

Medikamente direkt zum Ziel

Ideale Medikamente sollten ihr Ziel im Körper ohne Wirkungsverlust sowie in genauer Dosierung und Zeitabstimmung erreichen. Die Technologien dafür sind weit fortgeschritten.

Von Robert Langer

Wer eine Arznei schluckt, schickt sie auf einen langen, hürdenreichen Weg, bevor der Wirkstoff endlich zum Ziel gelangt. Das Medikament soll unter anderem den Magensäften und den Verdauungsenzymen des Darmes standhalten. Auch müssen die Dünndarmzellen es unverehrt ins Blut schleusen, und als Nächstes muss es die Filter der Leber passieren.

Erst dann kann es sich über den Blutkreislauf im Körper verteilen.

Viele moderne Medikamente überwinden diese Hürden tatsächlich schon unbeschadet, dank einfallsreicher Lösungen, welche die Pharmaindustrie fand – auch wenn sich leider nicht alle Substanzen dazu eignen. Zu den bewährten Strategien gehört zum Beispiel, den Wirkstoff in einer Kapsel zu verpacken, die dem sauren Magenmilieu widersteht. Sie löst sich erst im Dünndarm – dessen Milieu eher alkalisch ist – auf, sodass die

Wirkstoffmoleküle dort freikommen und im Prinzip vom Körper aufgenommen werden könnten.

Nun handelt es sich allerdings bei vielen modernen Medikamenten – vor allem bei den meisten biotechnologisch erzeugten Arzneien – um Proteine. Diese sehr großen Moleküle müsste man zusätzlich im Darm vor dem Zugriff der proteinabbauenden Enzyme – der Proteasen – schützen. Dieses Ziel ließe sich erreichen, wenn das Medikament als Leibwächter so genannte Protease-Inhibitoren mitbrächte. Wie aber sollen Proteine, die ja viel größere Moleküle darstellen als herkömmliche Wirkstoffe, überhaupt

die Darmwand durchqueren? Normalerweise absorbieren die Darmzellen nur relativ kleine Moleküle. Proteine nehmen sie gewöhnlich zerlegt auf.

Die Medikamentengabe über den Darm bietet noch mehr Schwierigkeiten, welche nicht nur für Proteine gelten. Trotz aller Tricks machen es Pillen und andere geschluckte Arzneien den Pharmakologen schwer zu steuern, wie rasch und in welchen Mengen ein Medikament in die Blutbahn gelangt und wie lange es in den Geweben und Zielorganen wirksam bleibt. Die Pharmakokinetik lässt sich selbst mit speziellen Überzügen und Beigaben von Pillen nur begrenzt beeinflussen. Dies möglichst genau zu kontrollieren ist aber oft be-



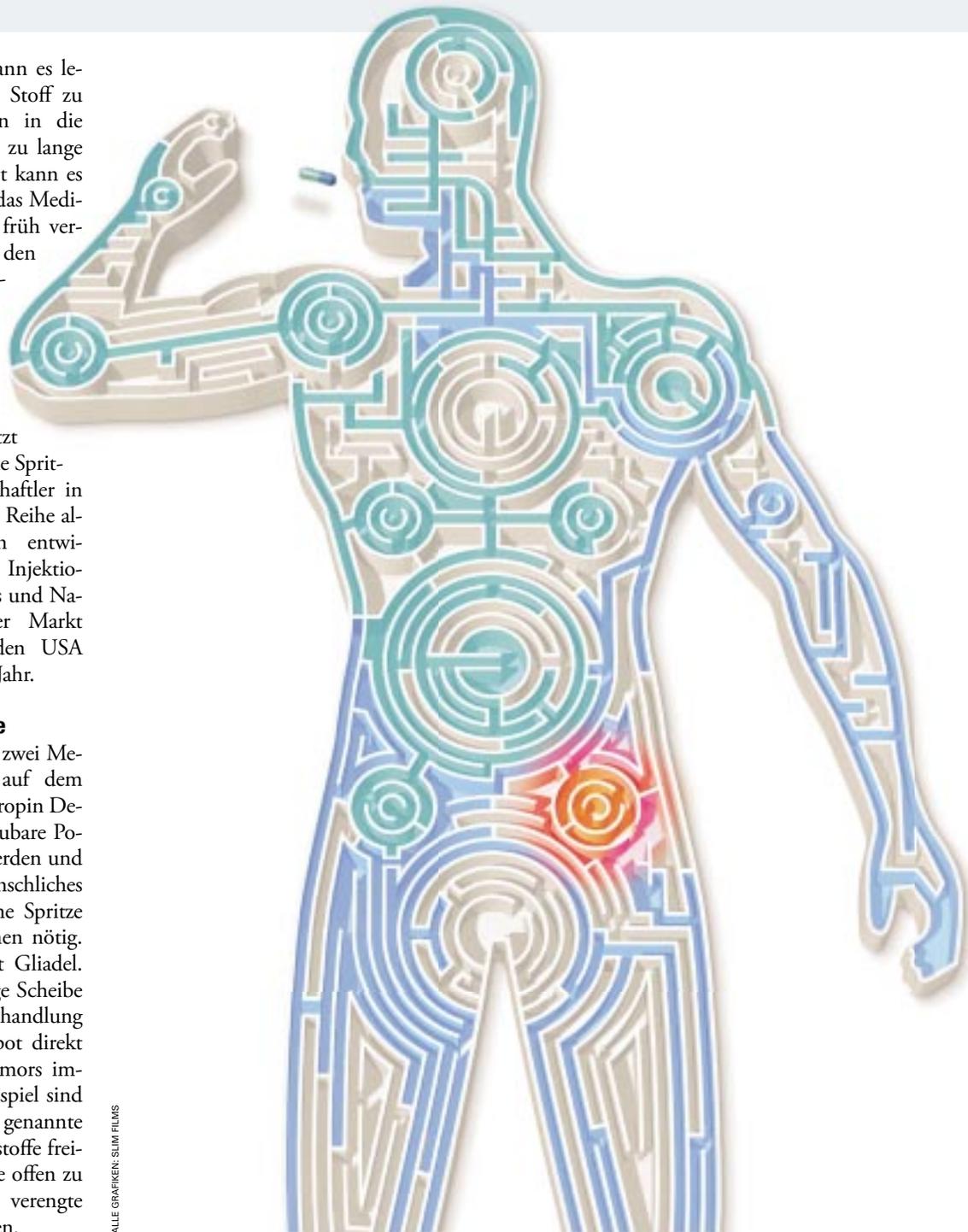
deutsam. Für den Patienten kann es lebensgefährlich sein, wenn ein Stoff zu rasch in hoher Konzentration in die Blutbahn dringt oder wenn er zu lange im Körper verweilt. Umgekehrt kann es auch gefährlich werden, wenn das Medikament seine Wirksamkeit zu früh verliert, etwa weil der Eintritt in den Blutkreislauf zu langsam geschieht.

Sicher ließen sich viele dieser Hürden umgehen, würde man das Medikament spritzen. Doch wer geht dafür gern täglich zum Arzt oder setzt sich selbst mehrmals am Tag eine Spritze? Deswegen haben Wissenschaftler in den letzten zwanzig Jahren eine Reihe alternativer Darreichungsformen entwickelt: Hautpflaster, Implantate, Injektionen von Depots, auch Hautgels und Nasen- oder Lungensprays. Der Markt hierfür übersteigt allein in den USA schon 20 Milliarden Dollar im Jahr.

Suche nach der besten Pforte

Beispiele aus jüngster Zeit sind zwei Medikamente, die seit kurzem auf dem Markt sind. Das eine heißt Nutropin Depot. Es enthält biologisch abbaubare Polymerkügelchen, die injiziert werden und bis zu vier Wochen lang menschliches Wachstumshormon liefern. Eine Spritze ist deshalb nur alle paar Wochen nötig. Das andere Medikament heißt Gliadel. Es handelt sich um eine winzige Scheibe mit Chemotherapeutika zur Behandlung von Hirntumoren, die als Depot direkt an den Ort des entfernten Tumors implantiert wird. Ein weiteres Beispiel sind mit Polymeren überzogene so genannte Stents für Blutgefäße, die Wirkstoffe freisetzen. Sie helfen die Blutgefäße offen zu halten, wenn durch Gerinnsel verengte Gefäße erweitert werden mussten.

Ob Haut, Nase, Lunge oder Darm – Forscher untersuchen inzwischen so gut wie jeden Körperbereich daraufhin, ob er Eintrittspforte für Medikamente sein könnte. Unter anderem entstehen dabei nichtinvasive Verfahren, um sogar kompliziert gebaute Moleküle einzuschleusen. Zum Beispiel gelingt es mittels Ultraschall, solche Stoffe schmerzlos durch die Haut zu befördern. Implantierbare Mikrochips wiederum, die Wirkstoffe präzise und nach einem festen Zeitplan freigeben, beruhen auf der Kombination von neuester Nanotechnologie und Mikrosystemtechnik. ▷



ALLE GRAFIKEN: SLIM FILMS

IN KÜRZE

- ▶ Viele Medikamente eignen sich nicht zum Einnehmen als **Pillen** oder **Tropfen**, weil sie im Magen-Darm-Trakt vorzeitig abgebaut würden. Das gilt besonders auch für biotechnologisch hergestellte **Wirkstoffe auf Proteinbasis**.
- ▶ Die Pharmaforschung arbeitet an neuen Wegen, Medikamente zu verabreichen. Zu den neuen Entwicklungen gehören unter anderem **am Körper tragbare Systeme**, die Substanzen mittels Stromstoß oder Ultraschall schmerzfrei durch die Haut befördern.
- ▶ Die Zukunft verheißt **mit Wirkstoffen beladene intelligente Mikrochips**, die unter der Haut oder an Ort und Stelle implantiert werden. Sie sollen Medikamente in vorprogrammierter Dosierung verabreichen und können mit Computern in einer Arztpraxis kommunizieren.

Durch die Darmwand

Schwierigkeiten:

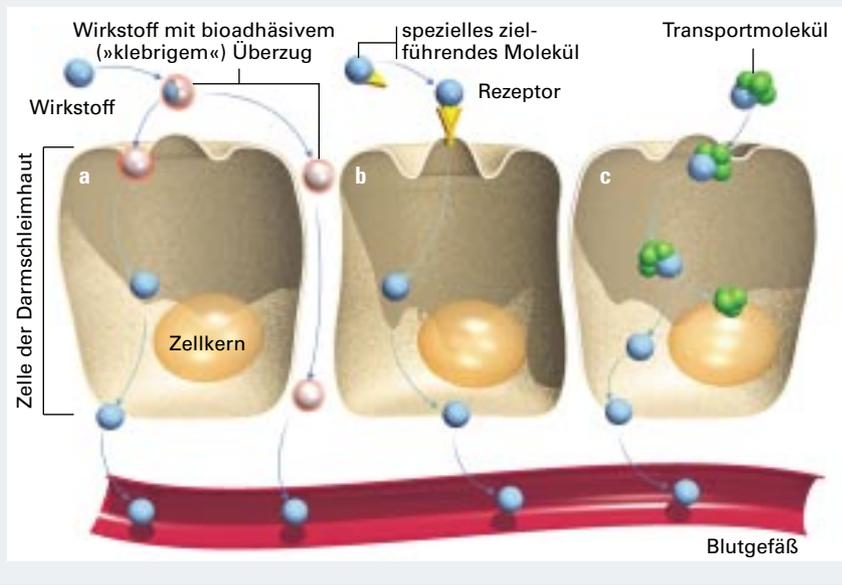
- ▶ Abbau von Wirkstoffen schon im Magen oder Darm durch Verdauungssäuren und Verdauungsenzyme
- ▶ Durchqueren der Darmwand für viele Wirkstoffe ohne besondere Hilfen schwierig bis unmöglich

Lösungsansätze (siehe Bilder):

- ▶ Ein Überzug aus speziellen, bioadhäsiven Polymeren, die sich an die Darminnenwand binden oder sich zwischen den Darmzellen hindurchquetschen können (a)
- ▶ Anbinden des Wirkstoffs an ein zielführendes Molekül, das an Rezeptoren auf Darmzellen andockt und dann von den Zellen aufgenommen wird (b)
- ▶ Ankoppeln des Wirkstoffs an spezielle Transportmoleküle, welche das Medikament in die Darmzellen einschleusen (c)

einige Firmen, die dazu forschen:

- ▶ GroPep, Adelaide (früher Biotech Australia, Roseville, New South Wales)
- ▶ Emisphere Technologies, Tarrytown (New York)



▷ Betrachten wir zunächst die modernen Möglichkeiten für Arzneien, die der Patient schluckt. Mit dem Problem, große Moleküle über den Darm in den Körper zu bringen, befassen sich etliche Forscherteams. Die Gruppe um Edith Mathiowitz von der Brown University in Providence (Rhode Island) verpackt Proteine in winzig kleine Bläschen aus einer klebrigen Substanz. Dank dieses »Bioadhäsivums« können sich die Bläschen durch die Darmzellen beziehungsweise zwischen ihnen hindurchzwängen (siehe Bild oben).

Die Idee, die Bioadhäsion zu nutzen, damit sich Wirkstoffe an Schleimhäuten anlagern, geht auf Forschungen der 1970er und 1980er Jahre zurück. Zu den Pionieren des Konzepts gehörten die

Teams um Tsuneji Nagai von der Hoshin-Universität Tokio, Joseph R. Robinson von der Universität von Wisconsin in Madison und Nicholas A. Peppas von der Purdue-Universität in West Lafayette (Indiana). Peppas arbeitet heute an der Universität von Texas in Austin.

Bis vor zehn Jahren galten hydrophile, also Wasser liebende Polymere und Hydrogele als besonders viel versprechend. Je mehr Wasser die Verbindung anzulagern vermochte, das heißt je dichter sie mit Carboxylgruppen gespickt war, als desto geeigneter galt sie für den Medikamententransport. In der Tat treten solche Verbindungen sehr gut mit der Darmschleimhaut in Kontakt. Dann zeigte sich aber, dass sie nur schlecht durch die Darmwand dringen.

Auch geben solche Substanzen das anhaftende Protein zu schnell frei.

Wie Edith Mathiowitz 1997 entdeckte, eignen sich Polyanhydride besser: Wasser abstoßende – hydrophobe – bioadhäsive Polymere, die erst beim Zerfall freie Carboxylgruppen auf ihrer Oberfläche aufweisen. An die Darmschleimhaut binden sie sich ebenso gut wie hydrophile Polymere. Sie durchqueren die Schleimhaut aber viel besser und gelangen darum rascher in die Blutbahn. Besonders ein Polyanhydrid der Fumarsäure und Sebacinsäure sticht mit diesen Eigenschaften hervor. Geprüft wird derzeit, ob sich die Technologie zur Entwicklung einer Insulinform eignet, die der Diabetiker schlucken kann.

Neuentwicklungen für Diabetiker

Dass sich viele der Entwicklungen neuer Darreichungsformen von Medikamenten gerade auf Insulin konzentrieren, ist kein Zufall. Denn dieses lebenswichtige Protein benötigen Patienten mit Typ-1-Diabetes mehrmals täglich. Auch bei fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes, dem so genannten Alterszucker, an dem aber zunehmend auch viele junge Menschen leiden, ist regelmäßiges Spritzen von Insulin unabdinglich. Tierversuche mit dem Polyanhydrid lieferten bislang sowohl bei hydrophilen als auch bei hydrophoben Proteinen viel versprechende Ergebnisse.

Peppas und Mitarbeiter haben Polymere entwickelt, die außerdem anschwellen, wenn sich in der Umgebung der pH-Wert erniedrigt. Dadurch schützen sie beispielsweise das anhaftende Protein – etwa Insulin – vor den sauren Magensäften, geben es aber im eher alkalischen Milieu des Darms frei. Mit Polymeren lassen sich verabreichte Proteine auch gegen die Proteasen im oberen Abschnitt des Dünndarms abschirmen. Die Hilfsstoffe vermögen sogar vorübergehend die Zellen des Dünndarms zu lockern, sodass das Protein passieren kann.

Bei einem anderen Verfahren umschließen spezielle Transportmoleküle die Proteine und schleppen sie durch die Darmbarriere. Eine ganze Serie solcher molekularen Transporteure (Carrier) hat die Firma Emisphere Technologies in Tarrytown (US-Bundesstaat New York) entwickelt. Anscheinend quetschen diese Helfer ihre Fracht förmlich zusammen, wodurch die Proteine vorübergehend kleiner werden und Zellmembranen somit leichter passieren. Hat der Carrier

den Wirkstoff in eine Zelle des Darms geschleppt, fällt er ab, und das Protein kehrt in seine native, aktive Form zurück (siehe Bild links, c). Zurzeit testet Emisphere, ob sich das Verfahren für Insulin eignet sowie für den Gerinnungshemmer Heparin, den manche Patienten zur Blutverdünnung wegen Thrombosegefahr benötigen.

Andere Forscher versuchen, das gewünschte Protein mit einem zweiten Molekül zu koppeln, welches spezifische Rezeptoren auf Zellen im Magen-Darm-Trakt erkennt (siehe Bild links, b). Bei einer der ersten solcher Kombinationen nutzte Gregory J. Russell-Jones von der früheren Firma Biotech Australia in Roseville (New South Wales), jetzt GroPep, Adelaide, das Vitamin B₁₂.

Für dieses Vitamin verfügen die Darmzellen über spezielle Rezeptoren, die es schnappen und durch die Darmwand hieven. Indem Russell-Jones ein Protein an Vitamin B₁₂ koppelte, konnte er den Rezeptor überlisten, zusammen mit dem Vitamin auch das Protein weiterzubefördern. Nur ist leider die Anzahl der Vitamin-B₁₂-Rezeptoren im Darm nicht besonders groß. Für manche medizinischen Zwecke würde sie nicht ausreichen. Als Alternative erproben Forscher jetzt unter anderem Lektine. Diese ebenfalls klebrigen Moleküle, die zwischen den Schleimhautzellen sitzen und für deren Zusammenhalt sorgen, sind im Darm reichlich vorhanden.

Die Hautbarriere schmerzlos überwinden

Mehr noch als der Darm bietet sich die Haut an, um Medikamente direkt ins Blut einzuschleusen. Für viele Stoffe ist sie normalerweise nur schwer zu überwinden, doch manche Substanzen eignen sich auf Grund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften hervorragend dazu, auf diesem Wege in ausreichendem Maße in den Körper zu gelangen. Auf dem Markt sind schon mit Medikamenten versehene transdermale Pflaster, die mehrere Tage auf der Haut bleiben: zum Beispiel Nikotinpflaster für Raucher, um den Entzug zu erleichtern, oder für Frauen nach den Wechseljahren Östrogenpflaster. Hormonpflaster eignen sich auch als ein Bestandteil einer Empfängnisverhütungsmethode.

Für viele Wirkstoffe, die nicht einfach durch die Haut wandern, gibt es andere für den Patienten einfache Verfahren. Sie

eignen sich auch für Proteine. Eine Möglichkeit ist, die an sich dichte Oberhaut mittels sehr schwacher, nicht schmerzhafter elektrischer Impulse durchgängig zu machen. Diese Iontophorese genannte Technik erproben zwei amerikanische Firmen bereits an Patienten: die Firma ALZA in Mountain View (Kalifornien) sowie unabhängig davon Vyteris, ein Ableger von Becton Dickinson in Fair Lawn (US-Bundesstaat New York).

Üblicherweise verwendet man zwei Elektrodenpflaster, ein negativ und ein positiv geladenes. Die Pflaster sind an ein kleines Medikamentenreservoir angeschlossen (siehe Kasten unten). Ein ganz leichter Stromstoß befördert den Wirkstoff durch die obere Hautschicht und in die Blutgefäße der Unterhaut.

Es gibt schon eine Reihe von Anwendungen. Vyteris beispielsweise hat ein Verfahren für das örtliche Betäubungsmittel Lidocain entwickelt. Bei seinem

System ist die Batterie so klein, dass sie sich unter der Kleidung tragen lässt. Die Firma plant auch klinische Tests an Osteoporosepatienten mit dem Parathormon der Nebenschilddrüse, das den Kalziumhaushalt regulieren hilft. Sie will prüfen, ob das System die erforderliche tägliche Dosierung leistet.

Vyteris untersucht des Weiteren, ob man mit dem Verfahren Frauen, die sich einer künstlichen Befruchtung unterziehen wollen, das zur Stimulierung der Eierstöcke alle neunzig Minuten erforderliche Gonadotropin-Releasing-Hormon (GRH) verabreichen kann.

Auch Ultraschall vermag die Hautdurchlässigkeit zu erhöhen. Er lockert vorübergehend die verhornte äußere Schicht, die Hauptbarriere für eindringende Stoffe. Das entdeckte Joseph Kost von der Ben-Gurion-Universität in Be'ersheva (Israel), der auch als Gastforscher in meinem Labor gearbeitet hat. ▶

Durch die Haut

Schwierigkeiten:

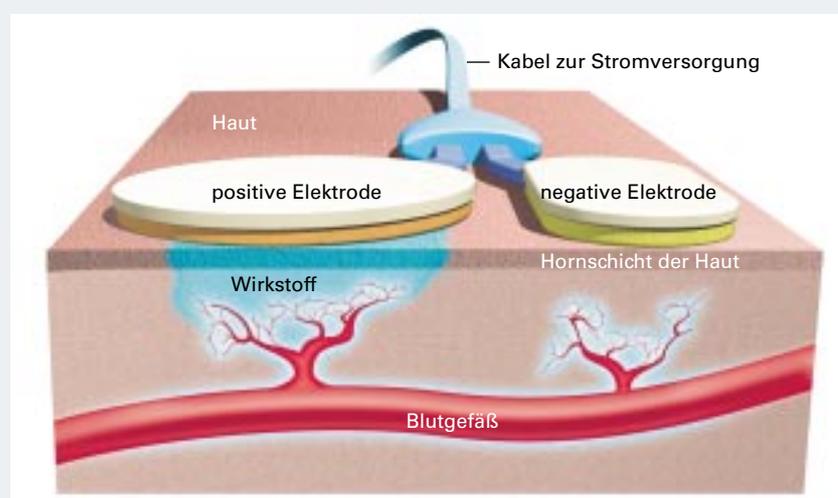
- ▶ die äußere Hautschicht aus verhornten Zellen verhindert bei vielen Wirkstoffen den Eintritt
- ▶ große Moleküle können kaum durch die Haut bis zu den Blutgefäßen dringen

Lösungsansätze:

- ▶ Iontophorese: kleine schmerzlose Stromimpulse machen die Haut durchlässig (siehe Bild)
- ▶ Ultraschall: Schallwellen öffnen vorübergehend in der oberen Hautschicht feine Kanälchen

Einige Firmen, die dazu forschen:

- ▶ ALZA, Mountain View (Kalifornien)
- ▶ Sontra Medical, früher Cambridge, jetzt Franklin (Massachusetts)
- ▶ Vyteris, Fair Lawn (New York)



Gentherapie

Wie schmuggelt man Gene ein?

Der Erfolg einer Gentherapie steht und fällt damit, wie gut das neue genetische Material in die Körperzellen und in den Zellkern gelangt. Um Gene einzuschleusen, kondensieren Forscher die entsprechende Erbsubstanz. Sie verpacken sie so, dass die Zellen diese Genpäckchen überhaupt aufnehmen können. In den Zellen müssen die fremden Gene vor zerstörerischen Enzymen geschützt sein. Das neue Genmaterial sollte bis in den Zellkern vordringen und dort in aktiver Form wieder freikommen.

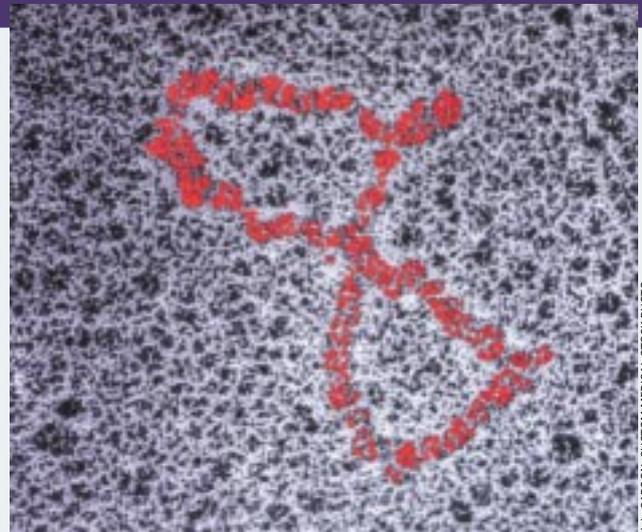
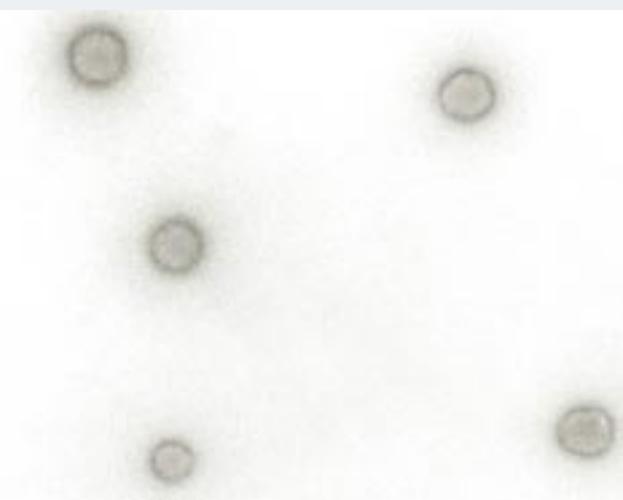
Als Vektoren nutzen Wissenschaftler – neben einigen anderen Verfahren – seit Jahren oft Viren, die sie mit den gewünschten Genen befrachten. Diese können das Fremdmaterial wegen ihrer natürlichen Eigenschaften leicht mit einschmuggeln. Doch Viren bedeuten für den Patienten ein Risiko, obwohl sie vorher entschärft und ihrer Pathogenität beraubt werden. Das zeigten einige tragische Fälle der letzten Jahre.

Darum suchen die Forscher auch nach Alternativen. In Frage kommen als Verpackung unter anderem Polymere, große, regelmäßig aufgebaute Moleküle. Ein interessanter Ansatz setzt auf Zuckerverbindungen, die Mark E. Davis vom California Institute of Technology in Pasadena entwickelt hat: die kationischen (positiv geladenen) β -Cyclodextrine (abgekürzt CD).

Cyclodextrine sind wasserlöslich, relativ ungiftig und lösen keine Immunreaktion aus. Ursprünglich wollte Davis das Genmaterial einfach nur in nanometergroßen CD-Partikeln verpacken. Doch erwies sich diese Kombination im Tierversuch als zu instabil. Davis und Suzie Hwang Pun veränderten darum die Oberfläche der CD-Partikel mit einer weiteren Verbindung: Adamantan-konjugiertem Polyethylenglykol (PEG). So entstanden mit Genen beladene Nanopartikel einheitlicher Größe, die im Blutserum nicht mehr mit Proteinen zu nutzlosen Aggregaten verklumpen.

Weil Viren als Transportvehikel Risiken bergen, suchen Forscher nach Alternativen. Günstig erscheinen etwa Polymere, die das Erbmaterial einhüllen. Solche winzigen Pakete nehmen Zellen bereitwillig auf.

MARK E. DAVIS UND SUZIE HWANG PUN, CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY



J. L. CARSON, CUSTOM MEDICAL STOCK PHOTO

Die für eine Gentherapie vorgesehenen Gene werden oft in Plasmide, ringförmige DNA (rot), eingebaut. Dieser Ring benötigt eine geeignete Verpackung für den Transport.

PEG hat auch den Vorteil, dass man es als chemischen Haken verwenden kann, um weitere Verbindungen anzukoppeln. Das können zum Beispiel Moleküle sein, die zum gewünschten Ziel finden. Die von Davis gegründete Firma Insert Therapeutics in Pasadena (Kalifornien), wo Pun heute arbeitet, testet die Eignung für verschiedene Krebs- und Leberbehandlungen.

Ganze Sets (im Fachjargon Bibliotheken) von Polyaminoestern, biologisch abbaubaren kationischen Polymeren, stellte David M. Lynn von der Universität von Wisconsin in Madison her, der nach seiner Promotion in meinem Labor am MIT forschte. Beteiligt waren auch Daniel Anderson, ein anderer Wissenschaftler in meinem Labor, und David Putnam, der heute an der Cornell-Universität in Ithaca (New York) arbeitet. Es gelang ihnen, unter Hunderten von Verbindungen die vielversprechendsten herauszufischen, also jene, die sich leicht an die Erbsubstanz binden und sich auch sonst am günstigsten verhalten. Eine Reihe dieser Polymere bringt die Gene besser zum Ziel als die nichtviralen Standardvektoren Lipofectamin und Polyethylenimin.

Fred E. Cohen von der Universität von Kalifornien in San Francisco hat zusammen mit Ronald Zuckerman von der Firma Chiron in Emeryville (Kalifornien) eine neue Klasse von Polymeren synthetisiert: Peptoide (genauer: kationische N-substituierte Glycin-Oligomere). Manche davon können das Erbmaterial in nur fünfzig bis hundert Nanometer große Partikel verpacken – klein genug, damit Zellen sie aufnehmen.

Mit Lipiden (Fettverbindungen) forschte etwa Sung Wan Kim von der Universität von Utah in Salt Lake City. Das gewünschte Gen erhält eine Hülle aus Stearylpolylisin und darüber kommt noch ein Überzug aus Lipoproteinen. Bei Kaninchen gelang es, mit diesem Vektor ein Gen für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor in infarktgeschädigte Herzmuskelzellen zu schleusen. Bald sollen Tests an menschlichen Patienten erweisen, ob sich das Verfahren eignet, um in defekten Herzregionen neue Blutgefäße wachsen zu lassen.

▷ Mittels Ultraschall erreichten mein Kollege Daniel Blankshtein vom Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge, mein Doktorand Samir Mitragotri und ich, dass Proteine von der Größe des Insulins bis zu 5000-mal besser über die Haut eindringen.

Heute testet die früher von Kost geleitete, von mir mitgegründete Firma Sontra Medical in Franklin (Massachusetts) das Verfahren für Insulin und für Schmerzmittel. Dabei macht ein Energiestoß von 15 Sekunden die Haut an der Stelle für bis zu 24 Stunden durchlässiger. Die Energie ist erheblich niedriger als bei diagnostischen Ultraschallverfahren. Der Ultraschallkopf in dem Handgerät schwingt dabei mit einer Frequenz von 55 Kilohertz in einem flüssigen Medium, das Kontakt zur Haut hat. Unter der niederfrequenten Ultraschallschwingung entstehen winzige Bläschen, die sich im Kontaktmedium und in der Hornschicht ausdehnen und kontrahieren. Sie bohren regelrecht Tunnel für die Wirkstoffe.

Feinverstäubte Aerosole für die Atemwege

Auch die Lunge kann Eingangspforte sein. Das Einatmen von Medikamenten fordert wiederum eigene, anspruchsvolle Technologien. Diese Verabreichungsform bietet sich unter Umständen bei einer Lungenbehandlung an, kann aber auch angesagt sein, um einen Wirkstoff gegen andere Erkrankungen rasch in die Blutbahn zu schleusen. Die Lungenbläschen, in denen der Sauerstoff- und Kohlendioxaustausch stattfindet, sind dicht von feinsten Blutgefäßen durchzogen. Prinzipiell können hier auf ähnliche Weise wie bei der Sauerstoffaufnahme auch größere Moleküle aus der Atemluft in die Blutbahn gelangen, beispielsweise Wirkstoffe auf Proteinbasis.

Allerdings war und ist es schwierig, geeignete und effiziente Inhalatoren zu entwickeln. Die Geräte müssen ausreichend – was zugleich erfordert: genügend kleine – Aerosolpartikel tief in die Lungen schleudern. Bei den meisten etwa gegen Asthma gebräuchlichen Vorrichtungen gelangen kaum zehn Prozent des Ausstoßes wirklich dorthin. Obendrein fangen Immunzellen in der Lunge, die Makrophagen, oft einen Großteil der Wirkstoffpartikel ziemlich rasch ab.

Etliche Wissenschaftler und Firmen tüfteln an besser geeigneten Inhalations-

Tief in die Lunge

Schwierigkeiten:

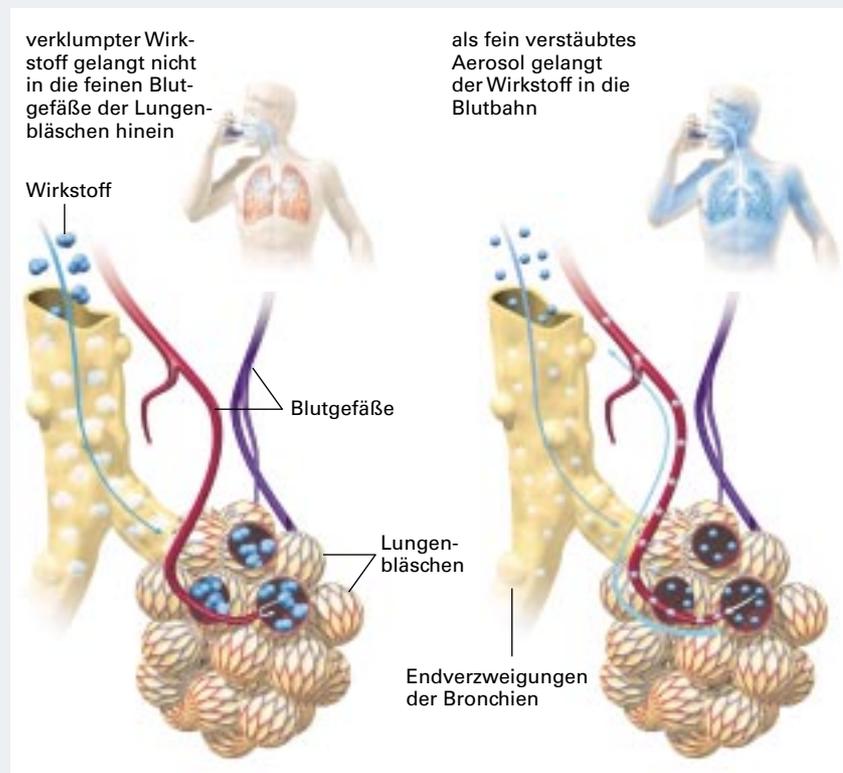
- ▶ Medikament muss bis zu den Lungenbläschen gelangen
- ▶ es muss der Zerstörung durch Immunzellen – Makrophagen – entgehen

Lösungen:

- ▶ Optimieren der Größe der Aerosolpartikel; sie müssen so klein sein, dass sie bis tief in die Lungenspitzen gelangen, dürfen zugleich aber nicht zusammenklumpen (Bilder)

Einige Firmen, die dazu forschen:

- ▶ Alkermes, Cambridge (Massachusetts)
- ▶ Aradigm, Hayward (Kalifornien)
- ▶ Nektar Therapeutics (früher Inhale Therapeutic Systems), San Carlos (Kalifornien)



geräten, die einen extrem fein verstäubten Aerosolnebel effizient genug spenden. Die Firma Aradigm in Hayward (Kalifornien) entwickelte eine Apparatur für Flüssigmedikamente. Dieser Inhalator treibt den Wirkstoff durch kleine Düsen, die sich vorab auf eine gewünschte Dosierung programmieren lassen. Ein Gerät der Firma Nektar Therapeutics (bis vor kurzem Inhale Therapeutics) in San Carlos (Kalifornien) erzeugt aus einem trockenen Pulver eine Aerosolwolke. Das Gerät presst Luft in das Pulver und zerkleinert dabei die Körnchen in feinste Partikel, die auch noch die tiefstgelegenen Lungenregionen er-

reichen. Derzeit erproben beide Firmen an Diabetikern, ob die Geräte Insulininjektionen ersetzen können.

Den Aerosolpartikeln selbst schenken die Forscher bis Mitte der 1990er Jahre wenig Beachtung. David A. Edwards, der jetzt an der Harvard-Universität in Cambridge (Massachusetts) arbeitet, suchte damals als Mitarbeiter in meinem Labor nach Aerosolstäuben mit günstigeren Eigenschaften. Seine Idee war, die Partikeldichte im Aerosol deutlich abzusenken und gleichzeitig die Größe sowie Porosität der einzelnen Partikel zu steigern. Dadurch würden, so überlegte er, die Teilchen weniger als bis-

Kontrollierte Freigabe per Chip

Schwierigkeiten:

gleich bleibende Konzentration des Wirkstoffs, ohne ihn beständig von außen zuführen zu müssen

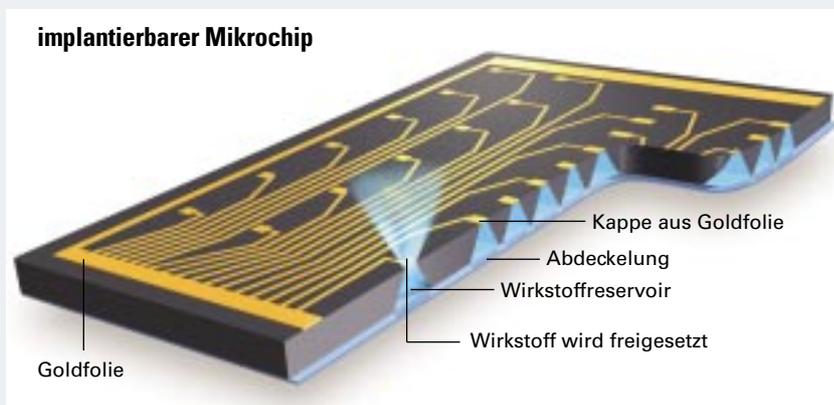
Lösung:

implantierte Mikrochips mit vielen Medikamentenreservoirs; bei Bedarf löst ein Stromstoß eine Goldfolie über einer oder mehreren der Reservoirs auf

Einige Firmen, die dazu forschen:

- ▶ ChipRx, Lexington (Kentucky)
- ▶ MicroCHIPS, Bedford (Massachusetts)

implantierbarer Mikrochip



▷ her zum Zusammenklumpen neigen. Denn in verklumpter Form sind die Partikel für die feinen Gefäße in den Lungenbläschen zu groß (siehe Kasten Seite 47). Ein besonders kleiner, ganz einfacher Inhalator könnte solche Aerosole dann tief in die Lunge blasen. Das Prinzip kann man sich verdeutlichen, indem man sich nasse Bälle und im Vergleich dazu nassen Sand vorstellt. Die Bälle verkleben nicht miteinander, die Sandkörner wohl.

Suche nach optimaler Partikelgröße für den Lungenweg

Edwards hoffte zugleich, dass die Makrophagen in der Lunge Partikel dieser Größe nicht so leicht vernichten würden. Denn diese Immunzellen verschlingen vor allem kleinere Teilchen. Tatsächlich ergaben inzwischen Tierstudien, dass Insulin bis zu vier Tage in der Lunge verbleibt, wenn es in solch großen Partikeln verpackt ist. Dazu genügte ein einziger Inhalationsstoß. Gegenwärtig testet die Firma Alkermes aus Cambridge (Massachusetts) zusammen mit pharmazeutischen Unternehmen, unter anderem Eli Lilly, das Verfahren für mehrere Wirkstoffe am Menschen.

Die Zukunft wird weitere wertvolle Ideen liefern. Für besonders interessant unter den jüngsten Forschungen halte ich »intelligente« Darreichungsformen. Solche Systeme sollen auf chemische Signale im Körper reagieren und immer genau so viel Substanz freigeben, dass die Konzentration des Wirkstoffs im gewünschten Bereich bleibt.

Vor Jahren sah ich eine Fernsehsendung über die Fabrikation von Siliziumchips für Computer. Schlagartig erkannte ich, dass sich diese Technologie auch für »intelligente« Medikamentensysteme eignet. Michael J. Cima, Experte für die Verarbeitung von Keramiken am MIT, und ich setzten John T. Santini jr., einen Studenten der Universität von Michigan in Ann Arbor, in einem Sommerforschungsprojekt darauf an. Santini promovierte dann am MIT. Er fand eine Möglichkeit, Mikrochips aus Silizium mit einer Anzahl von Vertiefungen zu fertigen, in die sich ein wenig Medikament einfüllen lässt. Am schmalen Ende verschließt jeden Hohlraum eine dünne Goldfolie. Will man eine Dosis des Medikaments – oder mehrere – verabreichen, löst ein Stromstoß von einem Volt die passende Zahl Verschlüsse auf (siehe

Kasten links). Santini ist heute Präsident der Firma MicroCHIPS in Bedford (Massachusetts), die diese Systeme zur Anwendungsreife weiterentwickelt.

Solche Mikrochips ließen sich unter die Haut, ans Rückenmark oder ins Gehirn einpflanzen, wo sie beispielsweise Schmerzmittel oder Chemotherapeutika gegen Krebs liefern könnten. In Tierversuchen haben James Anderson von der Case Western Reserve University in Cleveland (Ohio) und seine Mitarbeiter zeigen können, dass die Materialien der Mikrochips offenbar biologisch gut verträglich sind und voraussichtlich keine Nebenwirkungen verursachen.

Chipbasierte Systeme mit einer kleinen, am Körper tragbaren Energiequelle wären leicht zu bedienen. Zusätzlich könnten sie ein Aufzeichnungsmodul enthalten, das exakt registriert, wie viel von einem Wirkstoff der Patient bekommen hat. Die Daten könnte ein Computer zu Hause, beim Arzt oder im Krankenhaus abgreifen. Die Medikamentengeschichte des Patienten wäre damit stets zugänglich und aktuell. Implantierbare Systeme, welche regelmäßig die Wirkstoffkonzentration im Körper messen und die Dosierung daran anpassen, entwickelt die Firma ChipRx aus Lexington (Kentucky).

Eines Tages sollte es dank der neuen Pharmatechnologien gelingen, jedes Medikament zur richtigen Zeit und in der richtigen Dosierung an die richtige Stelle zu bringen, wo auch immer der Körper die Arznei benötigt. ◁



Robert Langer ist Kenneth J.-Germeshausen-Professor für Chemie- und Biomedizin-Ingenieurwesen am Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge. Er arbeitet in der Leitung einer Reihe von Firmen, darunter Sontra Medical und MicroCHIPS. 2002 bekam er den Charles-Stark-Draper-Preis, der als der Nobelpreis für Ingenieure gilt. 1998 wurde ihm, als einem der »produktivsten Erfinder in der Medizingeschichte«, der Lemelson-MIT-Preis verliehen.

Ultrasound-assisted insulin delivery and noninvasive glucose sensing. Von Joseph Kost in: Diabetes Technology and Therapeutics, Bd. 4, Heft 4, S. 489, 2002

Drug delivery: drugs on target. Von Robert Langer in: Science, Bd. 293, S. 58, 6. Juli 2001

Drug delivery and targeting. Von Robert Langer in: Nature, Bd. 392 (Suppl.), S. 5, 30. April 1998

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.