فهرست مطالب

پیشگفتارمترجم ۷

فصل اول – مقدمه ۹

فصل دوم – روش‌های ساخت نانوذرات فلزی ۲۵

فصل سوم – نانوذرات فلزی به عنوان عوامل درمانی: یک تغییر نوآورانه در پزشکی ۴۵

فصل چهارم – نانوذرات جهت تصویربرداری ۶۵

فصل پنجم – اکسومتالات‌های نرم حالت جدیدی از اکسومتالات‌ها و کاربردهای بالقوه آن‌ها به‌عنوان‌نانوموتورها ۱۰۵

فصل ششم – کاربرد نانوذرات فلزی در پزشکی ۱۲۷

فصل هفتم – نانوذرات فلزی در نانوپزشکی: مزایا و محدوده کاربرد ۱۹۱

فصل هشتم – کاربردهای نانوذرات فلز ی در پزشکی / نانوذرات فلزی به عنوان عوامل ضد سرطان ۲۵۱

فصل نهم – نانوذرات فلزی نجیب و خواص ضدمیکروبی آن‌ها ۲۷۹

فصل دهم – نانوذرات فلزی و سمیت آن‌ها ۲۹۱

یازدهم – واژه یاب ۳۵۷

دوازدهم – اطلس رنگی ۳۶۲

پیشگفتار مترجم

دل هر ذرّه را که بشکافی — آفتابیش در میان بینی
که یکی هست و هیچ نیست — جز او وحده لا اله الا هو
هاتف اصفهانی

در دنیای امروز، فناوری نانو یک حوزهٔ نسبتاً جدید و یک دانش میان‌رشته‌ای می‌باشد، اما ابعاد نانومتری ساختار آن چیز جدیدی نیست و از زمان ظهور تا کنون دوران هیجان‌انگیزی را سپری کرده است و برای ادامهٔ رشد خود نیازمند همکاری و هماهنگی بین رشته‌های متعدد می‌باشد. امروزه تاثیرات شگرف نانو در حوزه‌های پزشکی برکسی پوشیده نیست؛ از میان نانومواد، نانوذرات فلزی که به علت زیست سازگار بودن و توانایی برهمنکش با گیرنده‌ها، پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و تشابه در اندازه و توسعهٔ سیستم‌های نوین تحویل داروهای هوشمند همچنین دارا بودن خواص ضدمیکروبی اشاره نمود از این‌رو با توجه به توانایی ارائه راه‌حل‌های نوین و الگوهای تغییر دهنده‌ای که برای مشکلات پزشکی داراست بخش عمده‌ای از تحقیقات و سرمایه‌گذاری کشورها را به خود اختصاص دادند و قادر به ساخت و تولید ابزارهای انحصاری گسترده در زیست‌شناسی و پزشکی شدند.

کتاب پیش رو مبتنی بر ده فصل می‌باشد و به توضیح در رابطه با این نانوذرات ارزشمند در علوم دارویی می‌پردازد. این کتاب با تلاش دانشجویان و دانش‌آموختگان نانو ترجمه گردیده است و مطالعه آن را به همهٔ علاقمندان این حوزه پیشنهاد می‌کنیم.

در پایان از زحمات سرکار خانم عصمت عزیزی‌پور، جناب آقایان محمد فرزانه و ساجد نبی که در امر ویراستاری ما را یاری رساندند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

گروه مترجمین
زمستان ۱۴۰۰

فصل اول - مقدمه

Sreekanth Thota [1,2,3] ***and Debbie C. Crans***[3]

[1] Fundação Oswaldo Cruz –Ministério da Saúde, National Institute for Science and Technology on Innovation on Neglected Diseases (INCT/IDN), Center for Technological Development in Health (CDTS), Av. Brazil 4036 – Prédio da Expansão, 8 Andar – Sala 814, Manguinhos, Rio de Janeiro 21040-361, Brazil

[2] Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa de Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Biomédicas, Av. Carlos Chagas Filho, Rio de Janeiro, RJ 21941-902, Brazil

[3] Colorado State University, Department of Chemistry, Fort Collins, Colorado 80523, USA

۱-۱ تاریخچه مجموعه‌های فلزی

۱-۱-۱ مقدمه

علوم دارویی، که به مطالعه، طراحی، نحوه‌ی عملکرد، تحویل و دفع داروها می‌پردازد، زمینه‌ای مهم در تحقیقات دارویی است. انسان‌ها تلاش زیادی برای جستجوی داروهای جدید انجام داده‌اند تا بیماری‌های مختلف را درمان و کنترل کنند. با وجود اینکه در حال حاضر اقدامات درمانی احتمالی برای مقابله با هر بیماری در دسترس است، دانشمندان به طور فزاینده‌ای در تلاشند داروهای برتر و موثرتری پیدا کنند [۱]. در ۵۰ سال گذشته برخی از "داروهای شگفت‌انگیز" نقشی اساسی در کاهش بار جهانی بیماری‌های عفونی داشته‌اند. داروهای جدید به طور مداوم از نظر خواص بیولوژیکی بالقوه‌شان غربال می‌شوند. داروهای مبتنی بر فلز از جمله داروهایی هستند که بسیار مورد توجه قرار می‌گیرند [۲]. حداقل ۳۵۰۰ سال از فلزات گرانبها برای اهداف دارویی استفاده می‌شده است. در این میان، طلا نقش مهمی در انواع داروها در چین و عربستان داشته است [۳].

۱-۱-۲ مجموعه‌های فلزی

شیمی معدنی دارویی در اوایل دوران پیشرفت خود قرار دارد، گر چه در حال حاضر نیز تعداد قابل توجهی از آزمایشات بالینی هم برای درمان و هم برای تشخیص وجود دارد که شامل ترکیبات فلز یا سایر

عوامل دخیل در در مسیرهای متابولیک فلزات می‌باشند [۴]. در شیمی، مجموعه‌های فلزی چیزی جز واکنش بین فلزات و لیگاندها نیستند [۵]. در سال‌های اخیر کاربردهای زیست پزشکی ترکیب همپایه فلزی (Metal coordination compounds) سهم قابل توجهی در ایجاد عوامل درمانی موثرتر و چشمگیرتر داشته است [۶]. ترکیبات همپایه فلزی و یون‌های فلزی به طرز برجسته‌ای به عنوان عوامل تأثیرگذار در فرآیندهای سلولی شناخته شده‌اند [۷]. مجموعه‌های همپایه فلزی تنوع بیولوژیکی و شیمیایی متمایزی از داروهای آلی را ارائه می‌دهند.

۱-۱-۳ مجموعه‌های فلزی در پزشکی

در تاریخ پزشکی باستان، به طور شگفت‌انگیزی، بسیاری از داروهای مبتنی بر فلز نقش مهمی را به عنوان عوامل ضدعفونی بازی می‌کردند. کاربرد دارویی فلزات و مجموعه‌های فلزی که اهمیت بالینی و تجاری کسب کرده‌اند روزبه‌روز رشد فزاینده‌ای داشته است [۸]. توسعه فلزات حاوی داروهای ضدسرطان در دهه ۱۹۶۰ با سنتز ترکیبات پلاتین بوده است. سیس پلاتین یکی از داروهای ضدنئوپلاستیک (antineoplastic) است که به طور گسترده‌ای برای درمان سرطان‌های تخمدان و بیضه استفاده می‌شود [۹-۱۰]. موفقیت سیس پلاتین و آنالوگ‌های آن باعث تسریع در تجدید حیات شیمی دارویی غیرآلی و جستجوی سایر مجموعه‌های فلزات گرانبها [Ru، Va، Zn، Cu، Ag، Gold، Pd] باخواص بیولوژیکی جالب بود [۱۱-۱۷]. در میان آنها، به ویژه ترکیبات روتنیم با دو ترکیب، یعنی NAMI-A و KP۱۰۱۹، که در آزمایشات بالینی نیز پیشرفت داشته‌اند، توجه فراوانی را به خود جلب کرده‌اند [۱۸]. طی چند دهه گذشته بسیاری از فلزات گرانبها و ترکیبات فلزی در درمان موفق شده‌اند. ترکیبات پلاتین بیشترین کاربرد را در شیمی درمانی دارند، ترکیبات نقره به عنوان عوامل ضدمیکروبی مفید بوده و از ترکیبات طلا به طور گسترده در درمان آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود. دانشمندان در طول ۲۵ سال گذشته در حال بررسی چندین ترکیب مبتنی بر فلز بوده‌اند و بازگشت چنین توجهاتی به داروهای مبتنی بر فلز را می‌توان در مقالات اخیر مشاهده کرد [۱۹-۲۴].

۱-۲ فناوری نانو

۱-۲-۱ مقدمه

در دنیای امروز، فناوری نانو یک حوزه نسبتاً جدید است، اما ابعاد نانومتری ساختاری و ابزارهای کاربردی آن چیز جدیدی نیستند و در واقع، این مواد دارای اهمیت زیادی هستند. در سال‌های اخیر، ما تعداد زیادی مقاله پیرامون پیشرفت‌های اخیر در فناوری نانو پیدا کردیم [۲۳-۲۵]. فناوری نانو توانایی ارائه راه‌حل‌های جدید تغییرات نوآورانه برای مشکلات پزشکی را دارد. فناوری نانو، که به عنوان مهندسی و ساخت مواد در مقیاس اتمی و مولکولی تعریف شده است، ابزارهای انحصاری برای تولید داروهای ایمن و کارآمد (داروهای نانو) را ارائه

می‌دهد و چندین مزیت بالقوه در فرمولاسیون و تحویل دارو را فراهم می‌کند. فناوری نانو به یک رشته علمی نوظهور اشاره دارد که شامل تهیه و توسعه مواد مختلف نانو است. امروزه، از نانومواد به طور گسترده‌ای در بسیاری از زمینه‌ها از جمله زیست پزشکی، کالاهای مصرفی و تولید انرژی استفاده می‌شود [۳۴-۳۷]. هدف از نانومواد در بیوتکنولوژی ترکیب رشته‌های علوم مواد و زیست‌شناسی می‌باشد.

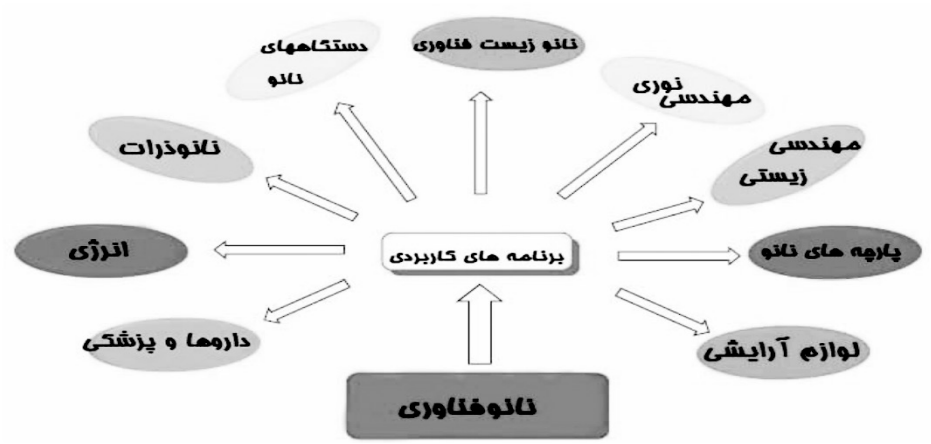
۱-۲-۲ توسعه فناوری نانو

در سال‌های اخیر، تنوع محصولات فناوری نانو نقش کلیدی در تجهیزات و ابزار نوین دارویی برای خطوط تولید صنایع دارویی داشته‌اند. تب فناوری نانو که اکنون تجربه می‌کنیم در سال ۲۰۰۰ با شروع طرح ملی فناوری نانو که اولین برنامه در نوع خود در جهان بود، توسط ایالات متحده آمریکا آغاز گردید [۳۸]. با استفاده از فناوری نانو توانایی دستیابی به مزایای زیادی را دارا می‌شوید: (الف) بهبود انتقال ضعیف داروهای محلول در آب؛ (ب) انتقال هدفمند داروها در یک نوع سلول یا بافت خاص؛ (پ) ترانس سیتوز داروها به آنسوی موانع فشرده اندوتلیال و اپیتلیال؛ (ج) بهبود اثر انتقال داروهای بزرگ مولکول به محل‌های اثر داخل سلولی؛ (ح) تحویل همزمان چند دارو یا روش درمانی برای درمان ترکیبی؛ (ف) بهبود دارورسانی از طریق تصویرسازی محل‌های اثر به وسیله ترکیب عوامل درمانی با روش‌های تصویربرداری [۳۹]؛ و (ژ) خوانش ریل تایم (Real time) اثربخشی یک عامل در محیط *in vivo* [۴۰]. درمان‌های بر پایه نانو می‌توانند تومورها را به طور فعال هدف قرار دهند، ضمن اینکه اثرات جانبی را محدود می‌کنند، اثربخشی درمانی را افزایش می‌دهند. این شاخص درمانی بهبود یافته یکی از وعده‌های بزرگ فناوری نانو است [۴۱].

۱-۲-۳ فناوری نانو در پزشکی

در صنعت داروسازی، وجود یک مولکول جدید (NME) که دارای فعالیت بیولوژیکی قابل توجهی است، اما حلالیت بسیار کم در آب، یا نیمه عمر بسیار ناچیزی در گردش خون دارد، احتمالاً در حال پیشرفت با چالش‌های مهمی روبرو خواهد شد یا غیرقابل توسعه تلقی خواهد شد [۴۲]. فناوری نانو توانایی ایجاد انقلاب در قوانین و امکانات کشف دارو را داشته و می‌تواند چشم‌انداز صنایع دارویی را تغییر دهد. در پزشکی، کاربرد فناوری نانو ممکن است به عنوان نانوپزشکی شناخته شود که امکانات مختلف جذابی را در بخش مراقبت‌های بهداشتی تفسیر می‌کند. عمده‌ترین کاربردهای کنونی و امید بخش نانوپزشکی شامل دارورسانی، تصویربرداری *in vivo*، تشخیص در محیط *in vitro*، زیست مواد، تکنیک‌های درمانی و مهندسی بافت می‌باشد. [۲۸]. در آنکولوژی (Oncology)، نانومواد می‌توانند انتقال هدفمند عوامل تصویربرداری و داروهای درمانی را به بافت‌های سرطانی امکان‌پذیر کنند. دستگاه‌های در مقیاس نانو امکان سنجش چند منظوره را برای تشخیص زودهنگام بیماری و نظارت درمانی دارند. به طور چشمگیری انتظار می‌رود کاربرد در زمینه دارورسانی، چشم‌انداز صنایع دارویی و زیست فناوری (بیوتکنولوژی) را در آینده نچندان دوری تغییر دهد

[۴۰-۴۳-۴۵]. فناوری نانو به دلیل کاربردهای گسترده در داروها و پزشکی، انرژی، نانوذرات، نانوابزارها، نانوزیست فناوری، مهندسی نور، مهندسی زیستی، نانوفیبرها و لوازم آرایشی، توجه دانشمندان را به خود جلب کرده است (شکل ۱-۱).

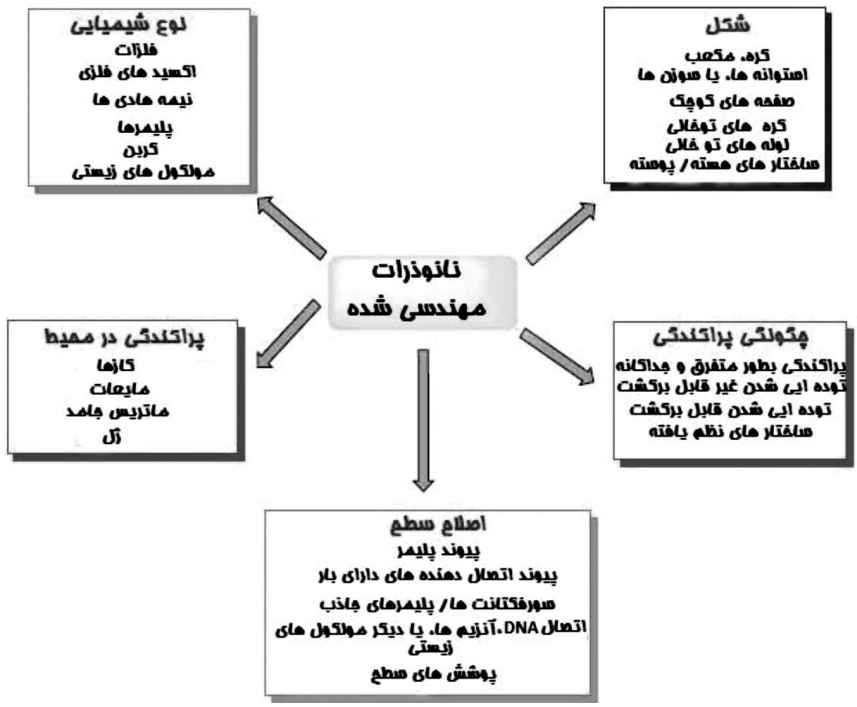


شکل۱-۱ کاربردهای فناوری نانو

۱-۳ نانوذرات

۱-۳-۱ مقدمه

هر ذره‌ای که آگاهانه و هدفمند تولید شده و دارای ابعاد مشخص ۱ تا ۱۰۰ نانومتر باشد و دارای ویژگی‌هایی باشد که ذرات با همان ترکیب شیمیایی مشترک و غیرنانویی ندارند، یک ذره نانو نامیده می‌شود [۴۶-۴۷]. نانوذرات یک برنامه (platform) ویژه‌ی سودمندی را نشان داده و ویژگی‌های منحصر به فرد را با کاربردهای درمانی بالقوه وسیعی را توصیف می‌کنند [۴۸]. تنوع زیاد نانوذرات شرح داده شده است (شکل ۱-۲). نانوذرات ساخته شده از پلیمرها (NP) به دلیل قابلیت انعطاف‌پذیری سنتزی و همچنین قابل تنظیم بودن خواصشان (به عنوان مثال: حساسیت به حرارت و پاسخ pH) به عنوان سیستم‌های دارورسانی مورد توجه خاص قرار می‌گیرند. نانوذرات چشم‌اندازهای شگفت‌انگیزی برای بهبود رسانش، جذب سلولی و هدف قرار دادن متالوداروها، به ویژه داروهای ضدسرطان، برای موثرتر و ایمن‌تر کردن آنها فراهم می‌کنند. در سال‌های اخیر سنتز نانو حامل‌ها به دلیل خواص بی نظیر فیزیکی (الکترونیکی، مغناطیسی، مکانیکی و نوری) و شیمیایی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. نانوذرات غالباً در محدوده ۱۰۰-۱۰ نانومتری قرار دارند و این هم اندازه پروتئین‌های انسانی است.



شکل۱-۲ ویژگی‌های مختلف نانوذرات مهندسی شده.

۱-۳-۲ توسعه نانوذرات

هدف اصلی در طراحی نانوذرات به عنوان سیستم انتقال، مدیریت اندازه ذرات، خصوصیات سطحی و آزادسازی عوامل فعال دارویی به منظور دستیابی اختصاصی و اثربخش دارو با سرعت و دوز درمانی بهینه است [۴۹]. ذرات در مقیاس نانو با استفاده از شیمی آلی تولید شدند مولکول‌ها به عنوان قطعات سازنده به طور گسترده برای انتقال دارو و ژن مورد بررسی قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال، سازه‌های پلیمری، پلیمرزومی و لیپوزومی برای آزادسازی کنترل شده پروتئین‌ها و میسل‌های پلیمری، ماکرومولکول‌ها و نانوذرات پلیمری با گردش طولانی در مراحل مختلف توسعه بالینی و پیش بالینی هستند [۲۹]. در دهه ۱۹۶۰، بنگام و هورن اولین برنامه (platform) مبتنی بر نانوذرات را برای کاربردهای پزشکی بر اساس استفاده از لیپوزوم‌ها تولید کردند. در دهه‌های بعدی، نانوذرات بیشتر مورد توجه علمی و عمومی قرار گرفتند و به سرعت توسعه یافتند[۵۰].