



نانوحامل‌های دارویی

نویسندگان : ۱- الهه ناز پرهیزگار

۲- گلناز پرهیزگار

۳- اسماعیل میرزایی

سیستم جامع آموزش فناوری نانو

ستاد ویژه توسعه فناوری نانو در راستای تأمین نیازهای آموزشی دانش آموزان و دانشجویان مقاطع و رشته‌های مختلف و سایر علاقه‌مندان به علوم و فناوری نانو اقدام به تدوین سیستم جامع آموزش فناوری نانو نموده است. فایل حاضر، فایل ارائه مقاله ای است که در سایت آموزش فناوری نانو با جانمایی:

دوره؛ کاربردهای فناوری نانو

درس؛ نانو پزشکی

جلسه؛ سی و سوم

بارگذاری گردیده که به منظور کمک به یادگیری مطالب اصلی توسط کاربر و نیز روان شدن برگزاری کارگاه‌ها و سمینارهای آموزشی، طراحی شده که در اختیار علاقه‌مندان قرار گرفته است. استفاده از این فایل‌ها ضمن کمک به یادگیری بهتر مخاطبان، برگزاری سمینارها و کارگاه‌های تخصصی را برای نهادهای ترویجی آسانتر خواهد نمود.

سیستم‌های انتقال دارو

سیستم‌های انتقال دارو با نام **drug delivery systems** شناخته می‌شوند.

این سیستم‌ها می‌توانند به صورت یک **مخزن**، دارو را درون خود حمل کنند و به محل مصرف برسانند.



اهداف استفاده از سیستم‌های انتقال دارو

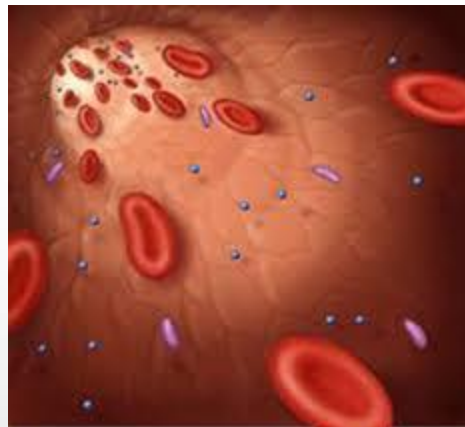
بهبود خواص دارویی و درمانی داروهای مورد استفاده در بیماران

انتقال دارو به مقدار معین

انتقال دارو به محل معین و خاصی در بدن

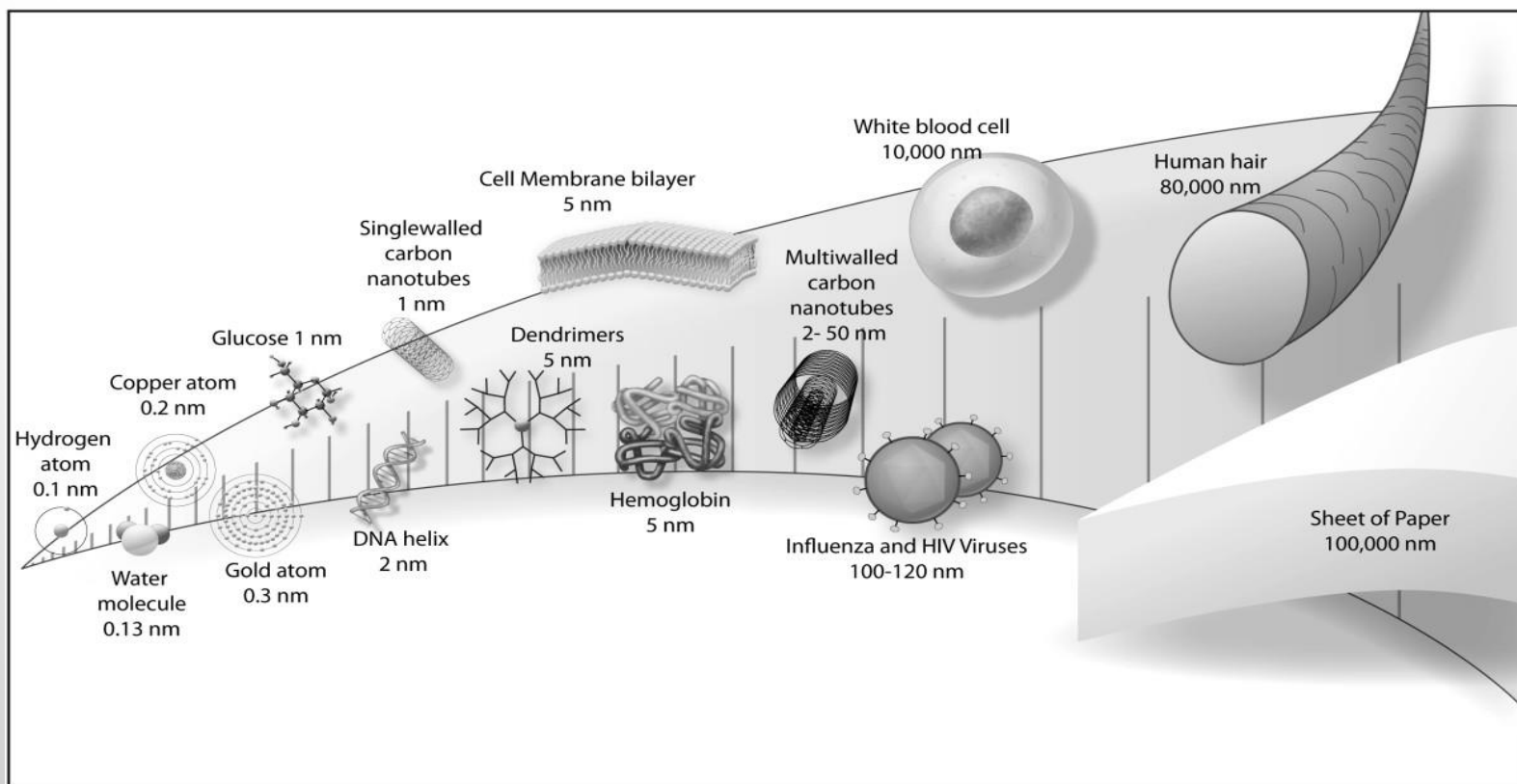


اثرگذاری بر فارماکوکینتیک و توزیع دارو در بدن



نانوذرات به عنوان سیستم‌های انتقال دارو

نانوذرات به دلیل اندازه ذره‌ای خود کمتر توسط سیستم‌های حذفی (مانند کبد و کلیه) از بدن دفع می‌گردند ← ماندگاری بیشتری در بدن دارند.

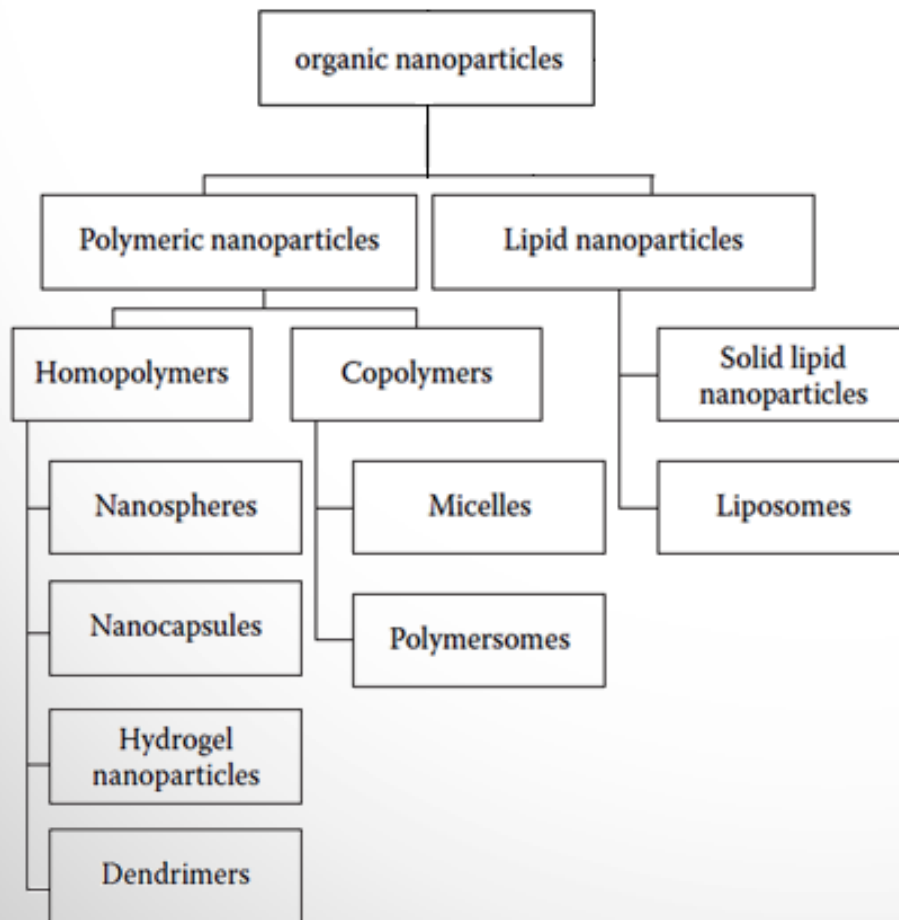


تقسیم‌بندی نانوحامل‌های دارویی

نانوحامل‌ها به دو گروه عمده تقسیم‌بندی می‌شوند:

الف) حامل‌های آلی (organic):

- ❖ نانوذرات لیپیدی
- ❖ نانوذرات پلیمری



ب) نانوذرات غیر آلی (inorganic):

- ❖ نانوذرات سرامیکی
- ❖ نانوذرات فلزی
- ❖ نانوذرات مغناطیسی
- ❖ فولرن‌ها و نانولوله‌های کربنی
- ❖ نانو کریستال‌ها

نانوحامل‌های غیر آلی: نانوسرامیک‌ها

نانوحامل‌های غیر آلی از مواد غیر آلی مانند

❖ سیلیکا

❖ آلومینا

❖ یا اکسیدهای فلزی مانند اکسید آهن و یا اکسید نقره و

❖ سولفیدهای فلزی

تهیه می‌شوند.



ویژگی نانوسرامیک‌ها

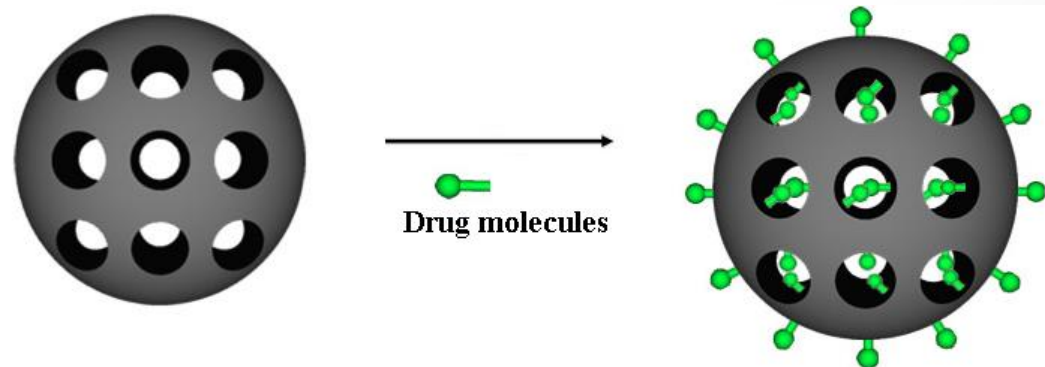
❖ سنتز آسان

❖ امکان تغییرات سطحی بر روی این ذرات

❖ اندازه و شکل‌های مختلف ← از سیستم رتیکولواندوتلیال فرار می‌نمایند.

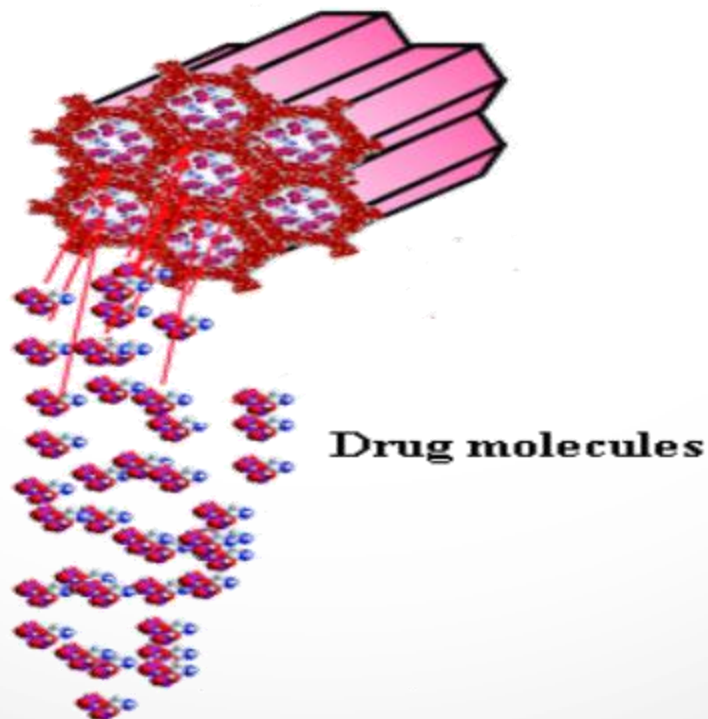
❖ نانوذرات سرامیکی می‌توانند متخلخل باشند

ایجاد محفظه‌هایی برای بارگیری موادی مانند داروها درون خود، تا از تخریب آنها جلوگیری نمایند.



نانوسلیکای تجاری

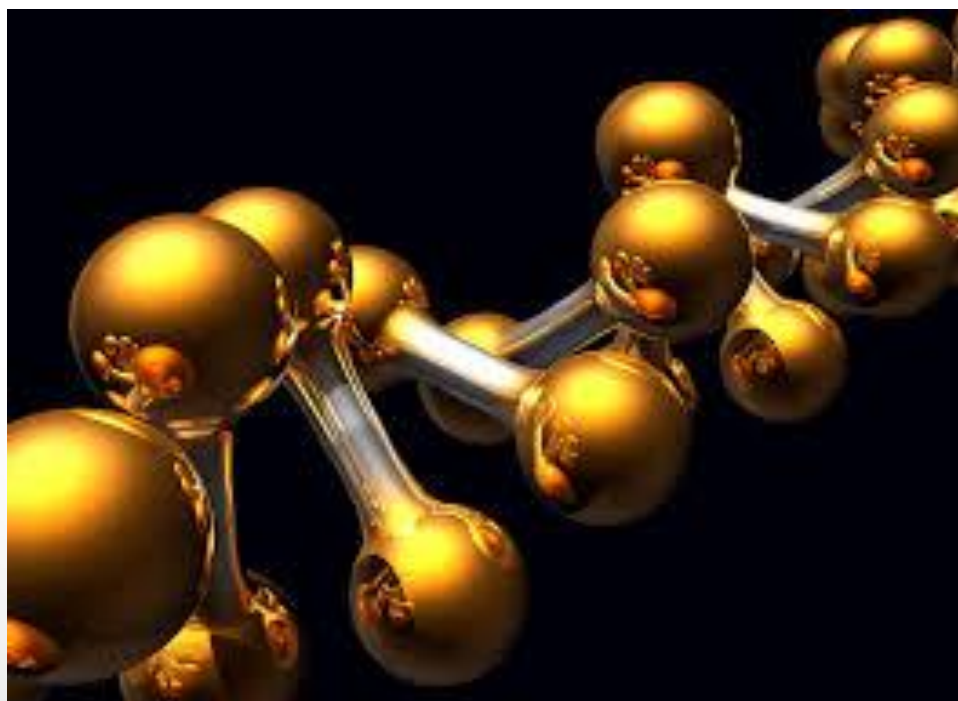
پرکاربردترین نانوسرامیک در دارورسانی، سیلیکا و سیلیکای متخلخل است که نمونه مشهور تجاری آن با نام MCM-41 در دسترس می باشد.



نانوحامل‌های غیر آلی: نانوذرات فلزی

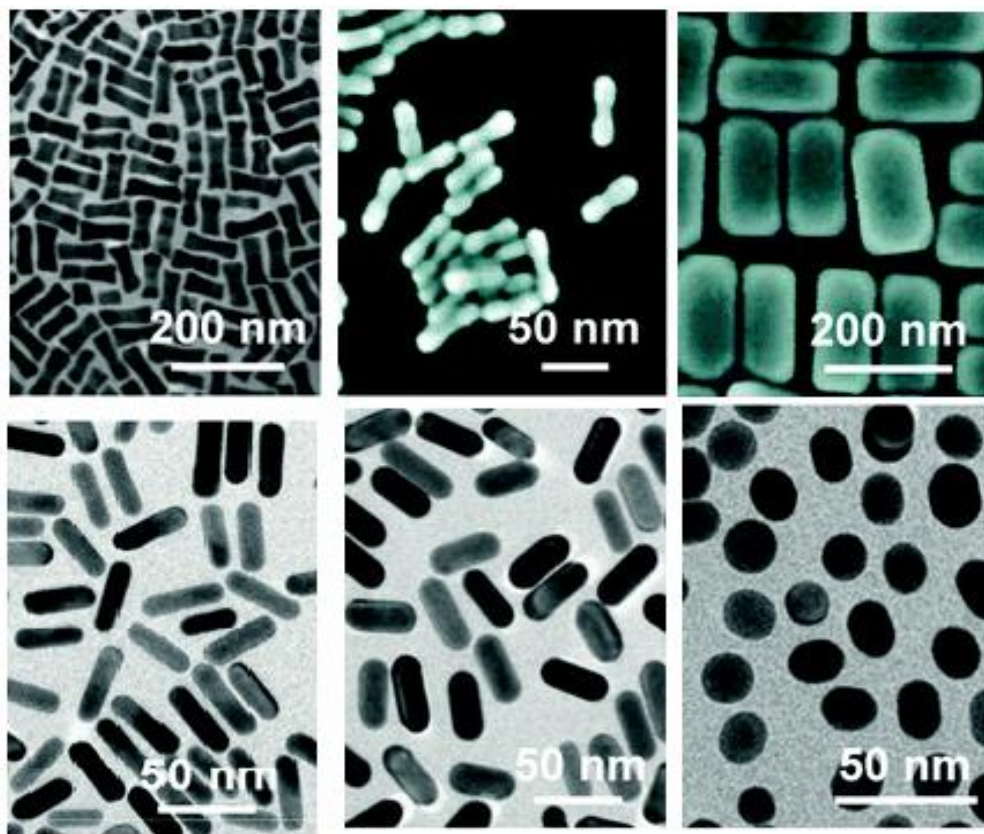
در دارورسانی، تشخیص و زیست‌حسگرها کاربرد فراوان یافته‌اند.

با استفاده از فلزات متعدد تهیه و ارزیابی شده‌اند اما طلا و نقره پرکاربردترین آنها محسوب می‌شوند.



نانوذرات فلزی

این ذرات را می توان در اندازه ها و شکل های مختلف و با توزیع اندازه ذره ای کم تهیه نمود.



نانوذرات فلزی

یکی از ویژگی‌های منحصر بفرد این ذرات، تغییر رفتار نوری آنها با تغییر اندازه ذره‌ای است. نانوذرات با اندازه‌های گوناگون، رنگ‌های مختلفی را در طول موج‌های مرئی نشان می‌دهند:



سهولت تشخیص و توزیع داروها

تشخیص بیماری‌ها



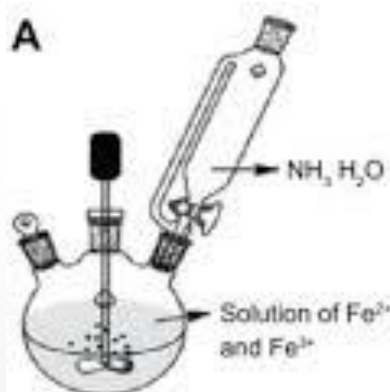
نانوحامل‌های غیر آلی: نانوذرات مغناطیسی

نانوذرات سوپرپارامغناطیس از جمله اکسید آهن از مواد غیر آلی مورد استفاده در دارورسانی هستند.

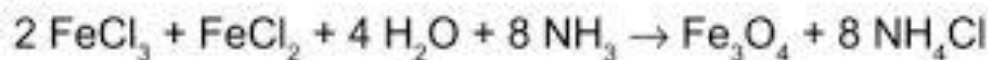
روش‌های سنتز:

۱. روش‌های شیمیایی مانند روش هم‌رسوبی

۲. روش‌های زیستی با کمک باکتری



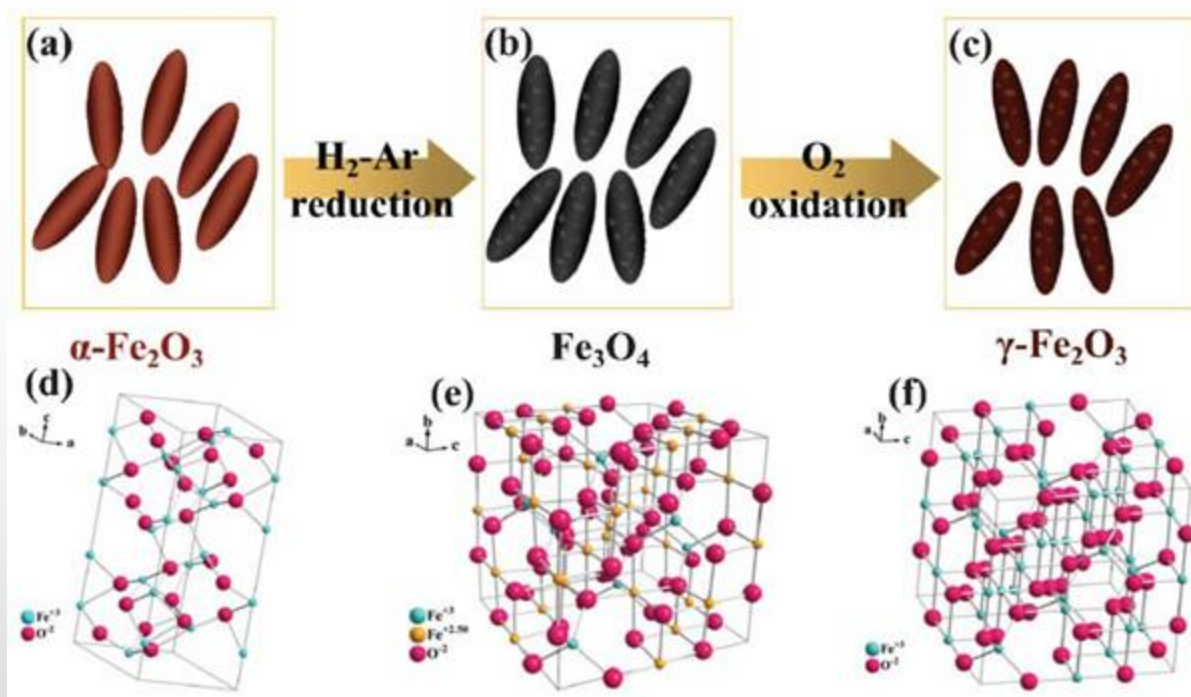
B



نانوذرات مغناطیسی

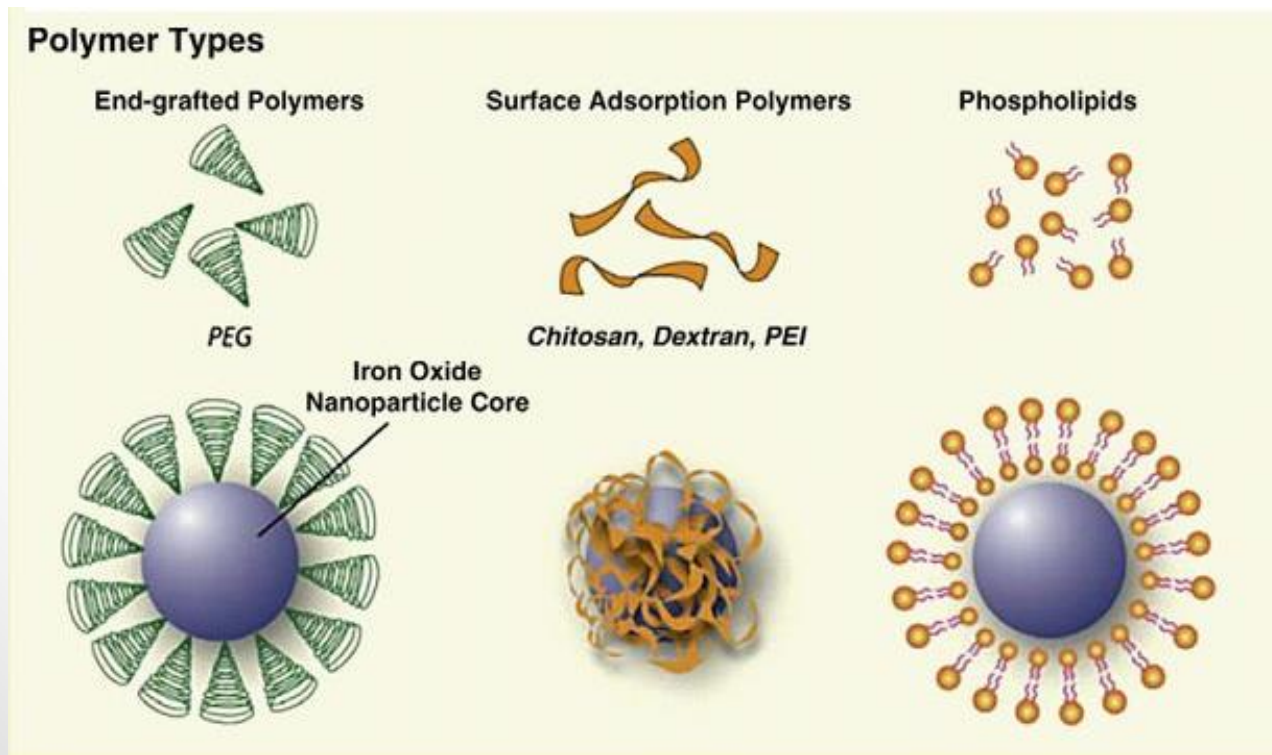
داشتن خاصیت سوپرپارامغناطیسی ← دارورسانی هدفمند با کمک میدان مغناطیسی

نانوذرات سوپرپارامغناطیس **مگهمیت** ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) و **مگنتیت** (Fe_3O_4) عمده‌ترین نانوذرات مغناطیسی مورد استفاده در دارورسانی هستند.



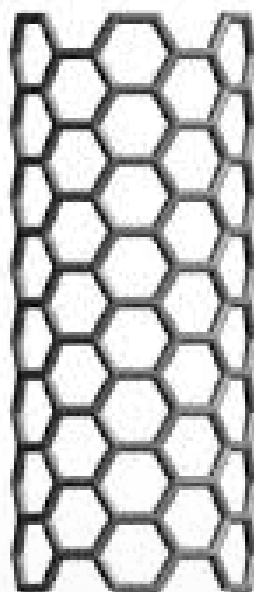
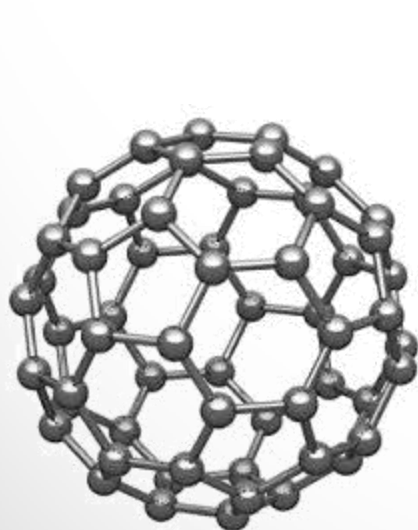
نانوذرات مغناطیسی

این ذرات بطور معمول با پلیمرهایی مانند **دکستران** یا **کیتوزان** جهت افزایش زیست سازگاری عامل دار می شوند.



نانوحامل‌های غیر آلی: نانوذرات کربنی

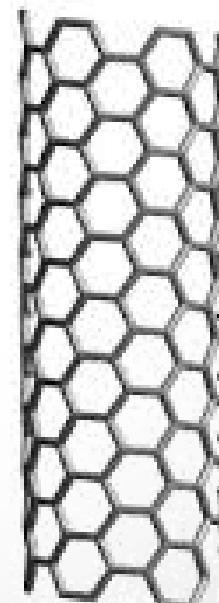
دو دسته از ترکیباتی که اخیراً در دارورسانی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند، نانولوله‌های کربنی و فولرن‌ها (که با نام **bucky ball** نیز شناخته می‌شوند) هستند.



armchair



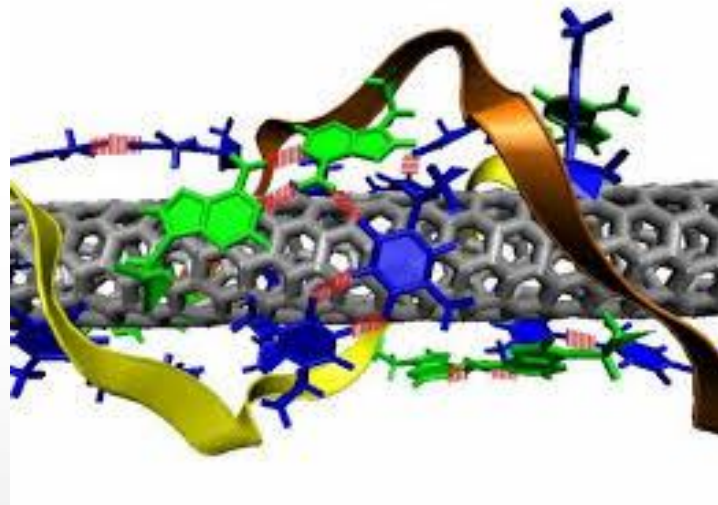
zigzag



chiral

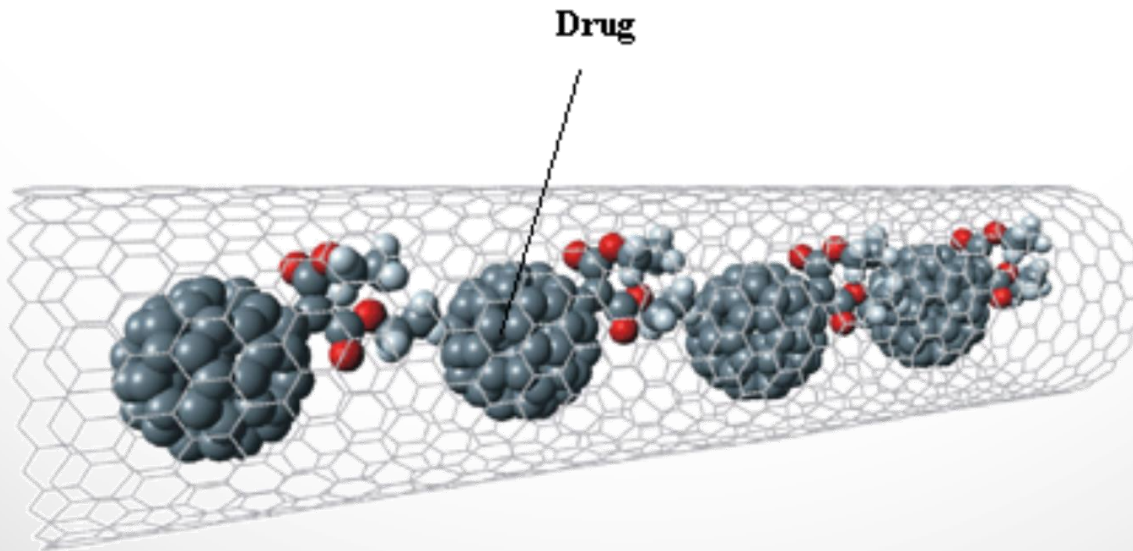
نانوذرات کربنی

- ❖ نانولوله‌های تک‌جداره و فولرن‌های ۶۰ کربنه قطری حدود ۱ نانومتر دارند که نصف قطر یک مارپیچ DNA است.
- ❖ بدلیل اندازه کوچکشان براحتی می‌توانند از عرض غشاها و سدهای بیولوژیک عبور کنند و خود را به درون سلول برسانند.
- ❖ به دلیل سطح بالا امکان مهندسی سطح را براحتی فراهم می‌کنند.



نانوذرات کربنی

- ❖ سطح این ذرات به منظور افزایش **حلالیت** و **سازگاری زیستی** و همچنین **رسانش** ترکیبات گوناگون، با گروه‌ها و ترکیبات مختلف **عامل‌دار** می‌شود.
- ❖ ترکیبات دارویی می‌توانند بر **سطح** یا **درون** این ساختارها بارگذاری شوند.

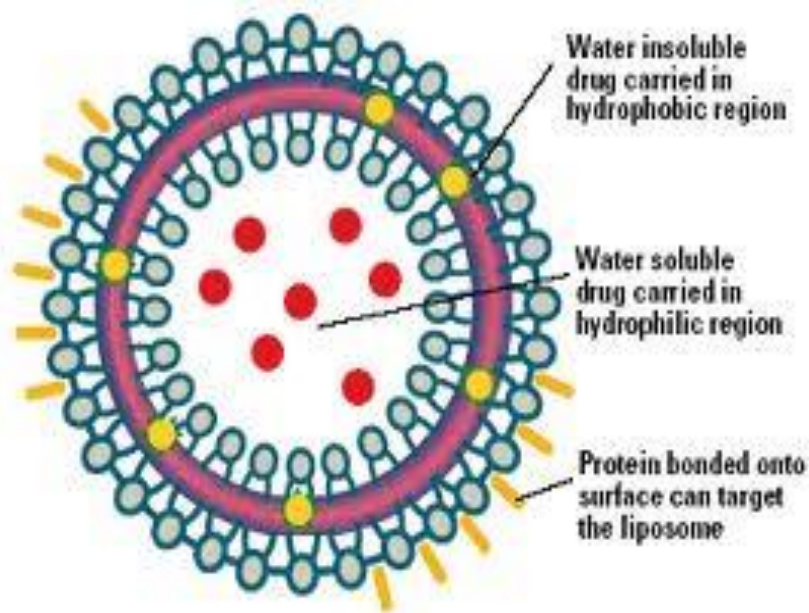
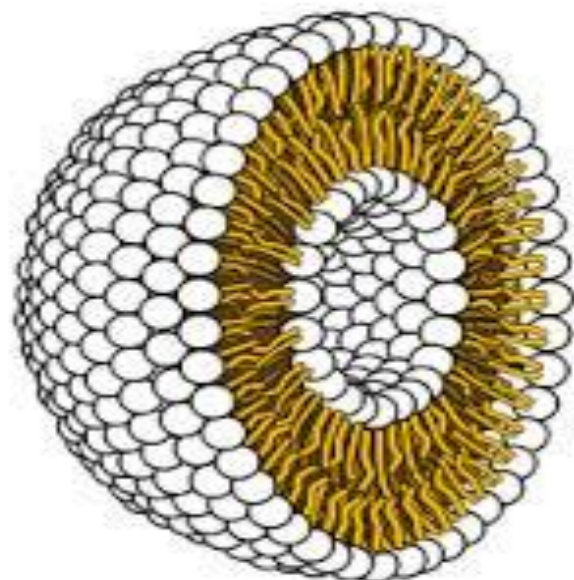


نانوحامل‌های آلی لیپیدی: لیپوزوم

لیپوزوم برای اولین بار در سال ۱۹۶۱ توسط Alec D. Bangham شناسایی شد.

وزیکول‌های دولایه از یک بخش مایی محبوس شده در یک غشای لیپیدی دولایه که

غالباً متشکل از فسفولیپیدهای طبیعی و یا سنتزی است تشکیل می‌شوند.



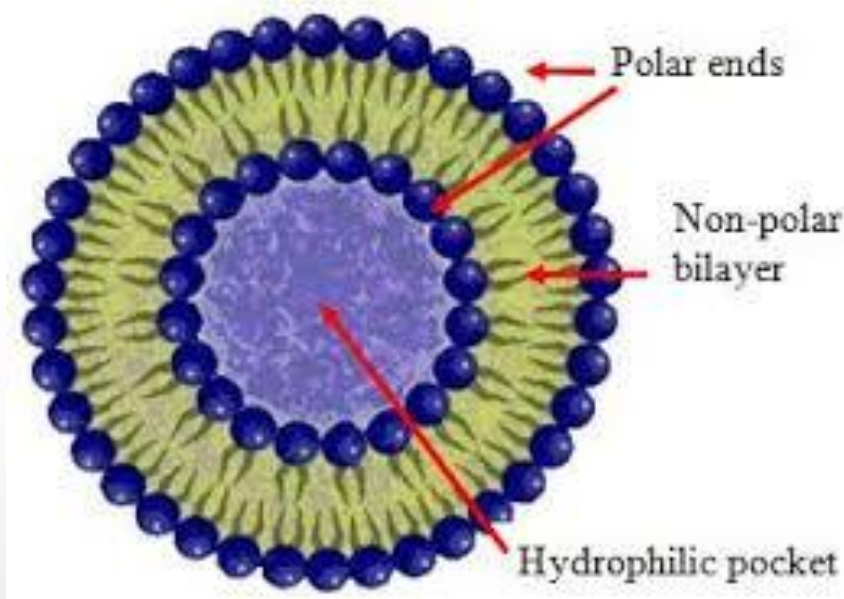
لیپوزوم

❖ طبیعت دوگانه دوست

❖ زیست سازگاری و

❖ سهولت تغییرات سطحی

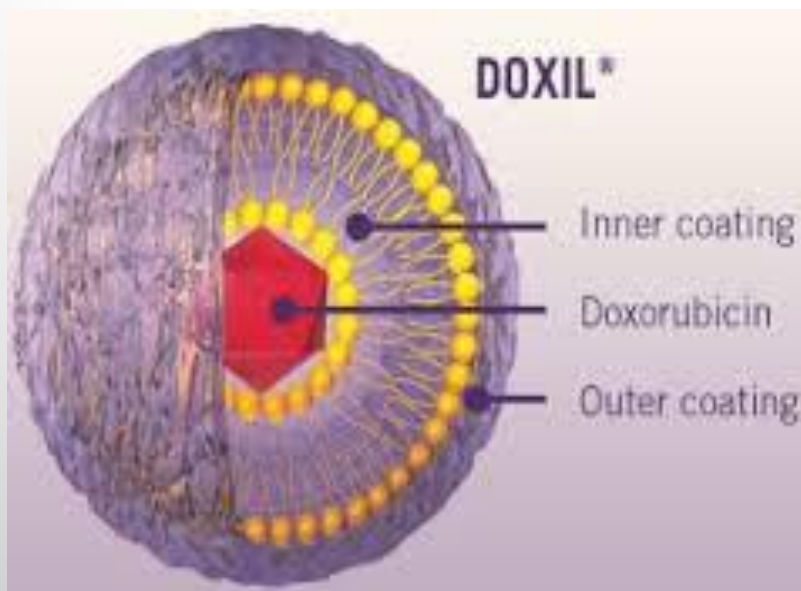
از جمله عواملی است که این ساختارها را به عنوان گزینه‌ای مناسب برای دارورسانی معرفی می‌نماید.



لیپوزوم تجاری شده

اولین فرمولاسیون لیپوزومی معرفی شده به بازار دارویی دنیا از یک **لیپوزوم پگیله** به نام **Doxil®** تشکیل شده است.

حضور **پلی اتیلن گلیکول (PEG)** در سطح این لیپوزوم موجب افزایش نیمه عمر گردش داروی **دوکسوروبیسین** می شود.



نانوحامل‌های آلی لیپیدی: نانوذرات لیپیدی جامد

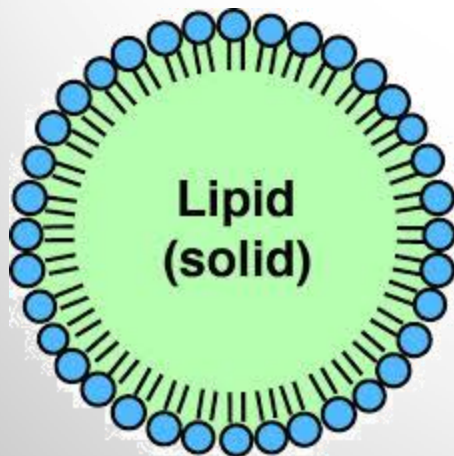
نانوذرات لیپیدی جامد یا solid lipid nanoparticles یا SLN

❖ یک ماتریکس لیپیدی جامد متشکل از تری‌گلیسیریدها، لیپیدها، اسیدهای چرب، استروئیدها و موم‌ها است.

❖ اندازه‌ای کمتر از ۱ میکرومتر دارند.

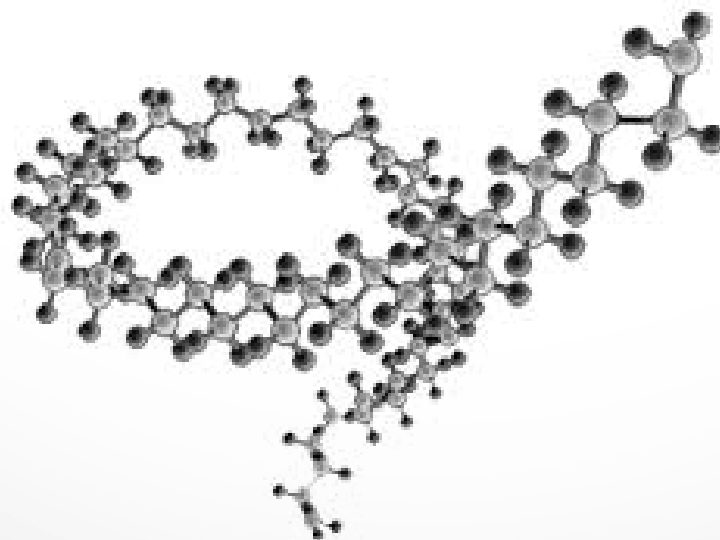
❖ به منظور افزایش پایداری این ذرات می‌بایست در فرمولاسیون آنها ترکیبات سورفاکتانتی مورد استفاده قرار گیرد.

❖ بارگیری و حمل داروهایی با محلولیت بسیار کم در محیط آبی



نانوحامل‌های آلی پلیمری

رایج‌ترین مواد در دارورسانی به شکل نانوذرات، پلیمرها هستند. مزیت استفاده از نانوذرات پلیمری، پایداری بالا و نیز امکان ساخت آنها در مقادیر زیاد است.



نانو حامل های آلی پلیمری

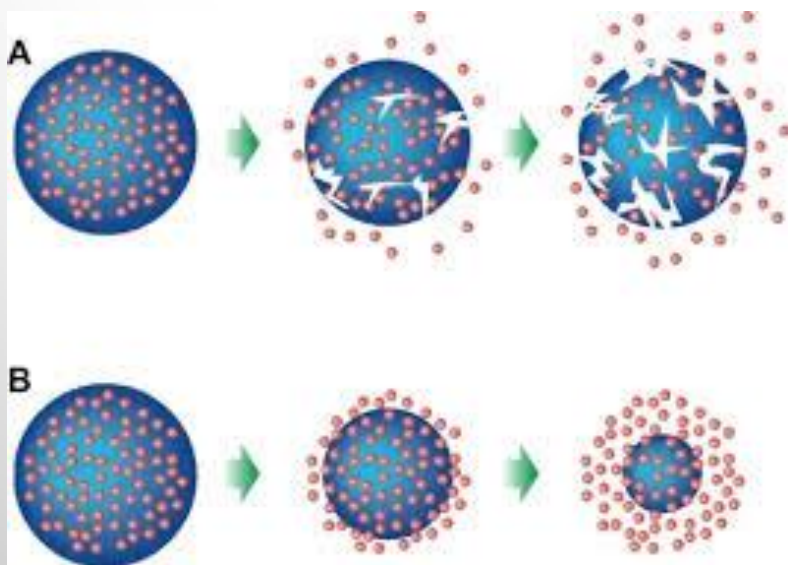
پلیمر به کار رفته در رهاسازی کنترل شده دارو می بایست:

❖ خنثی و غیر سمی بوده

❖ ناخالصی های قابل نشت نداشته باشد

❖ از نظر فیزیکی نیز می بایست ساختار مناسبی داشته

❖ و نیمه عمر در حد دلخواه را دارا باشد.



نانو حامل‌های آلی پلیمری

پلیمرهای به کار رفته در ساخت نانوذرات پلیمری می‌توانند **سنتزی** و یا **طبیعی** باشند.
نانوذرات پلیمری غالباً از انواع **زیست تخریب پذیر** انتخاب می‌شوند.



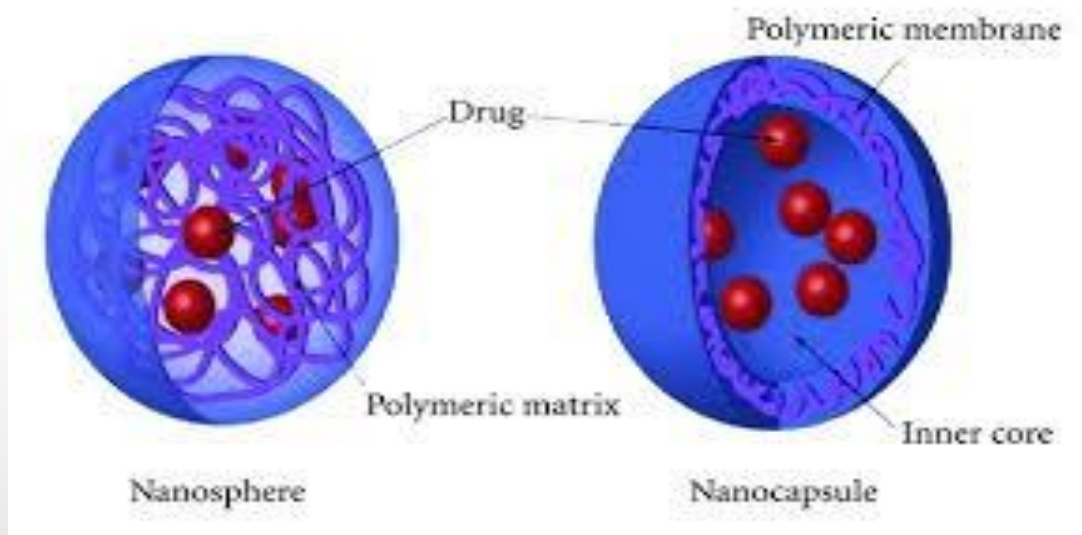
نانوحامل‌های آلی پلیمری

نانوذرات پلیمری:

۱. سیستم‌های وزیکولی (نانوکپسول) و

۲. سیستم‌های ماتریکسی (نانوسفر) را در بر می‌گیرند.

در نانوکپسول‌ها دارو در داخل حفره‌ای پلیمری محبوس می‌شود اما در نانوسفرها، دارو در ماتریکس پلیمری پراکنده شده است.



نانو حامل های آلی پلیمری

Abraxane® اولین نانوداروی پلیمری است که در سال ۲۰۰۵ به بازار دارویی دنیا معرفی گردید.

❖ حاوی نانوذرات داروی **پکلی تاکسول** می باشد که به آلبومین متصل شده است.

❖ این فرمولاسیون عاری از ترکیبی به نام **chromophore-EL** می باشد که در فرمولاسیون های قبلی داروی پکلی تاکسول وجود داشت.

❖ **کروموفور** باعث ایجاد حساسیت های شدید در برخی بیماران می گردید که گاه تهدیدکننده ی حیات آنها بود.

❖ با این موفقیت اثبات گردید که فناوری نانو می تواند محصولاتی را معرفی نماید که بر مشکلات علم فرمولاسیون فائق آیند.

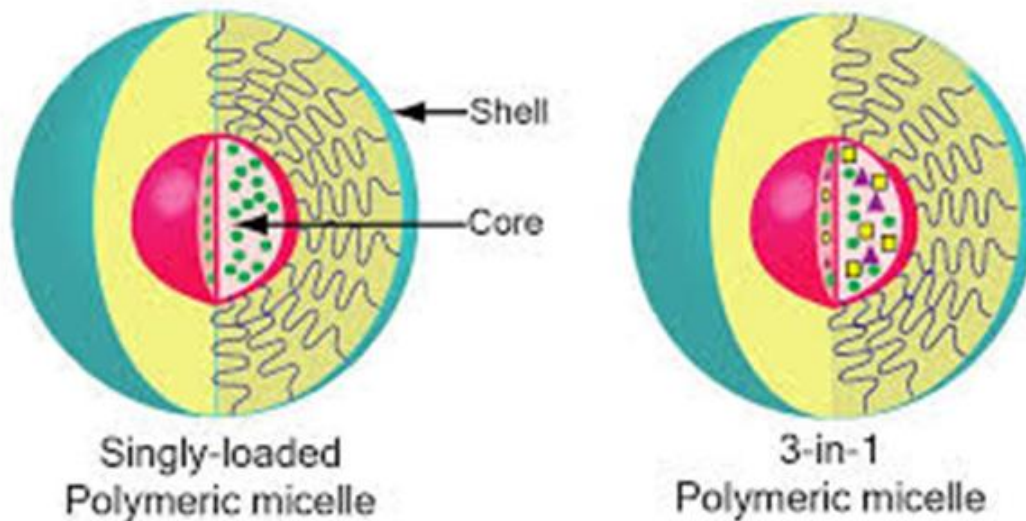


نانوحامل‌های آلی پلیمری: میسل‌های پلیمری

❖ میسل‌های پلیمری ماکرومولکول‌های خودتجمعی (self-assemblies) هستند که از بلاک‌کوپلیمرها (block copolymers) و با کمک پیوندهای غیر کووالان تشکیل می‌شوند.

❖ میسل‌های بلاک‌کوپلیمری ساختار مرکز-غشاء (core-shell structure) دارند.

❖ میسل‌ها دارای ظرفیت بالا در بارگیری دارو، پایداری در شرایط فیزیولوژیک، سرعت انحلال کمتر، تجمع بیشتر دارو در محل اثر و توانایی تغییرات سطحی هستند.



میسل‌های پلیمری

ویژگی‌های خاص میسل‌ها مانند:

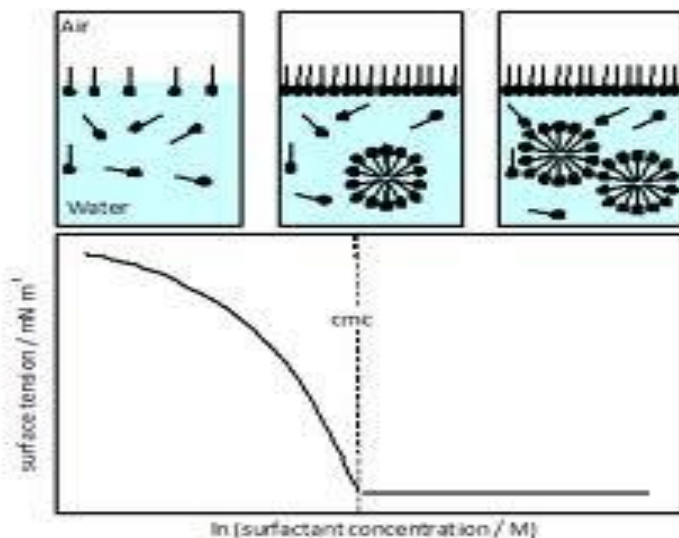
۱. غلظت بحرانی تشکیل میسل (critical micellization concentration/CMC).

۲. تعداد تجمعی (aggregation number).

۳. و اندازه و شکل ساختار نهایی آنها به

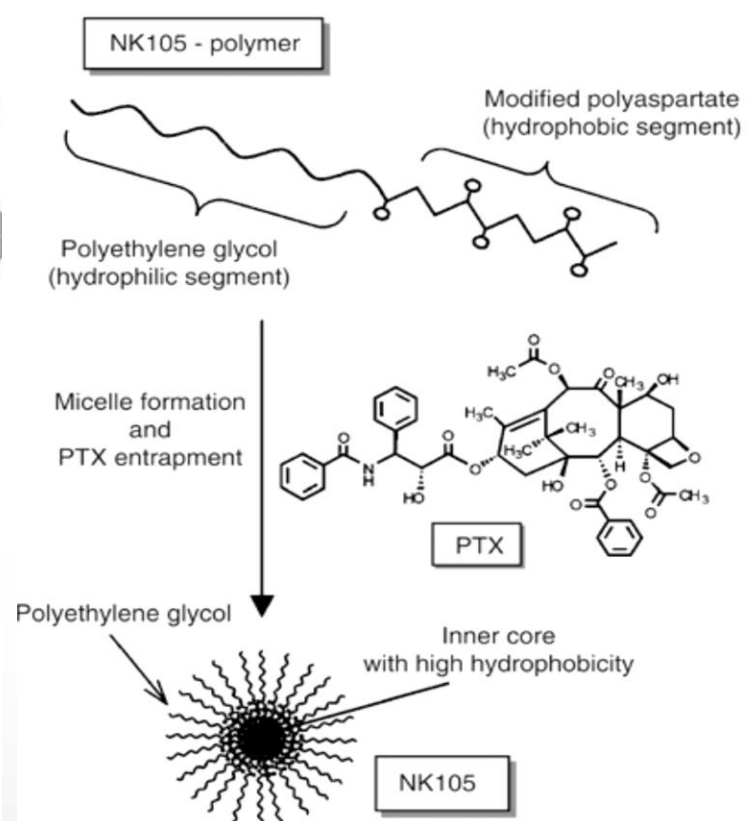
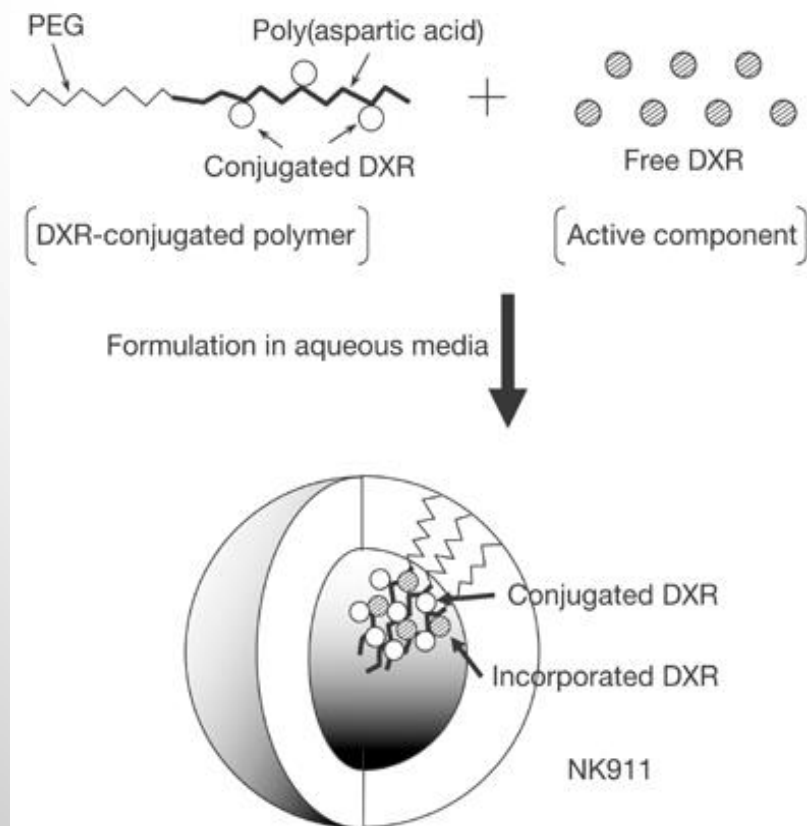
ساختار و طول زنجیره‌های پلیمری در بلاک‌کوپلیمر بستگی دارد.

میسل‌ها معمولاً CMC پایینی دارند که همین امر بر توانایی آنها در افزایش محلولیت داروهای بارگیری شده و نیز افزایش پایداری میسل موثر است.



میسل‌های پلیمری

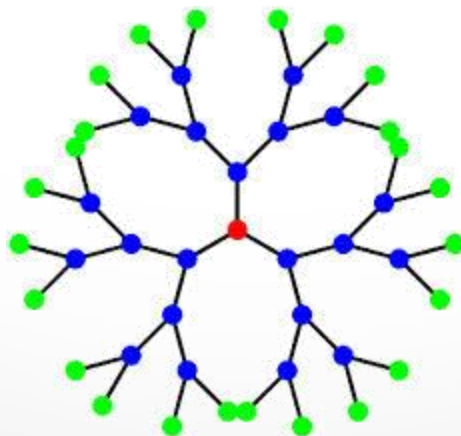
میسل پلیمری با نام NK911 حاوی داروی **دوکسوروبیسین** و NK105 حاوی داروی **پکلی تاکسول** در فازهای نهایی مطالعات بالینی برای ورود به بازار دارویی دنیا می‌باشند.



نانوحامل‌های آلی پلیمری: دندریمرها

❖ دندریمرها ماکرومولکول‌های سنتزی و شاخه‌داری هستند که ساختاری شبیه درخت با اندازه و شکل مشخص دارند.

❖ این ساختارها تک‌پخش (monodispersed) بوده و می‌توان سطح آنها را با کمک واکنش‌های شیمیایی و یا تداخلات فیزیکی به راحتی تغییر داد و مولکول‌های دارو را چه به صورت کمپلکس شدن با ساختار و چه کپسوله کردن درون ساختار، با دندریمر همراه نمود.



دندریمرها

در دهه ۷۰ میلادی، ووگل و تومالیا اولین افرادی بودند که به سنتز دندریمرها پرداختند و با قرار دادن مونومر به دنبال هم، به ساختارهای درختسان دست یافتند.



Vogtle



Tomalia

دندریمرها

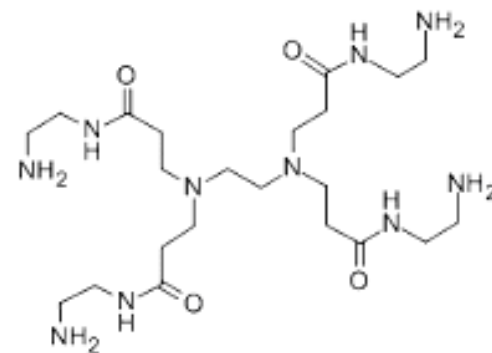
VivaGel® اولین سیستم نانوذرات دندریمری است که وارد بازار دارویی گردید.



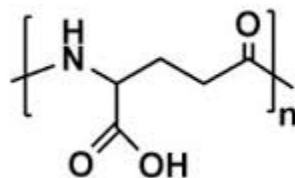
دندریمرها

دندریمرهای موجود در دارورسانی غالباً از پلیمرهای زیر تهیه می‌شوند:

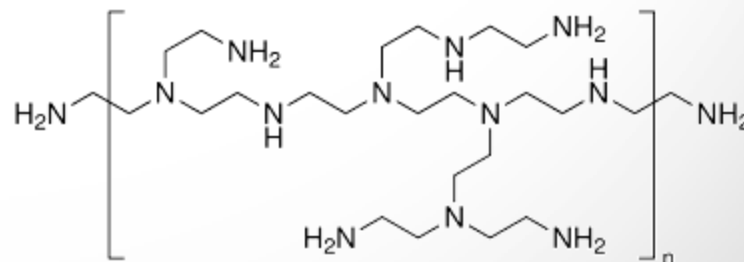
Polyamidoamine (PAMAM)



Poly(glutamic acid) (PGA)



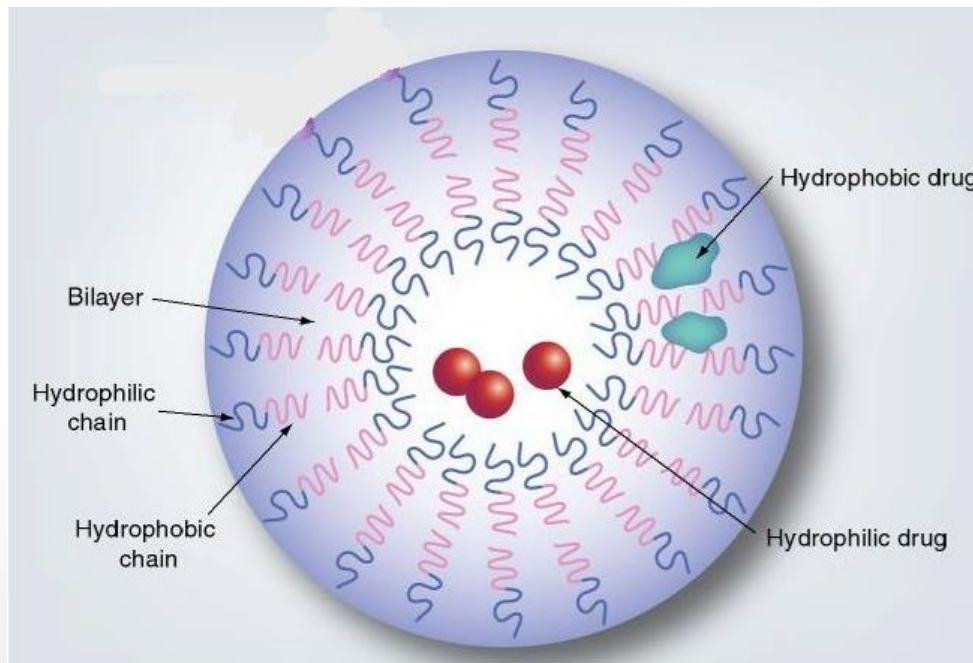
Polyethyleneimine (PEI)



,

نانوحامل‌های آلی پلیمری: پلیمرزوم‌ها

پلیمرزوم‌ها از کوپلیمرهای دوگانه‌دوست تشکیل شده‌اند که در آب ساختارهای دولایه و در صورت تری‌بلاک کوپلیمر بودن، ساختارهای سه‌لایه تشکیل می‌دهند.



پلیمرزوم‌ها

پلیمرزوم‌ها در مقایسه با لیپوزوم‌ها (که آنها نیز دارای ساختار وزیکول مانند هستند):

- ❖ نفوذ کمتری به سلول دارند. هرچه قسمت آگریز کوپلیمر بلندتر باشد، این خاصیت بیشتر نمایان است. این مزیت می‌تواند در کم نمودن سرعت آزادسازی دارو موثر باشد.
 - ❖ پایداری مکانیکی و زیستی بیشتری در مقایسه با لیپوزوم‌ها دارند زیرا تداخلات وزیکول و ماکروفاژ در این دسته از ساختارها کمتر دیده می‌شود در نتیجه، محافظت بیشتری از دارو به عمل خواهد آمد.
- با وجود تمام مزایای ذکر شده، هنوز از این ساختار فرمولاسیونی در بازار دارویی وجود ندارد.

نانوحامل‌های آلی پلیمری: نانوذرات هیدروژل

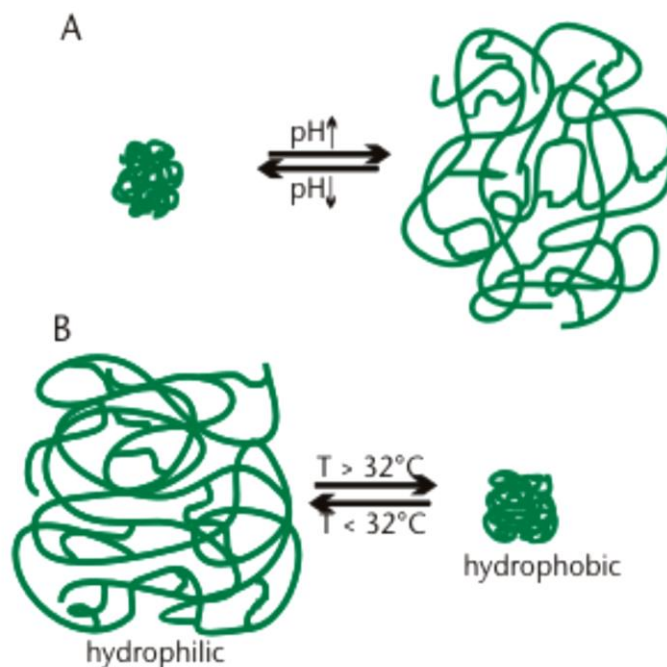
نانوذرات هیدروژل ساختارهای سه‌بعدی پلیمری هستند که برای کپسوله کردن و انتقال داروها استفاده می‌شوند.

این ساختارها در آب و یا محیط زیستی، متورم شده و حجم زیادی از این مایعات را به درون خود وارد می‌نمایند.



نانوذرات هیدروژل

انواع دیگری از نانوذرات هیدروژل، به محرک‌هایی مانند محرک‌های محیطی نظیر تغییر دما و pH پاسخ می‌دهند که این امر سبب تغییر خاصیت فیزیکی آنها می‌شود. از این سیستم‌ها برای انتقال DNA و پروتئین، ترمیم زخم، زیست‌حسگرها و نیز مهندسی بافت استفاده می‌گردد.



نانو حامل‌های نانوذرات هیبرید آلی- غیر آلی

❖ در حال حاضر بیشتر توجه پژوهشگران بر روی نانوذرات هیبرید آلی- غیر آلی متمرکز شده است تا بتوانند ویژگی‌های بهتری از نانوذرات را معرفی نمایند.

به عنوان مثال همراه کردن نانوذرات سوپرپارامغناطیس در دارورسانی با یکی از سیستم‌های نامبرده مانند پلیمرها می‌تواند از اکسید شدن نانوذرات جلوگیری نماید، به علاوه خود پلیمر نیز با تغییر ساختار می‌تواند به افزایش هدفمندی در دارورسانی کمک کند.

❖ علاوه بر ساخت ذرات هیبریدی، ایجاد ساختارهایی با عملکرد چندگانه (multifunctional) نیز از اهداف رو به گسترش مطالعات می‌باشد.

به عنوان مثال، نانوذره سوپرپارامغناطیسی را در نظر بگیرید که با پلیمر هیبرید و بر روی آن آنتی‌بادی و یا گیرنده خاصی نشانده شده باشد. این امر موجب می‌گردد که حساسیت و اختصاصات سیستم بیشتر شده و از عوارض دارو به شدت کاسته شود.

انواع دارورسانی نانو حامل‌ها

نانوذرات به طور کلی به دو روش دارورسانی را انجام می‌دهند.

فعال (active targeting) و

غیر فعال (passive targeting)

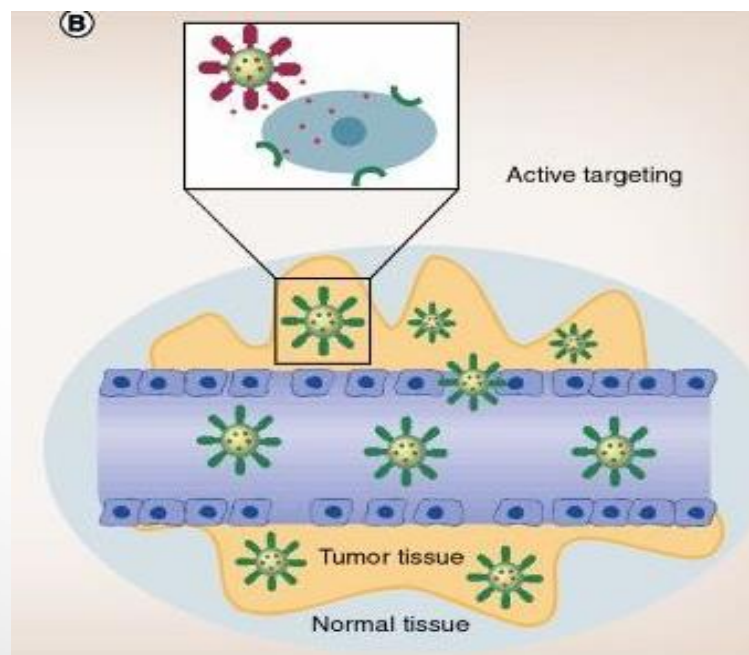


دارورسانی غیر فعال

- ❖ در روش غیر فعال، سیستم‌ها به کمک شرایط فیزیکی-آناتومیکی به محل هدف می‌رسند.
- ❖ نانوذرات کمتر از ۱۰۰ نانومتر براحتی از مویرگ‌های سیستم رتیکولواندوتلیال عبور می‌کنند و به ماکروفاژهای کبدی و طحال می‌رسند و توسط آنها بلعیده می‌شوند (درمان بیماری‌های کبد و طحال).
- ❖ روش دیگر، نفوذپذیری عروقی مرتبط با سیستم ناقص لنفی و عروقی در تومورهای سرطانی است. به این معنی که داروها بعد از خروج از سیستم گردش خون و ورود به نواحی آلوده شده با تومور، به علت نقص در سیستم لنفی، کمتر از موضع خارج شده و در نتیجه در آنجا تجمع یافته و مدت بیشتری می‌توانند اثر درمانی خود را القا نمایند.
- ❖ شرایط محیطی بافت‌های سرطانی نیز تغییر می‌یابد. در بافت سرطانی، غالباً دما کمی بیشتر از بافت‌های اطراف (معمولاً بیشتر از ۴۰ درجه) و pH کمی کمتر (حدود ۴/۵) است. با استفاده از این ویژگی نیز می‌توان دارورسانی غیر فعال حساس به pH و دما به منظور افزایش بازده دارورسانی انجام داد.

دارورسانی فعال

در روش دارورسانی فعال در مقایسه با دارورسانی غیر فعال، امکان انتقال اختصاصی تر داروها به بافت و سلول وجود دارد. با استفاده از تغییرات حامل (به عنوان مثال با افزودن لیگاندهای حساس به محرک‌هایی نظیر دما، نور، pH و ...) یا کانژوگه کردن آن با ترکیبات زیستی (نظیر آنتی‌بادی‌ها و گیرنده‌ها) می‌توان به این هدف نائل آمد. این تغییرات بر روی غالب حامل‌های نانو قابل انجام می‌باشد که طی سال‌های اخیر نیز به شدت مورد توجه و مطالعه قرار گرفته است.



بحث و نتیجه گیری

با گسترش فناوری نانو و ورود آن به سایر علوم و نیز اثرپذیری آن از علوم دیگر، انواع نانوذرات با ساختارهای مختلف و مواد تشکیل دهنده‌ی متفاوت معرفی گردیدند.

هر یک از این انواع نقاط قوت و ضعف خاص خود را داشته و توانسته‌اند گامی موثر در بهبود عملکرد ذرات بر جای گذارند.

از جمله پرکاربردترین زمینه‌های ورود نانوذرات، دارورسانی است که نانوذرات توانسته‌اند در قالب سیستم‌های مختلف مانند حامل‌های پلیمری، لیپیدی، فلزی، سرامیکی و ... سهمی بزرگ در بهبود دارورسانی در انواع بیماری‌ها به‌ویژه بیماری‌های صعب‌العلاج نظیر سرطان داشته باشند.

- [1] Benita, S. "Microencapsulation Methods and Industrial Applications", USA: CRC Press, (2006).
- [2] Villiers, M. M., Aramwit, P., Kwon, G. S. "Nanotechnology in Drug Delivery", USA: AAPS Press, (2009).
- [3] Arias, J. L. "Nanotechnology and Drug Delivery, Volume One: Nanoplatfroms in Drug Delivery", USA: CRC Press, (2014).
- [4] Mishra, k. "Nanomedicine for Drug Delivery and Therapeutics", USA: Wiley, (2013).

مشارکت در توسعه سیستم جامع آموزش فناوری نانو

سیستم جامع آموزش فناوری نانو با مشارکت دانشجویان و علاقه مندان در مقاطع دکتری و کارشناسی ارشد گرایش های مختلف فناوری نانو و سایر رشته های مرتبط با این فناوری نوین در حال توسعه است. لذا از تمامی اساتید، دانشجویان، متخصصین و علاقه مندان تقاضا می گردد نظرات، پیشنهادات و انتقادات خود را به منظور توسعه هر چه بهتر این سیستم با سایت آموزش فناوری نانو در میان بگذارند.



Edu@nano.ir

ستاد ویژه توسعه فناوری نانو
کارگروه ترویج و فرهنگ سازی عمومی

| پایان |



Edu@nano.ir