



دارو رسانی به سرطان بر مبنای علم نانو (۲) انواع نانو ذرات مورد استفاده

نویسندگان : ۱- الهه ناز پرهیزگار

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:

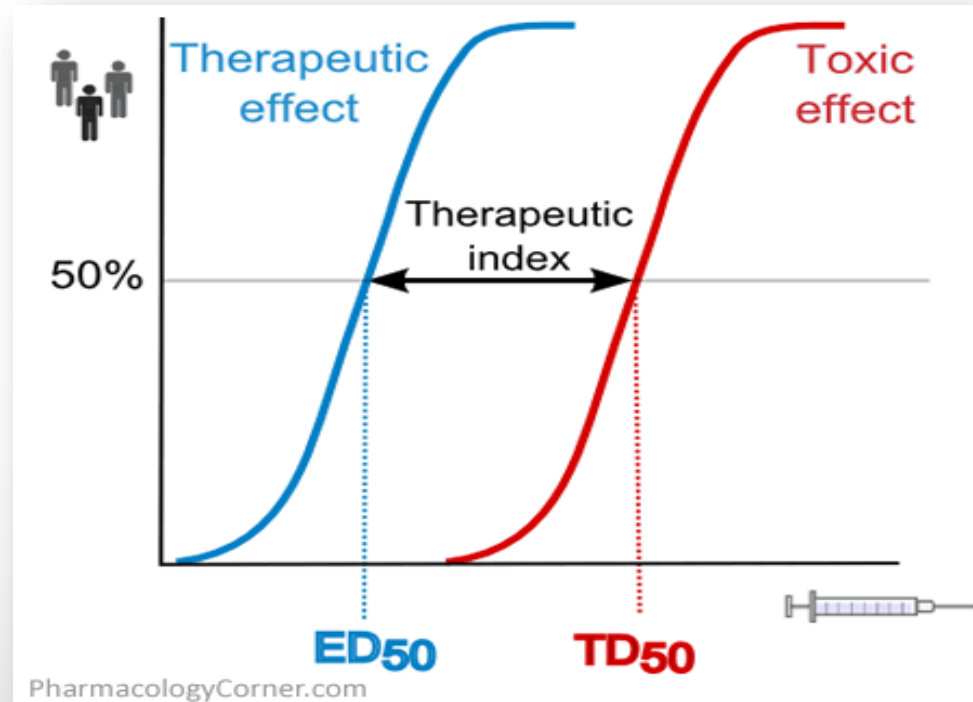
دوره؛ کاربردهای فناوری نانو
درس؛ نانوپزشکی

جلسه؛ ۲۱

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.

داروهای ضد سرطان

- در حال حاضر عامل محدود کننده در شیمی درمانی سرطان، عدم انتخابی بودن داروها در مقابل سلول های سرطانی است.
- اغلب داروهای ضدسرطان شاخص درمانی (therapeutic index) کوچکی دارند.
- همین موضوع موجب بروز عوارض جانبی سمی داروها می شود.



داروهای ضد سرطان

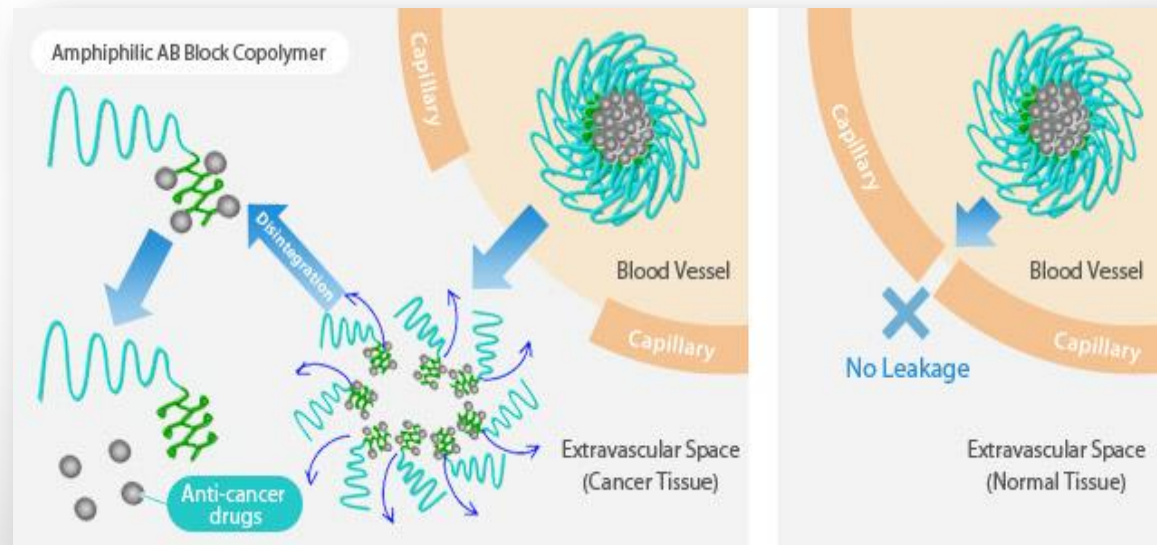
□ در طول شیمی درمانی برخی از سلول ها به درمان مقاوم می شوند.

□ برای رفع این مشکل...

■ یا دوز دارو را در حین درمان افزایش می دهند.

■ یا از چند دارو به طور هم زمان استفاده می گردد.

□ با به کار بردن این تدابیر سمیت دارو نیز بیشتر می شود.



سیستم های دارو رسان

□ سیستم های دارورسانی توسعه یافته برای کم کردن عوارض و بهبود داروهای موجود:

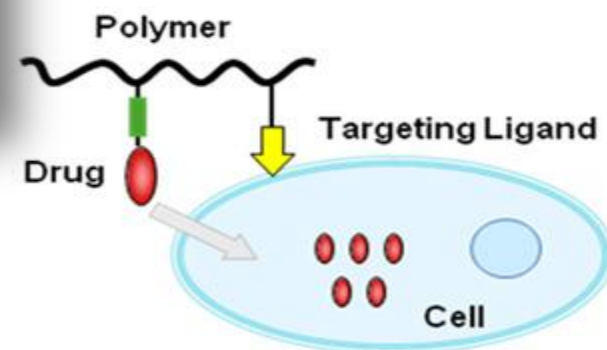
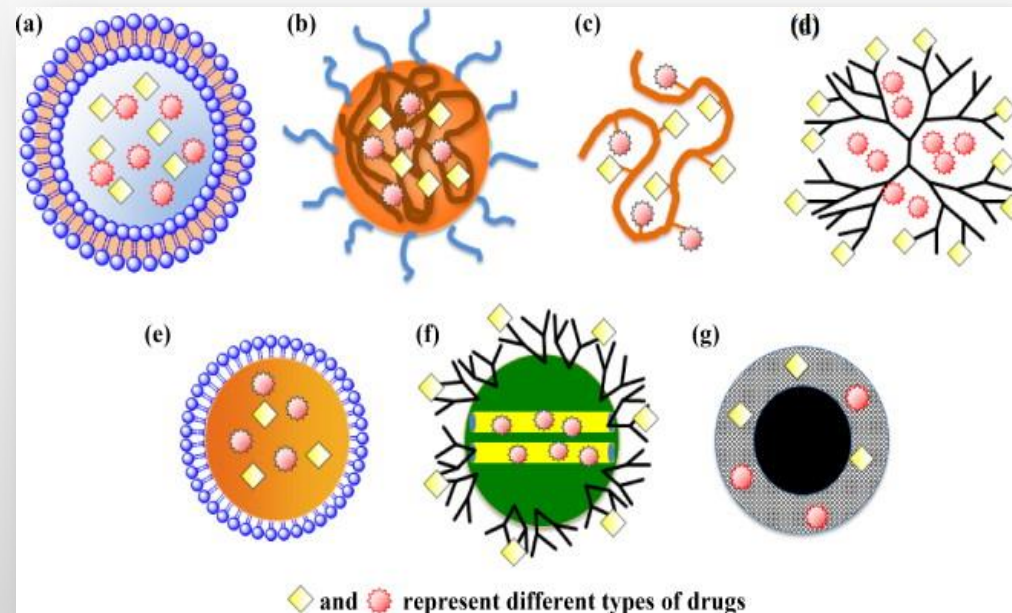
■ کانژوگه های محلول دارو-پلیمر

■ میسل های پلیمری

■ نانوذرات

■ لیپوزومها

■ میکروذرات



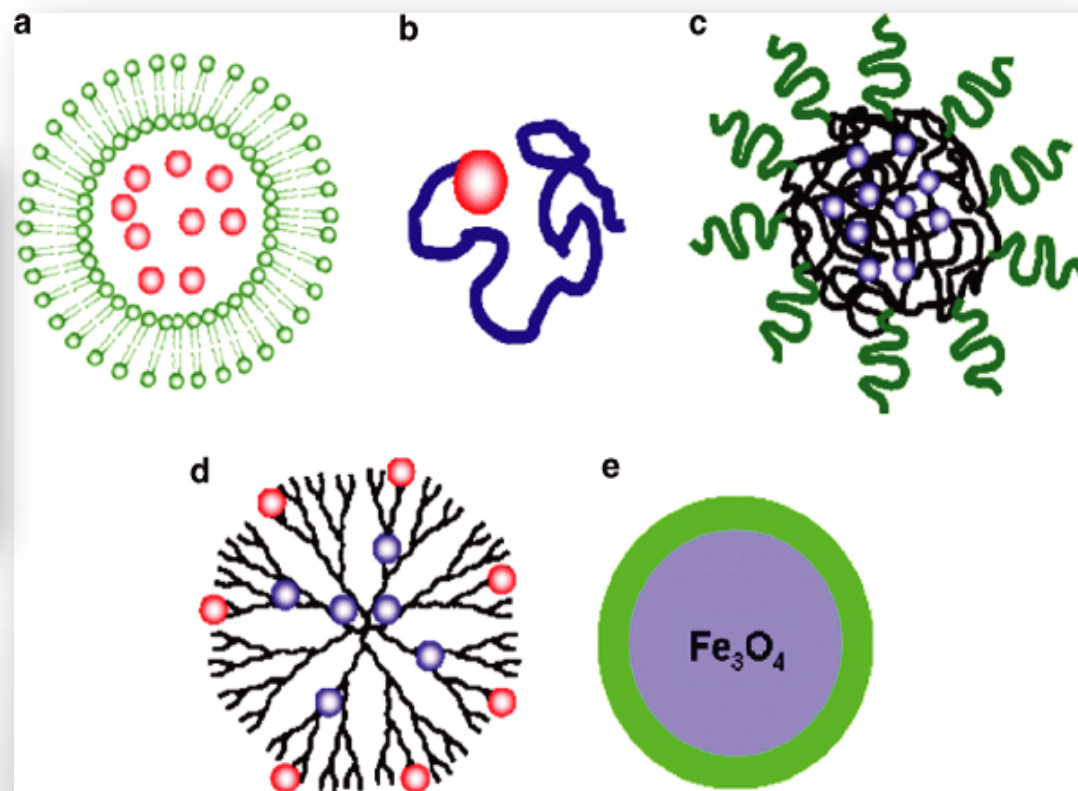
Polymer-Drug-Targeting Ligand Conjugation

سیستم های دارو رسان

□ به منظور دارورسانی، نانوذرات بیشتر مورد توجه قرار گرفته اند زیرا...

▪ روش تولید آسان تری دارند.

▪ از طریق پلیمرهای زیست سازگار قابل تهیه هستند.



سیستم های دارو رسان

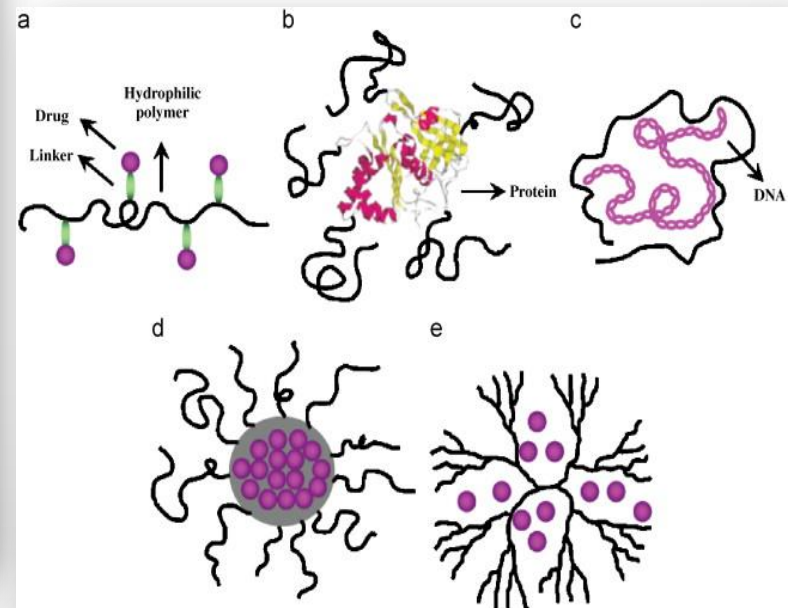
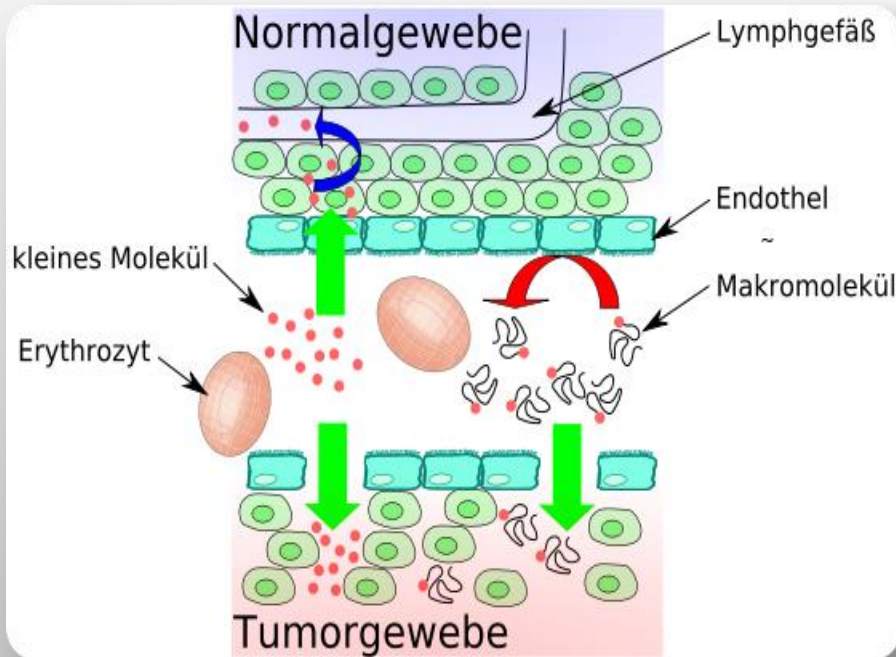
□ نانوذرات امکان جذب دارویی بهتری دارند چون...

■ عروق اطراف بافت توموری نفوذپذیری بیشتری نسبت به عروق بافت های معمول دارند.

■ به دلیل سرعت رشد بالاتر نیازمند اکسیژن و مواد غذایی بیشتری هستند،

■ به این پدیده نفوذ و ماندگاری افزایش یافته (enhanced permeability and

retention (EPR) گویند.



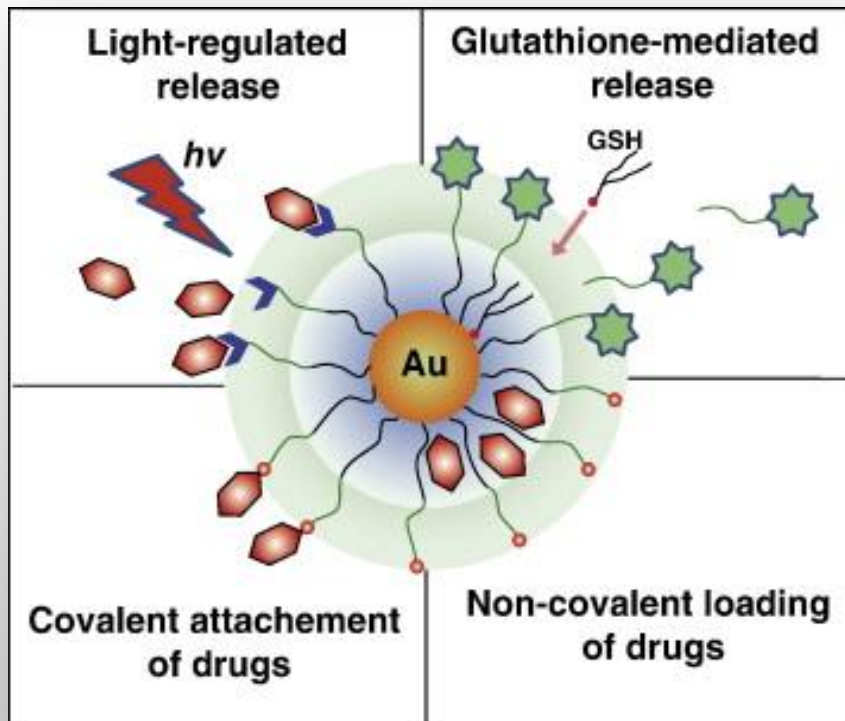
انواع نانوذرات



□ نانوذرات استفاده شده برای انتقال دارو شامل..

▪ انواع ساختارها با اندازه، شکل و مواد مختلف هستند.

▪ هر کدام ظرفیت بارگیری دارو، آزادسازی، هدف گیری سلولی و پایداری متفاوت دارند.

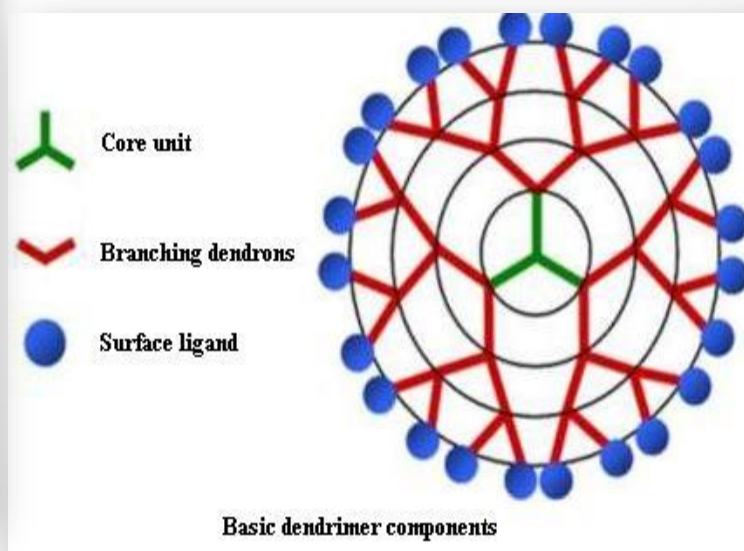
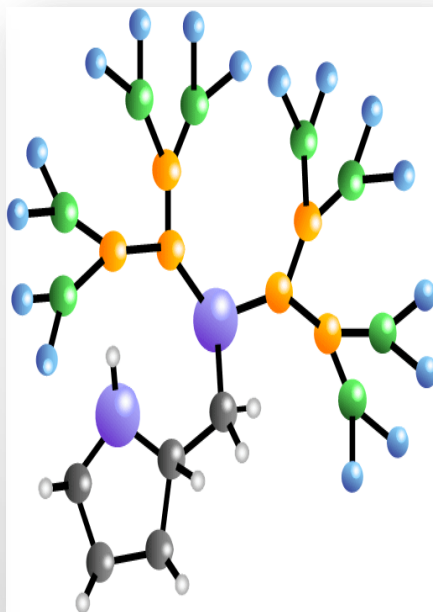


درختسانها (Dendrimers)

□ درختسانها معمولاً ساختارهایی سه بعدی شبیه به درخت با مولکولی مرکزی هستند.

□ شاخه ها می توانند توسط پلیمریزه کردن مولکول مرکزی یا توسط سنتز به بخش مرکزی افزوده شوند.

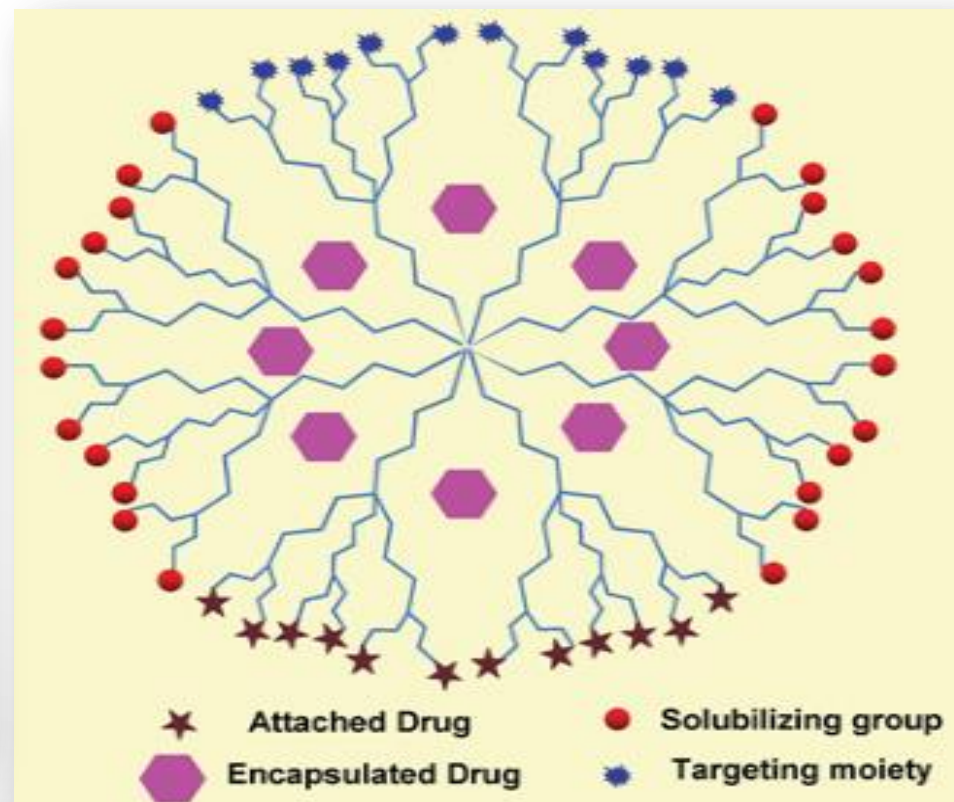
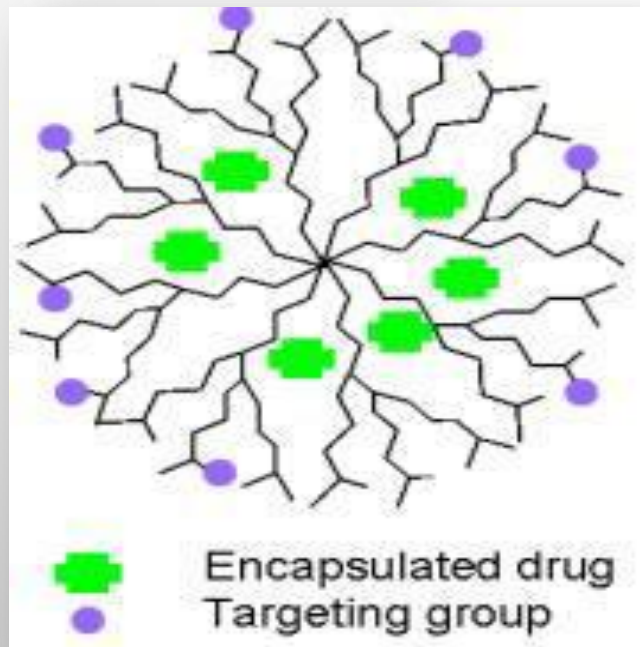
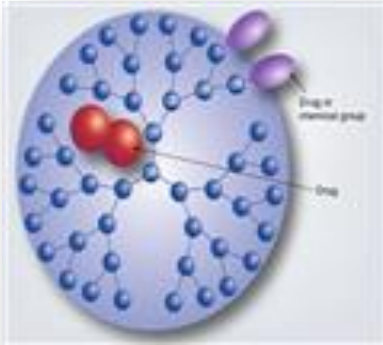
□ شاخه ها محدودیت اندازه دارند تا در نهایت شکلی دایره ای با اندازه کوچک اما وزن زیاد ایجاد کنند.



درختسانها (Dendrimers)

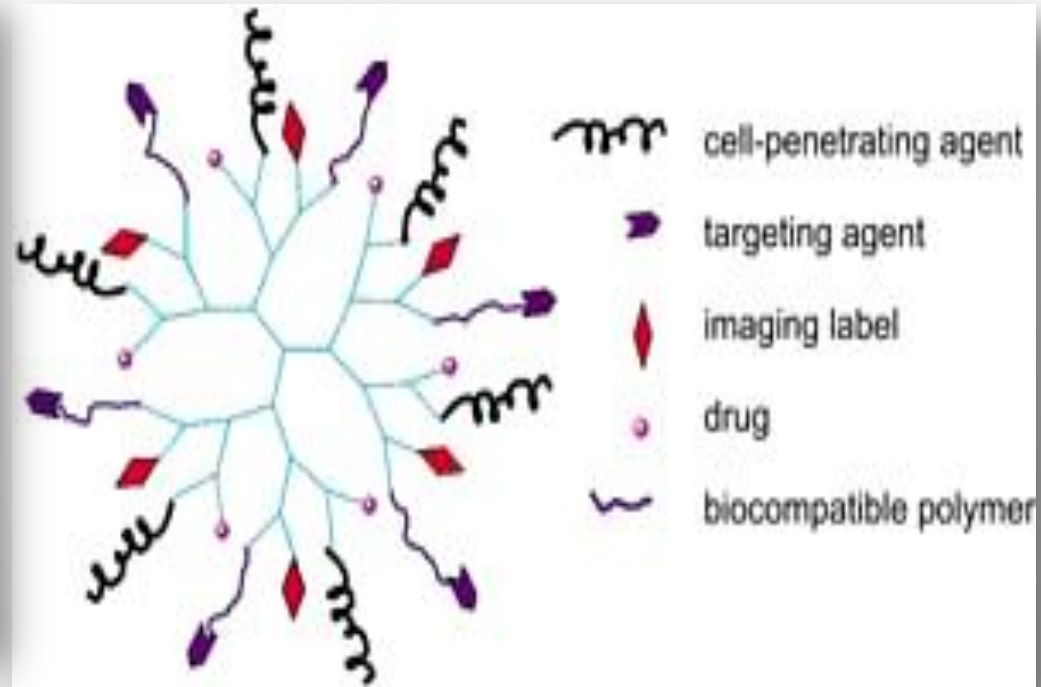
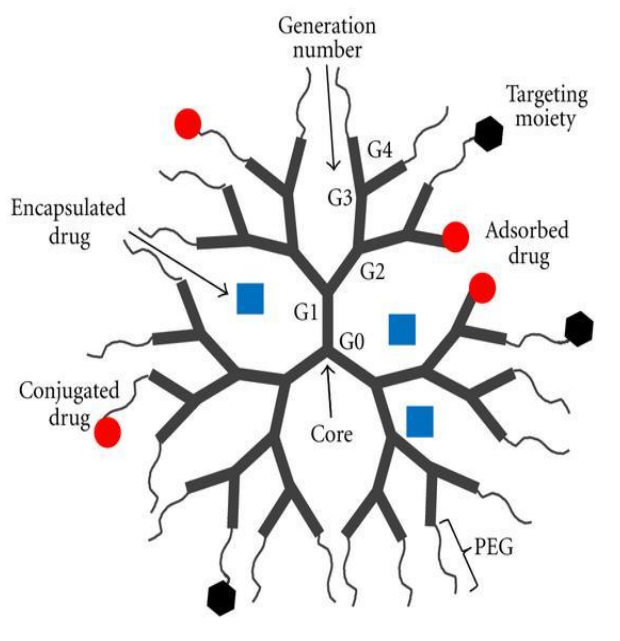
□ مولکول دارویی می تواند...

- به گروه های عاملی روی سطح درختسان متصل شود.
- در بین شاخه های درختسان قرار گیرد.



درختسانها (Dendrimers)

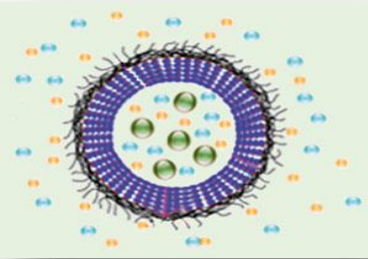
- درختسانها می توانند هم مولکولهای آب دوست و هم آب گریز را در خود جای دهند.
- معمولاً مرکز آب گریز حفره ای دارد که می تواند داروی آب گریز را در خود جای دهد.
- درختسان ها چندان مورد توجه نیستند اما تحقیقاتی درباره بارگیری برخی داروهای آب گریز مثل متوترکسات درون آنها، انجام گرفته است.



تحقیقات انجام گرفته بر درختسان ها برای بارگیری داروهای ضدسرطان

دارو	فرمولاسیون	فاز تحقیقاتی
دوکسوروبیسین	درختسان پلی لایزین آمینوپروپیل	برون تن
متوترکسات	درختسان پلی پروپیلن ایمین	برون تن
متوترکسات	درختسان های پلی آمیدوآمین	برون تن

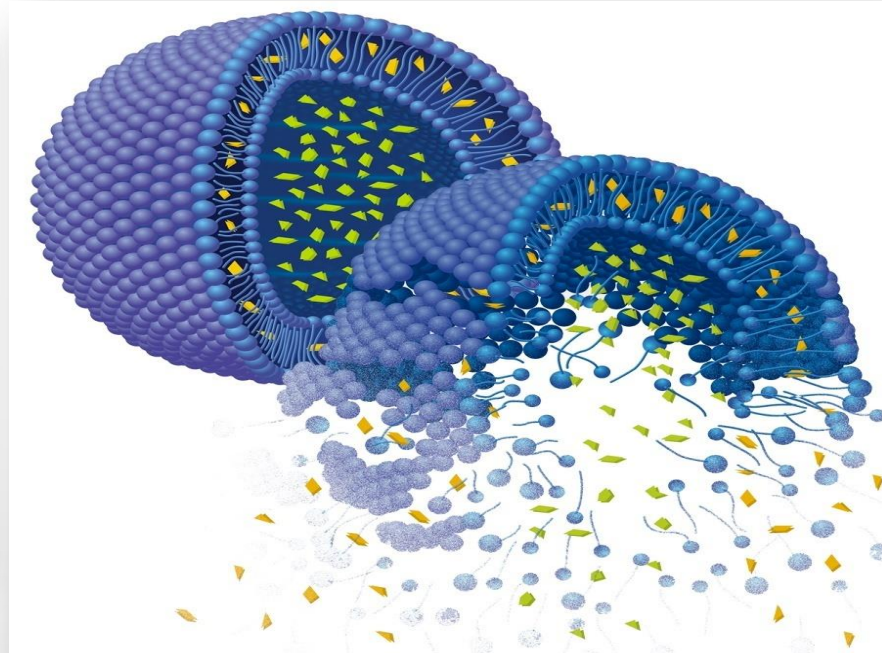
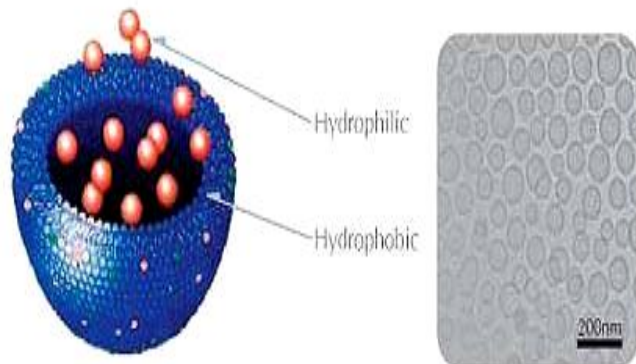
نانوسفرها (Nanospheres)



این نانوذرات ساختارهایی کروی ماتریکسی هستند.

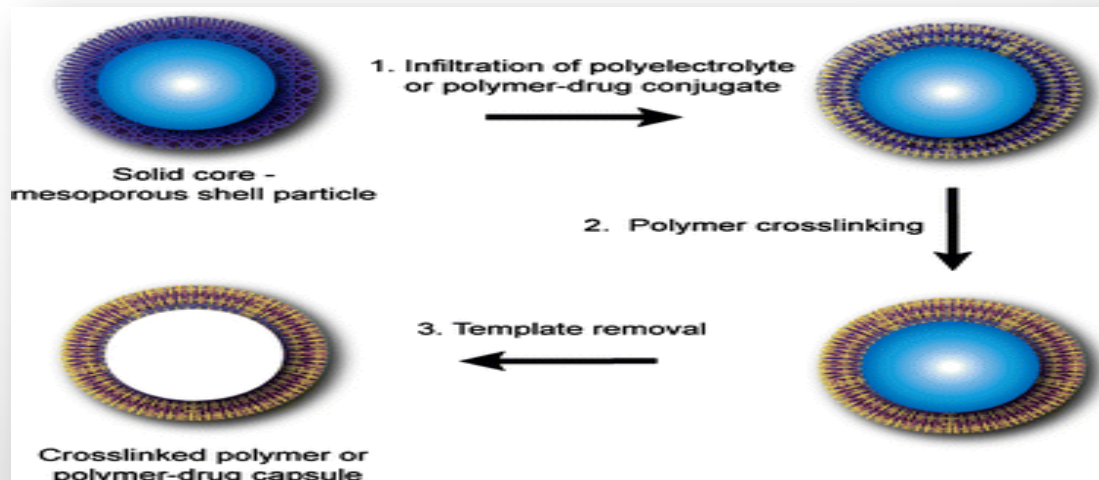
در آنها دارو در تمام قسمت‌ها پراکنده شده است.

سطح این ساختارها می‌تواند توسط افزودن پلیمرها یا مواد زیستی مثل لیگاندها (ligands) یا آنتی بادیها تغییر کند تا برای دارورسانی هدفمند قابل استفاده باشند.



نانوکپسولها (Nanocapsules)

- این ساختارها سیستم‌هایی کروی هستند.
- دارو در مرکز خالی آنها قرار می‌گیرد.
- مرکز، که محیطی روغنی یا مایی است، توسط پوششی پلیمری پوشانیده می‌شود.
- بر روی این پلیمرها می‌توان لیگاند یا آنتی بادی قرار داد و به صورت هدفمند دارورسانی را انجام داد.
- ترکیبات در مرکز این ساختار می‌توانند به صورت جامد، مایع یا گاز باشند.



لیپوزوم ها (Liposomes)

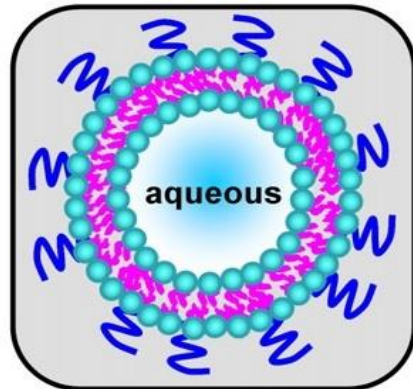
این ساختارها وزیکولهای (vesicles) بسته هستند.

از لایه های لیپیدی دوگانه دوست تشکیل شده اند.

بسته به تعداد لایه های لیپیدی به دو گروه تک لایه و چندلایه تقسیم می شوند.

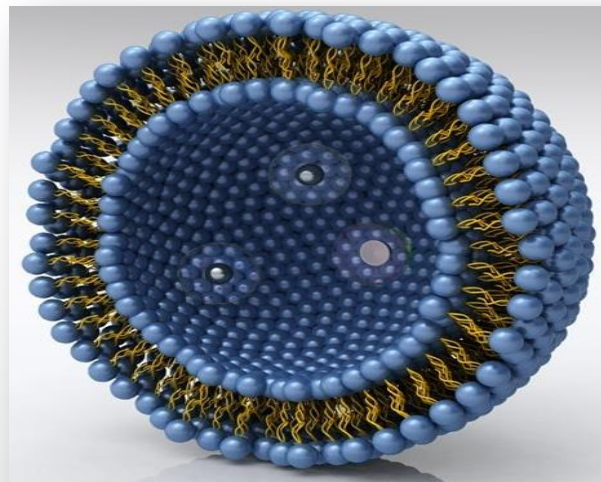
سیستم های تک لایه مرکزی مایه دارند و توانایی بارگیری داروهای محلول در آب را دارا می باشند.

ساختارهای چندلایه داروهای محلول در چربی را بارگیری می کنند.



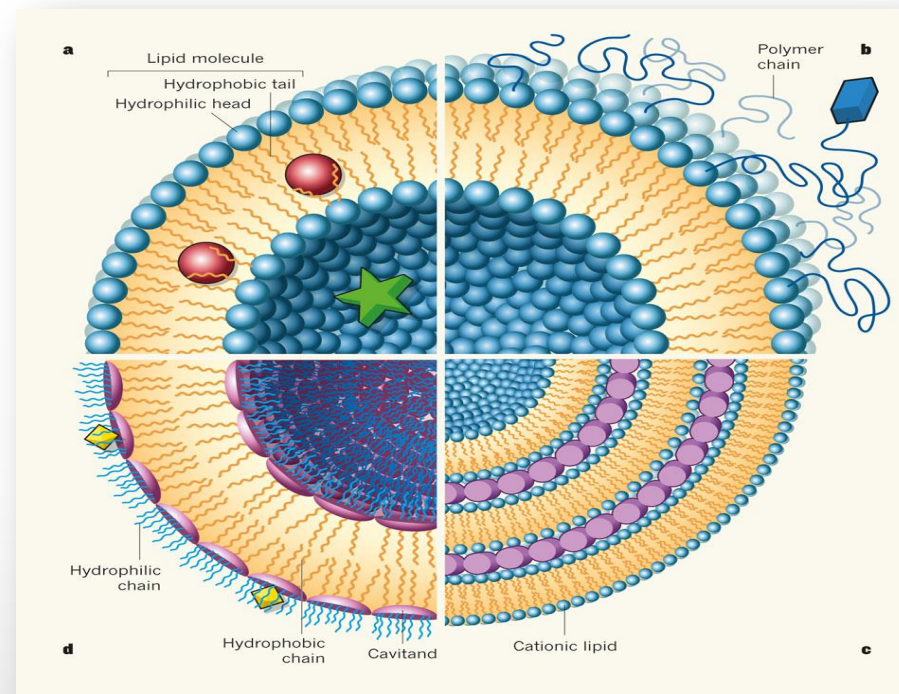
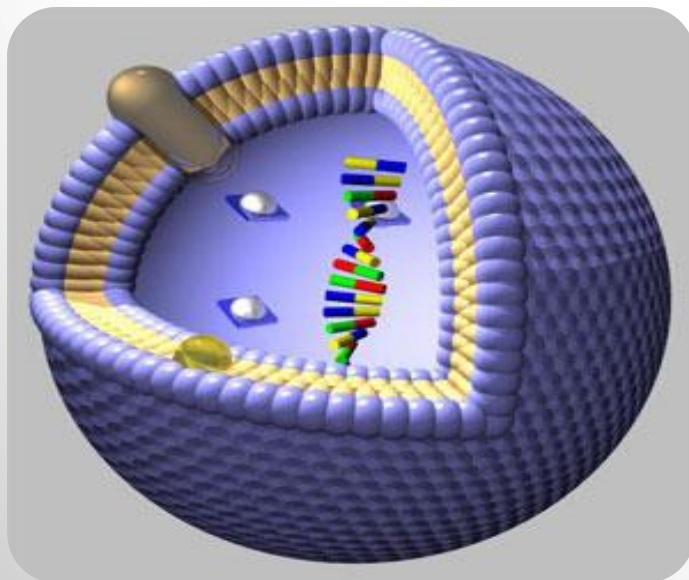
D "Stealth" liposome

 Hydrophobic group



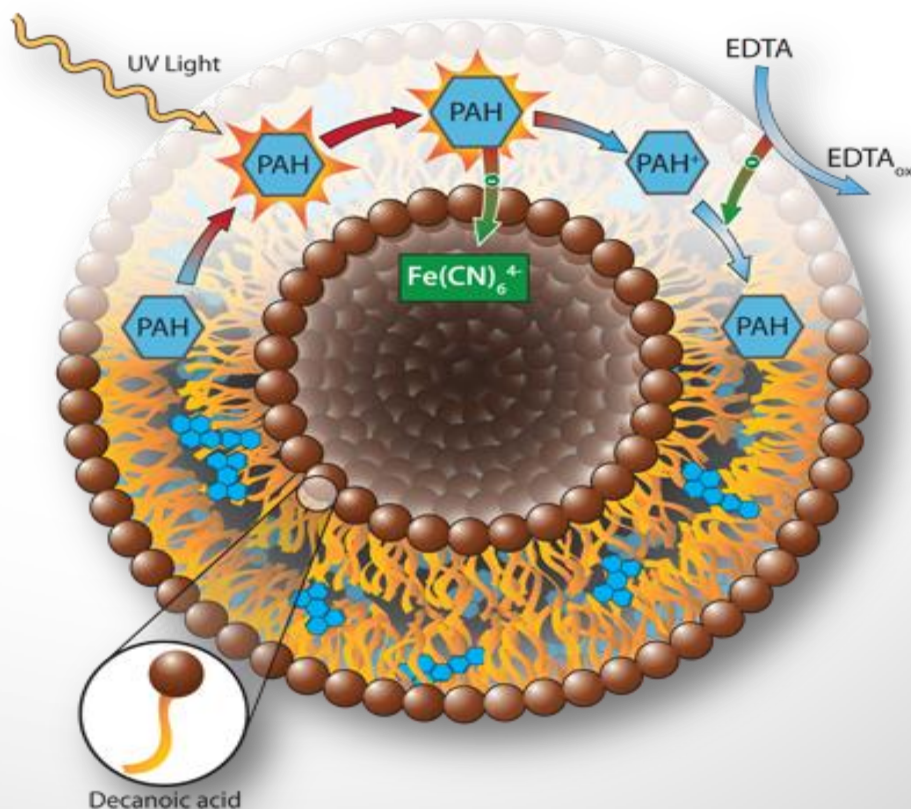
لیپوزوم ها (Liposomes)

- دارورسانی هدفمند توسط لیپوزوم ها امکان پذیر است.
- یعنی بر سطح این ساختارها نیز می توان لیگاند یا آنتی بادی متصل نمود.
- برای ساخت این ذرات غالباً از انرژی بیرونی مثل..
- انرژی فراصوت، هموژنایز کردن، به هم زدن یا گرم کردن استفاده می شود.



لیپوزوم ها (Liposomes)

□ فرمولاسیونهای فعلی از لیپوزومها در بازار دارویی دنیا **DaunoXome®**، **Doxil**، **DepoCyt®** و **ONCO-TCS** هستند که به ترتیب داروهای دوکسوروبیسین، داناروبیسین، سیتارابین و وینکریستین را بارگیری نموده اند.



لیپوزوم ها (Liposomes)

□ بارگیری دارو در لیپوزوم به دو صورت قابل انجام است:

□ اول: دارو در محلول آبی حل شود و سپس به فاز لیپیدی افزوده گردد.

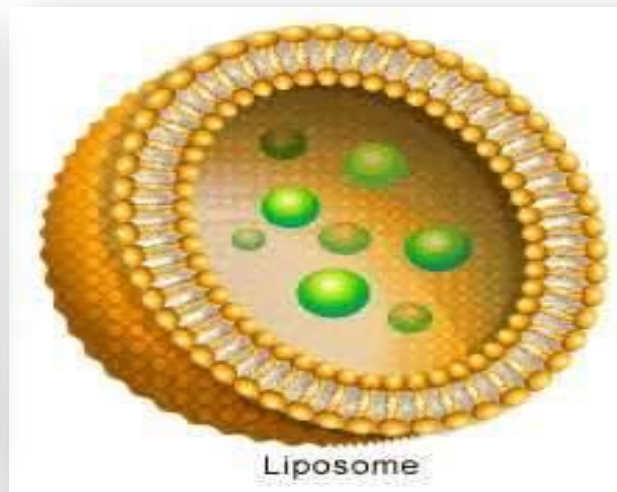
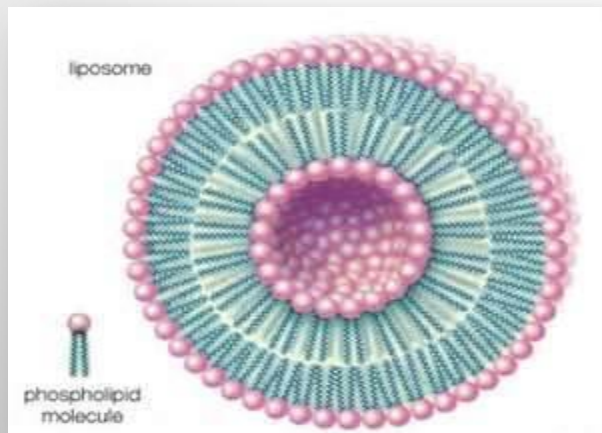
▪ با این فرآیند لیپوزوم های چندلایه حاصل می شوند.

□ دوم: ابتدا لیپوزوم های تک لایه ساخته شوند و سپس در محلول آبی دارو وارد گردند.

▪ در این حالت دارو به طور غیر فعال از خلال لیپوزوم عبور می کند تا حفره ها اشباع شوند.

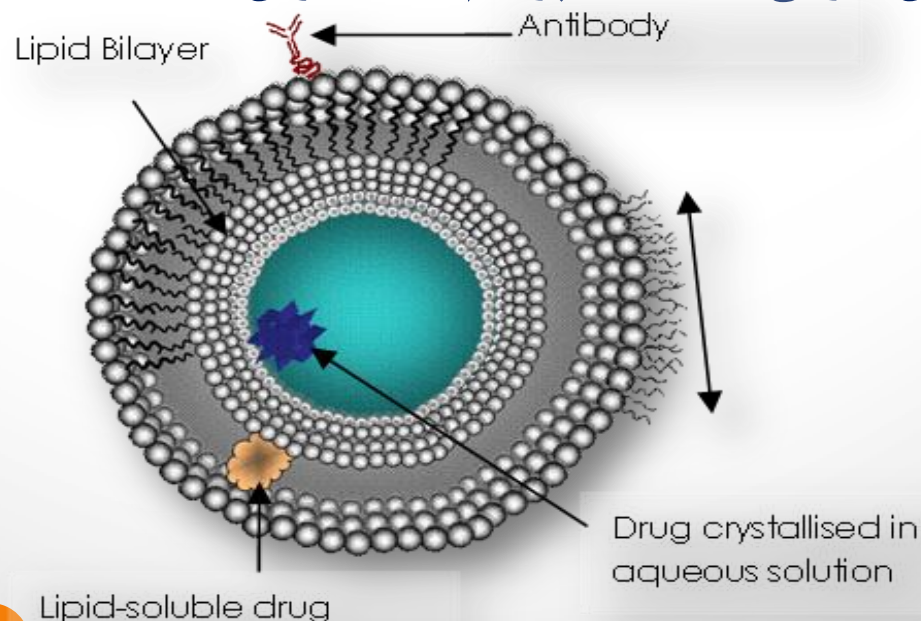
▪ سپس داروی بارگیری نشده توسط دیالیز، ستون کروماتوگرافی و یا سانترفیوژ از لیپوزوم ها

جدا می شود.



لیپوزوم ها (Liposomes)

- لیپوزوم ها با توجه به ساختاری که دارند می توانند داروهای محلول در آب را در قسمت آب دوست خود و داروهای آب گریز را در بخش چربی دوست خود بارگیری نمایند.
- با این کار می توان هم زمان دو یا چند دارو را در لیپوزوم بارگیری نمود و در درمان های چند دارویی بکار برد.
- به دلیل همین ویژگی است که لیپوزوم ها بیشترین استفاده را در ساخت نانوذرات دارند.

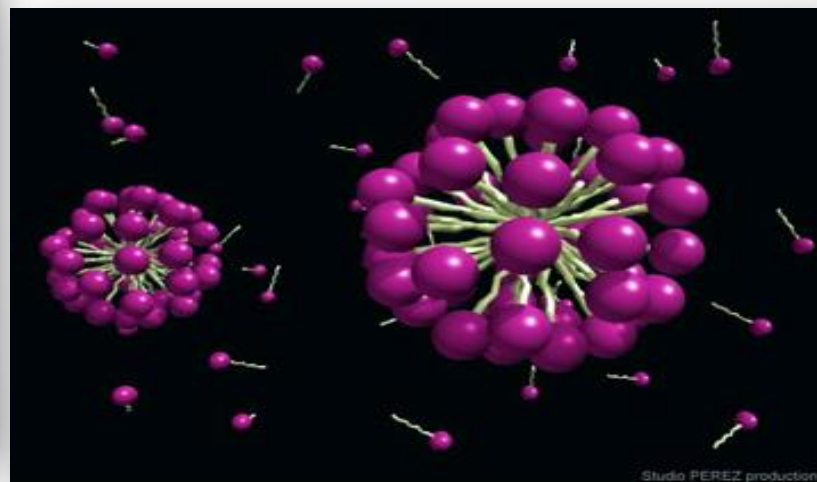
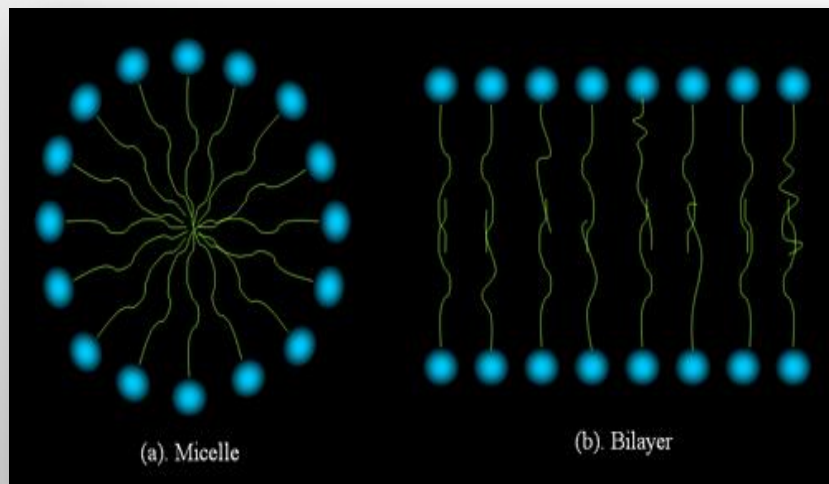


لیپوزوم های حاوی دارو و مراحل بالینی دارورسانی

دارو	مرحله بالینی
سیتارابین و داناروبیسین	فاز II
ایرینوتکان و سیس پلاتین	درون تن
مرکاپتوپورین و داناروبیسین	برون تن
وینکریستین	برون تن
دوکسوروبیسین و وراپامیل	برون تن

میسل ها (Micelles)

- میسل ها ساختارهایی کروی یا گویچه ای هستند.
- از دو قسمت آب‌گریز در مرکز و آب‌دوست در اطراف تشکیل می شوند.
- این ساختارها برای انتقال داروهای آب‌گریز مناسب هستند چون...
- دارو در قسمت مرکزی که خود نیز آب‌گریز می باشد، استقرار می گیرد.
- نوعی از میسل ها نانوذرات میسلی پلیمری هستند که پیشرفتهای زیادی را در دارورسانی به تومورها ایجاد نموده اند.



میسل ها (Micelles)

□ میسل های پلیمری

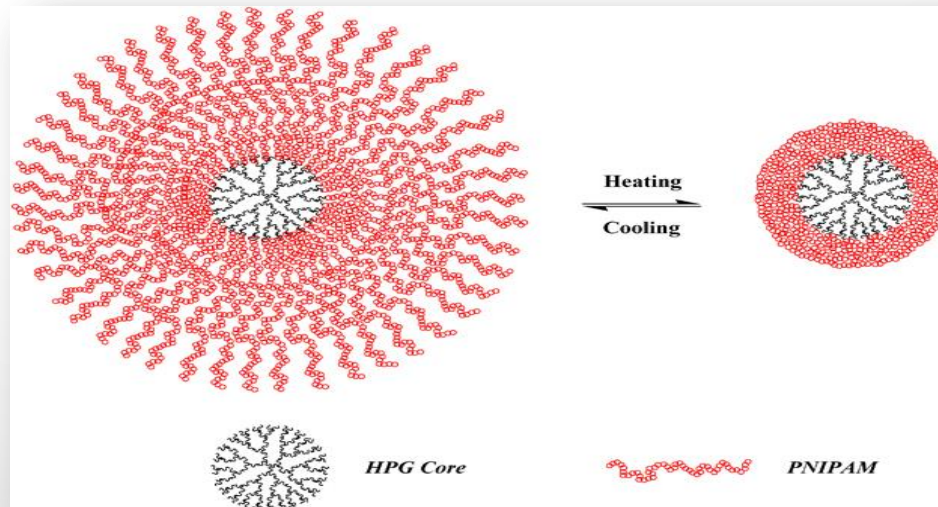
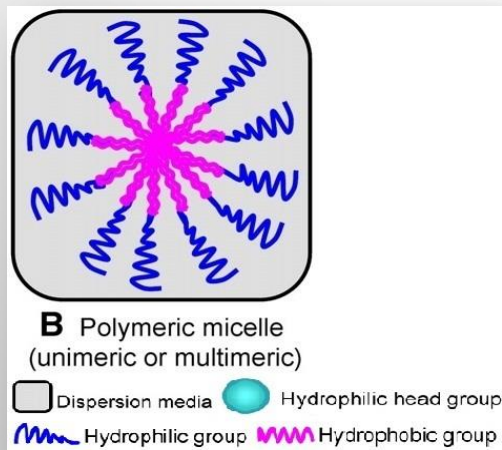
□ تعداد بسیار زیادی از پلیمرهایی که توسط (Food and Drug Administration)

FDA تایید شده اند برای ساخت نانوذرات پلیمری استفاده می شوند.

□ این ساختارها در مقایسه با لیپوزوم ها پایدارتر هستند و دامنه اندازه کوچکتری دارند.

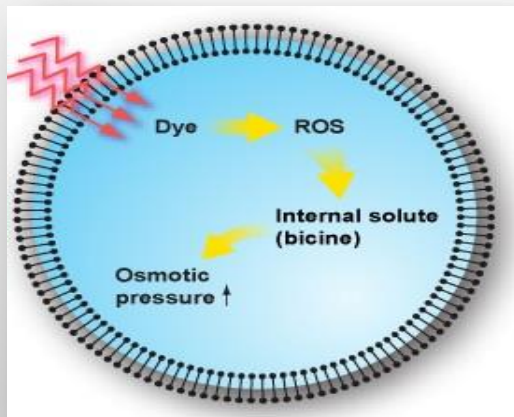
□ آزادسازی دارو توسط این ذرات نیز قابل کنترل تر است.

□ در ساخت نانوذرات اغلب از پلیمرهای دوگانه دوست استفاده می شود.



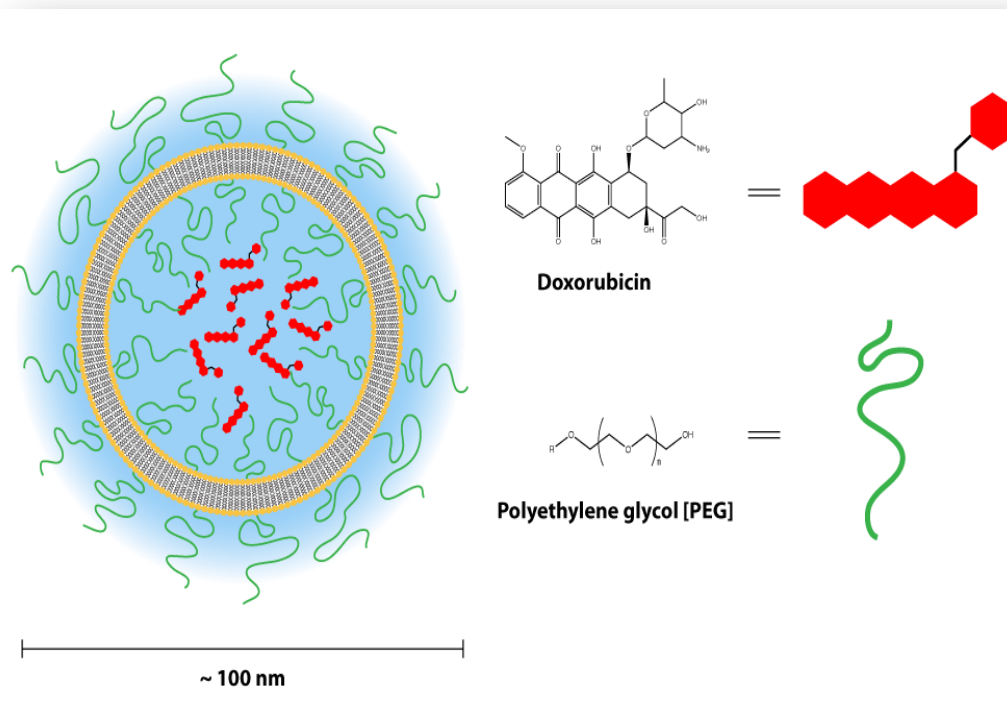
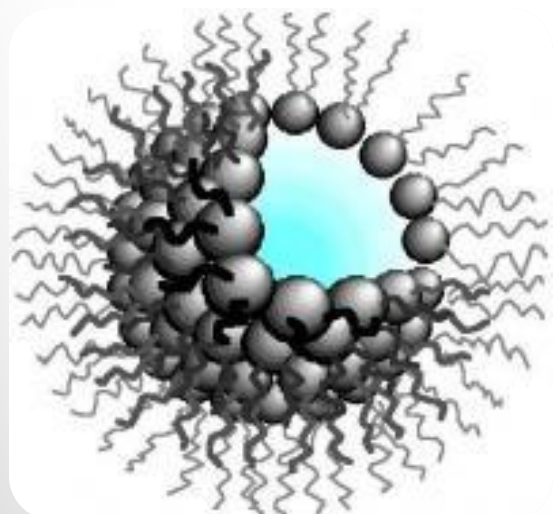
میسل ها (Micelles)

- روشهای بارگیری دارو در میسلهای پلیمری:
- دارو در هنگام ساخت وارد نانوذرات شود.
- با کمک تکنیک نانورسوب (nanoprecipitation) از یک حلال قابل امتزاج با آب مثل استونیتریل برای انحلال داروهای آب گریز و کوپلیمر (copolymer) دوگانه دوست استفاده می شود.
- این محلول سپس با آب مخلوط می شود و با اختلاط حلال با آب و تبخیر آن نانوذرات ایجاد می گردند.



میسل ہا
(Micelles)

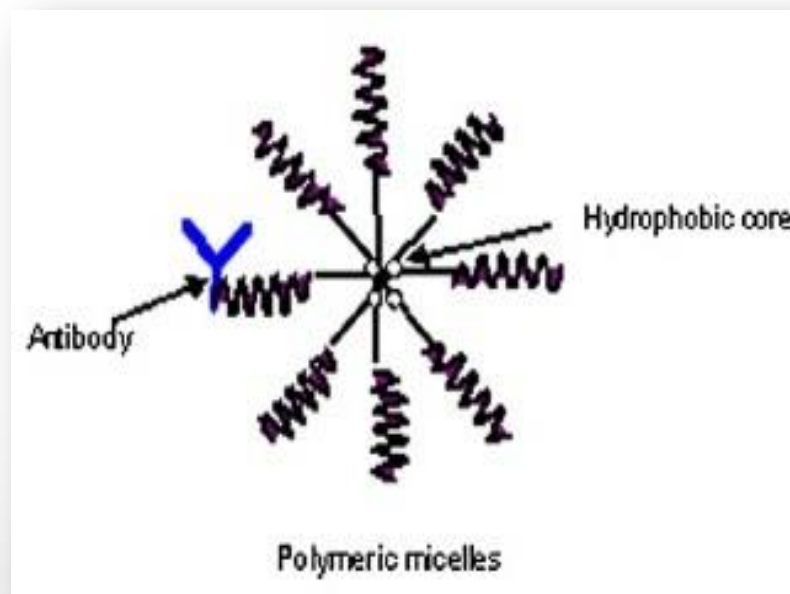
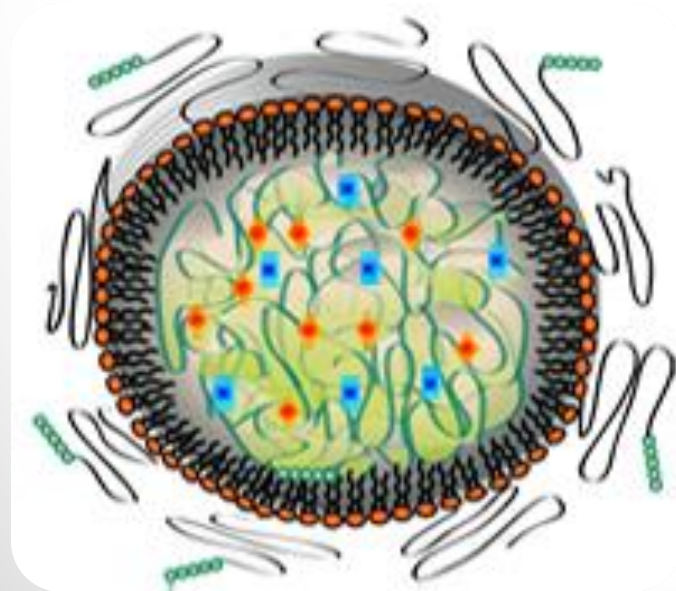
- روشهای بارگیری دارو در میسل‌های پلیمری:
- در روشی دیگر می‌توان ابتدا بین دارو و پلیمر اتصال شیمیایی برقرار کرد.
- سپس از این پلیمر کانتروگه در ساخت نانوذره استفاده نمود.



میسل ها (Micelles)

می توان با بهینه سازی سطحی پلیمرها از آنها به منظور هدف درمانی نیز بهره برد.

میسل ها با توجه به طبیعت دوگانه دوستی که دارند یکی از گزینه های مناسب برای بارگیری چندگانه داروها نیز به حساب می آیند.



نانوذرات پلیمری حاوی دارو و نوع میزبان آزمایش شده

میزبان	پلیمر	دارو
موش، خرگوش، انسان	PLGA, PIBCA, Albumin, PAMA	دوکسوروبیسین
موش	PBCA	متوترکسات
موش	Albumin, PGL	۵-فلوروئوراسیل
موش	PVP	پکلیتاکسل
موش	PHCA, PIBCA	داکتینومایسین
موش	PLA, PPG	ایرینوتکان

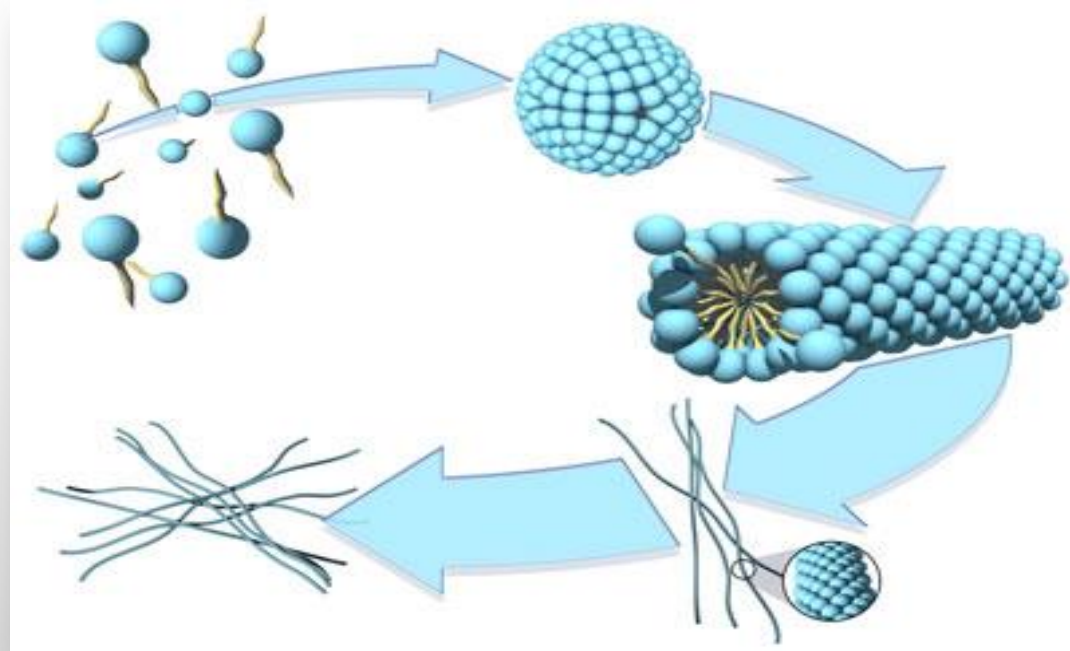
PAMA: poly(alkyl methacrylate); PBCA: poly(butyl cyanoacrylate); PGL: polyglutaraldehyde; PLA: poly lactic acid; PLGA: polylactic glycolic acid; PHCA: poly(hexyl cyanoacrylate); PIBCA: poly(isobutyl cyanoacrylate); PPG: polypropylene glycol; PVP: polyvinyl pyrrolidone

میسل ها (Micelles)

□ میسل های شبه کرم (Wormlike micelles)

□ این ساختارها، میسل های پلیمری سیلندری هستند که به عنوان دسته جدیدی از حاملها استفاده می شوند.

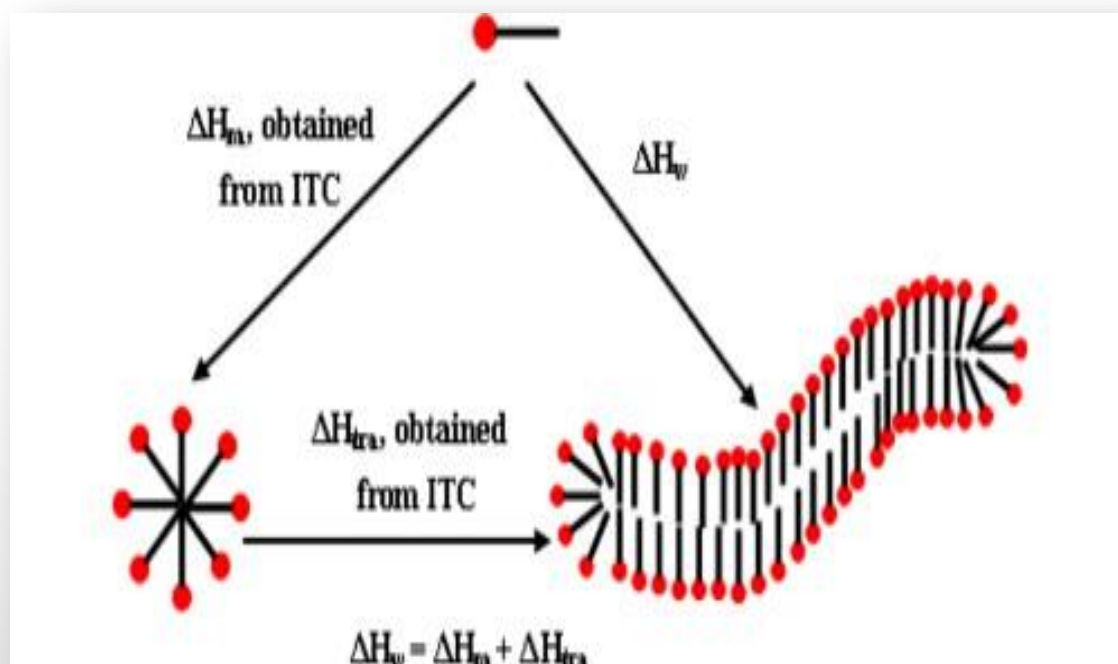
□ این میسلها با آنکه طولی در حد میکرومتر دارند اما مانند کرم می توانند از خلال سوراخ های ریز عبور کنند.



میسل ها (Micelles)

□ با بارگیری دارو در داخل این ساختارها و تغییر سطحی، از آنها در دارورسانی به تومورها استفاده شده است.

□ داروهای چربی دوست نیز توانایی ورود به میسل های شبه کرم را دارند.

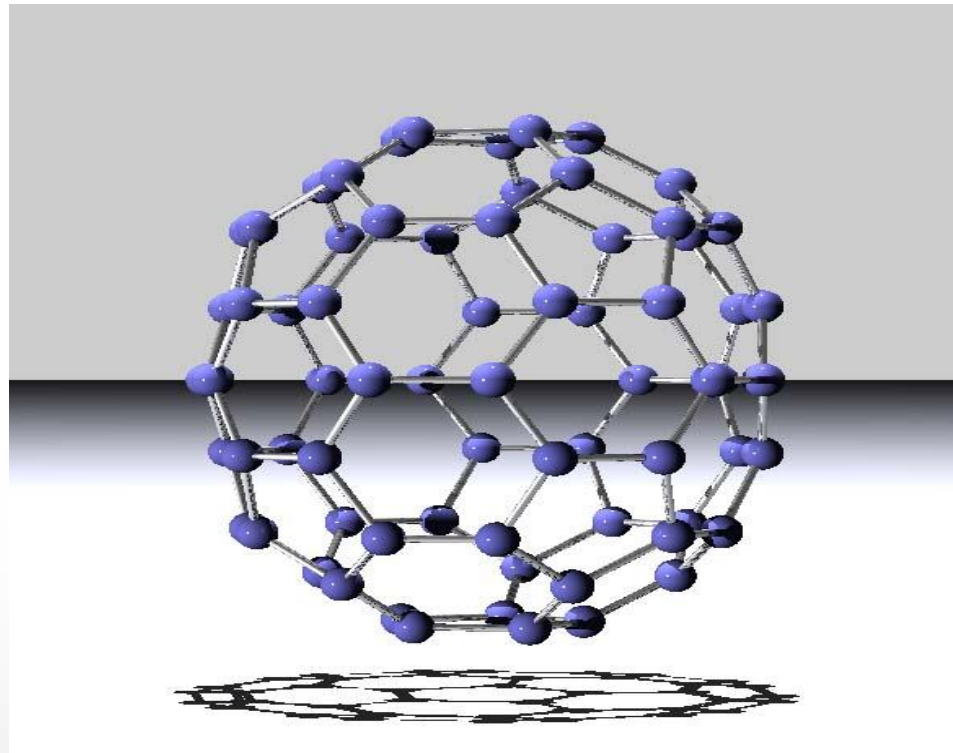


فولرن ها و نانولوله ها

(Fullerenes and nanotubes)

این ساختارها، مولکول هایی از جنس کربن و به شکل کره ای توخالی یا لوله ای هستند.

فولرن های کروی با نام Bucky ball هم شناخته می شوند که شبیه به یک توپ فوتبال می باشند.

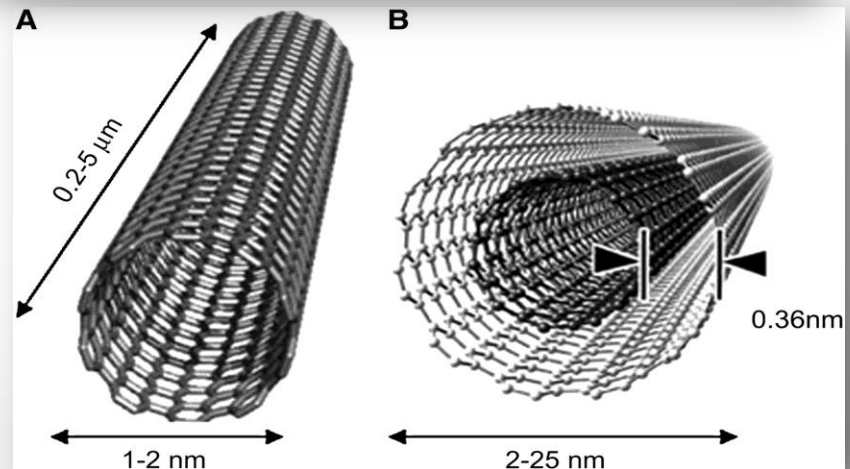
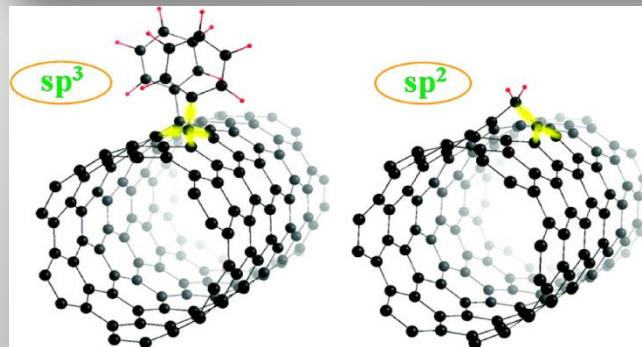
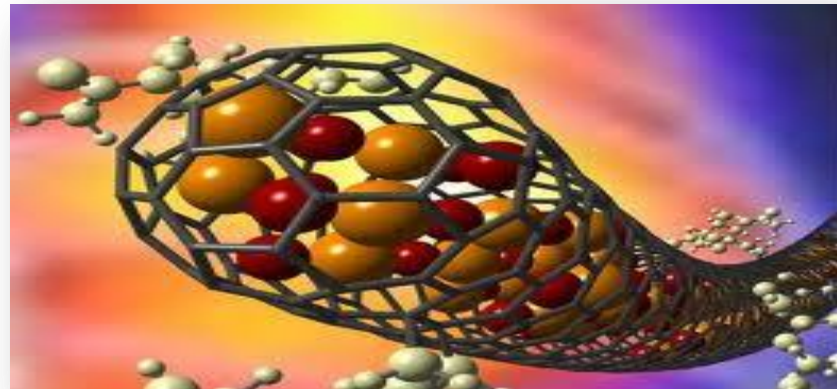
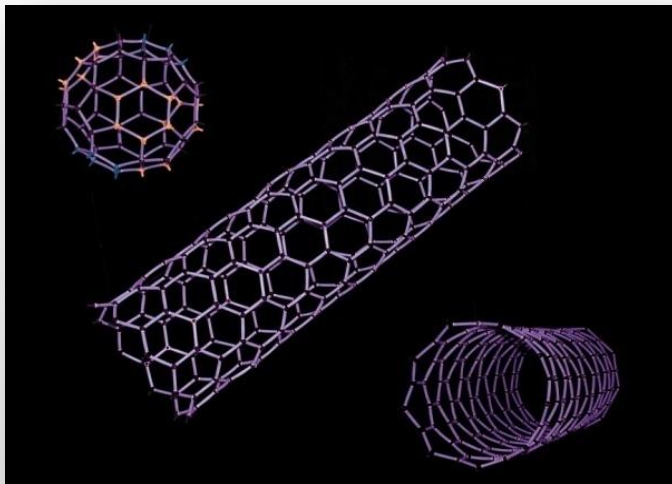


فولرن ها و نانولوله ها

(Fullerenes and nanotubes)

□ نانولوله های کربنی همان فولرن های سیلندری اند و می توانند یک لایه یا چندلایه باشند.

□ دارو در داخل این ساختارها و آنتی بادی یا لیگاند بر سطح آنها قرار می گیرند.



پلیمرزوم ها (Polymersomes)

□ پلیمرزوم ها ساختارهایی شبیه به لیپوزوم ها هستند با این تفاوت که...

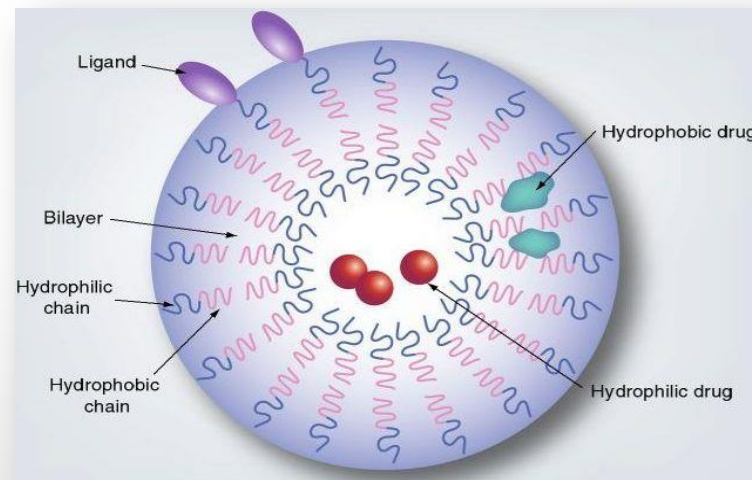
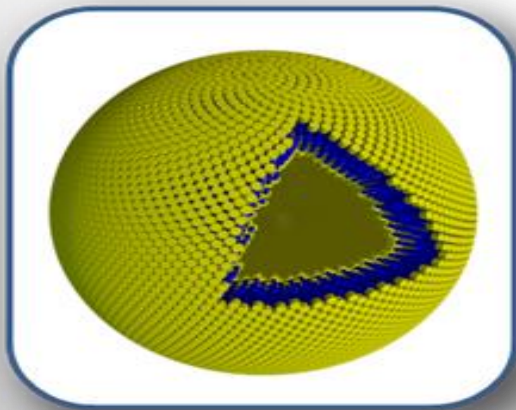
■ از پلیمرها/پپتیدهای دوگانه دوست تشکیل شده اند.

■ به شکل ساختارهای گویچه ای وجود دارند.

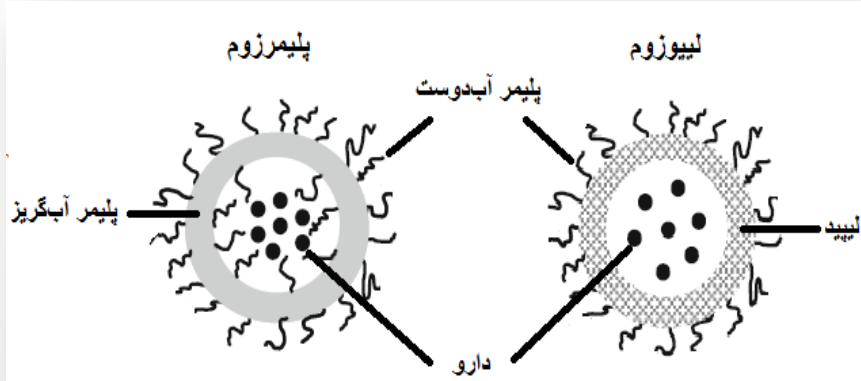
□ این ساختارها نسبت به لیپوزوم پایدارتر و منعطف تر هستند.

□ هنگامی که کوپلیمر هیدراته می شود پلیمرزوم ها به طور خود بخود تشکیل می گردند.

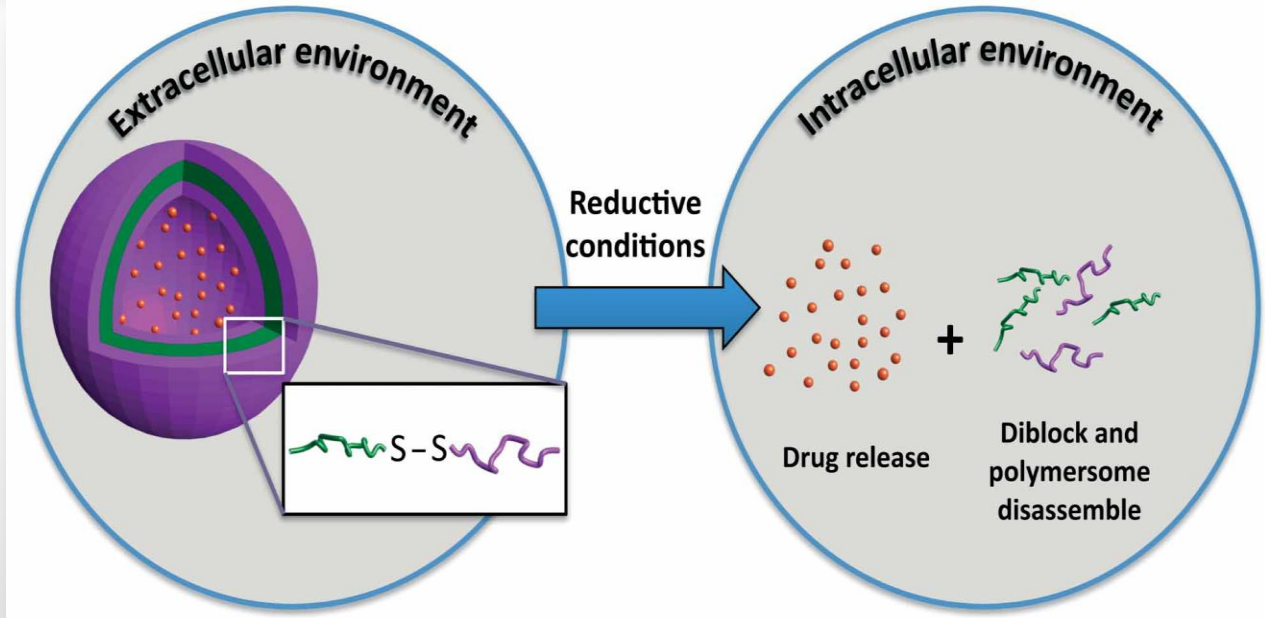
□ هرچه ضخامت کوپلیمر بیشتر باشد، ماندگاری دارو در بدن نیز بیشتر می شود



پلیمرزوم ها (Polymersomes)



□ مقایسه ساختار پلیمرزوم و لیپوزوم:

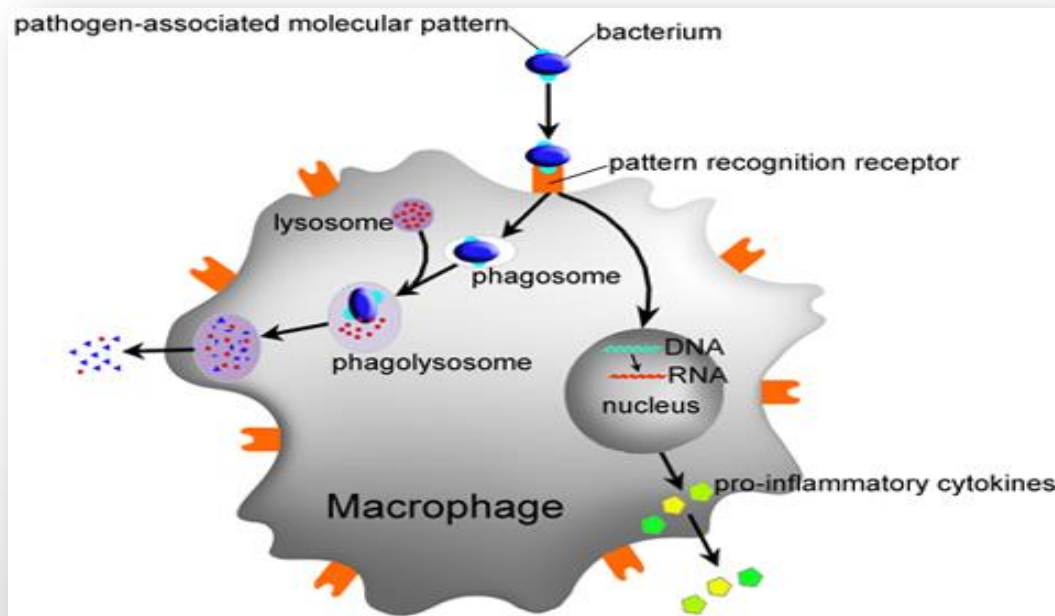


اصلاح سطحی (Surface modification)

□ با تجویز وریدی، ماکروفاژها سریعاً نانوذرات چربی دوست را از جریان خون پاک کرده و به کبد یا طحال می برند.

■ اگر هدف درمان کبد باشد، این نکته یک مزیت به حساب می آید.

■ اگر هدف دارورسانی به سایر نواحی است، باید بر این اثر ماکروفاژها، غلبه نمود.

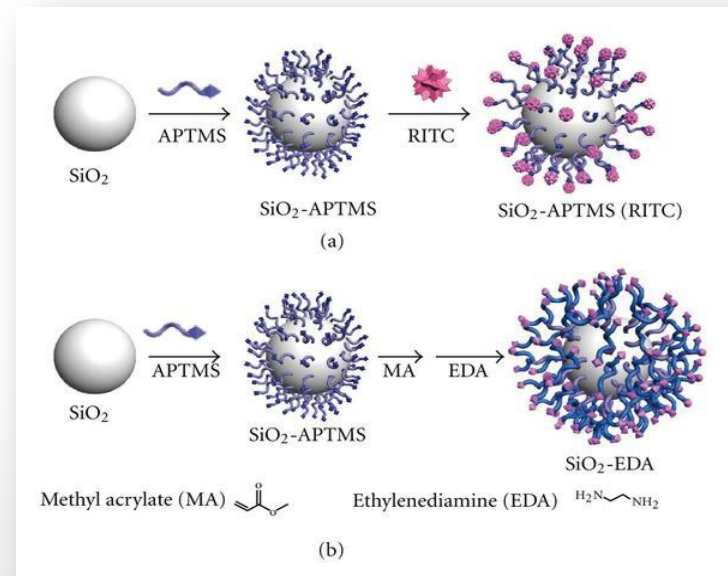
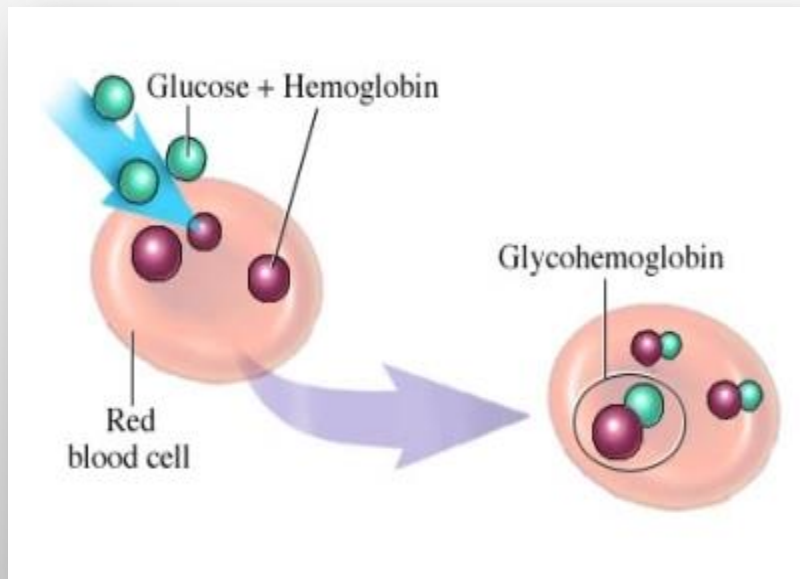


اصلاح سطحی (Surface modification)

□ یکی از معضلات دارورسانی، اتصال داروها به پروتئین های داخل خون است.

□ این حالت موجب کاهش میزان داروی آزاد موجود در خون و در نتیجه کاهش مقدار داروی قابل دسترس برای بافت سرطانی می شود.

□ برای رفع این مشکلات، دسته ای از حامل های بهینه شده به نام حامل های مخفی (stealth carriers) ساخته شده اند.



اصلاح سطحی (Surface modification)

پلیمرهای آب دوستی که به عنوان اصلاح کننده های سطحی در این ساختارها به کار می

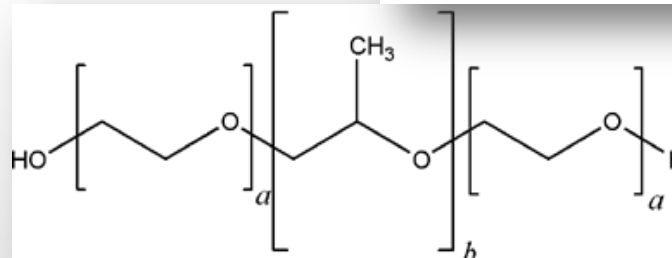
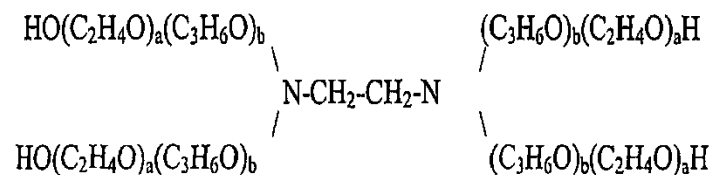
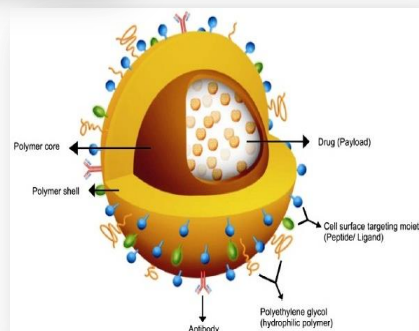
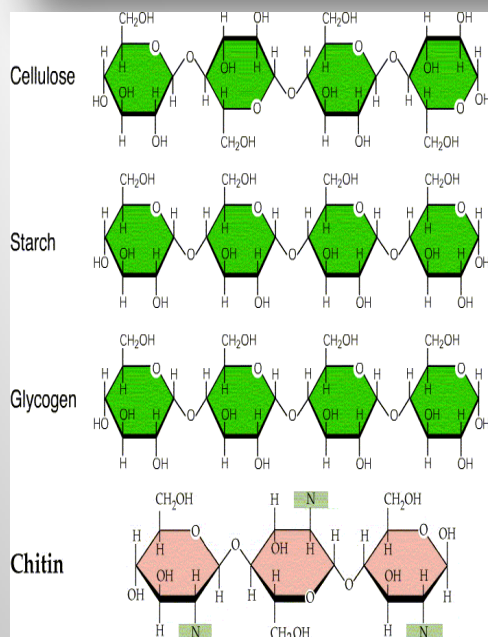
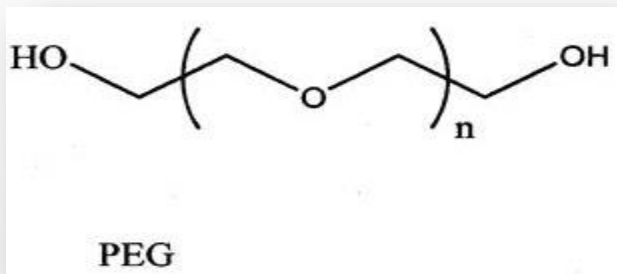
روند:

پلی اتیلن گلیکول (poly ethylene glycol, PEG)

پلی ساکاریدها

پلاگزامین ها (poloxamines)

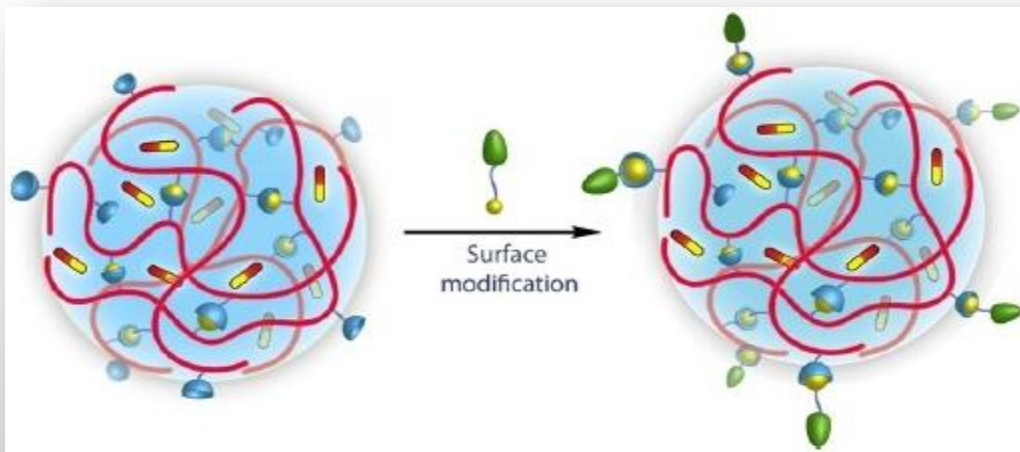
پلاگزومرها (poloxamers)



اصلاح سطحی

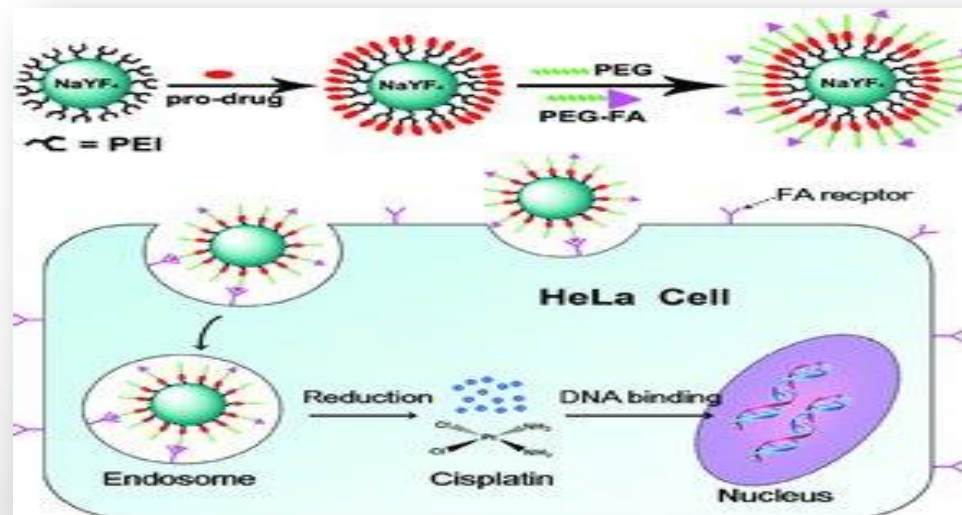
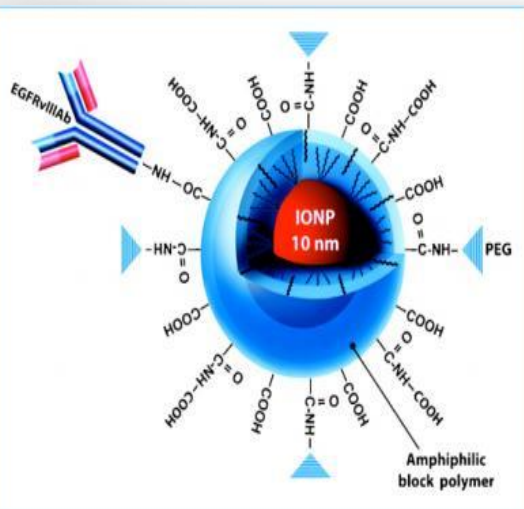
(Surface modification)

- این اصلاح کننده های سطح می توانند توسط...
- پیوند شیمیایی، مخلوط شدن با سایر اجزا در هنگام ساخت نانوذرات و یا جذب سطحی وارد ساختار کلی ذره شوند.
- با حضور این ترکیبات، ابری از زنجیره های خنثی و آب دوست در سطح ذره قرار می گیرد.
- همین امر موجب حفاظت از نانوذره در برابر پروتئین ها و ماکروفاژها می شود.
- این نانوذرات نیمه عمر طولانی تری داشته و باعث رهاسازی طولانی مدت دارو در بدن می شوند.



نانوذرات هدفمند

- با قرارگیری لیگاندهای خاص بر سطح نانوذرات می توان آنها را برای اتصال به گیرنده های خاص سلولی و در نتیجه دارورسانی هدفمند به سلولی ویژه مورد استفاده قرار داد.
- یک نمونه از دارورسانی هدفمند، قرارگیری آنتی بادی بر سطح نانوذره برای اتصال به آنتی ژن خاص در سطح تومور است.
- هدف از بهینه سازی سطحی نانوذرات و هدفمندسازی آنها افزایش احتمال دارورسانی به سلول های تومور و کاهش عوارض جانبی ناشی از داروها است.



نانوذرات هدفمند

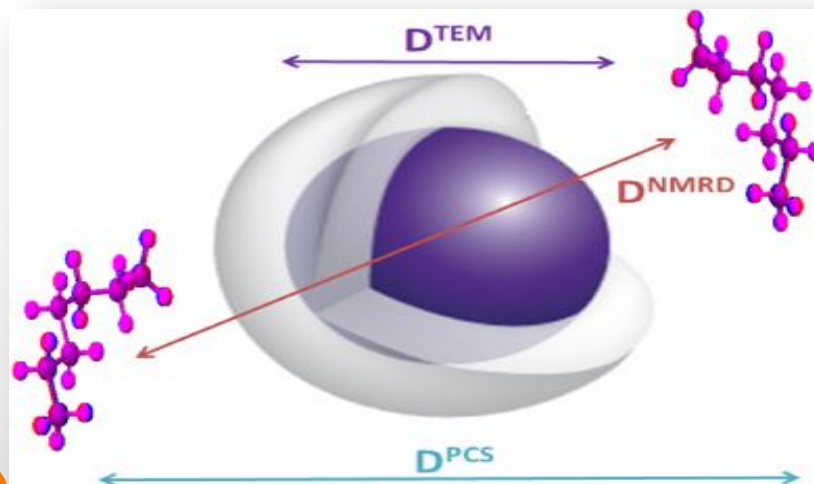
□ یک روش تحقیقاتی دیگر برای دارورسانی هدفمند به بافت تومور استفاده از نانوذرات مغناطیسی است.

□ در این روش ابتدا نانوذرات حاوی ماده فعال مغناطیسی مثل Fe_3O_4 ساخته می‌شوند.

□ سپس توسط یک الکترومغناطیس خارجی به بافت مورد نظر هدایت می‌گردند.

■ به این ذرات نانوذرات غیر آلی (inorganic nanoparticles) نیز می‌گویند.

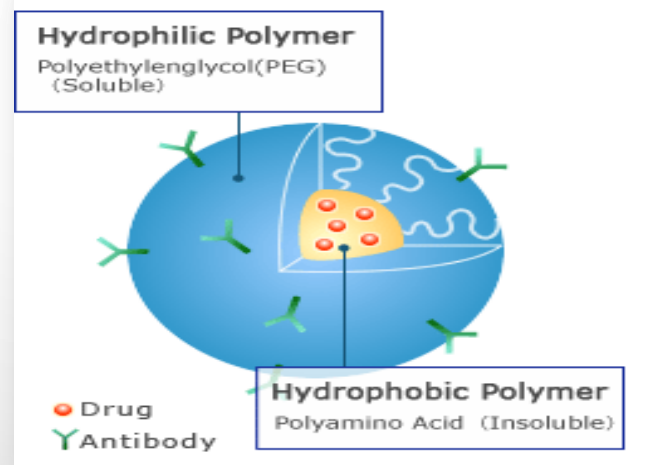
□ با این کار دارو دقیقاً در خود بافت مورد نظر قرار می‌گیرد.



نانوذرات هدفمند

- این ساختارها اغلب به تنهایی کاربردی ندارند و همراه با سایر ساختارها مانند پلیمرها استفاده می‌شوند.
- اگر لیگاند خاصی به این ذرات اتصال یابد، از آنها برای دارورسانی هدفمند نیز استفاده می‌شود.
- این نوع از نانوذرات در تومورهای سطحی حیوانات آزمایش شده اند و گاه به علت دوز بالای داروی رسیده به سلول های مورد نظر، باعث تخریب آنها گردیده اند.

Estimation Structure of Sensor Linked Micelle



انواع داروهای ضدسرطان تجاری شده و نوع حامل آنها

دارو	نام محصول	حامل
داناروبیسین	DaunoXome	لیپوزوم غیر پگیله
دوکسوروبیسین	Myocet	لیپوزوم غیر پگیله
دوکسوروبیسین	Doxil/Caelyx	لیپوزوم پگیله
پلاتین	ProLindac	پلیمر
پکلیتاکسل	Abraxane	نانوذرات آلبومین
آسپارژیناز	Oncaspar	نانوذره پلیمر-پروتئین
پکلیتاکسل	Genexol-PM	میسل پلیمری
پکلیتاکسل	NK105	میسل
دوکسوروبیسین	NK911	میسل

نکات قابل توجه در ساخت نانوذرات

□ یکی از مزیت های نانوذرات...

▪ بارگیری همزمان چند دارو در ساختار آنهاست.

□ اما در هنگام قرارگیری آنها در کنار هم توجه به موارد زیر ضروری است:

▪ فارماکوکینتیک آزادسازی تک تک داروها در بدن

▪ تداخلات متقابل دارو - دارو و دارو-پلیمر



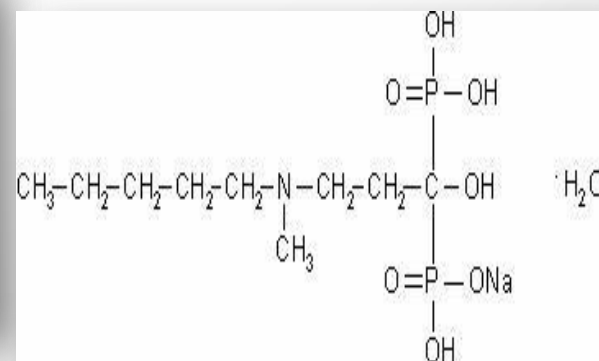
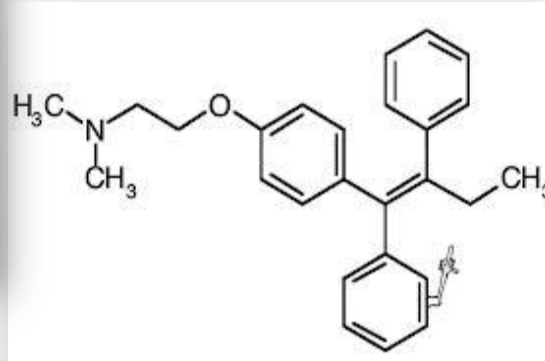
نکات قابل توجه در ساخت نانوذرات

- قابلیت ساخت و صنعتی شدن یکی دیگر از نکات مهم در ساخت نانوذرات است.
- اگر فرآیند ساخت طولانی و پیچیده باشد..
- علاوه بر اینکه از نظر اقتصادی مقرون به صرفه نیست؛
- احتمال تغییرات دارو و تفاوت محصولات حاصل را نیز افزایش می دهد.



نکات قابل توجه در ساخت نانوذرات

- در انتخاب داروهای همراه نیز باید به ترتیب آزادسازی هرکدام دقت شود.
- اگر داروی ایبندرونات قبل از تاموکسیفن آزاد شود، نابودی تومور بهتر از زمانی است که...
 - دو دارو همزمان آزاد شوند.
 - یا اینکه تاموکسیفن زودتر آزاد شود.
- برای رسیدن به این نکات باید بر روی فرمولاسیون های دارویی بهینه سازی و تحقیقات زیادی صورت پذیرد.



بحث و نتیجه گیری

- با توجه به مزایای زیاد نانوساختارها مانند توانایی حمل چند دارو به طور همزمان و کاهش سمیت با هدف درمانی به سلول سرطانی، این ساختارها توانسته اند توجه بسیاری از محققان را به خود جلب نمایند.
- انواع مختلفی از حاملها برای ساخت نانوذرات قابل استفاده هستند که بسیاری توسط FDA تایید شده اند.
- برای تهیه این ساختارها تنوع روش زیادی وجود دارد.
- در نتیجه این ویژگی ها نانوفناوری پتانسیل زیادی برای درمان سرطان ایجاد کرده است که می تواند از آزمایشگاه تحقیقاتی به سمت بالین بیمار حرکت کند.

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