

نانوذرات، روش‌های سنتز و آماده‌سازی جهت ورود به مقیاس بالینی

هما کاظم‌زاده^۱، هومن محمودی ازناوه^{۲*}

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، موسسه آموزش عالی نفش جهان، اصفهان، ایران

۲- گروه نانوبیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

نانو فناوری به‌عنوان یکی از حوزه‌های پیش‌ران، پیشرفت‌های بسیاری را در زمینه‌های بالینی، تشخیصی، صنعتی و محیط‌زیستی داشته است. این فناوری سبب تولید ذراتی در مقیاس نانومتری با خلوص بالا و نسبت سطح به حجم افزایش یافته شده است که پنجره‌ای از خواص جدید را به روی دنیا گشوده است. نانوذرات از منظر منشأ به زیر شاخه‌های نانوذرات آلی و معدنی دسته‌بندی می‌شوند. از جمله‌ی نانوذرات آلی می‌توان به درخت سان‌ها، لیپوزوم‌ها، میسل‌ها و نانوذرات پپتیدی اشاره نمود؛ در حالی که نانوذرات فلزی، اکسید فلزی، نقاط کوانتومی و نانوذرات بر پایه‌ی کربن در زمره‌ی نانو مواد معدنی قرار می‌گیرند. هر دو دسته‌ی مذکور با بهره از دو رویکرد بالا به پایین و پایین به بالا سنتز می‌شوند که سعی شده است به تفصیل توضیح و مزایا و معایب آن‌ها بیان شود. از طرف دیگر نانوذرات آلی و معدنی سنتز شده در حوزه‌ی بالینی به منظور کاربردهای تشخیصی و درمانی توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. از جمله‌ی این کاربردها، می‌توان به حوزه‌های طراحی و ساخت زیست‌حسگرها، سیستم‌های تصویربرداری درون‌تنی و سنتز حامل‌های دارورسانی هوشمند اشاره نمود. در این مقاله سعی شده است در خصوص انواع نانوذرات، روش‌های سنتز و فرآیندهای آماده‌سازی آن‌ها جهت کاربرد در مقیاس بالینی مطالبی گردآوری شود.

واژگان کلیدی: نانوفناوری، نانوذرات آلی، نانوذرات معدنی، روش‌های سنتز

۱. مقدمه

در اواخر دهه ۶۰ قرن بیستم میلادی اولین نانوذرات در حوزه‌ی بالینی، به‌منظور طراحی واکسن‌هایی علیه کزاز و دیفتری سنتز شدند [۱]. از طرف دیگر برای نخستین بار در سال ۱۹۷۶ محققان ره‌ایش کنترل‌شده ماکرومولکول‌ها را از طریق حامل‌های پلیمری نشان دادند که این اقدام موجب دستیابی و پیشرفت سیستم‌های ره‌ایش داروهای ضد رگ‌زایی علیه سلول‌های سرطانی گردید [۲]. در سال‌های اخیر توجه به سیستم‌های دارورسانی هوشمند به‌منظور تشخیص و درمان زودهنگام بیماری‌ها به‌طور چشمگیری افزایش یافته است و نیاز به رسانش دوز مؤثر دارو به محل هدف و کاهش عوارض جانبی آن‌ها، بیش از پیش احساس می‌شود [۳]. محدوده وسیعی از مواد همچون داروهای آب‌دوست و آب‌گریز، واکسن‌ها و مولکول‌های بیولوژیکی می‌توانند توسط این نانوذرات حمل و هدایت شوند [۴]. مشخص شده است که سیستم‌های دارورسانی

که بر اساس نانوذرات طراحی می‌شوند، اثر درمانی بیشتر، سمیت کمتر و نیز تجمع افزایش یافته‌ی دارو در محل هدف را به دنبال خواهد داشت [۵]. این نانو مواد صفر بعدی می‌توانند به عنوان حامل‌های دارو در بیماری‌های سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی و آلزایمر عمل نمایند. استفاده از این نانوحامل‌ها جهت بیماری‌های عصبی چون آلزایمر بسیار مؤثر بوده است چراکه این ذرات به واسطه‌ی ابعاد نانومتری، قادرند از سد خونی- مغزی عبور نمایند [۶]. نانوذراتی که به منظور رهایش دارو به کار می‌روند می‌بایست دارای خواص زیست سازگاری^۱، دارو سازگاری^۲ و زیست تخریب پذیری^۳ مناسبی باشند. همچنین رهایش پیوسته‌ای داشته و خواص مکانیکی مطلوب و از فرآیند ساخت آسان برخوردار باشند [۷]. کاربرد وسیع و غیرقابل انکار این دسته از مواد در مهندسی بافت و پزشکی باز ساختی سبب تولید محصولات امیدوارکننده‌ای جهت پیشرفت این حوزه شده است. همچنین این مواد می‌توانند بستری مناسب را جهت اتصال آنتی‌بادی‌ها و لیگاندهای هدف نیز فراهم نمایند. همچنین امکان اصلاح سطح و ایجاد گروه‌های عاملی متفاوت سبب شده است تا میانکنش نانو سامانه‌ها درون بدن موجودات زنده با کمترین میزان میانکنش منفی همراه باشد [۹]، [۸]. در این بین استفاده از نانوذرات پلیمری و پروتئینی به عنوان رویکردی جدید در حوزه دارو سانی مطرح شده است که به واسطه‌ی ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی ویژه می‌توانند در زمینه‌های مختلف مورد استفاده قرار گیرند [۱۰].

۲. انواع نانوذرات

نانوذرات بر اساس مورفولوژی، اندازه و شکل به گروه‌های متعددی طبقه‌بندی می‌شوند. حتی روش‌های تهیه نانوذرات نیز می‌تواند پارامتری جهت دسته‌بندی آن‌ها باشد. هرکدام از این نانوذرات ظرفیت بارگیری دارو، رهایش و ماندگاری متفاوتی دارند [۱۱].

۱.۲. نانوذرات آلی^۴

از جمله‌ی نانوذرات آلی می‌توان به میسل‌ها^۵، لیپوزوم‌ها^۶، درخت‌سان‌ها^۷ و فریتین^۸ اشاره نمود که دارای ویژگی‌هایی از جمله سمیت پایین و زیست تخریب پذیری هستند. برخی از نانوذرات همانند میسل‌ها و لیپوزوم‌ها دارای حفره‌ی مرکزی بوده و به عنوان نانو کپسول^۹ شناخته می‌شوند که پتانسیل مناسبی را جهت بارگیری مولکول‌های هدف فراهم می‌آورند [۱۲]. از جمله‌ی مهم‌ترین نانوذرات آلی می‌توان به نانوذرات پلیمری اشاره نمود که شناخته شده‌ترین شکل آن‌ها نانو کره‌ها^{۱۰} و نانو کپسول‌ها هستند [۱۳] به نحوی که با بارگیری شدن دارو در این نانوذرات، حلالیت و ماندگاری آن‌ها بهبود خواهد یافت [۱۴]. نانوذرات پلیمری، به دلیل عملکردهای چندگانه و توانایی عامل دار شدن [۱۵]، در چند دهه گذشته بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. نحوه‌ی میانکنش مولکول‌ها به نانوذرات پلیمری به دو شکل است: الف) دارو در نانوحامل انکپسوله (حبس)

¹ Biocompatibility

² Drug compatibility

³ Biodegradability

⁴ Organic nanoparticles

⁵ Micelle

⁶ Liposome

⁷ Dendrimer

⁸ Ferritin

⁹ Nanocapsules

¹⁰ Nanosphere

می شود؛ ب) مولکول هدف با سطح نانوذرات پیوند شیمیایی یا میانکنش فیزیکی برقرار می نماید [۱۶]، [۸]. تاکنون پلیمرهای زیادی از جمله پلی آمیدها^{۱۱}، پلی آمینواسیدها^{۱۲}، پلی آلکیل آلفا سیانواکریلاتها^{۱۳}، پلی استرها^{۱۴}، پلی اورتو استرها^{۱۵}، پلی یورتانها^{۱۶}، پلی آکریل آمیدها^{۱۷} و پلی کاپرولاکتونها^{۱۸} به عنوان حامل دارو استفاده شده اند. از بین آنها پلی استرهای آلیفاتیک ترموپلاست مانند پلی لاکتیک اسید^{۱۹} و پلی گلایکولیک اسید^{۲۰} و کوپلیمر پلی لاکتیک-کوگلایکولیک اسید^{۲۱} به دلیل خواص زیست سازگاری بالا و زیست تخریب پذیری عالی استفاده بیشتری نسبت به سایر پلیمرها داشته اند [۱۷].

۱،۱،۲. کیتوزان^{۲۲}

کیتوزان پلی ساکاریدی طبیعی است که به علت خواص مفید، به عنوان یک حامل با ویژگی های مناسب شناخته شده است. در مقایسه با پلیمرهای مصنوعی، کیتوزان به دست آمده توسط استیل زایی کیتین، به دلیل زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و پایداری بالاتر و سمیت پایین تر به منظور تشکیل نانوذلهای مناسب است [۱۸]. با این حال حلالیت پایین کیتوزان در محیط قلیایی و خنثی به دلیل وجود تعداد بسیار زیاد گروه های آمین در زنجیره ی آن سبب محدودیت آن در کاربردهای دارویی و زیست پزشکی شده است [۱۹]. بررسی شده است که نانوذرات کیتوزان-پلورونیک^{۲۳} با داروی تاموکسیفن^{۲۴} بارگیری شده و خون سازگاری مناسبی را نشان داده اند و می توانند به عنوان حاملی موثر جهت رسانش داروهای درمان سرطان سینه باشند [۲۰]. نانوذرات آلبومین پوشش داده شده با کیتوزان، افزایش جذب سلولی RNA کوچک مداخله گر را نشان داده اند که موجب کاهش ۸۰ درصدی در بیان ژن هدف شده و در نتیجه مرگ سلول های سرطانی را منجر می شوند [۲۱].

۲،۱،۲. پلی لاکتیک-گلایکولیک اسید (PLGA)

به دلیل برخی مزایا از جمله زیست سازگاری، خواص مکانیکی مناسب، تولید آسان و همچنین زیست تخریب پذیری در طول زمان این ماده یکی از موفق ترین پلیمرهای استفاده شده جهت کاربردهای رهایش دارو است. هیدرولیز این کوپلیمر منجر به ایجاد مونومرهای اسید لاکتیک و گلایکولیک اسید شده که اندروژن بوده و به راحتی از طریق بدن و توسط چرخه ی کربس متابولیزه می شوند و به همین دلیل کاربرد این پلیمر با مسمومیت سیستمیک ناچیزی همراه است [۴]. نانوذرات پلی لاکتیک کوگلایکولیک اسید می توانند از دارو در برابر تخریب محافظت نمایند و پایداری آنها را افزایش دهند. این سیستم ها همچنین دارای معایبی از جمله بارگذاری کم دارو و هزینه تولید بالا است که احتمالاً مانع اصلی استفاده از این نانوذرات در آزمایشات بالینی است [۲۲]. از نانوذرات پلی لاکتیک کوگلایکولیک اسید به عنوان سیستم رهایش داروی ۵-فلوروراسیل^{۲۵} استفاده شده

¹¹ Polyamide

¹² Polyaminoacid

¹³ Polyalkyl-alpha-cyanoacrylate

¹⁴ Polyester

¹⁵ Polyorthoester

¹⁶ Polyurethane

¹⁷ Polyacrylamide

¹⁸ Polycaprolactone (PCL)

¹⁹ Polylactic acid (PLA)

²⁰ Polyglycolic acid (PGA)

²¹ Polylactic co-glycolic acid

²² Chitosan

²³ Pluronic

²⁴ Tamoxifen

²⁵ 5-Fluorouracil (FU-5)

است که نتیجه آن بیشترین اثر سلولی و هدف‌گیری دقیق‌تر بافتی بوده است [۲۳]. همچنین این نانوذرات به‌عنوان سیستم رهایش داروی اتوپوزاید^{۲۶} به کار گرفته شده‌اند و مطالعات نشان داده‌اند که اتوپوزاید بارگذاری شده بر روی نانوذرات پلی‌لاکتیک کوگلایکولیک اسید آزادسازی دارو را تا ۷۲ ساعت حفظ می‌نمایند [۲۴]. در مطالعه‌ای دیگر این پلیمر به همراه پلی‌اتیلن گلایکول و پلورنیک به صورت میسل تهیه شده و داروی دوستاکسل^{۲۷} در آن بارگیری شده است و نشان داده شد که این نانوحامل حاوی دارو، زمان گردش دوستاکسل را طولانی‌تر کرده و نسبت به فرم تجاری آن مؤثرتر بوده و رشد تومور را کاهش می‌دهد [۲۶], [۲۵].

۳,۱,۲. پلی‌کاپرولاکتون (PCL)

این ماده به دلیل انعطاف‌پذیری، افت کیفیت طولانی‌مدت با قرارگیری در معرض آب (تا سه یا چهار سال)، امتزاج‌پذیری با انواعی از پلیمرها و زیست‌تخریب‌پذیری به میزان زیادی مورد بررسی و تحقیق قرار گرفته است. در مطالعه‌ای میسل ساخته شده از دو پلیمر پلی‌اتیلن فسفات^{۲۸} و پلی‌کاپرولاکتون پیوند خورده با ترانسفرین^{۲۹} همراه با داروی پاکلی تاکسل^{۳۰} بارگذاری شد. اثر ضد سرطانی پاکلی تاکسل بارگذاری شده با این میسل‌ها به‌طور چشمگیری نسبت به میسل‌های اصلاح‌نشده بالاتر بود [۲۵].

۴,۱,۲. نانوذرات زیستی^{۳۱}

نانوذرات بیولوژیکی، مجموعه‌ای از اتم‌ها و مولکول‌ها هستند که در سیستم‌های زیستی تهیه شده و دارای حداقل یک بعد در محدوده ۱ تا ۱۰۰ نانومتر هستند. مگنتوزوم‌ها^{۳۲}، آگروزوم‌ها^{۳۳}، فریتین، لیپوپروتئین‌ها^{۳۴} و ذرات شبه ویروسی نمونه‌هایی از این دسته از نانوموادند [۲۷]. پروتئین‌ها از منابع مواد طبیعی مناسب جهت ساخت نانوذرات زیستی به حساب می‌آیند. پروتئین‌های گوناگونی مانند ژلاتین^{۳۵} و آلبومین جهت تحویل دارو، به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۲۸]. جذب تدریجی در بافت‌های توموری، تجزیه‌پذیری زیستی و زیست‌سازگاری، پارامترهایی ایده‌آل آن‌ها به‌عنوان حامل‌های رسانش دارو هستند. در یک پژوهش نانوذرات آلبومین سرم گاوی^{۳۶} بارگیری شده با داروی ۵-فلورواوراسیل توسط روش جدایش فازی تهیه شدند. نتایج نشان داد که نانسامانه‌ی طراحی شده، رهایش پایدار دارو را به مدت ۲۰ ساعت تحت شرایط آزمایشگاهی حفظ می‌نماید [۲۹]. داروی تاموکسیفن یکی از داروهای تأثیرگذار در درمان سرطان به‌ویژه جهت مقابله با سرطان سینه است. این مولکول به‌عنوان یک عامل سمی و کشنده برای سلول‌های سرطانی عمل می‌کند. با این حال، عوارض ناخوشایندی از جمله نارسایی احتقانی^{۳۷} (لخته زایی) قلب، خطر ابتلا به عفونت، ریزش مو، تهوع، استفراغ، از دست دادن اشتها، زخم دهان و اسهال را به همراه دارد. به‌منظور اجتناب از این عوارض جانبی مضر و بهبود کارایی درمانی این دارو، نانوذراتی متشکل از تاموکسیفن -

²⁶ Etoposide

²⁷ Docetaxel

²⁸ Poly ethyl ethylene phosphate (PEEP)

²⁹ Transferrin

³⁰ Paclitaxel

³¹ Bionanoparticles

³² Magnetosomes

³³ Exosomes

³⁴ Lipoproteins

³⁵ Gelatin

³⁶ Bovine Serum Albumin (BSA)

³⁷ Congestive failure

کیتوزان-آلبومین توسعه داده شدند. این نانوذرات بهبود یافته با کیتوزان سازگاری زیستی و کارایی درمانی را افزایش دادند [۳۰]. در پژوهشی دیگر، نانو سامانه‌ی کورکومین-کربوکسی متیل کیتوزان^{۳۸} جهت افزایش قابلیت آبدوستی و رهایش دارو، توسعه یافت. نتایج نشان داد که این نانوذرات در آب بسیار محلول اند و کورکومین انکپسوله شده توسط پلیمر کربوکسی متیل کیتوزان به طور چشمگیری توانسته است به سلول‌های تیمار شده وارد شود و اثربخشی خود را اعمال نماید [۳۱].

۱،۴،۱،۲. ژئین‌ها^{۳۹}

پروتئینی است نامحلول در آب و محلول در الکل با وزن مولکولی حدود ۴۰ کیلو دالتون که عمدتاً در غلات به وفور یافت می‌شود و ۷۵٪ اسیدهای آمینه آن آب‌گریز و ۲۵٪ آن آبدوست هستند. ژئین یک پروتئین طبیعی است که زیست تخریبی پذیری مناسبی دارد؛ به همین علت توسط سازمان‌های بین‌المللی جهت استفاده در صنایع غذایی و دارویی مورد تأیید قرار گرفته است. همچنین میزان ترشوندگی مطلوب، مقاومت دمایی بالا و ویژگی‌های مناسب مکانیکی باعث شده است که به‌عنوان پوشش تخریب پذیر در غذاها و داروهای نانو حامل مورد استفاده قرار گیرد. در تحقیقات از این دسته از نانوذرات زیستی به منظور رسانش مولکول‌های دارویی همچون ۵-فلورورابوراسیل، هپارین^{۴۰} و دوکسوروبیسین^{۴۱} استفاده شده است [۳۲].

۲،۴،۱،۲. لکتین‌ها^{۴۲}

یکی از متنوع‌ترین گلیکوپروتئین‌ها هستند. آگلوتئین^{۴۳} جوانه گندم از جمله معروف‌ترین لکتین‌های گیاهی است که مورد توجه زیادی قرار دارد. خاصیت‌های مهم این پروتئین‌ها عبارت‌اند از پایداری بالا، سمیت پایین و مقاومت نسبت به تجزیه پروتئولیتیکی^{۴۴}. لکتین‌ها از خواص فوق‌العاده‌ای برخوردارند و این عامل باعث شده است تا از آن‌ها فرمولاسیون‌های دارویی در درمان هدفمند سلول‌های سرطانی طراحی و تولید شود. از طرفی سلول‌های مختلف، الگوهای گوناگونی از زنجیره‌های اولیگو ساکاریدی را تولید و در سطح خود بروز می‌دهند؛ همچنین پروفایل قندی سطح غشای سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های نرمال هم نوع خود کاملاً متفاوت است؛ بنابراین می‌توان گفت لکتین‌های مختلف می‌توانند به‌عنوان حامل‌هایی جهت انتقال و اتصال دارو به بافت مورد نظر و رسانش اختصاصی دارو ایفای نقش نمایند [۲۸].

۲،۲. نانوذرات معدنی^{۴۵}

دسته‌ی دوم از انواع نانوذرات، نانوذرات معدنی هستند که از کربن تشکیل نشده‌اند. این دسته از نانوذرات غیر سمی، آبدوست، زیست‌سازگار و بسیار پایدارتر از نانوذرات آلی‌اند [۲۷].

۱،۲،۲. نانوذرات فلزی^{۴۶}

³⁸ O-carboxymethyl chitosan (OCMC)

³⁹ Zein

⁴⁰ Heparin

⁴¹ Doxorubicin

⁴² Lectin

⁴³ Aglutein

⁴⁴ Proteolytic decomposition

⁴⁵ Inorganic nanoparticles

⁴⁶ Metal nanoparticles

فلزات متداول جهت سنتز نانوذرات عبارت‌اند از آلومینیوم، کادمیوم، کبالت، مس، طلا، آهن، سرب، نقره و روی [۱۲]. این دسته از مواد به واسطه‌ی خواص نوری، الکتریکی و مکانیکی قابل توجهی که دارند بسیار مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

۲,۲,۲. نانوذرات اکسید فلزی^{۴۷}

نانوذرات مبتنی بر اکسید فلز جهت اصلاح خواص نانوذرات فلزی مربوطه سنتز می‌شوند. پرکاربردترین نانوذرات اکسید فلزی سنتز شده عبارت‌اند از اکسید آلومینیوم (Al_2O_3)، اکسید سریم (CeO_2)، مگهمیت (Fe_2O_3)، مگنتیت (Fe_3O_4)، دی‌اکسید سیلیکون (SiO_2)، اکسید تیتانیوم (TiO_2)، اکسید روی (ZnO) [۳۳].



شکل ۱ انواع نانوذرات آلی و معدنی

۳,۲,۲. نانوذرات سرامیکی^{۴۸}

نانوذرات سرامیکی به‌عنوان نانوذرات جامد غیرفلزی نیز شناخته می‌شوند. این دسته از مواد از طریق حرارت دادن یا خنک‌سازی متوالی سنتز می‌شوند که ممکن است چند بلوری، بی‌شکل یا متخلخل باشند. تمرکز محققان بر روی این دسته از نانوذرات به دلیل کاربرد و وسیع آن‌ها مانند تجزیه‌پذیری نوری^{۴۹}، زیست‌سازگاری بالا، مقاومت سایشی مناسب و کاربردهای تصویربرداری^{۵۰} است [۳۴]. نانوذرات بر پایه کربن یکی از بزرگ‌ترین و متنوع‌ترین دسته‌ی نانوذرات سرامیکی هستند که کاملاً از کربن تشکیل شده‌اند. فولرن‌ها، گرافن، نانولوله‌های کربنی (CNTs)، نانوفیبرهای کربنی و کربن سیاه از دسته نانوذرات کربنی هستند [۳۵].

۱,۳,۲,۲. فولرن‌ها^{۵۱}

⁴⁷ Metal oxide nanoparticles

⁴⁸ Ceramic nanoparticles

⁴⁹ Photodegradation

⁵⁰ Imaging applications

⁵¹ Fullerenes

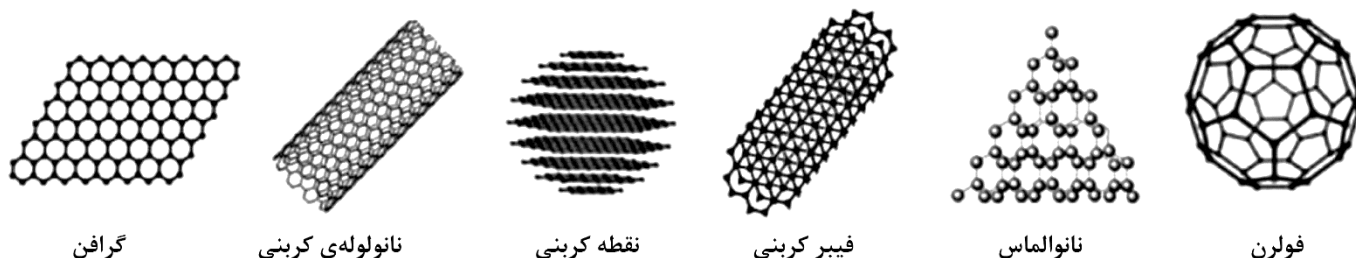
فولرن (C_{60}) یک مولکول کروی شکل و از جنس کربن است که از چندین اتم کربن به وجود می‌آید که توسط هیبریداسیون sp^2 به هم متصل شده‌اند. حدود ۲۸ تا ۱۵۰۰ اتم کربن ساختاری کروی را با قطر حداکثر ۲٫۸ نانومتر برای یک‌لایه و ۴ تا ۳۶ نانومتر برای فولرن‌های چندلایه تشکیل می‌دهند.

۲٫۳٫۲٫۲. گرافن^{۵۲}

گرافن آلوتروپ دیگر کربن و شبکه شش‌ضلعی لانه‌زنبوری است که از اتم‌های کربن در یک سطح مسطح دوبعدی تشکیل شده و در حدود ۱ نانومتر ضخامت دارد.

۳٫۳٫۲٫۲. نانولوله‌های کربنی^{۵۳}

یک نانو صفحه‌ی گرافنی با شبکه لانه‌زنبوری از اتم‌های کربن که به صورت استوانه‌های توخالی پیچیده می‌شود تا نانولوله‌هایی با قطر ۱ نانومتر برای ساختارهای یک‌لایه و ۱۰۰ نانومتر جهت نانولوله‌های چندلایه ایجاد شود و طول آن از چند میکرومتر تا چند میلی‌متر متغیر است؛ از طرفی انتهای آن می‌تواند آزاد یا توسط ساختار نیمه فولرن بسته شود [۳۵].



شکل ۲ نانوذرات بر پایه‌ی کربن

۳. روش‌های سنتز نانوذرات

روش‌های متعددی جهت سنتز نانوذرات وجود دارد که امکان تغییرات عمده در ساختمان، ترکیب و خصوصیات فیزیکوشیمیایی آن‌ها را فراهم می‌آورد. انتخاب روش سنتز نانوذرات به طبیعت حامل و دارو، حلالیت دارو و فعالیت بیولوژیکی آن و نیز محدوده اندازه موردنظر بستگی دارد. در انتخاب مواد اولیه موردنیاز جهت سنتز نانوذرات ویژگی‌هایی از قبیل زیست‌سازگاری، نرخ تخریب^{۵۴}، روش تجویز فرمولاسیون نهایی و پروفایل رهایش موردنظر دارو باید مدنظر قرار گیرند [۳۶]. به‌طور کلی نانوذرات با روش‌های مختلفی سنتز می‌شوند که به دو روش پایین به بالا و بالا به پایین طبقه‌بندی می‌شوند.

۱٫۳. روش پایین به بالا^{۵۵}

این روش که روش سازنده نیز نامیده می‌شود، ساخت مواد از اتم و تبدیل آن‌ها به خوشه و نهایتاً به نانوذرات است. سل-ژل، رسوب بخار شیمیایی (CVD)، پیرولیز و بیوسنتز متداول‌ترین روش‌های پایین به بالا جهت تولید نانوذرات هستند [۳۷].

⁵² Graphene

⁵³ Carbon Nano Tubes (CNT)

⁵⁴ Degradation

⁵⁵ Bottom-up method

۱,۱,۳. سل-ژل^{۵۶}

روش سل-ژل به دلیل سادگی و آسان بودن محبوب‌ترین روش پیشنهادهی از روش‌های پایین به بالا است و اکثر نانوذرات را می‌توان با استفاده از آن سنتز نمود. معمولاً اکسیدهای فلزی و کلریدها از پیش سازهای مورد استفاده در فرآیند سل-ژل هستند. این پیش سازها در مایع میزبان یا با تکان دادن، هم زدن یا فرا صوت پراکنده می‌شوند و سیستم حاصله حاوی یک مایع و یک فاز جامد است. به منظور بازیابی نانوذرات از روش‌های مختلفی مانند رسوب‌گذاری، فیلتراسیون و سانتریفیوژ جداسازی فاز استفاده شده و رطوبت این مرحله با خشک شدن به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد [۳۸].

۲,۱,۳. رسوب بخار شیمیایی^{۵۷}

اساس کار این روش رسوب یک فیلم نازک از واکنش دهنده‌های گازی بر روی بستر است و فرآیند رسوب‌گذاری در محفظه‌ی واکنش و در دمای محیط با ترکیب مولکول‌های گاز انجام می‌پذیرد. واکنش شیمیایی هنگامی رخ می‌دهد که لایه گرم شده با گاز ترکیبی تماس پیدا کرده و فیلم نازک از محصول را در سطح بستر تولید کند. دمای زیرلایه یکی از عوامل مؤثر در روش رسوب بخار شیمیایی است [۳۹].

۳,۱,۳. پیرولیز^{۵۸}

رایج‌ترین فرآیندی است که در صنایع جهت تولید مقیاس بالای نانوذرات استفاده می‌شود. پیرولیز شامل سوزاندن پیش ماده با شعله است که این پیش ماده به صورت مایع یا بخار وجود داشته و با فشار بالا از طریق محفظه‌ی کوچکی که در آن می‌سوزد وارد کوره می‌شود. سپس گازهای احتراق یا محصول جانبی این فرآیند برای بازیابی نانوذرات طبقه‌بندی می‌شوند. برخی از کوره‌ها از لیزر و پلاسما به‌جای شعله جهت تولید درجه حرارت بالا به‌منظور تبخیر آسان استفاده می‌نمایند [۴۰].

۴,۱,۳. بیوسنتز^{۵۹}

روش سبز و دوست‌دار محیط‌زیست به منظور سنتز نانوذرات غیر سمی و زیست‌تخریب‌پذیر است. بیوسنتز از باکتری‌ها، عصاره‌های گیاهی، قارچ‌ها و غیره به همراه مواد اولیه جهت تولید نانوذرات یا پوشش‌دهی سایر نانومواد به‌جای مواد شیمیایی استفاده می‌کند. نانوذرات بیوسنتز شده دارای خواص منحصر به فرد و تقویت شده‌ای هستند که در کاربردهای زیست پزشکی اهمیت بالایی پیدا کرده‌اند [۴۱].

۲,۳. روش بالا به پایین^{۶۰}

روش بالا به پایین که از آن به‌عنوان روش مخرب نیز یاد می‌شود، بر اساس کاهش سایز مواد حجیم به ذرات در مقیاس نانو استوار است. آسیاب مکانیکی، نانولیتوگرافی، فرسایش لیزری، کندوپاش و تجزیه حرارتی از متداول‌ترین رویکردها سنتز نانوذرات به روش بالا به پایین هستند [۴۲].

⁵⁶ Sol-gel

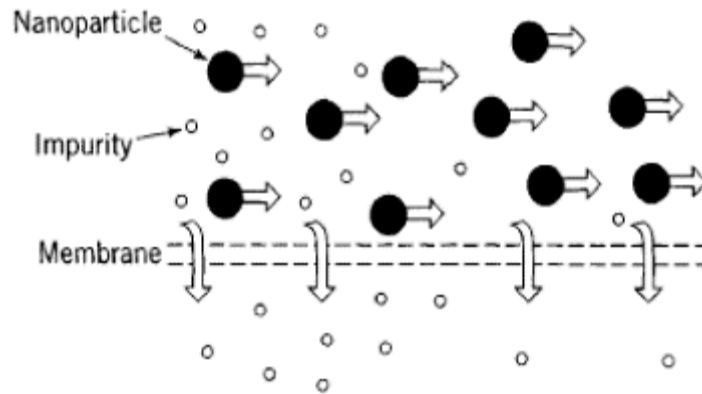
⁵⁷ Chemical Vapour Deposition (CVD)

⁵⁸ Pyrolysis

⁵⁹ Biosynthesis

⁶⁰ Top-down method

اولتراسانتریفوژ است؛ ولی این روش‌ها به‌طور کامل قابل قبول نیستند چراکه اولاً در مقیاس صنعتی قابل انجام نبوده و ثانیاً قادر به حذف مولکول‌های با وزن مولکولی بالا نیستند. برای نخستین بار در سال ۱۹۹۳ روش فیلتراسیون جریانی تقاطعی^{۷۰} جهت خالص‌سازی نانوذرات به کار برده شد. در این روش سو سپانسیون نانوذرات در حین جریان مماسی بر روی غشا، از آن فیلتر شده و ذرات کوچک‌تر از قطر سوراخ‌های غشا و نیز مواد محلول حذف می‌گردند. این روش در مقیاس صنعتی نیز به‌آسانی قابل انجام است. برخلاف روش فیلتراسیون عمودی در این روش از مسدود شدن فیلتر ممانعت به عمل می‌آید و بسته به نوع غشا استفاده‌شده میکروفیلتراسیون و یا اولترافیلتراسیون قابل انجام خواهد بود [۴۷].



شکل ۳ روش فیلتراسیون جریانی تقاطعی [۴۷]

۲.۴. خشک کردن انجمادی (لیوفیلیزاسیون)^{۷۱}

خشک کردن انجمادی یک روش مناسب جهت نگهداری طولانی‌مدت نانوذرات به حساب می‌آید. اساس این روش انجماد سو سپانسیون نانوذرات و حذف حلال در شرایط فشار کاهش‌یافته توسط تصعید است، بنابراین پس از حذف کامل حلال، نانوذرات به صورت پودری درآمده و قابل نگهداری در طولانی مدت خواهند بود. با اینکه بقایای سورفکتانت استفاده‌شده در روند تهیه نانوذرات مانند پلوکسامر^{۷۲}، پلی سوربات^{۷۳} و پلی وینیل الکل^{۷۴} می‌تواند به پخش مجدد نانوذرات کمک کند اما در برخی مواقع پخش مجدد کامل پودر دشوار است. به‌عنوان مثال نانو کپسول‌هایی که هسته روغنی دارند و لایه‌ای از پلیمر آن را پوشانیده است، هنگام خشک کردن انجمادی تمایل به آگلومره شدن دارند. استفاده از برخی مواد مانند مونو و دی‌ساکاریدهایی از قبیل تری هالوز^{۷۵}، سوکروز^{۷۶} و گلوکوز^{۷۷} در روند لیوفیلیزاسیون، می‌توانند از آگلومریزاسیون ذرات جلوگیری نمایند [۴۸].

۳.۴. استریلیزاسیون

⁷⁰ Cross-flow filtration

⁷¹ Freeze drying

⁷² Poloxamer

⁷³ Polysorbate

⁷⁴ Poly vinyl alcohol

⁷⁵ Trehalose

⁷⁶ Sucrose

⁷⁷ Glucose

نانوذراتی که قرار است به نحوی با محیط درونی بدن ارتباط داشته باشند لازم است استریل و پایروژن‌زدایی گردند. روند استریل نمودن نانوذرات می‌تواند با به کار بردن شرایط آسپتیک^{۷۸} حین تهیه نانوذرات و یا استریل کردن نهایی با استفاده از اشعه گاما یا اتوکلاو صورت گیرد. ایجاد شرایط آسپتیک به دلیل پیچیدگی، هزینه‌ی بالا و همچنین غیرقابل اطمینان بودن عملاً ممکن نیست لذا استریلیزاسیون نهایی جهت اطمینان از سلامتی محصول می‌بایست انجام پذیرد. اتوکلاو و اشعه گاما، می‌توانند در خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات به دلیل تغییر اندازه ذره‌ای، پایداری و خصوصیات رهایشی تأثیرگذار باشند، بنابراین انتخاب روش مناسب استریلیزاسیون بسیار حائز اهمیت است [۴۹].

۵. نتیجه‌گیری

نانوتکنولوژی پیشرفت‌های بسیاری را در زمینه‌های پزشکی، داروسازی، صنعتی و زیست‌محیطی فراهم آورده است. همچنین سبب تولید ذرات در مقیاس نانومتر با خلوص بالا و نسبت سطح به حجم افزایش یافته شده است که این امر در حوزه‌ی نانوبیوتکنولوژی و بالینی ضروری است. در این مقاله سعی شد به انواع نانوذرات، رویکردهای ساخت، روش‌های استفاده و کاربردهای نانوذرات به صورت مختصر اشاره شود. همان‌طور که اشاره شد نانوذرات آلی و معدنی در حوزه‌ی مختلف درمانی و تشخیصی مورد توجه قرار گرفته‌اند. در این بین نانوذرات پلیمری به دلیل فرآیند تولید آسان، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری به‌عنوان گروه‌های برتر و پیشرو در حوزه‌ی طراحی و ساخت نانوسامانه‌های حمل و رسانش هوشمند داروهای شناخته شده‌اند.

مراجع

- [1] J. Kreuter, "Nanoparticles—a historical perspective," *Int. J. Pharm.*, vol. 331, no. 1, pp. 1–10, 2007.
- [2] R. Langer and J. Folkman, "Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules.," *Nature*, vol. 263, no. 5580, pp. 797–800, Oct. 1976.
- [3] S. J. Douglas, S. S. Davis, and L. Illum, "Nanoparticles in drug delivery.," *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, vol. 3, no. 3, pp. 233–261, 1987.
- [4] F. Danhier, E. Ansorena, J. M. Silva, R. Coco, A. Le Breton, and V. Préat, "PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications.," *J. Control. Release*, vol. 161, no. 2, pp. 505–522, Jul. 2012.
- [5] X. Xia, Z. Hu, and M. Marquez, "Physically bonded nanoparticle networks: a novel drug delivery system.," *J. Control. Release*, vol. 103, no. 1, pp. 21–30, Mar. 2005.
- [6] C. Vissers, G.-L. Ming, and H. Song, "Nanoparticle technology and stem cell therapy team up against neurodegenerative disorders," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 148, pp. 239–251, Aug. 2019.
- [7] L. Mu and S. S. Feng, "A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel (Taxol): PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS.," *J. Control. Release*, vol. 86, no. 1, pp. 33–48, Jan. 2003.
- [8] A. Mahapatro and D. K. Singh, "Biodegradable nanoparticles are excellent vehicle for site directed in-vivo delivery of drugs and vaccines.," *J. Nanobiotechnology*, vol. 9, p. 55, Nov. 2011.
- [9] J.-M. Lü *et al.*, "Current advances in research and clinical applications of PLGA-based nanotechnology.," *Expert Rev. Mol. Diagn.*, vol. 9, no. 4, pp. 325–341, May 2009.
- [10] S. Hong, D. W. Choi, H. N. Kim, C. G. Park, W. Lee, and H. H. Park, "Protein-Based Nanoparticles as Drug Delivery Systems," *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 7, p. 604, Jun. 2020.
- [11] C.-M. J. Hu, S. Aryal, and L. Zhang, "Nanoparticle-assisted combination therapies for effective cancer treatment.," *Ther. Deliv.*, vol. 1, no. 2, pp. 323–334, Aug. 2010.

- [12] S. Anu Mary Ealia and M. P. Saravanakumar, "A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application," *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.*, vol. 263, p. 32019, 2017.
- [13] M. Nasrollahzadeh, M. Atarod, M. Sajjadi, S. M. Sajadi, and Z. Issaabadi, "Chapter 6 - Plant-Mediated Green Synthesis of Nanostructures: Mechanisms, Characterization, and Applications," in *An Introduction to Green Nanotechnology*, vol. 28, M. Nasrollahzadeh, S. M. Sajadi, M. Sajjadi, Z. Issaabadi, and M. B. T.-I. S. and T. Atarod, Eds. Elsevier, 2019, pp. 199–322.
- [14] R. Dinarvand, N. Sepehri, S. Manoochehri, H. Rouhani, and F. Atyabi, "Polylactide-co-glycolide nanoparticles for controlled delivery of anticancer agents.," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 6, pp. 877–895, 2011.
- [15] S. S. Rao and J. O. Winter, "Adhesion molecule-modified biomaterials for neural tissue engineering," *Front. Neuroeng.*, vol. 2, p. 6, Jun. 2009.
- [16] R. Singh and J. W. Lillard Jr, "Nanoparticle-based targeted drug delivery," *Exp. Mol. Pathol.*, vol. 86, no. 3, pp. 215–223, Jun. 2009.
- [17] J. Panyam and V. Labhasetwar, "Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue.," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 55, no. 3, pp. 329–347, Feb. 2003.
- [18] P. Chan, M. Kurisawa, J. E. Chung, and Y.-Y. Yang, "Synthesis and characterization of chitosan-g-poly(ethylene glycol)-folate as a non-viral carrier for tumor-targeted gene delivery.," *Biomaterials*, vol. 28, no. 3, pp. 540–549, Jan. 2007.
- [19] S. A. Agnihotri, N. N. Mallikarjuna, and T. M. Aminabhavi, "Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery.," *J. Control. Release*, vol. 100, no. 1, pp. 5–28, Nov. 2004.
- [20] K. T. Nguyen, D. Vinh Le, D. Ho Do, and Q. Huan Le, "Development of chitosan graft pluronic ® F127 copolymer nanoparticles containing DNA aptamer for paclitaxel delivery to treat breast cancer cells," *Adv. Nat. Sci. Nanosci. Nanotechnol.*, vol. 7, no. 2, p. 25018, 2016.
- [21] F. Naserian, F. Heshmati, M. Mehdizadeh Omrani, and R. Salarian, "An overview of nanoparticles and their application to drug delivery in cancer: review article TT - مروری بر نانوذرات و کاربرد آن‌ها در انتقال مقاله مروری دارو در بیماری سرطان," *Tehran-Univ-Med-J*, vol. 76, no. 4, pp. 221–230, Jul. 2018.
- [22] F. Sadat Tabatabaei Mirakabad *et al.*, "PLGA-based nanoparticles as cancer drug delivery systems.," *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 15, no. 2, pp. 517–535, 2014.
- [23] M. Boisdron-Celle, P. Menei, and J. P. Benoit, "Preparation and characterization of 5-fluorouracil-loaded microparticles as biodegradable anticancer drug carriers.," *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 47, no. 2, pp. 108–114, Feb. 1995.
- [24] H. Hao, Q. Ma, C. Huang, F. He, and P. Yao, "Preparation, characterization, and in vivo evaluation of doxorubicin loaded BSA nanoparticles with folic acid modified dextran surface.," *Int. J. Pharm.*, vol. 444, no. 1–2, pp. 77–84, Feb. 2013.
- [25] P. Zhang, L. Hu, Q. Yin, Z. Zhang, L. Feng, and Y. Li, "Transferrin-conjugated polyphosphoester hybrid micelle loading paclitaxel for brain-targeting delivery: synthesis, preparation and in vivo evaluation.," *J. Control. Release*, vol. 159, no. 3, pp. 429–434, May 2012.
- [26] C.-F. Mu *et al.*, "The effects of mixed MPEG-PLA/Pluronic copolymer micelles on the bioavailability and multidrug resistance of docetaxel.," *Biomaterials*, vol. 31, no. 8, pp. 2371–2379, Mar. 2010.
- [27] I. Ijaz, E. Gilani, A. Nazir, and A. Bukhari, "Detail review on chemical, physical and green synthesis, classification, characterizations and applications of nanoparticles," *Green Chem. Lett. Rev.*, vol. 13, no. 3, pp. 223–245, Jul. 2020.
- [28] W. Lohcharoenkal, L. Wang, Y. C. Chen, and Y. Rojanasakul, "Protein Nanoparticles as Drug Delivery Carriers for Cancer Therapy," *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, p. 180549, 2014.
- [29] A. Maghsoudi, S. A. Shojaosadati, and E. Vasheghani Farahani, "5-Fluorouracil-loaded BSA nanoparticles: formulation optimization and in vitro release study.," *AAPS PharmSciTech*, vol. 9, no. 4, pp. 1092–1096, 2008.
- [30] N. Hosseinfar, A. A. M. Sharif, N. Goodarzi, M. Amini, and R. Dinarvand, "Preparation of human serum albumin nanoparticles using a chemometric technique," *J. Nanostructure Chem.*, vol. 7, no. 4, pp. 327–335, 2017.
- [31] R. A. da Silva-Buzanello *et al.*, "Preparation of curcumin-loaded nanoparticles and determination of the

- antioxidant potential of curcumin after encapsulation,” *Polímeros*, vol. 26, no. 3, pp. 207–214, Aug. 2016.
- [32] A. O. Elzoghby, W. M. Samy, and N. A. Elgindy, “Protein-based nanocarriers as promising drug and gene delivery systems.,” *J. Control. Release*, vol. 161, no. 1, pp. 38–49, Jul. 2012.
- [33] V. V. Mody, R. Siwale, A. Singh, and H. R. Mody, “Introduction to metallic nanoparticles,” *J. Pharm. Bioallied Sci.*, vol. 2, no. 4, pp. 282–289, Oct. 2010.
- [34] S. C. Thomas, Harshita, P. K. Mishra, and S. Talegaonkar, “Ceramic Nanoparticles: Fabrication Methods and Applications in Drug Delivery.,” *Curr. Pharm. Des.*, vol. 21, no. 42, pp. 6165–6188, 2015.
- [35] C. Cha, S. R. Shin, N. Annabi, M. R. Dokmeci, and A. Khademhosseini, “Carbon-Based Nanomaterials: Multifunctional Materials for Biomedical Engineering,” *ACS Nano*, vol. 7, no. 4, pp. 2891–2897, Apr. 2013.
- [36] N. Baig, I. Kammakakam, and W. Falath, “Nanomaterials: a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges,” *Mater. Adv.*, vol. 2, no. 6, pp. 1821–1871, 2021.
- [37] Y. Choi, S. H. Shin, S. Hong, and Y. Kim, “A combined top-down/bottom-up approach to structuring multi-sensing zones on a thin film and the application to SPR sensors.,” *Nanotechnology*, vol. 27, no. 34, p. 345302, Aug. 2016.
- [38] M. C. Gonçalves, “Sol-gel Silica Nanoparticles in Medicine: A Natural Choice. Design, Synthesis and Products.,” *Molecules*, vol. 23, no. 8, Aug. 2018.
- [39] D. Vernardou, “Special Issue: Advances in Chemical Vapor Deposition.,” *Materials (Basel, Switzerland)*, vol. 13, no. 18, Sep-2020.
- [40] K. C. Pingali, S. Deng, and D. A. Rockstraw, “Synthesis of Nanowires by Spray Pyrolysis,” *J. Sensors*, vol. 2009, p. 683280, 2009.
- [41] X. Li, H. Xu, Z.-S. Chen, and G. Chen, “Biosynthesis of Nanoparticles by Microorganisms and Their Applications,” *J. Nanomater.*, vol. 2011, p. 270974, 2011.
- [42] L. C. S. Belusso *et al.*, “Synthesis of silver nanoparticles from bottom up approach on borophosphate glass and their applications as SERS, antibacterial and glass-based catalyst,” *Appl. Surf. Sci.*, vol. 473, pp. 303–312, 2019.
- [43] R. Arbain, M. Othman, and S. Palaniandy, “Preparation of iron oxide nanoparticles by mechanical milling,” *Miner. Eng.*, vol. 24, no. 1, pp. 1–9, 2011.
- [44] M. Fedoruk, M. Meixner, S. Carretero-Palacios, T. Lohmüller, and J. Feldmann, “Nanolithography by Plasmonic Heating and Optical Manipulation of Gold Nanoparticles,” *ACS Nano*, vol. 7, no. 9, pp. 7648–7653, Sep. 2013.
- [45] G. Mansoureh and V. Parisa, “Chapter 19 - Synthesis of metal nanoparticles using laser ablation technique,” in *Micro and Nano Technologies*, A. Barhoum and A. S. H. B. T.-E. A. of N. and A. N. Makhoul, Eds. Elsevier, 2018, pp. 575–596.
- [46] J. Zheng, J. D. Clogston, A. K. Patri, M. A. Dobrovolskaia, and S. E. McNeil, “Sterilization of Silver Nanoparticles Using Standard Gamma Irradiation Procedure Affects Particle Integrity and Biocompatibility,” *J. Nanomed. Nanotechnol.*, vol. 2011, no. Suppl 5, p. 1, Oct. 2011.
- [47] K. H. ADIBKIA *et al.*, “A REVIEW ON THE METHODS OF PREPARATION OF PHARMACEUTICAL NANOPARTICLES,” *Pharm. Sci.*, vol. 15, no. 4, pp. 303–314, 2010.
- [48] P. Fonte, S. Reis, and B. Sarmento, “Facts and evidences on the lyophilization of polymeric nanoparticles for drug delivery.,” *J. Control. Release*, vol. 225, pp. 75–86, Mar. 2016.
- [49] N. Subbarao, “Nanoparticle Sterility and Sterilization of Nanomaterials,” in *Handbook of Immunological Properties of Engineered Nanomaterials*, vol. Volume 6, WORLD SCIENTIFIC, 2016, pp. 53–75.

Nanoparticles, synthesis methods and preparation for entering the clinical scale

Homa Kazemzadeh 1, Hooman Mahmoudi Aznaveh 2 *

1- Department of Biology, Naghsh Jahan Institute of Higher Education, Isfahan, Iran

2- Department of Nanobiotechnology, Faculty of Life Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Abstract

Nanotechnology, as one of the driving forces, has made great strides in clinical, diagnostic, industrial and environmental fields. This technology has resulted in the production of nanoparticle particles with high purity and increased surface-to-volume ratio, which has opened a window of new properties to the world. Nanoparticles are classified into subcategories of organic and inorganic nanoparticles in terms of origin. Organic nanoparticles include tree trees, liposomes, micelles and peptide nanoparticles; While metal nanoparticles, metal oxides, quantum dots and carbon-based nanoparticles are among the nanominerals. Both categories are synthesized using two top-down and bottom-up approaches, which has been tried to explain in detail and their advantages and disadvantages. On the other hand, organic and inorganic nanoparticles synthesized in the clinical field for diagnostic and therapeutic applications have attracted much attention. These applications include the design and fabrication of biosensors, in-house imaging systems, and the synthesis of intelligent drug carriers. In this article, we have tried to collect information about different types of nanoparticles, synthesis methods and their preparation processes for use in clinical scale.

Keywords: Nanotechnology, Organic Nanoparticles, Inorganic Nanoparticles, Synthesis Methods