

نافیزیک، نانو داروها

نانتوکسیکولوژی

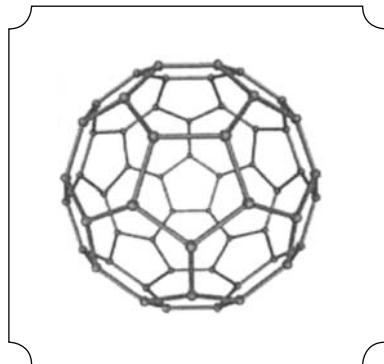
هاله ثمینی

کارشناس ارشد فیزیک، واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی

خلاصه

در این مقاله، ابتدا نیم نگاهی به نانوفیزیک و نحوه فعالیت آزمایشگاه‌های نانوفیزیک و نانولوله‌ها و اهمیت آن‌ها در نانوتکنولوژی انداخته و سپس به بررسی نانوذرات و نانوداروها پرداخته شده است. نانوتکنولوژی یا به صورت مخفف Nanotech عبارت از مطالعه مواد در مقیاس اتمی و ملکولی است و به طور کلی در نانوتکنولوژی به بررسی ساختارهایی به اندازه ۱ تا ۱۰۰ نانومتر پرداخته می‌شود. نانوتکنولوژی می‌تواند قادر به وجود آوردن مواد جدید و دستگاه‌های جدید با کاربردهای متنوع مثلاً در پزشکی، الکترونیک و تولید انرژی باشد. از طرف دیگر، نانوتکنولوژی مثل هر تکنولوژی دیگر می‌تواند از لحاظ ایجاد سمیت و آلودگی محیط مهم باشد که در این مقاله تحت عنوان نانو توکسیکولوژی به بررسی این مورد پرداخته شده است.

واژگان کلیدی: نانوفیزیک، نانوداروها، نانوذرات، نانوتیوب‌های کربن، سلول‌های پایه نشان‌دار شده با نانوذرات، نانوژل‌ها، نانو توکسیکولوژی



شکل ۱- Buckminsterfullerene که به نام فولرین توبی شکل (Buckyball) نیز نامیده می‌شود نماینده ساختارهای کربن موسم به فولرین است که اعضای این گروه در نانوتکنولوژی اهمیت زیادی دارند.

نانوفیزیک مجهزی وجود دارد که محتوی کورس‌های نانوفیزیک آن‌ها در یک کتاب درسی به نام «پایه‌های نانوتکنولوژی» به چاپ رسیده است. چندین سال است که تحقیقات زیادی نیز برای دسترسی به سیستم‌های ملکولی آلی که مناسب برای کاربردهای الکترونیک فوتونیک و اپتیکال باشد انجام گرفته که کشف نانوتیوب‌های کربن (Carbon nanotubes) قدمی در این مسیر بوده است. نانولوله‌ها از اکتشافات مهم نانوتکنولوژی هستند. کربن با برقرار کردن پیوند با خود یک سری صفحات دو لبه نیرومند تشکیل می‌دهد که قادر به لوله شدن هستند. فولرین در سال ۱۹۸۵ توسط Curl کشف شد و چند سال بعد (۱۹۹۱) نانولوله‌های کربن کشف شدند (شکل ۱).

کشف فولرین‌ها باعث توسعه و پیدایش آلتوروب‌های جدید کربن شد که قبلاً از این آلتوروب‌ها گرافیت، الماس، کربن آمورف و زغال

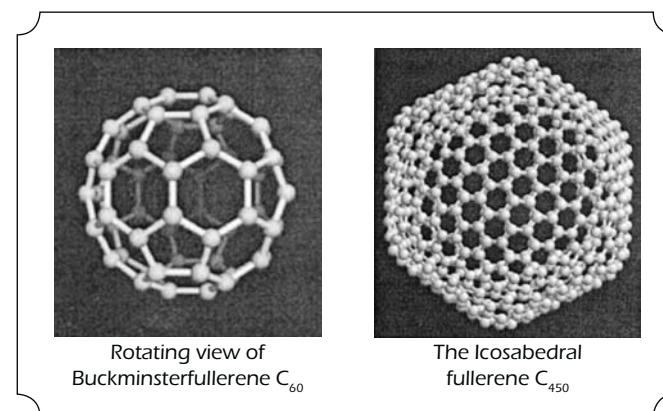
■ نانوفیزیک (Nanophysics)

نانوفیزیک شاخه جدیدی از فیزیک است که ساختارهای با ابعاد در محدوده نانومتر یا پدیده‌هایی که در نانوثانیه‌ها (Nanoseconds) رخ می‌دهند را بررسی می‌کند. امروزه در بعضی از دانشگاه‌ها آزمایشگاه یا مرکز نانوفیزیک دایر شده است. به عنوان مثال، در دانشگاه Maryland (Center for Nanophysics and Advanced Materials: CNAM) دایر شده که محققان در آن جا روی موضوعاتی مثل بررسی مواد جدید با خواص فیزیکی جدید برای طراحی دستگاه‌های الکترونیکی جدید کار می‌کنند تا از یافته‌های خود برای اصول جدید فیزیکی استفاده کنند. در حال تربیت کردن دانشجویان Postgraduate و محققان Undergraduate است که آموزش‌های در سطح عالی را پشت سر می‌گذارند تا در آینده علم و تکنولوژی سرآمد باشند. آزمایشگاه‌های نانوفیزیک با به کارگیری تکنیک‌های تجربی جدید در حال بررسی خواص فیزیکی موادی هستند که اهداف برای Nanoscale size یا سایز نانومقیاس هستند که این اهداف فقط کمی بزرگتر از اتم‌های عناصر می‌باشند. یکی از اهداف آزمایشگاه‌های نانوفیزیک دانشگاه Purdue (اسکنینگ) است و تاکنون تعدادی میکروسکوپ‌های Scanning probe و Scanning force Scanning tunneling ساخته‌اند که این دستگاه چشم‌هایی هستند که اجازه به مطالعه اهداف با مقیاس نانومتر (Nonometer-Scale objects) می‌دهند. در دانشگاه Monash در استرالیا، آزمایشگاه

■ نانومواد و نانوداروها (Nanomaterials & Nanodrugs)

با وجود صدها نانوداروی در حال بررسی نانوتکنولوژی توانایی ایجاد دگرگونی در درمان‌های دارویی را داشته و فرستهایی را برای موقفیت‌های بالینی و تجارتی دارد. نانوداروهای مقدم Bioengineering فراورده‌هایی برای درمان سرطان، بیماری‌های قلب و عروق، بی‌حسی‌کننده‌ها و بیماری‌های وابسته به سن بوده و به عنوان نسل جدید درمان‌های دارویی جای خود را در بازار جهانی، سلامتی و صنعت باز خواهند کرد. در سایه نانوتکنولوژی که به صورت تکنولوژی با اهداف نانومتر (10^{-9} متر) تعریف شده تعداد زیادی مواد و محصولات تولید شده که تغییراتی در خواص فیزیکی آن‌ها داده شده است. به عنوان مثال نانوذرات (Nanoparticles) این مزیت را دارند که نسبت مساحت سطح آن‌ها به حجم، حلالت هدایت الکتریکی و گرما و فعالیت کاتالیتیک سطحی به طور چشمگیری افزایش یافته است.

شناخته شده بود. Buckyballs (نانوتیوب‌های توپی شکل) و Buckytubes (نانوتیوب‌های استوانه‌ای شکل) به خاطر شیمی منحصر به خود و کاربردهای تکنولوژی آن‌ها به ویژه در الکترونیک مثل ساخت قطعات ذخیره‌ساز اطلاعات با مقیاس نانو و نانوتکنولوژی در سطح وسیعی مورد بررسی می‌باشند. کاربردهای مختلف برای نانوتیوب‌ها استفاده از آن‌ها در ساخت پروب‌ها، قطعات نیمه رسانای نانومتری حس‌گرها و کامپوزیت‌های قوی و رسانای می‌باشد. یکی از کاربردهای نانولوله‌ها استفاده از آن‌ها در نمک‌زدایی از آب‌های شور است که از لحاظ اقتصادی باصرفت‌تر از روش‌های مرسوم می‌باشد. در مورد خصوصیت کششی نانولوله‌ها باید گفت که نانوتیوب‌های تک (Single-Walled nano-tubes) SWNT، جداره یا استحکام کششی برابر ۴۵ میلیون پاسکال است در حالی که آلیاژ‌های فولاد در کشش دو میلیون پاسکال می‌شکنند. شکل ۲ حالت چرخان Icosahedral و Buckminster fullerene C₆₀ fulleren C₅₄₀ را نشان می‌دهد.



شکل ۲ - حالت چرخان فولرین توپی C60 و فولرین ایکوزاهدرال C540

تحویل دارو به سلول‌های ویژه در بدن قدم بزرگی را برداشته است که با این روش دارو فقط به ناحیه آرزوی رسیده و بنابراین، با مصرف دوز کم، هزینه درمان و آسیب به بافت‌های سالم کاهش می‌یابد. سودمندی این نوع تحویل دارو (Drug delivery) شامل رسیدن هدفمند دارو به ناحیه‌ای از بدن و آزادشدن موققیت آمیز دارو می‌باشد. ذرات در مقیاس نانو، فراهم‌زیستی تحویل دارو را اصلاح می‌کند. این سیستم‌های تحویل دهنده دارو دارای نانوذرات به ابعاد ۵ تا ۲۰۰ نانومتر هستند که امکان ترکیب شدن آن‌ها با سیستم‌های بیولوژیکی در سطح ملکولی را فراهم می‌کند و مزایای متعدد مثل کاهش سرعت کلیرنس دارو، تغییر در دست کاری دارو توسط بدن، عبور داروهای از غشا سلولی و تنظیم آزادشدن دارو را اعطای می‌کند. از نانوذرات مختلف می‌توان نانوذرات معدنی مثل فلزات، اکسیدهای فلزی و سولفیدهای فلزی، نانوذرات پلیمریک مثل ژلاتین‌ها، کیتوزان، پلی‌استیک اسید و پلی‌گلیکولیک اسید، دندریمرها (Dendrimers) لیپوزوم‌ها، نانوکریستال‌ها و نانوتیوب‌ها را نام برد. نانوتکنولوژی در زمینه تشخیص، پیش‌بینی و درمان هدفمند سرطان نقش به سزاگی داشته است. در زمینه درمان سرطان، فراوردهای ساخته شده دو هدف یعنی رسیدن انتخابی به یک هدف و کارایی بهتر تحویل دارو را دارند. برای کم کردن آسیب به بافت‌های نرم‌ال، داروهای خدسرطان به آنتی‌بادی‌های منوکلونال (MAbs) متصل و مصرف می‌شوند که این مجموعه بالطبع به آنتی‌زن‌ها یا گیرندهای اختصاصی که انحصاراً روی سطح سلول‌های تومور وجود دارند، متصل

وقتی نانوذرات در ساختار Bulk material قرار می‌گیرند می‌توانند خواص مکانیکی آن‌ها مثل سختی و قابلیت انعطاف (Elasticity) را شدیداً تحت تاثیر قرار دهند. به عنوان مثال پلی‌مرهای قدیمی می‌توانند با نانوذرات تجدید حیات پیدا کرده و تولید مواد جدیدی کنند و جایگزین‌های سبک (Light weight replacements) برای فلزات شوند که این مواد ضمん سبک بودن، پایداری بیشتر و کارآیی بهتر خواهد داشت. در شاخه‌های مختلف از خواص انحصاری نانومواد بهره‌برداری شده است. به عنوان مثال مواد حاجب برای Cell imaging و مواد درمانی برای درمان سرطان به کار می‌روند. ابعاد نانوذرات برابر با ابعاد آنتی‌بادی‌ها، گیرندهای دارویی، اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها بوده و با توجه به زیاد بودن سطح نسبت به حجم آن‌ها، ابزارهای خوبی برای نشان دادن (Imaging) و درمان می‌باشند. اصطلاحات مختلف مثل نانوتکنولوژی بیومدیکال، نانوبیوتکنولوژی و نانومدیسین برای توضیح این حوزه همیرید به کار رفته‌اند. اندازه نانومواد مشابه اندازه اکثر ملکول‌های بیولوژیکی است و لذا نانومواد می‌توانند در خارج از بدن و نیز در داخل بدن کاربرد داشته باشند. به عنوان مثال نانوذرات مغناطیسی (Magnetic nanoparticles) که به آنتی‌بادی‌های مناسب متصل می‌شوند برای نشان دار کردن ملکول‌ها، ساختارها و میکرواورگانیسم‌های ویژه به کار می‌روند. همچنین نانوذرات طلا که به سگمان‌های DNA خضمیمه می‌شود می‌تواند برای بررسی توالی (سکوانس) ژنتیکی در یک نمونه به کار رود. نانوتکنولوژی با استفاده از نانوذرات، برای

استفاده قرار می‌گیرند. وارد شدن نانوذرات به داخل سلول‌های پایه تاثیر قابل توجهی روی جنبه‌های گوناگون فعالیت سلول‌های دارد. امروزه از نانوژل‌ها با استفاده از نانوذرات پلیمریک نیز برای تحویل دارو استفاده می‌شود. به عنوان مثال، بی‌حسی کننده‌های موضعی امروزه به صورت نانوژل برای ایجاد بی‌حسی موضعی ساخته شده‌اند. بی‌حس کننده‌های موضعی از داروهایی هستند که برای بی‌درد کردن از آن‌ها استفاده می‌شود ولی با توجه به این که ملکول‌های آن‌ها کوچک است می‌توانند به آسانی از محلی به کار رفته‌اند دور شده و بنابراین، اثر ضددردی آن‌ها محدود و اثر درمانی آن‌ها کوتاه بوده ولی سمیت سیستمیک آن‌ها به علت وارد شدن به خون و بالارفتمند غلظت پلاسمایی آن‌ها زیاد می‌باشد. امروزه این عیوبها با وارد کردن این داروها در سیستم‌های تحویل دارو اصلاح شده است و احتمالاً نانوژل‌ها بهترین کاندید برای این مورد است زیرا که موقع تزریق کمتر درد را ایجاد کرده و در ضمن کنترل بهتری برای آزاد کردن دارو اعمال می‌کند و در نتیجه اثر بی‌حس کننده‌گی دارو طولانی‌تر و سمیت سیستمیک دارو کمتر می‌شود. یکی از راههای سنتز نانوژل، پلیمریزاسیون منومرها در یک محیط غیریکنواخت نانومقیاس می‌باشد.

■ نانوتoksیکولوژی (Nanotoxicology)

نانوتoksیکولوژی عبارت از مطالعه سمیت نانومواد است. این مواد به خاطر مساحت سطح زیاد و اثرات کوانتوم سایز خود در مقایسه با مواد مشابه خواص انحصاری دارند. نانوتoksیکولوژی شاخه‌ای از Bionanoscience است که درباره سمیت نانومواد

خواهد شد. انواع مختلف داروهای ضدسرطان مثل دوکسی‌روبی‌سین و دائونوروبی‌سین به صورت فرمولا‌سیون لیپوزومی ساخته شده‌اند. این نانوذرات پس از اتصال به سطح سلول‌های تومور می‌توانند داروهای ضدسرطان را به سلول‌های بدخیم تحویل دهند.

با توجه به این که تومورهای بدخیم مثل بافت‌های دچار التهاب به علت زیاد بودن فعالیت متابولیکی خود دارای دمای بالاتر از بافت‌های طبیعی هستند امروزه از این بالا بودن دما با استفاده از تصویربرداری مادون قرمز (Infrared imaging) برای آشکارسازی و مشخص کردن محل تومور استفاده می‌شود. به طوری که با نشان دار کردن مغناطیسی نانوذرات و سپس به کارگیری یک میدان مغناطیسی می‌توانند فرق بین دو ناحیه با دمای Infrared thermal imaging تشخیص دهند.

امروزه سلول‌های پایه نشان دار شده با نانوذرات (Nanoparticle-labeled stem cells) نیز به عنوان یک حامل درمانی جدید مطرح شده است. سلول‌های پایه مزانشیمی بیشتر مورد توجه بوده‌اند زیرا توانایی آن‌ها برای تمایز (Differentiation) به بافت‌های مختلف با منشا مزانشیمی مثل استخوان، غضروف، چربی، عضله، تاندون، مغز استخوان و بافت‌های همبند بوده و کاندیداری مناسب برای درمان جایگزینی سلول و بافت می‌باشند. به طوری که اشاره شد نانوذرات می‌توانند حتی از غشامویرگ‌های بسیار کوچک عبور کرده و عملکرد سلولی را در هر کجا از بدن تحت تاثیر قرار دهند. بنابراین نانوپارتیکل‌ها در سلول‌های پایه مورد

بزرگتر دیده نمی‌شود. نانوپارتیکل‌ها را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد:

۱ - نانوپارتیکل‌های مشتق از سوخت (دوده دیزل)

۲- نانوپارتیکل‌های ساخته شده مثل نانولوله‌های کربن و نانوذرات که به طور طبیعی از انفجارهای آتش‌فشانی و شیمی‌آتمسفریک و غیره حاصل می‌شوند. نانوذراتی که بیشتر مطالعه شده‌اند دی‌اکسید تیتانیوم، آلومینیا، اکسید زینک، کربن سیاه و نانولوله‌های کربن و نانو C_60 می‌باشند.

به نظر می‌رسد که نانوذرات خواص متفاوت از ذرات بزرگتر موادی مثل پنبه نسوز و کوارتز (سنگ چینی) دارند که دارای اثرات پاتوژنیک (عارضه‌زایی) می‌باشند که این تفاوت مربوط به سایز آن‌ها است. نانوذرات مساحت سطح به مراتب بیشتر برای واحد جرم دارند که منجر به اثرات (Pro-inflammatory) (مثلاً در بافت ریه) بیشتر می‌شود. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که بعضی از نانوذرات قادرند از محل اولیه خود به نواحی دیگر مثل خون و مغز منتقل شوند. هرچه یک ذره کوچکتر شود نسبت سطح به حجم آن بزرگتر شده و فعالیت شیمیایی (Chemical reactivity) و فعالیت بیولوژیکی (Biological activity) آن بیشتر می‌شود. زیاد شدن فعالیت شیمیایی نانومواد باعث می‌شود که تولید انواع اکسیژن راکتیو (ROS) مثل رادیکال‌های آزاد را افزایش دهد و نشان داده شده که انواع نانومواد مثل کربن فولرین‌ها، کربن نانوتیوب‌ها و نانوذرات اکسیدهای فلزی باعث تولید ROS و تولید رادیکال‌های آزاد یکی از مکانیسم‌های اصلی سمیت نانوذرات است که ممکن است منجر به

مطالعه می‌کند. نانومواد حتی موقعی که از یک عنصر اینتر ساخته شده باشند، در ابعاد نانومتر به صورت فعال درمی‌آیند. هدف مطالعات نانوتوكسیکولوژی مشخص کردن تهدیدهایی است که از طریق نانومواد می‌تواند متوجه محیط یا انسان شود. به عنوان مثال Diesel nonoparticles اثر آسیب‌رسانی برای سیستم قلب و عروق داشته است. نانولوله‌های کربن به علت شکل شبه سوزنی رشته‌هایشان غالباً شبیه Asbestos (پنبه نسوز) است و در یک مطالعه نانو-تیوب‌های کربن در محوطه شکم موش‌های سوری وارد شده، نشان داده شده که منجر به ایجاد اثر شبیه به رشته‌های پنبه نسوز شده است و نتیجه‌گیری شده که قرار گرفتن در معرض نانوتیوب‌های کربن ممکن است منجر به ایجاد Mesothelioma (سرطان لایه آستر ریه‌ها در اثر تماس با پنبه نسوز ایجاد می‌شود). با توجه به این خطرات برای ساخت نانوتیوب‌های کربن و کار کردن با آن‌ها شرایط ویژه پیشنهاد شده است. از سال ۲۰۰۸ دپارتمان کنترل مواد سمی (DTSC) اقدام به کسب اطلاعات درباره متدیابی برای مطالعه سرنوشت و انتقال به محیط و نیز اطلاعات از سازندگان کربن نانولوله‌ها و صادرکنندگان آن‌ها به کالیفرنیا نموده است. مورد توجه DTSC بیشتر متیل-سیلوکسان‌ها و نانوفلزات و اکسیدهای نانوفلزات مثل اکسید وانادیوم، اکسید آلومینیوم، دی‌اکسید سیلیکون دی‌اکسید تیتانیوم، اکسید زینک، اکسید سریزوم Nano zerovalent iron و نانوپلاتین، نانوتنقره و می‌باشد. در نانوتوكسیکولوژی سمیت ذرات کوچکتر از ۱۰۰ نانومتر مطالعه می‌شود که به نظر می‌رسد اثرات سمی ویژه‌ای دارند که این اثرات توسط ذرات

می‌شوند. وقتی نانوذرات در جریان خون قرار گرفتند به اعضا مختلف رسیده و توسط بافت‌ها و اعضا مثل مغز، قلب، کبد، کلیه‌ها، طحال، مغز استخوان و سیستم عصبی برداشت می‌شوند و ثابت شده که نانوذرات منجر به افزایش اکسیداتیو استرس تولید سایتوکین‌های التهابی و مرگ سلول‌های بدن می‌شوند. بر عکس ذرات درشت، نانوذرات می‌توانند توسط میتوکندری‌ها و هسته سلول‌ها برداشت شوند و مطالعات نشان داده که نانوذرات قادر به ایجاد جهش (DNA mutation) و ایجاد آسیب‌های جدی به میتوکندری‌ها و حتی مرگ سلول می‌باشند. سایر خواص نانوذرات که سمیت آن‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند شامل: سمیت Chemical Composition قابلیت گردهم‌آیی و حلالیت آن‌ها می‌باشد.

منابع

1. Park TH. Application of magnetic bio-nanoparticles to the control of stem cell behavior. *Biotechnol* 2007; 131: 565.
2. Prasad D. Stuffing improves the stability of fullerenelike boron clusters. *Physicol Rev Lett* 2008; 100: 165504.
3. Sadik EL. Nanoparticle-labeled stem cells: a novel therapeutic vehicle. *Clin Pharmacol Adv Appl* 2010; 2: 9-16.
4. Tan JPK. Application of nanogel systems in the administration of local anesthetics. *Local Reg Anesth* 2010; 3: 93-100.
5. Weaver JB. Bioimaging: Hot nanoparticles light up cancer. *Nature Nanotechnol* 2010; 5: 630-631.
6. http://en.wikipedia.org/wiki/list_of_nanotechnology-application. 2010; 1-10.
7. <http://en.wikipedia.org/wiki/nanotoxicology>. 2010; 1-8.
8. <http://www.physics.psu.edu/nanophys>. Nanoscale physics-prudue university. 2010; 1.

اکسیداتیو استرس (oxidative stress)، التهاب و آسیب به پروتئین‌ها و غشا و DNA شوند.

سایز فوق العاده کوچک سایز نانوذرات همچنین باعث می‌شود که آن‌ها خیلی آسان‌تر از ذرات با سایز بزرگ‌تر وارد بدن انسان شوند. جواب این سؤال که این نانوذرات در داخل بدن چگونه رفتار می‌کنند باید با بررسی‌های بیشتر داده شود. رفتار نانوذرات تابعی از سایز، شکل و فعالیت سطحی با بافت‌های اطراف می‌باشد. در اصل، تعداد زیادی از ذرات می‌توانند در بدن فاگوسیت‌ها تجمع یابند که وظیفه این سلول‌ها بلعیدن و تخریب مواد خارجی است. لذا تجمع ذرات در این سلول‌ها می‌تواند آغازگر واکنش‌های استرس شده و منجر به التهاب و ضعیف شدن دفاع بدن در برابر سایر پاتوژن‌ها شود. علاوه بر این سؤال که نتیجه تجمع مواد تخریب‌ناپذیر (non-degradable) یا نانوذرات آهسته قابل تخریب در بدن چیست، سؤال دیگری مطرح می‌شود و آن این است که در داخل بدن این مواد چه اثری روی روندهای بیولوژیکی دارند. با توجه به مساحت سطح زیاد نانوذرات، به سرعت در سطح بعضی از ملکول‌های بافت‌ها و مایعات بدن جمع شده و بنابراین، مکانیسم‌های تنظیمی آنزیم‌ها و سایر پروتئین‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند. نانوذرات قادر به عبور از غشاء‌های بیولوژیکی هستند و می‌توانند به سلول‌ها، بافت‌ها و اعضا دسترسی داشته باشند که ذرات با سایز بزرگ‌تر دسترسی ندارند. نانوذرات می‌توانند از راه دستگاه گوارشی یا استنشاقی وارد جریان خون شوند. بعضی از نانوذرات از طریق پوست هم نفوذ می‌کنند و وجود آکنه، اگزما، زخم و آفات سوختگی باعث تسريع برداشت نانومواد