

ایده دارورسانی به روش نانوتکنولوژی

هاله ثمینی

کارشناس ارشد فیزیک، واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی

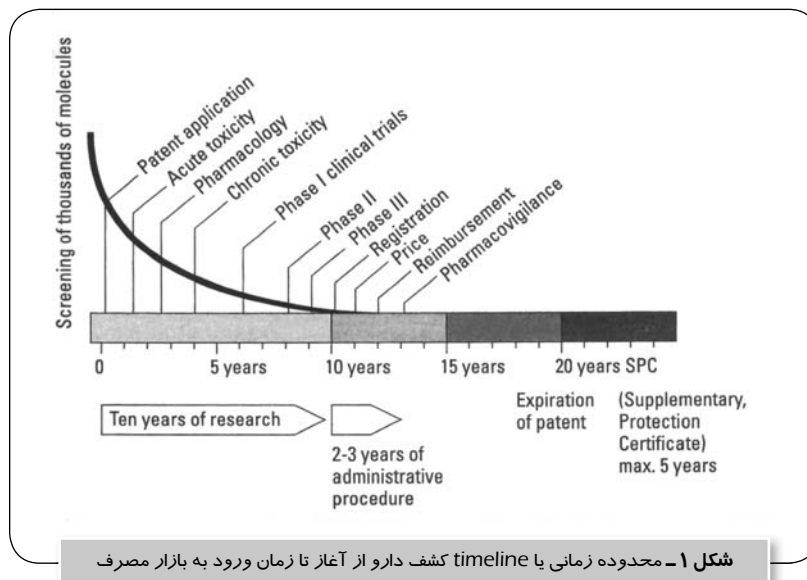
■ مقدمه

سلول‌های ویژه باشد. قرن‌ها است که محصولات دارویی از این جهت توانایی کمی دارند. در ضمن برای دسترسی به داروهای جدید از مرحله آغاز تحقیق تا رسیدن به مرحله مصرف، زمان طولانی لازم است به طوری که حتی امروزه، متوسط زمان لازم برای استفاده از یک patent تا وارد شدن آن به بازار مصرف، ۱۲ سال است. از هر ۵۰۰۰ دارویی که در فاز بررسی‌های قبل از بالین (preclinical phase) بررسی می‌شود فقط ۵ دارو برای بررسی بالینی (clinical trials) تایید می‌شود و از این تعداد معمولاً فقط یک دارو در نهایت برای مصارف بالینی به بازار مصرف راه پیدا می‌کند. (شکل ۱).

در بعضی از پروژه‌های تحقیقاتی، حتی در اواخر

انسان خواستار عمر طولانی و زندگی سالم و بدون درد است. نانوتکنولوژی (nanotechnology) می‌تواند این خواسته‌ها را محقق کند. این تکنولوژی ما را در تهیه ذراتی کمک خواهد کرد که در بدن به عنوان گلوله‌هایی به دنبال یافتن هدف مورد نظر باشند بدون این که به اهداف دیگر تاثیر کنند. یکی از اهداف نانوتکنولوژی درمان سرطان است. در این مقاله ابتدا به مشکلات کمپانی‌های داروسازی در راه کشف داروهای جدید و بعد به راه نانو (nano-way) و نهایتاً به درمان سرطان به روش جدید اشاره شده است.

معنی واقعی فراهمی زیستی (bioavailability) می‌تواند میزان توانایی یک درمان برای هدف‌گیری



■ رساندن دارو به محل اثرش به روش نانوتک (Nanotech way)

هدف نهایی پیدا کردن راهی برای رساندن داروها به جایگاه‌های مورد نظر در بدن یعنی افزایش دادن فراهم زیستی داروها است. می‌توان سه مرحله در نظر گرفت:

- ۱ - پیدا کردن یک مکانیسم تحویل (delivery mechanism)
- ۲ - وارد کردن دارو به جریان خون
- ۳ - آزاد کردن دارو در محل مورد نظر ویژه (Specific point) مثل ناحیه عفونی یا تومور بدخیم برای ایجاد اثر حداکثر.

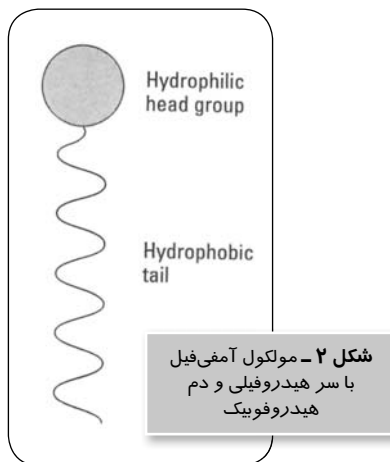
بررسی بالینی (مثلاً ۹ سال پس از بررسی) پروژه تعطیل می‌شود.

با توجه به طولانی بودن پروسه کشف دارو، هزینه تقریبی کشف یک دارو تا مرحله ورود آن به کلینیک، تقریباً ۸۰۰ میلیون دلار است. هزینه زیاد و زمان طولانی برای رسیدن به نتیجه نهایی نشان می‌دهد که با روش‌های موجود، برای کشف داروهای جدید هزینه زیادی صرف شده ولی تعداد داروهای کشف شده کم می‌باشد و به نظر می‌رسد که در آینده نانوتکنولوژی همراه با بیوتکنولوژی در دستیابی به داروهای موثرتر و با هزینه کمتر کمک خواهد کرد.

کاهش پیدا خواهد کرد. در این مقاله، ابتدا مصالح ساختاری (building blocks) مکانیسم تحویل و سپس نحوه رساندن آن‌ها به اهداف مورد نظر بحث می‌شود.

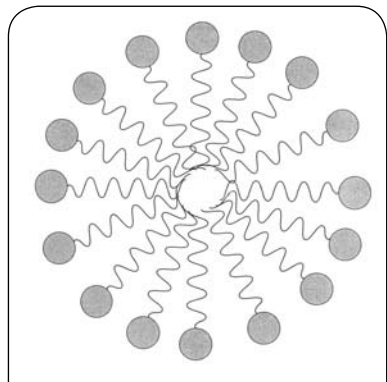
مصالح ساختاری برای مکانیسم تحویل (delivery)، مولکول‌هایی هستند که به نام آمفی‌فیل‌ها (amphiphils) نامیده می‌شوند. در زبان یونانی amphi به معنی both (هر دو) و phile به معنی love (دوست داشتن) است. چنین مولکول‌هایی هم آب و هم چربی را دوست دارند و دو قسمت متفاوت سر و دم دارند. سر مولکول، هیدروفیل (آب‌دوست) بوده و دم مولکول هیدروفوبیک (آب‌زدا یا چربی دوست) است.

مثال خوب برای آمفی‌فیل‌ها مواد شوینده (detergent) هستند که به آن‌ها سورفکتانت‌ها نیز



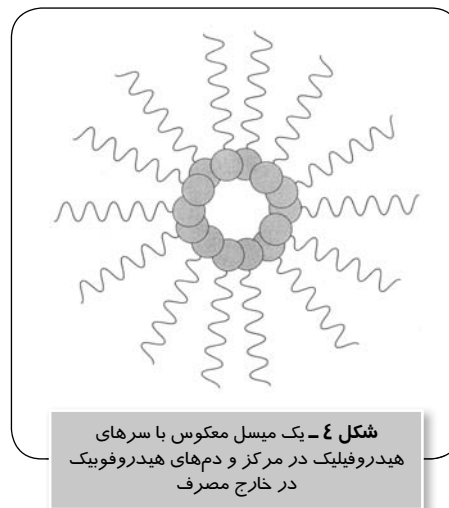
مکانیسم تحویل را می‌توان به یک زیر دریایی تشبیه کرد که مسافرانی را برای هدفی به زیر دریا می‌برد. در این مکانیسم، دارو نقش مسافر را داشته و هدف (مثلاً لخته خون یا سلول‌های بدخیم) را در داخل بدن هدف‌گیری می‌کند.

در سال ۱۹۹۶ در فیلم سفر خیالی (Fantastic voyage)، عده‌ای از دکترها را در یک کشتی شبیه زیر دریایی به اندازه کوچک‌تر از سلول در نظر گرفته بودند که برای یافتن و تخریب یا حل کردن یک لخته خونی در بدن یک شخص تزریق می‌شد. در حال حاضر، درمان سرطان توسط داروهای ضدسرطانی صورت می‌گیرد که پس از وارد شدن به بدن، نه فقط سلول‌های بدخیم (سرطانی)، بلکه سلول‌های سالم (نرمال) بدن را نیز آسیب می‌زنند و لذا اثرات جانبی شدید ایجاد می‌کنند. اگر بتوان به روشی داروها را به طور مستقیم به سلول‌های سرطانی رساند اثر آن‌ها روی سلول‌های نرمال بدن کم شده و اثرات جانبی



غلظت بحرانی میسل‌ها) می‌توانند میسل‌های دو لایه (bilayers) بسازند که در آن یک میسل معکوس توسط یک میسل رگولار احاطه می‌شود (شکل ۵). به این نوع میسل‌ها، وزیکل (Vesicle) گفته می‌شود که شباهت به سلول‌های بیولوژیکی دارد.

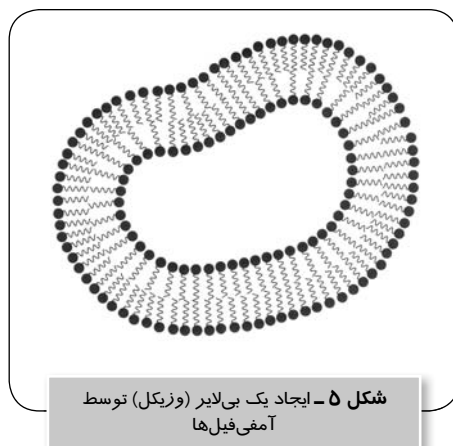
دیواره سلول‌های انسان حاوی آمفی‌فیل‌های طبیعی موسوم به فسفولیپیدها است که شبیه نوعی آمفی‌فیل‌های موتانت (جهش یافته) هستند. به طوری که هر مولکول، به جای یک دم هیدروفیلیک، دارای دو دم است. آمفی‌فیل‌های فسفولیپیدی مثل میسل‌ها با هم پیوندهای سستی داشته و در پیرامون دیواره وزیکل حرکت می‌کنند. البته همه دیواره‌های سلولی متحرک (mobile) نمی‌باشند، به طوری که گلبول‌های قرمز دارای یک اسکلت پروتئینی تار مانند هستند. خاصیت



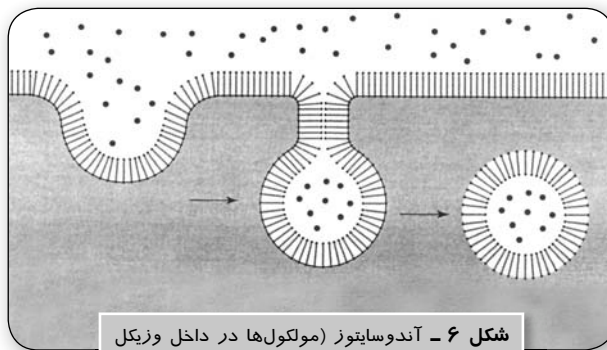
شکل ۴ - یک میسل معکوس با سرهای هیدروفیلیک در مرکز و دم‌های هیدروفوبیک در خارج مصرف

گفته می‌شود. دترجنت‌ها مولکول خود را در میان دو ماده متفاوت قرار می‌دهند. با توجه به این که دم هیدروفوبیک مولکول‌های دترجنت می‌خواهند از مولکول‌های آب دور بمانند ملکول‌های دترجنت به طور اتوماتیک طوری گرد هم آبی پیدا می‌کنند که سر آن‌ها در آب و دم آن‌ها به طرف داخل قرار گیرد به طوری که مولکول‌های دترجنت به صورت ذرات کروی ریز به نام میسل‌ها (micelles) در می‌آیند که در آن دم‌های هیدروفوبیک در داخل و سرهای هیدروفیلیک در خارج قرار می‌گیرند. (شکل ۳) اگر آمفی‌فیل‌ها به جای آب وارد یک مایع روغنی شوند، باز هم میسل‌ها ساخته می‌شوند ولی این بار سرهای هیدروفیلیک آن‌ها به طرف داخل و دم‌های هیدروفوبیک آن‌ها به طرف خارج خواهد بود که به آن‌ها میسل معکوس (reverse micelle) گفته می‌شود.

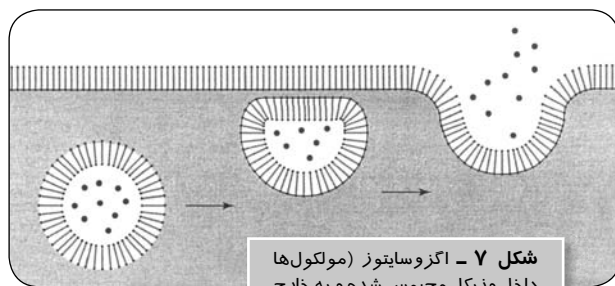
آمفی‌فیل‌ها در غلظت‌های بالا (بالاتر از



شکل ۵ - ایجاد یک بی‌لایر (وزیکل) توسط آمفی‌فیل‌ها



شکل ۶ - آندوسایتوز (مولکول‌ها در داخل وزیکل محبوس شده و به داخل سلول برده می‌شوند).



شکل ۷ - اگزوسایتوز (مولکول‌ها داخل وزیکل محبوس شده و به خارج سلول آزاد می‌شوند)

آندوسایتوز (endocytosis) پروسه‌ای است که طی آن سلول‌ها از طریق احاطه کردن ذرات توسط وزیکل‌های ساخته شده و توسط دیواره سلول جذب می‌کنند (شکل ۶).

برعکس اگزوسایتوز (exocytosis) عبارت از خارج کردن ذرات توسط احاطه کردن آن‌ها، از داخل وزیکل به خارج سلول فرستاده می‌شود (شکل ۷).

وزیکل دو لایه دیواره سلول، به‌عنوان لیپوزوم عمل کرده و برای تحویل داروها یا مواد ژنتیکی به درون یک سلول مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای تحویل داروها به داخل سلول، لیپوزوم‌ها

دیگر میسل‌ها این است که می‌توانند اندازه‌های متفاوت داشته باشند. دانشمندان با تغییراتی در مایع، می‌توانند سایز میسل‌های ایجاد شده را تغییر دهند. سایز این میسل‌ها ممکن است یکسان بوده و یا اندازه‌های متفاوت داشته باشند.

■ تحویل ویژه (Special delivery)

وزیکل‌ها (میسل‌های دو لایه) می‌توانند به وزیکل‌های کوچک‌تر شکسته شده و یا با میسل ادغام شده و وزیکل بزرگتری را تولید کنند. به این معنی که می‌توان یک ماده را به داخل وزیکلی تزریق و یا از داخل آن بیرون کشید.



شکل ۸ - انواع تحویل دارو یا drug delivery

استفاده شوند. این روش اجازه به قابلیت انعطاف بیشتر و پایداری زیاد را می‌دهد. مولکول‌ها می‌توانند به دیواره خارجی وزیکلی ویژه سلولی آزاد شوند. پیوند بین آمفی‌فیل‌های پلی‌مر قویتر از پیوند بین فسفولیپیدی است که این خاصیت شانس آزاد شدن تصادفی را به حداقل رسانده و در ضمن باعث پایداری وزیکل‌ها قبل از تزریق شده و اجازه به آزاد شدن کنترل شده را می‌دهد. تحویل دارو در مقیاس نانو یا نانواسکیل (۱۰۰ - ۱ نانومتر) دو خاصیت مهم دارد: توانایی برای سلول‌های هدف ویژه و آزاد کردن تحت کنترل (controlled release). لیپوزوم‌ها هر دو خاصیت را دارند و لذا آن‌ها مطمئناً قسمت مهمی از توسعه داروهای نانو تکنولوژیکی خواهند بود.

این داروها سه مزیت ویژه دارند:

۱ - حامل‌های سودمند برای تحویل موفق دارو هستند. به‌عنوان مثال برای تحویل داروی

در خارج از بدن ساخته شده و مولکول‌های دارویی را در داخل آن‌ها وارد می‌کنند. سپس این لیپوزوم‌ها را به صورت میکروکپسول‌ها (microcapsules) به داخل جریان خون وارد می‌کنند. این میکروکپسول‌ها به سلول‌های هدف رسیده و داروی موجود در داخل خود را آزاد می‌کند. حتی می‌توان با تغییر دادن نوع فسفولیپید، نوع تداخل سلولی بین لیپوزوم و سلول‌ها را مشخص نمود. لیپوزوم‌ها با سه روش اصلی داروها را به سلول‌ها تحویل می‌دهند.

۱ - لیپوزوم می‌تواند به سلول‌ها متصل شده و داروی موجود در داخل آن به آهستگی به داخل سلول نفوذ می‌کند (قسمت a در شکل ۸). این روش برای داروهای پایدار و time-release مناسب است و با تغییر دادن ساختار لیپوزوم، می‌توان میل آن برای اتصال یا زمان آزاد کردن دارو و یا هر دو را تغییر داد. به‌عنوان مثال می‌توان با افزایش مقدار کلسترول یا قند، سطح وزیکل را مختل و دارو را به‌طور مناسبی تحویل سلول داد (controlled release).

۲ - آندوسایتوز عبارت از عبور وزیکل به داخل سلول که بعد از وارد شدن به درون سلول، وزیکل شکسته و مولکول‌های دارو تحویل سلول می‌شوند (قسمت b در شکل ۸).

۳ - در این روش لیپوزوم‌ها با دیواره سلول درهم آمیخته و دارو را تحویل سلول می‌دهند (قسمت c در شکل ۸).

فسفولیپیدها تنها راه drug-delivery موجود نیستند. اگر نیاز به فرآورده‌های پایدارتر باشد برای تولید وزیکل‌های تحویل دارو، پلی‌مرها می‌توانند

متاسفانه بدن می‌تواند به سرعت لیپوزوم‌ها را به‌عنوان ماده خارجی شناسایی و حامل تحویل داده شده را تخریب کند. به این جهت امروزه لیپوزوم‌های مخفی (stealth liposomes) ساخته شده‌اند که در آن‌ها لیپوزوم‌ها با پلی‌مرهای بزرگ و طبیعی روکش داده شده‌اند تا کمتر مورد حمله آنتی‌بادی‌ها قرار گرفته و در نتیجه مدت طولانی‌تری در بدن باقی بمانند.

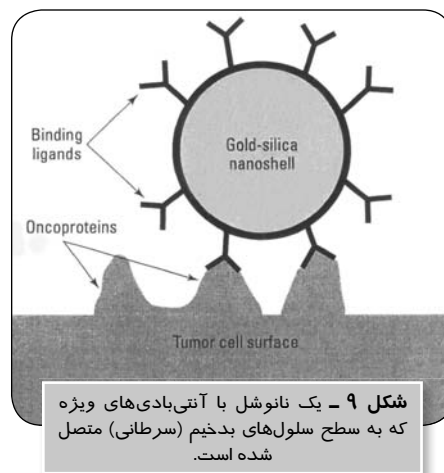
اخیراً gold-plated nanoshell ساخته شده است و در صدد متصل کردن یک آنتی‌بادی به خارج آن هستند تا بتوانند آنتی‌ژن‌های موجود در سطح سلول‌های سرطانی را شناخته و از بین ببرند. امروزه دانشمندان سلول‌های سرطانی شناخته شده‌ای را برای تولید انبوه آنتی‌بادی‌های protein-based به کار گرفته‌اند. این آنتی‌بادی‌ها را می‌توان به خارج نانوشل‌های gold-plat متصل کرده و به بدن تزریق نمود تا فقط به سلول‌های سرطانی ویژه متصل شده و آن‌ها را از بین ببرند (شکل ۹).

نشان داده شده است که سلول‌های سرطانی که با درمان توسط لیزر (laser) تحت تاثیر قرار نگرفته‌اند در صورت مصرف همراه با نانوشل‌هایی که به این سلول‌های سرطانی متصل می‌شود باعث مرگ این سلول‌های سرطانی شده‌اند.

ضدسرطان مثل دوکسوروبی‌سین به کار رفته‌اند. افراد مبتلا به دیابت نیز از مکانیسم لیپوزوم trigger-release بهره‌مند می‌شوند که موقع بالا بودن غلظت گلوکز، وزیکل‌ها انسولین را آزاد می‌کنند.

۲- برای ژن‌درمانی (gene therapy) طراحی و مصرف شده‌اند. در این روش قسمت‌هایی از DNA یا RNA می‌توانند encapsulate شده و مستقیماً به سلول‌ها وارد و ژن‌های معیوب ویژه‌ای را جایگزین شوند. این روش برای درمان انواع بیماری‌ها امید بخش بوده است.

۳- تحویل دارو در مقیاس نانو از پوست که دارو نفوذ کرده و مولکول‌ها را تحویل لایه‌های عمقی سلول‌ها می‌دهد. این روش اهمیت زیادی در ساخت لوازم آرایش برای کرم‌ها، ضدآفتاب‌ها ویتامین‌ها و حتی عوامل تیره‌کننده رنگ پوست دارد.



شکل ۹ - یک نانوشل با آنتی‌بادی‌های ویژه که به سطح سلول‌های بدخیم (سرطانی) متصل شده است.

منابع

1. Booker R. Boysen E. The Fantastic voyage into medical application. Nanotechnol Dummies 2005; 249-258.

۲. سهرابی م. ر. ثمینی ل. سیستم‌های نانو ذرات برای دارورسانی به مغز. ماهنامه دارویی رازی ۱۳۸۵؛ ۱۸(۱۹۶): ۳۹ - ۳۶.