

## دارو رسانی به روش نانو

فایزه حقیقت گر<sup>۱\*</sup>، آیدین مرادخانی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> کارشناسی مهندسی تکنولوژی معماری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه

<sup>۲</sup> دانشجوی دکترا فیزیک پزشکی و عضو رسمی سازمان پژوهشگران

### چکیده

با پیشرفت های روز افزون در زمینه های علوم و تحقیقات مختلف باعث پیشرفت در بخش های داروسازی و پزشکی شده است اما استفاده از بخش داروسازی با مقیاس بیش از میکرون در کنار برخی از علوم باعث شده است که دقت داروسازی در بخش کنترل دارو می تواند بسیار کم باشد، داروسازی به روش PLG یا همان پلیمرهای طبیعی و سنتز به روش های شیمیایی از عملکردهای بسیار مهم در بخش داروسازی بعث شده است که پیشرفت های روز افزون برای بالا بردن کیفیت علم نانو در داروسازی بسیار شود و ما شاهد این خواهیم که در آینده دارو به شکل هوشمند در بدن عکس العمل نشان دهد داروهای زیست تخری پذیر از دسته داروهای پلی متیل متاکریلات (PMMA) و پلی آکریل آمید و از همه مهم تر از پلی استایرن از جمله داروهای می باشد که می تواند در مقیاس نانو بسیار تاثیر گذار باشد در این مقاله با پژوهش های انجام شده به شکل میدانی در زمینه داروسازی قادر خواهیم بود دارو را به سمت هوشمند سازی حرکت دهیم.

**واژه های کلیدی:** نانو ذرات، روش همروسوبی، داروسازی، ذرات مغناطیسی، نانو الیاف، روش سنتز، دستگاه پرتو ایکس، داربست، پلیمرهای زیست تخریب پذیر، مغناطیسی، مقیاس، مسیر دارورسانی،

## ۱. مقدمه

انسان همیشه به دنبال راهکارهای جدیدی برای بدست آوردن تکنولوژی در هدف راحت زندگی کردن می باشد برای این منظور ما در عصر حاضر که بنام عصر تکنولوژی معروف می باشد زندگی می کنیم در کنار آن می توان گفت تکنولوژی های عصر گذشته تا به امروز به حدی مهم می باشد که نام گذاری عصرها برهمن پایه استوار می باشد که عبارت انداز:

- عصر آهن
- عصر ارتباطات و مخابرات
- عصر پلیمر
- عصر نانو

برای این منظور استفاده از نام های ارئه شده نشان دهنده ی مهم بودن و تاثیر گذاری این علوم می باشد مخالف ریچارد فایمن برای استفاده از کلمه ی فناوری در کنار نانو از موضوعاتی است که امروزه متاسفانه به آن پرداخته نمی شود فناوری یا در حقیقت تکنولوژی یعنی دانش و مهارتی است که برای ساخت یک موضوع علمی می باشد در واقع یعنی با استفاده از روش های بسیار خاص و با امکانات و ابزارات بتوانیم یک پدیده ی را خلق کنیم برای این منظور استفاده از کلمه فناوری نانو در حقیقت یعنی ساخت ماده ی در مقیاس دیگر انسان با چشمان خود دنیای به این عظمت را نمی تواند ببیند و همینطور دنیای اتم ها را هم با این چشم ها نمی شود دید در نتیجه درک انسان از محیط می تواند با روشنگری و ذهنی خلاق ما را به دنیای اتم ها و و کوچکتر برسد چرا که انسان آرزوهای زیادی داشت از جمله سفر به دل جنگ ها، سفر به عمق دریاها، سفر به کره ی ما و هم اکنون آخرین آرزوی که دارد سفر به دنیای اتم هاست که می توان گفت انسان به این نیز دست یافته است دنیای نانو درحقیقت پلی است بین دنیای مقیاس غیر قابل تجزیه،

فایمن : اگر فیزیک دان ها بخواهند می توانند دشواری کار شیمیدان ها در مسائل پیچیده شیمیایی را بسیار ساده کنند فقط باید به آن نگاه کرد و دید اتم ها کجا هستند یکی سیستم زیستی می تواند بسیار کوچک باشد سلول خیلی ریز اما بسیار فعال اند آنها ترکیبات بسیار مختلفی دارند و حرکت می کنند و همه جوری اعمال شگفت انگیزی دارند. برای این منظور استفاده از ذرات ریز در امر داروسازی می تواند قدم بسیار مهمی باشد

برای این منظور داروسازی خود یک بحث می باشد دارورسانی از مهمخ ترین بخش همی باشد که یکی از این راه ها مسیر مخاطی یا همان ترانسموکوزال می باشد این روش به دلیل فیزولوژی متنوع خود دارای مزایای بسیار متعددی می باشد که که این روش دارو رسانی موضعی و سیستمیک مواد دارویی را فراهم می کند صرف نظر از مزایای متعدد پنجره جذب باریک و همینطور زمان نگهداشتن یا همان پایداری دارو در بدن که مهم ترین بخش می باشد در حقیقت پایدار ماند دارو از بزرگ ترین چالش های امروز می باشد انواع راه های دارورسانی در بدن می باشد که عبارت انداز

- باکال
- نازال
- واژنی
- رکتال
- چشمی
- زیر زبانی

از مهم تر ین بخش های تولید دارو به شکل الیاف می باشد که امروزه به مدرن ترین بخش الیاف برای داروسازی پرداخته می شود چرا که سطح مقطع ویژه ۱۰۰۰ مترمربع بر گرم از خواص این ذرات می باشد نانو الیاف به دلیل سطح مقطع بسیار بالای خود مزایای بالقوه را برای داروسازی ارئه می دهد نانو الیاف که تشکیل شده از ساختار پلیمری می باشد دارای سطح زیست تخریب پذیری آن می باشد که این ساختار به روش الکترورسی تشکیل می شود که داربست های تشکیلی شده در حقیقت می تواند با تحمل فشار و نیروی بدن دارو به محل مشخص انتقال دهد در این میان طیف وسیعی از آنتی بیوتیک ها و

داروهای ضد سرطانی و پروتئین ها ، دی ان ای و ار ان ای می توان در یک داربست نانو الیاف قرار داد نانو الیاف پلیمری به دلیل ساختار کارکرد منحصر به فرد بودن و هوشمند بودن آن برای داروسازی و موضعی می تواند بسیار کاربردی باشد در این میان ساخت نانو ذرات مغناطیسی برای هوشمند بود این ماده در این پروژه اجراء شده است

#### مواد لازم برای اجراء پژوهش

- نانو ذرات اکسید آهن
- نانو ذرات کلرید آن شما ۲ چهار آبه ( $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )
- کلرید آهن شماره ۳ خلوص ۹۹٪ شش آبه ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ )
- هیدروکسید سدیم (NaOH)
- آب مقطر خلوص ۹۷٪
- وسایل آنالیز
- دستگاه تفرق اشعه ایکس Philips XPERT MPT(TEM)

پس از اکسیژن زدایی آب مقطر توسط دستگار آزمایشگاه ی فراصوت و همینطور عبور گاز نیتروژن از آن ابتدای مقدار مناسبی از نمک آهن شماره ۳ و یک به آن برای تعیین غلظت اضافه می شود سپس از هیدروکسید سدیم با غلظت استاندارد تعیین شده تهیه و بعد از دستگاه ماوراری صوت برای اکسیژن زدایی ۱۲ میلی لیتر از محلول نمک ها را به شکل قطره قطره تا اندازه ۱۲۰ میلی لیتر به محلول هیدروکسید سدیم تحت اتمسفر نیتروژن در دمای تعیین شده اضافه می شود و محلول بوسیله ی هموژنایزر به مدت نیم ساعت ۱۰۰۰ دور چرخیده و ذرات تشکیل شده با آب مقطر و استون شسته می شود و بعد از شستن در مرحله خلا و یا همان خشک کن خشک می شود و سپس برای سنتز ذرات از دمای بین ۹۰ الی ۶۰ درجه ی سانتی گراد سنتز می شود و این آزمایش چند بار در دماهای مختلف صورت می گیرد برای بررسی و تاثیر این غلظت یک فاکتور گیری باید گرفته شود که در آن  $R=(\text{OH})(\text{Fe}^{+2}+\text{Fe}^{+3})$  که تاثیر غلظت بر ماده می باشد که به این روش فاکتور گیری می شود به این روش می توان ساختار نانو ذرات مغناطیسی را طراحی کرد.

بررسی خواص مغناطیسی اجسامی است که دست کم یک بُعد در محدوده نانو دارند. خواص مغناطیسی مواد نتیجه ممانهای مغناطیسی حاصل از الکترون هاست. هر الکترون در یک اتم دارای ممان مغناطیسی است، که از دو منبع ایجاد می شود: یکی مربوط به حرکت اوربیتالی الکترون حول هسته است و دیگری ناشی از چرخش الکترون به دور محور خودش که حرکت اسپینی نامیده می شود؛ بنابراین هر الکترون در یک اتم با ممان های اوربیتالی و اسپینی می تواند به طور دائم مانند آهنربای کوچکی عمل نماید. اختلافات میان رفتار مغناطیسی در ابعاد نانومتری و ماکرومتری عمدتاً از حرکت انتقالی متقارن در نمونه های نانومتری و حضور تعداد بسیار زیاد اتم در سطح یا در بین سطوح ذرات ناشی می شود.

#### کاربرد نانوذرات مغناطیسی

نانوذرات مغناطیسی در زمین شناسی، ضبط مغناطیسی، کاربرد پزشکی، فرو سیال ها (محلولی مغناطیسی که در حضور میدان مغناطیسی می شود) که در بلندگوها استفاده می شود، روش های پرترمی مغناطیسی که روشی درمانی برای سرطان است که با تولید گرما در موضع موجب از بین رفتن تومور می شود کاربرد دارد. نانوذرات مغناطیسی در سنگ ها و خاک های زیادی هستند که چیدمان گشتاور مغناطیسی آن ها امکان مطالعه سن آن ها و چرخش مغناطیسی زمین را فراهم می کند. حافظه های مغناطیسی در مقیاس نانومتری می تواند نوشته و خوانده شود و اینها دیگر اهداف تحقیقات تأیید شده است مثل برنامه (SPINTRONIC) علم حرکت اسپین الکترون ها و خواص مغناطیسی آنها ، نانوذرات مغناطیسی به خوبی یک حافظه زیاد و متمرکز با حداقل عملکرد انرژی استفاده می شود. نانوذرات اغلب از جنس مگنتیت ها در موجودات زنده نیز یافت می شود و موفق ترین کاربرد نانومغناطیس ضبط مغناطیسی است. به طور کلی، رفتار مغناطیسی نانوذرات به شدت به ابعاد آن ها وابسته

است. برای مثال نظم مغناطیسی برای ذرات کوچک گرایش به ایجاد تک حوزه و در ذرات بزرگتر از قطر بحرانی به صورت چند حوزه است که همراه با تغییر قابل ملاحظه در رفتار مغناطیسی ذرات است. اندازه بحرانی حوزه های مغناطیسی به بیشترین اندازه یک ذره فرومغناطیس اطلاق می شود که در مقادیر بزرگتر از آن به لحاظ انرژی تجزیه حوزه مغناطیسی به دو یا چند حوزه مناسب تر خواهد بود که تعداد آن ها در موارد مختلف متفاوت است. اگر ذرات مغناطیسی تک حوزه دارای حجمی برابر با حجم بحرانی مخصوص باشد ذرات به صورت سوپر پارا مغناطیس رفتار خواهند کرد یعنی این ذرات ممان مغناطیسی (گشتاور مغناطیسی) بیشتری نسبت به اتم منفرد ذرات پارا مغناطیس دارند. ذرات با حجم بزرگتر از حجم بحرانی مخصوص اما به صورت تک حوزه جهت مغناطش ساکن دارند که توسط مدل استونروولفارت توصیف می شود و در آن ممان های اتمی منفرد به واسطه واکنش با میدان مغناطیسی همسان چرخش می کنند. بزرگترین ذرات هنگام چرخش به صورت چند حوزه هستند و مغناطش آن ها با ایجاد نظم مجدد در ساختار حوزه مغناطیسی تغییر می کند.

#### - روش داروسازی هدایت شده

داروسازی هدایت شده یا (biophan) که در حقیقت موجب پایین امن عوارض داروسازی به روش نانو می باشد در این میان می توان گفت biophan در حقیقت همان نانو مغناطیس های هستند که به داربست یا همان حامل دارو وصل می شوند که داربست به روش الکتروروسی بافته می شود این ذرات مغناطیسی به دارو متصل شده و در محل هدف دارو را آزاد می کنند ذرات مغناطیسی در حقیقا عامل فعال شدن ذرات می شوند غلظت از مهم ترین بخش های یک دارو می باشد کنترل غلظت در حقیقت موجب کنترل دارو در بدن می باشد نانو ذرات مغناطیسی در حقیقت برای استفاده در درمان سرطان و بخش هایپر درمانی مغناطیسی استفاده و شناخته شده هستند از روش های مغناطیسی تناوبی AFM برای گرما دادن به نانو ذرات مغناطیسی استفاده می شود برای گرما دادن به ذرات مغناطیسی در بدن باید فرکانسی بین ۱۰۰ تا ۵۰۰ هرتز فرکانس انتقال یابد با این روش اسید فولیک ، لکتسن ها می توانند به سطح نانو ذرات مغناطیسی بچسبند و بعد از چسبیدن به تومور های سرطانی در حقیقت می توانند با شناور شدن تومور ها بر روی نانو ذرات مغناطیسی آنها را به بیرون از بدن انتقال دهند در این مقاله به علت حجم بالای اطلاعات فقط مختصر به خواص مغناطیسی و یکی از روش های داروسازی ارجاع خواهیم داد

#### پارامترهای بنیادی علم مغناطیس

در الکترومغناطیس کلاسیک در حقیقت گشتاور مغناطیس  $\mu$  که به کمک یک حلقه جریان قابل تعریف می باشد به عنوان مثال اگر جریان  $I$  حول یک حلقه ی کوچ به مساحت  $da$  اعمال شود دیفرانسیل گشتاور مغناطیسی که در اثر این جریان ایجاد می شود برابر است با  $d\mu = IdA$  مهم ترین بخشی که در زمینه های مغناطیسی به دارورسانی مربوط می شود جهت بردار است و با انتگرال گیری از این حلقه کوچ جریان می توان در حقیقت گشتاور مغناطیسی تولید شده را محاسبه نمود  $\mu = d\mu = dA$

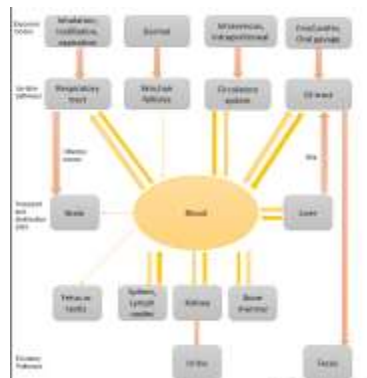
وجود حلقه های جریان مجاور هم باعث خنثی شدن بخشی از جریان می باشد بنابراین فقط قسمتی از جریان پیرامون حلقه ی کوچ باعث تولید گشتاور مغناطیسی می شود در این حالت انرژی گشتاور مغناطیسی از رابطه ی زیر تعیین می شود  $E = -\mu \cdot H \cos \theta$  در بحث هایپر درمانی از موضوعات مهم در این بخش می باشد برای ساخت یک داروی مغناطیسی دست بندی ذرات بسیار مهم می باشد که در این میان به سه گروه اصلی تقسیم می شوند

مواد دیا مغناطیس که این گونه ذرات به شکل دو قطبی مغناطیسی بر اثر میدان خارجی  $H$  طبق قانون لنز در خلاف جهت میدانی به ساختار اصلی جهت گیری می شود بنابراین خواص مغناطیسی دیا به شکل منفی می باشد  $\chi^{dia} < 0$  ثابت  $\chi^{dia}$  می توان گفت تمام مواد الی و همینطور جیوه به شکل دیا مغناطیس می باشد و ابررساناها در پایین تر از دمای بحرانی دیامغناطیس ایده ال می باشند زیرا در این مواد رابطه  $\chi^{dia} = -1$  برقرار است مواد پارامغناطیس

در پارامغناطیس ساختار دو قطبی مغناطیسی دایمی وجود دارد که با اعمال یک جریان اصلی به شکل هم جهت و هم راستا به ماده باشد و با افزایش دما هم راستایی دو قطبی مغناطیسی کم می شود

## فرو مغناطیس

در اینم بخش دمای بحرانی  $T^*$  که همان دمای کوری TC نامیده می شود در شرایطی از خود جهت گیری ترجیحی نشان میدهد و در دمای صفر کلون گشتاورهای مغناطیسی در یک جهت می توانند هم راستا شوند برای این منظور در روش ساخت نانو ذرات باید از ساختاری استفاده شود که بتوان هدفگیری را به شکل صحیح انجام داد آزاد سازی و کنترل رهایش دارو روش های مختلفی در زمینه ی داروسازی می باشد که در شکل (۱-۱) به شمل شماتیک به آن اشاره شده است



شکل (۱-۱)

از شرایط ایده ال در زمینه ی مدرن داروسازی می توان به روش متداول پوست اشاره کرد باتوجه به کاربرد نانوذرات از جمله نانو دی اکسید تیتانیوم و نانو اکسید روی در صنایع آرایشی و بهداشتی، زمینه برخورد و جذب نانوذرات از راه پوست نسبت به دهه های گذشته افزایش یافته است. پوست انسان یک مانع مؤثر در برابر نانوذرات و سایر مواد شیمیایی سمی است؛ با این وجود حفره های مو و غدد عرق این مانع را در برابر نفوذ نانوذرات کوچک آسیب پذیر می کنند. با توجه به این که نفوذ مواد در لایه شاخی پوست به وسیله اندازه مولکولی این ذرات محدود می شود، این سؤال مطرح است که آیا نانوذرات دی اکسید تیتانیوم و اکسید روی به کار برده شده در ضد آفتاب ها پتانسیل نفوذ در لایه شاخی پوست را دارند؟ اگر نانوذرات به کار برده شده توانایی نفوذ به غشاء میانی پوست را داشته باشند، می توانند مخاطره آمیز بوده و دارای اثرات جهش زایی (mutation) و ژنوتوکسیک باشند. دی اکسید تیتانیوم زمانی که با خلوص ۹۹ درصد و به صورت درشت و ریز در محصولات آرایشی مورد استفاده قرار می گیرد، توسط FDA مورد تأیید است و فاقد عوارضی همچون سرطان زایی، جهش زایی، تراژون زایی و ... است در حالی که دی اکسید تیتانیوم به صورت ذره ای دارای خاصیت فوتوکاتالیزوری است که موجب تغییر در تعدادی از وظایف سلول از جمله تغییر نفوذپذیری غشا سلولی به کلسیم و پتاسیم، فوتواکسیداسیون و تخریب RNA سلولی، DNA و پروتئین می شود. اکسید روی نیز با اندازه کوچک تر از ۲۰ نانومتر می تواند به درم و سلول های فیبروبلاست نفوذ کرده و سبب مرگ سلول شود. این نانوذرات به دلیل اندازه بسیار کوچک، به راحتی طی فرایند ماکروپینوسیتوز از سلول پوستی عبور می کنند و پس از عبور، در سیتوپلاسم سلولی با پروتئین های سلولی کمپلکس تشکیل می دهند و گونه های اکسیژن دار واکنش پذیر تولید می کنند که این گونه ها به هسته سلول حمله کرده و باعث مرگ سلول می شوند. البته امواج ماوراء بنفش نیز این واکنش را تسریع می کنند اما روش های دیگری نیز هستند که امروزه محققین در زمینه ی آن بسیار تلاش می کنند که یکی از این روش ها نانو ذرات از طریق تنفسی می باشد که دارو از ریه ها و با اپیتلیوم تماس دارد جذب پودرهای دی اکسید تیتانیوم هنگام سوختن کرم های ضد آفتاب از طریق تنفسی مشکلی است که اپراتور و کارگران تولید با آن همیشه مواجه می شوند و یا سمیت نانو لوله های کربنی در صورت ورود از طریق تنفسی التهاب شدید و همینطور اثرات مخری را بر روی بدن به جا می گذارند نقاطی که در سیستم سلولی می تواند بسیار حساس و سریع فعال شود عبارت اند از

ماکروفاژها

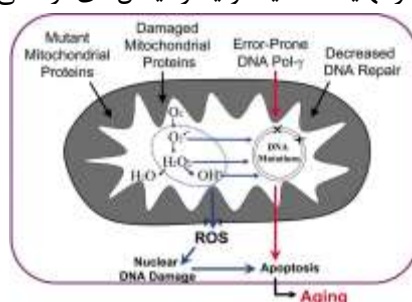
نوتروفیل ها

که این دو بخش از کیسه های هوایی که در روند فاگوسیتوز نانو ذرات دخالت دارند می تواند بعد از حساسیت از خود گونه های مختلف اکسژن و نیتروژن تولید کند که در نتیجه می تواند به سلول ها شدیداً آسیب برساند

جهش سازی نانو ذرات

امروزه جهش سازی نانو ذرات نیز در حال مطالعه می باشد که جهش سازی نانو ذرات در دو بخش اصلی مطالعه می شود که درون تنی و برون تنی جز روش های مطالعه می باشد که در این روش می توان عملکرد ذرات را در بدن نشان داد یعنی وقتی ذراتی از دارو وارد بخشی از بدن می شود گونه های از فعال اکسیژن هستند که خود می توانند بر روی عملکرد داخلی تاثیر بگذارند گونه های اکسیژن واکنش پذیر، واسطه های شیمیایی با نیمه عمر پایینی هستند که در مسیرهای متابولیکی همه سلول های هوایی از اکسیژن مشتق می شوند. رادیکال های آزاد به خاطر داشتن الکترون جفت نشده، بسیار واکنش پذیر بوده و قادرند برای جبران کمبود اکسیژن خود، ماکرومولکول های زیستی نظیر آمینواسیدها یا پروتئین ها، قندها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک را مورد حمله قرار داده و با آسیب شدید ساختار و عملکرد سلولی نهایتاً سبب مرگ زودرس سلولی شوند؛ به عنوان مثال، تغییرات شیمیایی در هیستون ها یا دیگر پروتئین هایی که در شکل دهی ساختار DNA نقش دارند، ساختار مارپیچی DNA را از هم باز می کند و DNA و روند رونویسی ژن ها را در معرض تغییر قرار می دهد، سوپراکسیدها، هیدروژن پراکسیدها، هیدروکسیل ها و سایر رادیکال های اکسیژن قادرند که به طور مستقیم به DNA، پروتئین ها و لیپیدهای سلول آسیب وارد کنند. در سال ۲۰۰۴، Sondi و همکارانش نشان دادند که نانوذرات به طور مستقیم بر روی آنزیم های دخیل در همانندسازی اثر می گذارند. فعالیت و توالی بازهای پروموتورها نیز تحت تاثیر نانوذرات قرار گرفته و خصوصاً می تواند بر روی توانایی RNA پلیمراز برای باز کردن مارپیچ و انجام نسخه برداری تاثیر بگذارد. در واقع هر عاملی که به DNA آسیب زند، اساساً می تواند سبب مرگ آن موجود زنده شود و در صورت اصلاح نشدن این جهش ها، ممکن است به نسل بعد منتقل شده و بر روی کیفیت زندگی و خصوصیات آن موجود تاثیر بگذارد.

ژن P53 از جمله تومور ساپرسورهای دخیل در مرگ برنامه ریزی شده سلولی است که در پیشگیری از تغییرات انکوژنیک و تنظیم بیان ژن های پروتئین های آنتی اکسیدانی نقش مؤثری ایفا می کند. افزایش رادیکال های آزاد در سلول های آسیب دیده بر اثر نانوذرات، با افزایش بیان P53 و آسیب به DNA و در نهایت مرگ برنامه ریزی شده سلولی (apoptosis) همراه است. بر اساس نظریه Miquel و همکارانش در سال ۱۹۸۰، این گونه بیان شد که پیر شدن سلولی (Senescence)، نتیجه جهش ایجاد شده به وسیله گونه های فعال اکسیژن در ژنوم میتوکندری، آسیب پروتئین ها و لیپیدهای میتوکندری، استرس اکسیداتیو بیشتر و اختلال در دفاع سلولی آنتی اکسیدانی است. به عنوان مثال، افزایش آسیب و جهش در میتوکندری، باعث ایجاد تغییر در یکی از اجزاء کمپلکس آنزیمی در زنجیره انتقال الکترون و در نتیجه اختلال در عملکرد آن، نشت افزایش یافته رادیکال های آزاد، افزایش جهش در ژنوم میتوکندری و در نهایت تشدید تولید رادیکال های آزاد می شود شکل (۱-۲)



شکل (۱-۲)

توصیف اثرات سمی نانوذرات متداول بر طبقه های مختلف سلول ها

آنچه که در جدول (۳-۱) زیر نیز دیده می شود استفاده از مقیاس ها و روش های مختلف در زمینه ی سمیت و تاثیر آن بر رفتار ذره را نشان می دهد

NP	حجم (nm)	توزیع	منابع در محیط	هدف آزمون	طبیعت سمی
Ag	20	به عنوان آنتی-میکروب بر روی زخمها استفاده می شود.	سلول های فیبروبلاست	ژنوتوکسیک، التهابی، سمیت سلولی	
TiO <sub>2</sub>	21-160	به عنوان رنگدانه در لوازم آرایشی، به صورت خوراکی	موش های وحشی	ژنوتوکسیک، التهابی	
TiO <sub>2</sub>	40	گرم های ضدآفتاب، محصولات غذایی، رنگ ها، خمیر دندان، پزشکی	سلول های جنینی موش	فیبروبلاست ژنوتوکسیک، خاصیت جهش زایی در ژن	
Au	12	دارو، تصویربرداری با کیفیت بالا، ژن درمانی، درمان سرطان، تصفیه فاضلاب	سلول های انسانی	فیبروبلاست آسیب به DNA، جهش در DNA، سمیتوکسیک	
CuO	50	لوازم آرایشی، وسایل الکترونیکی و مغناطیسی	سلول های پوست انسان	کراتینوسایت سمیت سلولی، ژنوتوکسیک، جهش در ژن	
ZnO	20	به عنوان رنگدانه در لوازم آرایشی، به صورت خوراکی	ژنوتوکسیک، ایجاد استرس اکسیداتیو	سلول های اپیتلیال شش در انسان	

جدول (۳-۱)

تحقیقات کنونی برای شناسایی "نانوسیستم های ایده آل" به بررسی خواص ساختاری فیزیکی و شیمیایی و برهمکنش بیولوژیکی می پردازند. به طور کلی، هندسه ساختار، روند ساخت نانوناقل و مواد انتخاب شده به عنوان ناقل ملاحظات مشابهی هستند که در این زمینه تحقیقاتی در نظر گرفته می شوند. انتقال پیام در سلولها و جذب ذرات به شدت تحت تأثیر این پارامترها قرار دارند. پاسخ های سلولی و در نهایت تغییرات در فنوتیپ وابسته به تماس این نانوناقلها و تعاملات پروتئین با لیگاند و گیرنده های سلولی است. تمام این پاسخ های سلولی به ترکیب شیمیایی و نحوه زیست عمل گرا نمودن نانوذرات بستگی دارد. به علاوه پارامترهای مرتبط با سلول شامل غشای سلولی و پروتئین های غشایی، ماتریس خارج سلولی و مورفولوژی سلول های هدف به عنوان مثال، سلول های اندوتلیال اسپیندل که در غشای پایه رشد کرده اند، هدف متفاوتی نسبت به بافت همبند متشکل از فیبروبلاست های احاطه شده به وسیله ی ماتریکس خارج سلول، هستند.

در مقاله مروری که به وسیله ی آلباز و همکاران منتشر شده است، سیر تکاملی سیستم های مبتنی بر نانوذرات برای کاربردهای زیست پزشکی مورد بررسی قرار گرفته است در این مقاله از این عرصه تحقیقاتی به عنوان دانشی جدید حاصل از فرآیندهای نوآورانه و طراحی های نوین یاد شده است.

در مورد نسل اول نانوذرات می توان به زیست سازگاری و سمیت نانومواد بر اساس نوع طراحی اشاره کرد؛ نسل دوم به بررسی بهینه سازی شیمی سطح، افزایش پایداری سامانه نهایی و هدفمندسازی بیشتر پرداختند. نانوذرات نسل سوم به گسترش نانومواد هوشمند و پویا با طراحی و توسعه سیستم های پاسخگو محیطی برای بهبود مکانیزم های هدفمندسازی و توانایی های درمانی پرداخته اند. شکل (۴-۱) جدول زمانی سیر تکاملی نانوذرات بر اساس پارامترهای تغییرات فیزیکی، ساختاری و بیولوژیکی برای سیستم های رهایش هدفمند دارو را نشان می دهد.





## اندازه ذرات و ژئومتری

شکل نانو ساختار، نسبت ابعاد و اندازه ذرات به طور مستقیم بر جذب سلولی، خواص فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک به عنوان مثال زمان حضور در جریان خون، زمان پاکسازی و حذف از خون، و نحوه تمایز فرا سلولی نانوذرات، تأثیر می گذارد. حفظ یکنواختی در ساختار و اندازه ذرات و ژئومتری از جمله دیگر چالش های تولید نانوداروها در مقیاس تجاری است. ژئومتری و تأثیرات اندازه بر روی فرم گیری پروتئین کرونا در بدو ورود نانوذرات به سیستم بیولوژیک، تأثیر بسزایی دارد.

## نتیجه گیری

با پیشرفت فناوری های روز دنیا و همینطور روش های نوین در داروسازی امروزه می تواند نقش بسازی را ایفاء کند نانو مقیاس تأثیر بسیار مهمی در داروسازی دارد که از هم مهم تر داروهای پلیمری زیست تخریب پذیر می باشد که از طریق الیاف همان نقش داربست را ایفاء کرده و دارو به شکل هدفمند در بدن می تواند ایفاء نقش کند

## منابع و مراجع

1. Salehzadeh, R. and R. Abdullah, Solid lipid nanoparticles as new drug delivery system. "International Journal of Biotechnology and Molecular Biology Research", ۲(۱۳): p. ۲۵۲-۲۶۱, (۲۰۱۱)
2. Bahreini, E., et al., Preparation and nanoencapsulation of l-asparaginase II in chitosan-tripolyphosphate nanoparticles and in vitro release study, "Nanoscale research letters", ۹(۱): p. ۳۴۰, (۲۰۱۴)
3. Kaur, S. and B. Singhal, When nano meets stem: the impact of nanotechnology in stem cell biology. "Journal of bioscience and bioengineering", ۱۱۳(۱): p. ۱-۴, (۲۰۱۲)
4. Dhawan, A., et al., NanoLINEN: nanotoxicology link between India and European Nations. "Journal of biomedical nanotechnology", ۷(۱): p. ۲۰۳-۲۰۴, (۲۰۱۱)
5. Donaldson, K., et al., Nanotoxicology, "Occupational and Environmental Medicine (BMJ Publishing Group Ltd)", ۶۱(۹): p. ۷۲۷-۷۲۸, (۲۰۰۴)
6. Buzea, C., I.I. Pacheco, and K. Robbie, Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity, "Biointerphases", ۲(۴): p. MR۱۷-MR۷۱, (۲۰۰۷)
7. Elder, A., et al., Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system, "Environmental health perspectives", ۱۱۴(۸): p. ۱۱۷۲, (۲۰۰۶)



۸. Oravec, K., et al., Hydroxyl free radicals induce cell differentiation in SK-N-MC neuroblastoma cells, "Tissue and Cell", ۳۴(۱): p. ۳۳-۳۸, (۲۰۰۲)
۹. Gliga, A.R., et al., Size-dependent cytotoxicity of silver nanoparticles in human lung cells: the role of cellular uptake, agglomeration and Ag release, "Particle and fibre toxicology", ۱۱(۱): p. ۱۱, (۲۰۱۴)
۱۰. Sharma, V.K., et al., Organic-coated silver nanoparticles in biological and environmental conditions: fate, stability and toxicity, "Advances in colloid and interface science", ۲۰۴: p. ۱۵-۳۴, (۲۰۱۴)
۱۱. Heshmati, M., et al., Mutagenic effects of nanosilver consumer products: a new approach to physicochemical properties, "Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR", ۱۴(۴): p. ۱۱۷, (۲۰۱۵)
۱۲. Shi, H., et al., Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data, "Particle and fibre toxicology", ۱۰(۱): p. ۱۵, (۲۰۱۳)
۱۳. Teow, Y., et al., Health impact and safety of engineered nanomaterials, "Chemical communications", ۴۷(۲۵): p. ۷۰۲۵-۷۰۳۸, (۲۰۱۱)
۱۴. Newman, M.D., M. Stotland, and J.I. Ellis, The safety of nanosized particles in titanium dioxide—and zinc oxide—based sunscreens, "Journal of the American Academy of Dermatology", ۶۱(۴): p. ۶۸۵-۶۹۲, (۲۰۰۹)
۱۵. Gilbert, E., et al., Commonly used UV filter toxicity on biological functions: review of last decade studies, "International journal of cosmetic science", ۳۵(۳): p. ۲۰۸-۲۱۹, (۲۰۱۳)
۱۶. [۱] Jain, K. K. "Drug Delivery Systems" USA: Humana Press, (۲۰۰۸).
۱۷. [۲] Saltzman, W. M. "Drug Delivery Engineering Principles for Drug Therapy" USA: OXFORD Press, (۲۰۰۱).
۱۸. Perrie, Y., Rades, T. "FASTtrack: Pharmaceutics-Drug Delivery and Targeting" USA: Pharmaceutical Press, (۲۰۱۰).