

# Farmaceutska industrija s aktivnostima u području razvoja i proizvodnje nanolijekova

---

**Baković, Miro**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:008839>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Miro Baković**

**Farmaceutska industrija s aktivnostima u  
području razvoja i proizvodnje nanolijekova**

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmaceutika 1 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.

# SADRŽAJ

|           |                                                                                          |           |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>UVOD .....</b>                                                                        | <b>1</b>  |
| 1.1.      | PRIMJENA NANOTEHNOLOGIJE U FARMACIJI I MEDICINI .....                                    | 1         |
| 1.1.1.    | Terapijski nanosustavi .....                                                             | 3         |
| 1.1.2.    | Polimerni terapeutici .....                                                              | 5         |
| 1.1.3.    | Kontrastna sredstva <i>in vivo</i> .....                                                 | 7         |
| 1.1.4.    | Dijagnostička sredstva <i>in vitro</i> .....                                             | 8         |
| 1.1.5.    | Biomaterijali .....                                                                      | 9         |
| 1.1.6.    | Implantati .....                                                                         | 10        |
| 1.1.7.    | Kozmetički nanosustavi .....                                                             | 12        |
| 1.2.      | ISTRAŽIVANJE I RAZVOJ NANOTEHNOLOŠKIH PROIZVODA ZA PRIMJENU U FARMACIJI I MEDICINI ..... | 16        |
| 1.2.1.    | Publikacije .....                                                                        | 17        |
| 1.2.2.    | Patenti .....                                                                            | 18        |
| 1.3.      | INDUSTRIJSKI ASPEKTI NANOTEHNOLOŠKIH PROIZVODA ZA PRIMJENU U FARMACIJI I MEDICINI .....  | 19        |
| 1.3.1.    | Poslovni modeli i struktura industrije .....                                             | 19        |
| 1.3.2.    | Tržište .....                                                                            | 20        |
| <b>2.</b> | <b>OBRAZLOŽENJE TEME .....</b>                                                           | <b>21</b> |
| <b>3.</b> | <b>MATERIJALI I METODE .....</b>                                                         | <b>22</b> |
| <b>4.</b> | <b>REZULTATI I RASPRAVA .....</b>                                                        | <b>23</b> |
| 4.1.      | REZULTATI .....                                                                          | 23        |

|                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1.1. Pregledni prikaz tvrtke Genzyme .....                              | 23        |
| 4.1.2. Pregledni prikaz tvrtke Sigma tau .....                            | 24        |
| 4.1.3. Pregledni prikaz tvrtke Roche .....                                | 25        |
| 4.1.4. Pregledni prikaz tvrtke Almac .....                                | 26        |
| 4.1.5. Pregledni prikaz tvrtke Gp pharm .....                             | 26        |
| 4.1.6. Pregledni prikaz tvrtke TEVA .....                                 | 27        |
| 4.1.7. Pregledni prikaz tvrtke Corden pharma .....                        | 28        |
| 4.1.8. Pregledni prikaz tvrtke B Braun .....                              | 28        |
| 4.1.9. Pregledni prikaz tvrtke Crucell .....                              | 29        |
| 4.1.10. Pregledni prikaz tvrtke Aventis (dio tvrtke Sanofi-Aventis) ..... | 29        |
| 4.1.11. Pregledni prikaz tvrtke Vifor .....                               | 30        |
| 4.1.12. Pregledni prikaz tvrtke Pharmacosmos .....                        | 30        |
| 4.1.13. Pregledni prikaz tvrtke Skyepharma .....                          | 31        |
| 4.1.14. Pregledni prikaz tvrtke QLT .....                                 | 34        |
| 4.1.15. Pregledni prikaz tvrtke Onxeo .....                               | 35        |
| 4.1.16. Pregledni prikaz tvrtke Biofrontera .....                         | 37        |
| 4.1.17. Pregledni prikaz tvrtke Liposome pharma .....                     | 38        |
| 4.1.18. Pregledni prikaz tvrtke Celgene .....                             | 39        |
| 4.2. RASPRAVA .....                                                       | 40        |
| <b>5. ZAKLJUČAK .....</b>                                                 | <b>42</b> |
| <b>6. LITERATURA .....</b>                                                | <b>43</b> |
| <b>7. SAŽETAK / SUMMARY .....</b>                                         | <b>52</b> |

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

# 1. UVOD

## 1.1. Primjena nanotehnologije u farmaciji i medicini

Postoje mnogi načini za definiranje nanomedicine, a definicija Europske tehnološke platforme o nanomedicini glasi: "Nanomedicina je primjena nanotehnologije u zdravlju. Iskorištava poboljšana i često nova fizička, kemijska i biološka svojstva materijala u nanometarskom rasponu dimenzija. U suprotnosti s često korištenim ograničenjima nanomedicinskog područja na raspon veličina 1-100 nm, suvremeni razvoj nanotehnoloških sustava obuhvaća raspon dimenzija 1-1000 nm.

Cilj nanomedicine može biti šire definiran kao opsežno nadgledanje, kontrola, izgradnja, obnova, zaštita i poboljšanje bioloških sustava ljudskog organizma, polazeći od molekularne razine primjenom projektiranih uređaja i nanostrukture s ciljem postizanja različitih biomedicinskih unaprijeđenja. Produkti nanotehnološkog razvoja mogu se uključiti u mikro-uređaje (koji imaju makro sučelje) ili u biološki okoliš. Fokus je uvijek na nanointerakcijama unutar okvira rada većeg uređaja ili izravno unutar sistema na razini staničnih organela.

Iako se izraz nanomedicina široko upotrebljava već nekoliko godina, pravilniji naziv je nanotehnologijom potpomognuta medicina u različitim područjima medicine poput dijagnostike, terapije ili monitoringa.

Nadalje nanomedicina je više akademski pojam nego industrijski.

Glavna područja primjene nanomedicine su:

- (i) dostava farmaceutika,
- (ii) *in vitro*, *on vivo* i *in vivo* dijagnostika, uključujući snimanje,
- (iii) regenerativna medicina i
- (iv) implantacijski uređaji (Boisseau i Loubaton, 2011).

Određene su fizičke zakonitosti promijenjene u nanometarskom području dimenzija i mogu imati dvojaku ulogu:

- omjer površina/volumen čestica postaje veoma velik pri smanjenju veličine čestica te stoga nanočestice imaju veliku površinu prikladnu za kemijske interakcije s biomolekulama.

Nadalje vrijeme biokemijskih reakcija je mnogo kraće i prema tome analitički uređaji su brži i više osjetljivi;

- jako mali osjetni dijelovi analitičkih uređaja s nano stupovima, nano perlama mogu se iskoristiti za minijaturizaciju uređaja. Manji uređaji omogućuju smanjenu invazivnost i mogu se implantirati u ljudsko tijelo;

- još jedna prednost ultra minijaturizacije osjetnih dijelova na ultra maloj veličini bioloških uzoraka potrebnih za mjerenje. Ovo postaje ključna značajka za analiziranje uzoraka vrlo malih udjela analita poput nekih biopsija;

- mjerenje malih koncentracija bioloških molekula poput nekih biomarkera u velikim uzorcima poput kapljica krvi zahtijevaju preliminarne korake za ukoncentriravanje ovih molekula. Općenito biološki uzorci poput urina, krvi, znoja ili suza su mikrometarski, stoga je potrebno nekoliko koraka obrade uzorka;

- viskoznost postaje više efektivna na nanorazini. Interakcije s kapilarnim zidom postaju važne i učinak viskoznosti dominira nad gravitacijom. Posljedica je da su nanofluidi kompleksniji od mikrofluida (Boisseau i Loubaton, 2011).

Prvi rezultati povezani s razvojem nanomedicine mogu se identificirati u kasnim 1960-tim godinama u ETH u Zurich-u, a nedavni su napretci u vidu manipulacije atoma i molekula potakli razvoj nanotehnologije. Ovo je vodilo do postupnog povećanja istraživačkih aktivnosti na ovom području tijekom prošlog desetljeća (2000. godine). Nanotehnologija se intenzivno razvija s oko 3 milijarde eura uložених u istraživanje i razvoj u 2004. godini na globalnoj razini. Očekuje se kako će primjena nanobiotehnoloških tehnika u medicini donijeti značajan napredak u dijagnozi i liječenju bolesti.

Cjelokupna slika od vrhunskih istraživačkih i komercijalnih aktivnosti u Europi nedostaje. Nadalje, da se omogući iskorištavanje nanobiotehnologije i proaktivni pristup povećanju europske kompetitivnosti, informacije su potrebne za budući smjer nanobiotehnoloških primjena i na mogućim pokretačima i barijerama za njihov razvoj (Boisseau i Loubaton, 2011).

### **1.1.1. Terapijski nanosustavi**

Napredni sustavi dostave lijekova - terapijski nanosustavi ciljaju na poboljšanje bioraspoloživosti i farmakokinetike lijekova i kako bi zamijenili neinvazivne načine primjene. Primjeri terapijskih sustava su formulacije kontroliranog oslobađanja ili pulmonarni oblici doziranja proteina, poput inzulina. Terapijski nanosustavi su suvremenih farmaceutskih oblika lijekova koji se sastoje od nosača lijeka s veličinom manjom od jednog mikrometra i uglavnom manjom od 200 nm. Primjeri za ovo su liposomi, nanosuspencije, polimerne nanočestice, dendrimeri, fulereni, ugljikove nanocijevi i anorganske nanočestice. Istraživanje i razvoj nekih od ovih sustava poput liposoma počeo je već u 1960-ima. Dendrimeri, fulereni i ugljikove nanocijevi počinju se razvijati od nedavno (Etheridge i sur., 2013).

Liposomi su sferične nanovezikule građene od fosfolipidnog dvosloja koji okružuje hidrofilnu jezgru s lijekom ili je hidrofobni lijek uklopljen fosfolipidni dvosloj. Trenutno je 11 lijekova koji se osnivaju na tehnologiji liposoma na tržištu Europske unije i oko 30 u kliničkim ispitivanjima (Hafner i sur., 2014; Vanić i sur., 2014).

Nanosuspencije su disperzije nanočestica lijeka, koje su stabilizirane surfaktantom. Smanjujući veličinu čestice lijeka na oko 10 do 100 nm topljivost hidrofobnog lijeka može se značajno povećati. Ova tehnologija je od velikog interesa jer oko 40% lijekova u razvoju su slabo topljivi u vodi i zbog toga se ne mogu primjenjivati. Sada postoje 5 lijekova na tržištu i više od 10 lijekova u kliničkim ispitivanjima koji su oblikovani s tehnologijom nanokristala (Hafner i sur., 2014; Moschwitzter, 2013).

Polimerne nanočestice su ili čvrste čestice nanometarske veličine ili kapsule koje se sastoje od prirodnih ili sintetskih polimera i u koje je lijek uklopljen (Hafner i sur., 2011). Istražuju se kao sustavi dostave lijeka za specifično ciljanje na mjestu tumora i za prijenos lijekova kroz biološke barijere, posebno krvno moždanu barijeru (Moghimi i Farhangrazi, 2014).

Virosomi su lijekovi ili terapijski nanosustavi dostave cjepiva sastavljeni od viralnih membrana koji su rekonstruirani s virusnim lipidom i proteinom dopuštajući fuziju s ciljnim stanicama. Proizvodnja virosoma uključuje solubilizaciju detergentskim sredstvom influenza virusa i daljnu rekonstituciju s dva glikoproteina ovojnice influence, hemaglutininom i neuraminidazom. Ovi glikoproteini imaju značajnu ulogu u strukturnoj stabilizaciji, homogenizaciji, ciljanju, receptorom posredovanu endocitozu i endosomalni izlaz nakon endocitoze (Hafner i sur., 2014).

Pojam „polimerni terapeutici“ obuhvaća obitelj spojeva i tehnologije dostave lijekova koje koriste hidrofilne polimera kao osnovnu sastavnicu jezgre. Pojam uključuje polimerne lijekove, polimer-lijek konjugate, polimer-protein konjugate, polimerne micelle, polimerne ne-virusne vektore i dendrimere. Polimer-protein konjugati koriste polietilenglikol (PEG) kao polimerni sastojak i trenutno su najnaprednija skupina polimernih terapeutika. Razvijeni su s ciljem prevladavanja ograničenja peptidnih, proteinskih i lijekova temeljenih na antitijelima poput kratkog vremena polueliminacije u plazmi, slabe stabilnosti i imunogenosti (Duncan, 2011). Oko 15 polimer-protein konjugata su trenutno u kliničkim ispitivanjima, 7 ih je odobrenu za primjenu na području Europske unije (Hafner i sur., 2014).

Nanočestice za gensku dostavu uključuju virusi koji su posebno učinkoviti genski vektori korišteni u više od 70% kliničkih ispitivanja genske terapije. Ali, postoji nekoliko zabrinutosti oko upotrebe virusa poput toksičnosti i njihovog potencijala za stvaranje jakog imunog podražaja. Ne-virusni dostavni sustavi mogu riješiti neke od ovih problema i izranjaju kao pogodne zamjene za virusne vektore. Polimerni dostavni sustavi i liposomalni dostavni sustavi se koriste kao nanotehnološki bazirani ne-virusni genski vektori (Lovrić i sur., 2012).

Dendrimeri su drvolike razgranate polimerne molekule koje se ponašaju kao lijekovi ako sadrže određenu kemijsku funkcionalnost. Dendrimeri se vide kao visoko obećavajuće nano molekule za farmaceutsku primjenu zbog veličine i površinske funkcionalnosti. Stoga se dendrimeri mogu potencijalno prilagoditi za optimalnu aktivnost, način djelovanja, farmakokinetički profil, biokompatibilnost i stabilnost (Kesharwani i sur., 2014).

Fulereni su šuplje sferične molekule sastavljene isključivo od atoma ugljika. Fulereni mogu vrlo učinkovito vezati inaktivne radikale koji igraju ulogu u razvoju bolesti središnjeg živčanog sustava i kardiovaskularnih bolesti. Zato što fulereni uklanjaju radikale mnogo učinkovitije od drugih medicinskih antioksidansa postoje nade da mogu biti upotrebljeni kao aktivne strukture jezgre nove klase izrazito efikasnih lijekova za liječenje bolesti uzrokovanih radikalima (Naffakh i sur., 2013).

Magnetske nanočestice u staničnoj terapiji spojene s antitijelima dodane su u krvi ili uzorke koštane srži koji sadrže ciljanje odrasle matične stanice. Magnetske čestice vežu se na ciljane stanice, koje se zatim mogu uzeti natrag koristeći magnet. Ova tehnika je korištena u staničnoj terapiji za izolaciju odraslih matičnih stanica koje se zatim retransplantiraju u pacijenta. Ove stanične terapije primjenjuju se diljem svijeta u bolnicama i sveučilišnim klinikama na

zasebnim slučajevima, poduprijeti od strane osiguravajućih društava za pojedine bolesti poput leukemije i bolesti srca (Sun i sur., 2008).

U magnetskoj hipertermiji superparamagnetske nanočestice željezovog oksida koriste se za hipertermijski tretman tumora. Procedura uključuje selektivnu koncentraciju magnetskih nanočestica u tumorskim stanicama koristeći njihov jedinstveni metabolizam. Temeljeni na aminosilanskom omotaču, nanočestice željezovog oksida prenose se u tumorske stanice mnogo brže nego u zdrave stanice pa su nanočestice željeza koncentriranije u tumorskim stanicama. Primjenjujući magnetsko polje čestice se zagriju preko 41°C i unište tumorske stanice (Laurent i sur., 2011).

Nanočestice zlata apsorbiraju infracrveno svjetlo u području valnih duljina za koje je ljudsko tkivo transparentno. Za tretman raka nanočestice zlata konjugirane su na antitijela ili druge proteine radi osiguravanja mehanizma ciljanja čestica do specifičnih stanica ili tkiva. Ozračujući tkivo s vanjskim infracrvenim laserom omotači se ugriju i temperatura se poveća do 55°C te se tumorske stanice unište (Vigderman i Zubarev, 2013).

### **1.1.2. Polimerni terapeutici**

Rani produkti su razvijeni kao antitumorski agensi, ali je uslijedio razvoj proizvoda za niz bolesti i drukčije načine primjene, odnedavno kao PEGilirani – anti – TNF za reumatoidni artritis i PEG-aptamer za senilnu makularnu degeneraciju. Novi koncepti polimernih terapeutika nastavljaju se pojavljivati sa sve većim brojem konjugata koji ulaze u klinički razvoj, primjerice PEGilirani –aptameri i polimer-bazni siRNA terapijski sustavi.

Medicina, stanična biologija i farmaceutske znanosti počeli su dizajnirati biološki aktivne polimerne lijekove, polimerne lijekove i polimer-protein konjugate, blok kopolimer polimerne micelle na koje je lijek kovalentno vezan i poliplekse (sadržavaju kovalentne spojnice) razvijene kao neviralne vektore za genski/male interferirajuće ribosomske nukleinske kiseline (siRNA) dostavu.

Iako su polimerni terapeutici u početku razvijeni kao parenteralno primjenjeni lijekovi za terapiju tumora prvi dokazi su izazvali širenje terapijskih ciljeva i načina primjene (oralni polimerni sekvstranti, topikalni mikrobiocidni agensi i za promociju tkivne regeneracije). Tipični polimerni konjugati imaju minimalno tročlani dizajn: polimer, poveznicu djelatnu tvar (lijek ili protein). Treba napomenuti da polimerna arhitektura uključuje linearne, razgranate, hiperrazgranate i dendritične oblike. Svi polimeri i konjugati imaju dinamični 3D oblik koji je

više ili manje fleksibilan ovisno o njihovoj kemiji. Dendrimeri se često nazivaju nanočesticama ili nanouređajima.

Upotreba PEG s različitim proteinima, drukčijom kemijom konjugacije, molekulskom masom i strukturom ima značajan utjecaj na farmakokinetički profil i biološku aktivnost primjećenu kod pacijenata. Kako bi razumjeli pravu vrijednost bilo kojeg polimernog terapeutika važno je znati precizno njegove fizičko-kemijske značajke i čistoću sastojaka korištenih u biološkim ispitivanjima.

Tehnike korištene za izradu polimer-protein i polimer-peptid konjugata postaju sve naprednije i uključuju kemijske i enzimski posredovane reakcije konjugacije kao i rekombinantne tehnike. XTEN pristup koristi rekombinantni pristup kako bi vezao polipeptid određene dužine na protein, a njegova dužina mu omogućava krojenje farmakokinetike konjugata u uvjetima *in vivo*. XTEN ima prednost nasuprot PEGilaciji, npr. homogeni produkt i potpuna biorazgradivost. Važno je smanjiti antigenost izrađenih polipeptida i konjugata. Razvijen je novi pristup zvan polimer-maskiranje-demaskiranje proteinska terapija. Pristup koristi multifunkcionalni, biorazgradivi polimer s ciljem oblaganja proteina i tako maskira bioaktivnost, smanjuje toksičnost i štiti od prerane proteolitičke inaktivacije. Lokalno potaknuta polimerna degradacija, na primjer korištenjem alfa-amilaze za dekstrin i hijaluronidaze za hijaluronsku kiselinu omogućava vremenski ovisno proteinsko demaskiranje, koje rezultira obnavljanjem bioaktivnosti na mjestu primjene (*in situ*).

Mnogi tretmani uključuju primjenu više lijekova u kombinaciji kako bi stimulirali više različitih farmakoloških ciljeva i tako poboljšali djelotvornost. Rastući broj lijekova-konjugata i protein-konjugata klinički se ispituju u kombinacijama lijekova primjerice PEG-alfa-interferon i ribavirin. Koristiti jedan polimer kako nosača više lijekova je uzbudljiva ideja koja je dobila potvrdu antitumorskoj terapiji.

Ovo je plodno područje za istraživanje s rastućim brojem konjugata za kombiniranu terapiju. Rastući broj multifunkcionalnih sustava koji se osnivaju na polimerima i koji su dizajnirani za prijenos lijeka i kao reporteri za vizualizaciju opisani su u literaturi. Primjerice, PGA multifunkcionalni konjugat kopolimer konjugate koji uključuju kombiniranu terapiju s gama zračenjem.

Značajan je broj ispitivanja usmjeren na nove kliničke indikacije za konjugate koji su već odobreni na osnovu drugog kliničkog ispitivanja, a temelje se na novoj kombinaciji lijeka i

odobrenog polimernog terapeutika. Iako su rani polimerni terapeutici s ciljem liječenja bolesti koje ugrožavaju život gdje je prihvatljiviji omjer rizika i koristi primjen lijeka, sad se interes usmjerava na kronične i onesposobljavajuće bolesti starije populacije.

Baza podataka vezana za polimere osigurava identifikaciju specifičnih biomarkera za polimerne terapeutike, a s konačnim ciljem unaprijeđenja ishoda liječenja. PEGilirani proteini, antitijela i najnoviji aptameri su naročito uspješni u razvoju klinički važnih polimernih terapeutika (Duncan, 2014; Markovsky i sur., 2012; Duncan, 2011).

### **1.1.3. *In vivo* kontrastna sredstva**

Razvoj nanotehnoloških sredstava vizualizacije počeo je u 1990-im godinama. Ovaj novi dijagnostički pristup naziva se molekularna dijagnostika i cilja na dijagnosticiranje bolesti na molekularnoj razini prije razvoja simptoma. *In vivo* vizualizacija cilja na molekularnu dijagnostiku koristeći konvencionalne tehnologije poput ultrazvuka, magnetske rezonance, nuklearne i optičke vizualizacije. S ciljem korištenja takvih tehnika na molekularnoj razini potrebna su specijalna kontrastna sredstva i instrumentacija, uključujući prikladne računalne programe za analizu podataka. U području *in vivo* dijagnostike nanotehnologija će najvjerojatnije imati najveći utjecaj na molekularnu vizualizaciju, pošto se kontrastna sredstva moraju dizajnirati i optimizirati na nanorazini kako bi efikasno ciljale molekularne markere bolesti.

Pošto su molekularne sastavnice patoloških procesa premale kako bi se vidjele direktno preko MR, moraju se vizualizirati koristeći osjetljiva kontrastna sredstva koja ciljaju mjesto te se nakupljaju na patološkom mjestu. Nanočestični sustavi pokazali su se kao najuspješnija molekularna MR kontrastna sredstva. Primjerice, nanočestice željezovog oksida koriste se kao kontrastna sredstva koja se pasivno nakupljaju u jetri, slezeni ili limfnim čvorovima ovisno o veličini. Nadalje, nanočestice s izrazito velikim udjelom iona gadolinija razvijene su kako bi stvorile paramagnetska kontrastna sredstva, koja ciljaju specifična tkiva preko liganada - protutijela.

U nuklearnom vizualiziranju radionuklidna kontrastna sredstva uvode se u tijelo pacijenta. Raspodjela radionuklidnih kontrastnih sredstava u pojedinom organu ovisi o njihovom metabolizmu, stoga kontrastna sredstva omogućuju vizualizaciju fizioloških procesa. Nijedno od 12 odobrenih nuklearnih sredstava za vizualizaciju nije temeljeno na nanotehnologiji.

Ultrazvuk ima važnu ulogu u pružanju morfoloških informacija u vezi tkiva i organa. Trenutno mali broj publikacija opisuje mehanizam ultrazvučnih kontrastnih sredstava i još nijedno takvo sredstvo nije u kliničkim ispitivanjima.

Najplodnija nanotehnološka optička kontrastna sredstva su kvantne točke. Kvantne točke se koriste za vizualizaciju transdukcije stanične signalizacije tumorskih markera i tumora u životinjama. Istraživači smatraju da tehnologija kvantnih točaka ima veliki potencijal za medicinsku *in vivo* vizualizaciju. Glavni nedostatak kvantnih točaka je visoka toksičnost poluvodičkih materijala korištenih za njihovu izradu.

MR i ultrazvučne metode će vjerojatno najviše profitirati od nanotehnologije. S obzirom na MR, nanotehnologija je važna zbog nekoliko razloga:

- a) nanočestice željezovog oksida su superparamagnetske i daju izrazito jaki kontrast;
- b) mijenjajući veličinu i površinska svojstva čestica s uklopljenim kontrastnim sredstvom, vrijeme polueliminacije u plazmi moguće je kontrolirati i postići pasivno ciljanje organa;
- c) za vizualizaciju molekularnih meta kontrastnim sredstvima koja zadrže gadolinij, gadolinij se mora koncentrirati na ciljanu strukturu kako bi pojačao kontrast i ovo se može ostvariti nanočesticama ili molekularnim strukturama koja sadrže desetke tisuća gadolinijevih iona (Lee i sur., 2015; Schleich i sur., 2015; Rizzo i sur., 2013).

#### **1.1.4. *In vitro* dijagnostička sredstva**

Primjena nanotehnologije može se u širem smislu podijeliti na dva glavna pristupa: 1) upotreba nanočestica kao markera za biomolekule i 2) nove senzorske platforme koje koriste nanomaterijale, poput ugljikovih nanocijevi, lateralnih nanostrukture ili površinskih nanoslojeva.

Fluorescentno obilježene nanočestice služe kao nezamjenjivi alat za detekciju patogena, dijagnozu raka ili genetska testiranja. Znanstvenici istražuju zadnjih desetak godina anorganske fluorescentne nanočestice kao alternativu, poput poluvodičkih nanočestica, rezonantnog svjetla koje raspršuje zlatne obilježivače ili nanočestica s rijetkim metalima, a s ciljem:

- povećanja osjetljivosti;
- omogućavanja analize više analita;

-razvijanja jeftinijih koncepata mjerenja;

-omogućavanja industrijskog mjera proizvodnje.

Najčešći oblik medicinske upotrebe nanočestica su brzi testovi poput testa za trudnoću u kojem zlatne nanočestice koriste kao bojajući markeri još od 1980. godine. Još jedan važan tip nanočestica su kvantne točke koje se uspješno koriste u istraživanjima stanične biologije, a određene farmaceutske kompanije nastoje ih razviti za primjenu u kliničkim dijagnostičkim pretragama. Primjena superparamagnetskih nanočestica željezovog oksida postala je okosnica za magnetsko odvajanje, poput sortiranja stanica, ekstrakcije nukleinskih kiselina/pročišćavanja i bakterijske detekcije (Wang i Chen, 2011; Campolongo i sur., 2010; Azzazy i sur., 2007).

Nanotehnološki senzori su danas, s komercijalnog stajališta, biočipovi s nanotehnološkom elektronskom detekcijom koji dopuštaju detekciju procesa vezanja direktno kroz elektrode, izbjegavajući potrebu za kompliciranim optičkim instrumentima. Očekuje se da će elektronska detekcija biti superiornija od optičkih sistema s obzirom na robustnost i troškove proizvodnje (Krishnamoorthy, 2015).

Nanozrake, nanožičani senzori, površinski plasmonske rezonantni senzori i konzolni senzori su sve nano senzorski principi koji su još u ranoj fazi razvoja i trenutno nalaze primjenu samo u biomedicinskim istraživanjima (Zhang and Ning, 2012; He i sur., 2008).

#### **1.1.5. Biomaterijali**

Iako je područje implantacijske tehnologije vrlo raznoliko postoje načini za primjenu nanotehnologije u ovom području, a s ciljem poboljšanja značajki implantata. Glavna područja primjene nanotehnologije su tvrdi implantanti tkiva, materijali za nadomještanje kostiju, dentalni ispuni i kompozitni materijali, meki implantanti tkiva i antibiotski materijali.

Za integraciju tvrdih implantanta u okolno tkivo važno je stanično prepoznavanje površine implantanta. Pošto je kost sastavljena od konstitutivnih nanostrukture vjeruje se da će nanofazni materijali s konstitutivnim obilježjima manjim od 100 nm, omogućiti preciznu kontrolu stanične interakcije s implantantom. Istraživači i farmaceutske kompanije trenutno rade na specijalnim oblogama i nanofaznim materijalima za implantante koji popravljaju staničnu adheziju implantanta. Nanokristalne strukture su isto razvijene kako bi se izbjeglo nastajanje ostataka u vezivnim komponentama koji smanjuju vrijeme života implantanta uzrokujući smrt stanica kosti.

Trenutni materijali za nadomještanje kostiju pokazuju dobru biokompatibilnost, ali je njihova razgradnja jako spora. Od kraja 1990-ih više istraživačkih projekata bilo je usmjereno na ispitivanje nanokristalnih koštanih cementa s ciljem razvoja cementa koji je sličniji kosti s poboljšanim mehaničkim svojstvima i većom funkcionalnošću.

Nanočestice su dodane dentalnim ispunima i kompozitnim materijalima kako bi se smanjilo polimerizacijsko skupljanje i poboljšala svojstva biokompatibilnosti i otpornosti na trošenje. Nadalje, takozvani nanofilteri mogu pridonijeti povećanju modula elastičnosti ili popraviti optička svojstva dentalnih ispuna i kompozitnih materijala (Zhou i sur., 2015; Tejero i sur., 2014; Treccani i sur., 2013; Dorozhkin, 2010).

Primjena nanotehnologije u području implantanata mekih tkiva je još u ranoj fazi razvoja. Nanotehnologija se koristi u razvoju:

- a) obloga ili strukturiranih površina za povećanje biokompatibilnosti stenta ili katetera; obloge s funkcijom dostave lijeka razvijene su za smanjenje restenoze stenta;
- b) nanopodloga u tkivnom inženjerstvu s ciljem oponašanja prirodnog okruženja stanica. Ovo podrazumijeva pristupe poput "skela" s nanotopografskim uzorcima podloga i nanovlaknastim skelama; pore matrice nanovlakana i prikladna mehanička svojstva čine ih idealnim kandidatima za razvoj podloga koje se mogu prilagoditi uvjetima specifičnog rasta tkiva;
- c) nanotehnoloških membrana za staničnu terapiju, za zaštitu transplantiranih stranih stanica od imunog sustava domaćina. Takve membrane s nanoporama isključuju prolazak velikih molekula poput protutijela, ali dopuštaju prolaz malih molekula poput nutrijenata ili hormona (Ma i sur., 2007; Rezwan i sur., 2006).

Antiseptička svojstva srebra poznata su i korištena već duže vrijeme. Pripravom nanočestica srebra moguće je poboljšati antibiotski učinak srebra za koji je potrebna manja doza srebra u odnosu na sirovinu konvencionalno raspona veličina čestica. Nanočestice srebra mogu se koristiti kao antibakterijski oblozi za implantante katetere, zavoje rana i medicinske instrumente (Guzman i sur., 2012).

#### **1.1.6. Implantati**

Aktivni implatanti su definirani kao implatanti s aktivnom elektroničkom funkcijom poput neuralnih proteza i implatacijskih elektroničkih uređaja za dostavu lijekova. Primjeri za neuralne proteze uključuju retinalne i kohlearne implatante, pacemakere, stimulatore mjehura

i moždane implantante za pomoć pacijentima s Parkinsonovom bolesti. Trenutno, nanotehnologija ne igra ključnu ulogu u razvoju aktivnih implantanata, ali već postoje neki primjeri za primjenu nanostrukturnih materijala za specifične komponente aktivnih implantanata.

Retinalni implantati se koriste kod najčešćih degenerativnih bolesti retinalne makularne degeneracije i retinalne pigmentoze. Bolesti oba oka uzrokuju destrukciju čunjića i štapića smještenih u retini čineći retinu neosjetljivu na svjetlo. Ključni element retinalnih implantata je čip koji nadomješta funkciju čunjića i štapića i električki stimulira ganglijske stanice. Čip ili transformira nadolazeće svjetlo u električne impulse ili prima signal od minijature digitalne kamere smještene na pacijentovim naočalima. Nanotehnologija je korištena za proizvodnju elektroda i za razvoj biokompatibilnog kućišta za implantante.

Kohlearni implantati se koriste kod duboke naglušnosti koja je uzrokovana gubitkom senzornih stanica u tekućinom napunjenom, pužolikom unutrašnjem uhu koja prevodi zvučne valove u električne impulse, a koji se prenose do središnjeg živčanog sustava. Nanotehnologija se može koristiti u budućnosti za poboljšanje biokompatibilnosti kućišta kohlearnih implantanata ili za dodavanje funkcije dostave lijeka implantatima koji podupiru proces liječenja tkiva ili sprečavaju infekcije poslije kirurškog umetanja implantata.

Srčani implantati se koriste u slučaju kada je prirodni pacemaker srca disfunkcionalan i kada su signali koje šalje nepravilni. Jedini primjer nanotehnoloških komponenti pacemakera su elektrode s nanostrukturnom oblogom koja poboljšava međudjelovanja elektroda-tkivo i time električnu osjetljivost. Nanotehnologija je malog potencijala u ovom području u smislu poboljšanja tehnologije pacemakera ili defibrilatora.

Mikročipovi za dostavu lijekova su razvijeni s ciljem precizne kontrole oslobađanja doze lijeka tijekom nekoliko mjeseci ili godina. Mikročipovi bi mogli koristiti nanotehnologiju za dizajniranje određenih komponenata. Trenutno nema mikročipova za dostavu lijekova na tržištu.

Obloženi implantati koji neće kolidirati s MR pretragama bit će od velike koristi jer se trenutno MR ne može primijeniti za milijune pacijenata s ugrađenim implantatima, poput pacemakera ili moždanih elektroda, zato što skeneri mogu opasno zagrijati metalne dijelove implantanata. Za sada ova vrsta nanotehnologije još nije dovoljno istražena te nije od veće važnosti (Volker i sur., 2008).

### **1.1.7. Kozmetički nanosustavi**

Kozmetička industrija se ponekad čini kao rani korisnik novih tehnologija i inovativni proizvodi su prvo uvedeni na kozmetičko tržište prije kliničke upotrebe. Kao prvi primjerje uvođenje liposomskih losiona protiv starenja (Capture<sup>®</sup>, Christian Dior, 1986) prije nego li su prvi liposomski lijekovi došli na tržište (Wu i Guy, 2009).

Glavne prednosti korištenja nanočestica kao nosača pri oblikovanju dermatokozmetičkih pripravaka su:

- poboljšana dermalna bioraspoloživost kozmeceutika u određenom sloju kože,
- optimalno iskorištenje skupih kozmeceutika
- poboljšana stabilnost kozmeceutika
- kontrolirano oslobađanje kozmeceutika sa smanjenom mogućnosti iritacije kože,
- olakšano nanošenje i uklanjanje dermatokozmetičkog pripravka.

Nanočestice s uklopljenim kozmeceuticima za dermalnu primjenu moraju se zadržati na ili unutar pojedinih slojeva kože bez sistemskog učinka kako se ne bi prešla granica dermatokozmetičkog i transdermalnog ljekovitog pripravka. Priprava inovativnih oblika za dermalnu primjenu kozmeceutika uključuje uklapanje kozmeceutika u nanočestice te s tim povezane izazove povećanja učinkovitosti uklapanja i postizanja zadovoljavajuće stabilnosti nanočestica u konačnom obliku s ciljem primjerenog roka valjanosti konačnog oblika (Pepić i sur., 2012).

U današnje vrijeme najčešći nanosustav s uklopljenim kozmeceutikom su liposomi. Većina komercijalno dostupnih liposoma za kozmetičku primjenu su proizvedeni od lecitina, smjese fosfolipida i triglicerida koji su izolirani iz zrna soje. Mali fleksibilni liposomi korišteni su za prijenos tvari u dublje slojeve kože, a rigidni liposomi služe kao depo tvari u gornjim slojevima kože pošto ne prodiru kroz kožu. Stručnjaci procjenjuju da nekoliko stotina kozmetičkih proizvoda sadrži liposome na tržištu. Ovisno o vrsti fosfolipida i metodama pripreme liposomi su građeni iz jednog (unilamelarni: mali 20-100 nm, srednji 100-500 nm, veliki >1000 nm) ili više slojeva (multilamelarni : 100 nm ). U liposome su uklapani različiti kozmeceutici, npr. vazodilatatori, vitamini, antioksidansi, biljni ekstrakti, UV filteri, aminokiseline, peptidi i proteini. „Prazni“ liposomi vrlo su učinkoviti pri vlaženju kože jer

sadrže relativno velik udjel vode unutar vodenog odjeljka liposoma. Liposomi su najčešće korištene vezikule nanometarskih dimenzija za dermalnu primjenu.

Prednosti liposoma su njihova netoksičnost, neimunogenost i biorazgradivost. Uklapanjem hidrofobnih tvari u liposome povećava se topljivost i/ili stabilnost takvih tvari te njihov produljeni učinak. Posebno ističemo učinak liposoma na poboljšanje penetracije i zadržavanja aktivnih tvari na površini ili u pojedinim slojevima kože. Naime, fosfolipidni dvosloj pridonosi međudjelovanju liposoma s lipidnim površinskim slojem kože. Fuzijom liposoma s membranama stanica oslobađa se uklopljeni kozmeceutik. Etosomi i transferosomi prilagođeni su liposomi izađeni u posljednje vrijeme s ciljem daljnog poboljšanja prijenosa kozmeceutika do određenih slojeva kože. Transferomi su elastičniji u odnosu na liposome pa učinkovitije prolaze barijeru kože. Etosomi su modificirani relativno visokim udjelom etanola pri pripravi. Prilično su deformabilni i strukturni raspored lipida rožnatog sloja kože omogućava im prolazak u dublje slojeve kože.

Nedostatak liposoma je njihova fizička i/ili kemijska nestabilnost. Uz kapljice uljne faze emulzije i/ili površinski aktivne tvari liposomi su skloni agregaciji liposomi-liposomi i/ili liposomi-površinski aktivne tvari. Broj liposoma u U/V emulziji smanjuje se pri skladištenju zbog agregacije liposoma. Fizičku stabilnost liposoma moguće je povećati oblaganjem liposoma polietilenglikolom. Oksidacija i hidroliza fosfolipida glavni su uzroci kemijske nestabilnosti liposoma. Dodatak antioksidansa sprječava oksidaciju fosfolipida, dok prilagođavanje pH oblika od 6 do 7 sprječava hidrolizu fosfolipida (Pepić i sur., 2012).

Lipidne nanočestice s tipičnom veličinom od 50 do 1000 nm imaju sličnu strukturu kao nanoemulzije. Razlika je ta da lipidna jezgra je čvrsta, a ne tekuća. Lipidne su nanočestice interesantne za kozmetičke oblike iz 3 razloga: a) poboljšavaju stabilnost kemijski nestabilnih aktivnih sastojaka b) dopuštaju kontrolirano oslobađanje aktivnih sastojaka c) popravljaju hidrataciju kože i zaštitu kroz stvaranje filma na koži (Pardeike i sur., 2009).

Nanokapsule imaju strukturu omotane jezgre i veličine su od 130 do 600 nm. Tekuća jezgra obuhvaća aktivnu komponentu i obložena je polimernom membranom. Tehnologija uklapanja aktivne tvari u nanokapsule stabilizira osjetljive sastojke bolje nego emulzijska ili liposomska tehnologija. Nanokapsule su dovoljno male da prodru kroz prve slojeve kože. U dubljim slojevima enzimi kože otapaju vanjske polimerne membrane nanokapsula i tako se oslobađa aktivni tvar (Wu i Guy, 2009).

Sunčevo ultraljubičasto (UV) zračenje sastoji se od UV-B i UV-A zraka. UV-A zračenje prodire dublje u kožu, uzrokujući boranje kože i uzrokuje prerano ili fotostarenje. Smatra se da UV-A i UV-B zračenja sinergistički uzrokuju rak kože. Titan dioksid ( $\text{TiO}_2$ ) i cink oksid ( $\text{ZnO}$ ) najčešći su anorganski fizički filtri u pripravcima za zaštitu od sunčevog zračenja. Djeluju kao fizički blokatori za duge i kratke valne duljine UV zračenja, ali imaju estetski nedostatak jer ostavljaju bijeli sloj na koži. Koristeći takve sirovine u obliku nanočestica opisani kozmetički nedostatak moguće je prevladati. Prednosti fizičkih filtra su širok spektar UV-A zaštite i dobra kompatibilnost čak i s osjetljivom kožom. Stoga su titan dioksid i cink oksid korišteni u proizvodima za djecu (Shi i sur., 2012; Wang i Tooley, 2011).

Mikroemulzije su termodinamički stabilne disperzije dvije tekuće faze koje se međusobno ne miješaju, uz dodatak emulgatora i koemulgatora koji stabiliziraju mikroemulzijski sustav. Veličina kapljica disperzne faze mikroemulzije je 20-200 nm. Mikroemulzije su transparentni sustavi u usporedbi s mliječno bijelim izgledom (makro) emulzije. Velikog su kapaciteta uklapanja kozmeceutika. Uklopljeni kozmeceutici otopljeni su u disperznoj fazi mikroemulzije.

Glavne prednosti mikroemulzije nad emulzijama su:

- učinkovita opskrba kože lipidima i vlagom;
- privlačna kozmetička svojstva (izgled) zbog uporabe novih sirovina i tehnologija izrade;
- uklapanje relativno velike količine kozmeceutika u disperznu fazu;
- poboljšana dermalna apsorpcija različitih kozmeceutika omogućena učinkom površinski aktivnih tvari (PAT) mikroemulzijskih sustava, povećanom adhezijom zbog nanometarskih dimenzija disperzne faze i relativno niskom površinskom napetošću sustava.

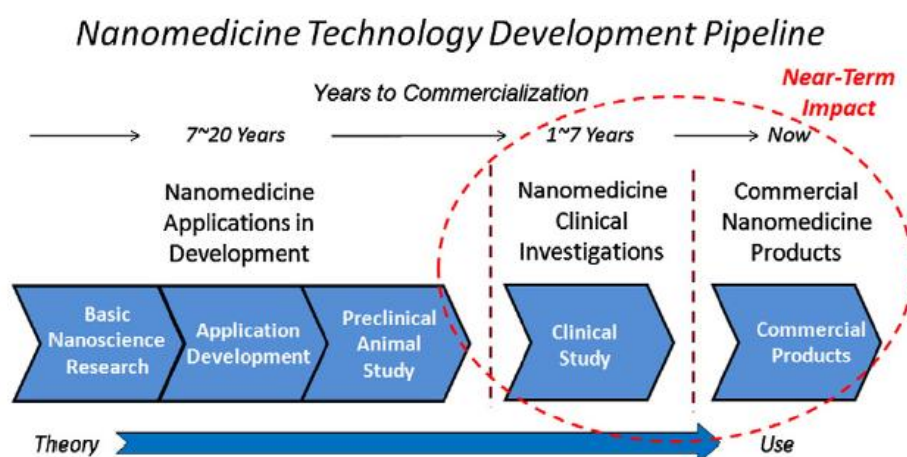
Istodobno, nedostaci mikroemulzija posljedica su njihovog sastava, tj. visokog udjela PAT koji je nužan za njihovu pripravu, a s kojim su povezane mogućnosti iritacija kože.

Micele su asocijati nanometarskih dimenzija izgrađeni od polimernih PAT koji se stvaraju samoorganiziranjem u vodenoj (polarnoj) sredini. Minimalna koncentracija PAT pri kojoj u otopini nastaju micele je kritična micelizacijska koncentracija. Micele uglavnom služe pri pripravi dermatokozmetičkih losiona za čišćenje kože, a njihov učinak uklapanja hidrofobnih i/ili hidrofilnih tvari moguće je koristiti pri proizvodnji parfema ili pripravcima protiv starenja kože. Polimerne PAT u dinamičkoj su ravnoteži s polimernim micelama u losionima za

čišćenje. Nečistoće na površini kože su lipofilne prirode (loj, ostaci odljuštenih stanica) tako da se pri čišćenju kože hidrofobni dio disociranih molekula PAT adsorbira na površinu nečistoće i omogućuje njihovo uklanjanje s površine kože (Mihranyan i sur., 2012; Pepić i sur., 2012).

## 1.2. Istraživanje i razvoj nanotehnoloških proizvoda za primjenu u farmaciji i medicini

Razvoj pojedinačnog proizvoda iz područja nanomedicine obuhvaća pet glavnih faza. Brojne suvremene tehnologije opisane u literaturi potrebno je ispitati tijekom 20 ili više godina da bi se potvrdila njihova sigurnost i djelotvornost primjene. Teško je predvidjeti za svaki pojedinačni slučaj u kojem konačnom obliku je moguće očekivati da će se takav proizvod biti odobren za primjenu i u kojim indikacijama, odnosno namjenama. Provedeno je približno 1000 kliničkih ispitivanja u svrhu utvrđivanja sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti, odnosno namjene i izvedbanih mogućnosti različitih proizvoda koji se osnivaju na nanotehnološkim principima.



**Slika 1.** Shematski prikaz pet glavnih faza razvoja proizvoda iz područja nanomedicine (Etheridge i sur., 2013).

Nanotehnologija pruža potencijalni razvoj farmaceutike, dijagnostike, antitumorske terapije, biomaterijala za implantaciju, regeneraciju tkiva i različitih višenamjenskih platformi.

Prednosti nanomedicine temelje se na dva glavna fenomena povezana uz nanometarskim rasponom dimenzija: promjene fizičko-kemijskih značajki sirovine i fiziološke interakcije. Takve jedinstvene fizičko-kemijske značajke moguće je opaziti i za nanomaterijale koji su veći od 100 nm. Na sistemskoj razini, bioraspoloživost lijeka je povećana zahvaljujući velikoj relativnoj površini nanočestica i pokazano je da se liposomi veličine 150-200 nm zadržavaju u sistemskoj cirkulaciji dulje u odnosu na liposome manje od 70 nm. Na razini tkiva, mnogi terapijski sustavi pokušavaju pasivno ciljati mjesta djelovanja djelatne tvari mehanizmima

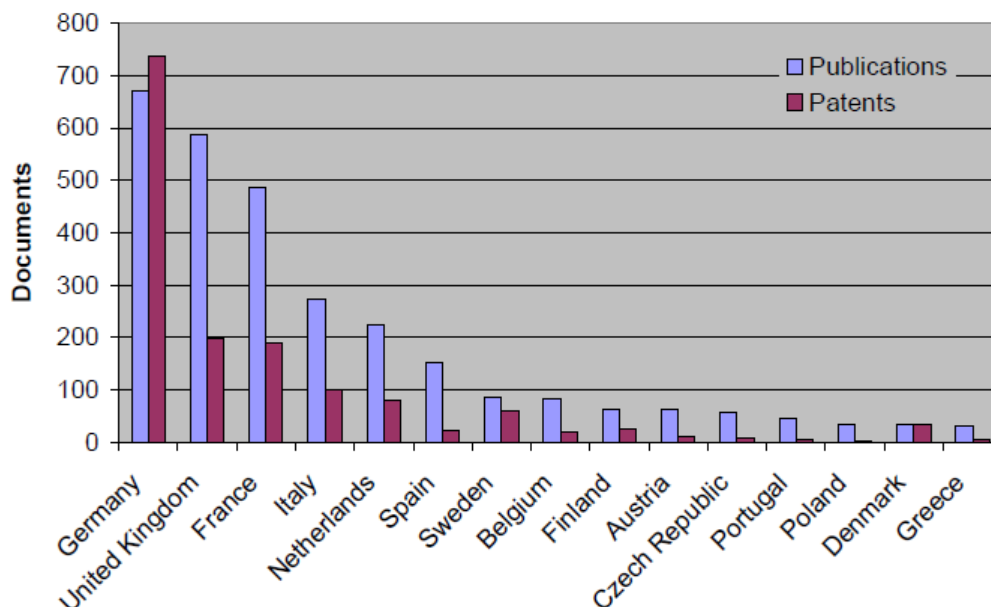
povećane permeabilnosti i učinka zadržavanja. Veličine takvih nanosustava uglavnom su 100-200 nm, ali i nanočestice do 400 nm pakazuju ekstravazaciju i akumulaciju u tumore. Na staničnoj razini, unos nanočestica i metabolički putevi ovise o mnogo svojstava, ali je veličina kritični faktor. Iako je pokazan optimalni stanični unos koloidnog zlata veličine čestica oko 50 nm, makrofagi mogu lako fagocitirati sferične nanočestice promjera do 200 nm.

„Terapeutici“ su općenito određeni sadržajem djelatne tvari (sintetskog, polusintetskog ili biološkog podrijetla), a namijenjeni su obnavljanju, ispravljanju ili prilagodbi fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem. Terapeutici su svrstani u 9 kategorija na temelju njihove potvrđene ili namijenjene primjene: liječenje raka, hepatitis, ostale infektivne bolesti, anestetici, kardiovaskularne bolesti, upalno-imune bolesti, endokrino/egzokrine poremećaje, degenerativne poremećaje i ostalo. Broj odobrenih lijekova je sličan unutar svake pojedine kategorije. Dvije trećine terapeutika u fazama razvoja namijenjeno je antitumorskoj terapiji.

Važan aspekt razvoja nanoterapeutika je njihovo zadržavanje u organizmu i svojstva biorazgradljivosti. Molekularni terapeutici općenito se metaboliziraju i izlučuju relativno brzo nakon primjene, premda određene nanočestice pokazuju relativno dugi period zadržavanja u organizmu (mjesecima ili godinama).

### **1.2.1. Publikacije**

Broj publikacija u području nanomedicine povećao se s oko 10 po godini u kasnim 1980-ima do preko 1200 u 2004. Razvrstavanjem publikacija po geografskim područjima SAD-a, EU i Azije opaža se da je EU vodeća s 36% publikacija, a zatim SAD s 32% i, Azija s 18%. EU je vodeća je na području terapijskih sustava s 37%, a najmanje je prisutna u području aktivnih implantanata s 27%. Unutar EU, Njemačka, UK i Francuska imaju više od 400 publikacija, dok je broj patenata najveći u Njemačkoj (700), više puta veći od ostalih zemalja. Dostava lijekova je tehnološki sektor koji dominira nanomedicinom, pridonoseći s 76% publikacija, a na drugom je mjestu *in vitro* dijagnostika s 11% publikacija (Volker i sur., 2008).



**Slika 2.** Prikaz publikacija i патената по државама EU (Volker i sur., 2008).

### 1.2.2. Patenti

Broj prijavljenih патената је досегао приближно 2000 u 2003. godini. SAD је vodeći u patentnim prijavama s 53%, slijedi EU s 25% te Azija s 12%. Prisutan је stalni trend u svim područjima nanomedicine да је na području EU broj patentnih prijava znatno manji u usporedbi s brojem publikacija. Najveći udjel (59%) патената односи се na područje terapijskih sustava, a na drugom је mjestu *in vitro* dijagnostika s 14% патената (Volker i sur., 2008).

|                              | Publications |      | Publications  |       | Patents |               |
|------------------------------|--------------|------|---------------|-------|---------|---------------|
|                              |              | %    | Share of EU25 |       | %       | Share of EU25 |
| <b>Drug Delivery</b>         | 6332         | 76.3 | 37 %          | 5884  | 58.8    | 23 %          |
| <b>Drugs &amp; Therapies</b> | 150          | 1.8  | 32 %          | 342   | 3.4     | 32 %          |
| <b>In vivo Imaging</b>       | 352          | 4.2  | 39 %          | 1267  | 12.7    | 29 %          |
| <b>In vitro Diagnostics</b>  | 915          | 11.0 | 29 %          | 1400  | 14.0    | 26 %          |
| <b>Biomaterials</b>          | 487          | 5.9  | 28 %          | 801   | 8.0     | 35 %          |
| <b>Active Implants</b>       | 52           | 0.6  | 27 %          | 319   | 3.2     | 22 %          |
| <b>Sum /average</b>          | 8288         | 100  | 36 %          | 10013 | 100     | 25 %          |

**Slika 3.** Prikaz udjela publikacija i патената u EU (Volker i sur., 2008).

### **1.3. Industrijski aspekti nanotehnoloških proizvoda za primjenu u farmaciji i medicini**

#### **1.3.1. Poslovni modeli i struktura industrije**

Inovacije u području nanomedicine u najvećoj su mjeri vezane uz malo i srednje poduzetništvo, dok velike kompanije pokazuju relativno manje interesa za razvoj farmaceutske nanotehnologije. Tri su poslovna modela poslovanja "start-up" i manjih tvrtki.

1) *Razvoj nanofarmaceutika i suvremenih medicinskih proizvoda.* "Start-up" i manje tvrtke takve poslovne orijentacije pokušavaju razviti nove ili unaprijediti terapijsku vrijednost postojećih djelatnih tvari korištenjem tehnologije terapijskih sustava ili su usmjereni na razvoj novih nanotehnoloških dijagnostičkih platformi. Većina "start-up" i manjih tvrtki neovisno o biomedicinskom području djelatnosti, posluje u skladu s opisanim poslovnim modelom.

2) *Razvoj nanotehnološke platforme koju je moguće koristiti za unaprijeđenje vrijednosti postojećih proizvoda.* Takav poslovni model čini se posebno atraktivnim za kompanije s aktivnostima u području terapijskih (nano)sustava. Takve tvrtke orijentirane su na određenu tehnologiju dostave lijekova koja je licencirana od farmaceutskih kompanija ili prilagođavaju farmaceutsko-tehnološke i biofarmaceutske značajke određenog terapijskog sustava za određenu djelatnu tvar i put primjene, a na osnovu ugovora s velikom farmaceutskom kompanijom.

3) *Razvoj i proizvodnja visoko vrijednih materijala za medicinske proizvode i farmaceutsku industriju.* Određene "start-up" i manje tvrtke razvijaju isključivo nanomaterijale za proizvodnju nanotehnoloških lijekova ili medicinskih proizvoda (Volker i sur., 2008).

Nekoliko glavnih farmaceutskih kompanija koje proizvode medicinske proizvode pokazuju snažan interes za nanotehnologiju. Takve kompanije žele ulagati u nove tehnologije nakon što je dokazan njihov potencijal; primjerice, za lijekove to znači da je lijek kandidat uspješno prošao predklinička ispitivanja ili klinička ispitivanja prve faze. Rizici razvoja lijeka u tim slučajevima preuzeti su od strane "start-up" i manjih tvrtki. Velike farmaceutske kompanije postaju zainteresirane za biološke lijekove, tek nakon što je potvrđen njihov potencijal. "Start-up" i manje tvrtke oslanjaju se na partnerstvo s velikim farmaceutskim tvrtkama koje osiguravaju sredstva za klinička ispitivanja (Volker i sur., 2008).

Nove nanotehnološke terapije će vjerojatnije uvesti promjene nego NDDS, makar u segmentu tržišta. Postoji nekoliko pristupa za nanočestičnu hipertermijski tretman raka. Oni bi trebali biti jeftiniji nego dosadašnja terapija.

U širem vremenu, razvoj terapijskih sustava mogao bi utjecati na strukturu tržišta; mnogi inovativni terapijski sustavi orijentirani su na liječenje rijetkih i teških bolesti poput raka mozga ili jetre.

U nanomedicinska industrija uključuje 92 "start-up" (44%), 67 srednjih (32%) i 41 velike farmaceutske kompanije (21%). Velike kompanije imaju samo individualne nanoprojekte ili individualnu nanotehnologiju na tržištu, a aktivnosti u području nanotehnologije trenutno pridonose samo s malim udjelom u ukupnim aktivnostima kompanije. Čini se da će velike farmaceutske kompanije pričekati sa značajnim ulaganjima u nanomedicinu, a sve dok se jasno ne pokaže njezin ekonomski potencijal. Nadalje, većina kompanija uključenih u nanomedicinu (56%) razvija proizvode povezane s dostavom lijeka i terapijom. Ovo je u razini s visokim postotkom nanomedicinskih publikacija u ovom području (76%) i udjelom takvih proizvoda u ukupnom nanomedicinskom tržištu od oko 80% (Volker i sur., 2008).

### **1.3.2. Tržište**

Značajna prodaja od nekoliko stotina milijuna eura napravljena je s dijagnostičkim sredstvima temeljenim na nanočesticama zlata i pacemakerima koristeći fraktalne elektrode. Interesantno, niti jedna od navedenih skupina proizvoda nije percipirana kao nanotehnologija zato što su obje skupine proizvoda korištene puno prije naglog razvoja nanotehnologije i zato što nanotehnologija u takvim skupinama proizvoda ima samo mali udio u cjelokupnoj vrijednosti.

Prema "BBC Research" izvješću tržišna vrijednost svjetske nanomedicinske industrije je 50,1 milijardi dolara u 2011. godini i prognozira se da će rasti do 96,9 milijardi dolara u 2016. godini. S približno 250 nanoproizvoda koji se koriste ili klinički ispituju diljem, nanoproizvodi predstavljaju oko 10% prodaje u sektoru farmaceutike, a s 130,9 milijardi dolara do 2016. godine procjenjuje se da će nanomedicina imati značajan utjecaj na ekonomiju EU (Volker i sur., 2008).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Primjena nanotehnologije u području medicine i farmacije ima značajan biomedicinski potencijal. Osnova razvoja lijekova unaprijedene terapijske vrijednosti osniva se na njihovom racionalnom dizajnu te njihovom učinkovitom prijenosu u kliničku primjenu. Primjerice, trenutno su u fazi kliničkih ispitivanja terapijski važni mogući lijekovi za koje se očekuje da će značajno poboljšati terapiju određenih bolesti.

Početkom 2009. godine Europska Komisija, zajedno s ETPN, predložila je da aktivnosti vezane za istraživanje i razvoj nanotehnologije u području medicine i farmacije trebaju biti snažno usmjerena na mogućnosti prijenosa objekta istraživanja iz istraživačkih laboratorija u kliničku primjenu. Ovaj cilj je posebno važan u svjetlu nedavnog smanjenja javnih sredstava i rezultat je potrebe za javnim/privatnim financiranjem istraživanja.

Razvoj nanotehnologije u području farmacije i medicine u najvećoj je mjeri potaknut od strane malog i srednjeg poduzetništva, dok su u velikim farmaceutskim korporacijama istraživanje i razvoj vezani uz nanotehnologiju su još uvijek od relativno male važnosti. Prema nekim starijim, ali opsežnim podacima iz 2005. godine, EU industrija nanolijekova uključivala je 92 "start-up" (44%), 67 srednjih (32%) i 41 veliku farmaceutsku kompaniju (21%).

Cilj je ovog diplomskog rada pregledno prikazati farmaceutske tvrtke različite veličine s aktivnostima u području razvoja i proizvodnje nanolijekova, a u okvirima EU. Prikaz i analiza farmaceutskih tvrtki obuhvatit će veličinu tvrtke (broj zaposlenih), sjedište tvrtke, opis aktivnosti vezano za pojedina nanotehnološka područja razvoja i proizvodnje nanolijekova te pri tome uvažavajući način primjene nanolijeka, pregled nanolijekova koji su odobreni za primjenu, pregled nanolijekova koji su u razvoju s naznakom faze razvoja pojedinog nanolijeka.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Pretraživanje literature online baza podataka obavljeno je elektroničkim putem pomoću umreženog računala koje ima online pristup bazama podataka. Pri izradi ovog rada korišteni su rezultati pretraživanja baze podataka PubMed i ScienceDirect. Podaci o farmaceutskoj industriji s aktivnostima u području nanomedicine prikupljeni su korištenjem raspoloživih podataka na službenim mrežnim stranicama farmaceutskih industrija na području EU.

Literatura je pretražena prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pri pretraživanju literature traženi su odgovori na specifična pitanja vezana za problematiku ovoga diplomskog rada. Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga diplomskog rada.

Relevantni članci proučavani su analitično i kritično, a vezano uz: definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir eksperimentalnih metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci, koji su prikazani ovim diplomskim radom. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike, koja sastavni su dio ovoga diplomskog rada.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Rezultati

#### 4.1.1. Pregledni prikaz tvrtke Genzyme

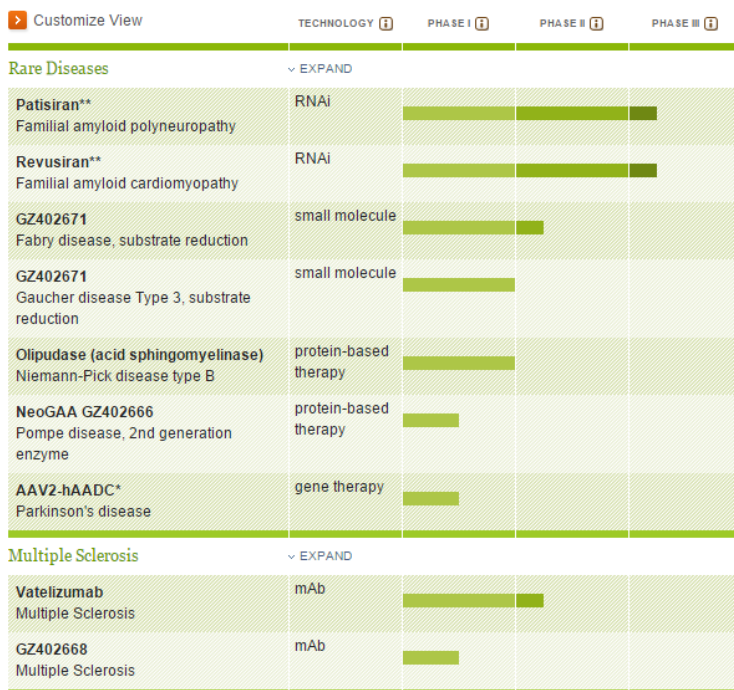
Sjedište tvrtke: SAD, Cambridge

Broj zaposlenih: 10000



**Slika 4.** Logo tvrtke (<http://www.genzyme.com/>).

Tvrtka Genzyme trenutno razvija 2 nanolijeka za liječenje multiple skleroze i 7 nanolijekova za liječenje rijetkih i teških bolesti (slika 5).



**Slika 5.** Prikaz nanolijekova u različitim fazama razvoja tvrtke Genzyme (<http://www.genzyme.com/>)

#### 4.1.2. Pregledni prikaz tvrtke Sigma tau

Sjedište tvrtke: Italija, Pomezia

Broj zaposlenih: 1919



**Slika 6.** Logo tvrtke (<http://www.sigmatau.com/>).

Tvrtka Sigma tau trenutno razvija nanolijekove iz skupine proteinskih konjugata za parenteralnu primjenu.

| Research Pipeline                                                         |                                                                                                                                                                                                                              |                   |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Development Program                                                       | Indication                                                                                                                                                                                                                   | Development Stage |
| EZN-2279 (Polyethylene Glycol Recombinant Adenosine Deaminase [PEG-rADA]) | For enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency disease (SCID) who are not suitable candidates for or who have failed bone marrow transplantation. | Phase III         |
| EZN-2285 (calaspargase pegol)                                             | Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)                                                                                                                                                                              | BLA/Preparation   |
| Nuarte <sup>™</sup> (artesunate) Injection in severe malaria              | Immediate treatment of severe and complicated falciparum malaria                                                                                                                                                             | NDA/Preparation   |
| STP-206 live biotherapeutic                                               | Prevention of necrotizing enterocolitis (NEC)                                                                                                                                                                                | Phase II          |
| Xenbilox <sup>®</sup> (chenodeoxycholic acid) Capsules                    | Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX)                                                                                                                                                                            | NDA/Preparation   |

**Slika 7.** Prikaz nanolijekova u različitim fazama razvoja tvrtke Sigma tau (<http://www.sigmatau.com/>).

### 4.1.3. Pregledni prikaz tvrtke Roche

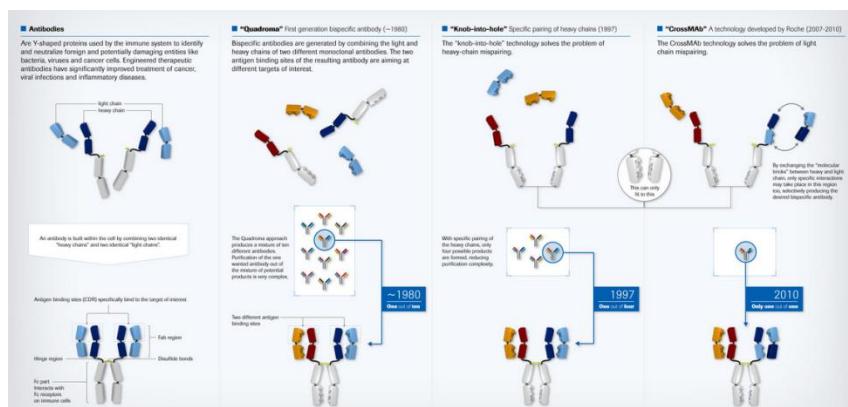
Sjedište tvrtke: Švicarska, Basel

Broj zaposlenih: 88509



**Slika 8.** Logo tvrtke (<http://www.roche.com/index.htm>).

Tvrtka Roche razvila je nanotehnologije: (i) DutaMab™ koja omogućuje razvoj bi-specifičnih protutijela, (ii) Brain shuttle tehnologiju koja omogućuje ulazak većih protutijela u mozak, (iii) CrossMab tehnologiju koja omogućuje stvaranje jednog protutijela iz dva ishodna protutijela.



**Slika 9.** Shematski prikaz CrossMab tehnologije (<http://www.roche.com/index.htm>).

#### 4.1.4. Pregledni prikaz tvrtke Almac

Sjedište tvrtke: UK, Craigavon

Broj zaposlenih: 3300



**Slika 10.** Logo tvrtke (<http://www.almacgroup.com/>).

Tvrtka Almac razvila je nanotehnologiju PEG-Intron<sup>®</sup> za Schering Plough koja je poboljšala ishod liječenja hepatitisa C. Dodatne tehnologije koje su razvijene su Peptide-Dye Conjugates, Alexafluor<sup>™</sup>, BODIPY<sup>™</sup>. Tvrtka Almac puno je istraživala na području <sup>14</sup>C-označeni protutijelo-lijek konjugata (<http://www.almacgroup.com/>).

#### 4.1.5. Pregledni prikaz tvrtke Gp pharm

Sjedište tvrtke: Španjolska, Barcelona

Broj zaposlenih: 100



**Slika 11.** Logo tvrtke (<http://www.gp-pharm.com/>).

Tvrtka Gp pharm razvila je nanotehnologiju koja se temelji na terapijskim nanosustavima za odgođeno oslobađanje lijeka: PLGA mikrosomi i liposomi (<http://www.gp-pharm.com/>).

#### 4.1.6. Pregledni prikaz tvrtke TEVA

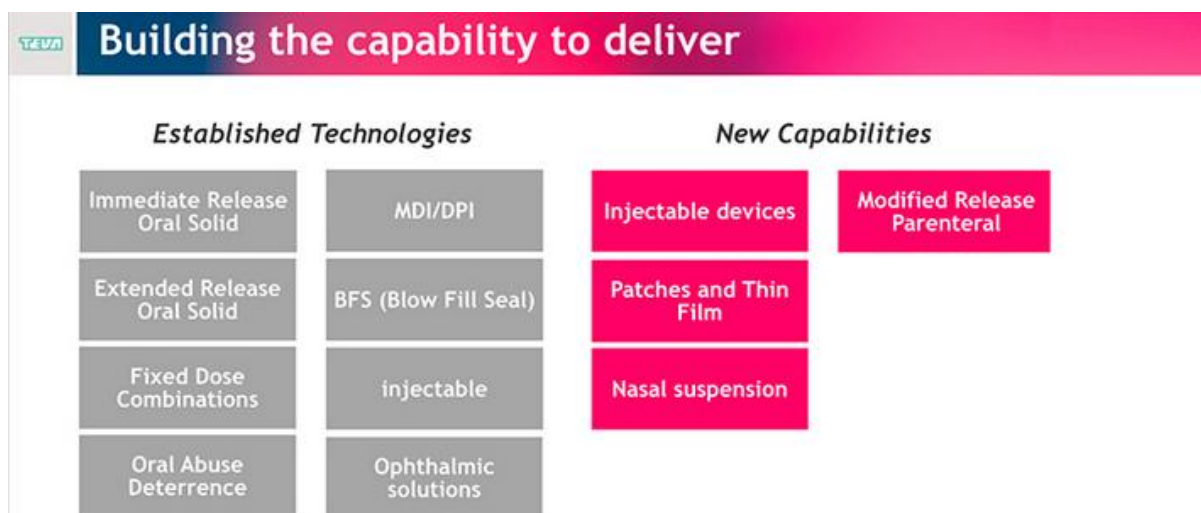
Sjedište tvrtke: Izrael, Petah Tikva

Broj zaposlenih: 43009



**Slika 12.** Logo tvrtke (<http://www.tevapharm.com/>).

Tvrtka TEVA razvija medicinske nanoproizvode koji uključuju Spiromax™ inhalere i MicroDose inhalere (eng. electronic dry powder inhaler system). Tvrtka također razvija medicinske nanoproizvode za parenteralnu primjenu lijeka i nanolijekove produženog oslobađanja djelatne tvari.



**Slika 13.** Prikaz tehnologija na kojima se osnivaju generički lijekovi (*established technologies*) i nanotehnologija u razvoju (*new capabilities*) tvrtke TEVA (<http://www.tevapharm.com/>).

#### 4.1.7. Pregledni prikaz tvrtke Corden pharma

Sjedište tvrtke: Njemačka, Plankstadt

Broj zaposlenih: 1600



**Slika 14.** Logo tvrtke (<http://www.cordenpharma.com/>).

Tvrtka Corden pharma razvila je terapijske lipidne nanosustave, ugljikohidratne konjugate (za cjepiva i postizanje ciljanog djelovanja lijeka). Također tvrtka razvija MPEG-konjugirane fosfolipide (<http://www.cordenpharma.com/>).

#### 4.1.8. Pregledni prikaz tvrtke B Braun

Sjedište tvrtke: Njemačka, Melsungen

Broj zaposlenih: 49889



**Slika 15.** Logo tvrtke (<http://www.bbraun.com/>).

Tvrtka B Braun razvila je terapijske nanosustave za uklapanje slabo topljivih lijekova koji su poznati pod zaštićenim nazivom Lipuro<sup>®</sup> tehnologija, a osnivaju se na MCT/LCT emulzijskim nanosustavima (Lipofundin<sup>®</sup>) (<http://www.bbraun.com/>).

#### 4.1.9. Pregledni prikaz tvrtke Crucell

Sjedište tvrtke: Nizozemska, Leiden

Broj zaposlenih: 1250



**Slika 16.** Logo tvrtke (<http://crucell.com/>).

Tvrtka Crucell koristi PER.C6<sup>®</sup> tehnologiju za proizvodnju nove generacije cjepiva za gripu te za razvijanje nanolijeka protiv polio virusa. Razvili su cjepiva temeljena na AdVac<sup>®</sup> tehnologiji protiv respiratornog sincicijskog virusa za djecu. PER.C6<sup>®</sup> tehnologija temelji se tehnologiji ljudskih staničnih linija koja omogućuje isplativu proizvodnju cjepiva i monoklonskih protutijela. AdVac<sup>®</sup> tehnologija temelji se na razvoju i proizvodnji novih adenovirusnih vektora kao genskih nanonosaa. Trenutno su na tržištu proizvodi: Hepavax-Gene<sup>®</sup>, Hepavax-Gene<sup>®</sup> TF, Epaxal<sup>®</sup>, Dukoral<sup>®</sup>, Inflexal<sup>®</sup> V, Quinvaxem<sup>®</sup> (<http://crucell.com/>).

#### 4.1.10 Pregledni prikaz tvrtke Aventis (dio tvrtke Sanofi-Aventis)

Sjedište tvrtke: Francuska, Pariz

Broj zaposlenih: 112 128



**Slika 17.** Logo tvrtke (<http://en.sanofi.com/>).

Tvrtka Aventis je razvila i ishodila odobrenje za stavljanje u promet Zaltrap<sup>®</sup> (rekombinantni fuzijski protein), LeGoo<sup>®</sup> (nova tehnologija gela), Seprafilm<sup>®</sup> (adhezijska barijera) (<http://en.sanofi.com/>).

#### 4.1.11. Pregledni prikaz tvrtke Vifor

Sjedište tvrtke: Švicarska, Glatbrugg

Broj zaposlenih: 445 zaposlenih



**Slika 18.** Logo tvrtke (<http://www.viforpharma.com/en/>).

Tvrtka Vifor razvila je Ferinject<sup>®</sup> koji je kompleks željeza i karboksimaltoze i namijenjen je za liječenje anemije. Također je razvijen Maltofer<sup>®</sup> koji je kompleks željeza i ugljikohidrata (polimaltoza) za liječenje anemije (<http://www.viforpharma.com/en/>).

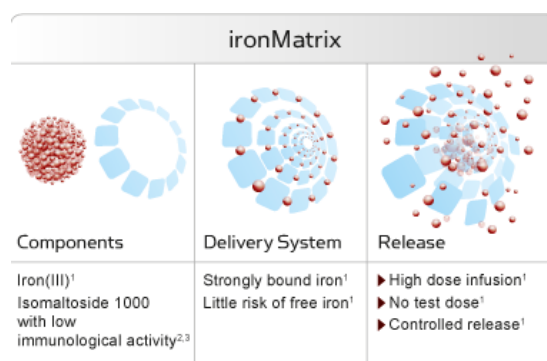
#### 4.1.12. Pregledni prikaz tvrtke Pharmacosmos

Sjedište tvrtke: Danska, Holbaek

Broj zaposlenih: 125



**Slika 19.** Logo tvrtke (<http://www.pharmacosmos.com/>).



**Slika 20.** Ilustracija terapijskog nanosustava ironMatrix  
(<http://www.pharmacosmos.com/>).

Razvili su Monofer<sup>®</sup> koji je željezov izomaltozid za liječenje anemije. Struktura Monofer<sup>®</sup> matriksa je karakterizirana jakim vezama željeza koje omogućuju kontrolirano oslobađanje željeza na proteine koji vežu željezo. Također su razvili CosmoFer<sup>®</sup> za injekcije u stabilnom vodenom kompleksu dekstrana sa željezo(III)hidroksidom.

#### 4.1.13. Pregledni prikaz tvrtke Skyepharma

Sjedište tvrtke: UK, London

Broj zaposlenih: 92



**Slika 21.** Logo tvrtke (<http://www.skyepharma.com/>).

Tvrtka Skyepharma razvila je nanotehnologije Flutiform<sup>®</sup> ili Solaraze<sup>®</sup> koje se koriste za uklapanje dikolfenaka. EXPAREL<sup>®</sup> je liposomska injekcijska suspenzija bupivakaina razvijena prvotno od tvrtke Skypharma, a zatim je završna faza razvoja odrađena u tvrtki Pacira Pharmaceuticals.



**Slika 22.** Prikaz Dose-indicating pMDI aktuatora za flutiform<sup>®</sup> (<http://www.skyepharma.com/>).



**Slika 23.** Prikaz inhalera za flutiform<sup>®</sup> (<http://www.skyepharma.com/>).



**Slika 24.** Prikaz SkyeHaler™ (<http://www.skyepharma.com/>).

Tvrtka Skypharma razvila je tehnologije: SkyeProtect™, SkyeDry™, SkyeStabe™, SkyeFine™, IDD®-P.

| Technology   | Application                                                                       | Benefit                                                                                          |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SkyeProtect™ | Addition of magnesium stearate to DPI formulations                                | Improved dose uniformity and stability, especially with respect to moisture                      |
| SkyeDry™     | Addition of sodium cromoglycate to MDI formulations                               | Improved stability especially with moisture sensitive compounds                                  |
| SkyeStabe™   | Addition of magnesium stearate to MDI formulations                                | Improved physical stability, dose uniformity and extension of storage shelf-life                 |
| SkyeFine™    | Addition of CO <sub>2</sub> or N <sub>2</sub> O to MDI formulations               | Finer MDI aerosols, enabling a significant increase in respirable dose                           |
| IDD®-P       | Production of sub-micron particles stabilised in HFA propellant for pMDI delivery | Targeted delivery of drug to the small airways (e.g. for systemic delivery) or enhanced efficacy |

**Slika 25.** Prikaz nanotehnologija koje je razvila tvrtka Skypharma (<http://www.skyepharma.com/>)

Rješenja koja su razvili uključuju Geomatrix™, Geoclock™, IDD®, DissoCubes™, lijekovite gume za žvakanje.

| Technical challenge                                    | Skyepharma's solution | Benefit                                                                                                                                                                           | Product examples                                                      |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Zero order release                                     | Geomatrix™            | Once or twice-daily dosing                                                                                                                                                        | Paxil CR™<br>Requip® Once-a-day<br>Coruno®<br>Xatral® /<br>Uroxatral® |
| Biphasic release                                       | Geomatrix™            | Rapid onset followed by sustained duration                                                                                                                                        | Diclofenac-ratiopharm® uno<br>Zyflo CR®                               |
| Controlled release of several drugs in a single tablet | Geomatrix™            | Several drugs that need to be released at different times or different rates can be combined in a single dose form                                                                | Madopar® DR                                                           |
| Ascending profile                                      | Geomatrix™            | Absorption of drugs in the lower GI tract                                                                                                                                         | Sular®                                                                |
| Multiple pulses                                        | Geoclock™             | Two or more pulses of drug release separated by periods of no release<br><br>Suitable for drugs having undesirable side effects that can be minimised at certain times of the day |                                                                       |
| Timed release                                          | Geoclock™             | The drug effect can be achieved at a pre-determined time after administration                                                                                                     | LODOTRA®<br>/ RAYOS®<br>SKP-1041<br>SKP-1052                          |
| Colonic delivery                                       | Geoclock™             | Delivery to the colon where absorption of specific drugs is high or for topical effect in the colon                                                                               |                                                                       |
| Improved bioavailability and food effect               | IDD®<br>DissoCubes™   | Improvement of bioavailability of BCS II and BCS IV drugs                                                                                                                         | Triglide®                                                             |
| Buccal delivery                                        | Medicated chewing gum | Buccal absorption for improved systemic delivery or local effect                                                                                                                  |                                                                       |

**Slika 26.** Pregledni prikaz različitih nanotehnoloških rješenja za ciljanu i/ili kontroliranu primjenu lijeka (<http://www.skyepharma.com/>).

#### 4.1.14. Pregledni prikaz tvrtke QLT

Sjedište tvrtke: Kanada, Vancouver

Broj zaposlenih: 31

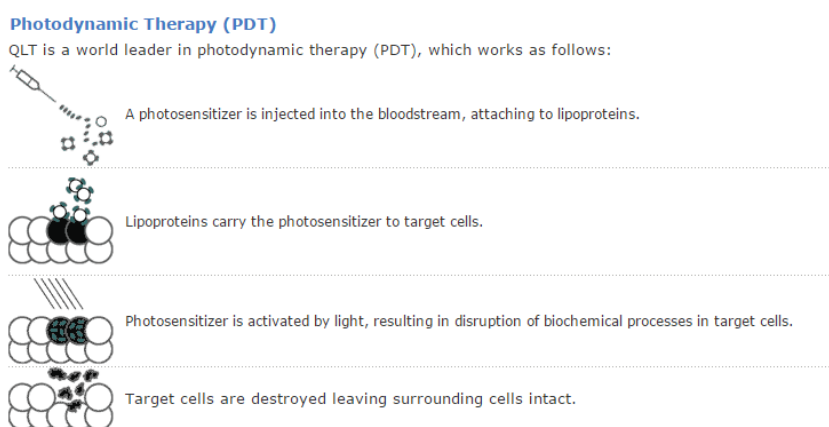


Slika 27. Logo tvrtke (<http://www.qltinc.com/>).

Tvrtka QLT razvila je za tvrtku Novartis nanolijek Visudyne<sup>®</sup> koji se koristi u fotodinamskoj terapiji za ciljano liječenje oboljena stražnjeg segmenta oka. Tvrtka QLT također je razvila za tvrtku Sanofi nanolijek Eligard<sup>®</sup> koji koristi Atrigel<sup>®</sup> tehnologiju. Atrigel<sup>®</sup> je sustav koji se sastoji od biorazgradivih polimera. Nakon supkutane primjene lijeka voda iz okolnog tkiva uzrokuje bubrenje polimera i kontrolirano oslobađanje lijeka.



Slika 28. Shematski prikaz Atrigel<sup>®</sup> tehnologije (<http://www.qltinc.com/>).



Slika 29. Shematski prikaz fotodinamske terapije (<http://www.qltinc.com/>).

#### 4.1.15. Pregledni prikaz tvrtke Onxeo

Sjedište tvrtke: Francuska, Pariz

Broj zaposlenih: 60



**Slika 30.** Logo tvrtke (<http://www.onxeo.com/en>).

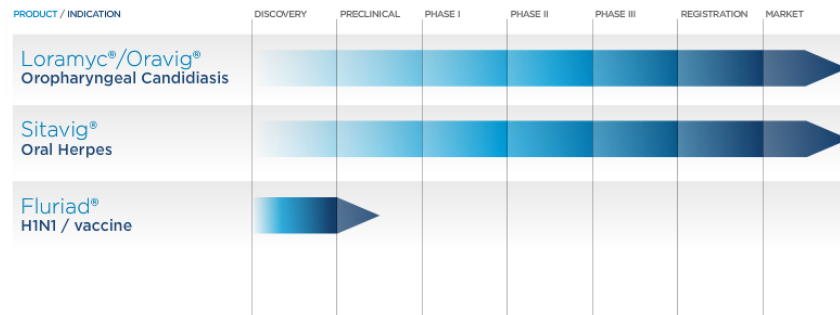
Tvrtka Onxeo razvila je nanolijek Livatag<sup>®</sup> koji sadrži nanočestičnu formulaciju doksorubicina koristeći Transdrug<sup>™</sup> tehnologiju. Također su razvili Validive<sup>®</sup> mukoadhezivne bukalne tablete koristeći Lauriad<sup>®</sup> tehnologiju. Također su razvili Loramyc<sup>®</sup> / Oravig<sup>®</sup> mukoadhezivne bukalne tablete koristeći Lauriad<sup>®</sup> tehnologiju te Sitavig<sup>®</sup> mukoadhezivne bukalne tablete koristeći Lauriad<sup>®</sup> tehnologiju.

#### Orphan Oncology Products



**Slika 31.** Shematski prikaz nanolijekova za liječenje rijetkih i teških bolesti u različitim fazama razvoja tvrtke Onxeo (<http://www.onxeo.com/en>).

## Specialty Products



The Specialty Products portfolio is based on the mucoadhesive proprietary Lauriad® technology which reinforces the efficacy profile of a drug.

The mucoadhesive Lauriad® tablet adheres to the oral mucosa and provides early and sustained delivery of high concentrations of the active ingredient to the oral cavity. The tablet acts as a reserve and releases the active ingredient continuously when in contact with the buccal mucosa. Systemic absorption is low.

**Slika 32.** Shematski prikaz nanolijekova odobrenih za primjenu i u ranoj fazi razvoja tvrtke Onxeo (<http://www.onxeo.com/en>).

#### 4.1.16. Pregledni prikaz tvrtke Biofrontera

Sjedište tvrtke: Njemačka, Leverkusen

Broj zaposlenih: 46



**Slika 33.** Logo tvrtke (<http://biofrontera.com/en/>).

Tvrtka Biofrontera razvila je nanolijek Ameluz<sup>®</sup> koji se koristi u fotodinamskoj terapiji. Ameluz<sup>®</sup> sadrži djelatnu tvar u obliku nanoemulzije. Za primjenu u kozmetologiji tvrtka je razvila Belixos<sup>®</sup> kremu za regenerativnu njegu pocrvenjele i upaljene kože. U Belixos<sup>®</sup> LIQUID koristili su biokoloidnu tehnologiju. Belixos<sup>®</sup> GEL je izrađen na osnovu koloidne nanotehnologije (<http://biofrontera.com/en/>).

#### 4.1.17. Pregledni prikaz tvrtke LiPlasome pharma

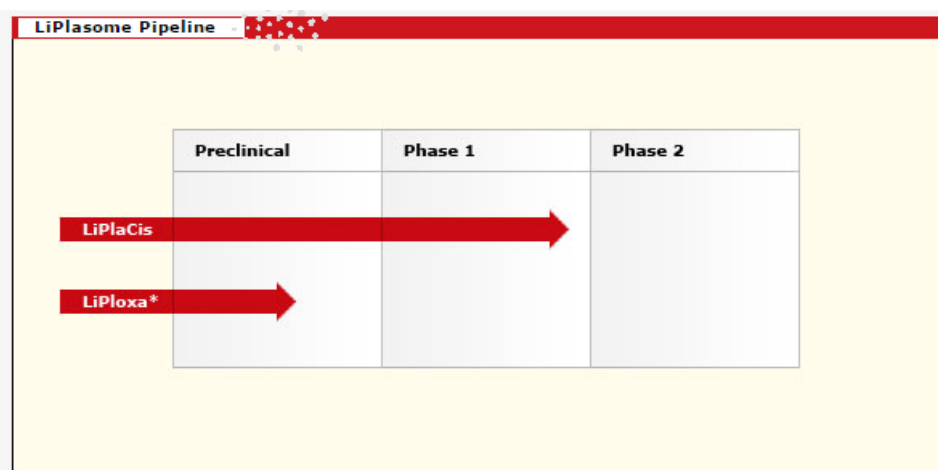
Sjedište tvrtke: Danska, Hoersholm

Broj zaposlenih: 4 zaposlenih



**Slika 34.** Logo tvrtke (<http://www.liplasome.com/>).

LiPlasome tehnologija omogućuje reformulacije često korištenih antitumorskih lijekova na tržištu poput Cisplatin -> nanolijek LiPlaCis<sup>®</sup> i Oxaliplatin -> nanolijek LiPloxa<sup>®</sup> korištenjem nanotehnologije liposomskih nosača. Dodatno su sljedeći lijekovi uklopljeni u liposome: doksorubicin, bleomicin, metotreksat, karboplatin, Ara-C and 5-FU. LiPlasome Pharma terapijski je sustav koji se sastoji od lipidnog terapijskog sustava za prijenos lijeka. Sastoji se od polietilenglikola koji produžava poluvrijeme života lijeka.



**Slika 35.** Shematski prikaz proizvoda u različitim fazama razvoja tvrtke LiPlasome pharma (<http://www.liplasome.com/>)

#### 4.1.18. Pregledni prikaz tvrtke Celgene

Sjedište tvrtke: SAD, Summit

Broj zaposlenih: 6012



**Slika 36.** Logo tvrtke (<https://www.celgene.com/>).

Tvrtka Celgene razvila je nanolijek OTEZLA<sup>®</sup> te nastavljaju razvijati nove male molekule za oralnu primjenu.

| Visit Websites                                                                                             | Prescribing Information | Patient Information | Patent Information |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|
| <b>ABRAXANE<sup>®</sup></b> (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound) | ↓                       | ↓                   | ↓                  |
| <b>ISTODAX<sup>®</sup></b> (romidepsin)                                                                    | ↓                       | ↓                   | ↓                  |
| <b>OTEZLA<sup>®</sup></b> (apremilast)                                                                     | ↓                       |                     | ↓                  |
| <b>POMALYST<sup>®</sup></b> (pomalidomide)                                                                 | ↓                       | ↓                   | ↓                  |
| <b>REVLIMID<sup>®</sup></b> (lenalidomide)                                                                 | ↓                       | ↓                   | ↓                  |
| <b>THALOMID<sup>®</sup></b> (thalidomide)                                                                  | ↓                       | ↓                   | ↓                  |
| <b>VIDAZA<sup>®</sup></b> (azacitidine)                                                                    | ↓                       |                     |                    |
| <b>LIFEBANKUSA<sup>®</sup></b>                                                                             |                         |                     |                    |

ABRAXANE<sup>®</sup>, ISTODAX<sup>®</sup>, OTEZLA<sup>®</sup>, POMALYST<sup>®</sup>, REVLIMID<sup>®</sup>, THALOMID<sup>®</sup>, VIDAZA<sup>®</sup> are registered trademarks of Celgene Corporation.

**Slika 37.** Shematski prikaz proizvoda u različitim fazama razvoja tvrtke Celgene (<https://www.celgene.com/>).

## 4.2. Rasprava

Prednosti terapijskih nanosustava za pacijente su manje nuspojava, poboljšana djelotvornost lijekova i mogućnost liječenja bolesti koja se trenutno ne mogu liječiti konvencionalnim lijekovima. Iako su takvi nanolijekovi izrađeni korištenjem različitih nanotehnologija skuplji od lijekova izrađenih standardnim industrijskim postupcima, očekivane prednosti trebale bi rezultirati u konačnici smanjenjem troškova liječenja.

Osim farmakološkog potencijala, terapijski nanosustavi su od interesa za farmaceutske industriju s obzirom na životni ciklus lijeka na tržištu. Primjerice izradom lijeka u obliku terapijskog sustava moguće je produljiti period zaštite intelektualnog vlasništva i tako spriječiti odobravanje generičkih lijekova. Farmaceutske kompanije nastoje razviti i patentirati nove farmaceutske oblike lijekova i time produžiti životni ciklus lijeka. S obzirom da je 70 proizvoda u fazi isteka patentnih prava godišnje, produljenje životnog ciklusa lijeka korištenjem različitih nanotehnologija moguće će biti značajan pokretač njihovog razvoja.

113 kompanija su identificirane kao kompanije s aktivnostima u području terapijskih nanosustava; 52% od njih je na području SAD (87), a 23% na području EU (26). Na tržištu EU trenutno je 30 proizvoda iz skupine terapijskih nanosustava (Hafner et al., 2014). Izražene razvojno-istraživačke aktivnosti instituta i razvojnih laboratorija farmaceutske industrije, kao i činjenica da je oko 98 terapijskih sustava u pojedinim fazama kliničkih ispitivanja jasno upućuje na sve veću važnost terapijskih nanosustava u području farmaceutike.

S obzirom da komercijalizaciju terapijskih nanosustava značajno bolje provode tvrtke iz SAD, te tvrtke su razvile 61 lijeka koja se osnivaju na tehnologiji terapijskih nanosustava, a u odnosu na farmaceutske tvrtke iz EU koje su razvile 28 lijekova koji se osnivaju na različitim tehnologijama terapijskih sustava.

Lijekovi koji se osnivaju na različitim tehnologijama terapijskih sustava i koji su odobreni za primjenu trenutno su prva generacija nanolijekova. Odobreni nanolijekovi koriste rane faze razvoja terapijskih sustava u kojima je korištena nanotehnologija radi povećanja topljivosti ili povećanja koncentracije djelatne tvari u bolesnom tkivu. Sljedeće generacije nanolijekova imaju za cilj kroviti farmakokinetička svojstva djelatnih tvari u svrhu postizanja ciljnog učinka.

U diplomskom radu je obrađeno 18 tvrtki koje se bave nanotehnologijom na području nanokristala djelatne tvari, polimer-protein konjugata, polimernih lijekova, liposoma, nanočestica, virosoma i nanokompleksa. Od 18 obrađenih tvrtki 14 je iz Europe (3 iz Njemačke, 2 iz Danske, 2 iz Francuske, 2 iz Švicarske, 2 iz UK, i po 1 iz Nizozemske, Španjolske i Italije) 2 iz SAD, 1 iz Kanade te 1 iz Izraela. 5 tvrtki ima manje od 100 zaposlenika, 3 tvrtke od 100 do 500 zaposlenika, 4 tvrtke od 1000 do 10 tisuća, 4 tvrtke od 10 do 100 tisuća, a 1 preko 100 tisuća zaposlenika. Ukupan broj lijekova koji su razvijeni ili se razvijaju je 27. Od toga je 22 lijeka ili 81% iz Europe, 3 ili 11% iz SAD i Kanade te 2 ili 7% iz Izraela. Ukupan broj tehnoloških rješenja je 33. Od toga je 32 ili 97% iz Europe te 1 ili 3% iz SAD.

## 5. ZAKLJUČAK

Svake se godine povećavaju ulaganja u nanotehnologiju . Prognozira se kako će tržišna vrijednost nanolijekova sve više rasti. Od nanotehnologije se očekuje kako će pružiti značajan napredak u dijagnosticiranju i liječenju bolesti. Rezultat svega toga je da Europska komisija želi unaprijediti prijenos nanotehnologije iz istraživačkih laboratorija u kliničku primjenu. Zasada je SAD vodeći u pogledu patentnih prijava i komercijalizaciji terapijskih sustava, dok je EU vodeća u publikacijama što pokazuje snažan interes za ovom tehnologijom. Većina inovacija je vezana uz malo i srednje poduzetništvo, dok velike farmaceutske kompanije žele ulagati tek kad se pokaže potencijal i moguća isplativost. Prednosti nanomedicine za farmaceutske industriju očituju se u promjeni fizioloških interakcija i fizičko-kemijskih značajki sirovina, dok su prednosti za pacijente manje nuspojava, poboljšana djelotvornost lijekova i mogućnost liječenja bolesti koje se trenutno ne mogu liječiti konvencionalnim lijekovima. Iako su lijekovi izrađeni korištenjem različitih nanotehnologija skuplji od lijekova izrađenih standardnim industrijskim postupcima, očekivane prednosti trebale bi rezultirati u konačnici smanjenjem troškova liječenja.

## 6. LITERATURA

Azzazy HM, Mansour MM, Kazmierczak SC. From diagnostics to therapy: prospects of quantum dots. *Clin Biochem*, 2007, 40, 917-927.

Boisseau P, Loubaton B. Nanomedicine, nanotechnology in medicine. *Cr Phys*, 2011, 12, 620-636.

Campolongo MJ, Tan SJ, Xu JF, Luo D. DNA nanomedicine: Engineering DNA as a polymer for therapeutic and diagnostic applications. *Adv Drug Deliver Rev*, 2010, 62, 606-616.

Dorozhkin SV. Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials*, 2010, 31, 1465-1485.

Duncan R. Polymer therapeutics as nanomedicines: new perspectives. *Curr Opin Biotech*, 2011, 22, 492-501.

Duncan R. Polymer therapeutics: Top 10 selling pharmaceuticals - What next? *J Control Release*, 2014, 190, 371-380.

Etheridge ML, Campbell SA, Erdman AG, Haynes CL, Wolf SM, McCullough J. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine*, 2013, 1-14.

Guzman M, Dille J, Godet S. Synthesis and antibacterial activity of silver nanoparticles against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nanomedicine*, 2012, 8, 37-45.

Hafner A, Durrigl M, Pepic I, Filipovic-Grcic J. Short- and Long-Term Stability of Lyophilised Melatonin-Loaded Lecithin/Chitosan Nanoparticles. *Chem Pharm Bull*, 2011, 59, 1117-1123.

Hafner A, Lovric J, Lakos GP, Pepic I. Nanotherapeutics in the EU: an overview on current state and future directions. *Int J Nanomed*, 2014, 9, 1005-1023.

He B, Morrow TJ, Keating CD. Nanowire sensors for multiplexed detection of biomolecules. *Curr Opin Chem Biol*, 2008, 12, 522-528.

Kesharwani P, Jain K, Jain NK. Dendrimer as nanocarrier for drug delivery. *Prog Polym Sci*, 2014, 39, 268-307.

Krishnamoorthy S. Nanostructured sensors for biomedical applications-a current perspective. *Curr Opin Biotechnol*, 2015, 34C, 118-124.

Laurent S, Dutz S, Hafeeli UO, Mahmoudi M. Magnetic fluid hyperthermia: Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Adv Colloid Interfac*, 2011, 166, 8-23.

Lee DS, Im HJ, Lee YS. Radionanomedicine: widened perspectives of molecular theragnosis. *Nanomedicine*, 2015.

Lovric J, Mano M, Zentilin L, Eulalio A, Zacchigna S, Giacca M. Terminal differentiation of cardiac and skeletal myocytes induces permissivity to AAV transduction by relieving inhibition imposed by DNA damage response proteins. *Mol Ther*, 2012, 20, 2087-2097.

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

Mihranyan A, Ferraz N, Stromme M. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. *Prog Mater Sci*, 2012, 57, 875-910.

Moghim SM, Farhangrazi ZS. Just so stories: The random acts of anti-cancer nanomedicine performance. *Nanomed-Nanotechnol*, 2014, 10, 1661-1666.

Moschwitz JP. Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process. *Int J Pharm*, 2013, 453, 142-156.

Naffakh M, Diez-Pascual AM, Marco C, Ellis GJ, Gomez-Fatou MA. Opportunities and challenges in the use of inorganic fullerene-like nanoparticles to produce advanced polymer nanocomposites. *Prog Polym Sci*, 2013, 38, 1163-1231.

Pardeike J, Hommoss A, Muller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm*, 2009, 366, 170-184.

Rezwan K, Chen QZ, Blaker JJ, Boccaccini AR. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 2006, 27, 3413-3431.

Rizzo LY, Theek B, Storm G, Kiessling F, Lammers T. Recent progress in nanomedicine: therapeutic, diagnostic and theranostic applications. *Curr Opin Biotechnol*, 2013, 24, 1159-1166.

Schleich N, Danhier F, Preat V. Iron oxide-loaded nanotheranostics: major obstacles to in vivo studies and clinical translation. *J Control Release*, 2015, 198, 35-54.

Shi L, Shan JN, Ju YG, Aikens P, Prud'homme RK. Nanoparticles as delivery vehicles for sunscreen agents. *Colloid Surface A*, 2012, 396, 122-129.

Sun C, Lee JSH, Zhang MQ. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Adv Drug Deliver Rev*, 2008, 60, 1252-1265.

Tejero R, Anitua E, Orive G. Toward the biomimetic implant surface: Biopolymers on titanium-based implants for bone regeneration. *Prog Polym Sci*, 2014, 39, 1406-1447.

Treccani L, Yvonne Klein T, Meder F, Pardun K, Rezwani K. Functionalized ceramics for biomedical, biotechnological and environmental applications. *Acta Biomater*, 2013, 9, 7115-7150.

Vanic Z, Planinsek O, Skalko-Basnet N, Tho I. Tablets of pre-liposomes govern in situ formation of liposomes: Concept and potential of the novel drug delivery system. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88, 443-454.

Vigderman L, Zubarev ER. Therapeutic platforms based on gold nanoparticles and their covalent conjugates with drug molecules. *Adv Drug Deliver Rev*, 2013, 65, 663-676.

Wang SQ, Tooley IR. Photoprotection in the era of nanotechnology. *Semin Cutan Med Surg*, 2011, 30, 210-213.

Wang Y, Chen L. Quantum dots, lighting up the research and development of nanomedicine. *Nanomedicine*, 2011, 7, 385-402.

Wu X, Guy RH. Applications of nanoparticles in topical drug delivery and in cosmetics. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2009, 19, 371-384.

Zhang GJ, Ning Y. Silicon nanowire biosensor and its applications in disease diagnostics: a review. *Anal Chim Acta*, 2012, 749, 1-15.

Zhou Y, Snead ML, Tamerler C. Bio-inspired hard-to-soft interface for implant integration to bone. *Nanomedicine*, 2015, 11, 431-434.

Volker W, Bärbel H, Sibylle G, Anne-Katrin B. European Commission Joint Research Centre. Institute for Prospective Technological Studies. Luxembourg: Nanomedicine: Drivers for development and possible impacts; 2008, str .19-32, 45-49

<http://biofrontera.com/en/> (pristupio 15.5.2015)

<http://biofrontera.com/en/products-pipeline/products/ameluz.html> (pristupio 15.5.2015)

<http://biofrontera.com/en/products-pipeline/products/belixos.html> (pristupio 15.5.2015)

<http://biofrontera.com/en/products-pipeline/pipeline.html> (pristupio 15.5.2015)

<http://crucell.com/> (pristupio 14.5.2015.)

<http://crucell.com/products> (pristupio 14.5.2015.)

<http://crucell.com/researchdevelopment> (pristupio 14.5.2015.)

<http://crucell.com/technologies> (pristupio 14.5.2015.)

<http://en.sanofi.com/> (pristupio 14.5.2015.)

[http://en.sanofi.com/products/other\\_products/other\\_products.aspx](http://en.sanofi.com/products/other_products/other_products.aspx) (pristupio 14.5.2015.)

<http://en.wikipedia.org/wiki/Almac> (pristupio 16.5.2015.)

<http://en.wikipedia.org/wiki/Crucell> (pristupio 16.5.2015.)

<http://en.wikipedia.org/wiki/Pharmacosmos> (pristupio 16.5.2015.)

<http://en.wikipedia.org/wiki/Sigma-Tau> (pristupio 16.5.2015.)

<http://en.wikipedia.org/wiki/Sanofi> (pristupio 16.5.2015.)

<http://www.almacgroup.com/> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.almacgroup.com/api-services-chemical-development/isotope-chemistry/antibody-drug-conjugates/> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.almacgroup.com/api-services-chemical-development/isotope-chemistry/labels/>  
(pristupio 14.5.2015.)

<http://www.almacgroup.com/api-services-chemical-development/peptides-proteins/site-specific-pegylation/pegylation-of-protein-therapeutics-infa2b-infb1b/> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.almacgroup.com/api-services-chemical-development/peptides-proteins/custom-peptides-synthesis/> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.bausch.com/ecp/our-products/rx-pharmaceuticals/rx-pharmaceuticals/visudyne-verteporfin-for-injection#.VU0Tpo6qqko> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.bbraun.com/> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.bbraun.com/cps/rde/xchg/bbraun-com/hs.xsl/products.html?id=00020742770000000003> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.bionanomedcat.org/documentacio/GP%20Presentation%202012.pdf> (pristupio 16.5.2015.)

<http://www.bloomberg.com/research/stocks/snapshot/snapshot.asp?ticker=B8F:GR> (pristupio 16.5.2015.)

<http://www.bloomberg.com/research/stocks/snapshot/snapshot.asp?ticker=SKP:LN> (pristupio 16.5.2015.)

<https://www.celgene.com/> (pristupio 15.5.2015)

<https://www.celgene.com/research-development/medical-innovation/anti-inflammatory-compounds/> (pristupio 15.5.2015)

<https://www.celgene.com/therapies/> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.cordenpharma.com/> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.cordenpharma.com/drug-products/drug-product-contract-manufacturing/>  
(pristupio 14.5.2015.)

<http://www.cordenpharma.com/peptides-lipids-carbohydrates-platform/> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.cordenpharma.com/general-brochure/> (pristupio 16.5.2015.)

<http://www.cosmofer.com/product/about-cosmofer/about-cosmofer.aspx> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.danskbiotek.dk/uk/member/liplasome-pharma-aps> (pristupio 16.5.2015.)

<http://www.eligard.com/about-eligard/default.aspx> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.gp-pharm.com/> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.gp-pharm.com/rd-lines-of-work.htm> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.gp-pharm.com/rd-pharmaceutical-development.htm> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.genzyme.com/> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.genzyme.com/Research/Pipeline.aspx> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.liplasome.com/> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.liplasome.com/4?areaId=12> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.liplasome.com/5/> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.liplasome.com/66/> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.monofer.com/ironmatrix-technology.aspx> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.onxeo.com/en> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.onxeo.com/en/groupe/profil-strategie/> (pristupio 16.5.2015.)

<http://www.onxeo.com/en/nos-produits/portefeuilles-produits/de-specialite/> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.onxeo.com/en/nos-produits/portefeuilles-produits/orphelins-oncologie/> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.onxeo.com/en/nos-produits/strategie-de-developpement/> (pristupio 15.5.2015)

[http://www.pharmaceutical-business-review.com/companies/teva\\_pharmaceutical\\_industries\\_limited](http://www.pharmaceutical-business-review.com/companies/teva_pharmaceutical_industries_limited) (pristupio 16.5.2015.)

[http://www.pharmaceutical-business-review.com/companies/b\\_braun\\_melsungen\\_ag](http://www.pharmaceutical-business-review.com/companies/b_braun_melsungen_ag) (pristupio 16.5.2015.)

[http://www.pharmaceutical-business-review.com/companies/f\\_hoffmann\\_la\\_roche\\_ltd](http://www.pharmaceutical-business-review.com/companies/f_hoffmann_la_roche_ltd)  
(pristupio 16.5.2015.)

[http://www.pharmaceutical-business-review.com/companies/genzyme\\_corporation](http://www.pharmaceutical-business-review.com/companies/genzyme_corporation) (pristupio 16.5.2015.)

<http://www.pharmacosmos.com/> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.pharmacosmos.com/products/product-overview.aspx> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.pharmacosmos.com/products/human-iron-therapy.aspx> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.pharmacosmos.com/products/dextran.aspx> (pristupio 15.5.2015)

[http://www.pharmaceutical-business-review.com/companies/qlt\\_inc](http://www.pharmaceutical-business-review.com/companies/qlt_inc) (pristupio 16.5.2015.)

[http://www.pharmaceutical-business-review.com/companies/celgene\\_corporation](http://www.pharmaceutical-business-review.com/companies/celgene_corporation) (pristupio 16.5.2015.)

<http://www.qltinc.com/> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.qltinc.com/development/technologies/pdt.htm> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.qltinc.com/development/technologies/atrigel.htm> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.qltinc.com/products/eligard/default.htm> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.qltinc.com/products/visudyne/default.htm> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.roche.com/index.htm> (pristupio 14.5.2015.)

[http://www.roche.com/research\\_and\\_development/what\\_we\\_are\\_working\\_on/research\\_technologies/protein-related\\_technologies/bispecific\\_antibodies.htm](http://www.roche.com/research_and_development/what_we_are_working_on/research_technologies/protein-related_technologies/bispecific_antibodies.htm) (pristupio 14.5.2015.)

[http://www.roche.com/research\\_and\\_development/what\\_we\\_are\\_working\\_on/research\\_technologies/protein-related\\_technologies/brain\\_shuttle.htm](http://www.roche.com/research_and_development/what_we_are_working_on/research_technologies/protein-related_technologies/brain_shuttle.htm) (pristupio 14.5.2015.)

[http://www.roche.com/research\\_and\\_development/what\\_we\\_are\\_working\\_on/research\\_technologies/protein-related\\_technologies/crossmab\\_technology.htm](http://www.roche.com/research_and_development/what_we_are_working_on/research_technologies/protein-related_technologies/crossmab_technology.htm) (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.rx-alliance.com/Vifor> (pristupio 16.5.2015.)

<http://www.sigматаu.com/> (pristupio 14.5.2015.)

[http://www.sigmatau.com/research/research\\_pipeline.asp](http://www.sigmatau.com/research/research_pipeline.asp) (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.skyepharma.com/> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.skyepharma.com/Capabilities/Default.aspx?id=199> (pristupio 15.5.2015)

<http://www.skyepharma.com/Products/Default.aspx?id=3> (pristupio 15.5.2015)

[http://www.skyepharma.com/Products/Inhalation\\_products/Default.aspx?id=16](http://www.skyepharma.com/Products/Inhalation_products/Default.aspx?id=16) (pristupio 15.5.2015)

[http://www.skyepharma.com/Products/Other\\_products\\_Exparel/Default.aspx?id=87](http://www.skyepharma.com/Products/Other_products_Exparel/Default.aspx?id=87) (pristupio 15.5.2015)

[http://www.skyepharma.com/Products/Topical\\_product\\_licensing\\_opportunities/Default.aspx?id=56](http://www.skyepharma.com/Products/Topical_product_licensing_opportunities/Default.aspx?id=56) (pristupio 15.5.2015)

<http://www.skyepharma.com/Technologies/Default.aspx?id=4> (pristupio 15.5.2015)

[http://www.skyepharma.com/Technologies/Inhalation\\_technologies/Default.aspx?id=18](http://www.skyepharma.com/Technologies/Inhalation_technologies/Default.aspx?id=18) (pristupio 15.5.2015)

[http://www.skyepharma.com/Technologies/Inhalation\\_technologies/Inhalation\\_formulation\\_technologies/Default.aspx?id=59](http://www.skyepharma.com/Technologies/Inhalation_technologies/Inhalation_formulation_technologies/Default.aspx?id=59) (pristupio 15.5.2015)

[http://www.skyepharma.com/Technologies/Inhalation\\_technologies/Inhalation\\_device\\_technologies/Default.aspx?id=60](http://www.skyepharma.com/Technologies/Inhalation_technologies/Inhalation_device_technologies/Default.aspx?id=60) (pristupio 15.5.2015)

[http://www.skyepharma.com/Technologies/Inhalation\\_technologies/Inhalation\\_device\\_technologies/SkyeHaler\\_DPI\\_platform/Default.aspx?id=74](http://www.skyepharma.com/Technologies/Inhalation_technologies/Inhalation_device_technologies/SkyeHaler_DPI_platform/Default.aspx?id=74) (pristupio 15.5.2015)

[http://www.skyepharma.com/Technologies/Inhalation\\_technologies/Inhalation\\_device\\_technologies/Dose\\_indicating\\_MDI\\_actuator/Default.aspx?id=75](http://www.skyepharma.com/Technologies/Inhalation_technologies/Inhalation_device_technologies/Dose_indicating_MDI_actuator/Default.aspx?id=75) (pristupio 15.5.2015)

[http://www.skyepharma.com/Technologies/Oral\\_drug\\_delivery\\_technologies/Default.aspx?id=19](http://www.skyepharma.com/Technologies/Oral_drug_delivery_technologies/Default.aspx?id=19) (pristupio 15.5.2015)

<http://www.tevapharm.com/> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.tevapharm.com/?catid=%7BCE9DBEEE-D504-4DD9-8F72-A9442356C0A2%7D> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.viforpharma.com/en/> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.viforpharma.com/en/Products/iron.php> (pristupio 14.5.2015.)

<http://www.viforpharma.com/en/R-and-D/ongoing-research.php> (pristupio 14.5.2015.)

## 7. SAŽETAK

Nanolijekovi se intenzivno istražuju i razvijaju s ciljem značajnog poboljšanja sigurnosnog profila i djelotvornosti postojećih lijekova (a što se najčešće postiže uklapanjem u različite nosače nanometarskih dimenzija) ili se razvijaju nove molekule djelatnih tvari koje u određenoj mjeri postižu ciljano djelovanje (tzv. polimerni terapeutici). Istraživačke i industrijske aktivnosti vezano za razvoj nanolijekova vrlo su intenzivne u razvijenim zemljama svijeta. Analizirajući ukupni broj publikacija, патената i nanolijekova odobrenih za primjenu opažaju se značajne razlike između SAD-a i Europe. Rezultati analize na području Europe jasno upućuju da su dosadašnje aktivnosti pretežno bile usmjerene na istraživanje nanolijekova jer EU prednjači po broju publikacija, a manje na njihovu komercijalizaciju. Tako unutar EU Njemačka, UK i Francuska imaju najviše publikacija. Suprotno tome, SAD su vodeće po broju патената, a što upućuje da su aktivnosti SAD usmjerene na komercijalizaciju nanolijekova.

Inovacije u području nanolijekova u najvećoj su mjeri vezane uz malo i srednje poduzetništvo, dok velike farmaceutske kompanije pokazuju relativno manje interesa sve dok se jasno ne pokaže ekonomski potencijal. Na području EU tvrtke koje razvijaju nanolijekove pretežno su smještene u blizini istraživačkih instituta jer se na taj način osiguravaju uvjeti za njihovu uspješnu suradnju. Diplomskim radom pregledno su opisane tvrtke s aktivnostima u području nanolijekova. Probir i prikaz tvrtki u najvećoj mjeri je temeljen na tvrtkama europskog gospodarskog prostora.

## **SUMMARY**

Nanodrugs have been widely investigated and developed in order to significantly improve the safety profile and efficacy of existing drugs (which is usually achieved by incorporating the various nanometer supports) or the development of new molecules of active substances to a certain extent achieved by targeted action (the so-called polymer therapeutics). Research and industrial activities related to the development of nanodrugs are very intense in developed countries. Analyzing the total number of publications, patents and nanodrugs approved for use are observed significant differences between the US and Europe. The analysis results in Europe clearly indicate that the present activities primarily focused on research of nanodrugs as the EU forefront in the number of publications , and less on their commercialization . Thus, within the EU, Germany, UK and France have the most publications. In contrast, the US are leading in the number of patents, which indicates that the activities of the United States focused on the commercialization of nanodrugs.

Innovations in the field of nanodrugs have mostly related to small and medium enterprises, while big pharmaceutical companies show relatively less interest until it clearly shows the economic potential. In the area of EU companies that develop nanodrugs are predominantly located nearby research institutes because in this way they ensure conditions for their successful cooperation. Thesis clearly describes the company's activities in the field of nanodrugs. Screening and presentation of the company is largely based on the companies of the European Economic Area.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Zavod za farmaceutsku tehnologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

# FARMACEUTSKA INDUSTRIJA S AKTIVNOSTIMA U PODRUČJU RAZVOJA I PROIZVODNJE NANOLIJEKOVA

**Miro Baković**

## SAŽETAK

Nanolijekovi se intenzivno istražuju i razvijaju s ciljem značajnog poboljšanja sigurnosnog profila i djelotvornosti postojećih lijekova (a što se najčešće postiže uklapanjem u različite nosače nanometarskih dimenzija) ili se razvijaju nove molekule djelatnih tvari koje u određenoj mjeri postižu ciljano djelovanje (tzv. polimerni terapeutici). Istraživačke i industrijske aktivnosti vezano za razvoj nanolijekova vrlo su intenzivne u razvijenim zemljama svijeta. Analizirajući ukupni broj publikacija, патената i nanolijekova odobrenih za primjenu opažaju se značajne razlike između SAD-a i Europe. Rezultati analize na području Europe jasno upućuju da su dosadašnje aktivnosti pretežno bile usmjerene na istraživanje nanolijekova jer EU prednjači po broju publikacija, a manje na njihovu komercijalizaciju. Tako unutar EU Njemačka, UK i Francuska imaju najviše publikacija. Suprotno tome, SAD su vodeće po broju патената, a što upućuje da su aktivnosti SAD usmjerene na komercijalizaciju nanolijekova.

Inovacije u području nanolijekova u najvećoj su mjeri vezane uz malo i srednje poduzetništvo, dok velike farmaceutske kompanije pokazuju relativno manje interesa sve dok se jasno ne pokaže ekonomski potencijal. Na području EU tvrtke koje razvijaju nanolijekove pretežno su smještene u blizini istraživačkih instituta jer se na taj način osiguravaju uvjeti za njihovu uspješnu suradnju. Diplomskim radom pregledno su opisane tvrtke s aktivnostima u području nanolijekova. Probir i prikaz tvrtki u najvećoj mjeri je temeljen na tvrtkama europskog gospodarskog prostora.

Rad je pohranjen u Centralnoj knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Rad sadrži: 53 stranice, 37 grafičkih prikaza, 128 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: EU, farmaceutska industrija, razvoj, proizvodnja

Mentor: **Dr. sc. Ivan Pepić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Ivan Pepić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Jasmina Lovrić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Lovorka Vujić**, *viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: Srpanj, 2015.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Department of pharmaceutical technology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

# PHARMACEUTICAL INDUSTRY WITH ACTIVITIES IN DEVELOPMENT AND MANUFACTURING OF NANODRUGS

**Miro Baković**

## SUMMARY

Nanodrugs have been widely investigated and developed in order to significantly improve the safety profile and efficacy of existing drugs (which is usually achieved by incorporating the various nanometer supports) or the development of new molecules of active substances to a certain extent achieved by targeted action (the so-called polymer therapeutics). Research and industrial activities related to the development of nanodrugs are very intense in developed countries. Analyzing the total number of publications, patents and nanodrugs approved for use are observed significant differences between the US and Europe. The analysis results in Europe clearly indicate that the present activities primarily focused on research of nanodrugs as the EU forefront in the number of publications, and less on their commercialization. Thus, within the EU, Germany, UK and France have the most publications. In contrast, the US are leading in the number of patents, which indicates that the activities of the United States focused on the commercialization of nanodrugs.

Innovations in the field of nanodrugs have mostly related to small and medium enterprises, while big pharmaceutical companies show relatively less interest until it clearly shows the economic potential. In the area of EU companies that develop nanodrugs are predominantly located nearby research institutes because in this way they ensure conditions for their successful cooperation. Thesis clearly describes the company's activities in the field of nanodrugs. Screening and presentation of the company is largely based on the companies of the European Economic Area.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 53 pages, 37 figures, 128 references. Original is in Croatian language.

Keywords: EU, pharmaceutical industry, development, manufacture

Menthor: **Ivan Pepić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Reviewers: **Ivan Pepić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

**Jasmina Lovrić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

**Lovorka Vujić, Ph.D.** Senior Assistant, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

The thesis was accepted: July, 2015.