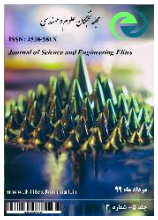
Archive of SID

www.ElitesJournal.ir

مجله نخبگان علوم و مهندسی

Journal of Science and Engineering Elites

جلد ۵- شماره ۳- سال ۱۳۹۹



پزشکی مدرن با روش نانو ذرات

فائزه حقیقت گر[۱]*، آیدین مرادخانی[۲]

۱- کارشناس مهندسی تکنولوژی معماری دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه سایت سه

۲- دانشجوی دکترا پزشکی هسته ای

*Hastih52@gmail.com

ارسال: تیر ماه ۹۹ پذیرش: مرداد ماه ۹۹

چکیده

امروزه استفاده از روش های نوین پزشکی باعث بهبود بخشیدن به روند درمانی است در کناره آن روش های بسیار مدرن و استاندارد باعث شده است که ایمنی کار نیز بالا رود. سیستم های نانو ذرات در امر درمان باعث شده است تا ایمنی و استاندارد آن بیشتر مورد توجه قرار گیرد. ذراتی با اندازه تقریبی مولکولی و اتم در ساختارهای پروتئینی و اسید نوکلئیک ها با دقت بالا صورت گیرد. در این مقاله با پژوهش های صورت گرفته مشخص خواهد شد که ساختارهای نانو متری تا چه حد می توانند مخرب و یا زیست پذیر باشند. این ذرات به نام داروسازی هدفمند و یا هوشمند از روش های نانو حسگرها قابلیت کنترل را دارد استفاده می شود. نانو ذرات هیدروژل با شبکه های سه بعدی و همینطور نانو کریستال ها در دارو سازی توانسته است با کمک نانو حسگرها به یک روش درمانی بسیار هوشمند دست پیدا کند. یکی از بزرگ ترین مشکلات در زمینه داروسازی می توان گفت انحلال کم ذرات می باشد که در مراحل ساخت اولیه باعث می شود که کنار گذاشته شود. برای این منظور استفاده از نانو کریستال ها که قابلیت صنعتی شدن را نیز دارند.

کلمات کلیدی: نانو ذرات، نانو رباط، نانو حسگرها، روش ساخت نانو ذرات، بیوسنسورها.

۱- مقدمه

در زمینه ساختار داروسازی و همینطور نانو رباط های داروسازی می توان گفت پزشکی و داروسازی به بیش از آمپول و قرص ... قدم گذاشته است، چرا که انتقال دارو به بدن با ساختاری که در مرحله اول به صورت هوشمند عمل کرده و نانو حسگرهای که میلی متر از حرکت را سریعا گذارش میدهند به این روش می توان "فرا مدرن" نامگذاری کرد[۱]، حسگر (Sensor) به عنوان یک وسیله کلی تعریف می شود که در آن بتواند حضور یک ماده مورده تجزیه (Analyte) را در نمونه شناسای کرده و به صورت یک سیگنال به مانیتور مشخص انتقال دهد. برای این منظور می توان تا حدی ایمنی یک دارو و عملکرد آن را تضمین کرد. امروزه بیوسنسورها و یا سنسورهای زیستی تا حد زیادی تابع چگونگی تثبیت لایه بیورسپتور (جزء گیرنده های زیستی) برروی مبدل نصب می شود[۲]. بر روی سنسورها یک لایه از ساختار و یا یک لایه برهمکنش اختصاصی نصب می گردد که با آنالیت برهمکنش می کند و مبدل اطلاعات حاصل از این تماس را اندازه گیری می کند این اندازه گیری عبارتند از:

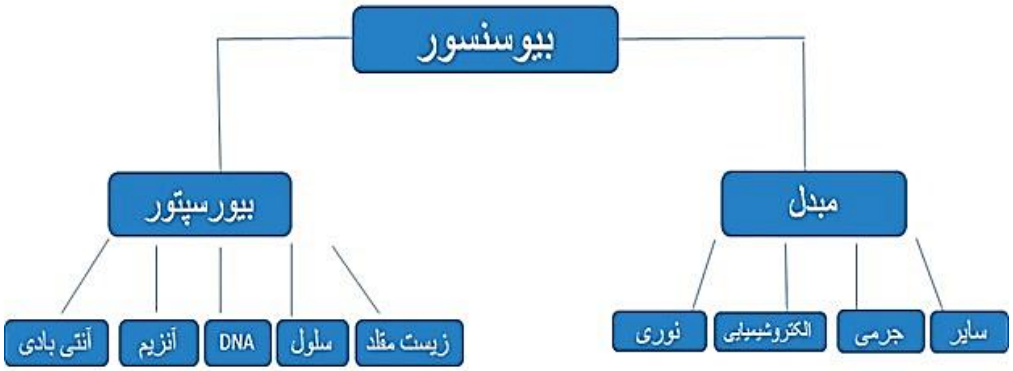
- تغییر خمش

www.SID.ir

Archive of SID

- تغییر فرکانس
- تغییرات رزونانسی

که این تغییرات می تواند به صورت مبدل های الکتروشیمیایی به تغییر در جریان و پتانسیل و حتی به حالت های دیگر از سیگنال تبدیل کند و درنهایت سیستم با خواندن این پیام ها می تواند هدف اصلی در بدن را کاملا قرائت و مشخص کند[۳] طبقه بندی بیوسنسورها نیز در شکل ۱ به صورت طبقه بندی شده نمایش داده می شود.



شکل ۱- طبقه بندی بیوسنسورها در داروسازی مدرن

در سیستم داروسازی دو پارامتر اصلی و جود دارد که این پارامترها اصلی عبارتند از:

- دوز
- تغییر تعادل الکتریکی غشاء سلولی

مشکلاتی که در زمنیه داروسازی وجود دارد و می توان گفت مقداری از یک ماده مشخص که به شکل دارو در اندازه نانو متری بدون کنترل است را در موارد زیر مشخص شده و بعدا به صورت علمی برطرف شده است [۴]. بررسی های انجام شده نشان می دهد که اندازه نانو ذرات یکی از مهم ترین پارامترها بر سمیت آنها می تواند باشد یعنی نانو ذرات با کوچک شدن آنها سمیت آن نیز افزایش پیدا می کند این امر بر افزایش سطح به حجم ماده دلالت می کند که در چند مورد توضیح داده خواهد شد[۵].

- با وارد شدن یک ذره با اندزه میکرو و نانو متر به ساختار سلولی امکان تخریب سلولی بیشتر می باشد. ورود نانو ذرات به سلول زنده سبب تغییرات همچون خارج شدن یون های پتاسیم موجود در سلول که در نتیجه باعث تغییر تعادل الکتریکی غشاء سلولی و نهایتا تخریب آن می تواند باشد.
- مسئله بعدی این بود که نانو ذرات حامل دار با عبور از دیواره های پروتئینی به محل هدف دارو باید انتقال داده می شد اما دیواره های پروتئینی مانع از اجازه ورود نانو ذرات حامل به آنجا می گردیدند[۶].

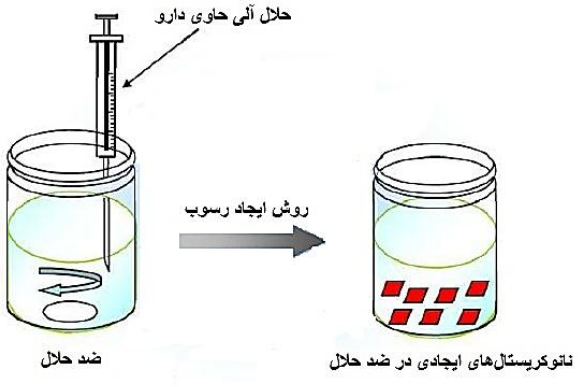
موضوع تعادل الکتریکی که در اطراف غشاء سلولی زنده است که هم در داخل و هم در خارج سلول دارای یون های مثبت و منفی است که این یون ها سدیم و پتاسیم و کلرید به گونه ای توزیع می شوند که پایداری الکتریکی غشاء را حفظ کند مشکلاتی از این دسته که در داروسازی به صورت نانو ذرات انجام می شود باعث شد روشی بنام روش داروسازی هدفمند به وجود آید یعنی اینکه دارو به صورت هوشمند در محل تزریق شده و به بافت و اطراف سلولی آسیبی وارد نشود. برای این منظور استفاده از نانوذرات کریستالی یکی از روش های بهبود زیستی است که با روش های هموژنایز و سایش دانه و همینطور واپاشی صورت می گیرد[۷].

برای اینکه بتوان ذرات را در یک محدودی مقیاس نانومتری بین ۱ تا ۱۰۰ نگه داشت باید بتوان از روشهای استاندارد برای ساخت این ذرات استفاده کرد. تکنولوژی رسوبی (Precipitation Technique) یک روشی برای ساخت نانو دارو کم محلول در آب است و همینطور در این روش در مرحله ای اول یک حلال آلی انتخاب شده تا محلول در آن حل شود[۸] و همینطور محلول

www.SID.ir

Archive of SID

به یک ضد حلال قابل امتزاج با آب می باشد اضافه شده و به مرحله چرخش (سانتریفیوژ) میرود، هدف از اعمال نیروی گریز از مرکز این است که ساختار به حالت اشباع درآید و در نتیجه موجب هسته زایی و ایجاد یک رسوب می گردد. علت استفاده از روش رسوب گذاری در آن است که بعد از اینکه حلال بدست آمد می تواند در محلول های دیگر نیز حل گردد که این روش بر رشد مرحله هسته زایی بیشتر می تواند تاثیر بگذارد در مرحله ای آخر برای اینکه بتوان ساختار و اندازه را در یک مقیاس مشخص نگه داشت باید بتوان یک پایدار کننده در مرحله آخر به آن اضافه کرد شکل ۲ عملکرد ساخت یک دارو را نشان داده است:

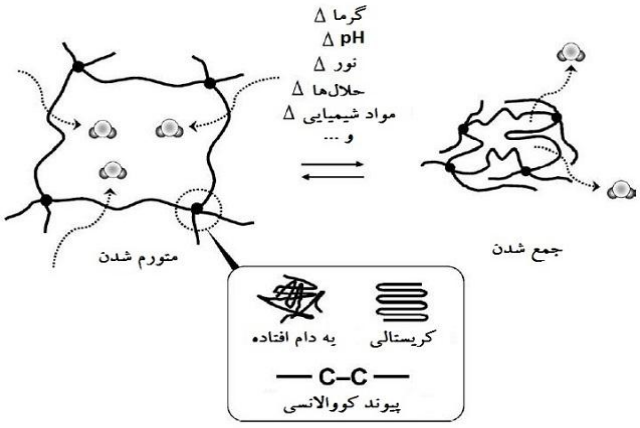


شکل ۲- روش چرخشی را در داروسازی نشان می دهد

ساختار بعدی در امر داروسازی روش ساختار شبکه هیدروژلهای متخلخل می باشد که این ساختار در دو مقیاس ماکرو متخلخل و همینطور در مقیاس میکرومتخلخل به وجود می آید که دارای حفره های بین ۰/۱ تا ۱ میکرومتر می باشد این ساختار را می توان گفت از مهم ترین ساختارهای داروهای هدفمند در داروسازی می تواند باشد چرا که می توان دارو را در داخل ساختارهای متخلخل بارگذاری کرد تا جاییکه در زمان و محل مشخص بتواند دارو را انتقال دهد این ساختارها به دو دسته اصلی تقسیم می شوند که عبارتند از:

- سیستم دارو با کنترل دما
- سیستم دارو با محرک های بیرونی

سیستم دومی که از آن نام برده شد همان نانو حسگرهای هستند که در انتقال دارو بسیار تاثیر گذار و کنترل شده عمل می کنند روش دوم را می توان گفت از روش های بسیار کارامد و تاثیر گذار در روش داروسازی می باشد که به سیستم های هوشمند نیز شناخته شده است[۹]. ساختار پیوندی هیدروژلها برای دارو سازی شکل۳:



شکل ۳- روش تولید دارو به شکل سل ژل

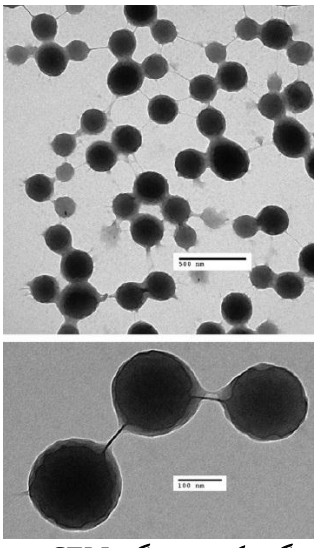
www.SID.ir

Archive of SID

نانو ذرات هیدروژلها دارای زیست پذیری بسیار بالای هستند و همینطور در زمینه سمی بودن توانستند این مشکل را به صورت هدفمند حل کنند چرا که وقتی ساختار به صورت یک داروی حامل حرکت کرده و وارد بافت سلول نشده فقط برای درمان حرکت می کند در نتیجه یعنی ساختار به صورت تهاجمی نیست برای این منظور این مواد در ساختار و دسته های مختلفی توانسته جا داشته باشند که یک دسته به صورت مختصر توضیح داده شده است.

- نانوذرات هیدروژل بر پایه کیتوزان
- نانوذرات مبتنی بر کیتوزان با اتصالات عرضی کووالانسی
- نانوذرات هیدروژل بر پایه‌ی پلی(وینیل الکل)
- نانوذرات هیدروژل بر پایه پلی(اتیلن اکسید) و پلی(اتیلن)
- نانوذرات هیدروژل بر پایه‌ی پلی-N-ایزوپروپیل آکریل آمید

پلی-N-ایزوپروپیل آکریل آمید (PNIPAM) از شناخته شده ترین ساختارهای بسپاری و به عنوان پاسخ دهنده (responsive) است و شبکه های این ترکیبات که حاوی دکستران می باشد و این ساختار به صورت هسته و پوسته می باشد و به این روش تهیه می شود اندازه این ذرات بین ۵۰ الی ۱۵۰ نانومتر از همبسپار پلی(آکریلونیتریل-N-co-ایزوپروپیل آکریل‌آمید) تهیه شده و به عنوان حامل های دارویی مورد مطالعه قرار گرفته اند شکل ۴ عکس آزمایشگاهی از این ساختار را نشان می دهد:



شکل ۴- عکس میگروسکوپی با دستگاه SEM نمایش داده می شود

از کاربردهای اصلی و مهم در این بخش از داروسازی می توان درمان و داروسانی از مسیر غیرگوارشی، چشمی روده و حتی پوستی نیز انجام می شود چرا که برای درمان بیماری ها مرتبط با ریه می توان دارو را از راه تنفسی به ریه ها وارد کرد و این روش به طور دقیق تر دارو را می تواند به آلوئول های ریوی برساند[۱۰]. انتقال هوا به ریه ها از طریق آلوئول ها ریوی با کمک راه های فوقانی انجام می شود که از نای اغاز می شود و به نایژه و نایژک و ... وصل می شود در کل می توان گفت آلوئول ها لایه های بسیار نازکی هستند که جذب مواد به داخل جریان خود را امکان پذیر می سازند شکل ۴ نانو دارو رسانی به بدن و محل را نشان می دهد[۱۱].

www.SID.ir

Archive of SID

شکل ۴- نانو دارو رسانی به بدن و محل را نشان می دهد

برای آزاد سازی دارو باید از روش (Delayed Release) یا همان روش تاخیری می باشد که در آن سیستم داروی خود را در زمان مشخص و همینطور در یک مکان همچون کولون و یا روده بتوان انجام و پیاده سازی کرد. این روش داروسازی و دارورسانی به بدن باعث می شود بتوان مواد را در بدن کاملا کنترل کرد و برای اینکه پیدا کردان چنین مکانیزمی باید به روش های همچون کوانتوم دات ها اشاره کرد. کوانتوم دات ها همان ساختارهای کریستالی نیمه رسانا هستند که معمولا برچسب ردیاب برای آنالیزها گفته می شود که بتوان ذرات را کنترل کرد. بیوسنسورها در داروسازی بسیار کاربردی است. در بیوسنسورها که بعنوان محرک کاربردی است مثال های زیادی همچون گلوکز با کاربردی ترین ساختار نانوذرات همراه با sio2 که برروی الکترود پلاتین کاربردی است استفاده می شود چرا که این بیوسنسورها یا همان آنزیم گلوکز اکسید بر روی نانو ذرات بارگذاری می شود تا عملکرد تاخیر بر روی مواد انجام شود.

۲- سابقه پژوهش گذشته

رئیس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد گفت: بیش از نیمی از طرح‌های تحقیقاتی در این دانشکده در زمینه فرآورده‌های نانو و بیوتکنولوژی ارائه می‌شود.

رئیس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد گفت: بیش از نیمی از طرح‌های تحقیقاتی در این دانشکده در زمینه فرآورده‌های نانو و بیوتکنولوژی ارائه می‌شود.

به گزارش سرویس پژوهشی ایسنا، دکتر محسن ایمن شهیدی با اشاره به اینکه سالانه بیش از ۱۵۰ مقاله به همت اعضای هیئت علمی این دانشکده تولید و ارائه می‌شود، اظهار کرد: بیش از ۵۰ درصد از مقالات ارائه شده در زمینه فرآورده‌های نانو دارو و بیوتکنولوژی بوده و تاکنون در این زمینه نخستین نانو داروی ضد سرطان سینادوکسوزوم به تولید صنعتی رسیده است.

وی با اشاره به اینکه در حال حاضر ۵۰ درصد از مواد اولیه داروها از خارج کشور تامین می‌شود، خاطرنشان کرد: خودکفایی کشور در زمینه مواد اولیه دارو از مهمترین برنامه‌های این دانشکده به شمار می‌رود و در حال حاضر تمامی اعضای هیئت علمی دانشکده در این زمینه وارد شده‌اند.

رئیس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد دستیابی به فناوری ساخت مواد اولیه داروها را یکی از رسالت‌های مهم اعضای هیئت علمی داروسازی دانست و گفت: در ۱۰ سال گذشته تنها ۵ درصد از مواد اولیه داروها در کشور تولید می‌شد و این میزان در حال حاضر به ۵۰ درصد رسیده و بر اساس برنامه معاونت پژوهشی وزارت بهداشت تا دو سال آینده تولید مواد اولیه دارو در کشور به ۱۰۰ درصد خواهد رسید.

www.SID.ir

Archive of SID

دکتر ایمن شهیدی همچنین تحقیق و پژوهش در راستای تولید داروهای استراتژیک و خاص را از دیگر برنامه‌های مهم این دانشکده عنوان و اظهار کرد: در حال حاضر ۹۵ درصد از داروهای مورد نیاز کشور در داخل تولید و داروهای مورد نیاز وارداتی از نوع داروهای خاص و با فناوری بالا هستند که بر این اساس پژوهشگران و محققان دانشکده دارو سازی مشهد در تلاش برای دستیابی به فناوری‌های ساخت این داروها هستند و همینطور در ساختار برسی های انجام شده می توان گفت داروسازی نوین و مغناطیسی امروزه در کشورهای پیشرو بسیار قابل اهمیت می باشد[۱۲].

۳- نتیجه‌گیری

نانو ذرات برای داروسازی و دارورسانی بسیار اهمیت زیادی دارند چرا که با این روش می توان داروها کپسول ها را از حالت تهاجمی خارج کرده و در نتیجه به صورت ذراتی با اندازه بین ۱ تا ۱۰۰ نانو متر وارد بدن شوند و این ساختار دقیقا به محل هدف هدایت شده فرایند دارورسانی انجام می شود ساختارهای کریستالی از مهم ترین روش های داروسازی است که در این مقاله به صورت مطالعات میدانی انجام گرفته است.

۴- مراجع

1. Mauro Ferrari, Rashid Bashir, Steve Wereley, "Biomolecular Sensing, Processing and Analysis", NewYork; London: Springer, volume4, (2006).

2. L.G. Carrascosa, "Nanomechanical biosensors: a new sensing tool", TrAC Trends in Analytical Chemistry, Vol.25, 3, p.p 196-206, (2006)

3. Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties", The Royal Society & The Royal Academy of Engineering, July 2004, ISBN 0 85403 604 0

4. Hamidi, M., Azadi, A., Rafiei, P. "Hydrogel Nanoparticles in Drug Delivery", Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 60, pp. 1638-1649, (2008).

5. .Amin, S., Rajabnezhad, S., Kohli, K. "Hydrogels as Potential Drug Delivery Systems", Scientific Research and Essay, Vol. 3, pp. 1175-1183.(۲۰۰۹) ,

6. .Ichikawa, H., Fukumori, Y. "Design of Nanohydrogel-Incorporated Microcapsules for Appropriate Controlled-Release of Peptide Drugs", Yakugaku Zasshi, Vol. 127, pp. 813-823, (2007).

7. Gao, L., Zhang, D., Chen, M. "Drug Nanocrystals for the Formulation of Poorly Soluble Drugs and Its Application as a Potential Drug Delivery System", Journal of Nanoparticles Research, Vol. 10, pp. 845-862, (2008).

8. Junghanns, J., Müller, R. H. "Nanocrystal Technology, Drug Delivery and Clinical Applications", International Journal of Nanomedicine, Vol. 3, pp. 295-309, (2008).

9. Che, E., Zheng, X., Sun, C., Chang, D., Jiang, T., Wang, S. "Drug Nanocrystals: A State of the Art Formulation Strategy for Preparing the Poorly Water-Soluble Drugs", Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 7, pp. 85-95, (2012).

10. Aulton, M. E. "Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design", UK: Elsevier Science Health Science Division, (2002).

۱۱. پریناز قدم، زهره جمعه سنگی، "نانوحسگرهای زیستی (نانوبیوسنسورها)"، مجله دنیای نانو، شماره نهم، ۳۱،(۱۳۸۶).

12. https://www.isna.ir/news

www.SID.ir