

فهرست

فصل اول: فناوری نانو، رویکرد جهانی و جایگاه ایران
فصل دوم: آشنایی با نانوذرات و نانوساختارهای معروف
فصل سوم: کاربردهای نانوفناوری در پزشکی
فصل چهارم: کاربرد نانوفناوری در داروسازی و سامانه های دارورسانی
فصل پنجم : ژن رسانی در پزشکی توسط فناوری نانو.....
فصل ششم: سمیت و ایمنی زیستی نانوذرات
فصل هفتم: تجهیزات اندازه گیری و شناسایی در نانوتکنولوژی.....
منبع:

فصل اول: فناوری نانو، رویکرد جهانی و جایگاه ایران

واژه شناسی نانو

پیشوند «نانو»^۱، که از واژه یونانی «نانوس»^۲ به معنی کوتوله استخراج شده است در سال های اخیر به طور فزاینده ای در متون علمی مشاهده می شود.

تعریف فناوری نانو

نانومتر یک واحد طول در سیستم متریک است و بر یک میلیاردیم متر با یک هزارم میکرون دلالت دارد. در حالی که «میکرو» هر چیز کوچک شده را به یاد می آورد، «نانو» معمولاً به عنوان یک صفت برای توصیف اشیاء، سیستم ها یا پدیده ها با ویژگی های ناشی شده از ساختار نانومقیاس استفاده می شود. هر چند برخی نمونه های استثنا نیز وجود دارد؛ اما بیشتر خواص موجود نانو از سیستم هایی با اندازه ۱nm تا ۱۰۰nm نانومتر آغاز می شود.

تفاوت های عمده بین نانومواد و مواد توده ای^۳

دو عامل اساسی سبب می شود که نانومواد به طور قابل ملاحظه ای نسبت به مواد توده ای و معمول، متفاوت رفتار کنند: ۱- اثرات سطحی (کسری از اتم ها که در سطح هستند) و ۲- اثرات کوانتومی (اثرات محدود کننده کوانتومی در مواد دارای الکترون های غیرمستقر). این عوامل بر واکنش پذیری شیمیایی مواد و همچنین خواص مکانیکی، نوری، الکتریکی و مغناطیسی آنها اثر می گذارد.

نانوذرات در مقایسه با میکروذرات یا مواد توده ای دارای کسر بیشتری از اتم ها در سطح هستند. در نانوذره ها اتم هایی که در سطح قرار گرفته اند همسایه های کمتری دارند، در نتیجه با کوچکتر شدن اندازه ذره، انرژی اتصال اتم ها کمتر شده و نقطه ذوب کاهش می یابد. به عنوان مثال نقطه ذوب ذرات ۳nm طلا حدود 300°C کمتر از نقطه ذوب طلای توده ای است.

1 - Nano
2 - Nanos
3 - Bulk

فصل دوم: آشنایی با نانوذرات و نانوساختارهای معروف

اهداف فصل

در این فصل به خصوصیات ذرات و ساختارهای معروف و قابل استفاده در دارورسانی اشاره شده است.

مقدمه

در طول این فصل به بررسی تعدادی از ذرات، ساختارها و ابزارهای مورد استفاده در نانوفناوری پزشکی و کاربرد آنها پرداخته خواهد شد:

فولرین ها

فولرین ها^۱ ساختارهایی با اسکلت کربنی مزدوج هستند که غالباً به شکل ساختارهای کروی یا بیضوی توخالی هستند. این ساختارها معمولاً با استفاده از روش هایی مانند تبخیر گرافیت از طریق حرارت دهی مقاومتی [6,7]، احتراق هیدروکربن های ساده توسط شعله های غنی از سوخت [9,8] و تشعشع لیزر فرابنفش [11,10] تهیه می شوند.

لغت فولرین کل مجموعه مولکول های توخالی کربنی را که دارای ساختار پنج ضلعی و شش ضلعی اند، دربر می گیرد. تعداد اتم های کربن در این مولکول متغیر است. مشهورترین و پایدارترین ساختار فولرین حاوی ۶۰ اتم کربن است (فولرین C₆₀).

فولرین های کروی گاهی باکی بال^۲ نامیده می شوند. باکی بال ها از نظر فیزیکی مولکول هایی بسیار مقاوم هستند که قادرند فشارهای بسیار بالایی را تحمل نمایند، به طوری که پس از تحمل ۳۰۰۰ atm فشار به شکل اولیه خود بر می گردند. بر هم کنش های بین مولکول های باکی بال از طریق نیروهای بسیار ضعیف (نیروهای واندروالس) انجام می شود. این نیروها مشابه نیروهای نگهدارنده لایه های گرافیت هستند. این امر موجب می شود که باکی بال ها مانند گرافیت دارای قابلیت روان کنندگی باشند، هر چند این مولکول ها به دلیل چسبیدن به شکاف ها برای بسیاری از کاربردها بسیار کوچک اند. باکی بال های چند پوسته موسوم به نانوپایاها^۳، بزرگ تراند و قابلیت بیشتری برای استفاده به عنوان روان کننده دارند.

مواد مبتنی بر فولرین ها مصارف مهمی در قطعات فوتونیک دارند (فوتونیک معادل الکترونیک است، با این تفاوت که در آن از نور به جای الکتریسته استفاده می شود) فولرین ها در هنگام تابش نور تغییر خواص نوری بسیار وسیعی را از خود نشان می دهند و ممکن است که برای مصارف مخابراتی مناسب باشند. خواص نوری غیرخطی را می توان با افزایش یک یا چند اتم فلزی در بیرون یا درون قفس فولرین ها ارتقا داد. فولرین ها، همچنین در نابودی رادیکال های آزاد موثر در آسیب بافت های زنده مفیدند. لذا پیشنهاد شده است به منظور حفاظت از پوست از آنها در مواد آرایشی نیز استفاده شود. فولرین C₆₀ همچنین دارای خواص دارویی است. از فولرین ها برای داروسازی داروهای ضد ویروسی، باکتریایی، ضد سرطان، ضد اکسیدان و ضد مرگ سلولی استفاده می شود.

نانولوله های کربنی

نانولوله ها، صفحات لوله ای شکل حاصل از خودآرایی اتم ها هستند که ممکن است از ترکیبات آلی و یا معدنی ساخته شده باشند. بی گمان مشهورترین ساختار نانولوله ای، نانولوله های کربنی^۴ هستند که تقریباً یک صد برابر بیشتر از فولاد نیروی کشی را تحمل می کنند، هدایت گرمایی بیشتر از اکثر مواد شناخته شده دارند و هدایت الکتریکی شبیه به مس از خود نشان داده اند. نانولوله های کربنی از خم شدن صفحات گرافیکی به وجود می آیند. در واقع یک نانولوله کربنی یک سیلندر باریک و طویل از

¹ - Fullerenes

² - Bucky ball

³ - Nano-onion

⁴ - Carbon Nanotubes

گرافیت و متشکل از یک یا چند لایه از اتم های کربن است که کربن ها به صورت شبکه های شش ضلعی آرایش یافته و هر لایه با لایه مجاور خود با یک پیوند ضعیف و اندروالس در ارتباط است.

از نظر مقایسه ای در گرافیت و نانولوله های کربنی اتم ها هیبریداسیون SP^2 دارند و به صورت شش گوش در صفحات قرار گرفته اند. در حالی که اتم های کربن الماس هیبریداسیون SP^3 دارند و با پیوندهای بسیار قوی کووالان در فضای سه بعدی به هم متصل اند.

انواع نانولوله های کربنی

نحوه لوله شدن صفحات گرافیتی، باعث به وجود آمدن انواع نانولوله ها می شود. سه مدل اصلی آنها عبارتند از:

مدل دسته صندلی^۱ که در آن صفحات گرافیت در عرض، لوله می شوند (زاویه کایرال = 30°)، **مدل زیگزآگ^۲** که در آن صفحات گرافیت در طول، لوله می شوند (زاویه کایرال = 0°) و حالت کایرالیته که صفحات گرافیت از قطر، لوله می شوند و حالت بین دو مدل دیگر است. در این مدل زاویه بین صفر تا 30° درجه متغیر است.

نانولوله ها دارای حجم داخلی زیاد و سطح خارجی وسیعی هستند که به آسانی قابل عامل دار شدن^۳ هستند. این ابزار گرچه دارای خصوصیات بالقوه ای در زمینه کاربردهای درمانیست (از جمله در ژن رسانی)، ولی واکنش بدن نسبت به این ساختارها که نسبتاً سمی هستند ناشناخته است. در حال حاضر تحقیقات زیادی بر روی سمیت و زیست سازگاری آنها در حال انجام است ولی آنچه تاکنون مشخص شده است بیانگر آن است که نانولوله های کربنی از طریق مسیرهای استرس اکسیداتیو منجر به مرگ سلولی می شوند.

نانولیپوزوم ها

لیپوزوم ها^۴، سیستم های متحدالمرکز و احاطه شده به وسیله دو لایه فسفولیپیدی هستند که از طریق آب پوشی فسفولیپیدهای خشک شکل می گیرند.

نانولیپوزوم ها، همان لیپوزوم ها در ابعاد نانومتری می باشند که بر اساس اندازه و تعداد لایه های دو گانه به دو دسته اصلی تقسیم می شوند:

۱- وزیکول های چند لایه^۵: از چندین لایه فسفولیپیدی تشکیل شده اند، هر یک از لایه ها به وسیله فضای مائی از هم جدا می شوند. این دسته از لیپوزومها از نظر اندازه یکنواخت نبوده و قطری حدود $100-1000\text{nm}$ خواهند داشت.

۲- وزیکول های تک لایه^۶: از یک لایه فسفولیپیدی تشکیل شده اند. این دسته بر حسب اندازه به دو دسته وزیکول های کوچک تک لایه با قطری حدود 100nm و وزیکول های بزرگ تک لایه با قطری بزرگ تر از 100nm تقسیم می شوند.

خصوصیات آمفی فیلیک نانولیپوزوم ها، سهولت اصلاح سطح و خصوصیات زیست سازگاری خوب این نانوذرات سبب شده که از آنها برای افزایش زمان نیمه عمر پروتئین ها و پپتیدها در بدن استفاده شود. مولکول های دارویی بر اساس خصوصیات فیزیکوشیمیایی خود، بین فضای مائی (در مورد داروهای آب دوست) و یا درون شبکه دو لایه لیپیدی (در مورد داروهای آب گریز) کپسوله می شوند و با چسبیدن نانولیپوزوم ها به غشاهای سلولی (از طریق اندوسیتوز) به داخل سلول انتقال می یابند.

1 - Armchair

2 - Zigzag

3 - Functionalization

4 - Liposomes

5 - Multilamellar Vesicles

6 - Unilamellar vesicles

نانو میسل ها

میسلها نیز مانند لیپوزومها سیستمهایی بوده که از طریق آب پوشی مولکول های فسفولیپیدی (و یا سورفاکتانت) شکل می گیرند ولی برخلاف لیپوزومها فقط متشکل از یک تک لایه می باشند.

نانو میسلها همان سیستمهای میسلی هستند که اندازه هایی در حد نانومتر دارند و جهت انتقال دارو شدیداً مورد توجه قرار گرفته اند، از جمله خصوصیات این سیستم ها می توان به نفوذ سریع آنها به درون بافتهای بدن اشاره نمود. به طور کلی میسلها می توانند از طریق آب پوشی مولکول های آمفی فیلپیک^۱ (دو گانه دوست) شکل بگیرند، به شرطی که غلظت این مولکولها از حد بحرانی خود^۲ (CMC) بیشتر باشد.

در کنار میسلهای معمولی که فقط جهت حمل داروهای آب گریز استفاده می شوند، طراحی میسلهای معکوس امکان حمل داروهای آب دوست را فراهم می کنند. این میسلها با قرارگیری قسمت های آب دوست پلیمرهای آمفی فیل در فازهای روغنی تشکیل می شوند و جهت انتقال مولکولهای دارویی پروتئینی به صورت خوراکی موثر می باشند.

نانوذرات لیپیدی جامد (SLN)

نانوذرات لیپیدی جامد^۳، حامل های لیپیدی با پایه کلوئیدی و با اندازه های کمتر از میکرومتراند و برای اولین بار در سال ۱۹۹۰ برای مصارف درمانی برای جایگزینی لیپوزوم ها و امولسیون ها طراحی شدند. نانوذرات لیپیدی جامد از نظر ساختاری بین نانوامولسیون ها و نانوسوسپانسیون ها هستند به این ترتیب که قسمت مرکزی آنها را یک لیپید جامد تشکیل می دهد و در اطراف این لیپید لایه ای از سورفاکتانت وجود دارد. در نتیجه این نانوذرات در واقع «نانوسوسپانسیون های لیپیدی» یا «نانوامولسیون های با فاز داخلی جامد» هستند. SLNها عموماً ترکیبات زیست تخریب پذیرند و از این رو سمی بودن آنها در مقایسه با پلیمرها و نانوذرات سرامیکی کمتر است.

به طور کلی در سیستم های بیولوژیکی، SLNها نسبت به لیپوزوم ها پایدارترند، که این امر به علت خواص قسمت مرکزی این ذرات است که در دمای اتاق و دمای بدن به صورت جامد هستند. این تجمعات به علت حضور مقادیر زیادی سورفاکتانت در محیط سنتز، پایدار می شوند.

SLNها حاوی عوامل فارماکوکتیکی قابل کنترلی بوده و می توانند به سه شکل مختلف (یک ماتریکس هموزن، یک پوسته مملو از دارو و یا یک هسته مملو از دارو) سنتز شوند. این نانوذرات از طریق همگن سازی با فشار بالا، استفاده از میکروامولسیون ها و سایر روش های مشابه قابل تهیه هستند.

عوامل موثر بر آزادسازی دارو از این نانوذرات عبارتند از: مکان قرارگیری دارو در ذره، دمای مورد استفاده در فرآوری ذره، نوع لیپید و میزان سورفاکتانت استفاده شده در ترکیب. از این ذرات برای دارو رسانی تنفسی و خوراکی استفاده شده است.

نانوذرات فلزی

نانوذرات طلا

نانوذرات طلا^۴، ذرات فلزی طلا هستند که تا به حال کاربردهای جالب توجهی در پزشکی و داروسازی داشته اند. چندین استراتژی مختلف برای ساخت سوسپانسیون های کلوئیدی فلزی موجود است که روش استفاده از دو فاز مایع - مایع اولین بار در سال ۱۸۵۷ به وسیله فارادی شرح داده شد. وی یک نمک طلای محلول در آب را توسط فسفر در دی سولفید کربن احیا کرد و به یک سوسپانسیون ابی یا قوتی رنگ شامل ذرات طلای کلوئیدی دست یافت.

¹ - Amphiphilic molecule

² - Critical micelles concentration

³ - Solid lipid nanoparticles

⁴ - Gold nanoparticles

با اتصال ذراتی مانند DNA به نانوذرات طلا، رنگ محلول کلوئیدی از قرمز به سمت آبی میل کرده و از این طریق یک روش حساس برای تشخیص چنین بیومولکول‌هایی به دست می‌آید.

نانوذرات نقره

نقره ماده‌ای است که در طول زندگی بشر همواره به عنوان یک آنتی‌باکتریال مطرح بوده است، به طوری که از ظروف نقره‌ای برای نگهداری آب و شیر و در جنگ‌ها از آن برای باند پیچی زخم‌ها استفاده می‌شده است. امروزه کاربرد آن به شدت افزایش یافته و برای مثال ناسا از آن برای پاکسازی هوای شاتل فضایی استفاده می‌کند. آزمایش‌های اخیر نشان می‌دهد که نانوذرات نقره بیش از ۶۵۰ نوع میکروب، باکتری و ویروس را از بین می‌برند.

از کاربردهای نانوذرات نقره در زمینه پزشکی می‌توان به استفاده از این ذرات برای درمان زخم‌های عفونی اشاره کرد. از سولفادiazین نقره برای درمان جراحات سوختگی نیز استفاده شده است.

نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری^۱ غالباً زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیرند و به عنوان یک ابزار ممتاز برای دارورسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. همچنین این ذرات دارای پتانسیل خوبی برای اصلاح سطح توسط عوامل شیمیایی هستند و برای اتصال و حمل بسیاری از عوامل درمانی مناسب‌اند. نانوذرات پلیمری در ژن‌درمانی نیز قابل استفاده هستند. این پوشش‌های پلیمری علاوه بر محافظت داروها و یا عوامل ژنی در برابر تخریب، امکان رهایش کنترل شده این عوامل را با انجام تمهیداتی ممکن می‌سازند.

پلیمرهای به کار رفته در نانوذرات مورد استفاده در پزشکی می‌توانند از جنس پلی‌لاکتیک اسید (PLA)، پلی‌گلیکولیک اسید (PGA)، کopolymer پلی‌لاکتیک و گلیکولیک اسید (PLGA)، پلی‌الکیل سیانواکریلات (PACA)، پلی‌اتیل متااکریلات (PMMA)، پلی‌بوتیل سیانو اکریلات (PBCA)، کتیوزان، ژلاتین و سایر پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر باشند.

از سطح چنین نانوذراتی می‌توان برای دارورسانی هدفمند با اتصال عوامل شیمیایی خاص استفاده کرد. به طوری که ورود این ذرات را فقط در سلولهای بافت هدف ممکن سازد. این ذرات پلیمری به علت خصوصیات زیست‌تخریب‌پذیری خود جهت دارورسانی در بیماری‌های مزمن نسبت به نانوذرات معدنی بیشتر مورد توجه قرار می‌گیرند.

دندریمرها

دندریمرها^۲ یا درخت‌سان‌ها مولکول‌های صنایع شاخه‌دار با اندازه‌های نانو هستند که به عنوان ابزار درمانی هوشمند مورد استفاده قرار می‌گیرند. به عنوان مثال با تغییر داربست ساختمانی این مولکول‌ها و هدف‌گیری آنها بر علیه نشانگرهای خاصی در سلول‌های سرطانی، می‌توان از این مولکول‌های هوشمند برای تخریب سلول‌های سرطانی استفاده کرد. با هدفمند کردن این دندریمرها بر علیه یک پروتئین خاص در بدن، امکان تشخیص انواع بیماری‌های گوناگون فراهم می‌شود و یا با هدف‌گیری دندریمرها بر علیه پروتئین‌ها یا نشانگرهای خاص در سلول‌های آغشته به ویروس و یا عفونت‌های انگلی می‌توان از این ابزار جهت از بین بردن این سلول‌ها نیز بهره گرفت.

دندریمرها مولکول‌های بزرگ با پایه پلیمری‌اند، که از واحدهای مونومری و یا الیگومری تشکیل می‌شوند. حفره درون یک دندریمر، حالت درختچه‌ای مانند آن، سهولت تهیه و اصلاح ساختار دندریمر و همچنین قابلیت کنترل اندازه ذره‌ای توانایی بالقوه زیادی را برای استفاده از این نانوذرات در دارورسانی فراهم می‌سازد.

¹ - Polymeric nanoparticles

² - Dendrimers

نانوپوسته ها

نانوپوسته ها^۱ پوسته های مسطحی اند که برای داروسازی از آنها استفاده می شود. نانوپوسته های طلا از مشهورترین ساختارهای نانوپوسته ای هستند. نانوپوسته های طلا شامل دو قسمت اصلی اند: یک هسته دی الکتریک (مثل سیلیکا) که به وسیله لایه بسیار نازکی (با ضخامت نانومتری) از کلوئید طلا پوشیده شده است. تغییر اندازه نسبی هسته و لایه کلوئیدی خارجی باعث تغییر در خصوصیات اپتیکی نانوپوسته می شود. این نانوپوسته متناسب با ساختار خود مقاومت الکتریکی خاصی را در مقابل نور لیزر از خود نشان می دهد. در حقیقت نانوپوسته های طلا می توانند به طور خاص طوری ساخته شوند که یک طول موج خاص را جذب یا پراکنده نمایند.

در نحوه استفاده از این ابزار در دارورسانی، پس از طراحی یک سیستم ضد سرطانی خاص - که علیه سلول های خاصی نیز هدفمند شده اند - و تزریق آن به بدن، این نانوذرات در نزدیکی سلول های سرطانی انباشته شده، و سپس نور لیزر با اشعه نزدیک IR اعمال می شود. این نانوپوسته ها که مانند پوسته پلیمری یک داروی ضد سرطان را احاطه کرده اند به طور اختصاصی قادر به جذب اشعه IR هستند و با ذوب شدن پلیمر سبب رهایی داروی انباشته شده در محل موردنظر می شوند.

از این ابزار برای درمان بیماری دیابت نیز می توان استفاده کرد، به این صورت که هورمون انسولین احاطه شده به وسیله نانوپوسته، به زیر پوست بدن شخص بیمار تزریق می شود و سپس با تاباندن لیزر به سطح پوست بیمار، نانوپوسته ها شروع به ترشح هورمون انسولین می کنند و بنابراین با استفاده از این وسیله می توان با تابش در هر ساعتی از شبانه روز ترشح هورمون انسولین را در بدن افراد دیابتی تنظیم کرد. چنین ابزاری ممکن است ماه ها بدون آنکه مشکلی ایجاد نمایند در بدن شخص بیمار باقی بماند.

برای اطلاع از نحوه دریافت جزوات کامل با شماره های زیر تماس حاصل فرمایید.

۰۲۱-۶۶۹۰۲۰۶۱-۶۶۹۰۲۰۳۸-۰۹۳۷۲۲۲۳۷۵۶

خرید اینترنتی:

Shop.nokhbegaan.ir

¹ - Nanoshells