

مروری بر ویژگی نانوذرات مغناطیسی برای تشخیص و دارورسانی هدفمند

الهام ستارزاده خامنه، سعید کاکایی*

پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، تهران، ایران

چکیده

فناوری نانو به صورت گسترده‌ای در پزشکی و داروسازی مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است. بدین منظور، این فناوری در توسعه فناوری نوین تصویربرداری جهت تشخیص زود هنگام و درمان کارآمدتر بیماری‌هایی مانند سرطان، طراحی سیستم‌های دارورسانی و ... به کار گرفته می‌شوند. نانوذرات مغناطیسی با توجه به اینکه امکان کنترل از راه دور آنها با استفاده از به کارگیری یک میدان مغناطیسی خارجی امکان‌پذیر است، می‌توانند در طراحی سیستم‌های دارورسانی هدفمند مورد استفاده قرار گیرند. بدین ترتیب این مواد به عنوان عوامل درمانی و یا تشخیصی وارد جریان خون شده و با استفاده از یک آهنربای خارجی در بافت هدف متمرکز می‌شود و باعث کاهش دز مصرفی دارو، عدم توزیع سیستمیک دارو در بدن و در نتیجه کاهش بروز عوارض جانبی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات مغناطیسی، هایپرترمیا، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، دارورسانی هدفمند

ایمیل نویسنده مسئول: skakaei@aeoi.org.ir

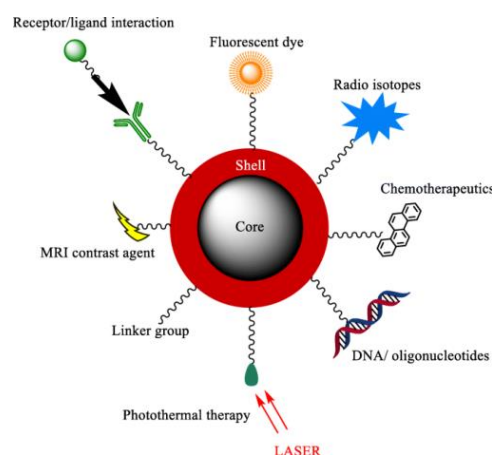
کربنی)، به علت دارا بودن ویژگی واحد از جمله اثر اندازه ذرات کوچک آن‌ها، کارایی بالا در مقابل سیگنال‌های نوری/مغناطیسی/اولتراسونیک باعث شده است به عنوان عوامل تصویربرداری و درمانی مناسبی شناخته شوند [۴].

سیستم‌های دارو رسانی به عنوان یک راه حل ممکن برای کنترل تحویل دارو با دوز مشخص و مدت زمان از پیش تعیین شده در محل مورد هدف اشاره دارد. به منظور دارو رسانی کارآمد و هدفمند، عامل بارگذاری شده باید برای مدت زمان مناسب در سیستم فیزیولوژیکی باقی بماند، با سیستم ایمنی دفع نشود، سلول/بافت مورد نظر را هدف قرار داده و رها سازی عامل دارویی بارگیری شده انجام گیرد. امروزه دارو رسانی هدفمند بر پایه ذرات بطور گسترده‌ای در درمان سرطان مورد مطالعه قرار گرفته است. بیش از ۲۰٪ از نانوذرات درمانی که تاکنون مورد ارزیابی بالینی قرار گرفته است، کاربرد ضد سرطانی دارد. در جدول ۱ برخی از نانوداروهایی که از سال ۲۰۰۹ مورد تایید سازمان غذا و دارو (FDA) و آژانس پزشکی اروپا (EMA) قرار گرفته‌اند، به اختصار بیان شده است [۵، ۶].

سیستم‌های دارورسانی بر پایه فناوری نانو به سبب تغییر فارموکینتیک دارو، افزایش مدت زمان حضور دارو در جریان خون، کاهش سمیت و افزایش نیم‌عمر دارو موجب بهبود چشمگیر در درمان‌های دارویی شده‌اند که در این بین نقش نانو ذرات مغناطیسی به عنوان حامل‌های دارویی به علت ویژگی‌های منحصر به فرد بسیار پررنگ‌تر است.

۱- مقدمه

فناوری نانو استفاده از مواد با ابعاد حدود ۱ تا ۱۰۰ نانومتر است. نانوذرات دارای خصوصیات منحصر به فردی هستند. از مهم‌ترین کاربردهای نانوفناوری در زمینه پزشکی و داروسازی می‌توان به ساخت پوشش‌های ضد میکروبی، انتقال هدفمند ژن، دارو و سلول‌های بنیادی و ... اشاره کرد (شکل ۱) [۱].



شکل ۱. استفاده از نانوذرات به عنوان حامل در پزشکی

نانوذرات مورد استفاده در دارورسانی باید زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار باشند. نانوساختارهای متفاوتی برای چنین اهدافی مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۲، ۳]. در مقایسه با نانوذرات آلی، نانوذرات معدنی (اکسید آهن، CuS، Au، MnO، نانومواد

جدول ۱: نانوذرات درمانی دارای تاییدیه FDA^۱ و EMA^۲ از سال ۲۰۰۹

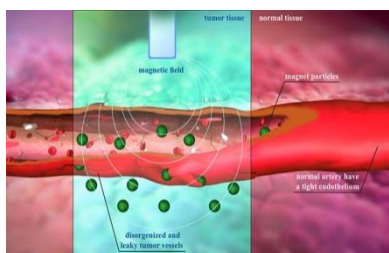
Nanostructure	Nanoparticles Formulation	Drug	Indication(s)	Approval
Liposomes	Sphingomyelin and cholesterol	Vincristine sulfate	Acute lymphoid leukemia	FDA 2012
	1-Palmitoyl-2-oleoyl-snglycero-3-phosphocholine and 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-l-serine liposomes	Mifamurtide	Non-metastasizing osteosarcoma	Europe 2009
	Nanoliposomes	Irinotecan	Pancreatic cancer, Colorectal cancer	FDA 2015 Europe 2016
	Distearoylphosphatidylcholine, Distearoylphosphatidylglycerol, Cholesterol	Daunorubicin Cytarabine	Acute myeloid leukemia	FDA 2017
Lipid-based (Non-liposoma)	Lipid nanoparticles	Transthyretin targeted siRNA	Transthyretin-mediated amyloidosis	FDA 2018
Polymer-based	l-glutamic acid polymer with l-alanine, l-lysine, and l-tyrosine (Glatiramer)	-	Multiple sclerosis	FDA 2015
Protein-drug conjugates	Maytansine derivative, DM1	Trastuzumab	HER2+ breast cancer	FDA 2013
	Albumin	Paclitaxel	Non-small lung cancer, Pancreatic cancer	FDA 2012 Europe 2005, FDA 2013 Europe 2008
	PEGylated uricase	Pegloticase	Gout disease	FDA 2010 Europe 2013
	PEGylated interferon β -1a	Interferon β -1a	Multiple sclerosis	FDA 2014 Europe 2014
	PEGylated factor VIII	Factor VIII	Hemophilia	FDA 2015
	Glycopegylated coagulation factor IX	Factor IX	Hemophilia	FDA 2017
Metallic nanoparticles	Superparamagnetic iron oxide nanoparticle (SPION) covered with dextran	-	Anemia in chronic kidney disease	FDA 2009 Europe 2012
	Nanoparticles of ferric oxide core-carboxymaltose shell	-	Iron deficiency anemia in chronic kidney disease	FDA 2013
	Nanoparticles of superparamagnetic iron oxide coated with amino silane	-	Glioblastoma, prostate, pancreatic cancer	Europe 2009
Nanocrystals	Hydroxyapatite	-	Osteoinductive bone graft substitute	FDA 2009
	Paliperidone palmitate	Paliperidone	Schizophrenia	FDA 2009/2015 Europe 2011
	Dantrolene sodium	Dantrolene	Malignant hyperthermia	FDA 2014

برای کاربردهای بیوپزشکی، استفاده از ذراتی که در دمای محیط خاصیت سوپراپارامغناطیسی دارند ترجیح داده می-شوند. نانوذرات سوپراپارامغناطیسی اکسید آهن به شکل‌های متفاوتی از جمله مگنتوزوم‌ها (لیپوزوم‌های حاوی نانوذرات)، دانه‌های مغناطیسی (توزیع تصادفی نانوذرات اکسید آهن در ماتریکس بسپاری)، CNCها (کلاسترهای نانوکریستالی کلونیدی مغناطیسی) و هسته-پوسته‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

اکسید آهن دارای چندین پلی مورف کریستالی است از جمله: $\alpha - \text{Fe}_2\text{O}_3$ (هماتیت)، $\beta - \text{Fe}_2\text{O}_3$ ، $\gamma - \text{Fe}_2\text{O}_3$ (ماگمیت)، $\epsilon - \text{Fe}_2\text{O}_3$ ، Fe_3O_4 (مگنتیت) و دیگر شکل‌های این ماده که به صورت بی‌شکل و یا شکل‌های دمای بالا هستند. با این وجود تنها ماگمیت و مگنتیت جهت کاربردهای زیستی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [۹].

۲- سیستم‌های دارورسانی بر اساس نانوذرات مغناطیسی

برخی از این ویژگی شامل خاصیت سوپراپارامغناطیسی و قدرت برهم‌کنش‌های زیستی درسطوح سلولی و مولکولی است [۱۰، ۱۱]. استفاده از مواد مغناطیسی در پزشکی به دوران یونان باستان و روم برمی‌گردد، ولی به شکل اصولی و تحقیقاتی از سال ۱۹۷۰ در علوم زیستی و پزشکی مورد استفاده قرار گرفت [۱۱]. نانوذرات مغناطیسی به فراوانی در تحویل هدفمند عوامل درمانی استفاده می‌شود و بر اساس هدف‌یابی دارویی مغناطیسی که شامل تمایل به اتصال قوی بین لیگاند و گیرنده است و یا از طریق جذب مغناطیسی در بافت عمل می‌کنند. نانوذرات مغناطیسی به سبب امکان کنترل از راه دور عوامل درمانی (با استفاده از یک میدان خارجی)، در انتقال ذرات به بافت مورد نظر بسیار قابل توجه هستند (شکل ۳)، و به همین سبب آنها را حامل‌های هدفمند مغناطیسی می‌نامند [۱۲، ۱۳].

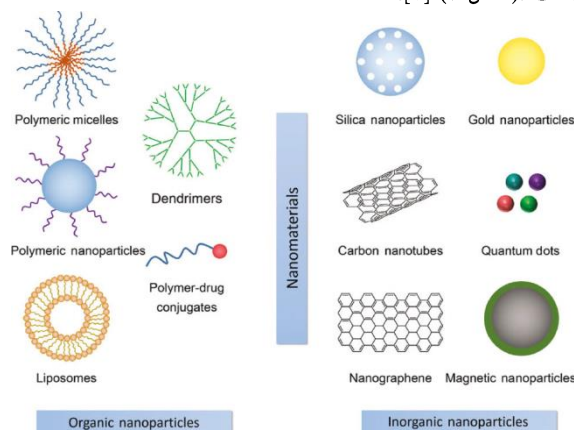


شکل ۳. هدایت نانوذرات مغناطیسی به بافت موردنظر با استفاده از میدان مغناطیسی خارجی

همچنین، با استفاده از پوشش‌های متفاوت می‌توان ویژگی زیستی مطلوب و پایداری را برای این ذرات ایجاد کرد و از برهم‌کنش‌های آنها با سلول یا پروتئین‌های زیستی

یکی از مواد معدنی که توجه بسیاری از دانشمندان را به خود جلب کرده است، نانوذرات طلا (AuNPs) است که علاوه بر مورفولوژی کروی، گزارشات بسیاری از استفاده آن‌ها به شکل نانومیل، نانو قفس، نانو ستاره و همچنین پوشش طلا بر روی نانوذرات اکسید آهن ارائه شده است. اما فرمولاسیون‌های متفاوت طلا جنبه‌های بسیار مهمی از جمله بحث ایمنی زیستی آن را با مشکل مواجه کرده است. افزون بر این، بر خلاف تعداد زیاد مطالعات انجام شده بر روی این نانوذرات، عامل‌دار کردن سطح آن به طور معمول با تیول‌ها و آمین‌ها صورت می‌گیرد که این باعث ایجاد محدودیت در بارگیری عوامل تشخیصی و درمانی و همچنین، رهاسازی دارو می‌شود [۷، ۸].

کوانتوم‌دات‌ها (QDs) از دیگر نانوذرات مورد استفاده در پزشکی جهت تصویربرداری هستند. اما مهم‌ترین محدودیت استفاده از این ذرات این به علت طبیعت شیمیایی آن‌ها، که به طور معمول از فلزات سنگین مانند کادمیوم و سرب و ... تشکیل شده‌اند، پایداری و دفع ایمن آن‌ها از بدن انسان‌ها است. (شکل ۲) [۷].



شکل ۲. نانوذرات مورد استفاده در پزشکی و دارورسانی

یکی از بهترین کاندیدها جهت اهداف تشخیصی و درمانی، استفاده از مواد بر پایه‌ی کربن است. این مواد دارای جذب قوی در ناحیه فروسرخ بوده بنابراین جهت تصویربرداری با وضوح بالا و درمان فوتوتراپی بسیار مناسب هستند اگرچه زیست‌سازگاری و ایمنی نانولوله‌های کربنی هنوز مورد بحث و مطالعه است [۴، ۸].

در این میان نانوذرات مغناطیسی دارای مزایای ویژه‌ای هستند. این ذرات به علت دارا بودن ویژگی مغناطیسی منحصر به فرد، در پزشکی به عنوان عوامل بهبود کنتراست در تصویربرداری MRI شناخته شده‌اند. علاوه بر این توانایی پاسخ آن‌ها به میدان مغناطیسی خارجی یک مزیت بسیار حائز اهمیت برای دارورسانی هدفمند و متمرکزسازی عوامل درمانی و تشخیصی در بافت هدف است [۴].

ممانعت کرد که منجر به افزایش زیست سازگاری این ذرات می‌شود [۱۴، ۱۵].

۳- ویژگی نانوذرّات

اندازه ذرات: اندازه این ذرات می‌تواند در محدوده یک سلول کوچک (۱۰ تا ۱۰۰ میکرون)، ویروس (۲۰ تا ۴۵ نانومتر)، پروتئین (۵ تا ۵۰ نانومتر) یا ژن (با پهنای ۲ نانومتر و طول ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر) باشد. بنابراین، امکان نزدیک شدن و یا وارد شدن به ساختارهای زیستی را ممکن می‌سازد و چنانچه ذرات با مولکول‌های زیستی مناسب پوشانده شوند توانایی برهم-کنش با این ساختارها را پیدا می‌کنند. بنابراین یک تکنیک قابل کنترل و دقیق در نشاندار کردن ساختارهای زیستی است. ذرات مغناطیسی کوچکتر از ۴ میکرومتر توسط سیستم دفاعی بدن و به طور خاص کبد (۶۰-۴۰٪) و طحال (۱۰-۳٪) حذف می‌شوند [۱۶]. ذرات بزرگتر از ۲۰۰ نانومتر معمولاً در طحال فیلتر می‌شوند، در حالیکه ذرات تا ۱۰۰ نانومتر در سلول‌های کبدی فاگوسیتوز می‌شوند. به طور کلی هرچه ذرات بزرگتر باشند، دوره نیمه عمر پلاسمایی آنها کمتر است [۱۷، ۱۸]. فرنگل برای اولین بار در سال ۱۹۳۰ پیش‌بینی کرد که ذرات فرومغناطیس، در ابعاد کمتر از میزان اندازه ذرات بحرانی (کمتر از ۱۵ نانومتر) دارای یک حوزه مغناطیسی منفرد هستند، بدین معنی که یک ذره در هر میدانی در یک حالت مغناطیسی یکنواخت قرار دارد [۱۹].

بار سطحی: بار سطح و توزیع زیستی نانوذرّات نقش بسیار مهم و اساسی در پایداری کلئیدی این ذرات ایفا می‌نمایند. این پارامترها ناشی از طبیعت و رفتار گروه‌های سطحی ذرات در حالت محلول است. بار سطحی نانوذرّات سوپراپارامغناطیس اکسید آهن تعیین کننده‌ی برهم‌کنش‌های بین سلولی به خصوص در حین فاگوسیتوز است. مشخصات نانوذرّات اکسید آهن از جمله ترکیب شیمیایی هم هسته و هم پوسته، اندازه ذرات و توزیع اندازه آنها، شکل، بلورینگی، زبری/نرمی و آبدوستی/آب‌گریزی پارامترهایی هستند که برای کاربردهای درون بدن مهم هستند [۲۰]. این مشخصات تعیین کننده مدت زمان ماندگاری این ذرات در سیستم گردش خون است. اوساکا و همکارانش در سال ۲۰۰۹ گزارش کرده‌اند که بین بار سطح نانوذرّات مغناطیسی و کارایی سلول‌ها بدن جهت هضم و دریافت این ذرات ارتباط وجود دارد. به عنوان مثال، ذرات دارای بار مثبت به میزان بیشتری جذب سلول‌هایی با یک سرطان خاص می‌شود در صورتی که برای برخی دیگر از سرطان‌ها این گونه نیست [۲۱].

سمیت: کاربردهای بیوپزشکی مانند تحویل دارو، نشاندارسازی سلولی، ترمیم بافت‌ها، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی و هایپرترمیا نمونه‌هایی شناخته شده‌ای از موارد استفاده نانوذرّات سوپراپارامغناطیس اکسید آهن هستند که جهت چنین کاربردهایی مطالعه درباره‌ی سمیت آنها در مدل‌های حیوانی مناسب بسیار حائز اهمیت شده است. برخلاف

کاربردهای بسیار فراوان این نانوذرّات، تا کنون موارد بسیار محدودی از اثرات سمی آنها گزارش شده است [۲۱، ۲۲].

دانشمندان دریافته‌اند که برهم‌کنش‌هایی بین این نانوذرّات و پروتئین‌ها در بدن اتفاق می‌افتد. پروتئین‌ها می‌توانند بر روی نانوذرّات جذب شوند و اتصال برقرار کنند. این برهم‌کنش‌ها می‌توانند فشارهای شدیدی را بر رفتارهای زیستی و بیوشیمیایی سلول‌ها وارد کنند. به طور خاص تشخیص داده شده است که برهم‌کنش نانوذرّات - پروتئین‌ها یک نقش کلیدی در ایجاد سمیت نانوذرّات است. تغییرات نامطلوبی که در کفورماسیون پروتئین‌ها در نتیجه این برهم‌کنش ایجاد می‌شود، باعث بروز یک سری آسیب‌های زیستی می‌شود.

برای کاربردهای درون بدن، ذرات مغناطیسی باید با یک بسیار زیست سازگار در طول سنتز و یا بعد از فرایند سنتز پوشش داده شوند، تا از تجمع بالای این ذرات و همچنین تغییر ساختار و زیست تخریب پذیر بودن آنها در سیستم‌های زیستی جلوگیری شود. همچنین ماده‌ای که به عنوان پوشش استفاده می‌شود این امکان را فراهم می‌سازد که میزان مناسبی از دارو با اتصال کووالانسی و یا جذب بر روی سطح نانوذرّات قرار گیرد. ذرات اکسید آهن مانند مگنتیت و ماگنیت به طور معمول بیشترین استفاده را کاربردهای بیوپزشکی دارند. موادی مانند کبالت و نیکل دارای ویژگی مغناطیسی بهتری هستند اما سمی بوده و به همین علت کمتر مورد توجه قرار گرفته‌اند [۹]. همچنین مهمترین مزیت استفاده از ذرات کوچکتر از ۱۰۰ نانومتر، مقدار سطح مساحت ویژه بالا که باعث سهولت اتصال لیگاند، سرعت ته‌نشینی پایین (پایداری بالا) و نفوذ بافتی بهتر می‌شود. بنابراین برای کاربردهای بیوپزشکی این ذرات درون محیط‌های طبیعی و بافت‌های زنده، ذرات نانومغناطیسی باید غیرسمی و اندازه ذرات باید به اندازه کافی کوچک باشند که پس از تزریق به میزان کافی در جریان گردش خون باقی بمانند و در حین عبور از سیستم مویرگی بافت‌ها و اندام‌ها باعث انسداد رگ‌ها نشوند. همچنین باید دارای خاصیت مغناطیس پذیری بالایی بوده تا بتوان حرکت این ذرات در سیستم گردش خون را با به کار بردن یک میدان مغناطیسی خارجی کنترل و در بافت مورد نظر هدف متمرکز نمود. جهت کاربردهای درون بدن محدودیت اندازه ذرات به اندازه کاربرد درون بافت‌های زنده مهم و حیاتی نیست [۲۲-۲۴].

تقریباً در تمام کاربردهای این ذرات، روش تهیه نانومواد یکی از مهمترین چالش‌هایی است که اندازه و شکل ذرات و توزیع اندازه ذرات، شیمی سطح و ویژگی مغناطیسی آنها را تعیین می‌کند. همچنین روش تهیه (شکل ۴)، به مقدار زیادی تعیین کننده نقص‌های ساختاری و ناخالصی ذرات و در نتیجه تعیین کننده رفتار مغناطیسی آنها است. مهمترین فاکتوری که میزان زیست سازگاری و سمیت این مواد را تعیین می‌کند در واقع طبیعت ترکیب مغناطیسی آنها مانند آهن، نیکل و کبالت و ... و اندازه نهایی ذرات همراه با پوشش است [۲۵، ۲۶].

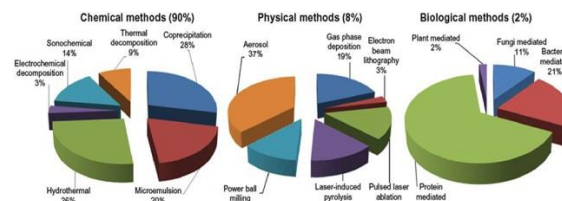
دارویی را ایجاد کرده است. این داروها به منظور: (۱) بالا بردن کنتراست تصویر بین بافت‌های سالم و بیمار، (۲) نشان دادن عملکرد اندام و بافت و یا جریان خون. بیشتر عوامل کنتراست دارای خاصیت پارامغناطیسی هستند. در ارتباط بین نانومواد و روش‌های تشخیص پزشکی، نانوذرات اکسید آهن دسته‌ای از ترکیبات جدید برای تصویربرداری سلولی و مولکولی هستند. ساختار کریستالی ویژه و جایگاه اکسیژن در ماگنیت و مگنتیت اجازه می‌دهد که الکترون‌ها بین یون‌های آهن موجود در مکان‌های چهاروجهی و هشت‌وجهی جهش کنند. بدین ترتیب موجب خاصیت نیمه‌فلزی و در نتیجه جهت تصویربرداری رزونانس مغناطیسی مناسب هستند. این عوامل کنتراست پارامغناطیسی دارای مزیت مصرف مقدار کمتر نسبت به مواد پارامغناطیسی در بدن انسان هستند.

به علت ویژگی فیزیکی منحصر به فرد و توانایی این ذرات برای عملکرد در سطوح سلولی و مولکولی در بر همکنش‌های زیستی، نانوذرات مغناطیسی برای سیستم‌های تحویل داروی هدفدار برای بیش از ۳۰ سال است که مورد توجه قرار گرفته‌اند. اهمیت تحویل داروی هدفدار و درمان دارویی هدفدار این است که می‌توان دارو را به صورت مستقیم به مرکز بیماری تحت شرایط و درمان‌های متفاوت بدون عوارض جانبی برای بدن منتقل نمود [۳۰، ۳۱].

پایداری نانوذرات در سوسپانسیون‌های زیستی موضوع مهمی است که می‌تواند بر کارایی این ذرات در تحویل دارو اثرگذار باشد. نقطه ایزوالکتریک نانوذرات مغناطیسی در حدود $pH=7$ است که مشابه جریان‌های زیستی داخل بدن است. از این رو پایداری کلئیدی نانوذرات مغناطیسی در محیط‌های طبیعی یکی از نقاط ضعف استفاده از آنها است. پوشش‌هایی که اطراف این ذرات قرار می‌گیرد می‌تواند نقطه ایزوالکتریک آنها را تغییر دهد و در نتیجه باعث افزایش مدت زمان ماندگاری در سیستم گردش خون شود. علاوه بر نقطه ایزوالکتریک، اندازه ذرات، توزیع اندازه ذرات، شکل، ویژگی سطح آنها، غلظت و حجم نانوذرات، قدرت پیوند داروها با ذرات، قدرت میدان به کار گرفته شده و مدت زمان به کارگیری میدان موثر هستند.

واید و همکارانش، در سال ۱۹۷۹ برای نخستین بار استفاده از سیستم‌های تحویل دارو مغناطیسی را گزارش کرده‌اند. دوکسوروبیسین به عنوان دارو مورد استفاده قرار گرفت و به منظور افزایش راندمان هدفیابی ذرات مغناطیسی، واید و همکارانش از روش تزریق‌های درون سرخرگی که نزدیک محل تومور باشد، استفاده کردند. نتایج نشان داد که میزان تجمع و هدفیابی دارو بر روی تومور به میزان ۲۰۰ برابر بیشتر از زمانی است که از تزریق‌های درون وریدی استفاده می‌شود [۳۲].

۵- کاربردهای درمانی:



شکل ۴. روش‌های تهیه نانوذرات اکسید آهن

تجمع نانوذرات برای کاربردهای بیوپزشکی مناسب ناست، زیرا به سرعت با سیستم ایمنی بدن شناسایی می‌شوند. یک پوشش مناسب باعث می‌شود سطح این ذرات آبدوست شده و در عین حفظ خاصیت مغناطیسی، پایداری کلئیدی بالایی پیدا کنند. اگر ذرات پایداری خود را در محیط زیستی از دست دهند، منجر به تصلب شرائین و در نهایت از دست دادن کارایی می‌شود. تغییر و اصلاح سطح نانوذرات با مواد مناسب بهترین روش برای بهبود پایداری کلئیدی ذرات اکسید آهن است. در حقیقت ویژگی فیزیکی و شیمیایی مواد پوشاننده، به طور مستقیم بر روی پایداری کلئیدی اثر دارد. یکی دیگر از مهمترین نقش‌های پوشش این است که مدت زمان نیم‌عمر باقی ماندن این مواد را در سیستم گردش خون افزایش می‌دهد. در نهایت، پوشش باید هسته مغناطیسی را در محیط بدن ایزوله کند تا خاصیت زیست سازگاری ذرات تامین شود. موادی که بیشتر جهت پوشش نانوذرات سوپراپارامغناطیسی هسته-پوسته مورد استفاده قرار می‌گیرند می‌توان به بسپارها، سیلیکا، فلزات و برخی مولکول‌های آلی اشاره نمود. پوشش، در واقع هسته را از اکسید شدن حفاظت کرده، مانع تجمع ذرات شده و باعث حفظ ویژگی مغناطیسی آن می‌شود. نانوذرات هسته-پوسته با اندازه ذرات بین ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر جهت اهداف بیوپزشکی و سیستم‌های تحویل دارو بسیار مناسب و موثر هستند [۲۷، ۲۸].

عامل‌دار کردن نانوذرات، استفاده این مواد را در زیست پزشکی ممکن و تسهیل می‌کند. به عنوان مثال، مشکل اصلی در مورد تزریق داروها به صورت سیستمیک، توزیع عمومی دارو در بدن است که منجر به بروز عوارض جانبی متعدد و همچنین، دز بالای مورد نیاز می‌شود. جهت حل این مشکل، استفاده از نانوذرات به صورت هدف دار مورد توجه قرار گرفته است. با این روش می‌توان درمان را متمرکز بر روی محل مورد نظر متمرکز کرد و همچنین، می‌توان دارو را برای مدت زمان کافی در محل مورد نظر حفظ کرد. کاربردهای درون بدن و محیط زیستی به دو دسته اهداف تشخیصی (تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، MRI) و درمانی (هایپرترمیا و هدفیابی دارویی) تقسیم می‌شود در صورتی که کاربردهای خارج از بدن عموماً شامل روش‌های تشخیصی است [۲۹].

۴- کاربرد تشخیصی

تصویربرداری MRI: گسترش روش تصویربرداری MRI برای تشخیص‌های کلینیکی، نیاز به یک طبقه جدیدی از مواد

باقی می‌ماند. با حفظ کمپلکس در محل هدف، دارو می‌تواند با تغییر شرایط فیزیولوژیکی مانند pH و دما و غیره آزاد شود و یا ممکن است توسط برخی سلول‌های بدن به درون بافت هدف و یا سلول‌های تومور با داخل سلول وارد شوند. جهت کنترل ویژگی سطح ذرات سوپراپارامغناطیس اکسید آهن (SPIONs)، این ذرات با یک ماده مناسب زیست سازگار پوشش داده می‌شود تا از تشکیل تجمعات بزرگ‌تر ذرات، تغییر در ساختار کلی و زیست تخریب پذیری آنها جلوگیری شود. به تازگی پژوهشگران بر روی توسعه و گسترش تکنولوژی جهت تهیه و آنالیز نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن با پوشش‌های آلی و معدنی نوین متمرکز شده تا از این موانع عبور کرده و استفاده از SPIONs ها را برای اهداف درمانی و تشخیصی ممکن سازند [۳۶، ۲۰].

۷- سیستم های تحویل دارو مغناطیسی نشاندار شده

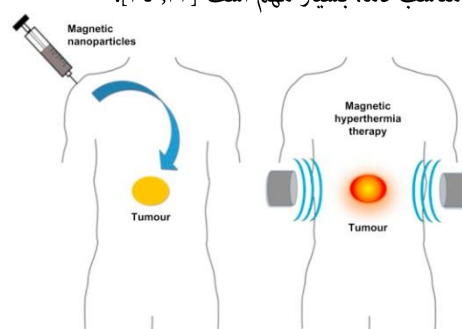
اتصال رادیوایزوتوپ‌ها و داروها به نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن را در محیط‌های زیستی می‌توان را ردیابی کرد و محل تجمع این ذرات را شناسایی کرد. یکی دیگر از مزایای استفاده از رادیوایزوتوپ‌ها این است که تجمع موضعی دز برای از بین بردن سلول‌های تومور در مقابله با رادیوتراپی خارجی که کل بدن را پوشش می‌دهد، بسیار بالاتر است. یک سیستم بسیار کارآمد، استفاده از رادیونوکلیدها بر روی نانو ذرات مغناطیسی است که در طول درمان با وجود اتصال دارو به نانوذره، تابش‌های ساطع شده از هسته رادیونوکلید باعث تخریب بافت تومور می‌شود. این سیستم در سال ۱۹۹۵ در محیط آزمایشگاهی (درون بدن) و همچنین حیوانی مورد بررسی قرار گرفت. در هر دو مورد حامل‌های مغناطیسی به یک هسته نشرکننده β متصل و به بافت مورد نظر منتقل شد [۳۷-۳۹].

همچنین، گزارشات فراوانی از نشاندارسازی نانوذرات با رادیونوکلیدهای متفاوت جهت اهداف تشخیصی و درمانی ارائه شده است [۴۰-۴۴].

۸- نتیجه گیری

نانوذرات مغناطیسی به علت دارا بودن ویژگی منحصر به فرد برای اهداف درمانی و تشخیصی (ترانوسستیک: ترکیبی از درمان و تشخیص) در پزشکی جهت کاهش درد و رنج بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند. به طور خاص، نانوذرات اکسید آهن در سیستم های تحویل دارو به کار گرفته می‌شوند تا پپتیدها، مولکولهای DNA، داروهای شیمی درمانی، داروهای رادیواکتیو و داروهای هایپرترمیا را به بافت و ارگان مورد نظر تحویل دهند. مهندسی سطح این نانوذرات (سهولت عامل‌دار کردن سطح آن‌ها و بارگیری مولکول‌های متفاوت با کارایی بالا) به همراه به کارگیری میدان مغناطیسی خارجی به عنوان یک فناوری مدرن برای تحویل ذرات به محل مورد نظر و جایی که دارو باید به صورت موضعی آنجا آزاد شده و عمل کند،

هایپرترمیا: این روش معمولاً به همراه یک روش درمانی دیگر به کار گرفته می‌شود. اساس این روش از بین بردن سلول‌ها به صورت مستقیم در دمای بالای 40°C می‌باشد. در این روش، ذرات در حضور یک میدان مغناطیسی متناوب خارجی، ایجاد حرارت می‌کنند (شکل ۵). مزیت استفاده از مواد مغناطیسی در این روش این است که می‌توان حرارت را در محل تومور محدود کرد. همچنین، ذرات با ابعاد نانو جذب بهتری نسبت به ذرات میکرون از خود نشان می‌دهند. در نهایت، پتانسیل حرارت به شدت به شکل و اندازه ذرات بستگی دارد. بنابراین، انتخاب روش تهیه ذرات یک شکل جهت کنترل مناسب دما، بسیار مهم است [۳۳، ۳۴].



شکل ۵: استفاده از مواد مغناطیسی در درمان به روش هایپرترمیا

انتقال و تحویل دارو: فریمن و همکارانش پیشنهاد دادند که ذرات آهن می‌توانند در طول سیستم عروقی بدن منتقل شده و در یک محل به خصوص در بدن با به کارگیری یک میدان مغناطیسی خارجی متمرکز شوند. استفاده از نانو ذرات مغناطیسی جهت حمل و تحویل داروها و یا آنتی بادی‌ها به محل بافت‌ها و ارگان‌های بدن که درگیر بیماری هستند، یک زمینه بسیار وسیع و جالبی را برای محققان ایجاد کرده‌است. از سال ۱۹۷۰، زمانی که فریمن و همکارانش استفاده از یک میدان مغناطیسی خارجی که حامل‌های مغناطیسی را تحت کنترل خود قرار دهد را پیشنهاد دادند، حامل‌های نانومغناطیسی متنوعی جهت تحویل دارو به بافت‌های خاص هدف مورد توجه قرار گرفته و گسترش یافت. امروزه بهینه‌سازی استفاده از این حامل‌ها با چند هدف صورت می‌گیرد: (۱) جهت کاهش مقدار توزیع سیستمیک داروها. (۲) جهت کاهش دز مصرفی دارو و در عین حال افزایش کارایی با متمرکز کردن عامل درمان در محل مورد نظر [۳۵].

۶- پارامترهای مؤثر بر کارایی تحویل دارو

فرایند متمرکز سازی دارو در محل هدف بر پایه رقابت بین نیروی وارد شده از طرف جریان خون و نیروی میدان مغناطیسی است. کمپلکس‌های حامل/ دارو، معمولاً در شکل یک ماده زیست سازگار به درون سیستم گردش خون بیمار تزریق می‌شود. زمانی که نیروی میدان بیشتر از نیروی گردش خون در رگ‌ها (10cms^{-1}) و مویرگ‌ها (0.05cms^{-1}) شود، ذرات مغناطیسی با اعمال میدان مغناطیسی در محل هدف

[24]. A. M. Predescu, Royal Society open science. 5, 171525,(2018).

[25]. S. Laurent, Chemical reviews. 108, 2064-2110,(2008).

[26]. S. A. M. K. Ansari, Materials. 12, 465,(2019).

[27]. Z. Gao, Advanced Science. 7, 1901624,(2020).

[28]. A. López-Cruz, Journal of Materials Chemistry. 19, 6870-6876, (2009).

[29]. I. Hilger, Academic radiology. 9, 198-202,(2002).

[30]. L. Babes, Journal of colloid and interface science. 212, 474-482,(1999).

[31]. H. Wei, Proceedings of the national academy of sciences. 114, 2325-2330,(2017).

[32]. K. J. Widder, Advances in Pharmacology. 16, 213-271,(1979).

[33]. A. S. Garanina, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 25, 102171,(2020).

[34]. C. Iacovita, Molecules. 21, 1357,(2016).

[35]. M. Freeman, Journal of Applied Physics. 31, S404-S405,(1960).

[36]. S. M. Moghimi, Pharmacological reviews. 53, 283-318,(2001).

[37]. S. Douglas, Critical reviews in therapeutic drug carrier systems. 3, 233-261,(1987).

[38]. S. M. Janib, Advanced drug delivery reviews. 62, 1052-1063,(2010).

[39]. M.M. Swidan, DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 27, 49-58,(2019).

[40]. E. Sattarzadeh, Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 317, 1333-1339,(2018).

[41]. E. S. Khameneh, Radiochimica Acta. 106, 897-907,(2018).

[42]. Z. Pourmanouchehri, Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials. 28, 1980-1990,(2018).

[43]. S. Kakaei, Current Nanoscience. 16, 608-616,(2020).

[44]. H. Tayeri, International Journal of Radiation Research. 18, 235-241,(2020).

شناخته شده است. این سیستم ها توانایی این را دارند که عوارض جانبی و مقدار دز مورد نیاز برای درمان را به حداقل برسانند.

۹- منابع

[1]. J. Kurczewska, Materials Chemistry and Physics. 211, 34-41,(2018).

[2]. T. Yih, Journal of cellular biochemistry. 97, 1184-1190,(2006).

[3]. M. J. Mitchell, Nature Reviews Drug Discovery. 20, 101-124,(2021).

[4]. T. Dai, Biomaterials Science. 8, 3784-3799,(2020).

[5]. A. A. Yetisgin, Molecules (Basel, Switzerland). 25, 2193,(2020).

[6]. P. Chelle, Clinical Pharmacokinetics. 59, 245-256,(2020).

[7]. S. Marchesan, ACS Medicinal Chemistry Letters. 4, 147-149,(2013).

[8]. J. K. Patra, Journal of Nanobiotechnology. 16, 71, (2018)

[9]. M. M. Mohareri, Main Group Chemistry. Preprint, 1-11,(2021).

[10]. E. Alphantery, Drug Discovery Today. 25, 141-149,(2020).

[11]. J.E. Kim, Archives of toxicology. 86, 685-700,(2012).

[12]. H.W. Yang, Nanotechnology, science and applications. 5, 73, (2012).

[13]. A. Gholami, Drug metabolism reviews. 52, 205-224,(2020).

[14]. O. Veisesh, Advanced drug delivery reviews. 62, 284-304,(2010).

[15]. W. Gao, Journal of drug targeting. 23, 619-626,(2015).

[16]. I. Lisiecki, Journal of the American Chemical Society. 115, 3887-3896, (1993).

[17]. X.H. Peng, International journal of nanomedicine. 3, 311,(2008).

[18]. K. Subramani, Current Nanoscience. 5, 135-140,(2009).

[19]. J. Frenkel, Nature. 126, 274-275,(1930).

[20]. M. Mahmoudi, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 75, 300-309, (2010).

[21]. T. Osaka, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 71, 325-330,(2009).

[22]. Q. Feng, Scientific reports. 8, 1-13,(2018).

[23]. M. A. Abakumov, Journal of biochemical and molecular toxicology. 32, 22225,(2018).



A review of the properties of magnetic nanoparticles for targeted diagnosis and drug delivery

Elham Sattarzadeh Khameneh, Saeed Kakaei*

Radiation Application Research School, Nuclear Science & Technology Research Institute, Tehran, Iran

Abstract:

In recent years, the nanotechnology has been extensively studied in medicine and pharmacy. For this purpose, this technology has been used in the development of new imaging technology for early detection and more efficient treatment of diseases such as cancer, magnetic fluids, catalysts, biotechnology/biomedicine, magnetic resonance imaging, information storage, etc. Magnetic nanoparticles are often utilized in the planning of targeted drug delivery systems due to the possibility of their device using an external magnetic field. In current years, nanotechnology has been considerably studied in remedy and pharmacy. To this end, this generation has been used with inside the improvement of the latest imaging generation for early detection and extra green remedy of sicknesses inclusive of cancer, magnetic fluids, catalysts, biotechnology/biomedicine, magnetic resonance imaging, data storage, thus, these substances enter the bloodstream as therapeutic or diagnostic agents and are concentrated in the target tissue using an external magnet, reducing the dose of the drug, not systemically distributing the drug within the body, and therefore reducing the incidence of side effects.

Keywords: Magnetic nanoparticles, Hyperthermia, Magnetic resonance imaging, Targeted drug delivery.