

نانوداروها و درمان هدفمند سرطان از مبانی تا کاربرد

دکتر شهلا هنری
دکتر مهنا ملک‌زاده

انتشارات شافین

معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران

فائده‌ها و درمان‌ها در هدمند سرطان

دکتر سهیلا هنری

دکتر مونا ملک‌زاده

سرشناسه: هنری، سهیلا / ۱۳۴۰

عنوان و نام پدیدآور: نانوداروها و درمان هدمند سرطان

سهیلا هنری، مونا ملک‌زاده

مشخصات نشر: ساری، شلفین، ۱۳۹۱

مشخصات ظاهری: ۲۲۴ ص، مصور (رنگی)

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۱۰۰-۲۵۴-۰

وضعیت فهرست‌نویسی: فیا

یادداشت: کتابنامه، نمایه

موضوع: نانوپزشکی - دارورسانی -

داروهای ضدسرطان - سرطان، درمان، نانوتکنولوژی

شناسه افزوده: ملک‌زاده، مونا، ۱۳۵۲

رده‌بندی کنگره: ۹۱۳۹۱ ه ۲ ن / R ۸۵۷

رده‌بندی دیویی: ۶۱۰/۲۸۴

شماره کتابشناسی ملی: ۲۷۶۱۵۲۷

انتشارات شلفین

معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران

چاپ نخست - ۱۳۹۱ - ۱۰۰۰ نسخه

طراح جلد: سمانه السادات خاتمی

لیتوگرافی، چاپ و صحافی: نیما بابلسر

مازندران - ساری. تلفکس: ۲۲۹۵۳۸۰ - ۰۵۱

www.shelfiin.com

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول: پیشگفتار
۱	نانوداروها
	بخش نخست
۹	فصل دوم: دارورسانی هدفمند و درمان سرطان
۹	رشد تومور
۱۲	هدف درمانی (دارورسانی هدفمند) غیر فعال
۱۲	الف) فرصت‌های پاتوفیزیولوژیک
۱۴	ب) فرصت‌های آناتومیک
۱۴	ج) عوامل فیزیکو شیمیایی
۱۵	هدف درمانی (دارورسانی) فعال
۱۶	اهداف: گیرنده‌ها
۲۰	لیگاند‌های هدفمند
۲۶	هدفمندسازی براساس آنتامر
۲۷	هدف درمانی از طریق رگ‌زایی
۲۹	هدف‌گیری جدار عروق
۳۰	هدفمندسازی با استفاده از اینتگرین
۳۱	هدف‌گیری داخل سلولی
۳۴	هدف‌گیری پروموتور فرایند کپی‌برداری RNA از DNA
۳۵	هدف‌گیری فیزیکی
۳۷	پیش هدفمندسازی یا هدفمندسازی ساندویچی
۳۷	خط‌مشی شیمیایی

۳۸	هدفمندی براساس اجتناب از سیستم رتیکولو اندوتلیال (RES)
۳۹	هدفمندی براساس افزایش نفوذپذیری و ماندگاری (EPR)
۳۹	هدف گیری رنگ های تومور
۴۱	حمل مواد خاص
۴۱	پاکلیتاکسل
۴۲	دکسوروبایسین
۴۳	۵-فلوراسیل (5-FU)
۴۴	عوامل ضد سرطان
۴۴	انتقال ژن
۴۵	مراجع فصل دوم
۴۸	فصل سوم: انواع نانوسیستم ها
۵۰	لیپوزوم ها
۵۴	نانوذرات
۵۸	نانوذرات جامد چرب (SLNs)
۵۹	نانوذرات مغناطیسی (MNPs)
۶۲	نانوذرات فلزی و غیر آلی
۶۲	کوانتوم دات ها (QDs)
۶۴	نانولوله های کربنی (CNTs)
۶۵	قرار دادن گروه های عاملی بر روی نانولوله های کربنی
۶۷	میسل های پلیمری
۶۸	اتصال های دارو- پلیمر
۷۰	دندریمرها
۷۳	مراجع فصل سوم
۷۶	فصل چهارم: روش های تهیه نانوداروها
۷۶	نانوسیستم های دارویی
۷۸	روش های هموژن کردن با فشار بالا (HPH)
۸۰	روش های پلیمریزاسیون
۸۰	تهیه نانوذرات با روش پلیمریزاسیون یک مونومر
۸۰	پلیمریزاسیون با استفاده از امولسیون

۸۳	روش پلیمریزاسیون بین سطح
۸۳	نانوذرات پلی آلکیل سیانو آکریلات
۸۴	تهیه نانوذرات از پلیمرها
۸۵	پلیمرهای صنعتی
۸۵	روش امولسیون سازی و تبخیر حلال
۸۶	روش جایگزینی حلال و تجمع بین سطح
۸۹	روش امولسیون سازی و دیفوزیون حلال (ESD)
۹۰	استفاده از فرایند سالتینگ آوت برای پلیمرهای صنعتی
۹۱	تهیه نانوذرات از ماکروملکول های طبیعی
۹۱	تهیه نانوذرات آلومینا با استفاده از امولسیون با فاز خارجی چرب
۹۳	نانوذرات لاتکس با روش امولسیون سازی در فاز چرب خارجی
۹۴	نانوذرات آلزینات
۹۵	نانوذرات کیتوسان
۹۶	نانوذرات آگاروز
۹۷	تهیه نانوذرات به وسیله حل کردن ماکروملکول ها
۹۸	روش کواکسروشین با ایجاد کمپلکس
۹۹	روش تشکیل رسوب هم زمان
۱۰۰	منحنی تغییر فاز یک ماده خالص
۱۰۱	سیالات فوق بحرانی (SCF)
۱۰۱	۱. انبساط مکرر محلول های فوق بحرانی (RESS)
۱۰۳	۲. رسوب گیری با استفاده از غیر حلال فوق بحرانی (SAS)
۱۰۵	نانولیوزوم ها
۱۰۸	روش های ساخت لیوزوم ها
۱۰۹	ساخت لیوزوم های سنتی
۱۰۹	روش اکستروژن
۱۱۰	روش میکروفلویدایز کردن
۱۱۱	روش گرمایی
۱۱۲	روش مظفری
۱۱۲	نیوزوم ها
۱۱۳	نانو امولسیون ها
۱۱۴	نانو امولسیون خود به خودی

۱۱۴	سایر روش‌ها
۱۱۸	مراجع فصل چهارم
۱۲۲	فصل پنجم: ارزیابی نانوحامل‌های دارویی
۱۲۲	اندازه ذره‌ای
۱۲۵	خصوصیات سطحی نانوذرات
۱۲۶	اندازه گیری ZP
۱۲۸	میزان دارویی بارگذاری شده
۱۲۹	آزادسازی دارو
۱۳۲	سایر روش‌ها
۱۳۴	منحنی‌های سیتاتی
۱۳۷	مراجع فصل پنجم
	بخش دوم
۱۴۳	فصل ششم: کاربردهای فناوری نانو و درمان‌های هدفمند در سرطان بافت‌های مختلف
۱۴۳	نانوذرات و کاربرد آن‌ها در سرطان
۱۴۵	مکانیسم‌های که برای هدفمندی داروهای سرطان مد نظر قرار می‌گیرد
۱۴۵	نمایی از درمان‌های موجود
۱۴۶	۱. عوامل مهارکننده انتقال سیگنال
۱۴۶	۲. مهار انتقال سیتوپلاسمی سیگنال
۱۴۸	۳. مهارکننده‌های چرخه سلولی
۱۴۹	۴. تعدیل‌کننده‌های آپوپتوز
۱۵۰	هدف گیری P_{53}
۱۵۱	لیگاند القاکننده آپوپتوز در رابطه با فاکتور نکروز کننده تومور
۱۵۱	۵. عوامل ضد رگ‌زایی و ضد عروق
۱۵۲	درمان با هدف VEGF
۱۵۳	درمان با هدف گیرنده VEGFR
۱۵۳	مهارکننده‌های عوامل القاکننده هیپوکسی
۱۵۳	۶. عوامل ضد تهاجم
۱۵۳	۷. درمان با هدف تلومراز و تلومر
۱۵۴	سایر اهداف

۱۵۴	مقاومت دارویی و درمان‌های هدفمند
۱۵۶	انواع هدفمندسازی فعال در سیستم‌های نانو در درمان سرطان
۱۵۶	هدفمندی بر مبنای نوع سلول تومورال
۱۵۶	داروهای هدفمند در سرطان پستان
۱۵۸	درمان‌های هدفمند در روده بزرگ
۱۶۱	داروهای هدفمند در سرطان ریه
۱۶۳	هدفمندسازی برای سرطان پروستات
۱۶۴	درمان‌های هدفمند در سرطان کلیه مناسباتیک
۱۶۵	درمان‌های هدفمند سرطان سلول‌های سنگفرشی در سر و گردن
۱۶۶	درمان‌های هدفمند در سرطان تیروئید
۱۶۷	درمان‌های هدفمند مایع
۱۶۷	درمان‌های هدفمند در سرطان خمدان
۱۶۸	درمان‌های هدفمند در سرطان‌های مغزی
۱۷۰	درمان‌های هدفمند در لنفوم
۱۷۳	درمان سرطان بر اساس خصوصیات هر فرد
۱۷۴	مراجع فصل ششم
۱۷۵	فصل هفتم: نتایج تحقیقات و کاربردهای بالینی نوین در زمینه فناوری نانو در سرطان
۱۷۶	کسب آمادگی برای کار آزمایشی‌های بالینی
۱۷۶	یافتن درمان‌های مناسب برای هدف
۱۷۷	کار آزمایشی‌های بالینی
۱۷۸	فاز ۱ - آزمایش ایمنی
۱۷۸	فاز ۲ - آزمون مؤثر بودن
۱۷۹	فاز ۳ - بررسی اثربخشی در جمعیت بزرگ‌تر
۱۸۰	فاز ۴ - آثار طولانی مدت
۱۸۱	خطرات درمان‌های هدفمند
۱۸۳	هدفمندی نانوذرات با تکیه بر هدفمندی فعال
۱۸۵	هدفمندی با پایه نانوذرات آلبومین
۱۸۶	فواید نانوذرات آلبومین به عنوان لیگاند هدفمند کننده
۱۸۷	نتایج بالینی و تحقیقاتی به کارگیری آلبومین در فناوری نانو
۱۸۹	هدفمندی بر پایه فولات

۱۹۰	فواید فولات به عنوان یک لیگاند هدفمند
۱۹۱	نتایج تحقیقات و مطالعات بالینی انجام شده بر روی فناوری نانو بر پایه فولات
۱۹۴	هدفمندی بر پایه نانوذرات ترانسفرین
۱۹۵	مزایای ترانسفرین به عنوان یک لیگاند در جهت هدفمندی
۱۹۵	نتایج تحقیقات و مطالعات بالینی انجام شده بر روی سیستم‌های دارورسانی با ...
۱۹۸	هدفمندی نانوذرات با پایه آپتامر
۱۹۹	فواید به کارگیری آپتامرها به عنوان لیگاند هدفمند
۲۰۰	نتایج مطالعات و تحقیقات بالینی استفاده از آپتامر در سیستم‌های دارورسانی ...
۲۰۴	داروهای هدفمند از آزمایشگاه تا بالین
۲۰۵	نتیجه‌گیری
۲۰۶	مراجع فصل هفتم
۲۰۸	نمایه فارسی
۲۱۲	نمایه انگلیسی

پیشگفتار

نانوداروها

کاربرد دارویی نانوفناوری در زمینه فرمولاسیون و ساخت داروهای جدید واژه نانوداروها را مطرح نموده است. این واژه دامنه وسیعی از استفاده‌های دارویی از نانومواد، بیوشناساگرهای نانوالکترونیک و کاربرد نانوفناوری ملکولی را در بر می‌گیرد. با توجه به مزایای زیاد نانوفناوری در داروسازی نباید از مشکلات آن چشم‌پوشی نمود. مشکلات مهمی مانند سمیت و اثبات‌شدن طبیعت از مواد در اندازه‌های نانو که می‌تواند خطرات جدی را در این زمینه به وجود آورد.

نانو یک پیشوند به معنای یک میلیاردیوم متر است که حدوداً ده اتم هیدروژن را شامل می‌شود. در واقع علم نانوفناوری از جمله معروف ریچارد فاینمن در سال ۱۹۵۹ به این مضمون که در آن پایین فضاهاى خالی زیادی وجود دارد متولد شد.^۱ در سال ۱۹۸۶ اولین دکترای نانو صورتی که توسط در کسلر به خاطر پایان‌نامه‌ای با عنوان موتورهای آفرینش^۲ اخذ گردید.

امروزه تولید نانوداروها یک صنعت بزرگ است. فروش نانوداروها در سال ۲۰۰۴ به ۶/۸ بیلیون دلار رسیده که شامل ۲۰۰ شرکت و ۳۸ فرآورده در سراسر دنیا

1. There is plenty of room at the bottom.

2. Engines of creation

بوده است. حداقل سالانه میزان ۳/۸ میلیون دلار در زمینه تحقیقات نانوتکنولوژی در جهان خرج می‌شود. از آنجا که صنعت نانوداروها یک صنعت رو به رشد است، پیش‌بینی می‌شود که اثرات زیادی بر روی اقتصاد جهان بگذارد. نمونه‌هایی از نانوداروهای مورد استفاده در جدول ۱-۱ نشان داده شده‌اند.

به طور کلی استفاده از نانوداروها را می‌توان به چند دسته تقسیم نمود که شامل دارورسانی، جراحی و تشخیص بیماری‌های صعب‌العلاج مانند سرطان یا ایدز است که با استفاده از خواص منحصر به فرد نانوذرات با رویکرد دارورسانی هدفمند، بافت و یا سلول مورد هدف و بالا بردن اثربخشی دارو و همچنین کاهش عوارض جانبی و دوز مصرفی انجام می‌گیرد. آینده داروسازی و پزشکی در جهان همانند بسیاری از علوم دیگر با این رشته گره خورده است و خواه و ناخواه باید در زمینه فرمولاسیون و کاربرد نانوداروها گام‌های مؤثری برداشت.

درمان سیستمیک سرطان که پیشرفت مداومی را نیمه دوم قرن بیستم طی کرده است اکنون به نظر می‌رسد که به دوران جدید و هیجان‌انگیزی وارد می‌شود که با انتخاب دقیق‌تر و پیچیده‌تر عوامل هدف برای درمان سرطان منجر به داروهایی هوشمندتر شده که دقیقاً این اهداف اختصاصی را نشان می‌گیرند.

جدول ۱-۱ نمونه‌هایی از نانوداروهای هدفمند موجود در بازار دارویی

نام ژنریک دارو	نام تجاری دارو	هدف
Rituximab	Rituxan®	ضد آنتی‌بادی‌های CD20 لمفوهای غیر Hodgkin
Trastuzumab	Herceptin®	تداخل با گیرنده‌های HER-2 در سرطان سینه
Gemtuzumab Ozogamicin	Mylotarg®	ضد آنتی‌بادی CD33 در میلوژنوسارما
Alemtuzumab	Campath®	ضد آنتی‌بادی CD52 در لوپوس سیستمی
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin®	ضد آنتی‌بادی‌های CD20 لمفوهای غیر Hodgkin
Gefitinib	Iressa®	اتصال با گیرنده‌های EGF در سرطان ریه

درمان سنتی معمول سرطان دارای مشکلاتی از جمله:

- مقاومت به دارو در تومورها با توجه به غشاءهای فیزیولوژیک و عدم عبور کافی دارو از آن‌ها.

- مقاومت به دارو در سطح سلولی با توجه به تداخل‌ها و بی‌اثرسازی احتمالی دارو.
- توزیع و دفع نامناسب در بدن.

می‌باشد که سیستم‌های جدید سعی در حل این مشکلات دارند.

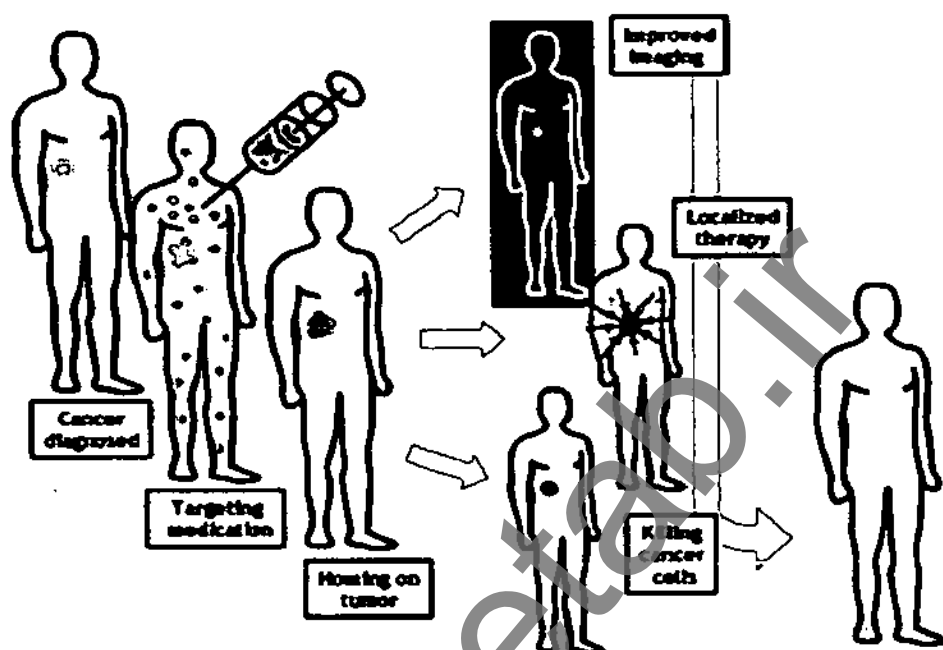
طبق تعریف درمان هدفمند مولکولی به روش‌های درمانی اطلاق می‌شود که بر علیه هدف‌های مولکولی کاملاً مشخص طراحی شده‌اند که این اهداف در مراحل تغییرات به سمت بدخیمی سلول مؤثر می‌باشند. در نتیجه هر مولکول دارویی که با منظوری منحصر به فرد و خاص بر علیه هدف سلولی مشخصی که در مراحل سرطانزایی دخیل می‌باشد ساخته شده است به عنوان عامل هدفمند مولکولی (MTA)^۱ در نظر گرفته می‌شود.

با توجه به آنچه گفته شد MTA دربرگیرنده عوامل سیتوتوکسیک کلاسیک مثل (عوامل آلکیل‌کننده، آنتی‌متابولیت‌ها، مهارکننده‌های ضد سرطان و آلکالوئیدهای وینکا) و همچنین عوامل جدیدتر (مهارکننده‌های توپوایزومراز و تاکسان‌ها) و همچنین عواملی که بر علیه هدف خاصی ساخته شده‌اند (مثل تیمیدیلات سنتاز یا توپولین‌ها) می‌باشند. به صورت قاطع می‌توان گفت که این اهداف اگرچه اختصاصی می‌باشند جزء مخصوص پیشرفت تومورها نبوده بلکه در روند فیزیولوژیک ساخت DNA و میتوز دخالت دارند. برای بیان دقیق‌تر می‌توان گفت که پیشرفت‌های نوین در زیست‌شناسی مولکولی ما را در شناسایی اختلالات مولکولی خاص که مخصوص یک نوع مشخص از سرطان می‌باشند یاری داده و در نتیجه منجر به ایجاد مولکول‌هایی خاص شده که به صورت انتخابی جمعیت سلولی بخصوصی را هدف‌گیری نموده و در نتیجه تأثیرات زیان‌بار آن‌ها بر سلول‌های طبیعی به حداقل می‌رسد.

سلول‌های سرطانی به دلیل شباهت زیاد به سلول‌های سالم می‌توانند از بسیاری از روش‌های درمانی گریخته و یا درمان آن‌ها مستلزم عوارض جانبی بسیار زیاد برای سلول‌های سالم باشد. برای دارورسانی به یک بافت آلوده معمولاً دارو به صورت تزریق وریدی به داخل جریان خون وارد می‌شود. غلظت دارو باید در سیستم جریان خون در حین درمانی بوده و در تمام بدن توزیع شود تا به این ترتیب به بافت آلوده هم مانند سایر بافت‌ها دارورسانی انجام گیرد هر چند سلول‌های سرطانی به دلیل تکثیر بی‌رویه بیشتر در معرض خواهند بود.

استفاده از سیستم‌های نانو برای دارورسانی این شانس را برای ما ایجاد می‌کند تا به درمان هدفمند ناحیه آلوده پرداخته و از آسیب به سایر مناطق اجتناب ورزیم. با استفاده از این روش نیازی به ایجاد غلظت یکسان از دارو در تمام بدن نخواهد بود. پس با این روش می‌توان داروهای با اثربخشی بیشتر - اثر اختصاصی‌تر و عوارض جانبی کمتر تولید نمود (شکل ۱-۱).

کتاب حاضر نه تنها برای استفاده دانشجویان داروسازی و پزشکی و بلکه سایر دانشجویان مانند دانشجویان شیمی یا صنایع غذایی و... جهت آشنایی با مبانی دارورسانی هدفمند در درمان سرطان و نحوه فرمولاسیون نانوسیستم‌های مختلف، تهیه و تدوین شده این کتاب با بازنگری بیش از ۵۰۰ مقاله در این زمینه و جمع‌آوری و جمع‌بندی مطالب تهیه شده است. از دیگر ویژگی‌های این کتاب، سعی در نگاه همه جانبه با استفاده از هر دو نویسنده داروساز و پزشک بوده است. مطالب مربوط به هر زمینه، به ترتیب در بخش اول و دوم کتاب ارائه گردیده است. این روند باعث گستردگی استفاده و کاربرد وسیع‌تر مطالب کتاب می‌شود. فصل‌های مختلف کتاب به نحوی چیدمان شده که دانشجویان به راحتی اصطلاحات مطرح شده را متوجه شده و بتوانند بحث را به صورت مؤثری دنبال کنند. برای استفاده بهتر لغات تخصصی مورد استفاده زیرنویس شده است.



شکل ۱-۱ اثربخشی بیشتر داروها با نانوسیستم‌های هدفمند پس از تجویز سیستمیک در درمان و تشخیص تومورها

هدف از بررسی این مطالب، ارائه یک سری مطالعاتی کوتاه از تئوری‌های موجود تا کار آزمایشگاهی و فرمولاسیون و ساخت نانوذرات برای سیستم‌های مختلف دارورسانی، بوده است. مسلماً این کار دارای ضعف‌های زیادی است که امیدواریم در آینده با تذکر از جانب خواننده‌ها و همچنین اضافه کردن مطالب جدید و اصلاحات مورد نیاز به طور کامل تر تجدید چاپ گردد.