Noutăți în nano-medicină

Romeo-Teodor Cristina

F.M.V. Timișoara

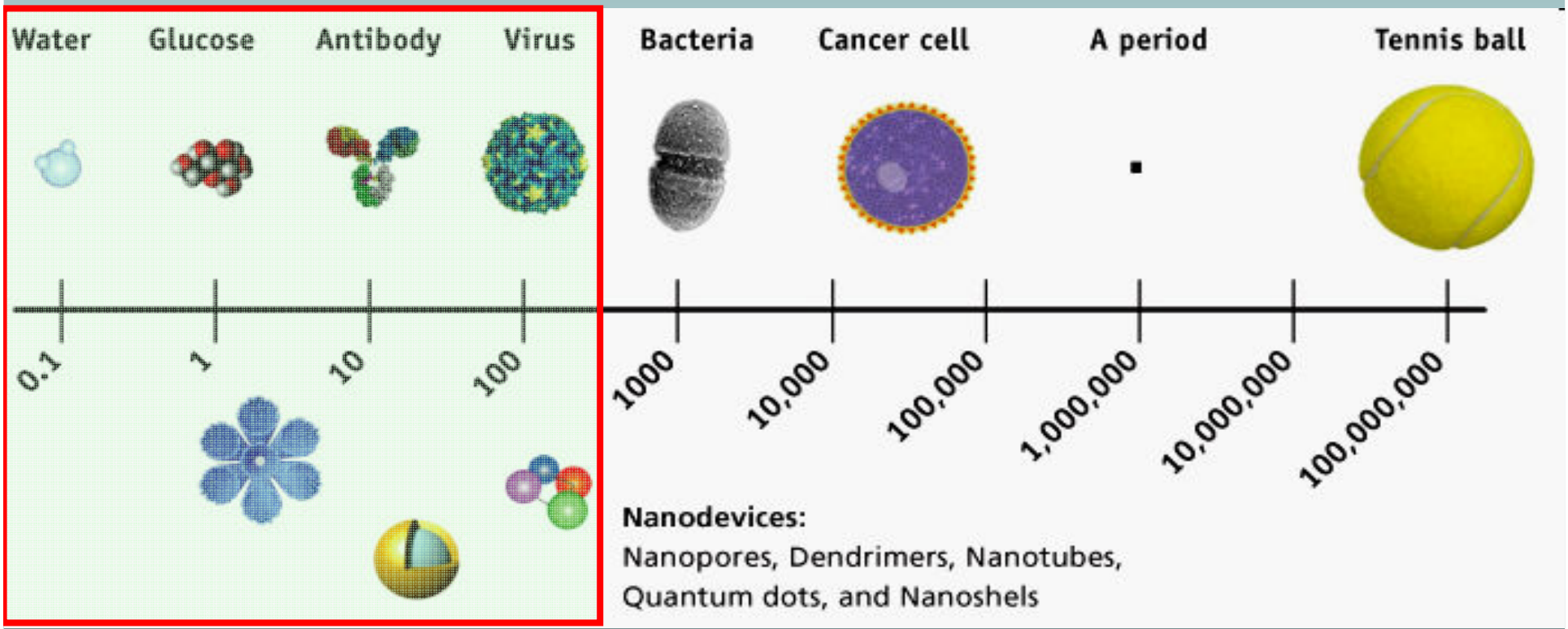
Disciplinele:
Farmacologie și Farmacie veterinară

Imaginea: http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_2004_Groups/Group04/tissues2.jpg

Preambul

Nanobiotehnologia

- Câmp nou de cercetrare, interfața dintre stiințele vieții și nanotehnologie, domeniu unde dimensiunile cu care se lucrează sunt cuprinse între: **1 nm** și **100 nm.**
- propune exploatarea calității biomoleculelor și a proceselor pe care le implică pentru dezvoltarea unor materiale sau dispozitive cu activitate certă în medicină.



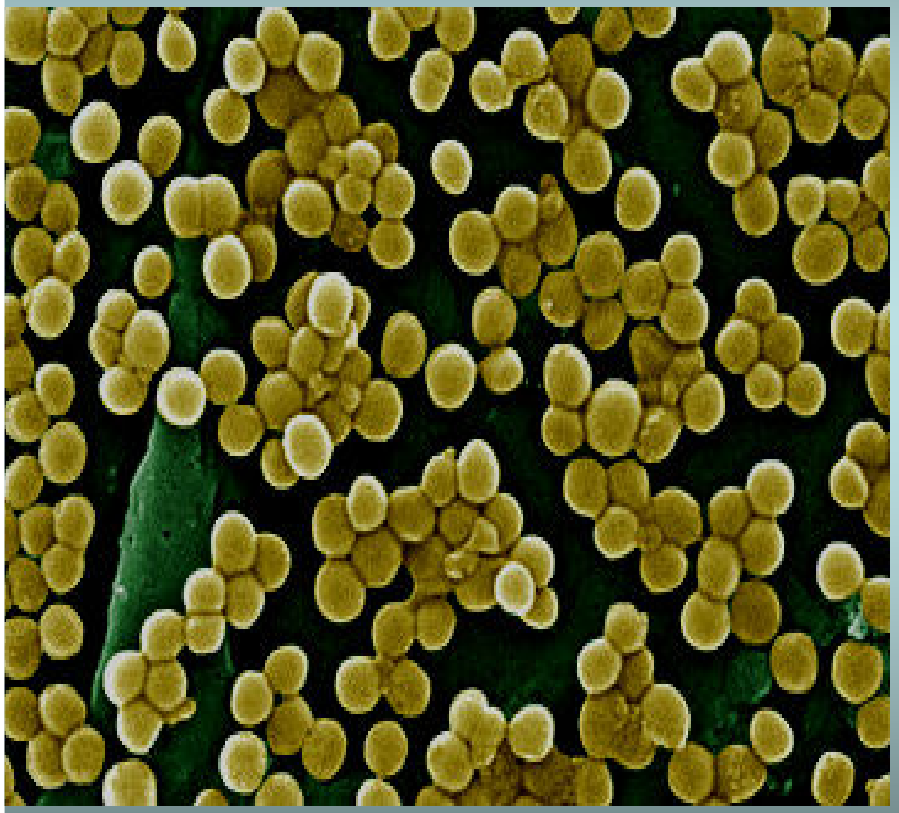
Sursa: www.fda.gov/consumer/ updates/nanotech072507.html

Medicamentele substanțe care, în general determină modificări favorabile în organism…

dar … pot de asemenea fi nocive datorită:

- **efectelor nedorite**
- **reziduurilor**
- **fenomenelor de rezistență ….**

Tulpini Methicillin-Rezistente de *Staphylococcus aureus* (MRSA) evidențiate prin Scanning Electron Micrograph (SEM)



Sursa: http://img.timeinc.net/time/daily/2007/0706/a_lantibiotics_0618.jpg

Mai mult de **70%** din bacteriile care determină infecții intra-spitalicești sunt rezistente la cel puțin un antibiotic:

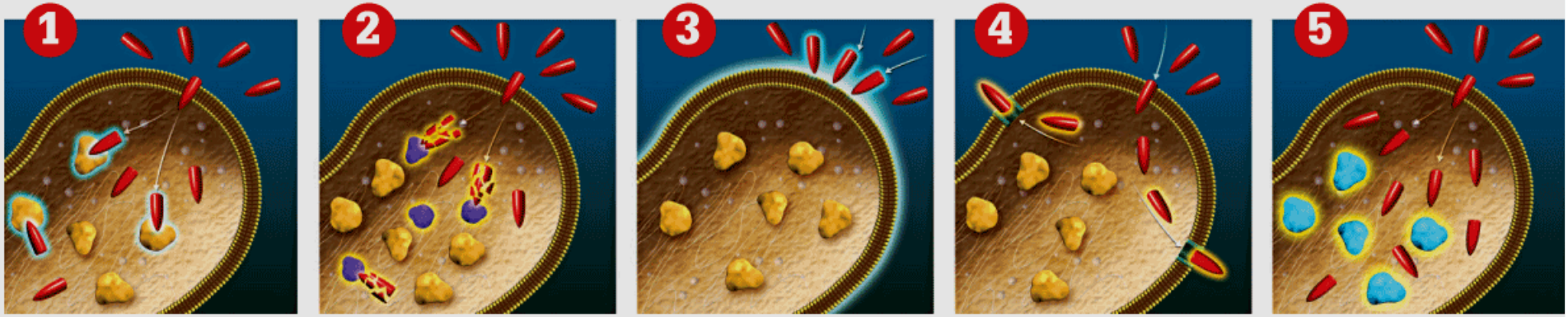
De exemplu:

Tulpinile *Staphylococcus aureus* Methicillin-Rezistente (MRSA) !

Un mecanism interesant descoperit recent este:

Ply Sly mechanism:

Medical Technology



How Bacteria Fight Back

Antibiotics kill bacteria by blocking necessary enzymes (see 1, above). But bacteria ply sly mechanisms for evading attack. They spew out enzymes to slice apart the antibiotic (2). They close off the cell wall to prevent penetration (3). They pump out the antibiotic before it can kill (4) or change the targeted enzyme to disable the drug (5). And they easily pass on the best tools to still other bugs.

Sursa: http://s3.amazonaws.com/readers/healthmad/2007/07/22/43701_0.jpg

Organismele care pot genera rezistență, posedă „forme de inteligență” așa că noile tipuri de medicamente trebuie să “identifice„ acele căi care le fac și mai ”inteligente„!

În acest context **nanotehnologia terapeutică** oferă caracteristici specifice care pot reduce **morbiditatea și mortalitatea:**

- ➢ terapie invazivă minimală
- ➢ funcții cu densitate înaltă
- ➢ concentrații în volume foarte mici

Definiția dată de către FDA sistemului de eliberare al farmaconilor este:

“...un produs destinat diagnosticului, tratamentului, prevenirii, sau diminuării unei boli sau a condițiilor ei de apariție“...

Primele aplicații ale nanobiotehnologiei

Au dau posibilitatea reformulării unor condiționări, considerate (pâna atunci) a fi:

- toxici antifungici,
- agenți anticancer etc.
în formule sigure și mult mai eficiente.

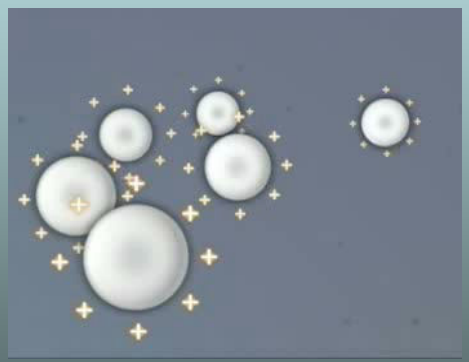
Nano-formulările **din prima generație** au inclus:

- nanoparticulele albumin-bound
- chelații (gadoliniu)
- particulele oxido-feroase
- nanoparticulele (argint, aur)
- restorativele (în stomatologie) și
- lipozomii (ca primi reprezentanți ai celei de a doua generații)

Și cercetările au demarat ...

Dintre numeroasele studii ”on the topic„ **fluidele magnetice** sunt considerate a fi printre primele aplicații verificate ale nanoștiințelor.

Un bun exemplu a fost folosirea cu succes al fluidelor magnetice în **SIDA:**



Limitările primelor sisteme de eliberare a medicamentelor

- biodisponibilizarea nesatisfăcătoare
- efectul limitat
- citotoxicitatea potențială
- tratamentele lungi și frecvente

Nanodispozitivele (sin. nanocarriers) au depășit aceste limitări.

Nanodispozitivele sunt capabile să:

- maximizeze activitatea terapeutică
- minimizeze efectele toxice secundare
- țintească celule specifice și nu țesuturile
- permită o mișcare ușoară de suprafață.

Numeroase grupări funcționale pot fi plasate pe nano-dispozitive pentru:

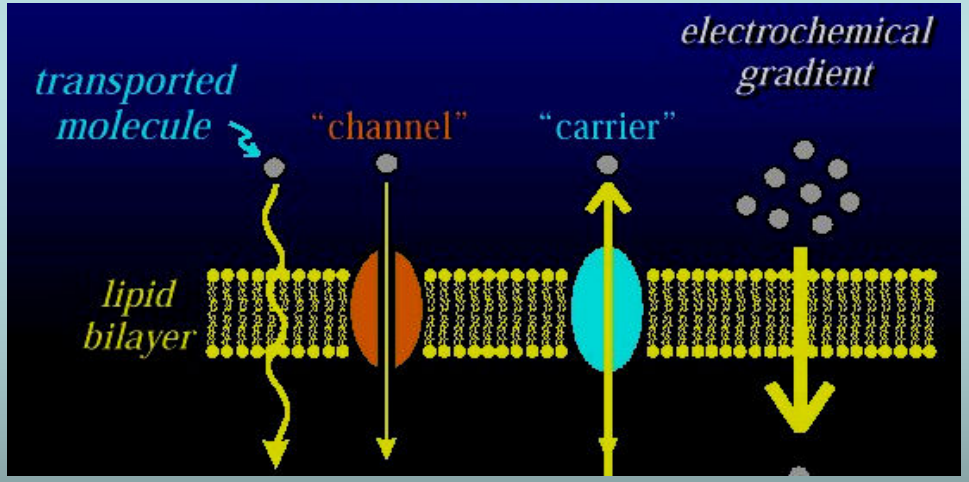
- a crește / decrește solubilitatea
- penetrația mai ușoară a membranelor celulare
- creșterea imuno-compatibilității
- favorizarea asimilării celulare
- stabilirea cu certitudine a destinatiei finale a farmaconului

A doua generație de nano-dispozitive

a devenit mult mai sofisticată datorită studiilor la nivel molecular acest fapt permițând nano-dispozitivelor să:

1. **țintească,**
2. **identifice,**
3. **elibereze precis substanța activă,**
4. **monitorizeze eficacitatea terapeutică în timp real.**

Mecanismele generale ale pasajului sunt cele cunoscute deja de la căile de distribuire a medicamentelor



Sursa: http://www.pharmacology2000.com/General/Introduction/chan_trans1.jpg

Prioritățile medicinei secolului XXI

Preocupări esențiale în medicina de azi:

Umană	Veterinară
Diabet ◄	► Procesul infectios
Cancer ◄	► Zoonozele
Atacul de cord ◄	► Disfuncția hormonală
Disfuncția hormonală ◄	► Diabetul la câine
Modularea SNC ◄	► Celulele Stem (os)
Celulele Stem ◄	► Supresia imună
Supresia imună ◄	► Monitoring
Alergie ◄	
Deficiețele ochiului ◄	
Angioplastia ◄	
Monitoring ◄	

Ce sunt biomaterialele?

Numeroase materiale posedă abilități în eliberarea medicamentelor.

Primele substanțe cunoscute au fost **polimerii** care inițial aveau utilizări non-biologice, dar au fost selectate și în medicină datorită unor proprietăți dezirabile,

de exemplu:

Tipul polimerului	Caracteristica principală
- Poliuretanii	- elasticitate
- Polisiloxanii	- abilități de izolare
- Polimetil-metacrilații	- rezistență și transparență
- Polivinil-alcoolii	- hidrofilie și rezistență
- Polietilenele	- duritate si lipsa gonflării
- Polivinil-pirolidonele	- suspensia

Un material de succes folosit ca material pentru nano-formulări trebuie să fie:

- ➢ inert chimic
- ➢ liber de impurități filtrabile
- ➢ cu îmbătranire minimă
- ➢ ușor procesabil
- ➢ cu structură adecvată

Materiale acceptate în prezent:

Poli
- hidroxi-etil-metacrilatul
- N-vinil-pirolidona
- metil-metacrilatul
- vinil-alcoolul
- acidul acrilic
- acril-amida
- etilen-co-vinil-acetatul
- etilenglicolul
- acidul metacrilic
- lactideele (PLA)
- glicolidele (PGA)
- lactid-co-glicolidele
- anhidridele
- ortoesterii

Factorii care pot influența biodegradarea polimerilor pot fi:

a. Specifici
b. Tehnologici
c. Medicali

Principalii **factori specifici** care afectează biodegradarea polimerilor sunt:

- structura chimică,
- compoziția chimică,
- prezența grupărilor ionice,
- prezența formațiunilor (sau lanțurilor defecte),
- greutatea moleculară sau distribuția greutății moleculare,
- morfologia (amorfă / semi cristalină, microstructura etc.),
- prezența compușilor cu greutate moleculară mică.

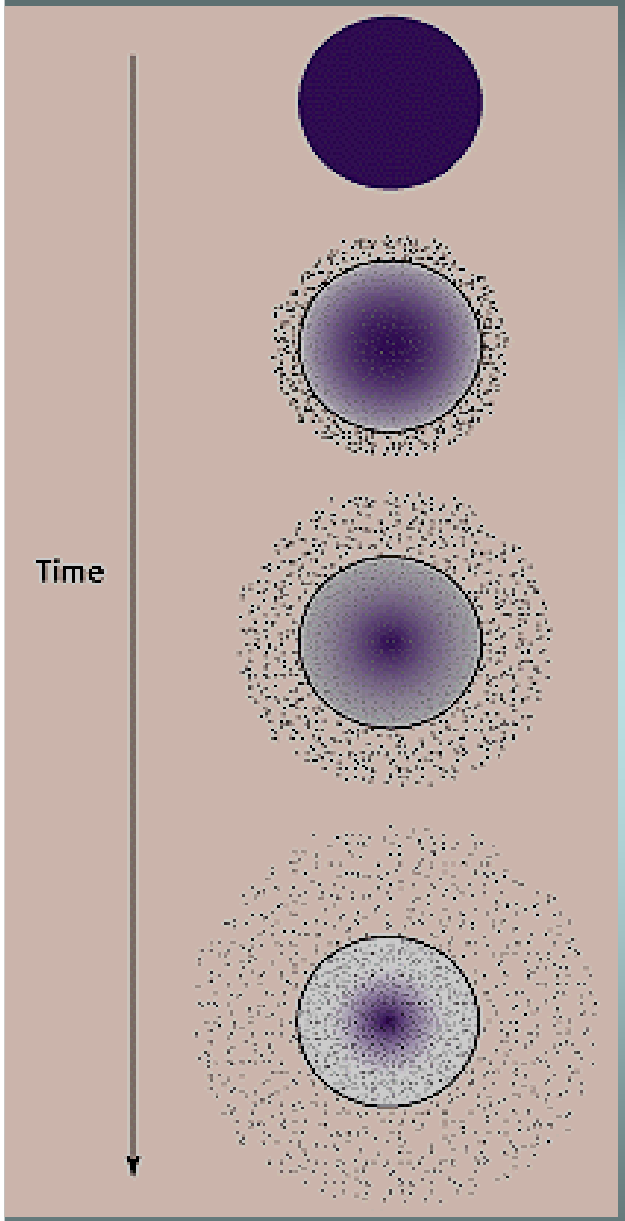
Factorii tehnologici:

- conditiile de prelucrare
- procesele termice
- procesele de sterilizare
- stocaj
- formă

Factorii medicali

- locul implantării
- compușii absorbiți și adsorbiți (apă, lipide, ioni etc.),
- factori fizico-chimici (schimb ionic, energie ionică, pH)
- factori fizici (schimbări de formă și mărime, variații ale coeficienților de difuziune, stres mecanic etc.),
- hidrolizele (enzime vs. apă).

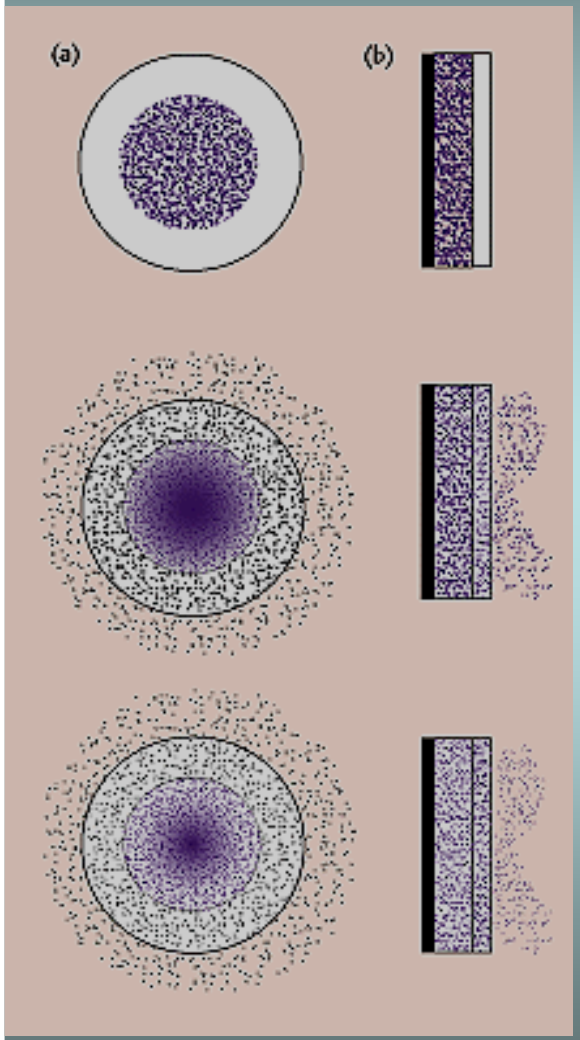
În cazul farmaconilor cunosc trei principii generale de eliberare:



1. Eliberarea medicamentelor de tip Matrix Drug Delivery System

- un polimer și o substanță activă amestecate întrun sistem omogen, denumit **matrix**,
- difuziunea survine când farmaconul trece din sistemul matrix în mediul extern,
- rata eliberării va decrește pe măsură ce farmaconul are o distanță tot mai mare de parcurs și, în consecință, are nevoie un timp mai lung de difuzare.

Sursa: http://www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/9711b34c.gif



2. Eliberarea farmaconului din dispozitive

tip rezervor:

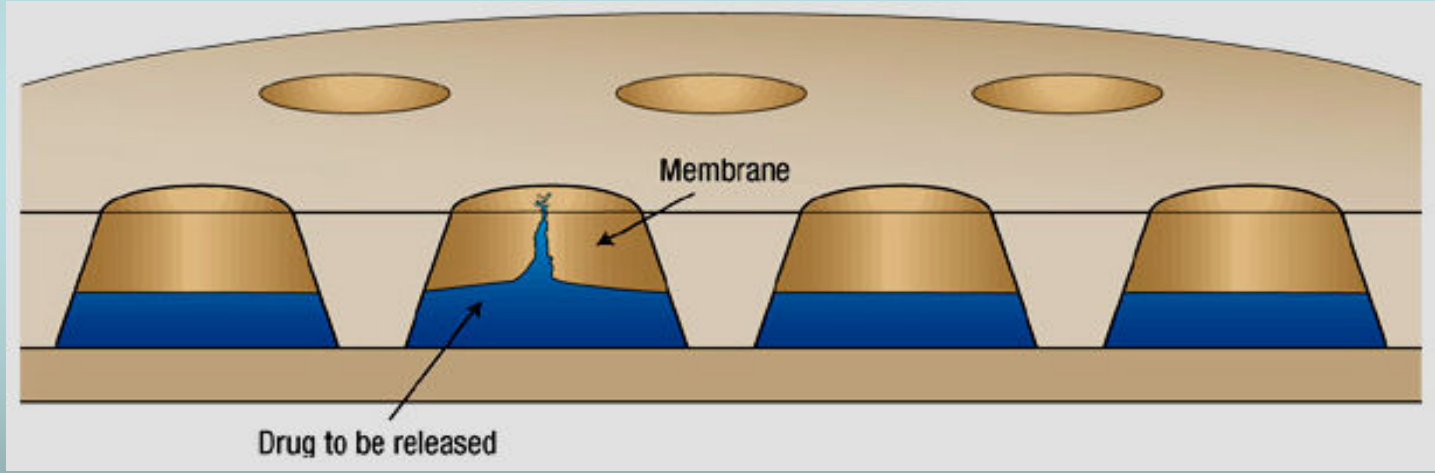
(a) sistemele tip implant sau orale

(b) sistemele transdermale

Rata de eliberare poate rămâne destul de constantă.

Acest dispozitiv este un rezervor cu o soluție diluantă a unui medicament solid, fie o soluție concentrată a unui medicament inglobat într-un polimer tip matrix înconjurat de un film sau o membrană de **tip rate - controlling.**

Sursa: http://www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/9711b34c.gif



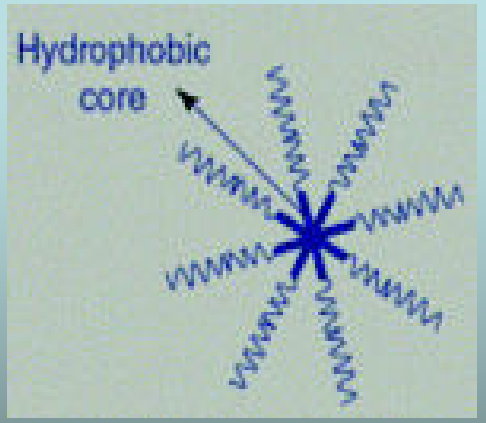
3. Microchipuri polimerice de eliberare controlată a medicamentelor

Tipurile de nanodispozitive

1. Micelele polimerice

Conglomerate sferice de molecule amfifilice, cu dimensiuni de la **50 nm la 220 nm.**

În general aceste micele encapsulează farmaconii liposolubili destinați administrărilor i.v.



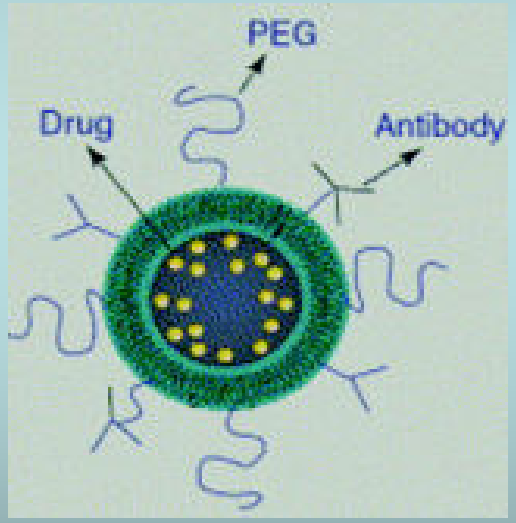
► În medii apoase moleculele formează o formațiune sferică compactă cu:
- **grupări hidrofobe spre interior și**
- **grupări hidrofilice spre exterior.**

► **În medii hidrofobe, poziționarea este inversă**

Sursa: http://s3.amazonaws.com/readers/healthmad/2007/07/22/43701_0.jpg

2. Lipozomii

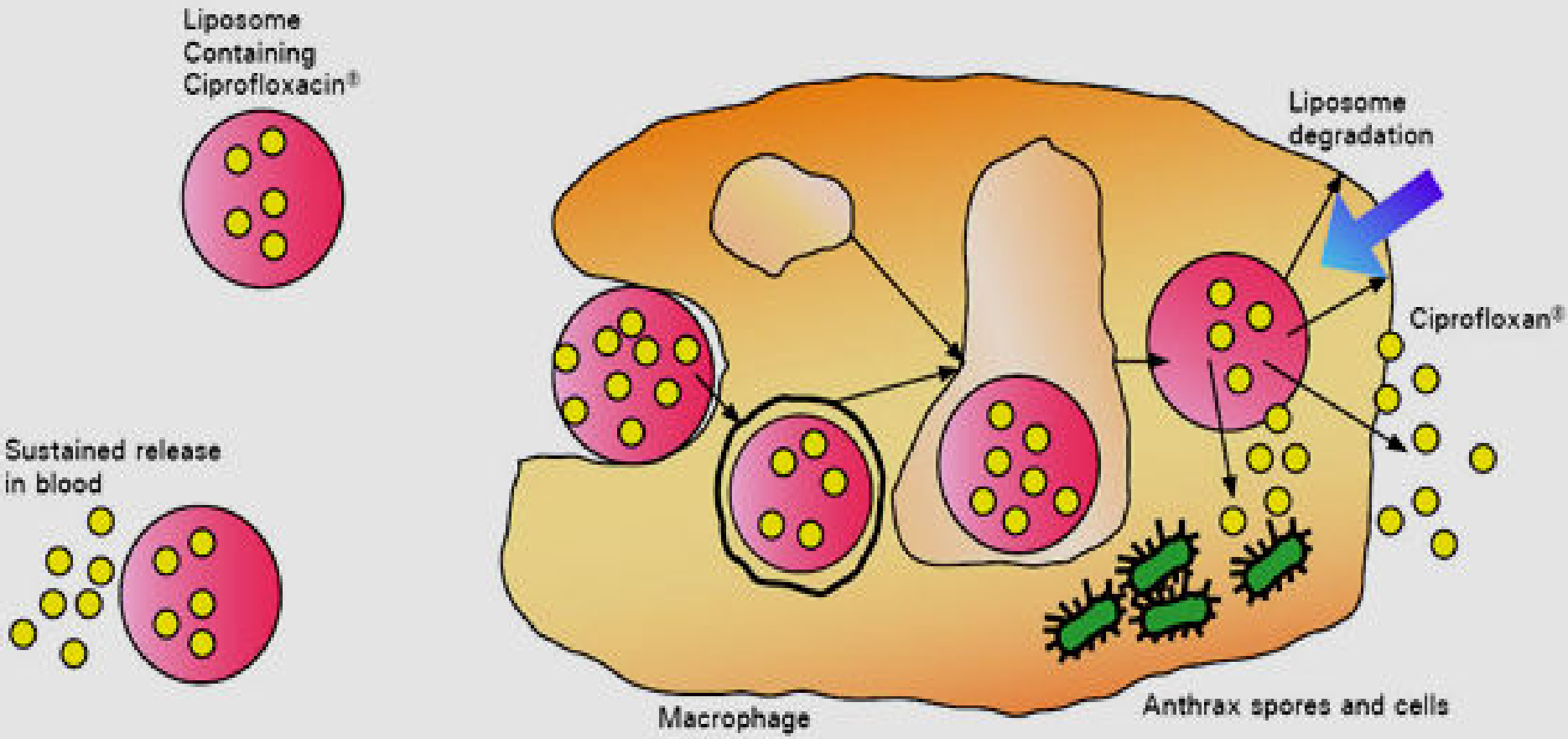
Sunt vezicule sferice incluse într-una sau mai multe structuri bilipidice care delimitează un nucleu apos.



- dispozitive cu activitate excelentă în protecția medicamentelor encapsulate de fenomenele de degradare timpurii
- pot imbunătăți solubilitatea celulară având multe aplicații medicale

Sursa: http://s3.amazonaws.com/readers/healthmad/2007/07/22/43701_0.jpg

Liposomes seek out and destroy anthrax



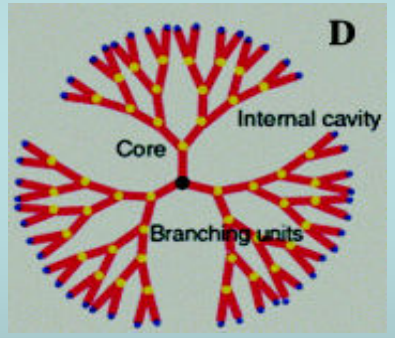
Sursa: http://s3.amazonaws.com/readers/healthmad/2007/07/22/43701_0.jpg

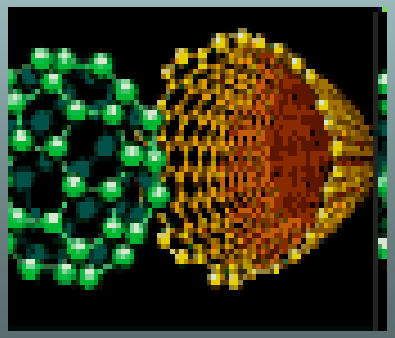
3. Dendrimerele

Sunt polimeri foarte ramificați de 5 la 20 nm cu structură 3-D care înconjură un nucleu central. Au mare flexibilitate oferind un mare potențial ca nano-dispozitive.

- sunt cele mai funcționale dintre toate nano-dispozitivele datorită ramificațiilor. Ele pot lega ușor **peste 100 grupări** terminale
- dendrimerele și-au dovedit utilitatea în:

  - targeting,
  - terapia tumorală,
  - înlăturarea resistenței la medicamente.





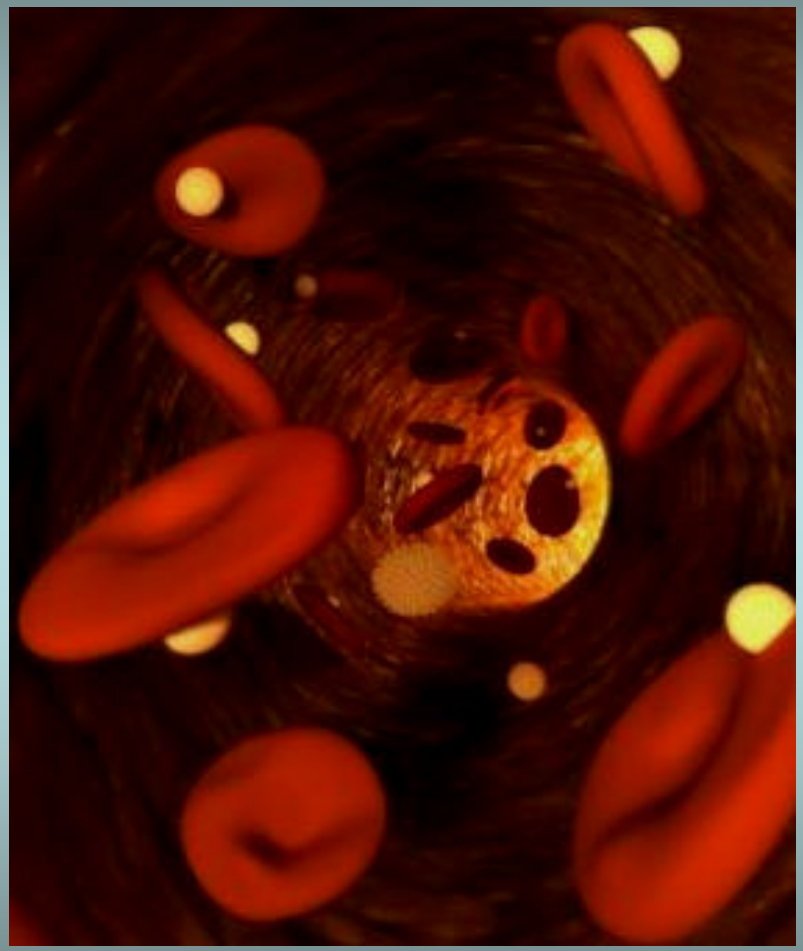
Dendrimerele sunt o alternativă viabilă si verificata în **terapia cancerului fiind obținute rezultate încurajatoare în testările pe culturi celulare și pe modelele experimentale animale.**

Cercetătorii au imaginat dendrimerele în veritabile dispozitive anti-cancer care pot îndeplini **cinci funcţii esenţiale având posibilitatea de a:**

1. **cupla la celulele canceroase,**
2. **semnaliza prin fluorescenţă locaţia mutaţiilor genetice,**
3. **releva forma tumorilor la radierea cu raze X,**
4. **transporta şi elibera farmaconii,**
5. **semnaliza moartea celulelor**

Câteva exemple

- Medicină umană



Cercetătorii Universității Santa Barbara California (UCSB) au demonstat faptul că nanoparticulele pot fi **atașate** celulelor roșii

Aparent, aceste nanoparticule pot sta atașate pe hematii pe toată perioada vieții acestora, **(adică în jur de 120 de zile)** și astfel să favorizeze terapia atacului de cord.

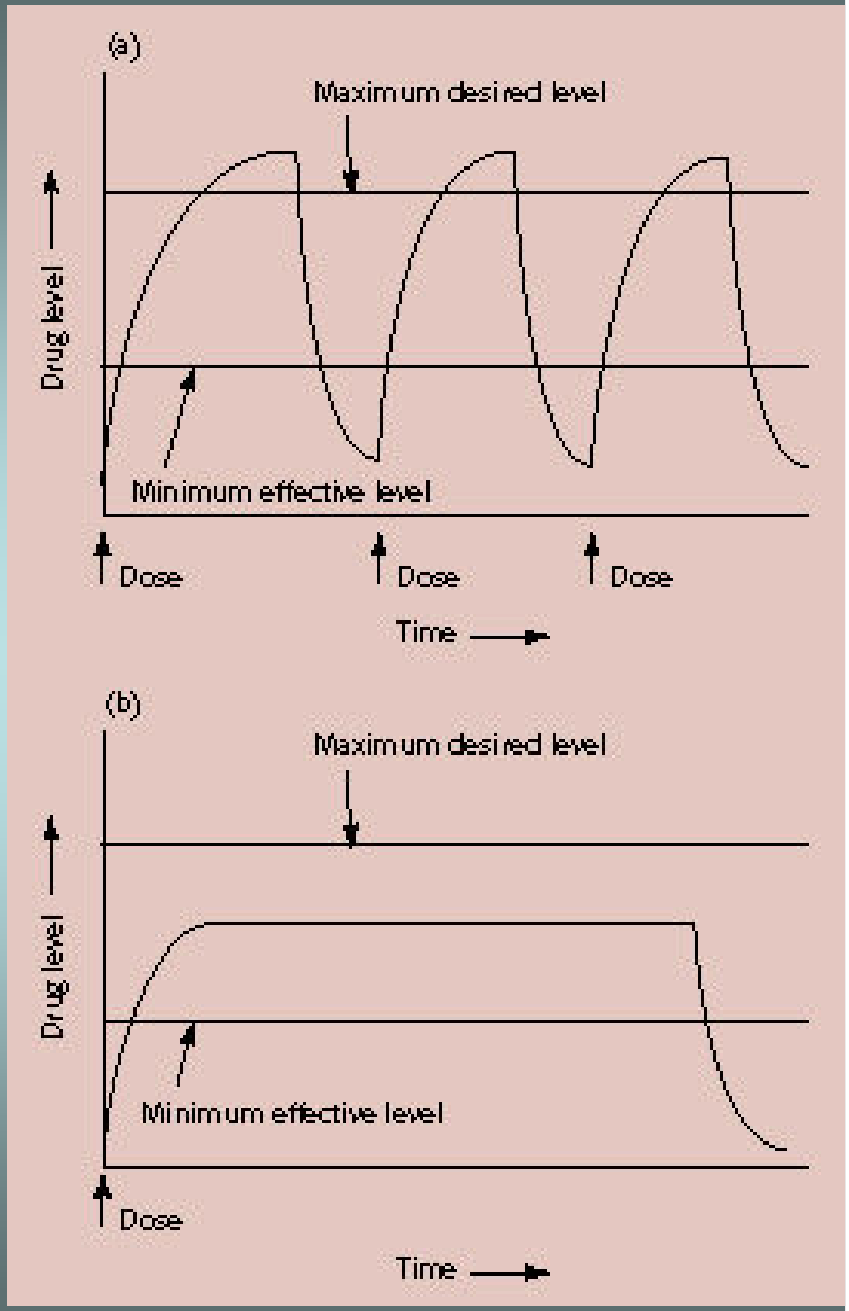
Sursa: http://blogs.zdnet.com/emergingtech/?m=200706

Avantajul principal:

Nivelul medicamentului din sânge

a) Dozare clasică

b) Dozare controlată



Sursa: http://www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/9711b34b.jpg

Imaginea particulelor folosite la transportul farmaconilor în intimitatea pulmonului

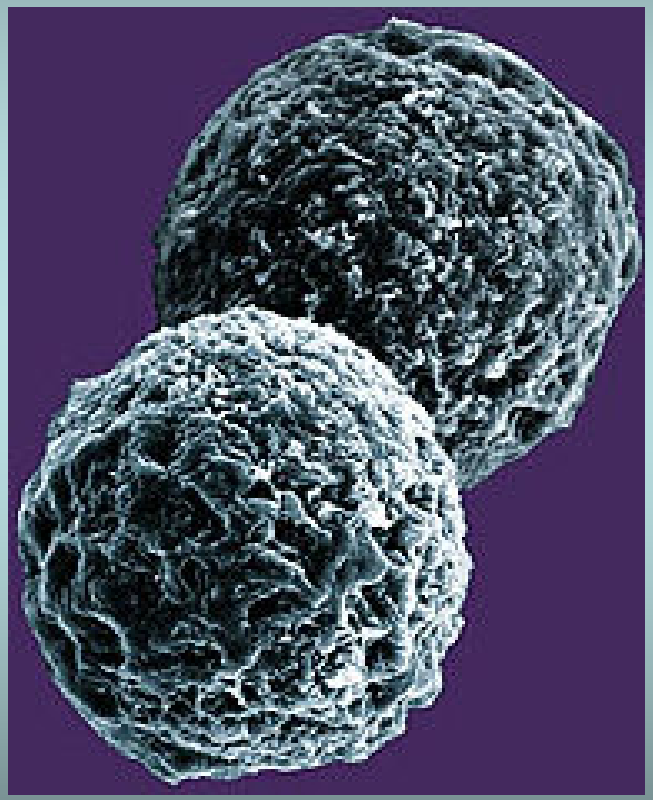
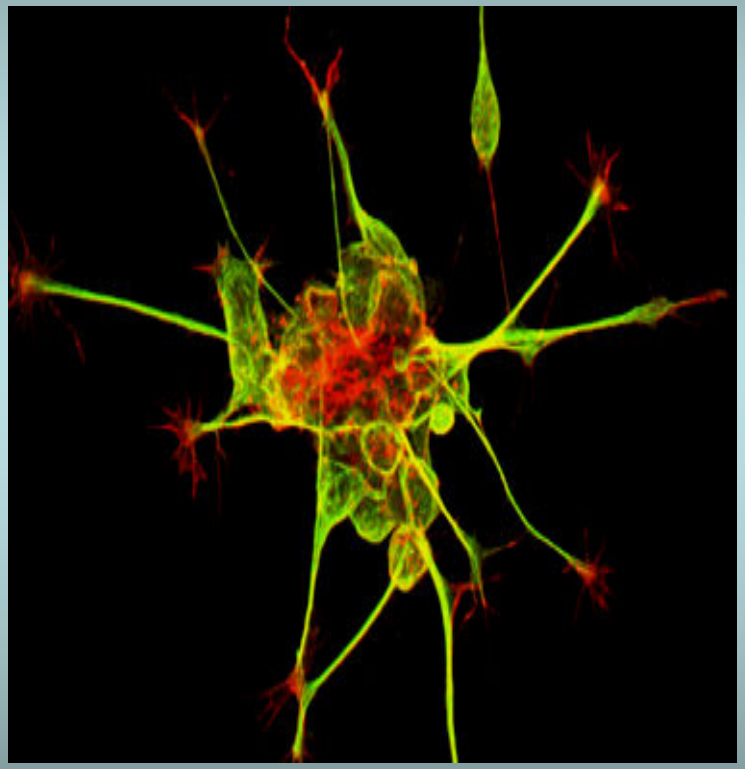


Foto: R. Langer, M.I.T., Cambridge (MA)

Cercetătorii de la Massachusetts Institute of Technology au identificat modalități de eliberare a medicamentelor atunci când aceasta nu este posibilă pe căile orală sau injectabilă clasice.



Cercetătorii de la Burnham Institute for Medical Research - La Jolla, CA au fost primii care au reușit să **convertească celulele stem în celule nervoase și să le implanteze la șoarece.**

Transplantul și acomodarea acestor celule a fost **un imens succes** mai ales că nu s-au întâlnit neajunsurile asociate transplantului celular, ca de exemplu proliferarea tumorală.

Sursa: http://www.medgadget.com/archives/img/45345wer.jpg

Retisert este primul implant intravitreal aprobat de către FDA pentru tratamentul uveitei non-infecțioase cronice posterioare.

Acest dispozitiv eliberează fluocinolonă inițial la o rată de **0,6 mcg./zi** în segmentul posterior al ochiului rată care scade după o săptămână la **0,3 - 0,4 mcg./zi** pentru o perioadă de **30 de luni.**

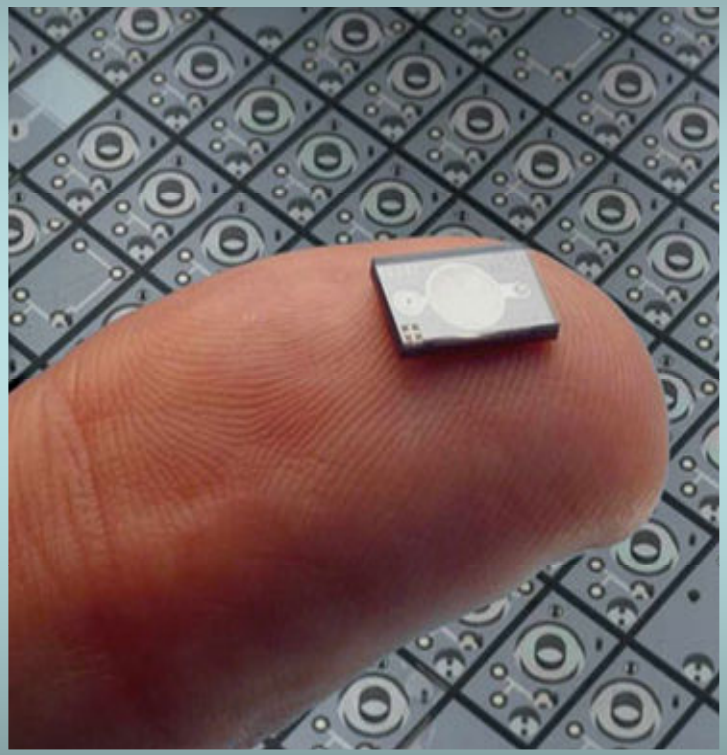
Sursa: http://s3.amazonaws.com/readers/healthmad/2007/07/22/43701_0.jpg

Medidur este un dispozitiv intravitreal injectabil non-erodabil cu rezultate certe în tratamentul edemului diabetic macular (EDM). La fel ca Retisert-ul, Medidur conține fluocinolonă.

EDM este cea mai întâlnită complicație a retinopatiei diabetice și cauza cea mai frecventă a pierderii vederii la om și animale.

Deosebit de Retisert, implantul Medidur este injectabil, eliberând o cantitate constantă de corticosteroid în spatele ochiului pentru perioade cuprinse între **18 și 36 luni.**

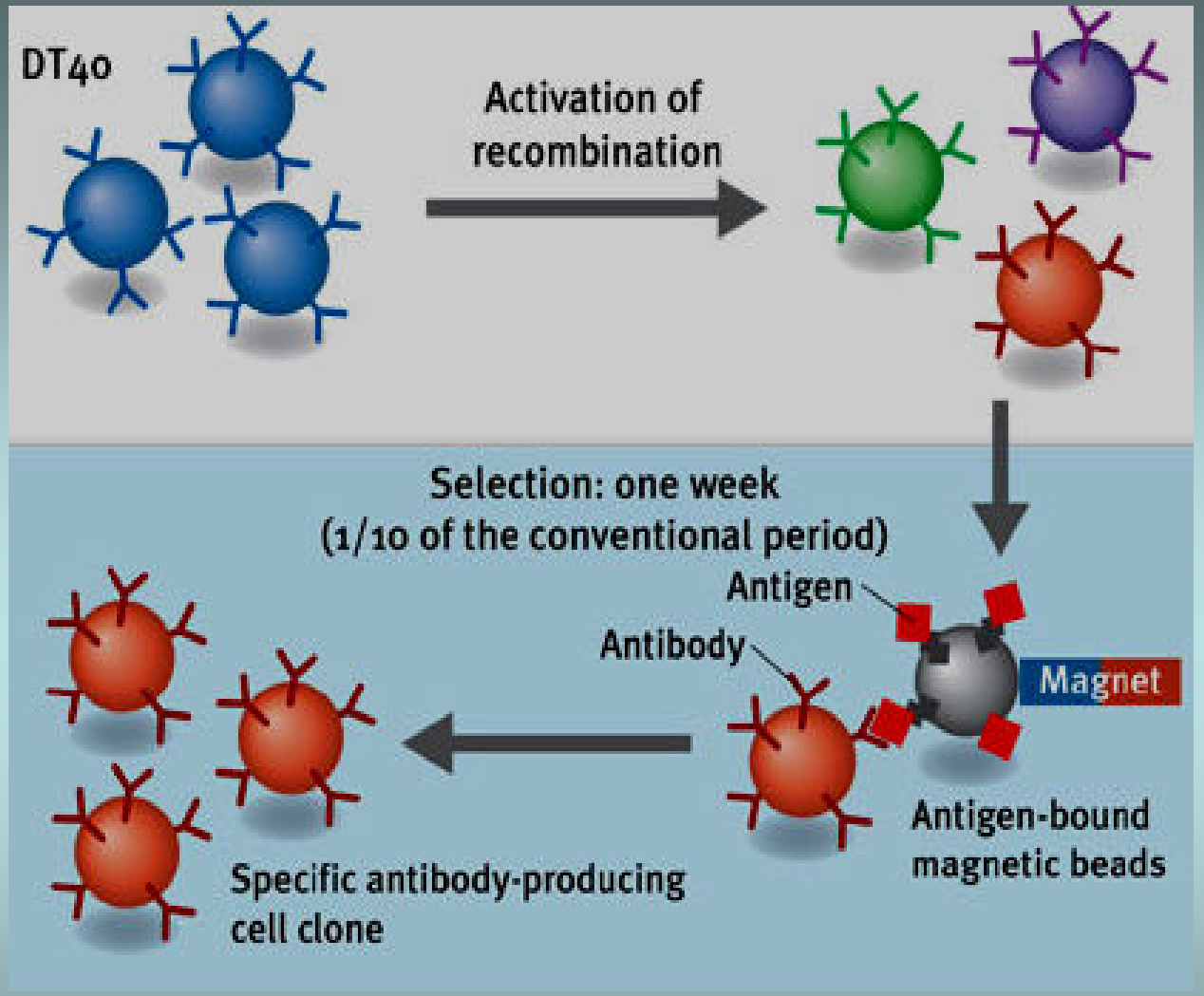
Sursa: www.health-news-blog.com.



Firma Debiotech din Lausanne, Elveția a produs prima pompă de insulină, o pompă volumetrică de membrană, cu o pereche de valve, integrate într-un chip.

Sursa: http://www.medgadget.com/archives/img/524deb1.jpg

Sursa:
www.rikenresearch.riken.jpg



Sistemul ADLib

Oferă o cale nouă de a produce anticorpi împotriva oricăror molecule biologice umane. Cu alte cuvinte ADLib system deschide calea aplicatiilor în domeniul produselor de diagnostic în vederea tratamentelor personalizate.

Valera's Hydron este un implant rezervor subcutanat non-degradabil folosit pentru suprimarea pubertății premature la fetițe.

Difuziunea medicamentelor se face prin micropori pentru perioade de **un an sau chiar mai mult**

Sursa: http://www.medgadget.com/archives/img/524deb1.jpg

și...

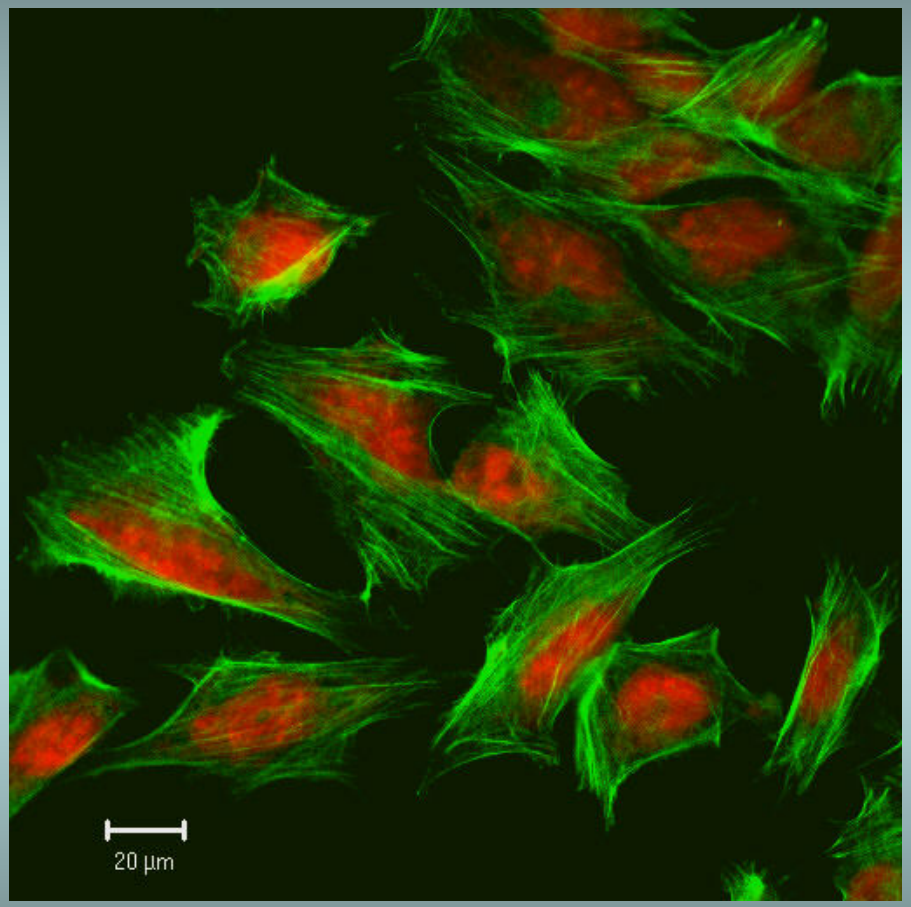
► exemple din medicina veterinară

The Smart - Pill

este un dispozitiv wireless care măsoară:

- temperatura
- parametrii sanguini
- pH-ul tractului digestiv

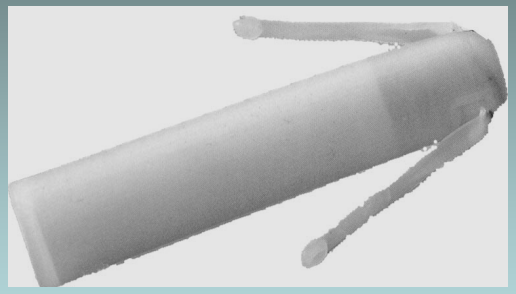
Sursa: http://media.knoxnews.com/kns/content/img/photos/2008/04/30/050108smartpill3_t220.jpg



Celulele
Osteoblast-Like Cells la șoarece

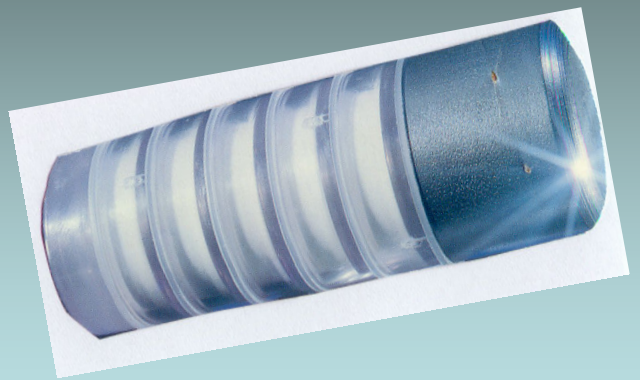
Sursa: www.eng.uwo.ca/research

Albendazole continuous slow release device



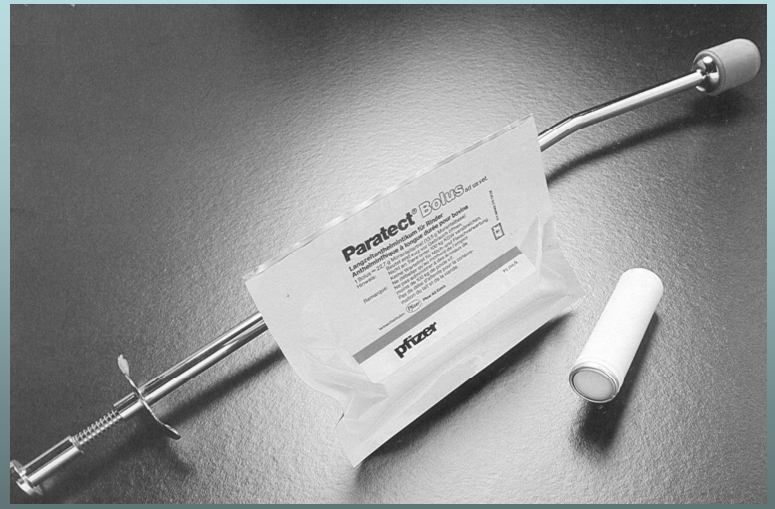
Proftril bolus (Smith Kline)

Oxfendazole continuous slow release device

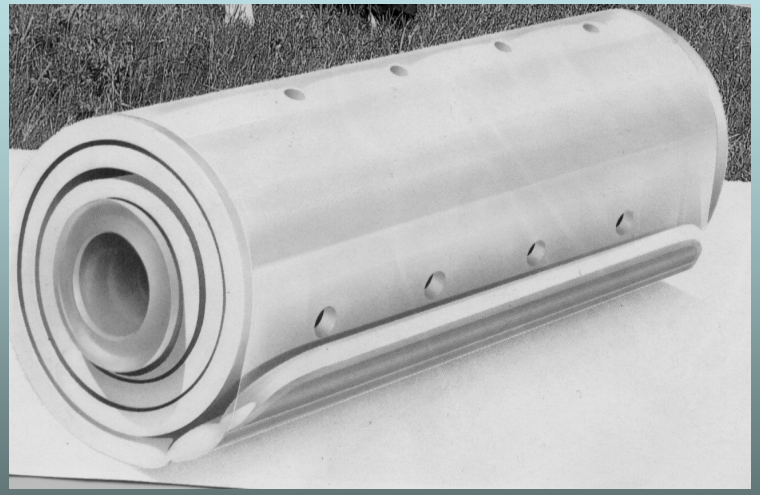


Synanthic multidose bolus (Pitman Moore)

Morantel tartrate contiuous slow release devices for



Paratect bolus (Pfizer)



Paratect flex (Pfizer)

Ivermectine
slow release bolus

Ivomec SR Bolus (Merial)

Fenbendazole
slow release bolus

Panacur Bolus (Hoechst Roussel)

Alte dispozitive:

- Enzec and Alzet- Osmotic-pump (MSD)
- Repidose (Autoworm)
- Intra Ruminal Pulse Release Electronic Device (I.R.P.R.E.D)
- Oxfendazole Pulsed Release Bolus)(Pitman Moore)

Dicural (Fort Dodge)

Difloxacin microcapsule palatabile

Prid (Sanofi)

Efa-Caps chats et chiens (Virbac)

și...

viitorul,

ne obligă,

să...

vedem...

mic...

foarte...

mic...

Deci:

nanotehnologia utilizează dispozitive cu dimensiuni foarte mici cuprinse între: **1,0 și 1,000 nm.**

Adică:

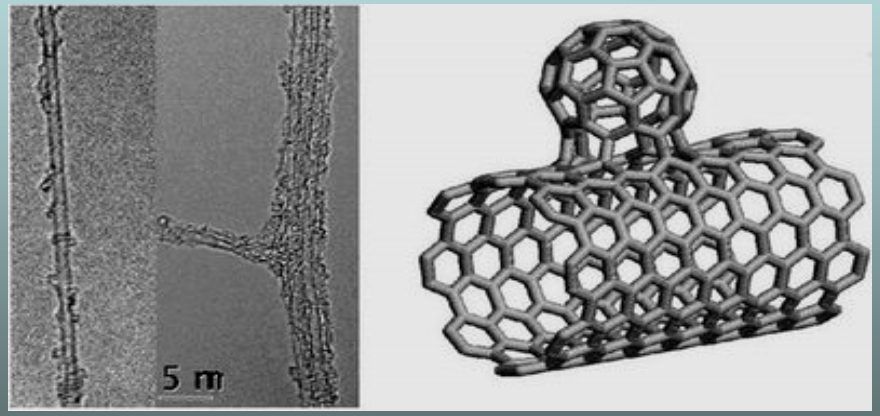
- ► un nanometru este 1/80,000 părți din grosimea firului de păr
- ► este lungimea a 10 atomi de hidrogen plasați în linie
- ► este mai puțin de o treime din înăltimea unei bucle de ADN

Noul val

1. Nanotubii (Nanotubes)

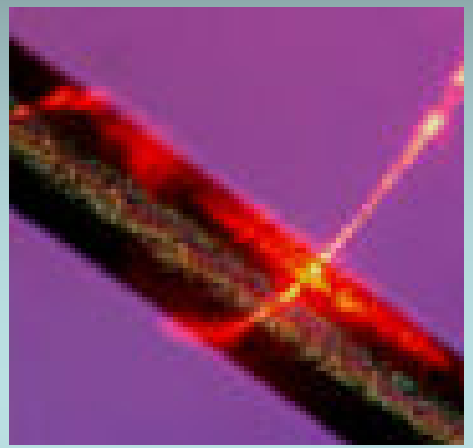
Cancerul a fost cheia studiului medical în nanotehnologie

Nanotubii pot reforma diagnosticul, tratamentul și prevenția cancerului



2. Nanofirele (Nanowires)

Nanofir luminos în jurul unui fir de păr

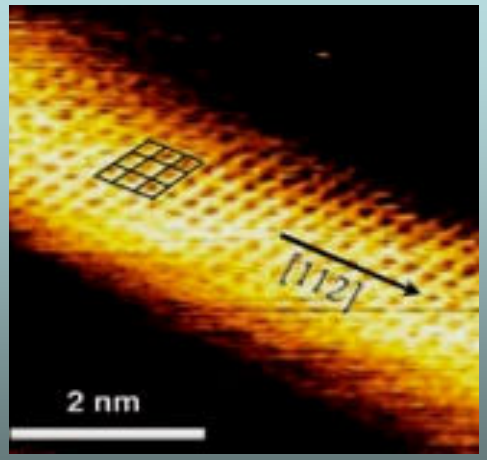


Sunt atât de mici încât pot fi implantate în corp permanent unde se comportă ca niște ”detectivi” care monitorizează continuu nivelurile moleculare.

Ele sunt extrem de subțiri fiind de **cinci ori mai mici** comparativ cu talia unui virus însă de câteva ori mai rezistent în comparație cu firul de paianjen!

Cercetătorii au creat nanofire cu armătură care cuplează la proteinele care indică prezența **cancerului de prostată** cu mult înaintea testelor clasice cunoscute.

Alte aplicații potentiale ale nanofirelor include de asemenea depistarea precoce a **proceselor maligne ovariene și de sân.**



3. Nanostructurile(Nanocantilever)

Nanostructurile sunt traverse ancorate doar la un capăt, care functionează ca **senzori** ideali pentru detectarea prezenței unor molecule extrem de mici în fludele biologice

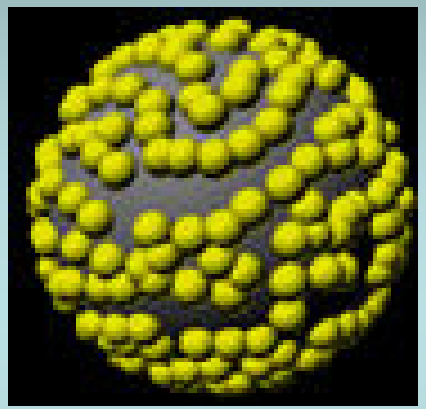
”Sita” din spatele nanostructurii este suprafața ochiului unei muște

4. Nanosferele (Nanoshells)

Sunt sfere de siliciu acoperite cu aur cărora li s-au atașat anticorpi pe suprafața lor oferindu-le posibilitatea de a **identifica** unele celule, inclusiv cele canceroase

Nanosferele au fost radiate I.R., ceea ce a determinat supraîncălzirea particulelor de aur ceea ce a determinat **distrugerea totală a celulelor tumorale** fără ca celulele sănătoase să fie afectate în vre-un fel

Nanosferele pot fi de asemenea umplute cu **polimeri cu conținut medicamentos** încălzirea lor determinând eliberarea unor cantități controlate farmaconi.

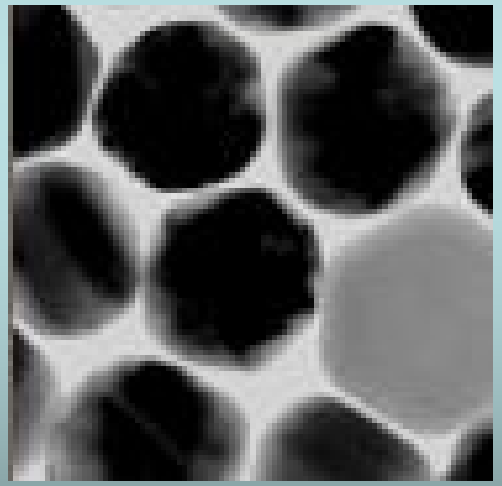


5. Nanoparticulele de aur

Folosirea particulelor de aur a fost folosită pentru **detectare ADN și ca protein markeri** în procesul oncologic, în cancerul de sân și cel de prostată.

Aceste nanoparticule pot **”vâna”** simultan sute de situri **canceroase.**

Testările efectuate în cancer au relevat faptul că nanoparticulele de aur sunt de peste un **million de ori mai sensibile în comparație** cu mijloacele convenționale de detecție.

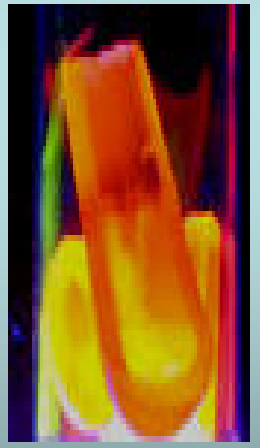


6. Nanoporii (Nanopores)

Sunt tuburi atât de înguste încât moleculele de ADN pot pasa prin ele câte **o secvență odată,** permițând astfel secvenționarea cu precizie a ADN-ului

Prin trecerea secvențelor AND prin **nanopori,** s-a reușit monitorizarea cu precizie a fiecării "litere", și deci, **descifrarea informației codate, inclusiv ale mutațiilor asociate cu cancerul**

Prin utilizarea nanoporilor la suprafața unei capsule farmaceutice care este doar un pic mai largă ca structura moleculară a medicamentului s-a realizat **controlul ratei difuziunii in corp a medicamentului.**



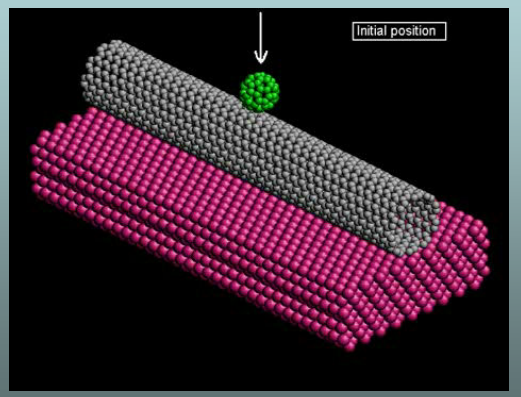
and finally….

7. Fulerenele

Sunt particule cristaline ale atomilor de carbon a căror arhitectură moleculară este aranjată intr-o structură foarte asemănătoare mingii de fotbal.

Această însușire este importantă în terapeutica cancerului.

De exemplu, în eliberarea particulelor ce conțin atomi radioactivi și unde fulerenele permit completa eliminare a radiațiilor din corp în cursul radioterapiei.



D’ont miss the point,

Knowing the identity you can see diversity

Vă multumesc pentru atenție!

http://tbn0.google.com/images?q=tbn:x5BeCr9wnEe7rM:http://www.wired.com/news/images/full/augmented1_f.jpg