

# سیستم‌های نانوذرات برای دارورسانی به مغز

دکتر محمود رضا سهرابی: استادیار دانشگاه

لاله ثمینی: کارشناس ارشد

کامپیوتر، ارتباطات، محیط زیست، هوا و فضا و امنیت ملی و دفاع خواهد داشت. به عنوان مثال در پزشکی یک زمینه کاری مهم، سیستم دارورسانی است که از نانوذرات برای تحویل داروها به سلول‌های آزرده استفاده می‌کنند. در بخش مواد نیز نانوتکنولوژی قادر خواهد بود موادی با وزن و خواص مناسب تولید کند که می‌توانند در ساختمان خودروها، هواپیماها و ملزومات دیگر زندگی انسان‌ها به کار روند، بنابراین بی‌دلیل نیست که صاحب‌نظران از نانوتکنولوژی به عنوان محور آینده جهان یاد کرده‌اند.

## ■ مقدمه

سد خونی - مغزی یک مانع غیر قابل عبور در برابر خیلی از داروها از جمله آنتی‌بیوتیک‌ها، ضدسرطان‌ها و تعداد زیادی از داروهایی که محل اثرشان در مغز است از جمله نوروپپتیدها

نانوتکنولوژی عبارت است از کاربرد علم برای ایجاد مواد و فرآیندهای جدید از طریق دستکاری فواصل بین مولکول‌ها و اتم‌ها. در یک نگرش ساده‌تر، نانوتکنولوژی به فضایی در اندازه‌های نانو اطلاق می‌شود. (اندازه‌هایی حدود ۱ تا ۱۰۰۰ نانومتر) مواد نانوساختار، که با استفاده از نانوتکنولوژی تولید می‌شوند ساختار بسیار کوچکی دارند و این کوچکی ساختار منجر به به وجود آمدن اثرات کیفی حایز اهمیتی می‌شود. مواد نانوساختار از حیث رسانایی الکتریکی، خواص مغناطیسی، رسانایی گرمایی، استحکام ماده و ایمنی در برابر آتش سوزی تفاوت‌های زیاد با مواد معمولی خواهند داشت. نانوتکنولوژی توانمندی تولید مواد و ابزارها و سیستم‌های جدید با در دست گرفتن کنترل در سطوح مولکولی و اتمی می‌باشد و کاربردهایی در زمینه‌هایی مثل دارو، غذا، پزشکی، بیوتکنولوژی، الکترونیک،

می باشد. سلول های آندوتلیال رگ های خونی مغز برعکس سایر رگ های خونی بدن به صورت کیپ در کیپ چیده شده و بنابراین فاصله ای بین آن ها وجود ندارد و این باعث می شود که راه عبور مواد محلول در آب که از بین سلول های آندوتلیال می باشد مسدود شود. وجود این اتصالات کیپ در کیپ و نبودن مسیرهای آبی باعث محدود شدن ورود مواد قطبی یا پلار از مویرگ های مغز می شود.

عبور داروها از سلول های آندوتلیال مغز از طریق انتشار غیرفعال امکان پذیر است و وابسته به حلالیت در چربی و وزن مولکولی دارو است. تعداد زیادی از داروها وجود دارند که حلالیت در چربی مناسبی دارند و بایستی که به طور طبیعی قادر به انتقال آسان از این سلول ها باشند ولی به خاطر وجود پمپ های خارج کننده از داخل مغز به جریان خون دوباره برگردانده می شوند. نمونه این پمپ ها پلی گلیکو پروتئین است که مواد مختلفی را به این صورت از داخل سلول به خارج پمپاژ می کند.

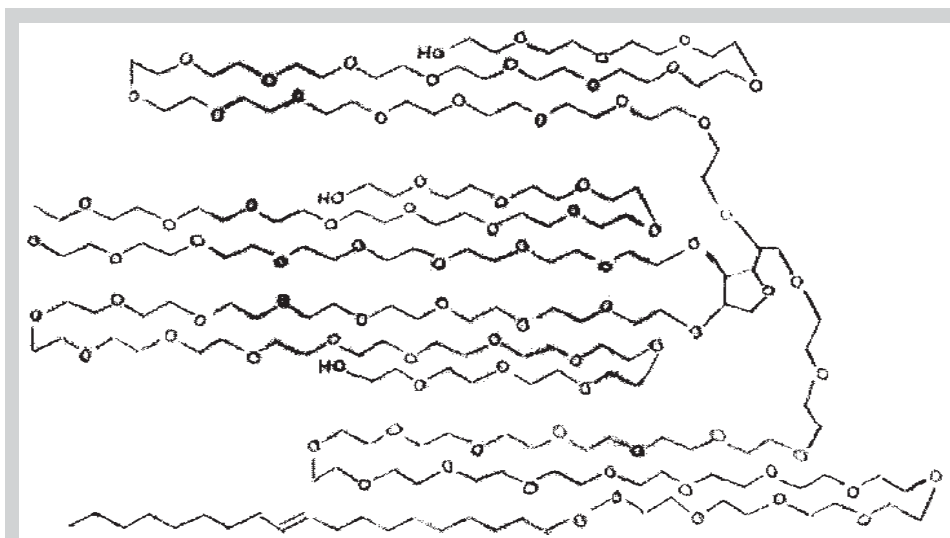
کوشش های مختلفی انجام شده است که بتوانند به کار این سدهای خونی - مغزی غلبه کنند. یکی از این روش ها باز کردن اتصالات کیپ در کیپ به روش اسمتیک است. از روش های دیگر می توان به استفاده از پیش داروها یا سیستم های حامل مثل آنتی بادی ها یا لیپوزوم ها و نانوذرات اشاره نمود.

در این مقاله استفاده از نانوذرات برای دارورسانی به مغز بحث شده است.

به طوری که اشاره شد یکی از راه های تحویل داروها به مغز به کارگیری نانوذرات است.

نانوذرات، ذرات پلیمریک هستند که از پلیمرهای طبیعی یا مصنوعی با سایز حدود ۱۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر ساخته شده اند. داروها می توانند به این ذرات باند شده و یا به سطح آن ها جذب شده و یا بالاخره با سطح آن ها اتصال شیمیایی پیدا کنند. نانوذراتی به نام پلی بوتیل سیانوآکریلات (شکل ۱) اولین نانوذراتی می باشد که تاکنون با موفقیت برای رساندن داروها به مغز به کار گرفته شده است. این پلیمر به سرعت در بدن تجزیه می شود. اولین دارویی که توسط نانوذرات پلی بوتیل سیانوآکریلات به مغز رسانده شد دارویی به نام هگزاپتایدالارجین بود که مشابه (آنالوگ) لوو - آنکفالین (یک ماده ضد درد طبیعی شبیه مورفین در بدن) می باشد ولی از سد خونی - مغزی نمی گذرد. بنابراین نمی توانستند از آن به عنوان ضد درد استفاده کنند. امروزه مشابه لوو - آنکفالین به نام دالارجین ساخته شده است که با پلی بوتیل سیانوآکریلات به صورت نانوذره با سایز حدود ۲۰۰ نانومتر بار شده و روی این ذرات به وسیله پلی سوربات ۸۰ روکش داده شده است و آزمایشات نشان داده اند که به خوبی اثر ضدردی دارد در صورتی که نانوذرات دالارجین که روکش داده نشده باشند اثر ضدردی ندارند. روکش دادن روی این نانوذرات دالارجین به وسیله پلی سوربات ۲۰، ۴۰ و ۶۰ نیز انجام شده است که اثر ضدردی کمتری نسبت به پلی سوربات ۸۰ مشاهده شده است.

اثر ضدردی این نانوذرات با آنتاگونیست گیرنده های مورفینی (نالوکسون) که ده دقیقه قبل از نانوذره یاد شده تزریق می شده اثر



شکل ۱- ساختار شیمیایی پلی سوربات ۸۰

polyoxyethylene sorbitan monooleate,  
(x) - sorbitan mono-9-octadecenoate poly (oxy-1,2-ethanediyl)

می‌کنند. این دارو در حالت عادی از سد خونی - مغزی عبور نمی‌کند ولی مشاهده شده است که اگر به صورت نانوذرات لوپرامید که به وسیله پلی سوربات ۸۰ روکش داده شده، به کار رود اثر ضد درد قابل توجهی ایجاد می‌کند. از داروهای دیگری که به صورت نانوذرات و روکش داده شده با پلی سوربات توانسته‌اند از سد خونی - مغزی عبور کنند توپوکورارین (شل‌کننده عضلات) و دوکسوروبی سین (ضد سرطان) می‌باشند. دوکسوروبی سین متصل به نانوذرات پلی بوتیل سیانو آکریلات که با پلی سوربات ۸۰ روکش داده شده، به راحتی از سد خونی - مغزی عبور می‌کند در صورتی که نانوذرات دوکسوروبی سین متصل به پلی بوتیل سیانو -

ضد درد را حذف کرده است که این نشان می‌دهد بی‌دردی حاصل از دالارجین به وسیله یک مکانیسم مرکزی از طریق تحریک گیرنده‌های مورفینی اعمال می‌شود.

امروزه در کارهای تحقیقاتی روی حیوانات از دالارجین متصل شده به نانوذرات پلی بوتیل - سیانو آکریلات و با پلی سوربات ۸۰ روکش داده شده استفاده کرده و آن را به صورت داخل وریدی تزریق کرده و بعد از یک ساعت مغز حیوان را بیرون آورده و هموژنیزه کرده و ملاحظه کرده‌اند که دالارجین با غلظت کافی در مغز حضور دارد. دارویی به نام لوپرامید وجود دارد که شبیه مورفین است ولی از سد خونی - مغزی عبور نمی‌کند بنابراین اثر ضد درد ایجاد نمی‌کند به این جهت از این دارو به عنوان ضد اسهال استفاده

۴- نانوذرات ممکن است به وسیله سلول‌های آندوتلیال، آندوسایتوز شده و در آنجا دارو را آزاد و تحویل مغز دهند.

۵- پلی‌سوربات ۸۰ که به عنوان پوشش دهنده نانوذرات به کار می‌رود می‌تواند سیستم پمپ‌های خارج‌کننده دارو از سیستم عصبی مرکزی را مهار کند. ممکن است همه این مکانیسم‌ها در مکانیسم انتقال نانوذرات دخیل باشند.

### ■ نتیجه‌گیری

نانوذرات معرف یک نوع وسیله برای انتقال داروها از سد خونی-مغزی هستند که در حالت نرمال قادر به عبور از این سد نیستند. امروزه داروهایی با استفاده از این روش با موفقیت از سد خونی-مغزی عبور داده شده‌اند.

نانوپارتيكل‌ها می‌توانند به طور ویژه در درمان تومورهای مغزی خیلی سودمند باشند که نتایج امیدوارکننده‌ای از این جهت در موش‌های صرایی به دست آمده است.

مهم‌ترین مکانیسم انتقال نانوذرات از سد خونی-مغزی احتمالاً آندوسایتوز به وسیله سلول‌های آندوتلیال مویرگ‌های خونی است.

### منابع

1. Kreuter J. Nanoparticulate system for brain delivery of drugs - Advanced drug delivery. 2001; 47: 65-81.
2. Gabriel A. Introduction of nanotechnology and its applications to medicine. Surg. Neurol. 2004; 61: 216-20.

آکریلات روکش داده نشده از سد خونی-مغزی عبور نمی‌کنند. آزمایشات انجام شده روی موش‌های صحرایی که تومورهای کشنده دارند نشان داده است که با تزریق داخل وریدی نانوذرات دوکسوروبی‌سین روکش داده شده با پلی‌سوربات ۸۰، موش‌ها از خطر مرگ نجات می‌یابند.

داروهایی که به طور طبیعی نسبتاً به راحتی از سد خونی-مغزی عبور می‌کنند مثل آمی‌تریپتیلین (داروی ضد افسردگی) وقتی به صورت نانوپارتيكل‌های پوشیده شده با پلی‌سوربات ۸۰ به کار می‌روند بهتر از خود آمی‌تریپتیلین از سد خونی-مغزی عبور کرده و در نتیجه غلظت بالایی در مغز ایجاد می‌کند.

مکانیسم‌هایی که برای عبور نانوذرات از سد خونی-مغزی شرح داده شده عبارتند از:

۱- نانوپارتيكل‌ها به دیواره مویرگ‌های مغز جذب شده و در نتیجه یک شیب غلظت بیشتری ایجاد می‌کنند. در نتیجه دارو از سلول‌های آندوتلیال مغز بیشتر عبور کرده و به مغز وارد می‌شود.

۲- نانوذرات با اتصال به غشای سلول‌های آندوتلیال مویرگ‌های مغزی با اثر سورفکتانت (کاهش دهنده کشش سطحی) خود باعث انحلال چربی‌های غشای سلول‌های آندوتلیال شده و در نتیجه باعث سیالیت غشاء (membrane fluidity) شده و این باعث افزایش نفوذپذیری می‌شود.

۳- نانوپارتيكل‌ها می‌توانند منجر به باز شدن سلول‌های کیپ در کیپ آندوتلیال شوند که در این صورت دارو به صورت آزاد یا همراه با نانوپارتيكل‌ها وارد مغز می‌شود.