چهارمین همایش ملی بیوتکنولوژی جمهوری اسلامی ایران
کرمان مردادماه ۱۳۸٤
International Center For Science & high Technology and Environmental Sciences
The 4th National Biotechnology congress
Islamic Republic of Iran
Kerman august 2005

نانوبيوتكنولوژي در دارو رساني زيستي

نويسنده : ميترا هاتفي
mit_hatefi@yahoo.com

چكيده :

نانوتكنولوژي فضايي در مقياس نانو است (يعني يك ميلياردم متر) كه كوچكتر از ميكرو (يك ميليونوم متر) و بزرگتر از پيكو (يك تريليونوم متر) مي باشد. به عبارت ديگر نانوتكنولوژي مجموعه اي از تكنولوژي هايي است كه به طور جداگانه و يا به صورت تركيبي در ساخت محصولات و ابزارها به كار مي رود. بعضي از اين تكنولوژي ها درحال حاضر در دسترس مي باشند ولي سايرين در حال توسعه وگسترش هستند و درسال ها و يا دهه هاي آينده به كار ميروند.

يكي از راههاي طبقه بندي نانوتكنولوژي تقسيم آن به ابزار، مواد، وسايل (فزاره) و نيز ماشين آلات و مواد هوشمند است.

ابزارهاي نانوتكنولوژي شامل تكنيك هاي ميكروسكوپي و تجهيزاتي است كه به مصرف كننده اجازه تجسم و دستكاري در مقياس نانو مي دهد.

نانو مواد شامل سه محدوده اصلي مي باشند: نانو مواد خام كه شامل نانوپارتيكل ها (نانو ذره ها) و مواد نانوكريستالي هستند كه به سهولت ساخته شده و جايگزين مواد فله اي با كارآيي كمتر مي شوند. اين مواد مي توانند به صورت مواد سازگار زيستي يا پوشش ها در پوشش دهي به مولكول هاي دارويي، جايگزيني بافت هاي استخواني، پروتزها و اندام هاي مصنوعي و همچنين مواد كاشتني (ايمپلنت) كاربرد داشته باشند.

علاوه بر اين مواد نانو ساختار كه شامل اشكال فرآوري شده از نانو مواد خام هستند كه حالت ها و عملكردهاي ويژه اي را توليد مي كنند مانند ذرات كوانتومي، دندريمرها، نانوتيوب ها و فولران ها كه اولين مواد عجيب نانوتكنولوژي هستند. اين مواد اشكال تازه اي از مولكول هاي كربن هستند كه توليد موادي مي كنند كه ۱۰۰ برابر قوي تر از فولاد و ۱،۶ وزن فولاد را دارند. هدايت الكتريكي آن ها بيشتر از مس بوده و به راحتي در بعضي از حوزه هاي پزشكي كاربرد دارند. اين مواد با آنكه هنوز در مرحله تحقيق و توسعه هستند، ولي مي توانند در بسياري از حوزه هاي پزشكي مثل ساخت ماهيچه هاي مصنوعي، سرنگ هاي تزريقي ويژه سلول هاي انفرادي و سيستم هاي حمل دارو كاربرد داشته باشند.

نانو وسايل به دو گروه Nanodevices (وسايل و دستگاه هايي هستند كه در مقياس نانو ساخته مي شوند.) و Micro Devices تقسيم مي شوند. گروه اخير شامل سيستم هاي ميكرو الكترومكانيكال (mems) بوده و داراي بخش هاي متحركي براي پيس ميكرهاي قلبي و فزاره هاي جراحي است.

و سرانجام محدوده مجذوب كننده و بحث انگيزي از نانوتكنولوژي روبوت هاي كوچكي به نام نانوروبوت ها هستند كه مي توانند به داخل بدن تزريق شوند و به عفونت ها و سلول هاي نامطلوب حمله كنند. همچنين مواد هوشمندي كه مي توانند محرك هاي خارجي را حس كرده و خصوصيات آن ها را تغيير داده تا به تغييرات محيطي سازگار شوند.

يكي از شاخه هاي نانوتكنولوژي، نانوبيوتكنولوژي (استفاده از تكنيك نانو در فرآيندهاي زيستي) است و داراي زيرمجموعه هاي مختلفي چون نانوپزشكي مي باشد. نانوپزشكي (Nanomedicine) وابسته به چندين رشته از علوم از جمله فيزيك، مهندسي شيمي، زيست شناسي و ... مي باشد كه راه هاي تشخيص سريع تر و دقيق تر بيماري ها توسط تجهيزات پيشرفته را ممكن مي سازد و اين نويد را مي دهد كه مي توان به زندگي و بيشتر زنده ماندن اميدوار بود.

طبقه بندي كه در حال حاضر براي نانوپزشكي مي شود تفكيك آن به دارورساني زيستي، مواد قابل كاشت، ابزار كمك جراحي و ابزارهاي تشخيصي مي باشد كه در اين مقاله سعي مي شود مطالبي در ارتباط با دارورساني زيستي مطرح شود.

كلمات كليدي : نانوتكنولوژي- نانوابزار- نانو مواد- مواد هوشمند- نانوروبوت- نانوپزشكي- نانو وسائل

Abstract :

While many definitions of nanotechnology exist, the one most widely used is from the US Government's National Nanotechnology Initiative (NNI). According to the NNI, nanotechnology is defined as:

" Research and technology development at the atomic, molecular and macromolecular levels in the length scale of approximately 1 - 100 nanometer range, to provide a fundamental understanding of phenomena and materials at the nanoscale and to create and use structures, devices and systems that have novel properties and functions because of their small and/or intermediate size."

More simply put, nanotechnology is the space at the nanoscale (i.e. one billionth of a meter), which is smaller than "micro" (one millionth of a meter) and larger than "pico" (one trillionth of a meter). Nanotechnology can be viewed as a series of technologies that are used individually or in combination to make products and applications, and to better understand science. Some of the technologies are currently available, while others are under development and may be useful in years or decades, if at all.

One way of characterizing nanotechnology is by "tools", "materials", "devices" and "intelligent materials and machines". A very brief description of each segment is as follows:

•Tools – Nanotechnology tools include microscopy techniques and equipment that permit users to visualization and manipulate items at the nanoscale such as cells, bacteria and viruses, and to detect single molecules to better understand the nature of science.
Materials - Nanomaterials can be grouped into three main areas:

o Raw nanomaterials – which includes nanoparticles and nanocrystalline materials that are readily manufactured and can substitute less performant bulk materials. Raw nanomaterials can be used as biocompatible materials or coatings in drug encapsulation, bone replacements, prostheses, and implants.

o Nanostructured materials – which are typically processed forms of raw nanomaterials that provide special shapes or functionality. Examples of nanostructured materials include quantum dots (nano structures which force atoms to occupy discrete energy states as in biological markers), and dendrimers (branched polymers used for drug delivery, filtration and chemical markers)

o Nanotubes and fullerenes – which are the first "wonder materials" of nanotechnology. These are new forms of carbon molecules that produce materials which are 100 times stronger than steel and one-sixth of its weigh, more conductive than copper, and can be safely used in some medical applications. While still in the development stage, the range of nanotube and fullerene applications includes artificial muscles, injection needles for individual cells, and drug delivery systems.

•Devices – Two classes of miniature devices are commonly associated with nanotechnology:
o Nano devices – which are device technologies that are dimensioned in the nanoscale.
o Micro devices – which includes micro-electromechanical systems (MEMS), microfluidics, and microarrays.
microtechnologies have diverse medical applications.

MEMS devices which contain miniature moving parts for heart pacemakers and surgical devices.

Intelligent Materials and Machines – This is a fascinating yet controversial area of nanotechnology which comprises many forms of research, much of it blue-sky. Far reaching concepts such as tiny robots, called nanorobots or nanobots, are being conceptualized that may be injected into the body to attack infections or undesirable cells. Other potential applications include intelligent materials that can sense external stimuli and alter their properties to adapt to changes in the environment, molecular machines which can construct materials atom by atom, and molecular assemblers that can mass produce molecular machines.

The nanomedicine taxonomy summarized below and further described in this document, classifies some of the leading areas that nanotechnology tools, materials, devices, and intelligent materials and machines are currently applied in medical research. Specific company and university research activities should be interpreted as examples and are only a subset of the vast scope of nanomedicine research currently underway.

Nanomedicine Taxonomy in Biopharmaceutics :
Drug Delivery
Drug Encapsulation
Functional Drug Carriers
Drug Discovery

Key Words : Nanotechnology – Nanotools – Nanomaterials – Smart materials – Nanorobot – Nanomedicine - Nanodevice

نانوبيوتكنولوژي در دارو رساني زيستي :

دارو رساني عبارت است از رساندن دارو در يك زمان معين و با دوز كنترل شده به اهداف دارويي خاص كه باعث كاهش عوارض جانبي، درمان سريع تر و اختصاصي براي بيماران مي شود. در اين زمينه مي توان به حمل دارو، پوشش دهي دارو، حاملين عملكردي دارو و كشف داروهاي جديد اشاره كرد:

حمل دارو :

نانوتكنولوژي، گستره وسيعي از تكنولوژي هاي جديد را براي تحقيق و توسعه و يافتن راه حل هاي مطلوب تر از ديدگاه مشتريان به كار مي گيرد تا حمل فرآورده هاي دارويي را بهينه كند. براي درمان مؤثر، لازم است داروها در طول انتقال به محل هدف در بدن، محافظت شده و خواص بيولوژيكي و شيميايي خود را حفظ نمايند. (۲) بعضي از داروها، به شدت سمي هستند و اثرات سوء شديدي را ايجاد مي كنند و اگر در طول حمل در بدن تجزيه شوند، از اثرات درماني آنها كاسته مي شود. بسته به جايي كه دارو جذب مي شود (مثلاً كولون، روده كوچك و ...) و اينكه آيا بايد دارو از بعضي از مكانيسم هاي دفاعي طبيعي ميزبان مثلاً سد مغزي- خوني (bbb) بگذرد يا نه، زمان انتقال و نحوه حمل دارو مي تواند بسيار متفاوت باشد.

وقتي دارو به طرف مقصد حركت مي كند، نياز دارد كه در ميزان مناسب آزاد شود تا مؤثر واقع گردد. اگر دارو سريع آزاد شود ممكن است كاملاً جذب نگردد و يا ايجاد حساسيت روده - معدي و ساير عوارض جانبي كند. سيستم حمل دارو به شدت روي جذب، توزيع، متابوليسم و دفع دارو و يا مواد در بدن تاثير مي گذارد. به علاوه، سيستم حمل دارو بايد اجازه اتصال به رسپتور هدف را داده و روي سيگنال دهي رسپتورها و عمل آن ها كه بايد در بدن فعال شوند، تاثير بگذارد.(۲۰) سيستم حمل دارو، محدوديت هاي زيادي روي مواد و فرآيندهاي توليدي كه مي توانند مورد استفاده قرار گيرند، اعمال مي كند. مواد حمل دارو بايد با دارو سازگار بوده و به راحتي به آن متصل شوند و به عبارت ديگر bioresorbable باشند.(مثلاً به قطعاتي بعد از استفاده تجزيه شوند كه هم مي توانند متابوليزه شوند و هم از طريق راه هاي ترشحي طبيعي حذف شوند) فرآيندهاي توليدي بايد روي شرايط فرآوري و stringent در ساختار شيميايي بيشتر كار كنند تا دارو موثرتر عمل نمايد. (۲۰)

سيستم هايي كه بدين منظور كاربرد دارند شامل ميكروكپسول ها، نانوذرات، كمپلكس هاي ماكرومولكولي، پليت هاي پليمري، ميكروسفرها، هيدروژل ها، ليپوزوم ها و ... مي باشند. نانو ذرات يكي از انواع اين سيستم ها هستند كه در كل به نام سيستم هاي دارو رساني كلوئيدال شناخته مي شوند. يك نانوذره، ذره اي حاوي داروي انباشت شده و به قطر ۲۰۰ تا ۵۰۰ نانومتر مي باشد. اندازه يك نانوذره به آن اجازه مي دهد كه بر خلاف بسياري از انواع ديگر سيستم هاي ذره اي، از طريق تزريق وريدي نيز قابل تجويز باشد. از جمله موادي كه در مطالعات، براي تهيه نانوذرات استفاده شده اند، مي توان از آلبومين، اتيل سلولز، كازئين و ژلاتين نام برد.نانوذرات كاربردهاي زيادي در داروسازي دارند. از جمله به عنوان حاملي براي عوامل تشخيص طبي مانند راديوايزوتوپ ها و نيز به عنوان سيستم هاي دارورساني هدفمند در رساندن دارو به سايتهاي هدف از جمله رساندن داروهاي سرطاني به محل اصلي تومور به كار مي روند كه به اين ترتيب عوارض جانبي دارو به شدت كاهش مي يابد.(۱۲)

در سال هاي اخير، هيدروژل ها به عنوان ماكرومولكول هايي شناخته شده اند كه در مجاورت آب متورم شده، اما در آب حل نمي شود. هيدروژل ها در گذشته به عنوان پايه اي در دارو رساني ركتال و واژينال كاربرد داشته اند و امروزه در سيستم هاي نوين دارو رساني كنترل شده نيز جايگاه خاصي يافته اند.

كاربرد ماتريكس هاي هيدروژلي در داروسازي، شامل پراكنده سازي دارو در ماتريكسي مي باشد كه پس از تهيه، ماتريكس خشك مي گردد و دارو به صورت ثابت درون ماتريكس تثبيت مي شود. هنگامي كه سيستم هيدروژلي درون محيط مائي قرار مي گيرد، هيدروژل با جذب آب متورم شده و داروئ درون سيستم به محيط انتشار مي يابد. سرعت و ميزان آزادسازي دارو از اين ماتريكس هيدروژلي بستگي به ميزان نفوذ آب به درون ماتريكس و ميزان انتشار دارو از ماتريكس تورم يافته دارد. هيدروژل ها معمولاً از پليمرهايي نظير پلي وينيل الكل، هيدروكسي اتيل متاكريلات، پلي اكريليك اسيد و يا پلي اكسي اتيلن تهيه مي گردند. به علاوه امروزه سيستم هاي دارو رساني بر اساس هيدروژل هاي پاسخگو به عوامل محرك خارجي نظير دما، pH، نور، مغناطيس و ... به عنوان جزئي از سيستم هاي پاسخگو مطرح مي باشند. با تلفيق نانوذرات و هيدروژل ها، نانوذرات هيدروژلي پديد مي آيند كه قابليت هاي هر دو سيستم را يكجا دارا مي باشند كه عبارتند از اندازه مناسب نانوذرات و خصوصيات منحصربه فرد هيدروژل ها. (۱۴)

نانوذرات هيدروژلي به عنوان دسته اي از سيستم هاي نوين دارو رساني مطرح هستند كه قابليت رهش كنترل شده، دارو رساني هدفمند، محافظت دارو از عوامل مخرب بيولوژيك و ... را دارا هستند. در مطالعات، اين سيستم ها به اشكال مختلفي كه قابليت تجويز خوراكي، وريدي، داخل عضلاني، وراپوستي، داخل چشمي، داخل بيني، ريوي و ... را داشته باشند تهيه مي گردند و خصوصيات دارو رساني آنها با مطالعات برون تن و درون تن بررسي مي گردد. از آنجا كه تجويز داروهاي پپتيدي و پروتئيني همواره با تهديد تخريب توسط آنزيم هاي بدن مواجه است، سيستمي كه بتواند اين داروها را حفظ و به محل اثر برساند، ايده آل است. نانوذرات هيدروژلي به عنوان پايه اي در رساندن داروهاي پروتئيني به جايگاه هاي عمل آنها در بدن كاربرد دارند. هرچند كه با وجود تحقيقات عمده و گسترده هنوز نياز به مطالعات بيشتر احساس مي گردد و با توسعه تحقيقات، جنبه هاي جالب ديگري از اين زمينه نوين دارو رساني نمايان مي گردد.(۲۲)

پوشش دهي به مولكولهاي دارو:

يك دسته عمده از سيستم هاي حمل دارو موادي هستند كه دارو را جهت محافظت در طي انتقال در بدن در بر مي گيرد. مواد پوشش دهنده ي داروها شامل ليپوزوم ها و پليمرها هستند (مثل پلي لاكتيد PLA) و Lactide-co-Glycolide (PLGA) كه در پارتيكل هايي در مقياس ميكرو مورد استفاده اند. مواد تشكيل كپسولي در اطراف دارو داده و اجازه آزادسازي زمان بندي شده و انتشار آن را مي دهند. در حالي كه دارو از طريق مواد پوشش داده شده منتشر مي شوند، دارو ها مي توانند در حالي كه مواد پوشش دهنده در بدن تجزيه مي شوند با زمان بندي از قبل تعيين شده آزاد شوند. (Timed drug release) (۲)

وقتي مواد پوشش دهنده از ذره هايي به ابعاد ۱ تا ۱۰۰ نانومتر به جاي ميكروپارتيكل هاي بزرگتر توليد مي شوند، آن ها سطح وسيع تري نسبت به حجم خود دارند و نيز اندازه ذرات منافذ، كوچكتر و قابل انحلال ترند و خواص ساختاري متفاوتي دارند. اين موضوع مي تواند خواص انتشار و تجزيه مواد پوشش دهنده را بهبود بخشد. علاوه بر ليپوزوم ها و پليمرها ساير اشكال نانوذره ها براي پوشش دهي در دسترس مي باشند. موادي مثل سيليكا و كلسيم فسفات (هيدروكسي آپاتيت) خواص جالبي در مقياس نانو نسبت به مقياس ميكرو دارند و مي توانند بالقوه براي بعضي از چالش هاي حمل دارو مناسب تر باشند.

حاملين عملكردي دارو:

گروه ديگري از سيستم هاي حمل دارو كه نانوتكنولوژي راه حل هاي جالبي براي آن ارائه كرده است ، نانومواد هستند كه دارو به مناطق هدف رسانده و همچنين داراي خواصي عملكردي مي باشند. بعضي از ساختارها مي توانند براي پيوند يافتن به يك دارو، يك مولكول هدف گيرنده و يك ماده تصوير برداري (imaging agent) تنظيم شوند سپس سلول هاي ويژه را جذب كرده و مقدار مورد نياز را آزاد كنند. (8)

به دليل مقياس نانويي آن ها نانوساختارها قادر به ورود به سلول هستند مثل وقتي كه سلول ها مواد زير 100 nm را به داخل خود مي كشند. بعضي از نانوساختارها كه براي اين مقاصد به كار مي روند شامل فولران ها (fullerenes)، دندريمرها و نانوشل هاست.

فولران ها (Bucky balls) ، كره هاي طبيعي مجوفي هستند كه يك نانومتر قطر دارند و از ۶۰ اتم كربن ساخته شده اند. فولران ها سكوي حمل داروي يكنواختي را ايجاد مي كنند كه اجازه مي دهد فارماكوفورهاي فعال پروتئين هاي حمل دارو به سطح خودشان با جهت گيري ساختار سه بعدي براي كنترل دقيق در جفت و جور شدن تركيبات فولران به اهداف بيولوژيكي و نيز در به دام اندازي اتم ها در داخل حفاظ فولراني و چسبيدن مشتقات فولران به عوامل هدف گيرنده پيوند بخورند. (۲۰)

C60 يكي از سكوهاي حمل دارو بر اساس فولران را مورد تحقيق و طراحي قرار داده كه فولران با آنتي بادي و ساير عوامل هدف گيرنده متصل مي شود. بعضي از سيستم هاي حمل دارو بر اساس مدل C60 شامل ساختمان هاي شيمي درماني پوشش يافته فولراني، فولران پرتوداروها (راديو فارما سوتيكال ها) و سيستم هاي ليپوزومي بر اساس فولران است كه ليپوزوم باكي دار (Bucky somes) گفته مي شود كه جهت حمل دوره هاي تك و يا حمل آميزه هاي چند دارويي كاربرد دارد. با بكارگيري طراحي منطقي ساخت دارو C60 چندين طرح استفاده از تكنولوژي سكوي فولراني را توليد كرده است كه در مطالعات HIV/AIDS، ناراحتي هاي تحليل برنده اعصاب و سرطان استفاده مي شود. (۲۰)

نانوماده ديگري كه به عنوان داربست حمل دارو استفاده مي شود دندريمر است و به عنوان عامل ژن درماني بسيار موثر و كارآمد مي باشند. آنها مي توانند نانومتربه نانومتر رشد كرده تا به ابعاد دلخواه برسند و شكل كروي بگيرند. دندريمرها مي توانند طوري طراحي شوند كه تركيبات همراه را در پاسخ به مولكول حامي يا واكنش شيميايي آزاد كنند. (۱۶)

كشف دارو:

تكنولوژي هاي نانو و ميكرو بخشي از جديدترين الگوهاي Paradigms پيشرفته براي كاهش زمان طراحي و توليد و اكتشاف داروهاي جديد بيماري ها مي باشند و بالقوه هزينه هاي داروسازي را كم مي كنند. در حال حاضر با استفاده از روش آزمون و خطاي مرسوم، حدود ده سال يا بيشتر طول مي كشد كه يك داروي جديد به بازار عرضه شود. در سال هاي اخير تعدادي از تكنولوژي هاي جديد و مكمل توسعه يافته اند كه روي فرآيندهاي حمل دارو تاكيد دارند. (۲)

***

REFERENCES :

2. Hall, Alan, "The Future of Drugs is…Exceedingly Tiny?", *Business Week*, Aug., 2000

4. Fahy, Gregory, "Nanotechnology in Medicine", *Foresight Update*, Vol. 16, Fall 1992

8. Saxl, Ottilia, "Nanotechnology and Biotechnolgy – Health and Science Beyond 2000", *Institute of Nanotechnology*, Dec.2000

12. Garnett, M.C., Stolnik-Trenkic, S., Davis, S.S., "Nanoparticles for Drug Delivery", *Institute of Nanotechnology* , Dec. 2000

14. Ferrari, Maruo, Vogel, Viola, Baker, James R., "Frontiers of Nanotechnology and **Nanomedicine**", ASIS, May 2000

16. Seeman, Nadrian, "New Motifs in DNA Nanotechnology", *NYU Department of Chemistry*, Nov. 1997

20. Neil Gordon, Uri Sagman, "Nanomedicine Taxonomy", Institute of Neurosciences, Mental Health and addiction, Briefing paper, Feb. 2003

22. Ova Salata (2004) Application of Nanoparticle in Biology & Medicine, Journal NBTC

23. Robert Freitas (2004), Robots in Bloodstream: The Promise of Nanomedicine: http://www.foresight.org/Eoc/Eoc_chapter_4.html

***