

## استفاده از نانورس‌ها در پزشکی و داروسازی

جواد زمانی، دانشجوی کارشناسی ارشد علوم خاک دانشگاه صنعتی اصفهان؛

J. zamani@ag.iut.ac.ir

### ۱. مقدمه

نانورس‌ها کانی‌هایی هستند که حداقل یکی از ابعاد آنها در حد نانومتر باشد. این مواد به دلیل ارزانی و در دسترس بودن، توجه زیادی در زمینه فناوری نانو به خود جلب کرده‌اند، همچنین اندازه کوچک این مواد آنها را قادر ساخته تا بتوانند با مواد دیگر که در این زمینه وجود دارند، رقابت کنند. نانورس‌ها سطح ویژه‌ای در حدود ۷۵۰ مترمربع بر گرم دارند.

غالباً برای اصلاح خواص مکانیکی مواد پلیمری، آنها را با پرکننده‌ها تقویت می‌کنند. خالص بودن و ظرفیت تبادل کاتیونی، دو خصوصیت مهم برای موفقیت نانورس‌ها - به عنوان عامل استحکام در پلیمرها - به شمار می‌رود. خالص بودن رس خصوصیات مکانیکی پلیمر را افزایش می‌دهد که این به افزایش تبادل کاتیونی رس در ترکیب شدن رس با پلیمر کمک می‌کند.

رس‌ها موادی ارزان هستند که می‌توان با تغییر یون‌ها، اشباع کردنشان با عناصر فلزی و تیمار کردنشان با اسیدها، آنها را به کاتالیزور مناسب تبدیل کرد.

فناوری نانو طی سال‌های گذشته رشد قابل توجهی مخصوصاً در عرصه پزشکی داشته‌است. این مسئله اخیراً با عرضه داروها و روش‌های جدید مبتنی بر فناوری نانو به منظور درمان انواع بیماری‌های صعب‌العلاج به نحو چشمگیری مورد توجه قرار گرفته‌است. نانورس‌ها به دلیل ویژگی‌های خاصشان، در صنعت داروسازی و پزشکی مورد توجه بسیاری قرار گرفته‌اند. این رس‌ها در ساخت انواع دارو به عنوان ماده خام و مواد کمکی در سنتز دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند.

آزادسازی دارو نانورس‌ها قابل تغییر و کنترل است، این مواد پتانسیل بالایی در زمینه داروسازی دارند.

### ۳. نانورس‌های تجاری

پیشرفت‌های متوالی در سیستم‌های کنترل رهاسازی داروها، از نیاز به بیشترین فعالیت درمانی دارو در کنار کمترین اثرات جانبی منفی ناشی شده است. سیلیکات‌های لایه‌ای، از انواع رهاکننده دارویی هستند که در سال‌های اخیر مورد توجه بیشتری قرار گرفته‌اند؛ آنها می‌توانند مواد آلی قطبی را بین لایه‌های خود جا داده، مواد متنوعی را تشکیل دهند. به دلیل اینکه رهاسازی دارو در نانورس‌ها به‌طور بالقوه قابل کنترل است، این مواد پتانسیل بالایی در زمینه داروسازی دارند.

نانورس‌هایی که از لحاظ تجاری مورد توجه هستند شامل Hydrotalcite، Montmorillonite، Micafluride و Octasilicate می‌شوند.

Hydrotalcite و Octasilicate هر دو از لحاظ فیزیکی و قیمت محدودیت دارند و Micafluride یک رس سنتزی است و Montmorillonite تنها رس طبیعی است که استفاده از آن به‌عنوان یک نانورس مناسب بیشتر مورد توجه است.

۱. رس‌هایی که به‌عنوان نانورس مورد استفاده قرار می‌گیرند، در گروه رس‌های اسمکتیت‌ها قرار می‌گیرند که جزء سیلیکات‌های ورقه‌ای ۱:۲ محسوب می‌شوند.

۲. معمول‌ترین کانی‌های رسی این گروه - که در این مورد وجود دارند - شامل دو گروه هستند:

رس‌هایی که جایگزینی هم‌شکل آنها در لایه اکتاهدرال انجام شده، که شامل مونت موریلونیت و هکتوریت می‌شود.

رس‌هایی که جایگزینی هم‌شکل آنها در لایه تتراهدرال انجام شده، که شامل بیدلایت نانترونیت و ساپونیت می‌شود.

ساختمان رس‌های گروه اسمکتیت از لایه‌ای به ضخامت یک نانومتر تشکیل شده است که شامل دو صفحه تتراهدرال و یک صفحه اکتاهدرال است. ابعاد افقی لایه‌های این رس‌ها از ۳۰ نانومتر تا چندین میکرومتر تغییر می‌کنند که

از مونت موریلونیت به دلیل داشتن خصوصیات تعلیق، انتشار و پراکندگی خوب و قالب‌دار شدن، به‌عنوان مکملی خوب در پزشکی بسیار استفاده می‌شود. قرار گرفتن مولکول‌های دارو در بین فضای بین لایه‌ای رس‌ها، می‌تواند کارایی آن را برای استفاده‌های بیولوژیکی تغییر دهد.

کلاً حامل‌های نانو (مانند نانو رس‌ها) در دارو ممکن است:

۱. یک دارو را از تخریب محافظت کنند؛
۲. جذب دارو را از طریق تسهیل توزیع آن از غشای روده افزایش دهند؛
۳. باعث تعدیل اثر بدن بر دارو شده، توزیع بافتی را تغییر دهند.

هدف از این مطالعه، مروری بر انواع رس‌هایی است که در صنعت داروسازی و پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند و برخی داروهایی که در این زمینه تولید می‌شوند.

### ۲. زمینه‌های مختلف استفاده از نانورس‌ها

در نگاهی کلی، نانورس‌ها (Nanoclay) یا سیلیکات‌های لایه‌ای آلی (Organoclay) در موارد زیر مورد استفاده قرار می‌گیرند:

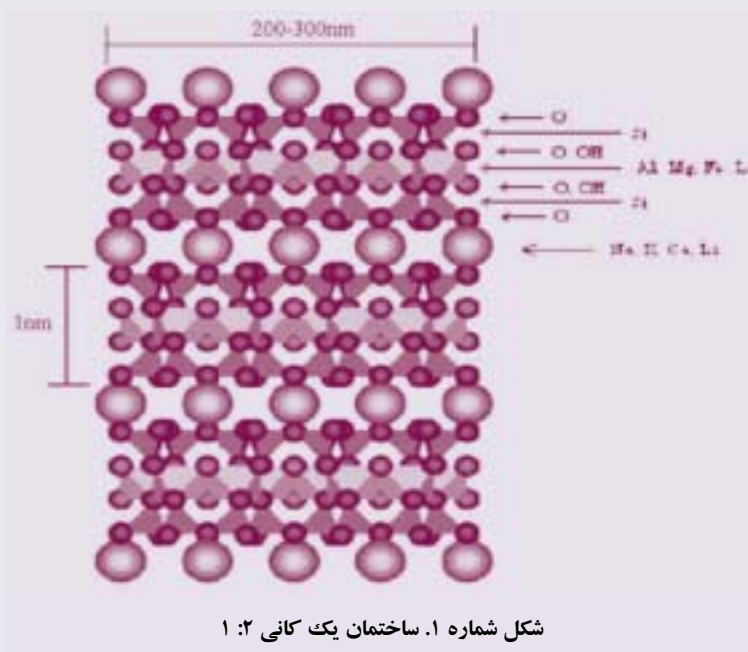
۱. به‌عنوان فاز تقویتی ماتریکس پلیمرها برای تهیه نانو کامپوزیت‌ها؛
۲. تهیه رنگ و جوهر؛
۳. تهیه گریس‌ها؛
۴. پزشکی و داروسازی؛
۵. وسایل آرایشی؛
۶. تصفیه فاضلاب‌های شهری و صنعتی؛
۷. کشاورزی.

مقدار کمی از نانورس‌ها می‌تواند تغییرات زیادی در خصوصیات پلیمرها، رنگ‌ها، جوهرها و گریس‌ها ایجاد کنند. نرمی و انعطاف‌پذیری فضای بین لایه‌ای سیلیکات‌های لایه‌ای باعث می‌شود که دارو در بین لایه‌های آنها قرار گیرد و دارو را به سلول‌های آسیب‌دیده برسانند. به دلیل اینکه

دارند. این خاصیت دو نتیجه به دنبال دارد: اول اینکه فاصله بین لایه‌ای هر صفحه در دسترس است و باعث می‌شود که زنجیره کاتیون‌های آلی بین آنها قرار گیرند؛ دوم اینکه خصوصیات سطحی هر صفحه در اثر تبادل کاتیونی از آب‌دوستی به آب‌گریزی تغییر می‌کند (شکل ۲).

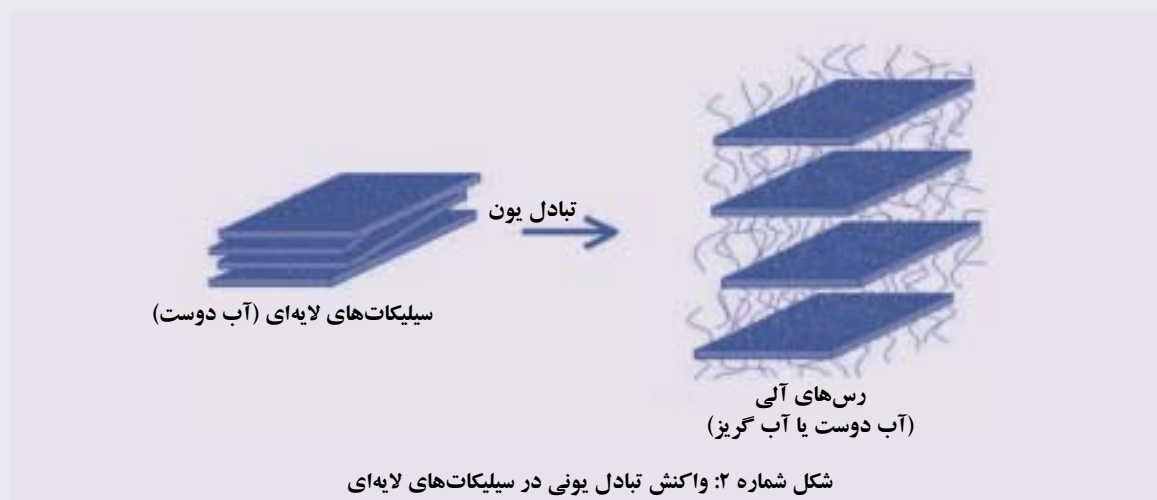
مونت موریلونیت - که یک کانی رسی ۱:۲ است - می‌تواند مواد آلی متفاوتی را بین فضای بین لایه‌ای خود نگه دارد و به دلیل خاصیت فیزیکی و شیمیایی، و پایداری بالایی که دارد، توانایی نگهداری

آنها را به میزان زیادی دارد. استفاده از آن به عنوان انتقال‌دهنده دارو به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته‌است؛ قرار گرفتن مولکول‌های دارو بین فضای بین لایه‌ای رس می‌تواند کارایی آن را برای استفاده بیولوژیکی تغییر دهد. بدن و خون مونت موریلونیت را جذب نمی‌کند و تأثیری روی قدرت روده‌ها و هضم و جذب غذا ندارد. مونت موریلونیت بدون هیچ‌گونه منعی در استفاده، از سوی تمام افراد مخصوصاً بچه‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. مونت موریلونیت که در داروسازی آمریکا و اروپا مورد استفاده قرار می‌گیرد، رسی بدون بو و بدون حالات تحریک‌کنندگی برای سیستم عصبی بدن و نیز رسی خوراکی

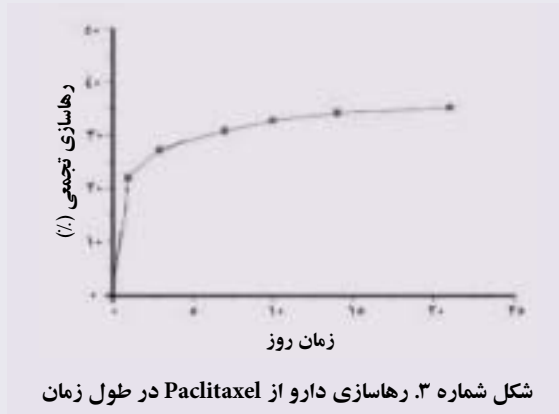


شکل شماره ۱. ساختمان یک کانی ۱:۲

به نوع سیلیکات بستگی دارد. قرارگیری لایه‌ها بر روی هم، فضای معینی بین آنها ایجاد می‌کند که به آن فضای بین لایه‌ای (interlayer) یا دالان (gallery) گویند. جایگزینی هم‌شکل در لایه‌های کانی معمولاً باعث ایجاد بار منفی می‌شود که معمولاً کاتیون‌های قلبی یا قلبی‌ای خاک (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> و غیره) آن را خنثی می‌کند. شکل (۱) ساختمان یک کانی ۱:۲ را نشان می‌دهد. به دلیل اینکه پیوند بین لایه‌ای این رس‌ها ضعیف است، افزودن مولکول‌های مختلف و پلیمرها در بین لایه‌های آنها آسان است. رس‌های گروه اسمکتیت خاصیت تبادل کاتیونی بالایی



شکل شماره ۲: واکنش تبادل یونی در سیلیکات‌های لایه‌ای

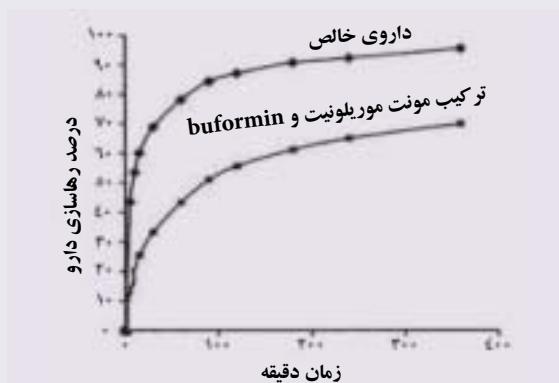


شکل شماره ۳. رها سازی دارو از Paclitaxel در طول زمان

از کلسیم مونت موریلونیت به مقدار زیادی در درمان زخم‌های باز، ورم روده بزرگ، اسهال، بواسیر، زخم معده، مشکلات روده‌ای، جوش صورت، کم خونی، و دیگر بیماری‌ها استفاده می‌شود. مونت موریلونیت نه تنها مشکلات مربوط به خردسالان از قبیل اسهال و یبوست را درمان می‌کند، بلکه روی افراد با سنین بالاتر نیز به خوبی عمل می‌کند.

پاکلی تاکسال یک داروی ترکیبی ضد سرطان است که در اثر تبخیر تعلیق مونت موریلونیت حاصل شده‌است. این ترکیب در روز اول ۲۲ درصد از دارو را رها می‌کند و بعد از آن سرعت رها سازی آن کاهش می‌یابد. در هفته سوم در حدود ۳۶ درصد از دارو آزاد شده‌است؛ افزایش ناگهانی رها سازی دارو در روز اول و سرعت رها سازی آن در شکل (۳) نشان داده شده‌است.

جذب و دفع مولکول‌ها و مواد فعال (مانند دارو) روی سیلیکات‌های لایه‌ای، نشان می‌دهد که از این مواد می‌توان به‌عنوان رها کننده داروها استفاده کرد.



شکل شماره ۴. رها سازی buformin از داروی خالص buformin و ترکیب buformin با مونت موریلونیت

به شمار می‌رود. این ماده تأثیری روی سیستم عصبی، تنفسی و قلبی عروقی ندارد.

مونت موریلونیت گستردگی قابل توجهی را به‌عنوان نانورس در جهان دارد. این رس، به دلیل سطح ویژه بالا و ظرفیت تبادل کاتیونی بالا، توانایی جذب آب بالایی دارد.

مونت موریلونیت به دلیل آب دوستی ذاتی، با بیشتر پلیمرها سازگار نیست و برای آب گریز کردن سطح آن، ایجاد تغییرات شیمیایی روی آن ضروری است. تیمار اصلی که برای از بین بردن خاصیت آب دوستی رس‌ها استفاده می‌شود کاتیون‌های آمونیوم است که می‌توانند جایگزین کاتیون‌های معمول روی سطح رس شوند. تیمارهای مورد استفاده روی رس‌ها، نیروی جذب بین لایه‌های رس را کم می‌کند.

مونت موریلونیت از سنگ بنتونیت حاصل می‌شود. کیفیت بنتونیت به مقدار مونت موریلونیت آن بستگی دارد؛ یعنی هر چه مقدار مونت موریلونیت آن بیشتر باشد، صرفه اقتصادی آن نیز بیشتر است. بی‌خطری بنتونیت در یک آزمایش به اثبات رسید و مشخص شد که روی سیستم عصبی، تنفسی و قلبی عروقی تأثیری ندارد.

مطالعات داروسازی Smecta نشان داد که مونت موریلونیت توانایی جذب باکتری‌هایی مانند *E. coli*، *staphylococcus* و *comma bacillus*، *C. jejuni aureus* دارد و می‌توند باعث از بین رفتن سمیت ایجاد شده با باکتری‌ها شود؛ بنابراین مونت موریلونیت کاربرد گسترده‌ای در پزشکی و داروسازی دارد.

#### ۴. نانورس‌ها در پزشکی و داروسازی

اسمکتیت‌ها اولین بار در ساخت داروهای زخم معده و اسهال مورد استفاده قرار گرفتند (French Development Corporation). بعد از سال‌ها آزمایش روی پودر مونت موریلونیت کارایی آن برای اسهال‌های مزمن و کاهش خطرات بیماری‌های روده‌ای به اثبات رسید، همچنین داروهای پودری مونت موریلونیت‌دار برای درمان التهاب دندان‌ها، بیماری‌های قارچی و درمان دل درد مناسب هستند.

همراه است؛ بنابراین دما در این حالت باید کمتر از ۷۵ درجه سانتی گراد باشد.

همچنین ترکیب دارو NMHQMS با سیپولیت و مونت موریلونیت از طریق آسیای مخلوط جامد آنها گزارش شده است. شکل (۵) نمونه‌ای از دستگاه مورد استفاده در تولید داروهای ترکیبی و نحوه کلی تولید این داروها را نشان می‌دهد.

#### ۵. نتیجه‌گیری

در دهه گذشته اولین محصولات نانوپزشکی وارد بازار شده است که در مقایسه با کل بازار دارویی و وسایل پزشکی، سهم کمی از بازار را به خود اختصاص داده است. یکی از دلایلی که مانع پیشرفت فناوری نانو در پزشکی شده است، گرانی نانوذرات است که در این مورد استفاده از نانورس‌ها می‌تواند راهکاری نو برای پیشبرد این هدف باشد.

استفاده از نانورس‌ها به‌عنوان رهاکننده‌های دارویی در سال‌های گذشته مورد توجه قرار گرفته است و با توجه به خصوصیات این رس‌ها، امید است که استفاده از آنها در زمینه پزشکی و داروسازی، هر چه بیشتر افزایش یابد.

#### منابع

1. D. H. Carmen, et. al., 1996, Clay and Clay minerals, Vol. 44, No. 3, p.p. 424-428.
2. A. P. Hasmukh, et. al., 2006, Bull. Mater. Sci., Vol. 29, No. 2, p.p. 133-145.
3. <http://www.devicelink.com/mddi/archive/02/05/006.html>
4. [http://www.ewi.org/uploads/insights/Winter2007\\_MedicalandMicroelectronics.pdf](http://www.ewi.org/uploads/insights/Winter2007_MedicalandMicroelectronics.pdf)
5. <http://www.otc.utexas.edu/Events/May2005/Presentations/Williams.pdf>
6. [http://www.united-mineral.com/umc\\_files/Application%20of%20montmorillonite%20in%20pharmacy.pdf](http://www.united-mineral.com/umc_files/Application%20of%20montmorillonite%20in%20pharmacy.pdf)
۷. روح‌بخش، ع؛ «آخرین دستاوردهای فناوری نانو در مقابله با بیماری‌های پیچیده» (ترجمه)؛ ماهنامه فناوری نانو؛ شماره ۱۱۸؛ ۱۳۸۶؛ صفحه ۲۶۷-۲۷۸.
۸. روح‌بخش، ع؛ «چشم‌انداز آینده عرصه نانوپزشکی» (ترجمه)؛ ماهنامه فناوری نانو؛ شماره ۱۲۰؛ ۱۳۸۶؛ صفحه ۴۱۳-۴۲۲.



شکل شماره ۵. نمونه‌ای از دستگاه مورد استفاده در تولید داروهای ترکیبی و نحوه کلی تولید این داروها

شکل (۴) رهاسازی بوفورمین (buformin) از ترکیب بوفورمین و مونت موریلونیت را در مقایسه با بوفورمین هیدروکلراید خالص در شربت روده در ۳۶۰ دقیقه نشان می‌دهد. ترکیب حاصل از بوفورمین و مونت موریلونیت ۷۰ درصد از بوفورمین را با سرعت کمتری در مقایسه با داروی خالص رها می‌کند.

#### ۴. چگونگی تولید داروهای ترکیبی

معمولاً اضافه کردن دارو در بین فضای بین لایه‌های رس‌ها از طریق جذب دارو از محلول‌های دارویی انجام می‌شود؛ روش‌های سریع‌تر و ارزان‌تری، مانند آسیای مکانیکی مخلوط دارو و رس، گزارش شده است. Slosiarikova و Bujdak در سال ۱۹۹۲ ترکیب داروی Octadecylamine و مونت موریلونیت را به‌صورت جامد انجام دادند. بعدها ترکیب دارو در بین لایه‌های رس به‌وسیله ذوب داروی Octadecylamine همراه با تجزیه جزئی انجام شد. Slosiarikova و Bujdak اعلام کردند که ترکیب دارو در سیستم مونت موریلونیت-اکتادسیل آمین، وقتی گرم‌تر به ۷۵ درجه سانتی گراد می‌رسد با تجزیه مولکول‌های دارو