

Beter met nanotechnologie: drug delivery systems in Japan

Bram Borkent (stagiair TWA-Tokio) en Erik Blomjous – 24-11-2004

Samenvatting

Op het gebied van systemen voor medicijnafgifte in het menselijke lichaam speelt nanotechnologie een zeer belangrijke rol. De Japanse overheid heeft, ondanks haar torenhoge staatsschuld, in 2004 een totaalbedrag van ongeveer € 700 miljoen euro geïnvesteerd in onderzoek en promotie van nanotechnologie.

Vanuit dit aanzienlijke budget worden ook veel medicijnafgifte-projecten gefinancierd. De meest opvallende is NanoDDS, een bijzonder samenwerkingsproject tussen vier ministeries. Het medicijnafgifte-onderzoek in Japan is vooral gericht op polymeer-micellen, maar ook fullerenen, liposomen, virale deeltjes, nano-emulsies en nanogels krijgen veel aandacht.

Een uitgebreid overzicht van de huidige medicijnafgifte-onderzoeksprojecten in Japan is te vinden in het bij dit artikel behorende stagerapport dat is op te vragen via TWA-Tokio.

Details

Op het gebied van systemen voor medicijnafgifte in het menselijke lichaam speelt nanotechnologie een zeer belangrijke rol. De Japanse overheid heeft, ondanks haar torenhoge staatsschuld, in 2004 een totaalbedrag van ongeveer € 700 miljoen euro geïnvesteerd in onderzoek en promotie van nanotechnologie. Vanuit dit aanzienlijke budget worden ook veel medicijnafgifte-projecten gefinancierd.

Een medicijnafgiftesysteem (drug delivery system, DDS) is een systeem waarbij een juiste hoeveelheid medicijn op de juiste tijd wordt verzonden naar de juiste plek in het menselijk lichaam. Dus alléén op de plaats waar de ziekte heerst, bijvoorbeeld een lever tumor, mag het medicijn zijn helende (of juist vaak vernietigende) werk doen. Het DDS dient ervoor om het op gecontroleerde wijze naar die plek toe te zenden.

Een uitgebreid overzicht van de huidige DDS-onderzoeksprojecten in Japan is te vinden in het bij dit artikel behorende stagerapport dat is op te vragen via TWA-Tokio.

Impact van nanotechnologie op DDS

Vele tot nu toe onoplosbare problemen bij medicijntoediening kunnen met behulp van nanotechnologie worden aangepakt. De meeste medicijnen zijn bijvoorbeeld moeilijk in water op te lossen en kunnen vanwege de bijwerkingen nauwelijks worden

toegepast. Het ontwerp van makkelijk oplosbare nanostructuren waarin deze waterafstotende medicijnen tijdelijk kunnen worden opgeborgen, is een oplossing uit de nanotechnologie. Vele tot nog toe onbruikbare, vaak vergeten, medicijnen krijgen hierdoor nieuwe toepassingsmogelijkheden.

Vanuit klinisch oogpunt levert DDS aan de patiënt vele belangrijke voordelen op, onder meer een verhoogde werking van het toegediende medicijn en een vermindering van afweerreacties of ongewenste neveneffecten.

Niet onbelangrijk is tevens dat de nieuwe DDS-technologie een zeer welkome bron van intellectueel eigendom, innovatie en additionele inkomsten kan gaan vormen voor de farmaceutische industrie. Hoewel er voor DDS vele verschillende definities en bijbehorende marktrapporten bestaan, geven diverse onderzoeken aan dat de huidige meerwaarde van DDS in de markt al rond de € 40miljoen ligt. Deze marktwaarde zal zich waarschijnlijk in de komende vier tot zes jaar gaan verdubbelen.

Activiteiten van de Japanse overheid

Nanotechnologie heeft, met een jaarlijkse overheidsinvestering rond de € 700 miljoen, een zeer hoge prioriteit binnen het technologie- en wetenschapsbeleid van de Japanse overheid. De overheid beschouwt de marktpotenties van DDS als cruciaal waar het gaat om het versterken van de gefragmenteerde en minder succesvolle farmaceutische industrie in Japan.

Al jarenlang tonen diverse statistieken aan dat deze sector achter blijft in vergelijking met de rest van de wereld. Op het grensvlak van DDS en nanotechnologie heeft de Japanse overheid daarom een groot aantal projecten opgezet, waarvan hieronder een overzicht. Daarnaast timmert de overheid hard aan de weg als het gaat om het verbeteren van het Japanse R&D-klimaat.

NanoDDS

Het meest opvallende DDS-project in Japan is het NanoDDS-programma, een uniek samenwerkingsproject dat wordt gefinancierd en beheerd door vier verschillende ministeries, te weten het Ministry of Health Labour and Welfare (MHLW) (1), Ministry of Education, Culture, Sport, Science and Technology (MEXT) (2), Ministry of Economy, Trade and Industry (METI) (3) en Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries (MAFF) (4).

Het is voor het eerst dat de traditionele barrières tussen ministeries op deze manier worden overwonnen en de overheid de aanwezige krachten en belangen bundelt. Het hele traject, van onderzoek, klinische testen tot uiteindelijke commercialisering, kan op deze manier op elkaar worden afgestemd.

Het NanoDDS-programma heeft een budget van € 18 miljoen, en bestaat uit acht verschillende deelprojecten. Het gaat hier bijvoorbeeld om onderzoek naar de toepassing van lichtgevoelige eiwitten, halfgeleiderdeeltjes, polymeren, siRNA en

keramische materialen voor gerichte en gecontroleerde afgifte.

NanoMedicine

MHLW heeft in 2002 het NanoMedicine-programma gelanceerd om de Japanse R&D op het gebied van non-invasieve nanomedicijnen te stimuleren. Het project kende in 2004 een jaarlijks budget van € 9,6 miljoen. DDS is binnen dit programma één van de vier prioriteitsgebieden, en is met name gericht op de toepassing van halfgeleider-nanodeeltjes. Het ministerie werkt in het project nauw samen met drie nationale onderzoeksinstituten, en stimuleert commercialisering door samenwerking met een bedrijf als voorwaarde te stellen voor deelnemende onderzoekers.

Bionanotechnology

Ten slotte kunnen we additioneel budget voor DDS-ontwikkelingen vinden binnen de € 700 miljoen voor nanotechnologie-onderzoek, dat voornamelijk wordt beheerd door de Japan Science and Technology Agency (JST), een orgaan binnen MEXT dat de budgetten voor wetenschappelijk onderzoek toekent.

JST heeft bionanotechnologie als één van de drie strategische sectoren onderscheiden (naast IT en milieu). Binnen dit bionano-kader zijn zeven DDS-gerelateerde onderzoeksprojecten gehonoreerd, waarvan een uitgebreider overzicht op de website van JST is te vinden (5).

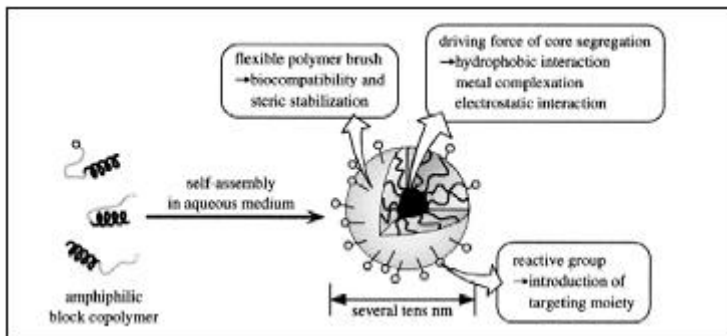
DDS in Japan in vogelvlucht

Het totale onderzoeksveld van medicijnafgifte-systemen is in Japan onoverzichtelijk groot, en op vele manieren in te delen. Vanwege de gelimiteerde ruimte beperkt dit artikel zich hier tot de positie van Japan voor verschillende categorieën nanodeeltjes voor DDS. Tabel 1 geeft echter een uitgebreider overzicht.

Polymeermicellen

Polymeermicellen (PM, zie Figuur 1) werden in 1984 in Japan ontdekt door dr. Kataoka van de University of Tokyo (6) en enkele collega's van Tokyo Women's Medical University (7). Enkele jaren later, in 1987, verkreeg de Japan Science and Technology Agency (JST) het eerste patent op medicijn dragende PMs ter wereld. PMs worden gevormd door polymeren met een waterminnend en waterafstotend gedeelte, die in water spontaan assembleren tot een micel. In de kern van de micel kunnen waterafstotende medicijnen worden ingekapseld, terwijl aan de schil diverse targeting- of stealth-moleculen kunnen worden bevestigd. Targeting moleculen, zoals antilichaampjes, kunnen herkend worden door moleculen of antigenen, die zich op een specifieke plek in het menselijk lichaam bevinden. Stealth-moleculen

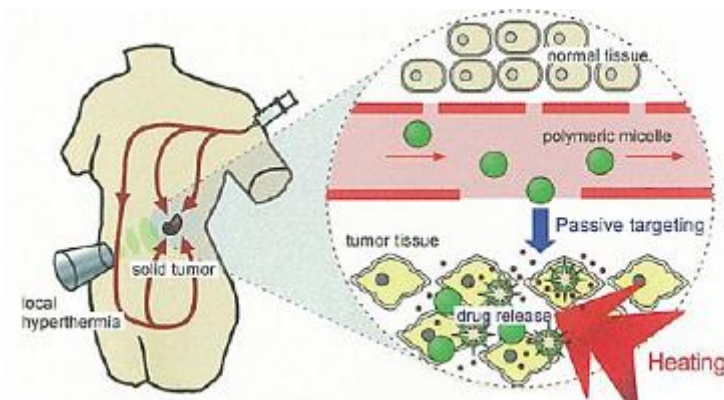
beschermen het nanodeeltje en zorgen voor een langere circulatie in het bloed.



Figuur 1. Eigenschappen een polymeermicel

Het eerste Japanse bedrijf dat een medicijn met deze technologie op de markt zal brengen is waarschijnlijk Nippon Kayaku (8). Het product met de naam NK911 herbergt het antikanker–medicijn doxorubicin en kan ingezet worden tegen onder meer alvleesklierkanker.

Daarnaast is NK105 in ontwikkeling, een vergelijkbaar product maar dan met anti–kankermedicijn paclitaxel in de kern. Hierbij wordt intensief samengewerkt met NanoCarrier (9), één van de meest succesvolle bioventurebedrijven in Japan. NanoCarrier heeft zich gespecialiseerd in de micel–technologie en heeft naar eigen zeggen een leidende positie op de wereldmarkt met ongeveer twintig patenten. NK911 en NK105 zullen naar verwachting rond 2010 op de markt worden gebracht. Het onderzoek naar de eigenschappen en mogelijkheden van PMs is in Japan nog steeds succesvol en wereldwijd bekend. Zo doet dr. Kataoka aan de University of Tokyo met zijn groep onderzoek naar PMs met pH–respons, fotodynamische effecten, nieuwe antikankermedicijnen in de kern en PMs voor gene delivery. Aan de Tokyo Women’s Medical University doet dr. Okano onderzoek naar driedubbele targeting met behulp van thermisch gevoelige PMs (Figuur 2).

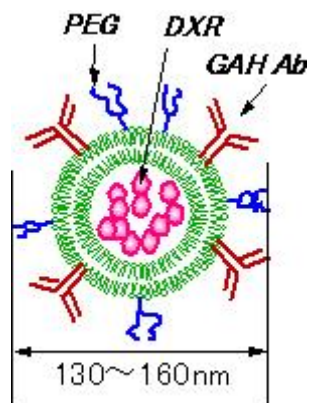


Figuur 2. DDS met thermisch gevoelige PMs.

Liposomen

Liposomen vormen de grootste categorie medicijndragers waarnaar in Japan onderzoek wordt gedaan en Japan kent een lange historie op dit terrein. Ook tegenwoordig is deze vorm van DDS nog erg populair en er zijn dan ook tientallen onderzoeksgroepen en bedrijven in Japan te vinden.

Een liposoom bestaat uit een dubbele laag vetmoleculen die een toxisch medicijn kunnen omsluiten en afschermen. Ook hierbij geldt dat de kern van het liposoom het medicijn bevat en het omhulsel aanknopingspunten biedt voor allerlei stealth en targeting moleculen. Zie bijvoorbeeld figuur 3 voor de schematische weergave van MCC-465, een medicijn dat in ontwikkeling is bij Mitsubishi Pharma (10) en zich in de tweede klinische testfase bevindt.



Figuur 3. MCC-465 in ontwikkeling bij Mitsubishi Pharma

De eerste Japanse DDS-producten met liposomen zijn pas over enkele jaren te verwachten, terwijl deze in de VS al enkele jaren op de markt zijn. De kracht van Japan zit echter in het fundamentele onderzoek naar nieuwe chemische componenten, fysisch-chemische eigenschappen en preparatiemethoden van liposomen, zoals bijvoorbeeld Daiichi Pharmaceutical (11) laat zien.

Een twintigtal academische groepen voert onderzoek uit naar liposomen. De belangrijkste groep is die van dr. Hashida aan de Kyoto University (12), die gericht is op verschillende formuleringen van kationische liposomen voor gene delivery. Ze ontwikkelden zogenaamde lipoplexen, liposomencomplexen met pDNA, en diverse alternatieve formuleringen. Hashida is overigens ook directeur van de Japanese Society of Drug Delivery Systems (13).

Gemodificeerde virussen

Japan kent ten derde vele onderzoeken naar virale vectoren. Dit gebied wordt

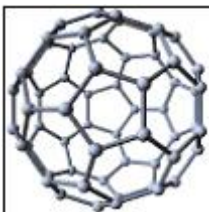
bestudeerd met het oog op genterapie. Hoewel deze studies voor commercialisering nog vaak te prematuur zijn, zijn er toch enkele high-potentials in Japan in ontwikkeling.

Zo heeft dr. Kuroda van Osaka University, samen met dr. Ueda van Keio University een holle vector ontwikkeld die is afgeleid van het omhulsel van het hepatitis-B-virus. Deze capsule heeft zowel de voordelen van een virus (hoge transfectie efficiëntie) als van een liposoom, en kan worden gevuld met medicijnen, eiwitten en genen. De grote klinische potentie van een onlangs ontdekte variant van deze vector was reden genoeg om bioventure Beacle (14) op te richten.

Vetdeeltjes en fullerenen

Andere sterke en opkomende gebieden in Japan zijn de nano-vetdeeltjes en fullerenen. Op het gebied van de nano-vetdeeltjes kent een Japan een belangrijk voorbeeld van succesvol onderzoek en commercialisering met de groep van dr. Mizushima van Jikei University. Allerlei injecteerbare emulsies zijn binnen zijn bedrijf LTT BioPharma (15) doorontwikkeld tot succesvolle producten waarvan de bekendste lipo-prostaglandine E-1 (PLGE-1) is.

Japan is ook het land van de fullerenen, ook wel buckyballs. Twee Japanse bedrijven, Mitsubishi (16) en Mitsui (17), hebben onlangs aangekondigd te beginnen met massaproductie van het C₆₀-atoom (figuur 4).



Figuur 4: het C-60 atoom

Dit heeft het onderzoek naar mogelijke toepassingen van het fullereen voor medicijnafgifte in een stroomversnelling gebracht. Zo kondigde Mitsubishi aan twee onderzoeksprojecten hiernaar te starten. Verder bestudeert de groep van dr. Nakamura van de University of Tokyo (18), die overigens een pionier is op dit gebied, DNA-afgifte met gemodificeerde C₆₀-atomen.

Ten slotte

Naast bovengenoemde voorbeelden kent Japan nog een grote hoeveelheid onderzoek naar andere vormen van DDS, onder meer naar technologieën op basis van halfgeleider-nanodeeltjes, nanogels en dendrimeren. Commercialisering van dit soort toepassingen wordt echter niet op korte termijn verwacht. Wel heeft Japan

zeer veel kennis op het gebied van DDS in huis, en zijn er trends naar een meer toepassingsgericht onderzoeksklimaat te bespeuren.

Tabel 1: Overzicht van belangrijkste DDS-onderzoeksgroepen in Japan

Liposomes	Academia	• Liposomes and lipoplexes for drug and gene delivery (Kyoto Univ)	
		• Liposomal formulations for improved intestinal absorption (Ritsy Pharma Univ)	
		• Magnetic cationic liposomes for tumor therapy (Nagoya Univ)	
		• Glycoprotein-liposome conjugates for active in vivo targeting (AIST)	
		• Cationic liposomes for brain tumor therapy (Nagoya Univ)	
	Companies	• Immunoliposome MCC-465 for anti-tumor therapy (Mitsubishi Pharma Co.)	
		• New type of heat therapy for cancer (Nippon Kayaku Co.)	
		• DDR-20 for the therapy of cancer and inflammatory disease (Terumo Corp.)	
		• New phospholipid formulations for liposomal drug delivery (Daiichi Pharma.)	
		• World-wide supplier of PEG-derivatives for drug delivery (NOF Corp.)	
Polymeric Micelles (PMs)	Academia	• Polymeric micelles for drug and gene delivery (Univ of Tokyo)	
		• Three-double targeting using thermo-responsive PN (TUMRI)	
		• Grafted polymeric micelles for drug and gene delivery (Kyoto Univ)	
		• Clinical studies on polymeric micelles for cancer therapy (Nat. Cancer Center)	
		• Cell-selective gene delivery using D-Rex (Kyushu Univ)	
		• Novel biodegradable polymers for DDS (Kansai Univ)	
	Companies	• Retinoic acid nanoparticles (St. Marianna University)	
		• World leading bioventure on polymeric micelle (NanoCarrier)	
	Lipid nanoparticles	Academia	• Leading company in micellar technology (Nippon Kayaku)
		Companies	• Formulation of new lipid nanoparticles (Jikei Univ)
Fullerenes	Companies	• Lipid-PLGA and other successful emulsions (TJ BioPharma Co.)	
	Academia	• Water-soluble fullerenes and their derivatives for gene delivery (Univ. of Tokyo)	
Semiconductor nanoparticles	Academia	• PEGylated fullerenes for photodynamic tumor therapy (Kyoto Univ)	
	Companies	• Water-soluble fullerenes for inhibiting cancer metastasis and ... (Mitsubishi Corp.)	
Viral vectors and virus-like particles	Academia	• Semiconductor nanoparticles for drug delivery (International Med. Center of Japan)	
		• Hollow virus-like L-particles for drug and gene delivery (Kobe Univ)	
		• Direct targeting with retroviral vectors (RIKEN)	
		• Adeno-associated viruses for kidney targeting (Jichi Med. School)	
		• Adenovirus-mediated gene therapy (Sapporo Med Univ)	
	Companies	• Adenoviruses for gene therapy and delivery (Okayama Univ)	
		• Influenza A virus as a useful vector (Univ of Tokyo)	
		• HIV-E technology (Anges ME, Inc.)	
Other biomaterials for DDS	Academia	• Atelocollagen for controlled release of plasmid DNA (National Cancer Center)	
		• Ceramic materials for sustained release (National Institute for Material Sciences)	
		• Characteristics of novel nano- and hydrogels (Tokyo Med. And Dental Univ)	
		• Oral insulin delivery using acrylic-based copolymers (Hoshi Univ)	
		• Nanopels made from DNA-dendrimer conjugates for gene therapy (Nagoya Univ)	
	Companies	• Gelatin hydrogels & microspheres for contr. rel. growth factors & pDNA (Kyoto Univ)	
		• High usefulness and efficacy of Minipellet (Sumitomo Pharmaceuticals)	

Bronnen en meer informatie

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/>
- 2) <http://www.mext.go.jp/>
- 3) <http://www.meti.go.jp/>

- 4) <http://www.maff.go.jp/>
- 5) <http://www.jst.go.jp/kisoken/nanoe.html>
- 6) <http://bmw.mm.t.u-tokyo.ac.jp/english/index.html>
- 7) <http://www.twmu.ac.jp/>
- 8) <http://www.nipponkayaku.co.jp/>
- 9) <http://www.nancarrier.co.jp/>
- 10) <http://www.m-pharma.co.jp/>
- 11) <http://www.daiichipharm.co.jp/>
- 12) <http://www.kyoto-u.ac.jp/>
- 13) <http://square.umin.ac.jp/js-dds>
- 14) <http://www.beacle.com/>
- 15) <http://www.ltt.co.jp/>
- 16) <http://www.mitsubishi.co.jp/>
- 17) <http://www.mitsui-corp.co.jp/>
- 18) <http://www.u-tokyo.ac.jp/>