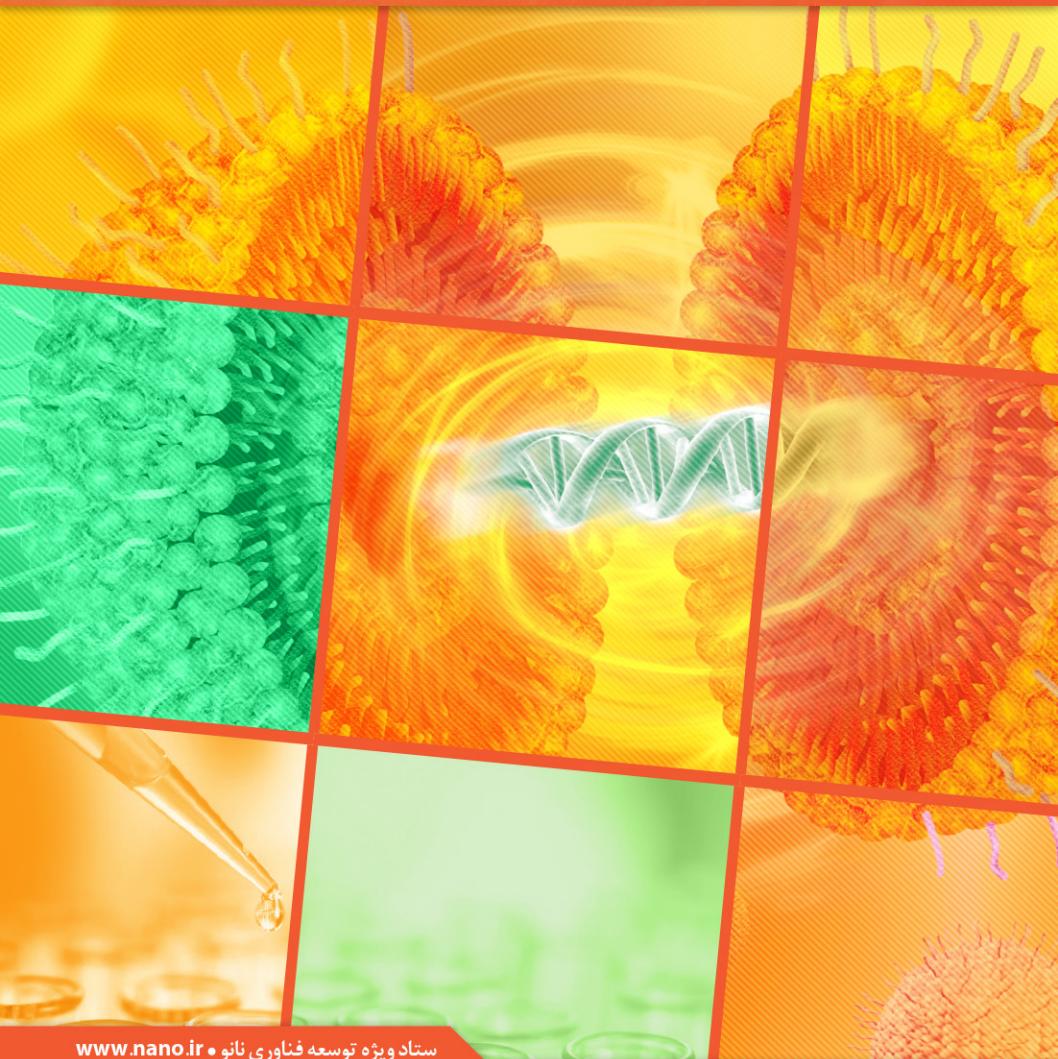


مجموعه گزارش‌های صنعتی فناوری نانو • گزارش شماره ۷

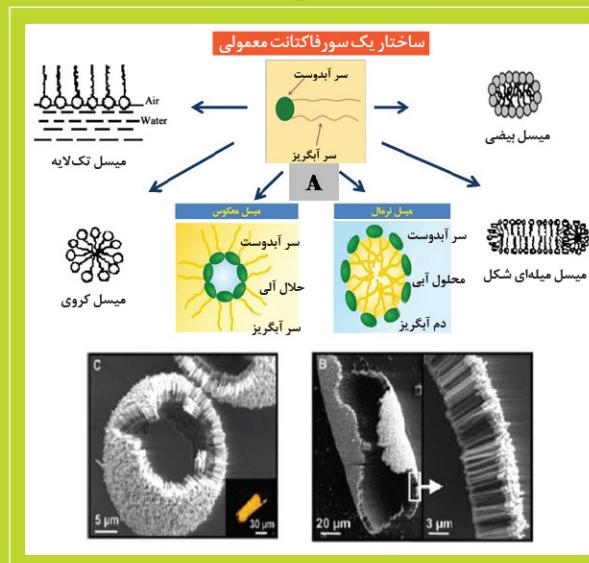
نانومیسل‌ها ونقش آنها در رهایش دارو

سال انتشار: ۱۳۹۳

ویرایش نخست

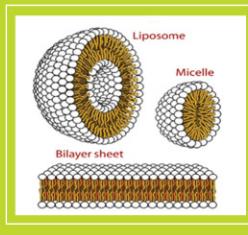


در ددههای اخیر گسترش استفاده از سامانه‌های با ابعاد بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر که به آنها نانوحامل گفته می‌شود به طور قابل توجهی افزایش یافته است. یکی از این سامانه‌ها، میسل‌ها هستند. میسل‌ها از مجموعه مولکولی دوگانه‌است (آمفی‌فیلیک) تشکیل شده‌اند، این مولکول‌ها دارای یک سر آبدوست و یک سر آبگریز هستند. این مولکول‌ها دارای یک سر قطبی حلال در آب و یک سر غیرقطبی حلال در محلول‌های غیرقطبی (نامحلول در آب) بوده که این ویژگی سبب تولید مولکول‌های بزرگ‌تر به نام میسل می‌شود. میسل تراکم مولکول‌های سورفاکтанت انتشار یافته در یک مایع کلونیدی است. میسل‌ها دارای توزیع ناهمسانگرد آب در ساختار خود هستند، از این رو داروهای آبگریز برای رهایش در محل هدف، می‌توانند در داخل هسته آبگریز حل و کپسوله شوند و اجزاء را برهمنکش با سیستم فاگوسیتوز کننده تک هسته‌ای منع کنند.

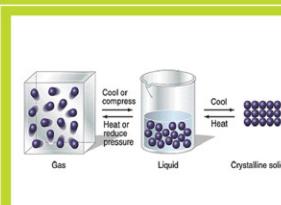


» **A.1**
نمایی شماتیک
از میسل‌سیون
سورفاکتانتها و انواع
میسل‌های تشکیل
شده در فاز نرمال و فاز
معکوس و همچنین
انواع شکل‌های
میسل‌ها (B,C) (نمایی
میسل‌ها) (نامه SEM)

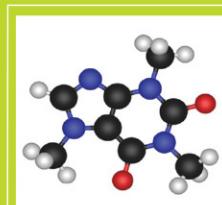
میسل‌ها به طور عمده به سه روش زیر تقسیم‌بندی می‌شوند:



شكل و اندازه میسل‌ها



بر حسب نوع فاز

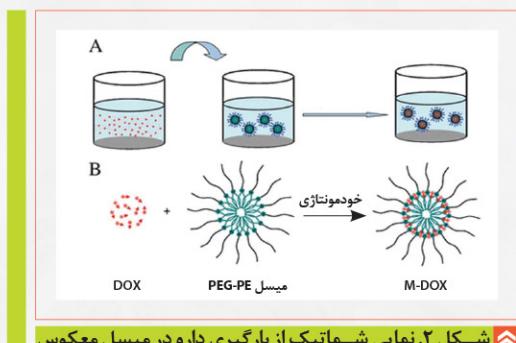


بر حسب مولکول‌های سازنده

جدول ۱. دسته‌بندی میسل‌ها

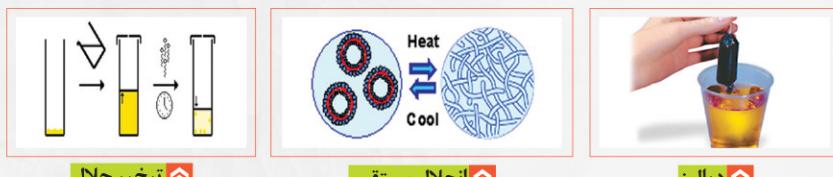
دسته‌بندی بر اساس	توضیح	انواع
مولکول‌های سازنده	میسل‌های توان‌داز مولکول‌های طبیعی یا زمزمه‌دار کوپلیمری ساخته شوند	طبیعی: لیپیدها که شاخص ترین آنها فسفولیپید است سترنی: پلیمری‌های ستری مانند PLGA ساخته شده از مونومر آبدوست PLA و آبگریز PGA دارای سختی کم در محیط‌های زیستی PEG-PE
نوع فاز (شکل ۱)	تقسیم‌بندی بر اساس نوع فازی که در آن حل می‌شوند	فاز نرم (میسل‌های روض در آب): مونومرهای میسل‌ها در درون حلال آبی حل می‌شوند فاز معکوس (میسل‌های آب در روغن): در این فاز سر آبدوست میسل‌ها در هسته تجمع یافته و سر آبگریز آنها به سمت خارج قرار می‌گیرند
شکل و اندازه میسل (شکل ۱)	تأثیر هندسه مولکولی سرفراکتانت سازنده میسل و عوامل محیطی محلول مانند غلظت، دما و قادرت یونی سرفراکتانت	کروی، بیضی، استوانه‌ای، تیغه‌ای

روش ساخت میسل با رگذاری شده با دارو



نحوه بارگیری دارو توسط میسل‌ها بسیار شبیه فرآیند بارگیری دارو توسط لیپوزم‌ها است. اکثر داروها آبگریز هستند از این رو این داروها هنگامی که به داخل فاز آبی که مونومرهای تشکیل‌دهنده میسل نیز قرار دارند، وارد می‌شوند، در هسته این میسل‌های در حال تشکیل وارد شده و مجبوس می‌شوند (البته در مورد فاز روغن در آب) و بالعکس در مورد داروهای آبدوست با استفاده از فاز آب در روغن این داروهای در قسمت آبدوست میسل‌های معکوس تجمع می‌کنند. شکل ۲ نمایی شماتیک از بارگیری دارو را در درون میسل‌های معکوس نشان می‌دهد.

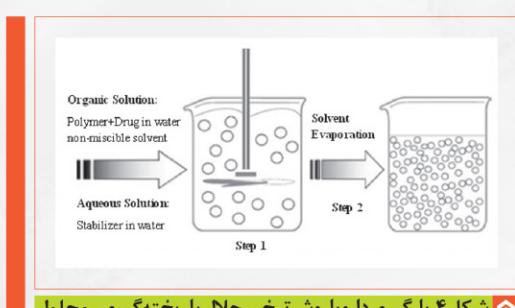
میسل‌های پلیمری بارگذاری شده با دارو به طور عمده روش سه دیالیز می‌شوند:



۱ انحلال مستقیم (Direct dissolution)

انحلال مستقیم کوپلیمرهای دوگانه دوست و دارو در آب، ساده‌ترین روش برای بارگذاری دارو در میسل‌های پلیمری است. اما این روش معمولاً با بارگذاری کم دارو همراه است. به منظور افزایش بارگذاری دارو، این تکنیک می‌تواند باروش افزایش دما و یا تبخیر متسابق ترکیب شده و یک غشا (film) نازک از دارو به پلیمر، پیش از تهیه میسل اضافه شود.

۲ تبخیر حلال یا ریخته‌گیری- محلول (solvent evaporation or solution-casting)

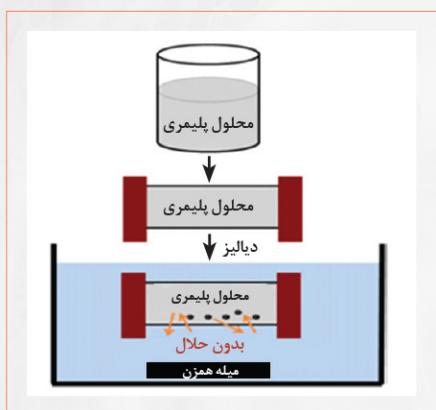


شکل ۴. بارگیری دارو با روش تبخیر حلال یا ریخته‌گیری- محلول

در روش تبخیر حلال یا ریخته‌گیری- محلول، از یک حلال آلتی فرار استفاده شده و دارو و کوپلیمر در آن حل می‌شوند. یک غشا نازک از دارو و کوپلیمر بعد از حذف حلال توسط تبخیر به دست می‌آید. میسل‌های پلیمری بارگذاری شده با دارو توسط بازسازی غشا با آب به دست می‌آیند.

۳ دیالیز

هنگامی که هسته تشکیل‌دهنده بلوک دارای زنجیره بلند و آبرگیری باشد، روش‌های فوق نامناسب هستند. در این موارد، روش دیالیز حلال‌های آلتی یا محلول‌های میسلی شوینده‌ها (detergents) می‌تواند روشی مناسب برای تولید میسل‌های بارگذاری شده با دارو باشد. محلولی از دارو و پلیمر در حلال آلتی تهیه شده و درون یکسی دیالیز ریخته می‌شود؛ و یکسی درون آب غوطه‌ورمی شود، حلال با آب خارج از یکسی جایه‌جا شده، و با این تبادل آب و حلال آلتی (حذف حلال آلتی) ساخت میسل القامی شود.



شکل ۵. بارگیری دارو با روش دیالیز

کاربردها

میسل‌های پلیمری نسبت به سایر حامل‌های میسلی در سیستم‌های دارورسانی نوین استفاده روزافزونی پیدا کرده‌اند. مزایای حامل‌های میسلی به خصوص از نوع پلیمری عبارتند از:

■ افزایش انحلال پذیری داروهای آبگریز در محیط‌های آبی با فرمولاسیون غیر سمی و زیست‌ساز کار؛

■ پایداری بیشتر، سرعت کندتر تجزیه، افزایش زمان نگهداری دارو توسط مایسل‌های پلیمری؛

■ افزایش پایداری دارو در حضور میسل؛

■ رسانش دارو با غلظت مناسب در محل هدف؛

■ افزایش زمان ماند (اثر EPR) با کاهش اندازه مایسل‌ها؛

■ قابلیت باز تولیدی (Reproduction) بالا در میسل‌ها؛

■ قابلیت حمل عوامل تصویربرداری در تشخیص محل بافت سرطانی.

کاربرد میسل‌ها و محصولات تجاری یا در حال ورود به بازار

۱ تصویربرداری



میسل‌های اصلاح شده با لیگاند می‌توانند گیرنده‌های بیش از حد بیان شده سلول‌های تومور را تشخیص دهند و به طور اختصاصی به آنها متصل شوند و با شلالاته (chelation) یا ترکیب شدن جزء تصویربرداری می‌توان میسل‌ها را در شرایط درون تنی برای مطالعات توزیع زیستی دنبال کرد. میسل‌های ساخته شده برای این منظور عبارتند از:

■ میسل‌های بارگیری شده با تابش کننده‌های گاما برای تصویربرداری هسته‌ای؛

■ میسل‌های ترکیب شده با ذرات اکسید آهن یا استفاده از شلالات کننده‌ها برای ترکیب فلزات پارامغناطیس با بلاک آبدوست کوپلیمرهای بلاک تشكیل دهنده میسل برای تصویربرداری MRI؛ به علت غلظت نسبتاً زیاد عوامل تمايزدهنده موردنیاز برای تصویربرداری CT، این روش برای تصویربرداری مولکولی زیاد مناسب نیست. از این رو با افزایش زمان گردش خون عوامل تمايزدهنده به وسیله ترکیب با میسل این عیب CT نیز برطرف می‌شود.

■ دارو Endoredem™ (Ferumoxides): حامل‌های نانوذره‌ای برای نانویون‌های سوپر مغناطیسی آهن برای تصویربرداری MRI (استفاده در کشورهای استرالیا، بلژیک، ترکیه، یونان و آلمان)

■ شرکت Keystone Nano: تولید کننده و محقق در زمینه فناوری نانوژاکت‌ها (NanoJackets) و نانولیزوم‌ها به عنوان حامل‌های ژنی و دارویی. استفاده از فناوری نانوژاکت برای کپسوله کردن برای تصویربرداری تومورهای سرطانی Indocyanine Green

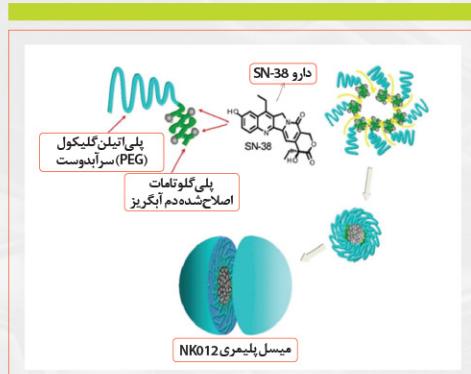
■ شرکت Nanocarrier: محقق در زمینه نانو حامل‌ها به ویژه نانو میسل‌ها حساس به pH، میسل‌های دارای حسگرهای سطحی برای درمان هدفمند، درمان انواع سرطان به عنوان مثال محصول NK105 که در فاز سوم درمانی در ژاپن است. Paclitaxel Micelle

۲ داروسانی داروهای خدسرطان

مشکلات داروهای خدسرطان:

■ کاهش دسترسی زیستی داروهای خدسرطان بعد تجویز خوراکی بخاطر کاهش در جذب این داروها.

■ چالش برانگیزی تزریق داخل وریدی این داروهای نیازمندی به فرمولاسونی با حللاهای آلی و سورفاکтанتهای کلیاسیک.



◀ شکل ۶. نمایی شماتیک از میسل‌اسایون میسل پلیمری NK012، نمایشی از ترتیب قرار گرفتن داروی SN-38 در درون هسته آپگریز میسل

◀ جدول ۲. مایسل‌های پلیمری در حال طی مراحل بالینی

میسل‌های پلیمری	کوپلیمر بلک	دارو	قطر	علت تجویز	فاز بالینی					
NK12	PEG-PGlu(SN-38)	SN-38	20 nm	سرطان سینه	II					
NK105	PEG-P(aspartate)	Paclitaxel	85 nm	سرطان پیشرفته معده	II					
SP1049C	Pluronic L61 and F127	Doxorubicin	22-27 nm	آدنوکارسینومارمی، اتصال مری معده و معده	III					
NC-6004	PEG-PGlu (cisplatin)	Cisplatin	30 nm	تومورهای جامد	I/II					
IV										
II										
II	PEG-P(D,L-lactide)	Paclitaxel	20-50 nm	سرطان ریه سلول‌های غیر کوچک در ترکیب با کاربوبیلان	سرطان پانکراس					
I/II										
I/II										
I/II										
PM-Genexol-PM	PM-Genexol-PM			سرطان پانکراس در ترکیب با زمزیابین	سرطان ریه سلول‌های غیر کوچک در ترکیب با کاربوبیلان					

ژن درمانی

مزایای و کثوارهای غیر ویروسی متشکل از پلیمرها و لیپیدها:

■ اینمنی،

■ تهیه حجم زیاد،

■ قیمت پایین تر نسبت به و کثوارهای ویروسی.

محصول	کاربرد	شرکت	توضیحات
Genexol PM	Non-small cell lung cancer	Samyang	دارویی برای سرطان ریه، پستان و تخمدان
Estrasorb	Estrogen therapy	Novavax	برای درمان علائم یاسنگی مانند گرفتگی و خشکی، سوزش و آرده‌گی و ازن استفاده می‌شود.
Medicelle	Cancer treatment	NanoCarrier	استفاده از حامل‌های میسلی یا یابدار در جریان خون برای درمان بافت‌های سرطانی
DACH-Platin Micelle	Cancer treatment	NanoCarrier	حدف عوارض جانبی داروی Oxaliplatin بر پایه پلاسین برای درمان سرطان روده (رووده بزرگ)
Flucide	Anti-influenza	NanoViricides	حفظ از ریه‌ها در برابر آسیب‌های یافته ناشی از عفونت‌های ویروس آنتنورنا
Basulin	Long acting Insulin	Flamel Technologies	انتقال انسولین برای درمان طولانی مدت (به مدت ۲۴ ساعت) په صورت زیرجلدی
DO/NDR/02	Paclitaxel delivery	Dabur Research Foundation	درمان سرطان پستان و تومورهای جامد مقاوم به درمان
Zysolin(TM)	فرمولاسیون کپسوله نانوذرات	AlphaRx	کپسوله نانوذره‌ای جستاما یسین
Konakion mixed micelles	-	Konakion mixed micelles	تشکیل شده ادو مولکول لیستین و گلادیکولیک اسید مورد استفاده برای درمان ویتامین K در نوزادان شیر خواره دلیل کمود (deficiency bleeding (VKDB) in neonates infants)



« Genexol PM

Konakion mixed
micelles



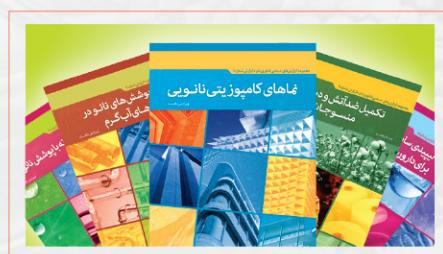
ثبت اختراعات جهانی

عنوان اختراق	مخترع	نامینده	سال ثبت اختراع	شماره ثبت	کاربردیات و توضیحات
			۲۰۱۰	US 20100310642	سیستم‌های دارو رسانی موضعی برای استفاده چشم پزشکی داروهای نامحلول در آب
			۲۰۰۸	EP 2197461 US 20130345185	Ophthalmic compositions comprising calcineurin inhibitors or mtor inhibitors
			۲۰۰۵	US 5629021	انتقال موضعی و نفوذ آسان نانومیسل از طریق جذب پوشی برای موادی مانند استردادیول
			۲۰۱۱	US 7879313	استفاده از نانومیسل های برای انتقال مواد فعال زیستی
			۲۰۱۲	US20130101516	استفاده از ذرات میسل معکوس برای انتقال یک ویروس یا باکتری به سلول هدف
			۲۰۱۳	US 20130164379	استفاده از ترکیب thiomstrepton-micelle برای درمان تومورهای جامد

وضعیت فناوری در ایران

موضوع پژوهش	مرکز تحقیقاتی	توضیحات
ستر مسیل PCL و لیگاند آن با بیوتین‌آیدن	دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)	انتقال هوشمند دارو به بافت سرطانی هدف
مسیل طبیعی بتاکازئین	دانشگاه اصفهان دانشکده شیمی	انتقال داروهای آپیگریز به بافت سرطانی
سترن کربلی استرهای زیست تحریب پذیر با ساختار نانو	دانشگاه تبریز دانشکده شیمی	برای رهایش داروهای ضد سرطان
سترن و شناسایی پلیمرهای آمفی فیلی برای تهیه میسل و لیپوزوم به عنوان نانو حامل های دارویی	دانشگاه شهید مدنی آذربایجان (تریست معلم آذربایجان) دانشکده علوم	درمان سرطان به کمک نانو حامل دارویی با میسل های حساس به pH برای پلیمر مونومتل ایتاکونات، زنجیرهای جالبی گلستروول و پلی‌ایتان گلیکول
طرافقی و سنترنانو کپسول های بتاکازئینی	دانشگاه تربیت معلم تهران دانشکده علوم	انتقال داروی خوارکی ضد سرطان از دسته آنالوگ اگریکالی پالائین برای رهایش آهسته و کنترل شده
سترن هیدرولیکسی پروپیل سلوولر عامل دار شده با استر آلیفاتیک حاوی کلستروول انتها و مطالعه هی آن به عنوان نانو میسل های پلیمری	دانشگاه شهید مدنی آذربایجان (تریست معلم آذربایجان) دانشکده علوم	توانی میسل های پلیمری توسط روش تبخیر حلال با قطر ۷۰ نانومتر
مهندسی زیست فرآوری تاکسول و تهیه نانو میسل های کوبلیمری	دانشگاه تربیت مدرس دانشکده علوم زیستی	مطالعه روی لاین های مختلف سرطان سینه و میانع از تقسیمات سلوولی
سترن کربلی استرهای دو قطبی ای PLA-PEG چه تهیه سیستم های دارو رسانی نانو پلیمری	دانشگاه علوم پزشکی مشهد دانشکده داروسازی	استفاده در سیستم های دارو رسانی نانو به ویژه در درمان انواع سرطان ها
تهیه و بررسی خصوصیات فیزیک و شیمیایی نانو ایمونولیپوزوم های حاوی آنتی زن لیشمایا	دانشگاه علوم پزشکی مشهد مرکز تحقیقات نانوفناوری	نه و بررسی خصوصیات فیزیک و شیمیایی نانو ایمونولیپوزوم های حاوی آنتی زن لیشمایا
سترن مایسل های پلیمری آفیلیک حاوی فولات	دانشگاه تهران پردیس علوم دانشکده شیمی	نانو حامل های هدفمند شده جهت تشخیص سرطان

از مجموعه گزارش‌های صنعتی فناوری نانو منتشر شده است



- نماهای کامپوزیتی نانویی
- کاربرد پوشش‌های نانو در لوله‌های آب گرم
- ظروف آشپزخانه با پوشش نانویی
- تکمیل ضدآتش و دیرسوزی منسوجات
- نانوذرات لیپیدی، سامانه‌ای جدید برای دارورسانی
- نانومیسل‌ها و نقش آنها در رهایش دارو
- نانوبلورهای دارویی فرمولاسیون جدید داروهای کم محلول

مجموعه نرم‌افزارهای «نانو و صنعت»

مجموعه نرم‌افزارهای نانو و صنعت با هدف معرفی کاربردهای فناوری نانو در بخش‌ها و صنایع مختلف طراحی و منتشر شده است. در این نرم‌افزار اطلاعاتی مفید و کاربردی در قالب فیلم مستند، مقاله، کتاب الکترونیکی و مصاحبه با کارشناسان، در اختیار فعالان صنعتی کشور و علاقمندان به فناوری نانو قرار داده شده است.

تاکنون شش عنوان از مجموعه نرم‌افزارهای نانو و صنعت با موضوع کاربردهای فناوری نانو در صنایع «فت»، «خودرو»، «نساجی»، «ساخت و ساز»، «بهداشت و سلامت» و «کشاورزی»، ارائه شده است.

مرکز پخش: www.nanosun.ir - ۸۸۰ ۲۳۹۶۴



۰۲۱-۶۳۱۰۰

تلفن:

ستاد و پژوهه توسعه فناوری نانو

۰۲۱-۶۳۱۰۶۳۱۰

نامابر:

کارگروه صنعت و بازار

nanoindustry.ir پایگاه اینترنتی:

im@nano.ir پست الکترونیک:

۱۴۵۶۵-۳۴۴ صندوق پستی:

طراحی و اجراء: توسعه فناوری مهرویژن

تهیه‌کننده: محمد وزیرزاده