

# کاربرد نانوتکنولوژی در سیستم‌های دارورسانی

دکتر حمیدرضا بنفشه، دکتر مجید جعفری ثابت، دکتر علی روحبخش

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## ■ مقدمه

بشر در آغاز تحولی نو در زمینه فن‌آوری‌های مرتبط با علوم پزشکی می‌باشد. این فن‌آوری‌ها عبارتند از: ژنومیک، پروتئومیکس، سلول‌های پسیایسه‌ای، طراحی منسطقسی دارو، فتودینامیک تراپی (PDT)، شیمی ترکیبی و پیام‌رسانی داخل سلولی. این علوم چشم‌اندازهایی را به وجود آورده‌اند که قبلاً هرگز تصور آن نمی‌رفت. علاوه بر پیشرفت‌های خاص در زمینه تحقیقات علوم پزشکی، علوم رایج و فن‌آوری نیز دچار تغییرات عمده‌ای شده و قادر خواهند بود اثرات چشمگیری بر تمامی جنبه‌های تحقیقاتی از جمله پزشکی بگذارند. این تغییرات از طریق دستیابی به توانایی اندازه‌گیری، ساخت و سازمان‌دهی مواد در اندازه‌های نانو به دست می‌آیند جایی که بیولوژی، شیمی، فیزیک،

مهندسی و علوم مواد به سمت دستیابی به یک هدف همکار می‌شوند. در نتیجه پیشرفت در تحقیقات علوم، از جمله علوم پزشکی تا حد زیادی تسریع یافته و منجر به اکتشافات جدیدی می‌شوند که هرگز تصور نشده‌اند. البته بایستی بر این نکته تاکید کرد که بیشتر تحقیقات نانوپزشکی هنوز در مراحل بسیار ابتدایی می‌باشند و موانع بسیاری وجود دارند که بایستی برداشته شوند.

## ■ تعریف نانوتکنولوژی

در حالی که تعاریف زیادی در مورد نانوتکنولوژی وجود دارد، مهم‌ترین تعریف در این زمینه تعریف سازمان National Nanotechnology Initiative (NNI) می‌باشد و بر اساس آن نانوتکنولوژی عبارت است از:

جدول ۱

نانوذرات	۱۰۰ - ۱ نانومتر
فولرین (C <sub>60</sub> )	1 نانومتر
نقاط کوانتومی (CdSe)	8 نانومتر
دندریمرها (درخت‌سان‌ها)	10 نانومتر

رساندن مولکول‌های کوچک، پروتئین‌ها، DNA و نهایتاً داروهای مختلف به محل هدف با کمک نانوتکنولوژی آسان‌تر شده است. امروزه، تکنولوژی‌های جدید دارورسانی به عنوان یک استراتژی مهم، برای افزایش میزان فروش داروها در صنعت مورد استفاده قرار می‌گیرند. با استفاده از سیستم‌های دارورسانی جدید می‌توان کارایی و طول اثر داروها را افزایش و عوارض جانبی آن‌ها را کاهش داد. به همین علت این نوع داروها از مقبولیت بیشتری برخوردار هستند. اهمیت استفاده از سیستم‌های دارورسانی جدید، وقتی محسوس‌تر می‌شود که درمی‌یابیم ۱۳ درصد بازار دارویی جهان اختصاص به فروش فرمولاسیون‌هایی دارد که به وسیله این گونه سیستم‌های دارورسانی طراحی شده‌اند. اگر چه تلاش برای طراحی سیستم‌های دارورسانی با استفاده از نانوتکنولوژی در تمام گروه‌های دارویی در حال انجام است، اما در بعضی از موارد مانند داروهای تنفسی، عصبی و قلبی - عروقی، این تلاش‌ها موفقیت‌آمیز نبوده است. چون موانع زیادی برای رسیدن دارو به بافت‌های هدف وجود دارد. اما معرفی سیستم‌های دارورسانی برای داروهای ضد سرطان، هورمون‌ها و واکسن‌ها با موفقیت بیشتری همراه بوده است.

«تحقیق و توسعه فن‌آوری در سطوح اتمی و مولکولی در اندازه‌هایی در حدود ۱۰۰ - ۱ نانومتر به منظور درک بنیادی از پدیده‌ها و مواد در مقیاس نانو و ابداع و استفاده از ساختارها و وسایل و سیستم‌هایی که به دلیل داشتن اندازه‌های کوچک، ویژگی‌ها و عملکرد جدیدی پیدا کرده‌اند.»

به منظور درک بهتر، به تعدادی از اندازه‌های ساختارهای نانو در جدول ۱ اشاره شده است. در مقایسه، اندازه برخی از مواد و ساختارهایی که در طبیعت یافت می‌شوند، در جدول ۲ آمده است.

اندازه‌های مواد و ساختارهایی که در نانوتکنولوژی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند در حد ساختارهای زیستی می‌باشند به عنوان مثال، نقاط کوانتومی اندازه‌ای در حد یک پروتئین کوچک دارند و یا سیستم‌های حامل دارویی همان اندازه‌هایی را دارند که ویروس‌ها دارا می‌باشند (۱۰۰ nm). به دلیل یک سری از قواعد علمی که به تدریج در حال شناسایی هستند، در اندازه‌های نانو، مواد دارای خواص بسیار متفاوت از خواص همان مواد در اندازه‌های میکرو و یا بزرگ‌تر می‌باشند. این مساله باعث پیدایش مواد محکم‌تر، سبک‌تر و هادی‌تر شده و خواص مغناطیسی عالی، کنترل گسیل نوری، تخلخل بیشتر، عایق بهتر گرمایی و فرسایش کمتر به ماده می‌دهد [۱].

## ■ نانوتکنولوژی در سیستم‌های دارورسانی

طراحی سیستم‌های دارورسانی به منظور

جدول ۲

اتم	۰/۱ نانومتر
عرض DNA	۲ نانومتر
پروتئین	۵۰ - ۵ نانومتر
ویروس	۷۵ - ۱۰۰ نانومتر
موادی که به وسیله سلول‌ها برداشت می‌شوند	کمتر از ۱۰۰ نانومتر
باکتری‌ها	۱۰۰۰ - ۱۰۰۰۰ نانومتر
گلبول‌های سفید خون	۱۰۰۰۰ نانومتر

به صورت نانوکپسول، نانواسفر و یا نانوذره خواهد بود (شکل ۱). نانوکپسول، یک سیستم حفره‌دار است که در آن، دارو در حفره‌ای که به وسیله غشا پلیمری احاطه شده، غوطه‌ور می‌باشد. اما در نانواسفر، دارو به صورت فیزیکی و یکنواخت، درون یک سیستم ماتریکسی پراکنده می‌گردد. مزیت اصلی استفاده از نانوذرات در دارورسانی، کوچکی اندازه ذرات است که موجب می‌شود به راحتی از مویرگ‌های کوچک عبور نموده و توسط سلول‌ها برداشت شوند و یا به راحتی در بافت‌های هدف تجمع یابند. مزیت دیگر نانوذرات، رهایش آهسته دارو در بافت هدف در طول روزها یا هفته‌ها است.

اخیراً با استفاده از پلی‌لاکتید کو- گلیکولید (PLAG) و پلی‌لاکتید (PLA)، نانوذرات قابل تجزیه در بدن، برای دارورسانی داروهایی که دارای اهداف داخل سلولی می‌باشند، سنتز شده‌اند از جمله دگزامتازون فرموله شده با این سیستم دارورسانی، دارای اثرات ضد تکثیر طولانی‌تر در عضلات صاف عروقی می‌باشد زیرا نانوذرات حاوی دگزامتازون، غلظت بالاتری از دارو در اختیار گیرنده‌های

چون روش‌های معمول تجویز این داروها، کارایی و ایمنی لازم را ندارند. به عنوان مثال داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی سرطان، هم به سلول‌های سرطانی و هم به سلول‌های نرمال آسیب می‌رسانند اما با استفاده از سیستم‌های دارورسانی می‌توان فقط سلول‌های سرطانی را متاثر ساخت. مشکلات دیگری که در طراحی سیستم‌های دارورسانی وجود دارد شامل ناپایداری در مایعات بیولوژیک، کلیرانس سریع و یا متابولیسم این سیستم‌ها در بدن می‌باشد. در مورد داروهای نظیر مهارکننده‌های پروتئاز که پروتئین باندینگ بالایی دارند، انتشار دارو از پلاسما به بافت هدف به سختی صورت می‌گیرد و لذا این داروها، کاندیداهای خوبی برای فرمولاسیون سیستم دارورسانی نمی‌باشند. استفاده از نانوتکنولوژی برای تهیه سیستم‌های دارورسانی، در مورد داروهایی که قدرت (potency) پایینی دارند، مناسب نمی‌باشد. چون نیاز به استفاده از دوز بالای این داروها، موجب افزایش اندازه سیستم‌های دارورسانی می‌گردد و تجویز آن‌ها را با مشکلات زیادی روبرو می‌سازد.

### ■ نانوذرات پلیمری قابل تجزیه در بدن

در دهه اخیر استفاده از نانوپلیمرهای قابل تجزیه در بدن، در سیستم‌های دارورسانی، مورد توجه قرار گرفته است. دارو در ماتریکس نانوذرات، حل یا محصور شده و یا به صورت جذب سطحی به نانوذره متصل می‌گردد. بسته به روش تهیه کمپلکس دارو- نانوذره، محصول

گلوکوکورتیکوئیدی داخل سیتوپلاسمی قرار می‌دهد.

کاربرد دیگر نانوذرات، بهبود کیفیت واکسن‌ها به وسیله عرضه هدف دار آنتی‌ژن‌ها به سیستم ایمنی است. محدودیت استفاده از آنتی‌ژن‌ها برای واکسیناسیون، تجزیه واکسن و محدودیت برداشت آنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های ایمنی است که نانوذرات می‌توانند این محدودیت‌ها را مرتفع سازند. تحقیقات نشان داده است که استفاده از پلی‌لاکتید کو- گلیکولیدها باعث افزایش برداشت واکسن‌ها توسط سلول‌های دندریتیک انسانی شده و موجب افزایش فعالیت لنفوسیت‌های T می‌گردد.

طراحی سیستم‌های دارورسانی به هدف، به دو روش هدف‌گیری فعال و هدف‌گیری غیرفعال انجام می‌شود. هدف‌گیری فعال به‌وسیله کونژوگه کردن (جفت نمودن)، دارو یا کمپلکس دارو - نانوذره با لیگاندهای اختصاصی یک سلول یا بافت هدف انجام می‌شود (Active targeting).

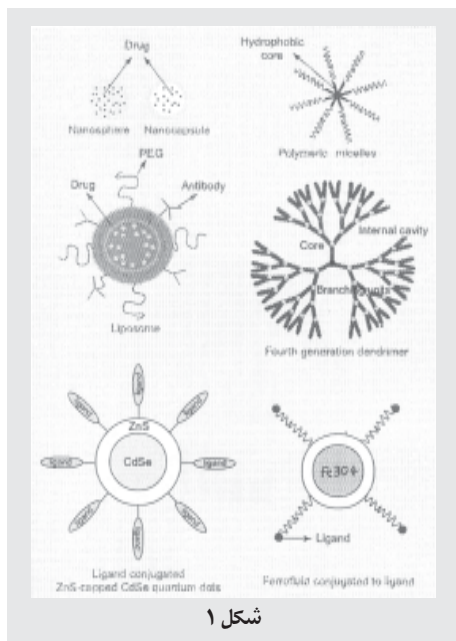
هدف‌گیری غیرفعال به‌وسیله همراه نمودن دارو با ماکرومولکول‌هایی که به صورت غیرفعال به بافت هدف می‌رسند صورت می‌گیرد مثلاً از پلی‌مرهای با وزن مولکولی بالا استفاده می‌شود چون این ماکرومولکول‌ها فقط از عروق تغذیه‌کننده بافت‌های سرطانی که منافذ بزرگ‌تری دارند، عبور می‌کنند و لذا برای دارورسانی هدف دار داروهای مورد استفاده در شیمی‌درمانی سرطان، به کار می‌روند. کاربرد دیگر نانوذرات در «سیستم‌های

دارورسانی تسهیل شده اتصالی» است، که دارو به وسیله اپی‌توپ‌های اختصاصی سلول‌های هدف به سلول متصل شده و به تدریج دارو را آزاد می‌نماید. به خصوص در مورد داروهای لیپوفیل مثل پاکلی‌تاکسل که در لایه بیرونی غشا لیپیدی نانومیسل‌ها حل شده و می‌توانند پس از اتصال به سلول، به تدریج دارو را از طریق تبادل لیپیدها در اختیار سلول هدف قرار دهند.

نانوذرات قادرند، داروها را از سد‌های بیولوژیک عبور دهند و به بافت هدف برسند به عنوان مثال برای رساندن دارو به مغز باید دارو از سد خونی - مغزی عبور کند. در مورد داروهای ضد سرطان و ضدایدز، مطالعات زیادی برای معرفی سیستم دارورسانی به مغز با استفاده از نانوذرات صورت گرفته است. مطالعات متعددی، استفاده از نانوذرات پلی‌بوتیل سیانوآکریلات که با پلی‌سوربات ۸۰ روکش شده‌اند را موفق ارزیابی نموده‌اند.

### ■ نانوذرات سرامیک

نانوذرات سرامیک، مزایای زیادی از جمله سهولت سنتز، امکان تهیه نانوذرات با تخلخل و شکل دلخواه، ثبات میزان تخلخل و شکل با تغییرات pH را دارای می‌باشند. نانوذرات سرامیک شامل سیلیکا، آلومینا و تیتانیوم می‌باشند که با سیستم بیولوژیک بدن سازگار می‌باشند. ضمناً سطح این نانوذرات را می‌توان با استخلاف‌های مختلف اصلاح نمود و با استخلاف گروه‌های واکنش‌دهنده (functional) امکان کونژوگه نمودن نانوذره با آنتی‌بادی‌های



شکل ۱

تولید شده است که به صورت هدف دار دارو را به بافت هدف می‌رسانند. استفاده از ایمونومیسل‌ها برای فرمولاسیون تاکسول در مطالعات بالینی موفقیت آمیز بوده است. همچنین دوکسوروبیسین فرموله شده به صورت ایمونومیسل، در حال مطالعات بالینی در ژاپن است.

### ■ لیپوزوم‌ها

معرفی لیپوزوم اولین بار توسط وایزمن در سال ۱۹۶۹ صورت گرفت. لیپوزوم‌ها، وزیکول‌های مصنوعی کوچکی هستند که به وسیله فسفولیپیدهای طبیعی و کلسترول تولید می‌شوند. لیپوزوم‌ها به علت اندازه، خصوصیات هیدروفیل و هیدروفوب و سازگاری با بدن انسان، سیستم‌های خوبی

مونوکلونال و یا لیگاندهای اختصاصی بافت هدف را تامین نمود. مثلاً نانوذرات اصلاح شده سیلیکا، برای فتودینامیک تراپی استفاده می‌شود که نانواسفر ایجاد شده، داروی لیپوفیل Pyropheophorbide را در قسمت غیرآبی خود محصور کرده و امکان تجویز آن را فراهم می‌کنند.

### ■ میسل‌های پلیمری

کوپلی‌مرهای آمفی‌فیلیک (دارای گروه‌های هیدروفیل و لیپوفیل) در محیط آبی تشکیل می‌دهند. میسل‌ها، سیستم‌های مفیدی برای دارورسانی داروهای نامحلول در آب می‌باشند. دارو می‌تواند در هسته لیپوفیل میسل پخش شود و لایه هیدروفیل خارجی باعث تشکیل یک محلول یا سوسپانسیون پایدار می‌گردد که امکان تزریق وریدی دارو را فراهم می‌کند. نحوه توزیع داروی فرموله شده به شکل میسل وابسته به اندازه و خصوصیات سطحی میسل است. میسل‌های پلیمری کوچک‌تر از ۱۰۰ نانومتر سیستم‌های دارورسانی ایده‌آلی می‌باشند چون هم مانع کلیرانس دارو توسط ریه و سیستم رتیکیولاندوتلیال می‌شوند و هم موجب افزایش نفوذپذیری دارو به داخل تومورها از طریق انتشار می‌گردند. چون عروق تومورها نفوذپذیری بالاتری نسبت به عروق معمولی دارند و میسل‌های کوچک‌تر از ۱۰۰ نانومتر به راحتی از آن‌ها خارج می‌شوند.

اخیراً با کونژوگاسیون آنتی‌بادی‌های اختصاصی با سطح میسل‌ها، ایمونومیسل‌ها

برای دارورسانی می باشند. خصوصیات لیپوزوم وابسته به لیپیدهای به کار رفته، اندازه، شارژ سطحی و روش تهیه آن است. لیپوزوم ها بر اساس اندازه و تعداد لایه ها به سه دسته تقسیم می شوند:

### ۱- لیپوزوم های تک لایه کوچک

Small Unilamellar Vesicles (SUV) که به وسیله یک لایه لیپیدی احاطه شده و اندازه آن ها بین ۵۰ - ۲۵ نانومتر است.

### ۲- لیپوزوم های تک لایه بزرگ

Large Unilamellar Vesicles (LUV)

### ۳- لیپوزوم های چند لایه

Multilamellar Vesicles (MLV)

برای افزایش نیمه عمر لیپوزوم ها از اتصال واحدهای پلی اتیلن گلیکول استفاده شده که موجب می شود لیپوزوم مدت زمان بیشتری در گردش خون باشد همچنین می توان از آنتی بادی ها یا لیگاندها برای هدف دار نمودن لیپوزوم استفاده کرد.

### □ درخت سانان (Dendrimers)

دندریمرها اولین بار در سال ۱۹۸۰ معرفی شدند. دندریمرها، ماکرومولکول هایی هستند که از اتصال یک سری شاخه های پیچیده مولکولی حول یک هسته داخلی تولید می شوند. دندریمرها، سیستم های خوبی برای دارورسانی می باشند چون در ابعاد نانو هستند، به راحتی سنتز می شوند و می توان استخلاف های واکنش دهنده (functional) بر روی شاخه ها ایجاد کرد که این، امکان اتصال چندین مولکول دارو را به دندریمر ممکن می سازد، هر دندریمر شامل واحدهای

شاخه دار (Branching unit)، بخش مرکزی (core) و بخش متصل کننده (Connector) می باشد که بخش داخلی یا هسته دندریمر می تواند هیدروفیلیک و بخش های خارجی یا شاخه ها هیدروفوب باشند و یا بالعکس.

سنتز دندریمر می تواند از هسته مرکزی شروع شود و به سمت شاخه های جانبی پیش برود (سنتز Divergent) و یا از شاخه های جانبی شروع شود (سنتز Convergent) دندریمرها به علت داشتن حفره داخلی و شکل گلوبولی دارای خصوصیات خاصی هستند. مهم ترین آن ها امکان احاطه کردن و encapsulation داروها در قسمت داخلی خود است.

داروها می توانند در درون حفره داخلی دندریمر و هم به شاخه های جانبی آن متصل شوند. دندریمرهای قابل حل در آب (محلول در آب) می توانند برای افزایش حلالیت داروهای کم محلول و نیز به عنوان یک حامل برای رساندن دارو به بافت های هدف به کار روند. به عنوان مثال فرم کونژوگه ۵ - فلورو اوراسیل با دندریمر استیل پامام، PAMAM، سمیت کمتری نسبت به ۵ - فلورو اوراسیل معمولی دارد و به عنوان یک سیستم دارورسانی موفق معرفی شده است [۲].

### منابع

1. Gardon N. Sagman U. Nanomedicine toxiology. Canadian Nanobusiness Alliance. 2003; 1-28.
2. Sahoo KS. Labhasetwar V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. Drug Discovery Today. 2003; 8: 1112-1120.