

Vijay K. Varadan, Linfeng Chen, Jining Xie

Nanomedicine

Design and Applications of
Magnetic Nanomaterials,
Nanosensors and
Nanosystems

 WILEY



NANOMEDICINE

DESIGN AND APPLICATIONS OF MAGNETIC NANOMATERIALS,
NANOSENSORS AND NANOSYSTEMS

Vijay K. Varadan, Linfeng Chen, and Jining Xie

Chapter 4

Biomedical Applications of Magnetic Nanoparticles

التطبيقات الطبية الحيوية للجسيمات النانوية المغناطيسية

تمت الترجمة في

المركز العلمي للترجمة

www.trgma.com

7-1-2011



Content

4 Biomedical Applications of Magnetic Nanoparticles

- 4.1 Introduction
- 4.2 Diagnostic Applications
 - 4.2.1 Enhancement of Magnetic Resonance Imaging
 - 4.2.2 Magnetic Labeling
 - 4.2.3 Spatially Resolved Magnetorelaxometry
 - 4.2.4 Magnetic Separation and Purification
 - 4.2.5 Biological Assay System
 - 4.2.6 Biosensors
- 4.3 Therapeutic Applications
 - 4.3.1 Drug and Gene Target Delivery
 - 4.3.2 Hyperthermia Treatment
 - 4.3.3 Eye Surgery
 - 4.3.4 Antitumor Effects
- 4.4 Physiological Aspects
- 4.5 Toxic Effects



التطبيقات الطبية الحيوية للجسيمات النانوية المغناطيسية

1.4 مقدمة

علم تكنولوجيا النانو، يتعامل مع أجسام صغيرة جدا تقاس بتدرج النانومتر، هذا العلم تطور على ثلاث مستويات مختلفة: المواد النانوية، والأجهزة النانوية، والأنظمة النانوية. في الوقت الحاضر، يعتبر مستوى المواد النانوية هو الأكثر تقدما في الثلاث مستويات. المواد النانوية له أهمية كبيرة من الناحية الأبحاث العلمية وكذلك من ناحية التطبيقات التجارية نظرا لان حجمها يعتمد على الخواص الفيزيائية والكيميائية.

المواد النانوية بأشكالها المختلفة تم تطويرها بنجاح، ومن المواد النانوية الشائعة هي النقطة الكوانتية quantum dot، والجسيمات النانوية أو البلورات النانوية nanoparticle/nanocrystal والأسلاك النانوية nanowire، والعصي النانوية nanorods، والأنابيب النانوية nanotube، وغيرها. انه من المفضل أن نحصل على مجموعة كاملة لعائلة مواد النانو لان الكثير من التطبيقات سوف تحتاج مواد نانوية ذات تراكيب وأشكال خاصة.

الجسيمات النانوية المغناطيسية، تعتبر جزء من عائلة المواد النانوية، وتظهر خواص مغناطيسية فريدة بالإضافة إلى خصائص خاصة أخرى. وتعتبر الظاهرة المغناطيسية في المواد النانوية ظاهرة فريدة ومميزة بالإضافة إلى خواصها الأخرى مثل البارامغناطيسية الفائقة superparamagnetism، والمجال المشبع، والمجال اللاعكسي، والخواص عالية التباين، والتخلف المغناطيسي المعتمد على درجة الحرارة، وإلى آخره. اكتشفت الأبحاث العلمية التي أجريت على المواد النانوية المغناطيسية ان الحجم المحدود والمساحة السطحية لها تحدد سلوكها المغناطيسي. على سبيل المثال، نطاق مغناطيسي مفرد يتشكل عندما يكون حجم الجسيمات الفرومغناطيسية النانوية اقل من 15nm. بمعنى آخر، إن الجسيمات الفرومغناطيسية النانوية تظهر مغنطة منتظمة في أي مجال. ولهذا، عند درجات حرارة أعلى من حرارة الانتقال blocking temperature، فان



هذا المواد النانوية تظهر سلوكا مغناطيسيا مماثل تماما للبارامغناطيس الذري (البارامغناطيسية الفائقة) وبعزم مغناطيسي كبير جدا وقابلية مغناطيسية كبيرة جدا.

وجد للجسيمات النانو مغناطيسية تطبيقات صناعية ناجحة، مثل وسائط التسجيل المغناطيسية لتخزين البيانات، وفي مواتير السيارات حيث تستخدم المواد المغناطيسية لإحكام إغلاق الموتور بعد تجميعه. وفي الأحبار المغناطيسية، وإلى آخره.

هناك بالطبع متطلبات خاصة لكل تطبيق صناعي. فمثلا في تطبيقاتها على تخزين البيانات، فان الجسيمات النانوية المغناطيسية يجب ان تمتلك ثبات مغناطيسي في مدى تغير درجات الحرارة كما ان الحالة المغناطيسية يجب ان تكون قابلة للزوال والعودة لتمثل وحدة البت (bit) الرقمية في تمثيل البيانات. حاليا، من المتوقع ان تستخدم الجسيمات النانوية المغناطيسية في الكثير من التطبيقات التجارية وتحتل مكانة واسعة. فمن المتوقع ان تستفيد كافة التطبيقات الحيوية في أكثر من مجال من الجسيمات النانوية المغناطيسية. حديثا الكثير من الأبحاث العلمية وجهت جهودها في اتجاه استخدام الجسيمات النانوية المغناطيسية في التطبيقات الحيوية والطبية.

ان فهم العمليات الحيوية وتطوير وسائل حيوية باستخدام الجسيمات النانوية المغناطيسية لازال قيد البحث والتطوير المستمر. هذه الأبحاث في الحقيقة هي المحرك الرئيسي لتكنولوجيا النانو. والاهتمام بالجسيمات النانوية المغناطيسية للتطبيقات الحيوية يأتي من حجمها المقارن بحجم الخلية الحية وخواصها المغناطيسية الفريدة. مع هذا فان الأعضاء الحية تتألف من خلايا في حدود 10um ومكونات الخلية اقل بكثير من ذلك ويصل لحدود النانو. فمثلا الفيروسات حجمها من 20-450nm، والبروتين حجمه 5-50nm والجينات عرضها 2nm وطولها في حدود 10-100nm. الجسيمات النانوية المصنعة يمكن التحكم في أبعادها من خلال التصميم الدقيق والتحكم في ظروف التحضير والخطوات العملية للحصول على الحجم والشكل المطلوب والمشابه للخلية الحية التي نريد. وأكثر من ذلك فان التفاعل بين الجسيمات النانوية المغناطيسية والخلايا الحية يمكن ان يتحكم به من خلال تغليف الجسيمات النانوية بالجزئيات الحيوية، وهذه العملية تعرف باسم التخصيص الوظيفي functionalization لتحسين خصائص سطح المواد النانوية المغناطيسية. هذه توفر طرق تحكم عديدة لوضع علامات على الروابط بين الجزئيات على مستوى نانوي. التقارب الكبير في أبعاد الجسيمات النانوية مع مكونات الخلايا الحية والخواص المغناطيسية للجسيمات النانوية جعلها تستخدم



كمجسات صغيرة جدا لمراقبة العمليات البيولوجية على مستوى الخلية بدون أحداث خلل في سير العمليات البيولوجية للخلية الحية (Salata 2004).

في الحقيقة، التأثيرات المغناطيسية والضوئية على الخلية الحية درست بتعمق للتأكد قبل استخدامها في التطبيقات البيولوجية وأنها لا تحدث أي أثار جانبية أو أن لا تعتبر بالنسبة للخلية الحية كأجسام معادية يجب التخلص منها.

بالنظر إلى الخواص المغناطيسية للجسيمات النانوية المغناطيسية فإنه من الممكن التحكم فيها من خلال مجال مغناطيسي خارجي متدرج، كما هو موضح في قانون كولوم. الجسيمات النانوية المغناطيسية قابلة للتنقل في اغشية جسم الانسان تحت تأثير مجال مغناطيسي خارجي. وهذا يعتبر قوة مؤثرة عن بعد وهي تعتبر فكرة رائعة وتفتح افاق واسعة للعديد من التطبيقات البيولوجية الهامة من ضمنها نقل المكونات البيولوجية للخلية الحية المثبت عليها بصمة مغناطيسية أو معنونة مغناطيسياً بواسطة الجسيمات النانوية المغناطيسية. كذلك توجيه الادوية في جسم الانسان وإلى اخره. وخاصة مهمة اخرى للجسيمات النانوية المغناطيسية هو استجابتها الرنينية للمجال المغناطيسي المتغير مع الزمن. (Pankhurst et al 2003). وعليه فان انتقال الطاقة من المجال المغناطيسي الموجود إلى الجسيمات النانوية المغناطيسية يمكن ان يلاحظ. وبهذه الطريقة يمكن ان يتم توجيه طاقة حرارية قاتلة للخلايا السرطانية التي وضع عليها بصمة مغناطيسية بواسطة جسيمات نانوية مغناطيسية تؤدي إلى تدمير هذه الخلايا الخبيثة. هذه العملية تعرف باسم hyperthermia، والتي سوف نخصص لها شرح تفصيلي في هذا الجزء. وبالإضافة إلى توجيه الادوية إلى جزء محدد في الجسم والمعالجة بـ hyperthermia فان الجسيمات النانوية المغناطيسية وجدت الكثير من التطبيقات البيولوجية مثل الفصل البيولوجي المغناطيسي وتعزيز التباين في صور الرنين المغناطيسي، وفي العلاج الجيني وفي انزيمات التثبيت، وفي التحكم في اغشية الخلايا، وفي تطبيقات فحص المناعة، وفي المجسات البيولوجية المغناطيسية وغيرها. (Sun et al 2005). كل تطبيق عملي يعتمد على العلاقة بين المجال المغناطيسي الخارجي والنظام البيولوجي. المجالات المغناطيسية ذات شدة مجال مناسبة لا تضر بصحة الخلايا الحية أو الانسجة أو بالبئية الحية بصفة عامة. وفي التطبيقات البيولوجية يتم حقن الجسيمات النانوية المغناطيسية في الوريد لادخالها داخل جسم الانسان ومن ثم نقلها إلى منطقة الهدف بواسطة الدورة الدموية للتشخيص أو العلاج. ومن المهم ان لا تكون الجسيمات النانوية المغناطيسية التي تحقن في جسم الانسان على شكل تجمعات تعيقها من الانتشار، ولهذا السبب يستخدم محلول عضوي مائع عند درجة pH متعادل وبملوحة فسيولوجيا مناسبة لضمان انتشار منتظم للجسيمات النانوية المغناطيسية. عند هذه الظروف تكون



الجسيمات النانوية المغناطيسية معلقة في المحلول الذي يعرف باسم colloidal (هذا يختلف عن الذوبان لان الجسيمات في المحلول اكبر من ان تذوب فيه) واستقرار الجسيمات المعلقة في المحلول يعتمد على عاملين هما: ابعاد صغيرة جدا للجسيمات وابعاد صغيرة جدا للسطح الكيميائي. إن حجم الجسيمات يجب ان يكون صغير جدا لتلاشي عملية ترسيبها نتيجة لقوى الجاذبية في حين ان الشحنة والمجموعات السطحية يجب ان تشكل قوة تنافرية وتبادلية مع الجزيئات الاخرى والتي تساعد على استقرار المحلول colloidal ويثبت تعليق الجسيمات فيه.

ناقشنا في الجزء الثالث الخواص المغناطيسية للجسيمات النانوية المغناطيسية والتي تحدد بواسطة مكونات عناصرها وتركيبها البلوري وشكلها وأبعادها. الكثير من الجسيمات النانوية المغناطيسية تم تطويرها. وهناك اختيار للجسيمات النانوية المغناطيسية بخواص مفضلة يجب استخدامها وتعتبر مرحلة الاختيار والتفضيل هذه من المراحل الأساسية والهامة في التطبيقات البيولوجية. على سبيل المثال، الجسيمات النانوية الفرومغناطيسية (مثل جسيمات الحديد النانوية) لها عزم مغناطيسي كبير ومن الممكن أن تكون أفضل مادة مرشحة للمجسات البيولوجية المغناطيسية لأنها تعطي أفضل إشارة وكذلك تعطي أفضل استجابة للمجال المغناطيسي وبسهولة. ومن جهة أخرى، فان جسيمات أكسيد الحديد النانوية بخواصها البارامغناطيسية الفائقة تقدم أداء جيد لتعزيز الإشارات في مجال التصوير بالرنين المغناطيسي. بمساعدة جسيمات أكسيد الحديد النانوية نحصل على صورة واضحة ودقيقة بمعلومات تفصيلية وذلك بسبب تغير سلوكها عندما تقترب من الجزيئات البيولوجية (Bystrzejewski et al 2005). للمزيد من التطبيقات البيولوجية، فان الجسيمات النانوية المغناطيسية تظهر سلوك بارامغناطيسي فائق (لا تترك آثار مغناطيسية عندما تتغير الحالة المغناطيسية بسرعة) عند درجة حرارة الغرفة وهذا أمرا مرغوبا فيه. تطبيقات الطب الحيوي تقسم إلى قسمين أساسيين هما: تطبيقات داخلية *in vivo* أي تجرى مباشرة داخل الخلية الحية وتطبيقات خارجية *in vitro* وهي التي تجرى خارج الخلية الحية. ولهذا، فإن قيود إضافية تطبق عند استخدام الجسيمات النانوية في التطبيقات الطبية الحيوية الداخلية والخارجية.

انه من السهل استخدام تطبيقات الجسيمات النانوية المغناطيسية في التطبيقات الخارجية. فالقيود المفروضة ليست معيقة في حالة التطبيقات الخارجية، عندما نقارن ذلك مع التطبيقات الداخلية. ولهذا يمكن استخدام مركبات البارامغناطيسية الفائقة التي تحتوي على مصفوفات من الجسيمات الدقيقة الديامغناطيسية وكذلك على بلورات نانوية من البارامغناطيسية الفائقة. كذلك استخدام المركبات التي لها فترة ترسيب طويلة في



غياب مجال مغناطيسي مقبولاً. وقد لوحظ انه يمكن توفير وظائف بسهولة للمركبات البارامغناطيسية الفائقة لوجود المصفوفات الديامغناطيسية (Tartaj et al 2003).

ومن جهة أخرى، العديد من القيود يجب أن تطبق عند استخدام الطرق الداخلية *in vivo* للتطبيقات الطبية الحيوية بالجسيمات النانوية المغناطيسية. بداية، يجب أن يتوفر في المركبات المغناطيسية شروط التوافق البيولوجية بدون أي آثار سامة للأنظمة البيولوجية التي تحت الدراسة. وهذا يمكن السيطرة عليه من خلال طبيعة المادة (مثل الحديد والنيكل والكوبالت والسبائك المعدنية إلى آخره). على سبيل التوضيح فان الكوبالت والنيكل مواد ذات مغناطيسية عالية. ولكن كليهما يستخدم نادرا لأنهما لهما خواص سامة ولهما قابلية كبيرة للتأكسد. حالياً، من أكثر المواد استخداما لتطبيقات الطب الحيوي هو الجسيمات النانوية المغناطيسية من أكسيد الحديد كذلك الماجنتيت Fe_3O_4 والماغميت $\gamma-Fe_2O_3$ والهيمايتيت $\alpha-Fe_3O_4$. أما القيد الثاني فهو حجم الجسيمات النانوية المغناطيسية. فالجسيمات الدقيقة جدا (بنصف قطر 100nm) لها مساحة سطح مناسبة جداً، ولهذا يمكن تثبيتها بسهولة على مركبات خاصة تعرف باسم Ligand للتثبيت وهي تتشكل مجموعات من الجزيئات أو الأيونات أو الإلكترونات تحيط بالمادة ولها وظيفة محددة في العمليات البيولوجية. كذلك ببطء معدل الترسيب يؤدي إلى استقرار لجسيمات المعلقة colloidal في المحلول، كما إن الانتشار في الأغشية الحية يمكن أن يتحسن إذا استخدمنا الجسيمات النانوية ذات أبعاد النانومتر. بعد حقن الجسيمات النانوية تستطيع أن تبقى في دورتها وتمر من الشعيرات الدموية لتصل إلى العضو أو الأغشية المستهدفة بدون أن تتسبب في انسداد للأوعية الدموية. إضافة إلى ذلك، تقليل التفاعل بين ثنائيات القطب المغناطيسية والجسيمات النانوية المغناطيسية. والقيد الثالث والمطلوب للجسيمات النانوية المغناطيسية هو أن تكون طبقة غلاف البوليمر التي تضاف للجسيمات النانوية أثناء تركيبها أو بعد تشكيلها أن تكون متوافقة حيوياً. هناك الكثير من الوظائف لطبقة التغليف منها (1) حظر تكون تجمعات من الجسيمات النانوية مع بعضها البعض، (2) منع حدوث تعديل في التركيب أو تغيير في عناصر الجسيمات النانوية، (3) وقف أي تدهور بيولوجي غير ضروري. (4) توفر طبقة البوليمر ترابط تساهمي للأدوية مع الجسيمات النانوية. باختصار، للتطبيقات الطب الحيوي الداخلية فان الجسيمات النانوية المغناطيسية يجب أن تكون مصنوعة من مواد غير سامة وغير مناعية وبأبعاد صغيرة جداً ولها مغناطيسية عالية.



صدر حديثاً

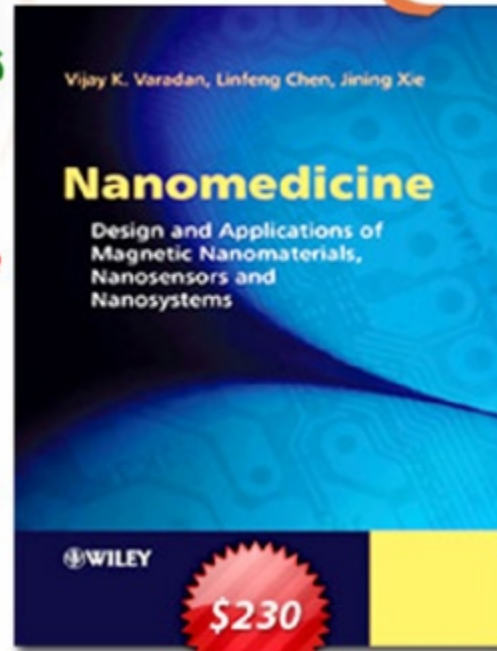
المركز العلمي للترجمة



ترجمة الوحدة الرابعة من
كتاب الطب النانوي

يقع الكتاب في 484 صفحة وقد
تم ترجمة الوحدة الرابعة من
الكتاب والمكون من 85 صفحة
وهي بعنوان

التطبيقات الطبية الحيوية
للجسيمات النانوية
المغناطيسية



info@trgma.com

للاستفسار والطلب راسلنا على