المبحث الأول

تقنية النانو وإيصال الدواء إلى الأنسجة

حينما يفكر العلماء في مستقبل الدواء فإنهم يتخيلون شكلًا مغايرًا تمامًا عما ألفوه من أشكال الدواء التقليدية التي نعرفها ونستخدمها في حياتنا اليومية. ولعل ذلك يرجع إلى الوتيرة المتسارعة للتقدم العلمي في العديد من المجالات الجديدة، التي ستؤثر بالضرورة على الدواء المستقبلي. وتعد تكنولوجيا النانو أحد أهم المجالات العلمية، التي يعول عليها العلماء إحداث طفرات دوائية تغير من مفهوم التداوي والعلاج لكثير من الأمراض. وقد بدأت بوادر طب النانو في الظهور كأمل جديد ومستمر نحو صحة أفضل وحياة أطول لبني البشر.

ويعد توصيل الدواء (Drug Delivery) إلى الأنسجة أحد أولويات البحث في مجال طب النانو، حيث يعتمد على تصنيع مواد نانوية دقيقة، تعمل على تحسين التوافر الحيوي للدواء (Bioavailability) ويعني ذلك تواجد جزيئات الدواء في المكان المستهدف من الجسم، حيث تعمل بأقصى فاعلية، ومن ثم

ينخفض معدل استهلاك الدواء، والتقليل من أعراضه الجانبية، وكذلك التكلفة الإجمالية للعلاج. ويحاول علماء الصيدلانيات (Pharmaceutics) تصنيع منظومات تتكون من البوليميرات النانوية لتوصيل الدواء إلى المناطق المراد بلوغها، وعادة ما تكون الخلايا الحية نفسها، وهذا الهدف مهم جدًّا؛ لأن الكثير من الأمراض تحدث نتيجة لخلل في داخل الخلية نفسها. وكذلك يمكن لبعض الأدوية أن تعطى للمريض وهي خاملة، وتنشط في المناطق المصابة فقط، لتفادي التأثير السلبي للدواء في بعض الأنسجة، ولهذا سيكون من أهم واجبات طب النانو تصنيع أدوية جديدة ذات نفع أكثر وفائدة أكبر وتأثيرات جانبية أقل. ويتوقع علماء الصحة أن تصبح تقنية النانو جزءًا أصيلًا من الممارسة الطبية اليومية، ولا سيما في مجال توصيل الدواء إلى الأجزاء المصابة[1].

وتأخذ طرق إيصال الدواء أهمية طبية في كونها تؤثر بشكل كبير في علاج المرض بطريقة فعالة وبتأثيرات جانبية بسيطة قدر الإمكان على جسم المريض، ولهذه الطرق المختلفة سلبياتها ومشكلاتها التي تعيق معالجة المرض، وتقلل من فرص

(1) Nalwa. H. S., Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology, Stevenson Ranch, American scientific Publishers, 2003.

نجاح العلاج، وتؤدي إلى تأثيرات جانبية، فيصعب التحكم في إيصال العلاج إلى مكان محدد من الجسم لعدة أسباب منفردة أو مجتمعة[1]، أهمها: عدم قدرة الدواء على اختراق حاجز حيوي (مثل الدماغ)، وصعوبة الوصول إلى مكان العضو أو النسيج داخل الجسم، وارتفاع سمية الدواء، وزيادة آثاره السلبية، مثل العلاج الكيميائي في حالة أورام السرطان، فقد ثبت أن له تأثيرًا سلبيًّا على الأنسجة السليمة المجاورة. ولذا يعول كثير من العلماء والعاملين في أبحاث طرق إيصال العلاج على أن تساهم تقنيات النانو في تحسين هذه الطرق والتخلص من بعض التأثيرات الجانبية المرافقة للطرق الحالية المستخدمة في العلاج[2].

ومن المعلوم أن علم الأدوية (Pharmacology) من العلوم التي تحتاج لدقة عالية؛ لارتباطها ارتباطًا مباشرًا بصحة الإنسان، فوصول كمية كبيرة من الدواء إلى أعضاء الجسم غير المصابةتقلل من فعالية الدواء، وتؤدي إلى حدوث آثار جانبية

(1) Nathaniel G. Portneyl and Mihrimah Ozkan. Nano–oncology: drug delivery, imaging and sensing. Analytical and Bioanalytical Chemistry.2006; 384: 620–630.

(2) Rajni Sinha, Gloria J. Kim, Shuming Nie and Dong M. Shin. Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery. Molecular Cancer Therapeutics. 2006.

غير مرغوب فيها، فعلى سبيل المثال نجد أن الوسائل التقليدية لمعالجة مرض السرطان كالعلاج الكيميائي والإشعاعي تؤدي إلى آثار جانبية كبيرة مع انخفاض فعاليتها في معالجة هذا المرض[1]، وعليه فإن من المهم أن يتم إيصال الأدوية المضادة للسرطان إلى الأجزاء المصابة بدقة متناهية جدًّا للحصول على أقصى فائدة ممكنه من الدواء.

إن استخدام الجسيمات متناهية الصغر في الأنظمة الحيوية يشكل فرصة كبيرة للتطبيقات الطبية، (شكل 12) حيث يساهم صغر حجمها في تخطيها للحواجز الحيوية، ويمكن الاستفادة من هذه الخصائص على مستوى مقياس النانو في تحسين علاج الأمراض، وذلك بأن يتم ربط الدواء بهذه الجسيمات، أو استخدام هذه الجسيمات كحامل (Carrier) يحمل الدواء داخله لينطلق عند وصوله إلى المكان المحدد، ومن ثم يتخلص الجسم منه عند تحقق العلاج واستجابة العضو أو النسيج المصاب للعلاج[2].

(1) Mauro Ferrari: Cancer Nanotechnology: Opportunities and Challenges. Nature Reviews/Cancer. 2005.

(2) Samul A. Wickline and Gregory M. Lanza.Nanotechnology for Molecular Imaging and Targeted Therapy. Circulation. 2003.

وقد أظهرت الأبحاث المنشورة حديثًا إمكانية حمل وتوجيه العلاج إلى مناطق محددة من جسم الإنسان، والتحكم في جرعات العلاج على فترات زمنية مختلفة، والقدرة على تتبع استجابة العضو أو النسيج المصاب للعلاج في أثناء مرحلة العلاج بمضاعفات جانبية أقل، مما يشكل فرصة كبيرة لتحسين طرق إيصال العلاج باستخدام تقنية النانو. ويعد الوصول إلى الجسيمات متناهية الصغر وتغير خصائصها عند هذا الحجم ميزة كبيرة يعطيها القدرة على الحركة والانتقال خلال الشعيرات والأغشية الحيوية، ومن ثم القدرة على إيصال الدواء داخل الأنسجة الحيوية[1].

تتعدد الأبحاث المتعلقة بطرق إيصال الدواء المبنية على تقنيات النانو، حيث يعتمد بعضها على أنابيب ذات مقياس صغير جدًّا لها القدرة على الحركة، ويمكن توجيهها إلى المنطقة المراد علاجها، والبعض الآخر يعتمد على أنظمة ذكية ذات حجم صغير جدًّا يمكن زراعتها داخل الجسم، ولها القدرة على التحكم في جرعات الدواء والوقت المناسب لإيصاله. ويمكن التطرق إلى بعض طرق الإيصال، مع ملاحظة أن بعضها ما زال في مرحلة

(1) Salata OV. Applications of nanoparticles in biology and medicine. Journal of Nanobiotechnology.2004.

البحث والتطوير، والبعض الآخر انتقل إلى مرحلة التجارب على الحيوانات للتأكد من فعاليتها في أثناء تجربتها على أنظمة حيوية مختلفة[1].

إن أنظمة توصيل الأدوية أيضًا لها قيود شديدة على المواد وعمليات الإنتاج التي يمكن استخدامها، ومادة توصيل الدواء يجب أن تكون متوافقة وتتحد بسهولة مع الدواء، ويجب أن تكون قابلة للتحلل البيولوجي، (أي تتفكك إلى أجزاء بعد استخدامها، حيث إما تستقلب أو تزال بواسطة طرق الطرح العادية)، وعملية الإنتاج يجب أن تحترم الشروط الصارمة للتصنيع[2].

ويمكن لتقنية النانو أن تقدم حلول توصيل الدواء الجديدة في المجالات التالية:

1. تغليف الدواء (Drug Coating):

إحدى الأنواع الأساسية من أنظمة توصيل الأدوية هي المواد التي تغلف الأدوية لحمايتها خلال انتقالها في الجسم، وتشمل مواد تغليف الأدوية الجسيمات الشحمية والبوليمرات

(1) David A LaVan, Terry McGuire and Robert Langer. Small–scale systems for in vivo drug delivery. Nature biotechnology. 2003.

(2) Dewdney AK. Nanotechnology: wherein molecular computers control tiny circulatory submarines. Sci Am 1988.

(مثل البولي لاكتيد Polylactide – PLA و اللاكتيد المشترك مع الجليكوليد PLGA التي تستخدم الجزئيات الدقيقة)، وتشكل المواد الكبسولات حول الأدوية، وتسمح بتحرير الدواء في الوقت المناسب، حيث إن الدواء يتسرب عبر مادة التغليف، والأدوية يمكن أيضًا أن تتحرر عند تحلل مادة المحفظة أو تتآكل في الجسم عندما تنتج مواد التغليف من الجزيئات النانومترية في مجال الحجم 100–1 نانومتر بدلًا من الجزيئات الميكرومترية الأكبر، فإنه يجب أن يكون لها مساحة سطح أكبر من أجل الحجم نفسه، وحجم مسام أصغر، واستقرار محسّن/ وخواص بنيوية مختلفة، وهذا يمكن أن يحسن كل من مميزات الانتشار والتحلل لمادة التغليف، ويمكن أن تناسب بشكل أفضل تحديات توصيل الأدوية.

وتطور شركة Advectus life Sciences نظام توصيل دواء يستند إلى الجزيئات النانومترية من أجل علاج أورام الدماغ، ويلتصق الدواء المضاد للورم Doxorubicin بجزيئة البوليمير النانومتري PolyCyanoAcrylate مع Polysorbate 80، الدواء يحقن عن طريق الوريد وينقل عبر الدم، حيث يجذب Polysorbate 80 البروتينات الدهنية في المصورة، ويستخدم من قبل الدم الجاري لحمل الشحوم، وهذا يقصد منه إنشاء

تأثير تمويهي مشابه للكولسترول LDL الذي يسمح للدواء بالانتقال عبر حاجز الدم – الدماغ[1].

2. الحاملات الدوائية (Drug Carrier):

وهي الصنف الآخر من أنظمة التوصيل الدوائي (**شكل 13**)، حيث تقدم تقنية النانو حلولًا مهمة، حيث يمكن التحكم بها للارتباط مع الدواء، الجزيئة المستهدفة، ومادة التصوير، وبعدها تجذب خلايا معينة وتحرر حمولتها عند اللزوم، وبسبب الحجم النانومتري، فإن لها المقدرة على الدخول للخلايا، حيث إن الخلايا نوعيًّا تمتلك مواد داخلية أدنى من 100 نانومتر، وبعض المواد النانومترية المتقدمة التي تستخدم لهذا الغرض تشمل fullerenes و dendrimers.

إن المادة النانومترية المستخدمة كمساعد لتوصيل الدواء مثل dendrimer هي جزيئة بوليمير مكتشفة من قبل Don Tomalia من شركة Nanotechnologies، والباحثون في جامعة ميشيجان يستخدمون dendrimers للحصول على مادة

(1) Drexler KE. Engines of creation: The coming era of nanotechnology.New York: Anchor Press/Doubleday; 1986:99–129. Available at:www. foresight.org/EOC/Accessed Sept. 26, 2008.

جينية أو علاجات مدمرة للأورام في خلية بدون قدح استجابة مناعية، وهذا ناتج عن الحجم الصغير لها، والبنية المتفرعة يمكن تصميمها لتحرر مركبات مرتبطة استجابة لجزيئات خاصة أو تفاعل كيميائي، إن الكرة الطبقية التي تدعى الغلاف النانومتري تم تطويرها من قبل Nanospectra من أجل توصيل الأدوية والغلاف النانو متري له طبقة ذهبية خارجية التي تغطي الطبقات الداخلية من السيليكا والأدوية والأغلفة النانومترية يمكن صنعها لامتصاص الطاقة الضوئية وبعدها تحويلها إلى حرارة، ومن ثم عندما توضع الأغلفة النانومترية قرب منطقة مستهدفة مثل خلية الورم، فإنها يمكن أن تحرر أضداد خاصة بالورم عندما يعطى ضوء الأشعة تحت الحمراء.

3. أنابيب الكربون النانوية (Carbon Nanotubes):

أظهرت الأبحاث الحديثة إمكانية استخدام تلك الأنابيب من خلال ربطها مع مركبات ببتيدية (Peptides) لتعريفها بنظام المناعة في الجسم، ومن ثم استخدامها في إيصال اللقاح مما يساهم في رفع المناعة مقارنة بطرق إيصال اللقاح التقليدية، كما يمكن استخدام أنابيب الكربون المعدلة في إيصال الأحماض النووية إلى الخلايا ونقل المورثات (Genes)،

حيث تتميز الأنابيب المعدلة بقدرتها على تكوين تجمعات معقدة مستقرة مع المركبات الحيوية، مما يساعد في رفع مستوى تعبير المورثات) Gene Expression)، ويفتح مجالًا كبيرًا للتطبيقات المتعلقة بالعلاج المبني على المورثات[1].

4. جسيمات نانوية غير عضوية (Ceramic or Inorganic):

يتوقع أن تساهم الجسيمات النانوية غير العضوية في تحسين طرق إيصال الدواء، لسهولة تحضيرها والتحكم في شكلها وحجمها وتكيفها مع درجة الحرارة المحيطة بها، وقدرتها على حماية المركبات الحيوية المرتبطة بها من التغيرات التي يمكن أن يسببها تغير الرقم الهيدروجيني (pH)، كما أن هذه الجسيمات متوافقة مع الأنظمة الحيوية، ولها سمية ضعيفة جدًّا، ويمكن تعديل السطح الخارجي بمجموعات وظيفية مختلفة، مما يسمح بربطها مع مركبات حيوية تعمل على توصيلها إلى منطقة العلاج المحلية. وقد أظهرت بعض الدراسات الحديثة إمكانية استخدام جسيمات السليكا (Silica) متناهية الصغر في احتواء عقار مضاد للسرطان، قابل للتفاعل مع الضوء، يمكن تفعيله عند

(1) Jindol,v,r.etall: Carbon nanotubes production using arc ignition under magnetic field.j.nanotechnology& its application–2007–vol–2 no–1 (abstract).

وصوله لمكان الورم عن طريق تسليط الضوء بطول موجي محدد، مما يقلل الآثار السلبية للعقار على الأنسجة السليمة المجاورة[1].

5. المركبات العضوية (Organic compounds):

تلعب المركبات مثل المتشجرات (Dendrimers والحويصلات الدهنية Liposomes) الحيوية دورًا كبيرًا في إيصال الدواء، وتتميز هذه المركبات والأجسام بصلاحيتها لأن تعمل على إيصال الدواء، وذلك لأن حجمها في حدود مقياس النانو ومتوافقة مع الأنظمة الحيوية[2].

لهذه المركبات خصائص فريدة متعلقة بشكلها والقدرة على بناء النهايات الخارجية لربط المركبات بها، كما يمكن الاستفادة من تجويفها الداخلي لحمل الدواء وإيصاله إلى المنطقة المصابة، ولها القدرة على الذوبان في الماء والزيت في آن واحد، مما يمكنها من حمل المركبات الدوائية المختلفة الذوبان، ومن ثم إطلاقه بمعدل مناسب للعلاج، ويمكن تعديل سطح هذه الحويصلات بربطها بمركبات ذات خصائص

(1) Alberto Bianco, Kostas Kostarelos and Maurizio Prato. Applications of Carbon nanotubes in drug delivery. Current openion in Chemical Biology. 2005.

(2) T.C. Yih and M. Al–Fandi. Engineered Nanoparticles as precise drug delivery systems. Journal of Cellular Biochemistry. 2006.

مميزة، مما يساعد في انتقالها خلال الأوعية الدموية والوصول إلى المكان المراد إيصال الدواء إليه[1].

6. المستحلبات متناهية الصغر (Nano emulsions):

أظهرت دراسات حديثة إمكانية استخدام المستحلبات النانوية كنظام متعدد الوظائف لإيصال الدواء ومتابعته. تتكون هذه الأنظمة من حبيبات من الزيت في الماء مرتبطة مع مركبات (DTPA) لها القدرة على الاتصال بأيونات فلزية محددة، ويتم تحميل الدواء داخل هذه الأنظمة بالإضافة إلى أيونات جالينوم (+3GD) لتوفير خاصية المادة المتباينة للاستخدام مع جهاز التصوير بالرنين المغناطيسي، ومن ثم يمكن تتبع مراحل علاج الورم، والتخلص من الآثار الضارة للعلاج الكيميائي[2].

لا بد من التأكيد أن ما تم من أبحاث في مجال استخدام النانو تحمل وعودًا طيبة في طرق إيصال الدواء، إلا أنها في مراحلها الأولية، وتحتاج إلى وقت طويل حتى يتم التأكد من سلامتها وعدم إحداثها لمضاعفات جانبية في حال دخولها

(1) Sandip Tiwari, Yi–Meng Tan and Mansoor Amiji. Preparation and In Vitro Characterization of Multifunctional Nanoemulsions for Simultaneous MR Imaging and Targeted drug delivery. Journal of Biomedical Nanotechnology.2006.

(2) المرجع السابق نفسه.

جسم الإنسان. ويمكن تلخيص الفوائد التي ستضيفها تقنيات النانو في تطوير طرق إيصال الدواء فيما يلي:

1. القدرة على توجيه الدواء إلى المنطقة المصابة تحديدًا.
2. إيصال العلاج وإطلاقه حول المنطقة المصابة فقط دون التأثير على الأنسجة السليمة القريبة منها.
3. تقليل التسمم الناتج عن استخدام جرعات زائدة من الدواء دون الحاجة إلى ذلك.
4. التحكم في عملية إطلاق العلاج على فترات زمنية محددة داخل جسم الإنسان.
5. القدرة على الحركة وتجاوز الحواجز الحيوية.
6. إمكانية متابعة مراحل العلاج ومدى استجابة المنطقة المصابة له.
7. تقليل معاناة المرضى، والآلام المصاحبة لطرق إيصال الدواء.
8. تقليل تكاليف الدواء والاستفادة من طرق العلاج الحالية المتوفرة بتكلفة أقل.
9. إمكانية استخدام الدواء المتوفر حاليًا بعد تحسن طرق إيصاله، دون الحاجة إلى إنتاج أدوية جديدة.

وتمثل طرق إيصال الدواء النسبة الكبيرة من التطبيقات الطبية لتقنيات النانو، التي بدأت تظهر في مراحلها النهائية من التجربة، حيث يفوق تطورها تطور التطبيقات الأخرى لتقنيات النانو المتعلقة بالتشخيص، ويتوقع أن تنتشر بشكل أكبر في السنوات القليلة القادمة، وأن يكون لها تأثير كبير في علاج الأمراض الخطرة مثل السرطان.