen av ljusbehandling följer mönstret av ultraljud processen, för att kunna styra frisättningen av läkemedlet från micellerna genom att ändra intensiteten av ljuskällan (Rapoport 2007b). Nyligen har forskarna börjat att tillverka läkemedel i form av nanogel som ny självadministrerings metod. Nanogel består av tredimensionella hydrofila polymerer i nanoskala, tvärbundna med varandra. Frisättningsprofilen är kontrollerad via degradering, diffusion och ändring av polymerers storlek. Kovalenta tvärbindningar i nanogel uppnås via kemiska reaktioner som polymerisering av fria radikaler, bestrålning med hög intensitet och användning av enzymer. Utlösningens hastighet regleras via degradering. När läkemedelsmolekyler är bundna till polymerer i nanogelen via kovalenta tvärbindningar, sker degraderingen via enzymer eller olika lösningar. Det finns andra typer av bindningar som kan användas i nanogel för att reglera utlösningens hastighet, som till exempel fysiskt tvärbundna strukturer vilka kan uppnås via joniska interaktioner, kristallisering och vätebindningar. Frisättnings hastighet kan också regleras med fysiska stimuli som temperatur, ljus, elektricitet eller magnetiskt fält. Nanogel med fysiska tvärbindningar används oftare idag eftersom det har visat sig vara mindre toxiska (Kenawy *et al.* 2014 Lee & Yeo 2015).

Diskussion

Många farmaceutiska substanser har låg biotillgänglighet, låg halveringstid och orsakar bieffekter, vilka är relaterade med höga koncentrationer av specifika substanser vid varje tillfälle för administrering. Därför har utvecklingen av lipidbaserade nanocarriers som leveranssystem för terapeutiskt syfte genererat stor entusiasm. Nanocarriers har visat sig vara effektiva vid olika typer av sjukdomar, speciellt då det gäller cancerbehandling både *in vitro* och *in vivo*. Men det finns fortfarande många aspekter som kan förbättras; öka halveringstiden, minska behovet av antalet doseringar - vilket alltid kan anses positivt, speciellt för patienter som påbörjat en cancerbehandling. Öka biotillgängligheten till 100%, så att man inte ska behöva överskrida den minsta nödvändiga koncentrationen av ett läkemedel som erfordras. Öka specificiteten så att alla läkemedelsmolekyler som introduceras i kroppen kommer att agera mot målceller eller målvävnader. Det som är komplicerat i det här fallet är att hitta en balans mellan densiteten av ligander på ytan av nanocarriers och densiteten av molekyler som bildar ett skyddande hydrofilt skikt på ytan av NCs.

NCs kan också vara ett effektivt medel för att motverka antibiotikaresistens, genom att bryta ned bakterier med olika mekanismer samtidigt som till exempel inducerad oxidativ stress, metaljonfrisättning och icke-oxidativa mekanismer. För att resistens i bakterier som blir attackerade med NCs ska uppstå, måste simultana genmutationer i samma cell ske. Därför det är svårt för bakterier att bli resistent mot NCs (Wang L *et al.* 2017). På marknaden finns

redan läkemedel som använder nanocarriers som leveranssystem. Några exempel är Rapamune används som immunhämmande medel, Abelcet används mot svamp infektioner, Epaxal används mot hepatit A och Abraxane används mot bröstcancer (Zhang *et al.* 2008). Själv tycker jag att det är viktigt att fortsätta och fördjupa forskningen inom nanomedicin för att förbättra nanocarriers som leveranssystem. Eftersom populationen växer varje år, är det viktigt att hitta ett sätt att kunna tillverka stora kvantiteter av effektiva läkemedel till ett lågt pris för att kunna motverka många olika sjukdomar som till exempel cancer och malaria.

Referenser

- Blasi P, Giovagnoli S, Schoubben A, Ricci M, Rossi C. 2007. Solid lipid nanoparticles for targeted brain drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59: 454–477.
- Blasi P, Schoubben A, Traina G, Manfroni G, Barberini L, Alberti PF, Cirotto C, Ricci M. 2013. Lipid nanoparticles for brain targeting III. Long-term stability and in vivo toxicity. *International Journal of Pharmaceutics* 454: 316–323.
- Cieślak A, Wauthoz N, Nieto Orellana A, Lautram N, Béjaud J, Hureauux J, Lafleur M, Benoit J-P, Salomon CJ, Bastiat G. 2017. Stealth nanocarriers based sterosomes using PEG post-insertion process. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 115: 31–38.
- Cordon C, Piva M, Melo C, Pinhal M, Suarez ER. 2013. Nanoparticles as platforms of molecular delivery in diagnosis and therapy. *OA Cancer*, doi 10.13172/2053-3918-1-2-986.
- Das S, Chaudhury A. 2010a. Recent Advances in Lipid Nanoparticle Formulations with Solid Matrix for Oral Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech* 12: 62–76.
- Das S, Ng WK, Tan RBH. 2012. Are nanostructured lipid carriers (NLCs) better than solid lipid nanoparticles (SLNs): Development, characterizations and comparative evaluations of clotrimazole-loaded SLNs and NLCs? *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 47: 139–151.
- del Pozo-Rodríguez A, Delgado D, Solinís MÁ, Pedraz JL, Echevarría E, Rodríguez JM, Gascón AR. 2010. Solid lipid nanoparticles as potential tools for gene therapy: In vivo protein expression after intravenous administration. *International Journal of Pharmaceutics* 385: 157–162.
- Ding C, Li Z. 2017. A review of drug release mechanisms from nanocarrier systems. *Materials Science and Engineering: C* 76: 1440–1453.
- Ezzati Nazhad Dolatabadi J, Omid Y. 2016. Solid lipid-based nanocarriers as efficient targeted drug and gene delivery systems. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 77: 100–108.
- Gleiter H. 2000. Nanostructured materials: basic concepts and microstructure. *Acta Materialia* 48: 1–29.
- Hsu S-H, Wen C-J, Al-Suwayeh SA, Chang H-W, Yen T-C, Fang J-Y. 2010. Physicochemical characterization and in vivo bioluminescence imaging of nanostructured lipid carriers for targeting the brain: apomorphine as a model drug. *Nanotechnology* 21: 405101.
- Husseini GA, Rapoport NY, Christensen DA, Pruitt JD, Pitt WG. 2002. Kinetics of ultrasonic release of doxorubicin from pluronic P105 micelles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 24: 253–264.
- Jiang J, Tong X, Zhao Y. 2005. A New Design for Light-Breakable Polymer Micelles. *Journal of the American Chemical Society* 127: 8290–8291.

- Kenawy E-R, Kamoun EA, Mohy Eldin MS, El-Meligy MA. 2014. Physically crosslinked poly(vinyl alcohol)-hydroxyethyl starch blend hydrogel membranes: Synthesis and characterization for biomedical applications. *Arabian Journal of Chemistry* **7**: 372–380.
- Koudelka S, Mikulik R, Mašek J, Raška M, Turánek Knotigová P, Miller AD, Turánek J. 2016. Liposomal nanocarriers for plasminogen activators. *Journal of Controlled Release* **227**: 45–57.
- Kuang C, Sun Y, Li B, Fan R, Zhang J, Yao Y, He Z. 2017. Preparation and evaluation of duloxetine hydrochloride enteric-coated pellets with different enteric polymers. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* **12**: 216–226.
- Kumar P, Kim K-H, Bansal V, Kumar S, Dilbaghi N, Kim Y-H. 2017. Modern progress and future challenges in nanocarriers for probe applications. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **86**: 235–250.
- Lee JH, Yeo Y. 2015a. Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers. *Chemical Engineering Science* **125**: 75–84.
- Loftsson T. 2017. Drug solubilization by complexation. *International Journal of Pharmaceutics* **531**: 276–280.
- Lu Y, Low PS. 2002. Folate-mediated delivery of macromolecular anticancer therapeutic agents. *Advanced Drug Delivery Reviews* **54**: 675–693.
- Martins SM, Sarmiento B, Nunes C, Lúcio M, Reis S, Ferreira DC. 2013a. Brain targeting effect of camptothecin-loaded solid lipid nanoparticles in rat after intravenous administration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **85**: 488–502.
- Montana G, Bondi ML, Carrotta R, Picone P, Craparo EF, San Biagio PL, Giammona G, Di Carlo M. 2007. Employment of cationic solid-lipid nanoparticles as RNA carriers. *Bioconjugate Chemistry* **18**: 302–308.
- Mukherjee S, Ray S, Thakur RS. 2009. Solid Lipid Nanoparticles: A Modern Formulation Approach in Drug Delivery System. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* **71**: 349–358.
- Müller RH, Mäder K, Gohla S. 2000. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **50**: 161–177.
- Müller RH, Radtke M, Wissing SA. 2002. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. *International Journal of Pharmaceutics* **242**: 121–128.
- Pardeike J, Hommoss A, Müller RH. 2009. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *International Journal of Pharmaceutics* **366**: 170–184.
- Pardridge WM. 2009. Alzheimer's disease drug development and the problem of the blood-brain barrier. *Alzheimer's & Dementia* **5**: 427–432.
- Rapport N. 2007a. Physical stimuli-responsive polymeric micelles for anti-cancer drug delivery. *Progress in Polymer Science* **32**: 962–990.
- Strebhardt K, Ullrich A. 2008. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nature Reviews Cancer* **8**: 473.
- Torchilin VP. 2006. Multifunctional nanocarriers. *Advanced Drug Delivery Reviews* **58**: 1532–1555.
- Tuerk C, Gold L. 1990. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science (New York, NY)* **249**: 505–510.

- Wang AZ, Gu F, Zhang L, Chan JM, Radovic-Moreno A, Shaikh MR, Langer RS, Farokhzad OC. 2008a. Biofunctionalized Targeted Nanoparticles for Therapeutic Applications. *Expert opinion on biological therapy* **8**: 1063–1070.
- Wang L, Hu C, Shao L. 2017. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *International Journal of Nanomedicine* **12**: 1227–1249.
- Wang M, Thanou M. 2010a. Targeting nanoparticles to cancer. *Pharmacological Research* **62**: 90–99.
- Wang Y, Tu S, Pinchuk AN, Xiong MP. 2013. Active drug encapsulation and release kinetics from hydrogel-in-liposome nanoparticles. *Journal of Colloid and Interface Science* **406**: 247–255.
- Ying B, Campbell RB. 2014. Delivery of kinesin spindle protein targeting siRNA in solid lipid nanoparticles to cellular models of tumor vasculature. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **446**: 441–447.
- Yingchoncharoen P, Kalinowski DS, Richardson DR. 2016. Lipid-Based Drug Delivery Systems in Cancer Therapy: What Is Available and What Is Yet to Come. *Pharmacological Reviews* **68**: 701–787.
- Yoo HS, Park TG. 2001. Biodegradable polymeric micelles composed of doxorubicin conjugated PLGA–PEG block copolymer. *Journal of Controlled Release* **70**: 63–70.
- Yuba E, Harada A, Sakanishi Y, Watarai S, Kono K. 2013. A liposome-based antigen delivery system using pH-sensitive fusogenic polymers for cancer immunotherapy. *Biomaterials* **34**: 3042–3052.
- Zhang L, Gu FX, Chan JM, Wang AZ, Langer RS, Farokhzad OC. 2008. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **83**: 761–769.

[Nanocarriers som nytt läkemedelsadministrerings system]: etisk bilaga

Victor Malmsjö

Självständigt arbete i biologi 2017

Djurförsök i läkemedelsindustri

Behovet av nya läkemedel är stort och kommer att växa under de närmaste åren. Detta beror på en snabb populationstillväxt, samt ett stigande antal av individer som lider av cancer och andra problem som till exempel antibiotikaresistens. Nya läkemedel måste testas och innan de kan testas på människor i en klinisk provning, behöver de gå igenom olika steg som experiment *in vitro* och *in vivo*, vilka oftast är genom djurförsök. Eftersom vissa djur har ett DNA som i stor utsträckning liknar människans, kan djurförsök vara extremt hjälpsamt för att studera effekter av nya läkemedelsleveranssystem. Dock är frågan om djurförsöks moraliska legitimitet väldigt komplex. Bör man inducera sjukdomar i djur för att studera hur nanocarriers agerar som nytt läkemedelsleveranssystem?

I dagens läge har ingen modell visat sig vara mer precis och lik människor, när det gäller respons mot olika läkemedel, som hos djur. Man har kommit så långt när det gäller medicinteknik att det är möjligt att göra specifika tester *in vitro* och få samma resultat som man skulle fått ifall testet gjordes på djur. Men det finns inget lämpligt alternativ när det gäller tester som kräver levande organismer, så komplexa som hos människor. För att dra konkreta slutsatser om effektivitet och bieffekter av ett specifikt läkemedel, är det ett krav att man använder levande organismer med ett väl utvecklat cirkulationssystem och organ som liknar människans. Men å andra sidan tycker många personer tycker att det är omoraliskt att behandla djur som objekt och att de, precis som människor, har rätt att leva sina liv till fullo och utan lidande. Enligt Humane Society International, blir många djur som används för djurförsök blir utsatta för tvångsmatning, tvingad inandning, mat och vattenbrist under långa perioder. Andra poängterar att det också är oetiskt att låta djur lida på grund av onödiga försök, som till exempel Draize irritationstest, vilket används för att testa irritationsförmåga av skönhetsprodukter. Argument mot djurförsök är välgrundade eftersom vi lever i ett samhälle där vi dagligen kämpar för att alla liv ska vara lika värda och varför skulle djurens liv vara annorlunda?

Personligen är jag emot användandet av djur för att testa nya läkemedel som inte är livsviktiga och tycker att det är dags att satsa mer pengar och resurser på att komma fram med nya och bättre *in vitro* metoder som skulle kunna användas för att testa nya substanser istället för djur.

Forskningsetik

I mitt arbete har jag använt mig av vetenskapliga artiklar från PubMed och ScienceDirect. De flesta artiklar som har använts har blivit tryckta i tidskrifter eller journaler som är inriktade på medicin och cancerbehandling. I mitt arbete har jag försökt att ge ett brett perspektiv på nanocarriers och försökt att ge en opartisk bedömning av alla nackdelar och fördelar som finns. Källor har angetts i texten där fakta presenteras. Har försökt ge en överblick om hur läget ser ut idag och hur jag tror att framtiden kommer att se ut.