

به نام خدا

مقالات

# سیستم جامع آموزش فناوری نانو

[www.irannano.org/edu](http://www.irannano.org/edu)

بخش دانشجویی

قسمت سوم (۳۶۸ صفحه)

(فصل ۶ – کاربردهای فناوری نانو)

مناسب چاپ پشت و رو

لازمه خواندن این مقالات، مطالعه کامل کتاب های «مجموعه مقالات سایت باشگاه نانو» و «علوم و فناوری نانو مباحث عمومی» است.

بدلیل کپی شدن مقالات و ویرایش نسبی آن ها، اشکالات نگارشی و حتی علمی رایج است.

حاصل تلاش تعدادی از کاربران سایت باشگاه نانو

[http://www.nanoclub.ir](http://www.nanoclub.ir/forum/viewtopic.php?f=۱۲&t=۱۳۹۰)  
/forum/viewtopic.php?f=۱۲&t=۱۳۹۰

خرداد، تیر و مرداد ۱۳۹۲

❖ فصل ششم: کاربردهای فناوری نانو

۱-۶ نانو پزشکی

|        |                                                                               |     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ۱-۶-۱  | لیپوزوم و کاربرد آنها در دارورسانی                                            | ۱   |
| ۱-۶-۲  | نورپویا درمانی و کاربردهای نانوتکنولوژی در آن                                 | ۱۳  |
| ۱-۶-۳  | دارو رسانی هدفمند بوسیله دندریمرها                                            | ۲۳  |
| ۱-۶-۴  | نانو ذرات مغناطیسی در دارو رسانی هدفمند                                       | ۳۲  |
| ۱-۶-۵  | نانوذرات لیپیدی جامد: تهیه، شناسایی و کاربرد                                  | ۴۹  |
| ۱-۶-۶  | میسل ها و کاربرد آنها در دارورسانی                                            | ۵۵  |
| ۱-۶-۷  | نانوذرات و دارورسانی به چشم                                                   | ۷۰  |
| ۱-۶-۸  | نانومواد به عنوان انتقال دهنده های ژنی غیرویروسی                              | ۷۶  |
| ۱-۶-۹  | نانو سرامیک های مورد استفاده در دارورسانی                                     | ۸۷  |
| ۱-۶-۱۰ | نانوذرات مزو متخلخل سیلیکا: ابزارهای رهاسازی کنترل شده دارو                   | ۹۲  |
| ۱-۶-۱۱ | نانوذرات و دارورسانی به ریه                                                   | ۹۸  |
| ۱-۶-۱۲ | دارو رسانی به سرطان بر مبنای علم نانو (۱) -ویژگی های بافت تومور و هدف گیری آن | ۱۰۳ |
| ۱-۶-۱۳ | دارو رسانی به سرطان بر مبنای علم نانو (۲) انواع نانو ذرات مورد استفاده        | ۱۰۸ |
| ۱-۶-۱۴ | نانوذرات و دارورسانی به مغز                                                   | ۱۱۴ |
| ۱-۶-۱۵ | دارورسانی مبتنی بر نانوذرات پلیمری پایه PLGA                                  | ۱۲۰ |
| ۱-۶-۱۶ | نانو پلیمرهای زیست تخریب پذیر PLA سیستمی دارو رسان                            | ۱۲۷ |
| ۱-۶-۱۷ | نانو پلیمرهای زیست تخریب پذیر -کیتوزان سیستمی دارو رسان                       | ۱۳۲ |
| ۱-۶-۱۸ | نانوذرات و دارورسانی از طریق پوست                                             | ۱۳۸ |
| ۱-۶-۱۹ | لایه هیدروکسیدهای مضاعف و کاربرد در دارورسانی                                 | ۱۴۵ |

۲-۶ نفت و گاز و پتروشیمی

|       |                                                                                      |     |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ۲-۶-۱ | کاربرد در اکتشاف نفت و گاز                                                           | ۱۴۹ |
| ۲-۶-۲ | کاربرد در مدیریت مخازن نفت و گاز                                                     | ۱۵۴ |
| ۲-۶-۳ | کاربرد در تولید مواد و تجهیزات با خواص فیزیکی، مکانیکی، شیمیایی و حرارتی بهبود یافته | ۱۵۹ |
| ۲-۶-۴ | کاربرد در بهبود سیمان و سیال حفاری                                                   | ۱۶۴ |
| ۲-۶-۵ | کاربرد در مشبک کاری چاه                                                              | ۱۷۰ |
| ۲-۶-۶ | کاربرد در تولید و استخراج نفت و گاز                                                  | ۱۷۵ |
| ۲-۶-۷ | کاربرد در ازدیاد برداشت نفت و گاز                                                    | ۱۷۹ |
| ۲-۶-۸ | کاربرد در حفظ محیط زیست در فعالیت های صنایع بالا دستی نفت و گاز                      | ۱۸۴ |

۳-۶ خودرو

|       |                             |     |
|-------|-----------------------------|-----|
| ۳-۶-۱ | کاربرد در لاستیک خودرو      | ۱۸۹ |
| ۳-۶-۲ | کاربرد در روانکارها         | ۱۹۶ |
| ۳-۶-۳ | کاربرد در پوشش خودروها      | ۲۰۱ |
| ۳-۶-۴ | کاربرد در منسوجات خودرو     | ۲۰۵ |
| ۳-۶-۵ | کاربرد در شیشه و آینه خودرو | ۲۰۹ |

۴-۶ مواد پیشرفته

|       |                                    |     |
|-------|------------------------------------|-----|
| ۴-۶-۱ | معرفی مولکول ها و نانو مواد هوشمند | ۲۱۲ |
|-------|------------------------------------|-----|

|     |                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------|
| ۲۱۸ | ۲-۴-۶ مایعات یونی (Ionic Liquids): ساختار و کاربرد    |
| ۲۲۵ | ۳-۴-۶ سنتز نانوذرات در مایعات یونی                    |
| ۲۳۰ | ۴-۴-۶ نانوذرات اصلاح شده با مایعات یونی و کاربرد آنها |
| ۲۳۷ | ۵-۴-۶ سنتز و خودآرایی نانوذرات در بلورهای مایع        |
| ۲۴۵ | ۶-۴-۶ نانو سلولز                                      |

#### ۵-۶ نانو کاتالیست ها

|     |                                          |
|-----|------------------------------------------|
| ۲۵۰ | ۱-۵-۶ نانو کاتالیست و نانوذرات کاتالیستی |
| ۲۵۶ | ۲-۵-۶ کاتالیست های انتقال فاز            |
| ۲۶۱ | ۳-۵-۶ نانو زیست کاتالیست ها              |
| ۲۶۷ | ۴-۵-۶ کاربرد کاتالیزورهای نوری           |

#### ۶-۶ انرژی های نو

|     |                                                                          |
|-----|--------------------------------------------------------------------------|
| ۲۷۸ | ۱-۶-۶ معرفی باتری های لیتیم-یون (Li-Ion Battery)                         |
| ۲۸۵ | ۲-۶-۶ کاربرد نانومواد در ارتقای عملکرد الکترولیت های باتری های لیتیم یون |
| ۲۸۹ | ۳-۶-۶ سلول های خورشیدی، مقدمه ای بر خواص اساسی نیمه رساناها              |
| ۲۹۹ | ۴-۶-۶ سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ                                   |
| ۳۰۷ | ۵-۶-۶ سلول های خورشیدی پلیمری                                            |

#### ۷-۶ نانو حسگرها

|     |                                                     |
|-----|-----------------------------------------------------|
| ۳۱۵ | ۱-۷-۶ نانو حسگر                                     |
| ۳۱۹ | ۲-۷-۶ حسگرهای شیمیایی                               |
| ۳۲۵ | ۳-۷-۶ نانو حسگرهای شیمیایی آلی                      |
| ۳۳۲ | ۴-۷-۶ حسگرهای زیستی نانومکانیکی                     |
| ۳۳۹ | ۵-۷-۶ ساخت و اصلاح سطح در حسگرهای زیستی نانومکانیکی |

#### ۸-۶ نانو راکتورها

|     |                                                           |
|-----|-----------------------------------------------------------|
| ۳۴۶ | ۱-۸-۶ نانوراکتورها (۱)                                    |
| ۳۵۶ | ۲-۸-۶ نانوراکتورها (۲)                                    |
| ۳۶۱ | ۳-۸-۶ نانوراکتورهای خودآرا (Self-assembled Nano reactors) |

\*\*\*



## ❖ فصل ششم: کاربردهای فناوری نانو

## ۶-۱ نانو پزشکی

## ۶-۱-۱ لیپوزوم و کاربرد آنها در دارورسانی

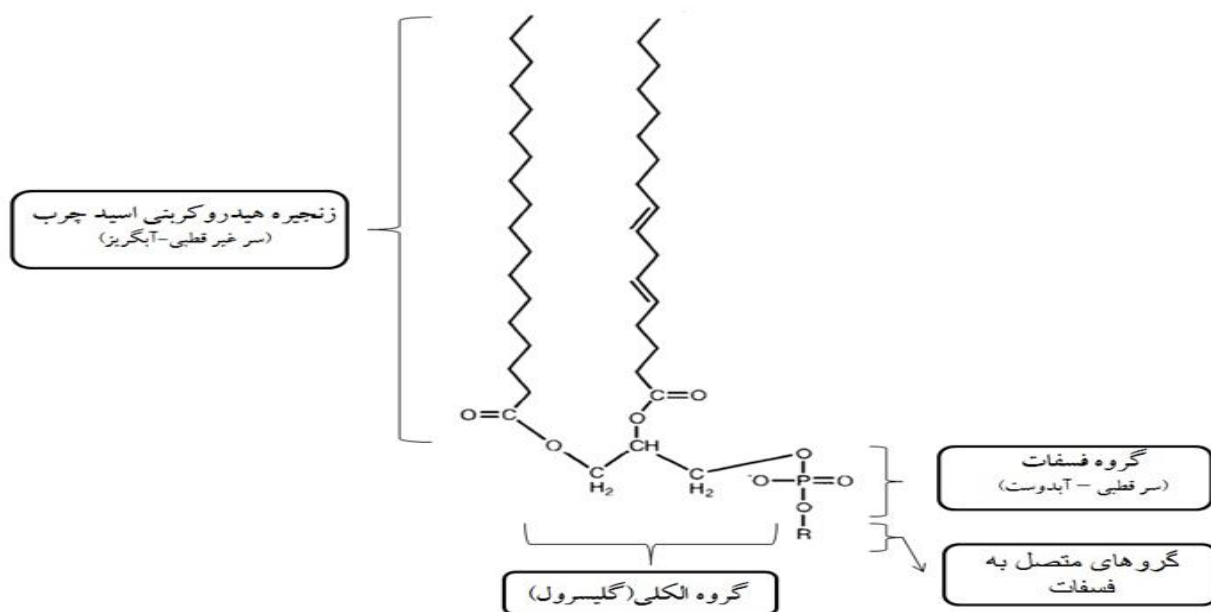
لیپوزوم به یک وزیکول میکروسکوپی شامل دولایه فسفولیپیدی گفته میشود که یک فضای مائی را احاطه نموده است. ضخامت این لیپید دولایه بطور معمول بین ۳ تا ۶ نانومتر میباشد و لیپوزومهای تشکیل شده از آنها میتوانند قطری بین ۵۰ نانومتر تا ۵۰۰ میکرومتر داشته باشند. لیپوزوم هابه دلیل خصوصیات آمفیپاتیک (دوگانه دوست) عناصر سازنده آن، امکان دارورسانی هم داروهای هیدروفیل و هملیوفیل را فراهم مینمایند. ویژگیهایی از قبیل سمیت ذاتی پایین، زیست تجزیه پذیری و فقدان ایمنوژنیسته، سبب شده است که لیپوزوم هابه عنوان یک حامل بسیار مناسب در سیستم های دارورسانی نوین مورد توجه واقع شوند. این ساختارهای ریز و کیسه مانند، شبیه بسته ها یا کپسولهایی میباشد که میتوان با بدام انداختن داروها در درونشان (انکپسولاسیون)، از آنها برای حمل داروها به نقاط مختلف بدن استفاده کرد. در نتیجه دارورسانی، یکی از کاربردهای مهم لیپوزومها میباشد. در این مقاله بعلت اهمیت بالای سیستمهای دارورسانی نوین برپایه لیپوزومها (دارورسانی لیپوزومی)، در ابتدا به تاریخچه لیپوزومها نگاهی می اندازیم، سپس به ویژگیهای ساختاری، روشهای سنتز، انواع اصلاحات سطحی لیپوزومها برای مقاصد مختلف کاربردی، تقسیم بندی لیپوزومها بر اساس روش های مختلف، و روشهای شناسایی و ویژگیهای لیپوزومهای سنتزی اشاره میکنیم و در قسمتهای بعدی، کاربردهای متنوع لیپوزومها در پزشکی و بویژه دارورسانی میردازیم، و در انتها، مزایا و معایب این سیستمهای دارورسانی بر پایه لیپوزومها را مورد بررسی قرار خواهیم داد.

وزیکولهای فسفولیپیدی یا لیپوزومها، ذرات کلئیدی دارای غشای دو یا چند لایه فسفولیپیدی هستند که بعلت اهمیت بالای آنها بعنوان حاملهای دارویی در سیستمهای دارورسانی نوین، هم اکنون امکان مهندسی طیف گسترده ی از اندازه های مختلف، ترکیب فسفولیپیدی و ویژگیهای سطحی آنها توسعه پیدا کرده است. روشهای بسیار متنوعی برای تهیه لیپوزومها تکامل پیدا کرده است، که دو روش کلی تهیه لیپوزومها بر پایه بارگیری دارو در آنها عبارتند از: ۱- تکنیکهای بارگیری غیر فعال ۲- تکنیکهای بارگیری فعال. با توجه به اهداف مختلف کاربردی، میتوان سطح لیپوزومها را با مولکولها و پلیمرهای مختلف اصلاح کرد و یک ویژگی خاص ایجاد نمود. امروزه کاربردهای متنوعی برای لیپوزومها وجود دارد. زیست سازگاری و قابلیت حمل داروهای هم هیدروفیل و هم لیوفیل، آنها را یکی از مطلوب ترین حاملها در سیستم دارورسانی نوین (Novel Drug Delivery System) تبدیل کرده است. امروزه داروهای ضد سرطان جدیدی مانند داونوروبیسن (daunorubicin) و دوکسوروبیسن (doxorubicin) که از لیپوزومها بعنوان حامل دارویی استفاده میکنند کاربردهای بالینی یافته اند. امید است که در آینده ی نه چندان دور، این سیستمهای دارورسانی نوین بر پایه لیپوزومها، گره گشای درمان بسیاری از بیمارانی باشد که بیماری آنها در حال حاضر امکان درمان ندارد. در این مقاله بعلت اهمیت ذکر شده لیپوزومها در طراحی داروهای جدید و سیستمهای دارورسانی نوین، به معرفی و تشریح ویژگیهای لیپوزومها و همچنین روشهای سنتز و بدام انداختن دارو در آنها می پردازیم .

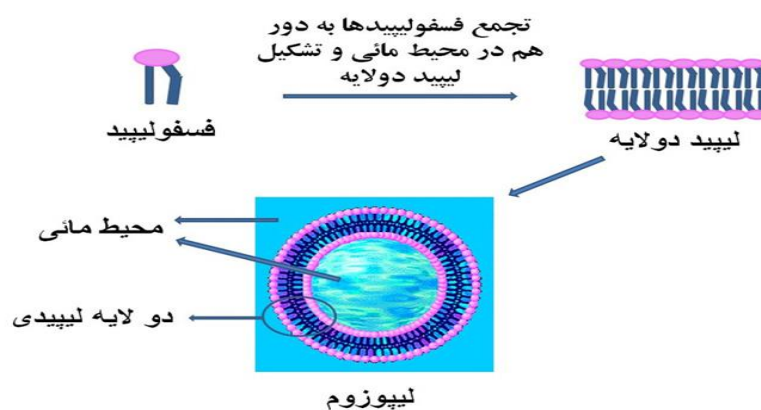
لیپوزومها، ذرات کلئیدی دارای غشای دو یا چند لایه فسفولیپیدی هستند که بیش از ۴۵ سال زمینه تحقیقات گسترده ای برای محققان علاقه مند به این حوزه بوده است. امکان حضور ساختارهای وزیکول مانند، در سیستمهای آبی حاوی مولکولهای آمفی پاتیک اولین بار بوسیله Bernard هنگام مطالعات میکروسکوپی اشکال میلین (myelin) تشکیل شده با آمونیوم اولئات (ammonium oleate) در آب در سال ۱۹۴۷ فرض گردید. در سال ۱۹۶۲، A.D.Bangham و همکارش R.W.Home با استفاده از میکروسکوپ الکترونی در کمبریج، پراکندگی فسفولیپیدها را در آب به وسیله رنگ آمیزی منفی با استفاده از سدیم فسفات و آمونیوم مولیدات بررسی کردند و شواهد آزمایشات نهایی شان نشان میداد که فسفولیپید به طریق خود مونتاژی (self-assemble) تشکیل ساختار کیف ماندی میدهد که Gerald Weissman آنها را لیپوزوم نامید.

## ویژگی های ساختاری لیپوزوم ها

ساختار لیپوزومها، بازگو کننده بخشی از خواص منحصر به فرد آنها در دارورسانی میباشد. از اینرو شناخت ساختار لیپوزومها به درک بهتری از مکانیسم عمل لیپوزومها و همچنین نقاط ضعف و قدرت این سیستم دارورسانی نوین کمک میکند. لیپوزومها کیسه هایی متشکل از لیپید دولایه هستند که بصورت مصنوعی تولید میشوند. ساختار لیپوزومها از مولکولهای دوگانه دوست (آمفی پاتیک) تشکیل شده است که دارای یک سر آبدوست و یک سر آبگریز میباشند. از آنجایی که بیشتر لیپوزومهای سنتز شده از مولکولهای آمفی لیپیدی بنام فسفولیپید تشکیل شده اند، به بررسی ساختار فسفولیپیدها می پردازیم. ساختار فسفولیپیدها متشکل از یک گروه الکلی به عنوان اسکلت فسفولیپیدی (که یا گلیسرول میباشد یا اسفنگوزین)، دو مولکول اسید چرب، گروه فسفات، و گروه های متصل به فسفات میباشد. شکل نمایی شماتیک از فسفولیپید را نشان میدهد. فسفولیپید ها دارای خواصیت آمفی پاتیک میباشند. انتهای یک سر آنها گروه فسفات (آبدوست) و انتهای سر دیگرشان دارای اسید چرب است (بعط وجود ساختار هیدروکربنی آبگریز میباشد).



## نمایی شماتیک از ساختار فسفولیپیدها



## نمای شماتیک لیپوزوم

وزیکولهای فسفولیپیدی یا لیپوزومها از اجتماع این فسفولیپید ها در محیط مائی به دور هم بوجود می آیند. البته دراکثر مواقع کلاسترون نیز اضافه میکنند تا خواصیت سیالیت غشا را کنترل کنند و لیپوزومهای سنتزی پایدارتر شود. شکل نمایی شماتیکی از لیپوزوم نشان میدهد.

در شرایط شیمیایی و فیزیکی، لیپوزومها خیلی از مشخصات و ویژگیهای ذرات کلئیدی را دار هستند. هم اکنون امکان مهندسی طیف گسترده ی مختلفی از اندازه، ترکیب فسفولیپیدی و ویژگیهای سطحی لیپوزومها وجود دارد. سطح لیپوزومها را میتوان با انتخاب لیپیدهای دو لایه و همچنین با تلفیق و پیوند کووالانسی با پروتئین ها (همچون آنتی بادی و پروتئین های متصل به قندها مانند لکترین) و گلیکوپروتئینها و پروتئینهای سنتزی اصلاح نمود. بخش عمده ای از انگیزه برای طراحی انواع لیپوزومها ناشی از ارزش بالقوه آنها بعنوان حاملهای دارو رسانی بوده است.

#### انواع روش های سنتز:

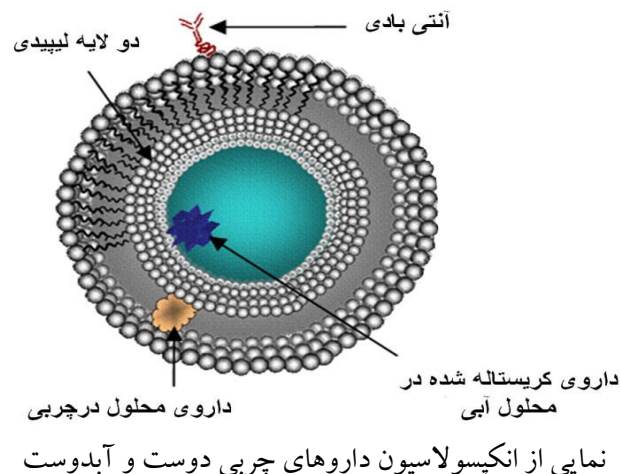
در سیستمهای دارورسانی لیپوزومی، در سنتز محصولات دو هدف مهم مورد توجه است یکی سنتز لیپوزومهای مورد نظر و دومی بازده بدام انداختن دارو در درون آنها یا به اصطلاح بارگیری دارو در درون لیپوزومها. روشهای بسیار متنوعی برای تهیه لیپوزومها ابداع شده و تکامل پیدا کرده است، اما تعداد محدودی از آنها قادر به بدام انداختن (entrapping) مقادیر زیاد داروهای محلول در آب هستند. در اینجا یک سوال پیش میاید که از بین انواع روشهای سنتز لیپوزوم، کدام روش مناسبتر میباشد؟ روشی مناسبتر است که از یک طرف لیپوزومهایی با اندازه مورد نظر تولید کند و از طرف دیگر راندمان بارگیری دارویی خوبی داشته باشد. از اینرو انتخاب روش سنتز از اهمیت بسزایی برخوردار است. انتخاب صحیح روش تهیه لیپوزوم بستگی به پارامترهای زیر دارد.

۱. ویژگیهای فیزیکوشیمیایی موادی که در درون لیپوزوم به دام افتاده اند و آنهایی که از اجزاء لیپوزومی هستند.
  ۲. ماهیت محیطی که وزیکولهای لیپیدی در درون آن پراکنده شده اند.
  ۳. غلظت موثر مواد به دام افتاده و سمیت بالقوه آنها
  ۴. فرآیندهای اضافی دخیل در طی کاربرد وزیکولها یا رسانش وزیکولها
  ۵. اندازه، پلی دیسپرسی (polydispersity) و عمر قفسه ای (shelf-life) بهینه وزیکولها برای اهداف کاربردی
  ۶. تکرار پذیری دسته به دسته (batch-to-batch) و امکان تولید محصولات سالم و کارآمد لیپوزومی در مقیاس بزرگ
- حال با توجه به اهداف و نوع تجویز و همچنین شرایط بافتها یا سلولهای هدف و نیز چگونگی رهایش مورد نظر دارو، نوبت به انتخاب روش سنتز لیپوزومها میرسد. روش کلی سنتز لیپوزومها را میتوان در ۳ یا ۴ مرحله طبق جدول زیر خلاصه نمود:

| مراحل سنتز                   | توضیح                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ۱- خشک کردن چربی از حلال آلی | • ابتدا باید مولکولهای چربی یا فسفولیپیدها را در یک محلول آلی حل کرد. در مرحله بعدی باید این محلول آلی را با یک محلول آبی جایگزین کرد. در نتیجه، حلال آلی که مولکولهای چربی یا فسفولیپید در آن حل شده را از محیط محلول، بوسیله تبخیر یا ... خارج میکنند. |
| ۲- پراکندگی چربی در محیط آبی | • در این مرحله محلول آبی را جایگزین محلول آلی میکنند تا مولکولهای چربی در درون این محیط پراکنده شده و تشکیل لیپوزومهای متنوعی با ابعاد و لایه های مختلف دهند.                                                                                            |
| ۳- تخلیص لیپوزومهای حاصل     | • حال باید لیپوزومهای با اندازه و نوع مورد نظر را از بین محصولات سنتزی مختلف تخلیص کرد.                                                                                                                                                                  |
| ۴- آنالیز محصولات نهایی      | • در مرحله آخر باید خواص و ویژگیهای این لیپوزومهای خالص شده را با استفاده از ابزار و تکنیکهای مختلف (در بخش ۷ بطور مفصل توضیح داده خواهد شد) شناسایی شود.                                                                                                |

اما دو روش کلی در تهیه لیپوزومها بر پایه بارگیری دارو وجود دارد:

۱. تکنیکهای بارگیری غیر فعال: در این شیوه بدم انداختن داروها، قبل از ساخت یا در طی ساخت لیپوزوم میباشد. این روش به سه دسته تقسیم میشود که هر کدام شامل تکنیکهای مختلفی هستند. جدول تقسیم بندی این روش را نشان میدهد. در این تکنیکها، داروهای آبدوست در محیط مائی درون لیپوزومها انکپسوله میشوند و داروهای آبگریز (چربی دوست) در بین دو لایه فسفولیپیدی محصور می گردند. مواد (مثلاً داروهای) محلول در آب، به محلولمائی ای اضافه می شوند که بین توده و تجمع سرهای آب گریزه دام افتاده است و مواد محلول در چربی در بین دو لایه ی فسفولیپیدی جا داده می شوند. شکل انکپسولاسیون دارو را درون لیپوزومها نشان میدهد.



هنگامی که داروهای محلول در آب در لیپوزومها محصور می شوند، تغییری در خصوصیات فیزیکی لیپوزوم ایجاد نمی کنند و تأثیر متقابلی بین دارو و لیپوزوم وجود ندارد؛ ولی هنگامی که داروهای چربی دوست (Lipophilic) در غشای لیپوزوم قرار می گیرند، در خواص فیزیکی آنها مانند، دمای تغییر فاز (TC) تغییرات قابل ملاحظه ای ایجاد می کنند. دمایی را که در آن زنجیره های لیپوزوم از حالت منظم جامد به حالت نامنظم بلور مایع تبدیل می شود، دمای تغییر فاز (TC) میگویند.

انواع روشهای بارگیری غیر فعال لیپوزومها

|                                                                                                                          |                                                                                                                 |                           |                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Lipid film hydration by hand shaking, non-hand shaking or freeze drying                                                  | ۱. هیدراتاسیون فیلم چربی بوسیله تکان دادن دستی، غیر دستی یا خشک کردن انجمادی (Freeze drying)                    | ۱- روش های انتشار مکانیکی | تکنیکهای بارگیری غیر فعال |
| Micro-emulsification                                                                                                     | ۲. میکروامولسیفیکاسیونی                                                                                         |                           |                           |
| Sonication                                                                                                               | ۳. سونیکاسیون                                                                                                   |                           |                           |
| French pressure cell                                                                                                     | ۴. سلول فشار فرانسوی                                                                                            |                           |                           |
| Membrane extrusion                                                                                                       | ۵. انفصال غشایی                                                                                                 |                           |                           |
| Dried reconstituted vesicles                                                                                             | ۶. وزیکولهای آماده شده خشک                                                                                      |                           |                           |
| Freeze-thawed liposomes                                                                                                  | ۷. لیپوزومهای گداخته شده منجمد                                                                                  |                           |                           |
| Ethanol injection                                                                                                        | ۱. تزریق اتانول                                                                                                 | ۲- روش های انتشار حلال    |                           |
| Ether injection                                                                                                          | ۲. تزریق اتر                                                                                                    |                           |                           |
| Double emulsion                                                                                                          | ۳. وزیکولهای امولسیون دوتایی                                                                                    |                           |                           |
| Reverse phase evaporation vesicles                                                                                       | ۴. وزیکولهای فاز بخار معکوس                                                                                     |                           |                           |
| Stable pluri lamellar vesicles                                                                                           | ۵. وزیکولهای چند لایه پایدار                                                                                    |                           |                           |
| Detergent (cholate, alkylglycoside, triton x-100) removal from mixemicells by: Dialysis, Column chromatography, Dilution | ۳. حذف دترجنت (شلاته، آلکیل گلیکوزید، تریتون 100 X) از مخلوط میسلها بوسیله دیالیز، ستون کروماتوگرافی، رقیق سازی | ۳- روش های حذفی دترجنت    |                           |

۲. تکنیکهای بارگیری فعال: به نوع مشخصی از ترکیبات با گروه های یونیزه شونده و یا ترکیباتی که هم در آب و هم در چربی محلولند و میتوانند به داخل لیپوزوم ها بعد از مرحله تشکیلشان نفوذ کنند، مربوط میشود. بطور مثال داروهایی که دارای خصلت دوگانه دوست میباشند میتوانند به راحتی بعد از تشکیل شدن لیپوزومها بدرون آنها نفوذ کنند و در درون آنها بارگیری شوند. توجه باید داشت که در تکنیکهای بارگیری غیر فعال داروها قبل یا در طی تشکیل لیپوزومها در درون آنها بدام می افتند و بعد از تشکیل لیپوزومها نمیتوانند بدرون آنها نفوذ کنند. در نتیجه تکنیکهای بارگیری فعال منحصر به داروهای محدودی میشود.

#### اصلاح سطحی لیپوزوم ها

برای کاربردهای مختلف به لیپوزومهایی با ویژگیهای مختلف نیاز است. برای بدست آوردن لیپوزومهایی با ویژگیهای متمایز و دلخواه میتوان با اصلاح سطحی آنها تا حدودی به این مقصود رسید. با اصلاح سطحی و بدست آوردن ویژگیهای جدید، طیف کاربردهای لیپوزومها بعنوان حامل در سیستمهای دارورسانی نوین بسیار گسترش یافته است. سطح لیپوزومها را میتوان با انواع مختلفی از مواد طبیعی مانند گلیکولیپیدها یا گلیکوپروتئینها ، و یا با استفاده از اتصال شیمیایی با مولکولهای دیگر بویژه ماکرومولکولها مانند پروتئینهایی مثل آنتی بادیها یا لکترین ، و یا پلیمرهای سنتزی مانند پلی اتیلن گلیکول یا پلی لاکتیک اسید برای دست یابی به اهداف گوناگون اصلاح نمود. در جدول خلاصه بعضی از اصلاحات سطحی آمده است. اتصال پلیمرها یا ماکرومولکولها به سطح لیپوزومها از نوع اتصالات شیمیایی (پیوند کوالانسی) و یا از نوع اتصالات فیزیکی (واندروالس یا هیدروفوب یا ...) می باشد که بستگی به جنس پلیمرها یا ماکرومولکولها و همچنین گروه های عاملی در سطح یا انتهای آنها دارد.

#### انواع اصلاحات سطحی لیپوزومها

| اصلاح سطحی با               | هدف از استفاده                                                                                                                                                      | مواد مورد استفاده                                                                                                                                              |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| گلیکولیپیدها                | • برای اتصال به آنتی بادیها                                                                                                                                         | ۱. گانگلیوزیدهای $GM_1$ و $GD_{1a}$<br>۲. گانگلیوزیدهای $GD_{1b}$ , $GD_{1a}$ , $GM_3$<br>۳. گانگلیوزیدهای $GT_1$ و $GD_{1a}$ , $GM_1$<br>۴. سربروزید سولفاتها |
| گلیکوپروتئینها              | • برای هدف یابی دقیق استفاده میشود.<br>این گلیکوپروتئینهای سطحی برای اتصال با رسپتورهای سطحی سلول استفاده میشوند.                                                   | ۱. گلیکوفورینها (Glycophorins)<br>۲. گلیکوپروتئینهای میل-ای و ویروسی (ویروزوم (virosores))                                                                     |
| آنتی بادیها (ایمونولیپوزوم) | • برای هدف یابی دقیق و فعال استفاده میشود                                                                                                                           | ایمونولیپوزومها (لیپوزوم به همراه آنتی بادی)                                                                                                                   |
| پلی ساکاریدها               | • پایداری لیپوزوم از طریق کاهش اکسایش آنها، از طرف دیگر افزایش تحریک کردن سیستم دفاعی اندوتلیال خون (مناسب برای اضافه کردن به واکسینا برای تحریک بیشتر سیستم ایمنی) | مانوز                                                                                                                                                          |
| لکترینها                    | • برای اتصال به رسپتورهای سطحی سلولی                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |
| پلیمرهای سنتزی              | • برای افزایش نیمه عمر بلاسمایی و کاهش ایمونوژنیسته                                                                                                                 | پلی اتیلن گلیکول (PEG)                                                                                                                                         |

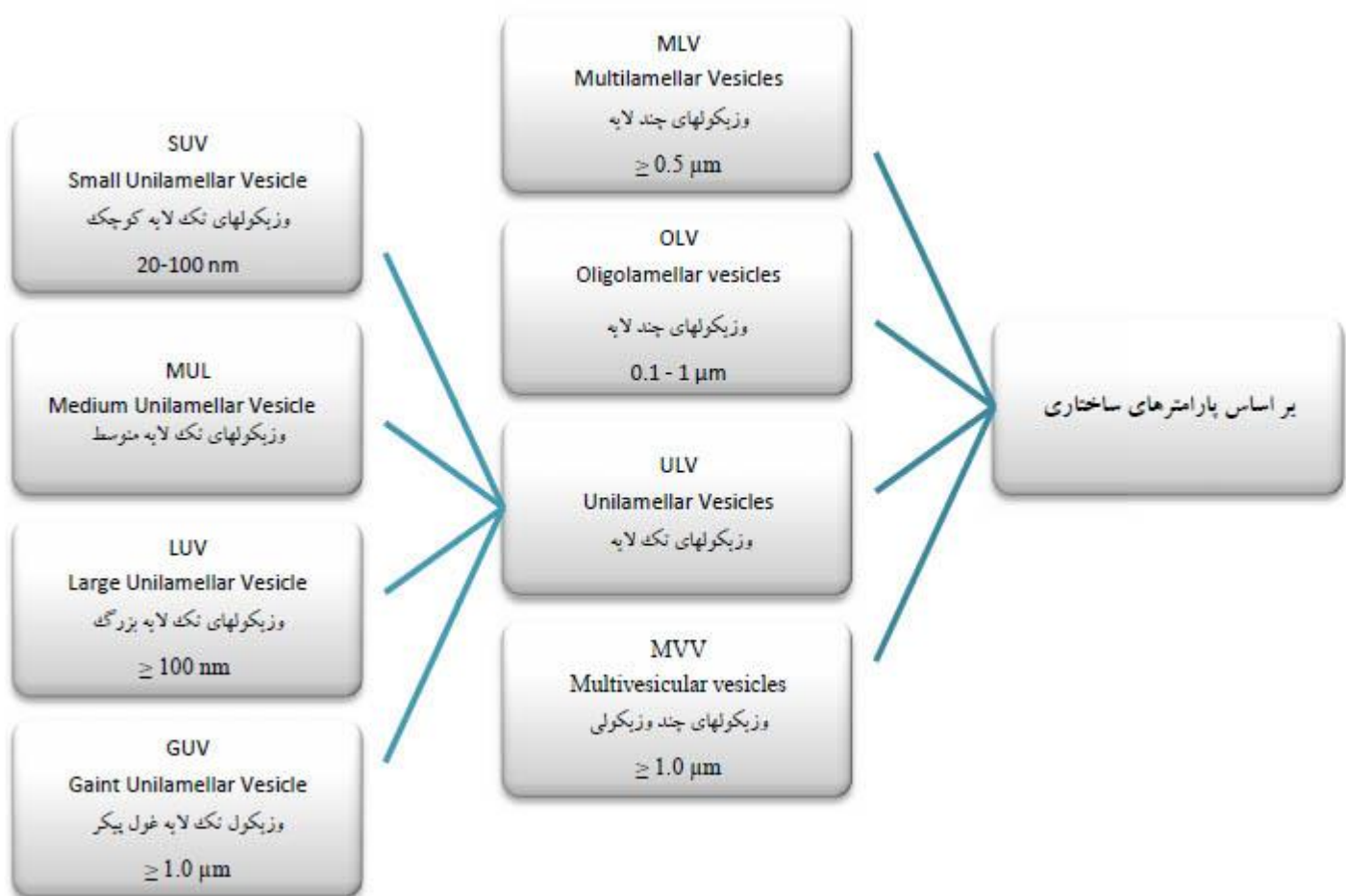
#### تقسیم بندی لیپوزوم ها بر اساس روش های مختلف

در قسمتهای گذشته با ساختار لیپوزومها و همچنین با نحوه سنتز آنها آشنا شدید. باید توجه داشت که بر اساس روش های مختلف سنتز و همچنین با اصلاحات سطحی لیپوزومها میتوان به لیپوزومهایی با ویژگیهای مختلفی دست پیدا کرد که هر کدام برای کاربرد خاصی مناسب میباشند. بر همین اساس قبل از انتخاب نوع لیپوزوم مورد نظر باید از انواع آنها و ویژگی هایشان شناخت



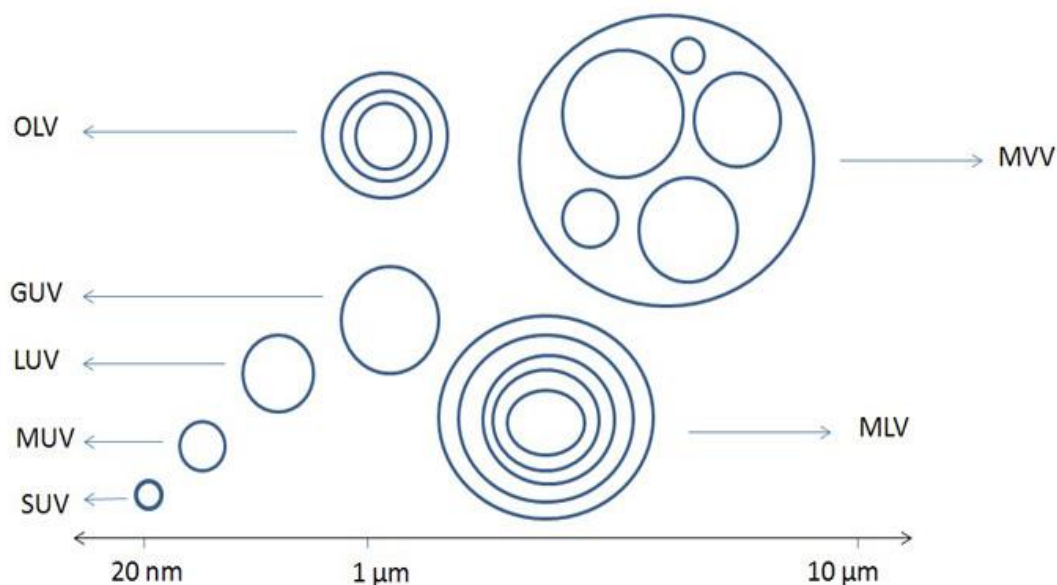
کاملی داشت تا بهترین گزینه ممکن انتخاب شود. بطور مثال از لیپوزومهای GUL و زیکولهای تک لایه غول پیکر (Gaint Unilamellar Vesicle) که اندازه آنها  $\leq 1.0 \mu\text{m}$  می باشد نمیتوان برای دارورسانی درون رگی استفاده نمود. زیرا اندازه بزرگ این لیپوزومها باعث انسداد مویرگها میشوند، طبیعتاً در این موارد استفاده از لیپوزومهای (SUL و زیکولهای تک لایه کوچک (Small Unilamellar Vesicle) = که اندازه ای در حدود 20-100 nm دارند، گزینه مناسب تری میباشد. یا برای دارورسانی به تومورها از لیپوزومهای هوشمند حساس به pH میتوان استفاده نمود که داروهای بارگیری شده در درونشان را در نزدیکی تومورها که pH متفاوتی نسبت به سایر بافتها دارد، آزاد میکند. همچنین برای فرار از فاگوسیت شدن توسط سیستم اندوتلیال خون میتوان از لیپوزومهای اصلاح شده با پلیمرهای سنتزی مثل پلی اتیلن گلیکول (PEG) استفاده نمود. موارد ذکر شده نشان دهنده اهمیت بالای انتخاب مناسب نوع حامل لیپوزومی بکار گرفته شده است. از طرف دیگر، کارایی مناسب و بهینه بودن سیستمهای دارورسانی نیز از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. در نتیجه باید بهترین نوع حامل لیپوزومی را انتخاب کنیم. از این جهت به معرفی انواع لیپوزومها بر اساس فاکتورهای مختلف میپردازیم تا بتوان از بین آنها، بهترین گزینه را با توجه به هدفمان انتخاب نماییم. لیپوزومها بر اساس فاکتورهای گوناگون به گروههای مختلف تقسیم بندی میشوند که این فاکتورها عبارتند از: تقسیم بندی بر اساس پارامترهای ساختاری:

اساس این تقسیم بندی، اندازه لیپوزومها و همچنین تعداد لایه های تشکیل دهنده لیپوزومها میباشد. در جدول انواع تقسیم بندی آنها نشان داده شده است. اندازه لیپوزومها فاکتور بسیار مهمی در کاربردهای بالینی و نوع تجویز دارو (پوستی، درون رگی و...) دارد. تقسیم بندی لیپوزومها بر اساس تعداد لایه ها و اندازه آنها



لازم به توضیح میباشد که فرق لیپوزوم Multilamellar و Oligolamellar در تعداد لایه ها میباشد. در لیپوزومهای Multilamellar تعداد لایه های بیشتری دیده میشود. لیپوزومهای تک دیواره نیز بر اساس اندازه شان به چهار گروه کوچک، متوسط، بزرگ و غول پیکر تقسیم بندی میشوند. اما لیپوزومهای MVV، لیپوزومهای بزرگی هستند که در درون آنها چندین

وزیکول قرار دارد. شکل زیر نمایی شماتیک از انواع لیپوزومها بر اساس پارامترهای ساختاری را برای تفهیم بهتر موضوع نشان میدهد.



نمایی شماتیک از دسته بندی لیپوزومها بر اساس پارامترهای ساختاری

تقسیم بندی بر اساس روش های تهیه لیپوزومها:

تقسیم بندی دیگری نیز میتوان برای لیپوزومها بر اساس روش تهیه در نظر گرفت که اهمیت آنها در قسمت انواع سنتز به

تفضیل شرح داده شده است. در جدول نیز این تقسیم بندی همراه با توضیح نشان داده شده است.

تقسیم بندی بر اساس روش تهیه

| روش های تهیه | توضیح نوع روش                                | عبارت به انگلیسی                                   |
|--------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| DRV          | روش آگیری و آبدی                             | Dehydration and Rehydration                        |
| REV          | SUV و OLV های تهیه شده به روش فاز بخار معکوس | SUVs/OLVs made by reverse phase evaporation method |
| MLV – REV    | MLV های تهیه شده به روش فاز بخار معکوس       | MLV made by reverse phase evaporation method       |
| VET          | وزیکولهای تهیه شده به روش انفصال             | Vesicles prepared by Extrusion Technique           |
| FATMLV       | انجماد و ذوب MLV                             | Frozen and thawed MLV                              |
| SPLV         | وزیکولهای چندلایه پایدار                     | Stable plurilamellar vesicles                      |

تقسیم بندی بر اساس ترکیبات و کاربردها:

در این نوع تقسیم بندی که مهمترین نوع تقسیم بندی لیپوزومها از نظر کاربردی میباشد، به معرفی لیپوزومها از نظر کاربردی

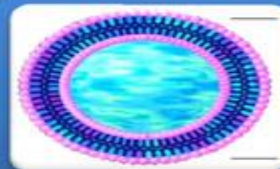
و همچنین مواد سازنده شان میپردازیم. جدول انواع تقسیم بندیها را بر اساس ترکیب و کاربرد توضیح داده است.

تقسیم بندی انواع لیپوزومها بر اساس ترکیب و کاربردشان: (صفحه بعد)

## CL

## Conventional Liposomes (لیپوزومهای متداول)

- این نوع لیپوزومها ماهیتا دارای بار منفی هستند که باعث داشتن فسفولیپید و کلسترول میباشد. این نوع لیپوزومها در عین ساده تر بودن در بین انواع لیپوزومها، پرکاربردترین لیپوزومها برای انتقال انواع داروها به بافتهای مختلف بدن هستند.



## FL

## Fusogenic Liposomes (لیپوزومهای الحاقی)

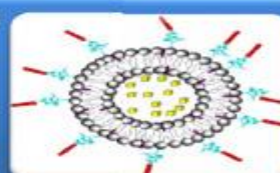
- از ویروس Sendai بازسازی شده بعنوان حامل لیپوزومی استفاده میشود (RSVE). آنتی ژنهای سطحی این ویروسها به رستپورهای سطحی سلولهای خاصی متصل میشوند.



## pH Sensitive Liposomes

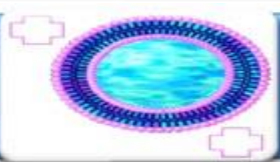
- لیپوزومهای حساس به pH- بطور هوشمند داروهای بارگیری شده را در ناحیه و نقطه ای که pH مورد نظر است، آزاد میکند.

- استفاده از فسفولیپیدهایی مانند PE یا DOPE با OA



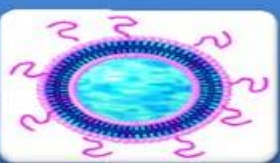
## Cationic Liposomes

- لیپوزومهای کاتیونیک- دارای بار سطحی مثبت هستند. از آنها برای ژن رسانی استفاده فراوانی میشود.
- از لیپیدهای کاتیونیک همراه با DOPE ساخته میشوند.



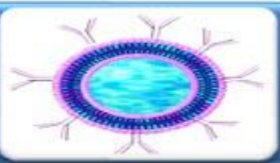
## Long Circulatory (stealth) liposomes

- لیپوزومهای گردش طولانی- با اصلاح سطحی از فاگوسیت شده شدن توسط سلولهای دفاعی سیستم اندوتلیای خون فرار میکنند. به همین دلیل مدت زمان طولانی تری در گردش خون باقی میمانند. از اینرو برای تنظیم دوز داروهایی که باید در طی زمان دوز ثابتی در خون داشته باشند (مانند انسولین) استفاده میشوند.
- دمای Tc بالا با استفاده از ۵ - ۱۰٪ کلسترول تهیه میشوند. البته سطح این نوع لیپوزومها بوسیله مولکولهای پالیمهای طبیعی یا مصنوعی اصلاح میشود تا از فاگوسیتوز بوسیله سلولهای اندوتلیای در امان باشند و چرخه طولانی تری در سیستم گردش خون داشته باشند.



## Immuno - Liposomes

- لیپوزومهای ایمنی- بطور اختصاصی سلولهای هدف را شناسایی میکند و به آن متصل میشوند. بنابراین برای هدف یابی فعال گزینه مناسبی میباشد.
- این نوع لیپوزومها با اتصال آنتی بادیهها به سطح لیپوزومها تهیه میشوند.



## روشهای شناسایی ویژگیهای لیپوزوم های سنتز شده

بعد از سنتز و به دام انداختن دارو در درون لیپوزومها، باید ویژگیهای کلی محصولات بررسی شود تا مشخصات و ویژگیهای آنها بدست آید. بعلا حساس و خاص بودن محیط فیزیولوژیک بدن و همچنین نوع تجویز دارو، بدست آوردن ویژگیها و مشخصات داروهای لیپوزومی سنتزی، مانند بدست آوردن اندازه و توزیع اندازه ای، تعداد لایه ها، بار سطحی، بازده و راندمان بدام انداختن دارو (Entrapment efficiency)، حجم و گنجایش تسخیر دارو، و در نهایت میزان رهایش دارو توسط حاملهای لیپوزومی سنتزی، از اهمیت بسیاری برخوردار میباشد و باید بدقت اندازه گیری شود. هر چقدر اندازه لیپوزومها کوچکتر باشد عبور از غشا راحت تر است ولی در مقابل، داروی کمتری در داخل لیپوزومها بدام می افتد و در نتیجه بازده بدام انداختن دارو کاهش میابد. از طرفی با کاهش سایز لیپوزومها، انرژی سطحی آنها افزایش و پایداری آنها کاهش یافته و در نهایت برای کاهش انرژی سطحی تجمع کرده و تشکیل توده میدهند که کارایی آنها را بشدت کاهش می دهد. توزیع اندازه ذره ای کمتر، باعث



یکدست شدن اندازه لیپوزومها و در کل شبیه تر شدن ویژگی های کلی محصولات می شود. میزان رهایش دارو نیز فاکتور مهم دیگری در طراحی لیپوزومها میباشد. میتوان با اصلاح سطحی آنها، میزان سرعت رهایش دارو را کنترل کرد. در نقاطی که میخواهیم دارو سریع آزاد شود میزان رهایش دارو را باید زیاد باشد و در جایی که میخواهیم دارو به آرامی آزاد شود رهایش دارو باید کم باشد.

باید در نظر داشت که در کاربردهای بالینی حتی کوچکترین تغییرات در مشخصات لیپوزومهای سنتزی، میتواند تفاوت های بالینی متمایز و بارزی نشان دهد. برای مثال لیپوزومهایی با توزیع اندازه ای وسیع را نمیتوان بصورت درون رگی تزریق نمود زیرا اگر سایز لیپوزومها یکدست نباشد، لیپوزومهایی که از یک اندازه مشخصی بزرگتر باشند با انباشته شدن درون مویرگها باعث انسداد آنها میشوند. در جدول انواع روشها و دستگاه های شناسایی ویژگیهای لیپوزومها بیان شده است.

انواع روشهای و دستگاه های شناسایی کننده مشخصات لیپوزومها

| نوع ویژگی لیپوزوم                  | دستگاه و روشهای شناسایی                                                                                                                                    |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| اندازه و توزیع اندازه              | <ul style="list-style-type: none"> <li>پراکندگی نوری دینامیک (Dynamic light scattering)</li> <li>میکروسکوپ الکترونی</li> <li>کولتر شمارنده</li> </ul>      |
| تعداد لایه ها                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>اسپکترسکوپی رزونانس مغناطیسی هسته NMR</li> <li>زاویه کوچک پراکنش اشعه X (small angle X ray scatter)</li> </ul>      |
| بار                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>میکروالکتروفورز</li> </ul>                                                                                          |
| بازده یا راندمان بدام انداختن دارو | <ul style="list-style-type: none"> <li>فیلتراسیون ژلی</li> </ul>                                                                                           |
| حجم و گنجایش تسخیر دارو            | <ul style="list-style-type: none"> <li>اولترافیلتراسیون</li> <li>دیالیز</li> <li>تجمع پروتامین (protamine aggregation)</li> <li>اولتراسانتریقوژ</li> </ul> |
| رهایش دارو                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>۱. دیالیز</li> </ul>                                                                                                |

کاربردهای لیپوزوم ها در پزشکی و اهمیت آنها در دارورسانی:

لیپوزومها دارای کاربردهای وسیعی در پزشکی میباشند. اما مهمترین کاربردهای آنها بعنوان حاملهای دارویی در سیستمهای نوین دارورسانی میباشد.

برخی از دلایل اصلی که اساس کاربردهای وسیع لیپوزومها را در پژوهشهای درمانی و زیستی پی ریزی کرده است به شرح ذیل است.

- تشابه ساختمانهای دولایه لیپوزوم باغشای سلول و توانایی محدودسازی مواد آب گریز و آب دوست به وسیلهی آنها.
- لیپوزومهایی توانند داروهارابه محل مورد نظر در بدن برسانند و نیز مانع از رسیدن آنها به قسمت های حساسی از بدن شوند که آن دارو برای شان سمی است (مانند کبد و کلیه).
- لیپوزومهایی توانند به عنوان منبع ذخیره عمل کنند و مادهی به دام افتاده درون شان را به آرامی و طی زمان مشخص آزاد نمایند؛ بدین طریق در بازه ی زمانی معین، میزان دوز دارو را در جریان خون کنترل کنند.
- داروهایی که درون لیپوزومها جاسازی می شوند- به ویژه آنهایی که در قسمت آبی درونی به دام می افتند - از تأثیر فاکتورهای مضر که در بدن میزبان وجود دارد در امان می مانند؛ این امر موجب می شود بیمار از تأثیرهای مضر دارو در امان باشد.

(۵) لیپوزوم‌هایی می‌توانند با تأثیرهای متقابل یک‌به‌یک به شیوه‌های مختلف روی سلول‌های هدف دارند به ورود دارو‌هایی که

در حالت آزاد قادر نیستند به سلول داخل شوند کمک کنند.

(۶) لیپوزوم‌ها باعث افزایش اثر دارو می‌شوند.

(۷) قابلیت حمل داروهای هم‌هیدروفیل و هم‌هیدروفوب

(۸) قابلیت زیست‌سازگاری و زیست‌فرسایشی خوب آنها

امروزه کاربردهای متنوعی برای لیپوزوم‌ها بعنوان حامل‌های دارویی وجود دارد. بعلاوه موارد ذکر شده در بالا آنها تبدیل به یکی از مطلوب‌ترین حامل‌های دارویی گشته‌اند. داروها و مواد هیدروفوبیک در بین دو لایه غشای لیپیدی لیپوزوم‌ها قرار می‌گیرند و داروها و مواد هیدروفیل در درون لیپوزوم‌ها انکپسوله می‌شوند. البته امکان جذب سطحی بر روی سطح لیپوزوم‌ها برای داروها و مواد هیدروفیل نیز وجود دارد. در سیستم‌های دارورسانی، لیپوزوم‌ها برای رساندن واکسن‌ها، آنزیم‌ها یا داروها (مثلاً نسلین و داروهای ضدسرطانی) به بدن استفاده می‌شوند. وقتی لیپوزوم‌ها برای رساندن داروها به کار می‌روند از سلول‌های سالم در برابر سمیت داروها حفاظت می‌کنند و از تمرکز داروها در بافت‌های آسیب‌پذیر (مثل کبد و کلیه) جلوگیری می‌نمایند. استفاده از این روش، تأثیرهای جانبی منفی نظیر حالت تهوع، خستگی، کوفتگی و ریزش مو را در دوره‌های شیمی‌درمانی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی کاهش می‌دهد یا حذف می‌کند. اما یکی از نقطه‌ضعف‌های آن در مورد داروهای ضد سرطان، رهایش آهسته دارو می‌باشد. بعلاوه رهایش آهسته دارو انکپسوله شده درون لیپوزوم‌ها، ممکن است شیمی‌درمانی با شکست مواجه شود که آن هم بعلاوه رسیدن دوز پایین‌تر از دوز کشنده به سلول‌های توموری است که این امر موجب پایداری دارویی سلول‌های سرطانی می‌شود. پایداری دارویی مکانیسم پیچیده‌ای دارد و احتمالاً افزایش بیان انتقال دهنده MDR (که یک پروتئین غشایی سرتاسری می‌باشد) در آن نقش دارد. این انتقال دهنده‌های MDR بطور فعال داروهای شیمی‌درمانی را به بیرون سلول پمپ می‌کنند و غلظت این داروها را در درون سلول‌های سرطانی به پایین‌تر از حد آستانه کشنده می‌رساند. در این هنگام اگر رهایش دارو بسیار آهسته باشد فقط سلول‌های حساس به دارویی که MDR را بیان نمی‌کنند می‌میرند. در نتیجه سرعت رهایش داروهای ضد سرطان، تعیین‌کننده پایداری دارویی ایجادشده در جمعیت سلول‌های سرطانی می‌باشد. هر چقدر رهایش دارو بیشتر باشد پایداری دارویی کمتری ایجاد می‌شود. در نتیجه یکی از چالش‌های دارورسانی توسط لیپوزوم‌ها و همچنین نانوحامل‌های دیگر بهینه کردن سرعت رهایش داروها انکپسوله شده با کنترل زمانی و مکانی می‌باشد.

لیپوزوم‌ها به خصوص در درمان بیماری‌هایی مؤثرند که روی فاگوسیت‌کننده‌های دستگاه ایمنی تأثیر می‌گذارند. این امر به این علت است که لیپوزوم‌ها تمایل دارند در فاگوسیت‌هایی که آن‌ها رابه‌عنوان مهاجم خارجی تشخیص داده‌اند تجمع یابند. بطور مثال از لیپوزوم‌های متداول (این نوع از لیپوزوم‌ها در جدول توضیح داده شد) در دارو رسانی به افراد مبتلا به HIV استفاده می‌شود. این لیپوزوم‌ها داروهای ضد HIV مانند siRNA را به سلول‌های T انسانی حمل می‌کنند. این لیپوزوم‌های متداول به عنوان مهاجم خارجی توسط سیستم اندوتلیال خون تشخیص داده شده و توسط سلول‌های فاگوسیت‌کننده مانند سلول‌های T، فاگوسیت می‌شوند و داروهای انکپسوله شده در درون خود را در این سلول‌های فاگوسیت‌کننده آزاد می‌کنند. لیپوزوم‌ها هم‌چنین در ژن‌درمانی اهمیت ویژه‌ای دارند و بطور آزمایشی برای حمل ژن‌های نرمال به داخل سلول‌ها به منظور جایگزینی ژن‌های ناقص، معیوب و بیماری‌زا به کار برده شده‌اند؛ بدین صورت از طریق لیپوزوم‌هایی توان دی‌ان‌ای (DNA) را تقریباً به‌طور اختصاصی به بافت ویژه‌ای از بدن انتقال داد.

کاربردهای لیپوزوم‌ها به عنوان حامل‌های دارویی، شامل رسانی:

۱. آنزیم‌ها

۲. داروهای ضد سرطان

## ۳. قارچ کشها (fungicides)

## ۴. داروهای ضد انگلی

## ۵. داروهای ضد باکتریها

## ۶. داروهای ضد ویروسی

## ۷. انواع نوکلئیک اسیدها در دستکاریهای ژنتیکی میباشد .

از دیگر کاربردهای لیپوزومها میتوان به موارد زیر اشاره کرد:

## ۱. در تصویر برداری تشخیصی تومورها

## ۲. افزودنیهای واکسنها

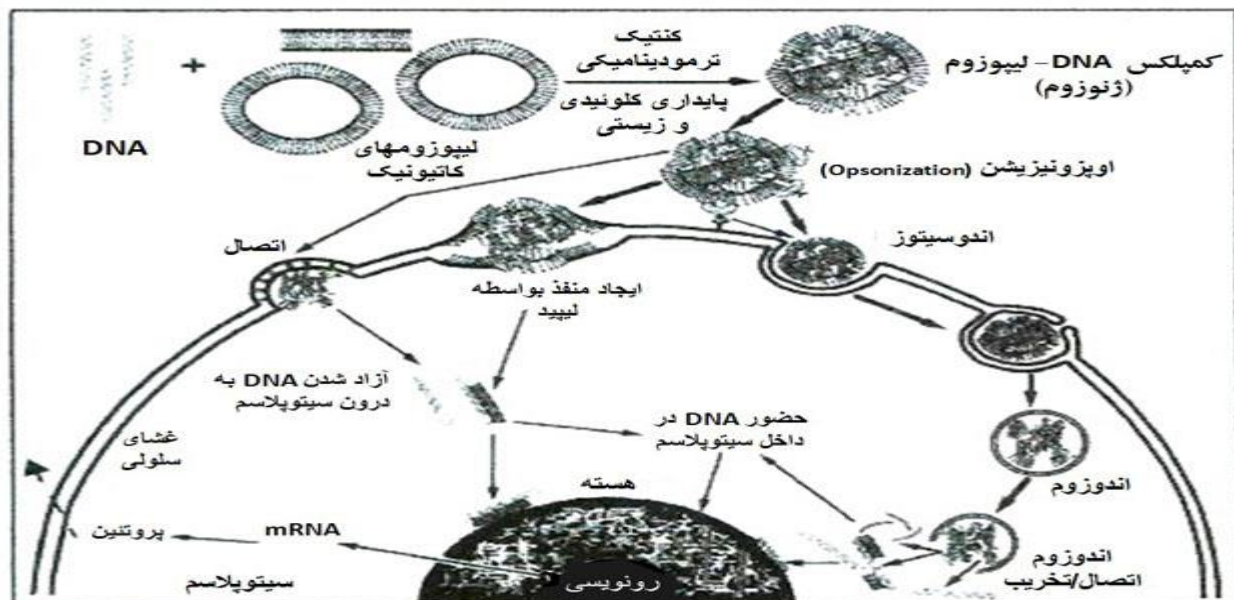
## ۳. عوامل آرایشی بهداشتی برای رسانش رطوبت و عوامل ضد التهابی به پوست

## ۴. حاملهای دارویی در چشم پزشکی

تاکنون ۱۱ دارو با سیستم دارورسانی لیپوزومی تایید شده اند و ۶ دارو نیز در مراحل آزمایشات بالینی میباشد. اخیراً داروی ایرانی سینادوکسوزوم نیز بر پایه این روش دارورسانی طراحی شده است و در مراحل پایانی مطالعات بالینی میباشد. این دارو یک ترکیب ضدسرطان بوده که جهت درمان سرطان تخمدان، سینه، مولتیپل میلوما (سرطان خون)، کاپوسی سارکوما (نوعی سرطان بافت نرم) برای نخستین بار درخاورمیانه در دانشگاه علوم پزشکی مشهد تولید و مورد استفاده قرار می گیرد. جدول برخی از داروهای ترکیبی با لیپوزومها را نشان میدهد. این داروها در درون لیپوزومها انکپسوله شده اند و با استفاده از این سیستم دارورسانی نوین لیپوزومی، راندمان اثر داروها افزایش پیدا کرده است.

## مکانیسم عمل لیپوزومها:

تا این قسمت با انواع روشهای سنتز و بارگیری لیپوزومها و همچنین اصلاح سطحی آنها آشنا شدید. در این قسمت به مکانیسم انتقال لیپوزومها و همچنین نحوه رهایش دارو پرداخته میشود. پس از قراردادن مواد مورد نظر (مثلاً دارو) درون لیپوزومها و تجویز آنها، این لیپوزومها به بافت یا اندام مورد نظر میرسند و به آن ملحق شده و مواد دارویی را بسته به نوع استراتژی درمانی، در محیط خارج یا داخل سلولی آزاد میکنند. در این قسمت با ذکر یک مثال مکانیسم دارورسانی لیپوزومی را شرح میدهیم. بطور مثال در ژن درمانی، به سلولهایی که یک ژن خاص در این سلولها یا بیان نمی شود یا بنا به دلایل مختلفی بیان خفیفی دارد، نسخه هایی از ژن مورد نظر را میتوان با استفاده از لیپوزومهای کاتیونیک به سلولهای هدف رساند. برای انتقال ژنهای انکپسوله شده درون لیپوزومها به داخل سلولهای هدف ۳ مکانیسم عمل وجود دارد: ۱- لیپوزومها با غشای سلولی فیوز شده و محتویاتشان را به سیتوپلاسم می ریزند ۲- لایه لیپیدی لیپوزوم با غشای سلولی بر همکنش داده و ایجاد منفذ در غشای سلولی میکند و از این منفذ محتویات لیپوزومها به درون سلول آزاد میشود ۳- لیپوزومها بوسیله اندوسیتوز جذب میشوند و به سمت اندوزوم رفته و مواد انکپسوله شده خود را در درون اندوزوم آزاد میکنند و یا غشای اندوزوم از بین رفته و محتویات لیپوزومها در خارج اندوزوم و در سیتوپلاسم آزاد میشود. از اینرو راه های مختلفی برای آزاد سازی دارو وجود دارد. شکل مکانیسمهای ژن رسانی داخل سلولی را با استفاده از لیپوزومهای کاتیونیک نشان میدهد.



نمایی شماتیک از انواع مکانیسمهای ژن رسانی داخل سلولی

#### مزایا و معایب لیپوزومها

سیستم دارورسانی لیپوزومی نیز مانند هر سیستم دارورسانی دیگر، دارای معایب و مزایای هست که باید به آن توجه داشت.

نقاط قوت و ضعف این حاملهای دارویی در زیر گردآوری شده است :

#### مزایا

۱. گنجایش بارگیری بالای دارو و عدم تاثیر بر ویژگیهای کلی حامل دارو (لیپوزوم)
۲. بدام انداخته شدن فیزیکی دارو که باعث میشود جایگاه اثر دارو تغییری پیدا نکند.
۳. دارو در درون این حاملهای لیپوزومی از گزند تجزیه آنزیمی درامان میماند
۴. حاملهای لیپوزومی زیست فرسایشی و غیر سمی میباشند
۵. هم داروهای محلول در آب و هم داروهای محلول در چربی را میتواند حمل کند.

#### معایب

۱. نمیتواند از سد اندوتلیال عبور کند، در نتیجه در به بافت رسیدن دارای مشکل میباشد.
۲. توسط سیستم رتیкул اندوتلیال بدن بعنوان ذره خارجی شناخته و فاگوسیته میشود.
۳. رهایش دارویی آهسته ای دارند که این امر در مورد داروهای ضد سرطان با چالش روبروست، زیرا باعث ایجاد مقاومت

دارویی میشود.

#### بحث و نتیجه گیری

خاصیت آمفی پاتیک فسفولیپیدها باعث بوجود آمدن ذرات کروی توخالی در محیط مائی میشود که به آنها لیپوزوم میگویند. سنتز این لیپوزومها دارای مکانیسم کلی ساده اما بسیار متنوع میباشد. در داخل، بین دو لایه فسفولیپیدی و همچنین بر روی سطح لیپوزومها فضایی برای بدام انداختن داروهای مختلف (هم آبدوست و هم آبگریز) وجود دارد. لیپوزومها بعنوان حاملهای دارویی، نقش موثری را در سیستم دارورسانی نوین بازی میکند. علی رغم مزایای منحصر به فرد لیپوزومها بعنوان حامل دارویی مانند: محافظت از دارو در مقابل آنزیمهای تجزیه کننده، واکنش فیزیکی با دارو و اثر نگذاشتن بر روی جایگاه حساس دارو، زیست فرسایش و غیر سمی بودن، با این وجود هنوز معایب و محدودیتهای نیز مشاهده میشود از قبیل: فاگوسیته شدن توسط سیستم اندوتلیال، ناتوانی در عبور از سد اندوتلیال، راندمان کم بدام انداختن دارو، و رهایش دارویی آهسته که این امر در مورد داروهای ضد سرطان با چالش روبروست (زیرا باعث ایجاد مقاومت دارویی میشود). از طرفی لیپوزومها، ناپایدار هستند و تمایل به تجمع

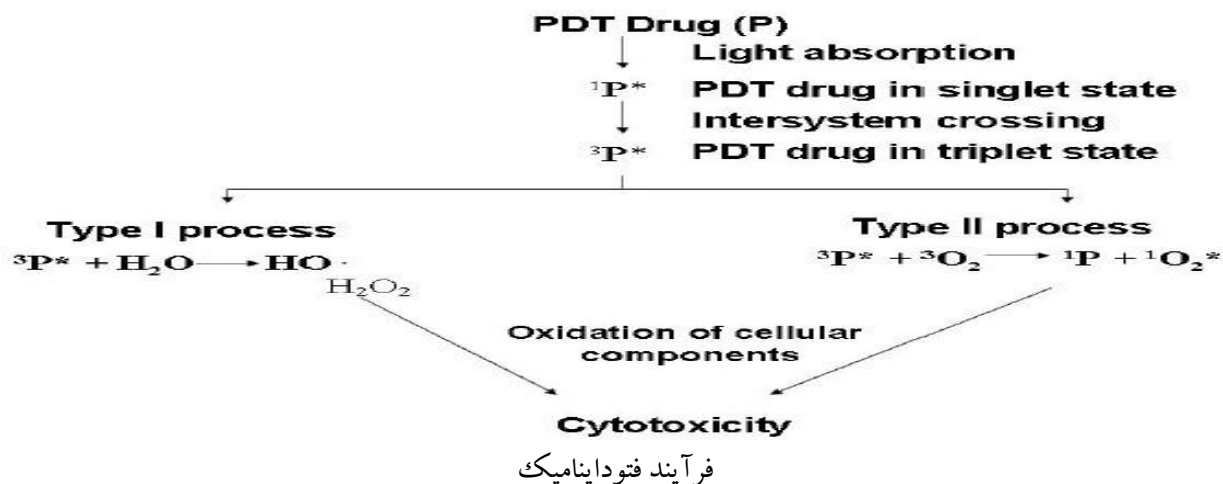
شدن دارند و تشکیل توده می‌دهند که این امر کارایی آنها را بشدت کاهش می‌دهد. از این جهت با توجه به اهداف کاربردی مختلف، از شیوه‌ها سنتزی گوناگون و لیپوزومهایی با ویژگیهای ساختاری و اصلاح شده متفاوتی استفاده میشود. در آخر باید در نظر داشت که در کاربردهای بالینی حتی کوچکترین تغییرات در مشخصات لیپوزومهای سنتزی میتواند تفاوت‌های بالینی متمایز و بارزی نشان دهد در نتیجه در بکارگیری از آنها باید نهایت دقت را نمود.

## ۶-۱-۲ نورپویا درمانی و کاربردهای نانوتکنولوژی در آن

نورپویا درمانی (Photodynamic therapy) PDT به عنوان یکی از روش‌های درمانی سرطان‌ها و سایر بیماری‌ها مطرح است. افزایش عملکرد سیستم‌های درمانی نانوساختارها چندین سال است که در انواع روش‌های درمانی از جمله نورپویا درمانی مورد توجه قرار گرفته است. در این مقاله علاوه بر معرفی روش نورپویا درمانی به کاربرد نانومواد در توسعه و بهبود این روش می‌پردازیم. از نانوذرات بیشتر به عنوان حامل‌های فتوسنتتایزر (Photosensitizer = Ps) استفاده می‌شود، اما از بعضی از آنها مانند نقاط کوانتومی به عنوان Ps نام برده می‌شود. ضمن اینکه نانوذرات خود تابش شونده و نانوذرات upconverting نیز مورد بحث قرار می‌گیرند.

### مقدمه ای بر فتوداینامیک تراپی

نورپویا درمانی به عنوان یک روش درمانی غیرتهاجمی، مؤثر و نوین حدود دو دهه ای است که در درمان برخی بیماریهای سرطانی و غیر سرطانی جایگاه خود را باز کرده است. این روش بر تأثیر متقابل دو فاکتور استوار است، فاکتور اول ماده حساسی به نور (Ps) که دارای دو ویژگی اساسی می باشد. ویژگی اول - توانایی جذب انتخابی در سلولهای آتیپیک سرطانی (بافت تومورال) است در حالیکه در سلولهای سالم مجاور، جذب تقریباً صورت نمیگیرد (و یا آنقدر کم است که به حساب نمی آید) و ویژگی دوم ایجاد تعاملات فتوبیوشیمیایی در اثر تابش طول موج معینی (بسته به نوع ماده Ps) از اشعه (عمدتاً لیزر) است که اساس کار درمانی را تشکیل می دهد. بدین شکل که با تابش نور با طول موج مناسب (به عنوان فاکتور دوم) به Ps مولکول نور را جذب کرده و برانگیخته شود در ادامه با برگشت به حالت پایه یک تابش نشری داشته باشد ولی اکثر Ps ها فلورسانس ضعیفی دارند، بنابراین با یک تبدیل الکترون اسپین به حالت سه گانه (triple) می روند و این امر باعث انتقال انرژی به اکسیژن و یا مولکولهای اطراف که بعداً با اکسیژن واکنش می دهند می شود. این واکنش ها منجر به ایجاد رادیکال آزاد و یا یونهای رادیکالی می شوند این مواد در ادامه با اکسیژن مولکولی در حالت پایه واکنش داده و تولید رادیکالهای آنیون سوپراکسید هیدروژن پراکسید و هیدروکسیل می کنند. بنابراین می توان از عنصر اکسیژن به عنوان فاکتور سوم و یا شرط انجام چنین تعاملاتی نام برد که این عنصر در شرایط بافتهای بدن بطور طبیعی وجود دارد (شکل)





عدم سمیت، برداشت انتخابی و نگهداری توسط بافت تومور، تولید کافی رادیکالهای آزاد اکسیژن با جذب طول موجهایی که به راحتی بتوانند از بافت عبور کنند، از مهمترین خواص فتوسنتتایزر ایده آل می باشد. گونه های اکسیژن فعال (ROS) دارای نیمه عمر ۳٫۵ میکرو ثانیه هستند و تنها ۰٫۰۱ تا ۰٫۰۲ میکرومتر توان حرکتی دارند، بنابراین ایجاد آسیب بسته به مکان تولید ROS در این مکان ها معمولا میتوکندری غشاء، لیزوزوم اندوزوم و اجسام گلژی است. هسته معمولا سالم می ماند و آسیب های DNA نادر است.

انواع مختلفی از داروهای Ps وجود دارد که دارای کلاس ها و نسل های مختلفی هستند (جدول)

انواع داروهای فتوسنتتایزر

| کلاس Ps                 | Ps تأیید شده جهت PDT                                                       | قله ی جذبی معمول |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Porphyrins</b>       | Porfimer sodium                                                            | ۶۳۰ nm           |
|                         | Protoporphyrin IX (eg. for methyl aminolevulinate and aminolevulinic acid) | ۶۳۳ nm           |
| <b>Chlorins</b>         | Verteporfin (benzoporphyrin derivative)                                    | ۶۹۰ nm           |
|                         | Temoporfin (meta-tetrahydroxyphenylchlorin)                                | ۶۵۲ nm           |
| <b>Bacteriochlorins</b> | تأیید نشده است                                                             | ۷۴۰ nm           |
| <b>Phthalocyanines</b>  | Sulphonated aluminum phthalocyanine mixture (approved in Russia)           | ۶۸۰ nm           |
| <b>Texafins</b>         | تأیید نشده است                                                             | ۷۳۴ nm           |

فتوسنتتایزر HPD - Hemotoporphyrin derivative با نام داروی آمریکایی - کانادایی این ماده Pf (Photofrin) در بدخیمی های مثانه، مری و ریه برای اولین بار استفاده شد. معادل این دارو امروزه توسط چند کشور جهان تولید می شود و از جمله فتوسنتتایزرهایی که از طرف سازمان غذا و دارو مجوز مصرف دارد. این Ps نسل اولی مخلوطی از چند پورفیرین است که با توجه به تجمع انتخابی محدود در بافت تومور، نسبت تجمع آن در بافت هدف به بافت سالم ناچیز است. اما مشکل و محدودیت اصلی داروهای نسل اول ( مشتقات پورفیرین ها ) اثر سمی آن در مقابل نور آفتاب در طول مدت نسبتاً طولانی ( یک ماه ) بعد از درمان است که بیمار را مجبور می کند رژیم نوری معینی را تحمل کند. چیزی که در داروهای نسل دوم ( کلرینها ) با دفع ادراری ۴۸ ساعته دارو، این معضل تا حد چشمگیری کاهش یافته است.

مکانیزم درمان

مکانیسم درمان اساساً یک اثر فتووشیمیایی است. پس از اینکه ماده Ps به سلولهای بافت هدف (توموری) وارد شد، با تابش نور لیزری که دارای طول موج معینی می باشد، (برای خانواده داروهای پورفورین ها ۶۳۰-۶۲۸ نانومتر و برای خانواده داروهای کلرین ۶۶۲-۶۶۰ نانومتر) دو دسته تغییرات بوقوع می پیوندد.

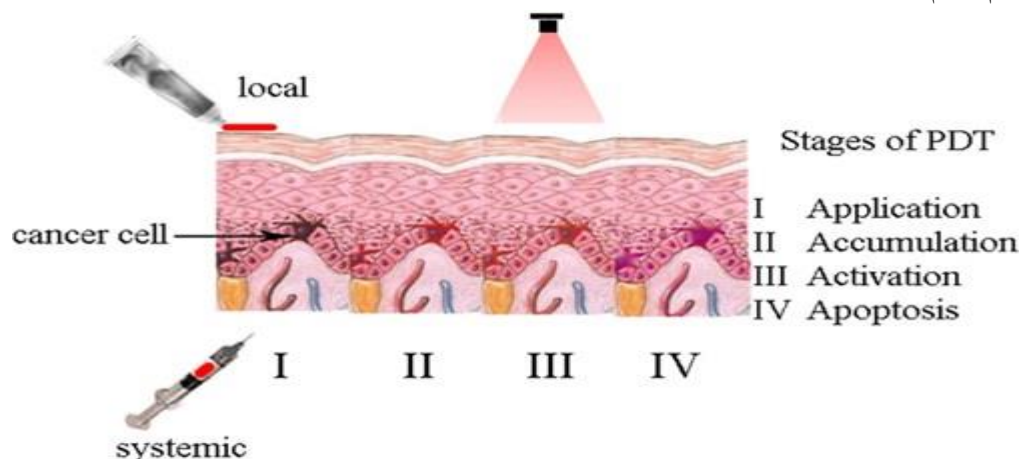
۱- در اثر تابش نور، اکسیژن موجود در بافت به حالت برانگیخته ای بنام اکسیژن یگانه ( $\text{singlet O}_2$ ) در می آید که همراه با ایجاد رادیکالهای آزاد بر روی بافت سرطانی اثر کرده و آنرا از بین می برد. در حال حاضر محققین همگی بر این موضوع اتفاق نظر دارند که اثر درمانی PDT نتیجه تولید اکسیژن یگانه تحت شرایط فعال سازی حساس کننده نوری به وسیله نور می باشد.

اما بایستی مد نظر داشت که پروتکل های کلینیکی استاندارد برای PDT به جای تکیه بر محاسبه یا اندازه گیری دوز اکسیژن یگانه، براساس مصرف مقدار از پیش تعیین شده ای دارو و نور می باشند. تحقیقات انجام شده بر روی حیوانات نشان می دهد که استفاده از یک پروتکل کلینیکی معین که براساس دوز داروی مصرفی و دوز نور تابشی است، پاسخ درمانی بسیار گسترده می باشد؛ به طوری که هم شامل "پاسخ درمانی کامل" و هم "هیچ گونه پاسخ درمانی" است.

۲- مکانیسم دیگر یک اثر عروقی است، بطوریکه PDT باعث افزایش فاکتورهایی چون هیستامین و هیستامین و تومور نکروزیس فاکتور آلفا ( $TNF(\alpha)$ ) می شود. بصورت ماکروسکوپی این پروسه با اریتم (قرمزی غیرطبیعی پوست) و ادم همراه است و از لحاظ میکروسکوپی تخریب سلولهای اندوتلیال، انعقاد پلاکتی، و خونریزی را شاهد هستیم. علاوه بر این ها تحقیقاتی در دست انجام است که بررسی ایمونولوژیک PDT را مد نظر دارد.

#### برتریهای روش PDT

۱- بدلیل انتخابی بودن جذب ماده Ps، تخریب ضایعه بدخیم نیز بطور انتخابی صورت گرفته و بافت سالم مجاور تومور مورد تابش قرار گرفته آسیب نمی بیند، علاوه بر آن با سود جستن از روش الحاقی تشخیص PDD که براساس اسپکتروفتومتری (طیف سنجی) میزان جذب ماده Ps در بافت مزبور انجام می پذیرد، می توان بطور عینی و دقیق مرز بافت سرطانی و سالم را بازشناسی کرد و تنها بر روی بخش سرطانی تابش داد (مشابه کاری که جراحان به هنگام توده برداریهای این چنینی، با برداشتن حاشیه ای از بافت سالم انجام می دهند و روشی نسبی و غیر دقیق است).



#### اصول کلی و مراحل فتوداینامیک تراپی

۲- انجام مراحل درمانی بسیار ساده بوده و تقریباً غیر تهاجمی است.

۳- در مقایسه با دیگر روشهای درمانی این دسته از بیماران یعنی جراحی، کموتراپی و رادیوتراپی از عوارض جانبی بسیار کمتری برخوردار می باشد.

۴- به لحاظ اقتصادی چه برای سیستم درمان عمومی و چه برای بیمار مقرون به صرفه تر است.

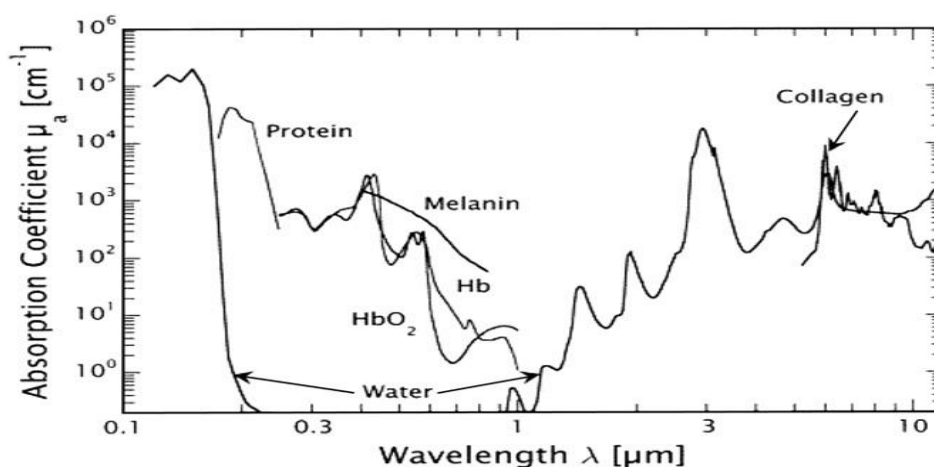
#### نانوتکنولوژی و فتوداینامیک تراپی

صرف نظر از جنبه های سخت افزاری کاربرد نانوتکنولوژی در ساخت دستگاههای لیزر و پروب های نوری در فتوداینامیک تراپی، استفاده از نانوذرات به عنوان حامل Ps به عنوان یک استراتژی بسیار خوب مطرح است، زیرا نانو مواد پتانسیل برطرف کردن همه ی نیازهای مورد نیاز جهت PDT را دارا هستند. از این لحاظ نانوذرات را بایستی از لحاظ کارایی در بارگذاری (loading) داروها (Ps)، زیست پراکندگی و کارایی درمانی، ویژه بودن برای بافتهای هدف و سایر جنبه ها بررسی کرد.

### چالش‌های فتوداینامیک تراپی

PDT در درجه ی اول برای تومورهای سطحی مد نظر قرار می گیرد (از جمله ملانوما، مثانه، مری ...) و معمولاً از نور غیر گرمایی (۸۰۰-۶۳۰ نانومتر) استفاده می گردد. بایستی توجه داشت که پروتئینهای و اجزای بافتهای بدن و از جمله خون جذب بالایی از نور مرئی را دارند به عنوان مثال هموگلوبین تا ۶۰۰ نانومتر را جذب می کند. بنابراین نور مورد استفاده بایستی طول موج بالاتری داشته باشد تا بتواند نفوذ قابل توجهی در بافت داشته باشد. ولی در طول موجهای بالای ۸۰۰ نانومتر انرژی کافی برای تولید اکسیژن یگانه در حساس کننده های نوری معمول وجود ندارد بنابراین ظهور سیستمهای حساس به نوری که در طول موجهای بالا توان تولید گونه های فعال اکسیژن را داشته باشند از جمله امیدهایی است که ظهور نانو تکنولوژی می تواند به آنها جامه ی عمل بپوشاند.

نکته ی قابل ذکر دیگر آبگریز بودن بدن اکثر فتوسنتتایزهای نوری و تجمع آنها در محیط آبی است بنابراین سیستم های حامل نانوذره ای در این حیطه بسیار امیدوار کننده اند. ضمناً تجمع انتخابی PS در بافتهای هدف و در نتیجه کاهش اثرات جانبی نیز نقش حامل های نانوذره ای را بسیار پررنگ تر می کند.



ضریب های جذبی کروموفورهای معمول بدن

### مشخصات یک فتوسنتتایزر (PS) ایده آل

یک PS ایده ال باید براحتی سنتز شود و قابل دسترسی باشد، تمایل به خود تجمعی (Self aggregation) حداقل را داشته باشد، ترکیب پایداری باشد، به شدت هیدروفوب نباشد و به راحتی در داخل حامل گذاشته شود، در عدم حضور نور سمی نباشد، جذب نور IR با ضریب مولی خاموشی بالایی داشته باشد، برای بافتهای هدف اختصاصی باشد (target specific) و به سرعت از بدن پاک شود (کلیرانس بالایی داشته باشد).

### ویژگیهای نانوذرات برای رساندن (Delivery) حساس کننده نوری در درمان سرطان

نانوذرات مختلف از لحاظ نوع عملکرد هر کدام ویژگی های خاص خود را دارند ولی به طور کلی بایستی ۱. توانایی عامل دار کردن (Functionalization) سطحی برای گروههای مختلف شیمیایی و بیوشیمیایی را داشته باشند مثلاً با پیگله شدن به سطح نانوذره poly ethylene glycol (PEG) اضافه کردن بتوانند از تخریب آنزیمی و حملات میکروبی به حساس کننده جلوگیری کنند.

۲. سطح نانو ذرات بایستی تخلخل (Porosity) خوبی داشته باشد

۳. اندازه مناسبی داشته باشد تا بتواند از اثر تقویت شده عبور و نگه داری (Enhanced permeability and

retention effect = EPR) بهره گیرد .

۴. غیر ایمنولوژیک باشد .

۵. از لحاظ نوری شفاف باشد.

۶. از لحاظ نوری از حساس کننده (PS) در شرایط درون تن پایدارتر باشد.

۷. توانایی ایجاد یک سیستم چند عملکردی مثل درمانهای چندگانه و یا تشخیص را داشته باشد.

از آنجایی که کارایی فتودینامیک تراپی به مقدار اکسیژن یگانه ایجاد شده بستگی دارد بنابراین دو استراتژی برای نانوذرات در فتودینامیک تراپی بیان می شود. الف) نانوذرات تخریب پذیری که در بافت های هدف Ps را آزاد می کنند و سپس Ps تولید اکسیژن یگانه می کند. ب) نانوذرات غیرتخریب پذیری که اکسیژن یگانه در داخل آنها تولید شده و سپس از داخل آنها انتشار می یابد.

نانوذرات برای اولین بار توسط Birrenbach و Speiser به شکل نانوذرات و نانوکره هایی با قطر کمتر از ۱۰۰ نانومتر تعریف شدند. علاقه به نانوذرات به عنوان حامل دارو در سالهای اخیر افزایش یافته زیرا می توانند داروهای آبگریز را براحتی در خون انتقال دهند و سطح موثر بالایشان برای افزودن عوامل شیمیایی می تواند بکار گرفته شود. این مواد حجم توزیع بالایی دارند و به طور موثری توسط سلول ها برداشت می شوند. بعلاوه آزاد سازی کنترل شده دارو را ممکن می سازند و استراتژی های سنتزی گوناگونی برای آنها وجود دارد.

نقص اصلی نانوذرات تمایل زیاد آنها برای برداشته شدن توسط ماکروفاژها و تجمع در کبد و طحال است البته پگیله کردن آنها باعث افزایش زمان گردش خون و در نتیجه تجمع بیشتر در تومور می شود. لوکالیزاسیون (Localization) خاص و مستقیم حساس کننده ها از طریق هدفمند کردن فعال نانوذرات (کانژوگه کردن رسپتور و سایر اجزا) حاوی Ps نیز قابل دسترس است. بنابراین مجموع این عوامل موجب کمتر شدن دوز موثر حساس کننده های نوری برای درمان PDT می شود.

#### نانوذرات مورد استفاده در PDT

ملاک های تقسیم بندی نانوذرات در PDT بسیار گوناگون است. در یک مقاله مروری که توسط Kumar نوشته شد، نانوذرات بسته به درگیر شدن در فرآیند PDT به دو نوع فعال و غیر فعال تقسیم می شود. حامل های غیر فعال بنا به اجزای تشکیل دهنده به دو گروه

الف) نانوذرات پلیمری زیست تخریب پذیر

ب) نانوذرات غیرتخریب پذیر مثل نانوذرات سرامیکی و فلزی تقسیم می شوند.

نانوذرات فعال بنا به مکانیسم فعال سازی در پروسه فتودینامیک تراپی به ۳ گروه

الف) فتوسنتتایزرها: نانوذراتی که انرژی را از نور فرودی به اکسیژن محیطی انتقال می دهند مثل نانوذرات نیمه رسانای

CdSe

ب) نانوذرات خود تابش شونده (Self-illuminating nanoparticles): این نانوذرات با تابش اشعه X فعال شده و

با فلورسانس نور حساس کننده های نوری متصل شده به خود را فعال می کنند. مثل نانوذرات  $\text{BafBr:Er}^+$ ,  $\text{Mn}^{2+}$

ج) Upconverting: این نانوذرات نور با انرژی کم را به نور با انرژی بالا برای تحریک حساس کننده ی نوری متصل به

خود، تبدیل می کنند و از جمله ی این نانوذرات  $\text{NaYF}_4:\text{Yb,Er/Tm}$

نانوذرات غیر فعال در نور پویا درمانی

حامل های نانوذره ای زیست تخریب پذیر

مکانیسم تخریب نانوذرات پلیمری آلیفاتیک مثل PLGA از طریق پروسه های هیدرولیتیک است. البته نتایج تخریب این

نانوذرات در شرایط برون تن متفاوت از شرایط درون تن گزارش شده است. مزیت های اصلی این نوع از نانوذرات بارگذاری

(Loading) بالای دارو، احتمال کنترل آزادسازی دارو و گوناگونی بالای ذرات و پروسه های سنتز آنها است. همان طوری که

انتظار می رود تغییر شکل دادن سطح این نانوذرات با PEG باعث افزایش زمان در گردش خونی (Circulation) آنها میشود.

در یک مطالعه به منظور ایجاد یک سیستم دارورسانی قابل استریل برای ورتوپورین (Vertoporin) که یک حساس‌کننده‌ی مناسب برای درمان چندین نوع سرطان از جمله پوست است از نانوذرات PLGA استفاده شد. به طور عمومی پذیرفته شده است که اندازه‌ی میانگین نانوذره می‌تواند نقش مهمی در فعالیت درمانی دارو داشته باشد (از طریق برداشت سلولی و بافتی که وابسته به سایز است) در این مطالعه از دو اندازه‌ی ذره‌ای حامل ورتوپورین استفاده شد. (۳۷۰ و ۱۶۷ نانومتر) در این مطالعه مشخص شد که ذرات ریزتر اثر درمانی بیشتری دارند.

از جمله ترکیبات حساس به نور دیگر که برای نانوذرات PLGA بررسی شدند می‌توان به هایپرسین (Hypericin) و ایندوسیانین سبز (ICG= indomethacin green) اشاره کرد. ICG یک رنگ تصویب شده توسط FDA است که برای ایجاد کنتراست در روشهای تشخیصی سرطانهای سطحی از جمله پستان و پوست بکار گرفته می‌شود. البته این رنگ در محلول در طول موج ۸۰۰ nm جذب داشته و یک پیک نشری ۸۲۰ نانومتری نیز دارد بنابراین پتانسیل بالایی برای درمانهای فتودینامیک دارد. اخیراً زیست پراکنش ICG قرار داده شده در نانوذرات (PLGA) با قطر ۳۰۰ نانومتر و لودینگ ۲۰ درصد و ICG آزاد در موش C57BL/6 را بررسی کردند و نشان دادند که نانوذرات حاوی دارو رسوب دو الی هشت برابری نسبت به ICG آزاد را در یافت توموری داشته‌اند. بنابراین استفاده از نانوذرات باعث افزایش ماندگاری ترکیبات حساس به نور در بافت تومور شده است. نانوذرات PLA حاوی هایپرسین برای درمان فتودینامیکی سرطان تخمدان بکار گرفته شده‌اند و فعالیت نوری بیشتر هایپرسین بارگذاری شده در نانوذرات نسبت به هایپرسین آزاد نشان داده شد. البته افزایش میزان بارگذاری دارو در این نانوذرات باعث کاهش سمیت نوری در غلظت‌های بالا می‌شود. بایستی توجه داشت که در نانوذرات پلیمری خود پلیمر می‌تواند به عنوان یک سد غیر قابل نفوذ برای اکسیژن مولکولی مطرح باشد و مانع از برهمکنش آن با ترکیب حساس به نور باشد.

#### نانوذرات غیرتخریب پذیر

عملکرد این نانوذرات در PDT متفاوت است و معمولاً برای رسانش دارو (drug delivery) استفاده نمی‌شوند زیرا تخریب نمی‌شوند در نتیجه نمی‌توانند آزادسازی دارو داشته باشند. بنابراین خود Ps حمل شده در ذرات نمی‌تواند سمی باشد بلکه باعث ایجاد محصولات سمی از اکسیژن مولکولی غیرسمی محیطی می‌شوند و مانند یک کاتالیزست عمل می‌کنند و به طور پیوسته با نور تحریک کننده می‌توانند بکار گرفته شوند. یک حفره ی (Pore) ریز در یک ذره سرمایی که قطر ۰٫۱ تا ۰٫۵ نانومتری دارد برای خروج دارو بسیار کوچک است ولی برای ورود  $O_2$  و خروج  $O_2^1$  بسیار مناسب است. به منظور موثر بودن، این نانوذرات بایستی کوچک باشند تا به توانند حجم توزیع موازی با دارو را داشته باشند و این نیازمند کنترل دقیق بر اندازه است به نحوی که اندازه کمتر از ۱۰۰ نانومتر و ترجیحاً کمتر از ۵۰ نانومتر باشد.

نانوذرات سرمایی که به صورت غیر کووالان Ps ها را نگه می‌دارند دارای چندین مزیت نسبت به ذرات پلیمری ارگانیک هستن از جمله، این ذرات در مقابل تغییرات PH - دما - حملات میکروبی و آنزیمی مقاوم اند. سایز ذره - شکل - پروزیت و شاخص توزیع اندازه ذره‌ای (PDI= Poly dispersity index) آنها براحتی در حین ساخت قابل کنترل است. در شرایط دمایی محیط تولید می‌شوند. سطح آنها برای هدفگیری انتخابی (Targeting) به سادگی قابل تغییر است ضمناً این ذرات Ps را از محیط اطراف به خوبی محافظت می‌کنند.

بایستی توجه داشت که اگرچه نانوذرات پلیمری زیست تخریب پذیر براحتی دارو را آزاد می‌کنند ولی کارایی PDT به تولید  $O_2^1$  بستگی دارد بنابراین آزادسازی دارو غیر ضروری است نیمه عمر  $O_2^1$  در محیط آبی در حد میکروثانیه است زیرا  $O_2^1$  به سرعت واکنش می‌دهد.

احتمالاً اولین مقاله ای که برای نانوذرات سرمایی جهت کپسوله کردن Ps در PDT منتشر شد مربوط به

استفاده نانوذرات سیلیکا حاوی داروی (1-hexyloxyethyl) pyropheophorbide-2-devinyl-2 (HPPH) است، این



مطالعه بیان کننده پتانسیل بالای نانوذرات سرامیکی در PDT است. داروی HPPH هم اکنون در فاز یک و دو کلینیکی برای سرطان مری قرار دارد

در سال ۲۰۰۲ گروهی نشان دادند که سیلیکا پگیله شده (اتصال پلیمر پلی اتیلن گلیکول (PEG) به سطح نانوذرات (که باعث افزایش زیست سازگاری حامل می شود) با اندازه های کوچک کاربردهای گسترده ای در بیولوژی دارد این تیم مقایسه خواص اسپکتروسکوپی بین سیلیکا حاوی mTHPC (meta-tetrahydroxyphenylchlorin) تهیه شده از طریق روش سل-ژل و mTHPC آزاد را بررسی کردند

از جمله مباحث قابل توجه در حال حاضر ترکیب روش PDT با روشهای دیگر درمانی و تشخیصی است از جمله این مطالعات می توان به سیستم مایسلی پلیمری برای کپسوله کردن همزمان HPPH و نانوذرات  $Fe_3O_4$  اشاره کرد. در این مقاله از هسته ی مغناطیسی برای هدایت حامل به سمت سلولهای هدف استفاده شده است.

Wieder اخیراً سیستمهای دارورسانی بر اساس نانوذرات طلا را گسترش داده است که Ps بر سطح نانوذرات طلا متصل شده است. مشتقات فتالوسیانین متصل شده به نانوذرات (نانوذرات فتالوسیانین) با قطر ۲ الی ۴ نانومتر ایجاد شدند. فتالوسیانین مونومری به صورت کووالان بر روی سطح نانوذرات طلا با جذب یک طول موج نوری ۶۸۵ نانومتری به صورت کاتالیکتیک تولید ROS با کارایی بالا می کند. انکوباسیون نانوذرات با سلولهای Hela برداشت سلولی خوب و مرگ سلولی ۰,۴۳ بیشتر نسبت به فتالوسیانین آزاد را نشان داده است (که احتمالاً به علت افزایش تولید ROS به میزان ۵۰ درصد در نانوذرات فتالوسیانین نسبت به فتالوسیانین آزاد باشد).

Wieder و همکارانش مقایسه ای بین نانوذرات طلا و سیلیکا را نیز انجام دادند و انتظار داشت که فتوستنتایزر بر روی سطح نانوذرات طلا نسبت به فتوستنتایزر داخل ذرات سیلیکا کارتر باشد (صرف نظر از انتشار O<sub>2</sub> از داخل ذرات) نانوذرات فلزی با اندازه های کوچکتری نسبت به ذرات سیلیکا می توان تولید کرد در نتیجه به علت سطح فعال بالا فتوستنتایزر بالایی می تواند به آنها متصل شود و سمیت سلولی بالاتری را ایجاد می کنند.

در مطالعه ای که توسط آقای Oo صورت گرفت از اتصال الکترواستاتیک ۵-ALA-بر روی سطح نانوذرات طلا (با قطر ۳۰ نانومتر) استفاده شد و افزایش مرگ سلولی ۵۰٪ نسبت به ۵-ALA آزاد را مشاهده کرد افزایش تولید ROS به وسیله این محقق نیز دیده شد و بیان گردید که این امر به علت انتقال انرژی میدان نزدیک از نانوذرات طلا به پروتوپورفیرین سطح نانوذرات به علت اثر SPR است. همچنین در مطالعه ای که توسط گروه ما انجام شد علاوه بر مشاهده ی نقش کاتالیزوری نانوذرات طلا در تولید ROS شرایط بهینه استفاده از نانوذرات طلا در فرایند ALA-PDT تعیین و مشخصه یابی شد.

#### جذب دو فوتونی: (Two Photon Absorption (TPA)

در این روش (TPA) دو فوتون کم انرژی با همدیگر نقش یک فوتون پرانرژی را ایفا می کنند. جا دادن فتوستنتایزرهای دو فوتونی در نانوذرات ممکن است باعث کاهش سمیت آنها شود که عامل نویدبخشی برای این رنگها می باشد. رنگهای دو فوتونی اخیراً بسیار مورد توجه قرار گرفته اند، زیرا با جذب انرژی های پایین و تبدیل به تابش های پرانرژی امکان استفاده از طول موج های بالاتر در نتیجه افزایش میزان نفوذ نور و دسترسی به تومورهای عمقی را فراهم آورده اند ولی مشکل اصلی این مواد سمیت تاریکی آنها می باشد. در یک مکانیسم دیگر از رنگ دوفوتونی به عنوان یک حد واسط برای فعال کردن فتوستنتایزر دیگری که همراه با رنگ دوفوتونیدر داخل نانو ذره بارگذاری شده استفاده شده است.

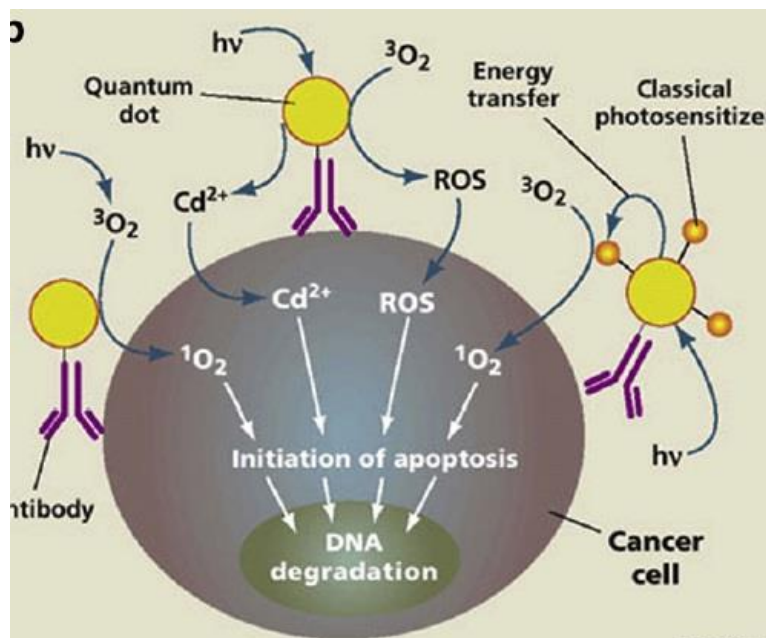
نانوذرات فعال در فتودینامیک تراپی

همانطوری که در مقدمه ی بحث بیان شد منظور از نانوذرات فعال بنابه مکانیسم فعال سازی از نانوذرات غیر فعال جدا

می شوند.

### نانوذرات فتوسنتتسایزر

نقاط کوانتومی به عنوان یک پروب نوری نانوذره ای با بازده کوانتومی بالا - پایداری نوری بالا و خواص فلورسانس وابسته به اندازه، مدت‌هاست که مورد توجه قرار گرفته‌اند این نانوذرات را می‌توان در آب قابل حل کرد و یا برای نواحی و بدخیمی‌های خاص اختصاصی کرد. نقاط کوانتومی نیز می‌توانند انرژی را به اکسیژن مولکولی محیطی منتقل کنند و منجر به مرگ سلولی شوند و اخیراً هم مقالاتی در مورد پتانسیل Ps بودن آنها چاپ شده است. در یک بررسی انتقال انرژی دو مرحله‌ای نقاط کوانتومی از جنس CdSe به Ps متصل شده بر این ذرات بیان شده است. این گروه برهمکنش نقاط کوانتومی (محلول در آب) پوشیده شده با فسفولیپید را نیز پیش‌بینی کرده‌اند (شکل). آنها فرض کرده‌اند که حالت سه گانه (triplet) پایین‌ترین سطح انرژی نقاط کوانتومی CdSe است و انتقال انرژی به تریپلت (Triplet Energy Transfer [TET]) مسئول تولید  $^1O_2$  از  $^3O_2$  است ولی به هر صورت کارایی تولید  $^1O_2$  در حدود ۵٪ (با بازده کوانتومی نشر فلورسانس) باعث محدود کردن استفاده آنها شده است. تلاش‌های بسیاری جهت بهبود کارایی تولید  $^1O_2$  توسط نقاط کوانتومی صورت گرفته است. از آن جمله می‌توان به اتصال کووالان Ps ها به نقاط کوانتومی CdSe و ZnS از طریق یک پل ارگانیک اشاره کرد. این تلاش‌ها مشکلات معمول را داشتند از جمله حلالیت کم سیستم طراحی شده در آب، ضمناً توانایی نقاط کوانتومی برای تولید اکسیژن سمی در این موارد بکار گرفته نشده است.



مکانیسم‌های احتمالی ایجاد سمیت نوری در پروسه فتوداینامیک به وسیله نقاط کوانتومی

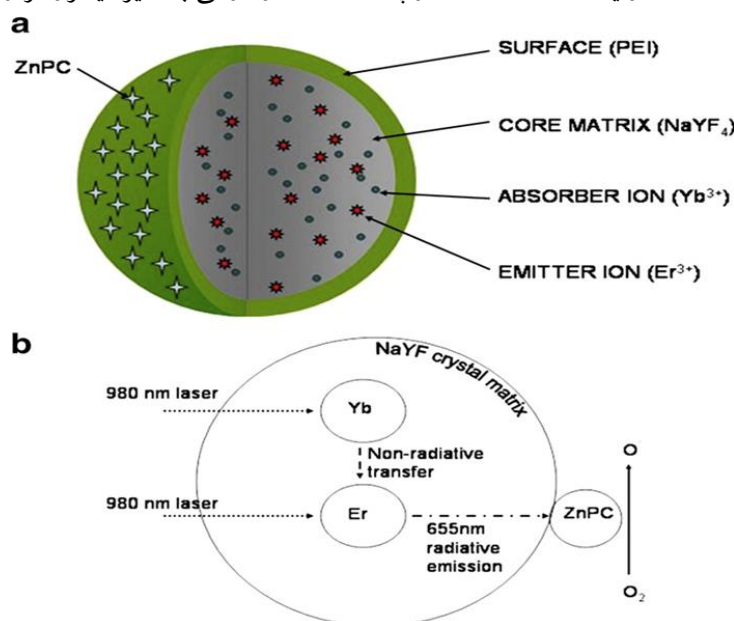
### نانوذرات خودتابشی (Self-lighting nanoparticle)

روش جدیدی برای درمان سرطان با ادغام رادیوتراپی و فتوداینامیک تراپی را مطرح شده است که تحت عنوان Self lighting photodynamic therapy SLPDT= نام گذاری شده است. در این روش از نانوذرات سنتیلاتور با Ps هایی که به صورت کووالان بر روی سطح آنها متصل شده است (از قبیل پورفیرینها) جهت درمان فتوداینامیک در شرایط درون تن بکار گرفته شده است. با تابش پرتو یونیزان از قبیل اشعه X تابش لومینسانس از نانوذره ساطع می‌شود و Ps متصل شده به سطح ذره را فعال می‌کند در نتیجه تولید اکسیژن سمی تشدید می‌شود (به علت ترکیب فتوداینامیک تراپی با رادیوتراپی). باید توجه داشت که این سیستم با کاهش دوز اشعه یونیزان باعث کاهش آسیب این پرتو به بافتهای سالم اطراف بافت هدف می‌گردد. کاربردهای بیولوژیکی مستقیم از این روش هنوز بکار گرفته نشده است. از جمله‌ی این نانوذرات می‌توان به نانوذره با ترکیب  $^{+}BaFBr$  (Eu<sup>+</sup>, Mn) اشاره کرد.

## نانوذرات Up conversion

به طور کلی مواد لومینسانس با حالت تحریکی سه گانه (که تحت عنوان فسفر نامیده می شوند) نور با انرژی بیشتر نسبت به

نور تحریکی را با مکانیسم های متفاوت از جمله «Up conversion» و جذب دوفوتونی خود به خودی (Spontaneous twophotonabsorbion) از خود نشر می کنند. در جذب دوفوتونی انتقال از حالت پایه به حالت تحریک شده با جذب خود به خود دو فوتون صورت می گیرد از لحاظ مکانیک کوانتوم این امر نیازمند ایجاد یک تراز میانی فرضی (Virtual) برای جذب فوتون اول است Up conversion. متکی بر جذب گسسته پی در پی و لومینسانس پله ای است در حالی که حداقل دو جزء ناپایدار (معمولاً یون) در گیر در فرآیند باشند اولین جزء به عنوان ذخیره تحریک و جزء دوم به عنوان حالت تابش بکار می رود (شکل). این پروسه کارایی بیشتری نسبت به جذب دو فوتونی دارد و نیازمند تابش همدوس نیست و حالت های میانی واقعی را در گیر می کند (Real) Intermediate state (شکل). تابش های آنتی استوکس برای پروسه up conversion ده الی صد مرتبه ی  $kT$  در  $T$  ضرب در ثابت بولتزمن معیاری از انرژی در مقیاس مولکولی است. بیشتر از انرژی های تحریکی است، هر دو مکانیسم up conversion و TPA از آنجایی که با طول موج های تابشی بالا ایجاد می شوند در نتیجه پتانسیل دسترسی به تومورها و بافت های عمقی تر را فراهم می آورند. نقش نانوذرات در این موارد تبدیل به نانومبدل می شود. این نوع از نانوذرات نمی توانند موجب ایجاد اثر ROS شوند بنابراین نیاز به اتصال یک Ps مناسب دارند. (Up converting Nanoparticle) UCN ترکیبی در اندازه های نانو است که با استفاده از جذب تابش NIR یا IR به وسیله یون فلزات واسطه لانتانیدها (Lanthanides) و اکتینیدها (actinides) که در داخل یک میزبان مناسب آلاینده (dope) شده اند تولید فوتون هایی با انرژی های بالاتر می کند. بعضی اوقات تحت عنوان Up converting phosphor (UCP) نامیده می شوند و به عنوان ذرات سرمایه کی زیر میکرون حاوی لانتانیدها که با جذب IR تابش مرئی دارند شناخته می شوند. برای کاربردهای بیولوژیکی، هسته ی نانوکریستال بایستی خصوصیات مناسبی علاوه بر شکل و خصوصیات اپتیکی را برای اتصال مولکول های زیستی و مهندسی سطح را داشته باشد. مواد مختلفی به عنوان پوشاننده و یا دوپانت (dopant) در UCN ها شناخته شده اند که بعضی از آنها دارای کاربردهای واقعی یا بالقوه در بیولوژی اند. مواد یونی معمولاً از کریستال های نادر خاکی مثل لانتانیدها و اکتینیدها هستند که در یک ماتریکس کریستالی مناسب دوپ شده اند. یکی از هسته های معمول برای کاربردهای بیولوژیکی  $\text{NaF}_4\text{Yb}^{3+}\text{Er}^{3+}$  است که اخیراً با  $\text{Yb}^{3+}$  و یا  $\text{Yb}^{3+}/\text{TM}^{3+}$  دوپ شده است و ذراتی با سایز میکرومتر را تشکیل داده است.

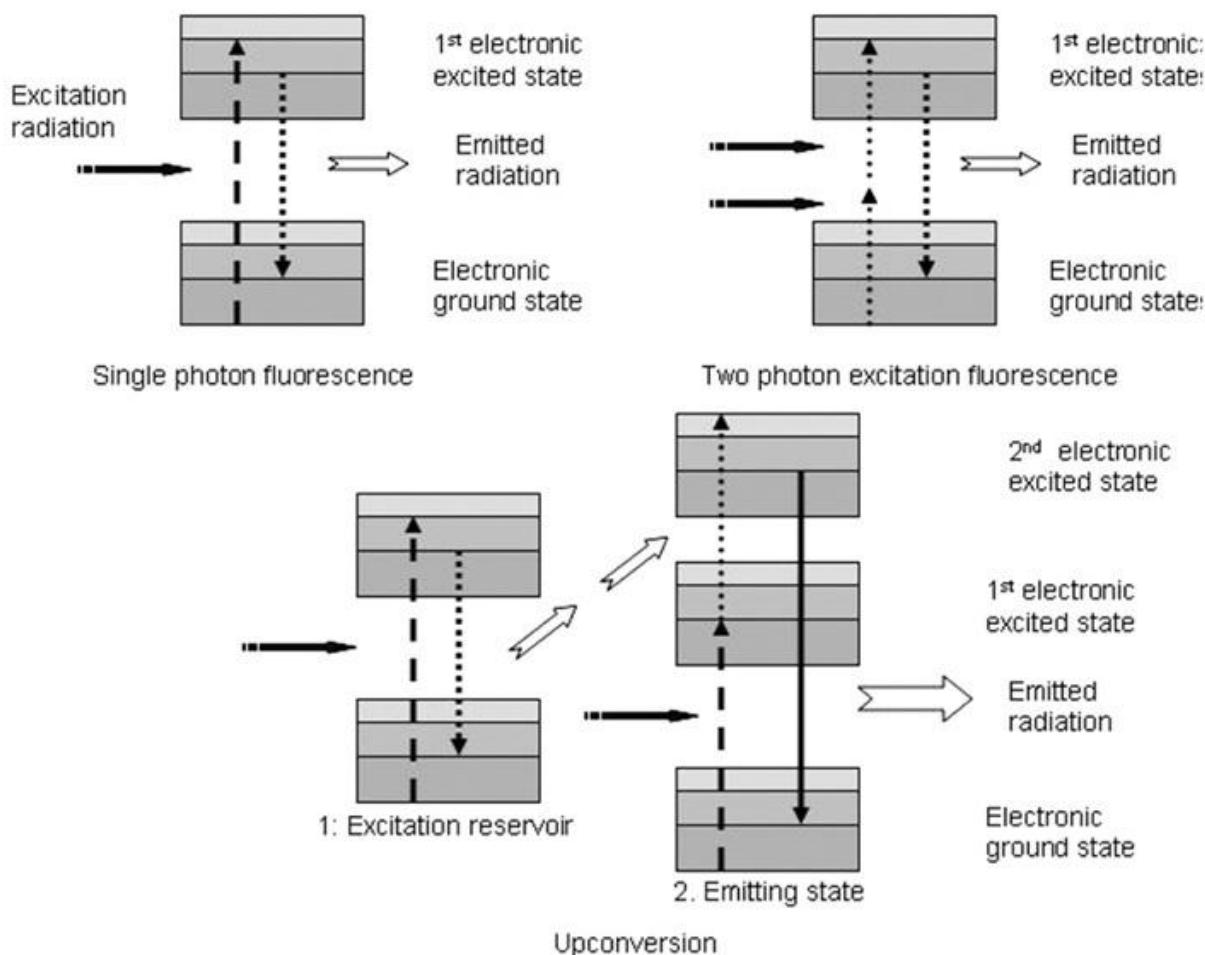


طرح ساختار و مکانیسم نانوذرات Up converting. این نانوذرات، نور با طول موج بالا را جذب کرده و با تبدیل به نور با طول موج کوتاه و مناسب به Ps موجود در سطح نانوذره انتقال می دهند.

اولین گزارش از استفاده PDT با UCN ها مربوط به استفاده از  $^{3+}\text{Er}:\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}$  پوشش داده شده با یک لایه نازک متخلخل سیلیکا حاوی  $\text{PsMerocyanine-370}$  و عوامل اختصاصی تومور متصل شده به سطح آن است. در مطالعات بعدی از نانوکریستال  $\text{NaYF}_4$  آلوده شده با عناصر  $\text{Er}$  و  $\text{Yb}$  که آن را با پلیمرهای پلی وینیل پرولیدن (PVP= Poly(vinylpyrrolidone)) و پلی اتیلن ایمین (PEI= Poly ethyleneimine) پوشانده شدند، استفاده شد. ذرات حاصله اندازه‌ی ۵۰ نانومتر و بار مثبت سطحی داشتند برای استفاده در فتودینامیک تراپی ترکیب حساس به نور (ZnPc قلع فتالوسیانین) بر روی سطح این نانوذرات قرار داده شد (شکل). این سیستم نانوذره ای دارای سه عملکرد بسیار جالب توجه بود؛ حل کردن ZnPc غیر قطبی، کمک به تابشهای کم انرژی به ستنز پرانرژی مورد نیاز برای تحریک ZnPc و کمک به هدفمند کردن ZnPc به سلولهای توموری هدف.

به طور کلی استفاده از UCN ها چندین مزیت دارد:

۱. امکان بررسی بافتهای عمقی تر با نور NIR
۲. نور NIR نمی تواند موجب تخریب بافتی شود.
۳. نانوذرات به علت اثر EPR تمایل به رسوب در بافتهای توموری را دارند البته این خاصیت با اتصال عوامل هدف گیری بر سطح ذرات تشدید می شود.



مقایسه مکانیسم فلورسانس معمول، فلورسانس جذب دو فوتونیو فلورسانس up conversion، در مکانیسم فلورسانس نورتابشی طول موج بلندتری از نور تحریکی دارد در مکانیسم جذب دو فوتونی از دو فوتون هم دوس جهت ایجاد حالت تحریکی استفاده شده و در مکانیسم up conversion

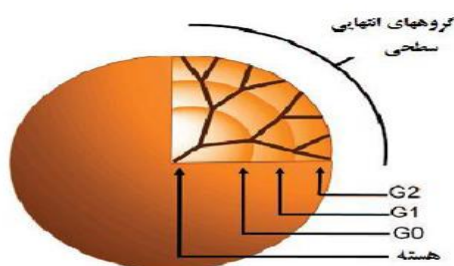
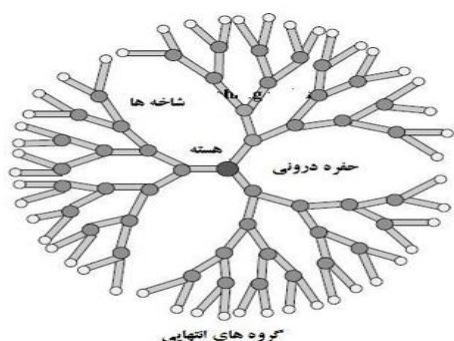
نتیجه گیری: به رغم سابقه نسبتاً طولانی، نورپویا درمانی در فاز کلینیکی در مقایسه با سایر روشها به خوبی بکار گرفته نشده است ولی ظهور نانومواد و نانو ساختارها امیدهای فراوانی را در جهت افزایش این روش درمانی را ترسیم می کند. نورپویا

درمانیهم اکنون با مشکلاتی از جمله عدم تایید Ps از طرف سازمان‌های مربوطه، آبریز بودن Ps و عدم تجمع انتخابی مقدار کافی از Ps در بافت‌های آسیب دیده روبرو است. نانوذرات به خوبی می‌توانند داروهای آبریز را در خود جای دهند و با استفاده از اثر Enhanced (Permeability and Retention) EPR یا اتصال آنتی بادی منوکلونال باعث افزایش تجمع Ps در بافت هدف شوند. نانوذرات همچنین به عنوان یک جایگاه مناسب برای ترکیب روش PDT با سایر روشهای درمانی و یا تشخیصی مانند MRI می‌تواند بکار گرفته شوند. نانوذرات تخریب پذیر باعث رهایش مناسب Ps در بافتهای هدف می‌شوند در حالیکه نانوذرات غیر تخریب پذیر عمدتاً از طریق رهایش گونه‌های اکسیژن فعال به سلولهای هدف عمل می‌کنند و خود Ps به صورت کاتالیز تا زمانی که از سلولهای خارج نشود قابل استفاده است. ظهور نانوذرات فعال در PDT می‌تواند باعث افزایش دسترسی به بافتهای عمقی تر در این روش شود این نانوذرات یا به صورت Ps هستند و یا اینکه تابش اشعه X و مادون قرمز نزدیک (Near Infra-Red) را تبدیل به طول موج مناسب برای Ps متصل شده به نانوذرات می‌کنند البته مطالعات کلینیکی کمی با این نانوذرات صورت گرفته و هنوز هم سوالاتی در مورد دوز مناسب دارو و اشعه عوارض جانبی و مزایای کلینیکی این نانوذرات مطرح است.

### ۶-۱-۳ دارو رسانی هدفمند بوسیله دندریمرها

دندریمرها دسته جدیدی از مواد پلیمری با انشعاب‌هایی هستند که همگی از یک هسته منشأ گرفته اند و به عنوان ماکرومولکول‌هایی با ساختار شاخه ای سه بعدی توصیف می‌شوند. ساختار این مواد تاثیر بسزایی بر خواص فیزیکی و شیمیایی آنها دارد. به دلیل رفتارهای بی نظیر دندریمرها، از آنها در محدوده وسیعی از کاربردهای بیوپزشکی و صنعتی استفاده می‌شود. به طور سنتی شیمی پلیمر و تکنولوژی، بر پلیمرهای خطی که تنها شامل تعدادی انشعاب‌های کوچک یا بزرگ هستند، متمرکز شده است. اخیراً یافت شده که ماکرومولکول‌های با انشعاب‌های زیاد هم مرکز یعنی همان دندریمرها نسبت به پلیمرهای متداول می‌توانند متفاوت باشند و ساختار این مواد نیز تاثیر زیادی بر کاربردهای آنها خواهد داشت. ویژگی‌های بی نظیر دندریمرها شامل اندازه یکسان، بالاترین درجه ایجاد شاخه، حلالیت در آب و وجود حفره های درونی، آنها را برای کاربردهای دارورسانی و بیولوژیکی جذاب کرده است. آنچه در این مقاله خوانده می‌شود مروری بر خواص فیزیکی شیمیایی و کاربردهای پزشکی و دارویی دندریمرها خواهد بود.

دندریمرها خانواده‌ای از پلیمرهایی سه بعدی و در ابعاد نانو هستند که در ساختار کروی فشرده مشخص می‌شوند (شکل). تحقیقات بر دندریمرها در دهه ۱۹۷۰ آغاز شد اما در سال ۱۹۸۴ بود که اولین خانواده از پلیمرهای با شاخه‌های زیاد توسط تومالیا و همکارانش کشف شد. این مولکولهای با انشعاب‌های زیاد دندریمر نامیده شد که واژه ای یونانی و برگرفته شده از دندرون (Dendron)، به معنای درخت است. در همان زمان گروه دیگری چنین ماکرومولکول‌هایی را گزارش کرده و آن را آربرول (arborols) نامیدند که در زبان لاتین به معنی درخت است. به جای دندریمر واژه مولکول‌های آبشاری نیز استفاده می‌شد اما بهترین واژه همان "دندریمر" است.



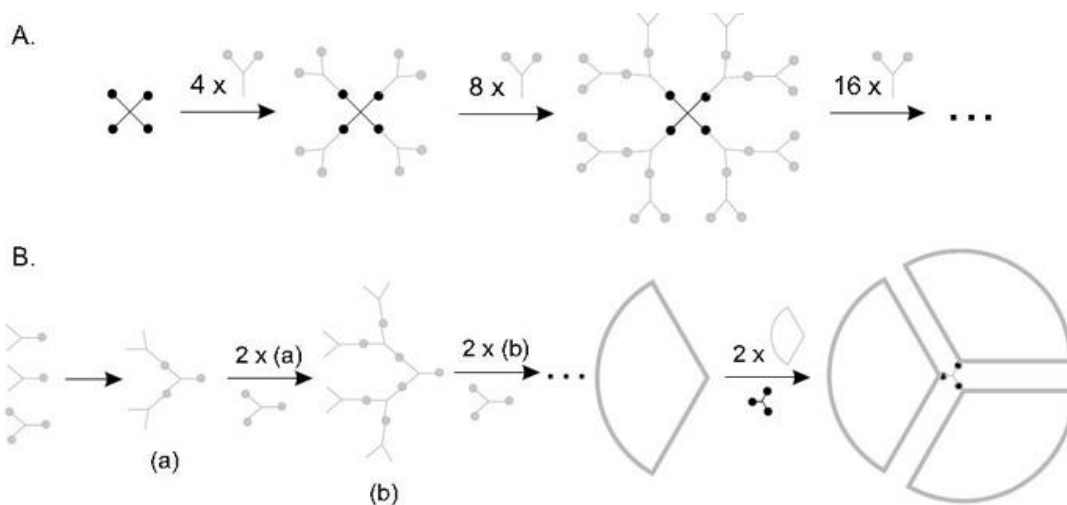
مشخصات کلی دندریمر شامل هسته، نسل‌ها (دندریمری با چهار نسل، سمت راست) و گروههای سطحی انتهایی



با اینکه می توان منشأ دندریمرها را پلیمرهای خطی و سپس پلیمرهای منشعب دانست، اما ویژگی های ساختاری شگفت انگیز دندریمرها و ماکرومولکول های با شاخه های زیاد، کاملاً با ویژگی های پلیمرهای سنتی متفاوت است. با وجود استفاده پلیمرها در سیستم های دارورسانی، دندریمرها در مقایسه با آنها حائز منافع بیشتری هستند. آنها چند پاشیدگی (polydispersity) محدود و ابعادی در حد نانومتر دارند که موجب عبور آسانتر از سدهای بیولوژیکی می شود. دندریمرها می توانند مولکول های میهمان را به وسیله گیرنده ها موجود در سطح خود حمل و یا درون حفرات موجود در بین شاخه ها کپسوله کنند.

#### روش تهیه دندریمرها

دندریمرها معمولاً به دو روش واگرا و همگرا تهیه می شوند. در روش واگرا دندریمرها از هسته مولکول چند عاملی به سمت اطراف رشد می کنند. هسته مولکول ( $G_0$ ) با مولکول های مونومر واکنش داده و اولین نسل ( $G_1$ ) دندریمر را تولید می کند. در مرحله بعد این سطح جدید مولکول است که برای واکنش با مونومرهای بیشتر فعال می شود. در شکل مراحل برای تولید چندین نسل نشان داده شده و یک دندریمر مرحله به مرحله ساخته می شود.



#### سنتز دندریمرها به روش واگرا (A) و همگرا (B)

روش واگرا برای تولید مقادیر زیاد دندریمرها مناسب است. ولی مشکلاتی مثل واکنش های جانبی و واکنش های کامل نشده که منجر به نقص در ساختار می شود را در پی خواهد داشت. برای جلوگیری از واکنش های جانبی و برای مجبور کردن واکنش به کامل شدن، مقادیر زیادی از واکنش دهنده ها مورد نیازند که این خود مشکلاتی را در زمینه خالص سازی محصولات نهایی ایجاد می کند. روش همگرا به عنوان پاسخی به ضعف های سنتز واگرا توسعه پیدا کرد. در روش همگرا دندریمر به صورت مرحله ای و از گروه های انتهایی به سمت درون ساخته می شود. وقتی انشعابهای دندرون ها به اندازه کافی بزرگ شوند، به هسته مولکول چند عاملی متصل می شوند (شکل). روش رشد همگرا چندین فایده دارد از جمله اینکه خالص سازی محصول مورد نظر نسبتاً آسان است و وقوع نقص در ساختار نهایی به کمترین حد ممکن می رسد اما روش همگرا اجازه تشکیل نسل های زیاد را نمی دهد چون در واکنش بین دندرون ها و هسته مولکول ممانعت های فضایی رخ می دهد. دندریمرها پس از تشکیل شامل هسته مرکزی، انشعاب و حفرات درونی هستند.

#### ویژگی های دندریمرها

برخلاف پلیمرهای خطی، دندریمرها ماکرومولکول هایی هستند که از یک هسته منشعب می شوند و همه انشعابات در نهایت به یک هسته مرکزی می رسند. در ساخت دندریمرها اندازه و جرم مولکولی آنها به طور دقیق قابل کنترل است. حضور تعداد زیادی انشعاب انتهایی موجب افزایش انحلال پذیری و اختلاط پذیری و واکنش پذیریدندریمرها می شود. انحلال پذیری

دندریمرها به شدت تحت تاثیر طبیعت گروههای سطحی قرار دارد برای مثال وجود گروههای آب دوست باعث می شود که دندریمرها در حلال های قطبی محلول باشند و گروههای انتهایی آبگریز موجب انحلال پذیری بیشتر دندریمرها در حلال های غیرقطبی می شود. اهمیت دندریمرها در اینجا مشخص می شود که تاثیر گذاری درمانی هر دارویی به انحلال پذیری خوب آن در محیط آبی بدن وابسته است. تعداد زیادی از مواد با خاصیت درمانی قوی موجوداند اما به دلیل نامحلول بودن، برای اهداف درمانی مورد استفاده قرار نمی گیرند. دندریمرهای محلول در آب قابلیت اتصال به مولکول های آبگریز با خواص ضدقارچی یا ضدباکتریایی را دارند. احتمال آزادسازی داروی متصل شده بر اثر تماس با موجودات زنده مورد هدف وجود دارد و بنابراین این کمپلکس ها به عنوان سیستم های تحویل دهنده دارو لحاظ می شوند.

ویژگی های بی نظیر دندریمرها مثل اندازه کنترل شده، تک پاشیدگی (monodispersity) و گروه های سطحی تغییرپذیر، این مولکول ها را برای کاربردهای بیوپزشکی مطلوب می سازد. گروههای انتهایی در دندریمرها می توانند توسط عامل های مختلف درمانی و تصویربرداری، به طور خاص و کنترل شده عامل دار شوند، که این خود پتانسیلی برای استفاده آنها در دارورسانی هدفمند محسوب می شود. علاوه بر آن از وجود حفره های خالی در دندریمرها برای کپسوله کردن مولکولهای دارویی آبگریز استفاده می شود. وجود گروههای آمین نوع سوم در دندریمرهای پلی آمیدوآمین (PAMAM= Polyamidoamine) ایجادکننده برهمکنش های اسید- باز و پیوندهای هیدروژنی است، همانطور که باعث برهمکنش های غیرکووالانسی با مولکول های کپسوله شده میزبان می شود. همه این ویژگی ها باعث می شود که دندریمرها عامل هایی مناسبی برای انحلال پذیری داروهای آبگریز باشند. پیدایش دندریمرهای عامل دار شده با پلی اتیلن گلیکول (PEG) که دندریمرهایی با ابعاد بزرگتر محسوب می شوند باعث انحلال پذیری در آب و افزایش بارگیری دارو می شود. نسل  $G^3$  و  $G^4$  از دندریمرهای "PAMAM" که با آمین عامل دار شده اند برای کپسوله کردن داروی ایبوپروفن و بررسی میزان جذب آنها به سلول استفاده شده اند.

#### انواع دندریمرها

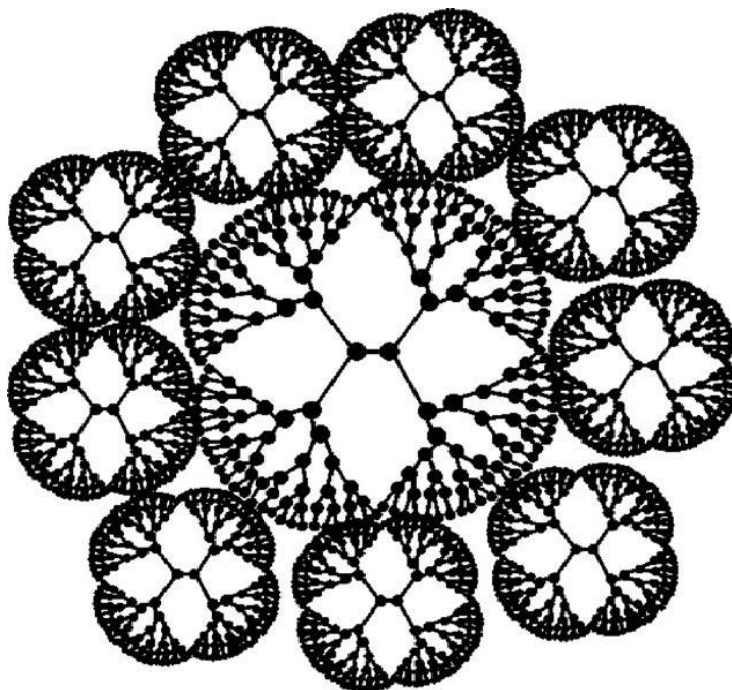
در سال های اخیر دندریمرهای مختلفی با کارایی های گوناگون برای تحقیقات تمرینی و آزمایشگاهی مورد ستنز قرار گرفته اند، به دلیل اینکه آنها ساختاری پر شاخه ای، اشکال متقارن و تک پاشیدگی دارند. در ادامه برخی از دندریمرها با خواص متفاوت را بررسی می کنیم .

#### دندریمرهای کریستال مایع

این دسته از دندریمرها شامل مونومرهای مزوژنیک (کریستال های مایع) مثل دندریمرهای کربوسیلان عامل دار شده مزوژن، هستند. اولین دندریمر کریستال مایع با گروههای سین نامویل ساخته شد. به دلیل خصلت ایزومریزاسیون E-Z در آنها، قادر به آزادسازی هدفمند دارو هستند.

#### تک تو دندریمرها

تکتو دندریمرها (Tecto-dendrimers) متشکل از یک دندریمر مرکزی هستند که با دندریمرها پیرامونی احاطه شده اند. شکل، هسته - پوسته تک تو دندریمر PAMAM را نشان می دهد. تک تو دندریمرهای ساخته شده برای اهداف دارویی و بیولوژی توسط موسسه نانوتکنولوژی میشیگان قابلیت های زیر را دارند: تشخیص سلول بیمار، تشخیص ناحیه بیماری، دارورسانی، گزارش وضعیت و بازده درمان .



هسته و پوسته تک‌تو دندریمر PAMAM

#### دندریمرهای کایرال

کایرالیته در دندریمرها بر اثر وجود شاخه‌هایی که به لحاظ شیمیایی یکسان ولی به لحاظ ساختاری کاملاً متفاوت اند (گونه‌های کایرال) ایجاد می‌شود. با توجه به تمایزهایی که می‌توان با وجود ترکیبات کایرال در این گونه‌ها به کار برد دندریمرهای کایرال هم در آزادسازی هدفمند دارو و تشخیص ترکیبات کایرال در بدن موثر هستند.

#### دندریمرهای PAMAMOS

دندریمرهای پلی آمیدوآمین-اورگانوسیلیکون (PAMAMOS = poly(amidoamine-organosilicon)) (که به طور شعاعی قرار گرفته‌اند) به مایسلی تک مولکولی تبدیل می‌شوند که پلی آمیدوآمین (PAMAM) polyamidoamine هسته دوست در داخل آن و اورگانوسیلیکون (OS = organosilicon) آبدوست در بیرون قرار می‌گیرد.

#### دندریمرهای هیبریدی

دندریمرهای هیبریدی ترکیبی از پلیمرهای دندریتیک و خطی در قطعات هیبریدی یا در فرم‌های کوپلیمر پیوندی هستند.

#### دندریمرهای پتیدی

دندریمرهای حاوی پپتید بر سطح بدنه دندریمر سستی و دندریمرهای حاوی اسیدآمین، به عنوان دندریمرهای پتیدی تعریف می‌شوند. این پپتیدها می‌توانند در واحدهای شاخه‌ای یا هسته، قرار گیرند. به دلیل خصوصیات بیولوژیکی و درمانی، دندریمرهای پتیدی نقش مهمی در حوزه‌های مختلف مثل سرطان، ضدباکتری، ضدویروس، سیستم اعصاب مرکزی، بی‌حس‌کننده، آسم، آلرژی و متابولیسم کلسیم دارند. به خاطر جذب شدن آنها به سلول، پپتیدها برای دارورسانی بسیار مفیداند.

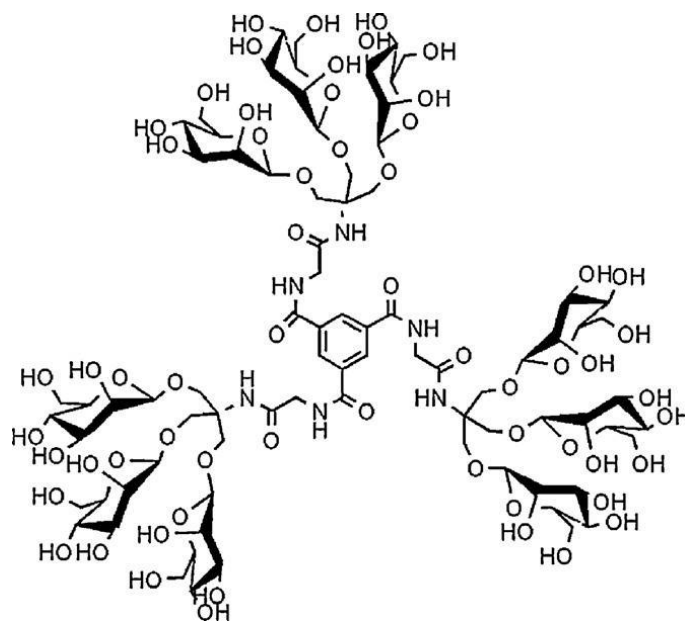
#### گلیکودندریمرها

واژه "گلیکودندریمر" برای معرفی دندریمرهایی استفاده می‌شود که در ساختارشان کربوهیدرات‌ها قرار دارند. شکل، این دندریمرها را نشان می‌دهد که در دارورسانی کاربرد دارند.

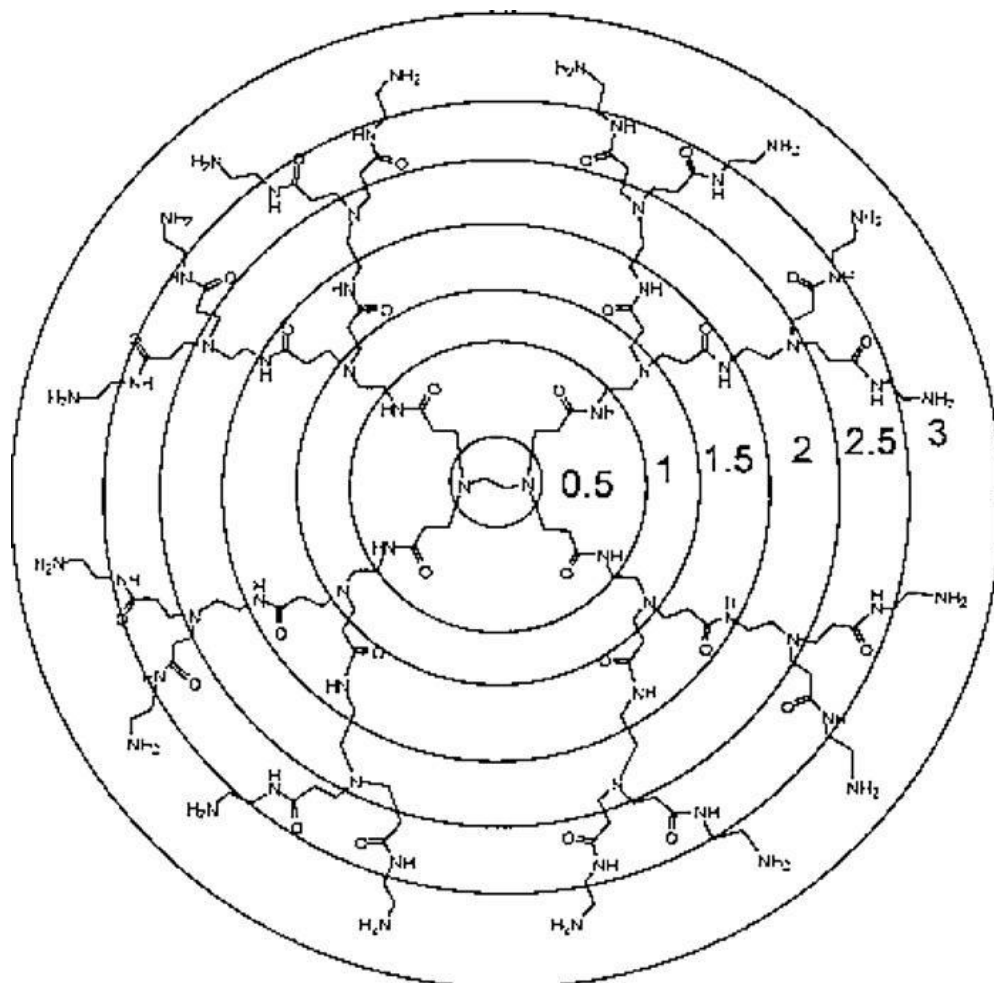
#### دندریمرهای PAMAM

از میان دندریمرها PAMAM ها هستند که در دارورسانی خیلی مورد توجه قرار دارند، شکل ۵ یک PAMAM دندریمر با سه نسل را نشان می‌دهد. بسیاری از PAMAM دندریمرهای با سطوح تغییر یافته، محرک سیستم ایمنی نیستند، در

آب محلول اندو حاوی آمین های انتهایی قابل تغییری هستند که می تواند به مولکول های میهمان یا هدف مختلف پیوندند. حفره درونی PAMAM دندریمرها به دلیل ساختار بی نظیرش که حاوی اتصالات سه گانه آمین و آمیدی است، می تواند میزبان مولکول های فلزی یا میهمان باشد .



گلیکودندریمر پوشیده شده با کربوهیدرات



PAMAM-دندریمر با ۳ نسل (G۳)

دندریمرها دسته جدیدی از مواد پلیمری با انشعاب‌هایی هستند که همگی از یک هسته منشأ گرفته اند و به عنوان ماکرومولکول هایی با ساختار شاخه ای سه بعدی توصیف می شوند. ساختار این مواد تاثیر بسزایی بر خواص فیزیکی و شیمیایی

آنها دارد. به دلیل رفتارهای بی نظیر دندریمرها، از آنها در محدوده وسیعی از کاربردهای بیوپزشکی و صنعتی استفاده می شود. به طور سنتی شیمی پلیمر و تکنولوژی، بر پلیمرهای خطی که تنها شامل تعدادی انشعابهای کوچک یا بزرگ هستند، متمرکز شده است. اخیراً یافت شده که ماکرومولکولهای با انشعابهای زیاد هم مرکز یعنی همان دندریمرها نسبت به پلیمرهای متداول می توانند متفاوت باشند و ساختار این مواد نیز تاثیر زیادی بر کاربردهای آنها خواهد داشت. ویژگی های بی نظیر دندریمرها شامل اندازه یکسان، بالاترین درجه ایجاد شاخه، حلالیت در آب و وجود حفره های درونی، آنها را برای کاربردهای دارورسانی و بیولوژیکی جذاب کرده است. آنچه در این مقاله خوانده می شود مروری بر خواص فیزیکی شیمیایی و کاربردهای پزشکی و دارویی دندریمرها خواهد بود.

مکانیسم های بارگیری دارو در حامل های دندریمری

کپسوله شدن فیزیکی مولکولهای دارو

از مهمترین خواص دندریمرها احتمال کپسوله شدن مولکولهای میهمان در حفره های درونی آنها است. اولین کپسوله شدن فیزیکی مولکولهای دارویی کم محلول در حفره خالی دندریمرها، توسط آزمایشات Vogtle و همکارانش، نشان داده شد (شکل). پلیمر با محلول دارو به طور ساده مخلوط می شود و داروی آب گریز از طریق برهمکنشهای آب گریز به هسته غیرقطبی می پیوندد. بعد از برقرار شدن تماس فیزیکی بین مولکولهای میهمان و حامل دندریمری، آزادسازی مولکولهای کپسوله شده در محیط آبی توسط مجموعه ای از برهمکنشهای غیر کووالانسی مثل نیروهای آبگریز، پیوندهای هیدروژنی، ممانتهای فضایی و برهمکنشهای الکتروستاتیک کنترل می شود. برای به حداکثر رساندن ظرفیت بارگیری مولکولهای دارو توسط دندریمرها، می بایست ساختار پلیمر مخصوصاً خصوصیات حفره درونی به دقت مورد ملاحظه قرار گیرد.

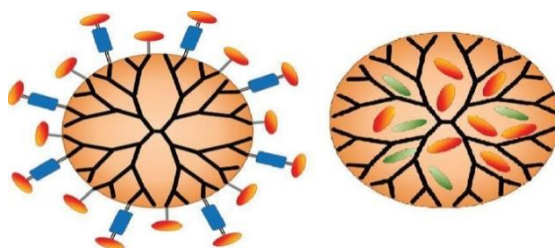
Meijer و همکارانش مثالی دیگر از کپسوله شدن، را گزارش کردند که طی آن مولکولهای کوچک roseBengal یا

p-نیتروبنزوئیک اسید درون محفظه دندریمری از پلی - پروپیلن ایمین با ۶۴ انشعاب پیرامونی، گیر انداخته شد. سپس سطح دندریمر بوسیله واکنش گروه های آمین انتهایی با یک آمینو اسید -L (فیل آلانین) پوشیده شد و مولکولهای میهمان درون محفظه کپسوله شدند. هیدرولیز لایه خارجی باعث آزاد شدن مولکول گیر افتاده می شود.

گروه Meijer آزمایش هایی را نقل می کنند که در آنها موفق به گیراندازی چهار مولکول از Bengalrose یا هشت تا ده مولکول از p-نیتروبنزوئیک اسید، در یک دندریمر شده اند. بنابراین بارگیری مولکولهای درماندیر دندریمرهای مختلف به تعداد نسل دندریمر، ترکیب درونی، بارخالص سطحی و نوع و درجه عامل دار شدن گروه های سطحی بستگی خواهد داشت. این پارامترها حجم حفره درونی و برهمکنشهای فیزیکی بین مولکولهای میهمان و هسته دندریمری و بنابراین میزان بارگیری دارو و سرعت آزادسازی مربوطه را تحت تاثیر قرار می دهند.

اتصال شیمیایی مولکولهای دارو

از اتصال شیمیایی داروهای ضد توموری به گروه های سطحی دندریمرها، برای کنترل و آزادسازی زمانمند داروهای متصل شده استفاده می شود. تعداد زیاد گروه های سطحی و چند منظوره بودن ساختار شیمیایی دندریمرها اجازه اتصال داروهای ضد سرطانی مختلف و عامل های تصویربرداری را می دهد. ضمن اینکه هندسه فشرده و کروی دندریمر در محلول حفظ می شود. (شکل)





مولکول های داروی آنگریز درون حفرات (سمت راست) و مولکول های دارویی (قرمز) بر سطح دندریمر (سمت چپ)

اتصال مستقیم دارو به دندریمر

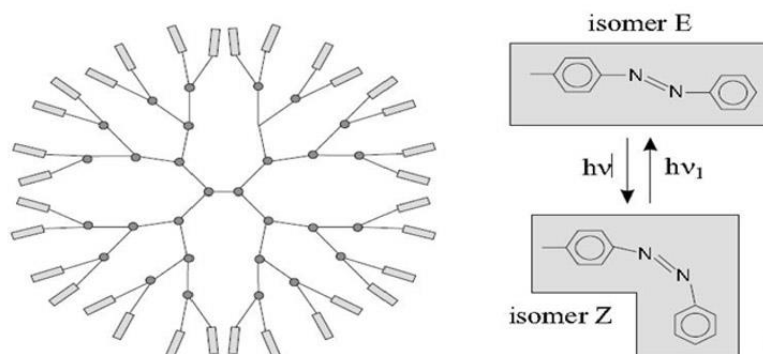
در این روش مولکول های دارو با انواعی از اتصالات توسط گیرنده های موجود در سطح دندریمر گیر می افتند. آزمایشات نشان می دهد که در مورد برخی از مولکول های درمانی مثلبعضی از داروهای ضدسرطان، فرآیند اتصال به دندریمر به طور عمده انحلال پذیری داروی بارگیری شده را افزایش می دهد اما محدودیت در آزادسازی دارو، فعالیت ضدسرطانی رادر شرایط بالینی و آزمایشگاهی، کاهش می دهد. همچنین براساس مطالعات قرار گرفتن مولکول های دارویی ضدسرطان بر سطح دندریمر، پارامتری حیاتی برای ممانعت از بروز سمیت آنها است.

اتصال حساس به pH

اهدافی نظیر تحویل دقیق دارو به سلول سرطانی و آزادسازی داروی ضدسرطان باعث توسعه جفت دندریمر- دارو با اتصالات هیدرولیز شونده شد. این اتصالات برای اینکه واجد فعالیت درمانی مطلوب باشند، می بایست در سیکل درون بدنی دست نخورده باقی مانده و یکباره و به طور درونی به سلول سرطانی وارد شده و داروی متصل شده را آزاد کنند. به نظر می رسد که تشکیل اتصالات حساس به pH در جفت دندریمر- دارو متناسب با معیارهای مورد علاقه است چون در سیکل بدنی (pH ۷,۴) پایدار باقی می ماند. اما در محیط اسیدی مثل اندوزوم ها/ لیزوزوم ها (pH ۵-۶)، هیدرولیز سریع، داروی ضمیمه شده را به درون سلول هدف آزاد می کند. اتصالات حساس به pH، تنها اسیدپتید محفظه اندوزومی سلول را احساس می کنند و قادر به تشخیص سلول های سرطانی از سلول های سالم نیستند. بنابراین با توسعه اتصالات جدید شیمیایی که حساس به علامتهای خاص سرطان مثل آنزیم های درون سلولی هستند، گزینش پذیری بیشتر در آزادسازی داروی به دست می آید. در این حالت داروی ضمیمه شده فقط در پاسخ به آنزیمهایی که تنها توسط سلول های سرطانی ترشح می شوند، آزاد می شود.

اتصال حساس به نور

دندریمرهایی با آنتن های دریافت کننده نور طراحی شده اند. در اینگونه از دندریمرها رنگریزه های جذبی در سطح خارجی قرار دارند و انرژی نور را به سایر رنگریزه های واقع در هسته منتقل می کنند. با دریافت نور توسط گیرنده های نوری دندریمر، این امکان به وجود می آید که حفره آن باز یا بسته شود و لذا داروی گیر افتاده جذب و یا رها شود. نمونه ای از این آنتن های نوری توسط Archut و همکارانش گزارش شد. این دندریمر (پلی پروپیلین ایمین با ۳۲ گروه انتهایی آزو بنزن) بود که حفره هایش بطور فوتوشیمیایی باز می شد (شکل پایین). گروه های آزو بنزن در این دندریمر دست خوش واکنش ایزومریزاسیون نوری برگشت پذیر می شوند. ایزومر E با دریافت نور ۳۱۳ nm به فرم Z تغییر می یابد و با نور ۲۵۴ نانومتری یا گرما مجدداً به ایزومر اولیه یعنی E تبدیل می شود. اینچنین دندریمرهایی می توانند برای eosinY نقش میزبان سویچ شونده با نور را بازی کنند. eosin: پودر کریستالی قرمز با فرمول  $C_{20}H_{12}O_5Br_2$  است که به صورت پودر با نمک سدیم یا پتاسیم، در بیولوژی برای رنگ کردن سلول ها استفاده می شود. این تغییرات فوتوشیمیایی سطح دندریمرها باعث آزادسازی مولکول های میهمان می شوند.



دندریمر با گروه های آزو بنزن انتهایی و و نمونه ای از ایزومر E, Z آزو بنزن

## دندریمرهای دارورسان

اندازه نانومتری دندریمرها به آنها این اجازه را می دهد که از سدهای بیولوژیکی به آسانی عبور کنند. این ویژگی موجب می شود که دندریمرها مولکول های میزبان را درون یا با تشکیل پیوند در سطح خود نگه دارند .

## دندریمرها در دارورسانی پوستی

در دوران اخیر دندریمرها کاربردهایی را در سیستم های دارورسانی پوستی یافته اند. معمولاً داروهای زیست فعال دارای گروه های آبگریز در ساختارشان هستند که موجب کاهش انحلال پذیری در آب شده و از دارورسانی موثر به سلول ها جلوگیری می کنند. در نقطه مقابل دندریمرها قرار می گیرند که به شدت در آب محلول بوده و زیست سازگار هستند و می توانند ویژگی داروها مثل انحلال پذیری را بهبود بخشیده و دارورسانی را به طور موثری انجام دهند. داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs=Nonsteroidal anti-inflammatory drugs) در معالجه روماتیسم و استئوآرتریت های حاد و مزمن بسیار موثر اند ولی با تزریق دهانی NSAIDs، اغلب استفاده بالینی آنها به خاطر اثرات جانبی روده ای و معده ای و کلیوی محدود می شود. دارورسانی پوستی بر این اثرات جانبی غلبه کرده و سطح درمانی خون را مدت زیادی حفظ می کند. از نقایص دارورسانی پوستی، سرعت کم تحویل به خاطر سدهای پوستی است .

داروی کتوپروفن متصل به دندریمرهای PAMAMG5 در مطالعات آزمایشگاهی بر پوست بریده شده موش صحرایی نشان داد که ترشح کتوپروفن از کمپلکس کتوپروفن - دندریمر، ۳/۴ برابر بیشتر از ترشح کتوپروفن معلق در محلول نمکی نرمال است. اثرات ضد دردی داروها در موش بررسی شد. نتایج نشان می دهد که کمپلکس کتوپروفن - دندریمر، درد را طی ۱-۸ ساعت پس از تزریق پوستی کاهش می دهد در حالی که دوز یکسانی از کتوپروفن خالص علائم درد را بین ۴-۶ بعد از تجویز پوستی دارو، کم می کند.

## دارورسانی دندریمرها از طریق دهان

سیستم دهانی دارورسانی به دلایل منافع عمده اش، برای سالهای زیادی به عنوان شیوه ای غالب محسوب می شده چرا که به خوبی مورد پذیرش بیماران قرار می گرفته است. اما انحلال پذیری کم در آب و نفوذ ضعیف در غشاء های روده ای، از جمله نقطه ضعف های این سیستم محسوب می شوند. نفوذ داروی کم محلول ناپروکسین از طریق اپیتلیال مورد بررسی قرار گرفت. پایداری داروی متصل شده به دندریمر PAMAM G۵ در ۵۰٪ کبد هموژنیزه شده و ۸۰٪ پلاسما ی انسان، مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج نشان داد که رابط های لاکتیت استری داروی غیرفعال را با پایداری زیاد در پلاسما و با هیدرولیز آهسته در کبد هموژنیزه شده، نگه می دارند. ممکن است این زوج دارای پتانسیل در رهاسازی کنترل شده باشند. اگر اتصالات دی اتیلن گلیکول استفاده شود، زوج حاصل دارای پایداری شیمیایی بالایی خواهد بود اما به سرعت دارو را در پلاسما و کبد هموژنیزه شده رها می کند. لذا این زوج ها به عنوان نانوحامل موجب افزایش جذب از طریق دهان می شوند .

## دندریمرها در دارورسانی چشمی

توافقی همگانی بر دسترسی زیستی پایین داروهای درون چشمی وجود دارد. این نقیصه به خاطر تخلیه مایع اضافی از طریق مجرای مخاط دماغی و حذف محلول توسط اشک ایجاد می شود. سیستم های ایده ال برای دارورسانی چشمی می بایست استریل، ایزوتونیک، زیست سازگار و زیست دسترس بوده و از چشم خارج نشوند. دندریمرها راه حل مناسبی برای مسائل پیچیده دارورسانی چشمی دارند. در تحقیقات اخیر زمان ماندگاری داروی پیلوکارپین در چشم با استفاده از دندریمرهای PAMAM با گروه های سطحی کربوکسیل یا هیدروکسیل، افزایش یافت.

## دندریمرها در دارورسانی ریوی

از دندریمرها در دارورسانی ریوی هم استفاده شده است. طی یک تحقیق کارایی دندریمرهای PAMAM در افزایش جذب ریوی داروی انوکزپارین مورد بررسی قرار گرفت. نسل های  $G_2$  و  $G_3$  از دندریمرهای PAMAM با بار مثبت به میزان ۴۰٪ جذب انوکزپارین را افزایش می دهند. در حالی که در PAMAM  $G_{2.5}$  که دندریمری با نصف نسل است و شامل گروه های کربوکسیلی با بارهای منفی می شود، این اثر دیده نمی شود.

#### دندریمرها در دارورسانی هدف مند

امروزه شیمی درمانی عمومی سرطان به دلیل اعمال غیرگزینشی داروهای بسیار قوی، کمتر در معالجه تومورها تاثیرگذار است. به کار بردن سیستم های دارورسان برای هدف گیری سلول های تومور، شیوه ای متناوب برای معالجه سرطان محسوب می شود در حالی که شاخص های درمانی را افزایش و مقاومت دارو را کاهش می دهد.

دندریمرها واجد ویژگی های ایده آلی هستند که آنها را برای سیستم های دارورسانی هدفمند مناسب می کند. یکی از موثرترین عاملهای هدفمندسازی که توسط دندریمرها تحویل داده می شود، فولیک اسید است. گیرنده های غشائی فولات، فولات های متصل به پروتئین هستند که به میزان زیادی بر سطوح انواع مختلف سلول های سرطانی ایجاد می شوند. دندریمرهای PAMAM به فولیک اسید برای هدفگیری سلولهای تومور و ایزوتایوسیانات فلوئورسین برای تصویربرداری، متصل می شوند. سپس این دو مولکول به اولیگونوکلئید مکمل، متصل می شوند. این تجمع DNA - دندریمر امکان ترکیب شدن داروهای مختلف با عامل های مختلف هدف گیری و تصویربرداری را بوجود می آورد. در تحقیقی دیگر از فولیک اسید متصل شده به دندریمر به عنوان عامل هدفمندسازی استفاده شد و سپس داروی متوتریگرات به آنها اتصال یافت. این مجموعه به موشی که سیستم ایمنی ناقصی داشت و حامل تومورهای KB انسان بود، تزریق و ارزشیابی شد. بررسی های زیست پراکنش نشان می دهد که درصد دوز تزریقی مخصوصا در سلول های تومور، با استفاده از مجموعه پلیمری هدفدار (با فولیک اسید)، در مقایسه با مجموعه پلیمری بی هدف (بدون فولیک اسید)، بعد از گذشت یک روز سه برابر افزایش می یابد. علاوه بر آن حذف واضح و سریع مجموعه دندریمری در اولین روز پس از تزریق، از طریق کلیه انجام می گیرد.

#### دندریمرها برای رهاسازی کنترل شده دارو

برای افزایش میزان حلالیت در آب از واحدهای پلی اتیلن گلیکول (polyethylene glycol) PEG متصل شده به سطح دندریمر استفاده شد PEG. به دندریمر  $G_3$  PAMAM متصل شد. داروی متوتریگرات در مجموعه تهیه شده کپسوله شد و برای رهاسازی دارو در پاکت دیالیز تحت بررسی قرار گرفت. نتایج به این صورت است که مجموعه PEG - دندریمر با داروی کپسوله شده مزدوج شده و رهاسازی متوتریگرات را در مقایسه با داروی کپسوله نشده طولانی تر می کند.

رهاسازی کنترل شده داروی فلوروبی پروفن با دندریمرهای ۴ (PAMAM  $G_4$ ) با انتهای آمینی محقق می شود. مجموعه دندریمری تهیه شده نشان می دهد که داروی بارگیری شده، رهاسازی اولیه سریع و به دنبال آن رهاسازی آهسته ای دارد.

#### سایر کاربردهای دندریمرها

بیش از پنجاه خانواده از دندریمرها، هر یک با خواص بی نظیر، موجود است و سطوح بیرونی، درونی و هسته آنها می تواند مورد استفاده گوناگونی قرار گیرد. دندریمرها در روش های تشخیصی نیز به کار برده می شوند. شرکت بین المللی Dade روش جدیدی در تست قلب تعریف کرده است. در این روش پروتئین های موجود در نمونه خونی به ایموگلوبولین هایی که توسط دندریمرها به شیشه ثابت شده اند، متصل می شوند. اگر آسیبی در ماهیچه قلب رخ دهد نتایج نشان داده خواهد شد. این روش به طور محسوسی زمان انتظار برای نتایج تست خون را به حدود ۸ دقیقه کاهش می دهد. همین تست وقتی در محلول ایمینوگلوبولین فاقد دندریمر انجام بگیرد، به بیش از ۴۰ دقیقه زمان نیاز دارد. علاوه بر این ویژگی جفت شدن دندریمر و آنتی بادی، دقت و حساسیت تست را بهتر می کند. دندریمرها می توانند به عنوان عاملی پوششی جهت محافظت یا تحویل دارو به ناحیه ای خاص در

بدن یا به عنوان ماشین زمانمند آزادسازدارو برای عامل‌های فعال بیولوژیکی مورد استفاده قرار گیرند. ۵ Fluorouracil (۵FU) فعالیت ضدتوموری مناسبی دارد اما بسیار سمی است. دندریمرهای استیله شده PAMAM، موجب آزادسازی آهسته ۵FU و کاهش سمیت آن می‌شوند. به نظر می‌رسد که این دندریمرها حامل‌های مفیدی برای داروهای ضد سرطان باشند. دندریمرها در مطالعات پیش‌کلینیکی به عنوان عامل متمایز کننده برای تصویربرداری تشدید مغناطیس هسته (MRI) تست شده‌اند. افزودن عامل متمایز کننده مثل کاتیون‌های فلزی پارامغناطیس، حساسیت و ویژه بودن روش را بهتر می‌کند. بحث و نتیجه‌گیری

از وقتی که اولین دندریمر سنتز شد علاقه روزافزونی در شیمی دندریمرها ایجاد شده است. پیشرفت در پلیمریاسیون کنترل شده و تکنیک‌های سنتزی منجر به توسعه ساختارهای به خوبی کنترل شده دندریمری با تعداد زیادی از گروه‌های سطحی شده است. به طور کلی دندریمرها می‌توانند حامل مواد دارویی و یا مولکول‌های زیستی بر روی سطح و یا درون حفره‌هایشان باشند. دندریمرها دارای این خاصیت هستند که مولکولهای میهمان خود را در بافت هدف و به صورت کنترل شده آزاد کنند، که این فرایندها در مجموع می‌تواند منجر به کاهش مصرف دارو و بعضاً آثار مخرب آن شود. هرچند که دارورسان‌های دندریمری در مراحل ابتدایی به سر می‌برند اما خصایصی دارند که آنها را بسیار جذاب می‌کند. ویژگی‌های قابل کنترل در دندریمرها مثل اندازه، شکل، طول شاخه و خصوصیات سطحی این اجازه را می‌دهد که دندریمرها را برای هر خواسته‌ای اصلاح کرد و آنها را به شکل حامل‌هایی ایده‌آل برای بسیاری از کاربردها در آورد. در این مقاله به انواع دندریمرها و کاربردهای آنها به عنوان سیستم‌های دارورسان پرداخته شد.

#### ۴-۱-۶ نانو ذرات مغناطیسی در دارو رسانی هدفمند

نانوذرات مغناطیسی یکی از مهمترین و پرکاربردترین انواع نانومواد می‌باشند که ویژگی‌های منحصر به فردشان موجب ایجاد کارایی‌های خاص آنها نسبت به سایر نانو ساختارها می‌شود. این ذرات در شاخه‌های مختلف قابل کاربردهستند. اما نقش آنها در زیست - پزشکی به ویژه در زمینه دارورسانی قابل توجه است به آن جهت که مغناطیس ذاتی آنها بسیاری از کارها از جمله هدف یابی را تسهیل می‌کند که این خود در دارورسانی بسیار مهم و ضروری می‌باشد. در مقاله حاضر سعی شده است اطلاعات کلی پیرامون نانو ذرات مغناطیسی و ویژگی‌های ذرات در کاربری‌های زیست - پزشکی داده شود و در ادامه به طور خاص بر روی ویژگی‌های این ذرات در دارورسانی توجه شده است و کاربردهای مختلف آنها مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین اهمیت پوشش دار کردن نانو ذرات مغناطیسی به عنوان یک نیاز اساسی برای کاربردهای پزشکی، اشاره شده است. در ادامه، نحوه ی بارگذاری دارو در نانو ذرات مغناطیسی، ورود ذرات به بدن، هدف یابی و آزادسازی دارو بحث شده است و در نهایت بحث مختصری در ارتباط با فارموکینتیک داروها و سمیت آنها در بدن ارائه شده است.

#### مقدمه

سیستم‌های دارورسانی بر پایه فناوری نانو به سبب تغییر فارموکینتیک دارو، افزایش مدت زمان حضور دارو در جریان خون، کاهش سمیت و افزایش نیمه عمر دارو موجب بهبود چشمگیر در درمان‌های دارویی شده‌اند. تمام این ویژگی‌ها از انتقال هدفمند دارو میسر می‌شود که در این بین نقش نانو ذرات مغناطیسی (MNP= Magnetic nanoparticles) به عنوان حامل‌های دارورسانی به خاطر داشتن ویژگی‌های منحصر به فرد علاوه بر ویژگی‌های معمول در سایر نانومواد پررنگ تر است. نانو ذرات مغناطیسی که بخش بزرگی از نانومواد را به خود اختصاص می‌دهند پتانسیل انقلاب در بخش تشخیص و درمان‌های کلینیکی به سبب خواص منحصر به فرد از جمله مومنتوم تشدید شده مغناطیسی و سوپر پارامغناطیسی و قدرت برهم کنش‌های زیستی در سطوح سلولی و ملکولی را دارا می‌باشند.

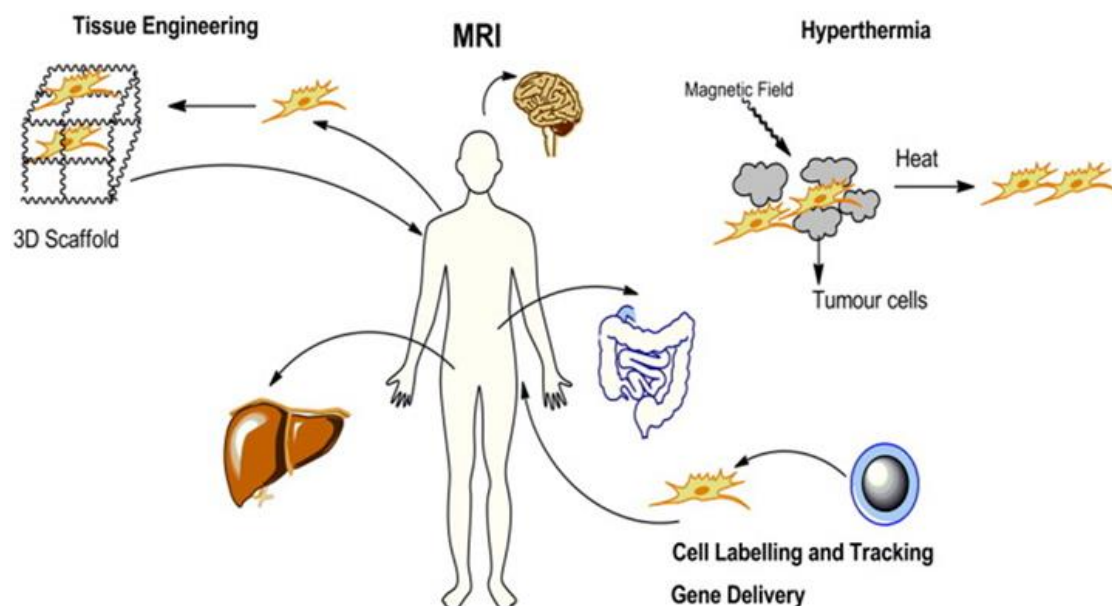
استفاده پزشکی از پودرهای مغناطیسی به دوران یونان باستان و روم برمیگردد، ولی به شکل اصولی و تحقیقاتی از سال ۱۹۷۰ در علوم بیولوژی و پزشکی استفاده شد و پیش بینی می شود این ذرات در آینده نقش چشمگیری در رفع احتیاجات حیطه سلامت بشریت خواهند داشت. MNP ها با تکیه بر فناوری نانو محدوده گسترده ای از کاربردهای تشخیصی و درمانی در بیماری هایی از جمله سرطان، بیماری های قلبی و عصبی را تسهیل کرده اند. نانوذرات مغناطیسی به فراوانی در تحویل هدفمند عوامل درمانی استفاده می شود و بر اساس هدف یابی دارویی مغناطیسی (MDT= Magnetic drug targeting) که شامل تمایل قوی بین لیگاند و گیرنده می باشد یا از طریق جذب مغناطیسی بافت خاص عمل می کنند. MNP ها به سبب امکان کنترل از راه دور عوامل درمانی در انتقال ذرات به بافت مورد نظر بسیار قابل توجه هستند، و به همین سبب آنها را حامل های هدفمند مغناطیسی می نامند. (MTC= magnetic targeted carriers). خواص منحصر به فرد این نوع از نانوذرات شامل سوپر پارامغناطیسی، فوق اشباعیت و پذیرفتاری مغناطیسی می باشد که از خصوصیات مغناطیسی ذاتی آنها منشا می گیرد. از سویی دیگر با استفاده از پوشش های سطحی مختلف می توان خواص زیست - پزشکی مطلوب و پایداری را برای این ذرات ایجاد کرد و از اثرات پارتنیکوتیک و سمیت نانوذرات مغناطیسی ناشی از برهم کنش های آنها با سلول یا پروتئین های بیولوژیکی ممانعت کرد که منجر به افزایش زیست سازگاری نانوذرات مغناطیسی می شود.

از کاربرد های نانوذرات مغناطیسی در پزشکی می توان به موارد زیر اشاره کرد:

- انتقال هدفمند ترکیب مورد نظر از جمله ژن، دارو، سلول بنیادی، پروتئین و آنتی بادی به بافت و سلول هدف.
- تصویر برداری بر پایه رزونانس مغناطیسی.
- درمان سرطان با روش های پرتومی.
- جداسازی سلول ها و ماکرومولکول ها و تخلیص سلولی.
- کاربرد در زیست حسگر ها

• امکان ردیابی ذرات در شرایط برون تن (in vitro) و درون تن (in vivo) از طریق تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI)

• آزمایش های ایمونوسیتو شیمیایی



کاربرد های نانو ذرات مغناطیسی در زیست - پزشکی



## ذرات مغناطیسی

ذرات مغناطیسی مواد فاز جامد پاسخ دهنده به مغناطیس هستند که می توانند به شکل نانوذره منفرد یا تجمعی از ذرات میکرو و نانو باشند. هر کدام از انواع نانوذرات در زمینه خاصی استفاده می شوند. ترکیب، سایز و مسیر سنتز نانو ذرات مغناطیسی با توجه به نوع کاربری آنها متفاوت است اما ذرات سوپر پارامغناطیس، فرو و فری برای انواع کاربردهای دارورسانی قابل استفاده هستند. اینگونه مواد به دلیل گشتاور مغناطیسی واحد شبکه و ساختار دمن ها شدیداً از میدان مغناطیسی خارجی متاثر می شوند به نحوی که در غیاب میدان مغناطیسی خارجی به صورت یک ذره غیر فعال عمل می کنند.

تک دمن بودن و سوپر پارامغناطیسی از ویژگی های نانوذرات مغناطیسی هستند که منشأ بسیاری از خواص منحصر به

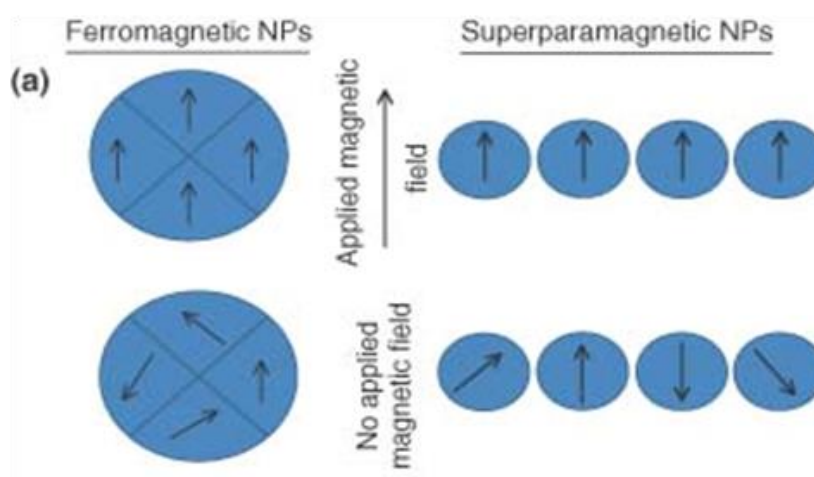
فردشان می باشد.

### ذرات تک دامنه (دمن)

دیواره های دمن دارای یک پهنای مشخصی هستند و گروهی از اسپین های هم جهت را که به شکل هماهنگ عمل می کنند در قالب یک ناحیه (دمن) جدا می کنند. شکل گیری و پایداری دمن ها با مصرف انرژی همراه است. وقتی اندازه ذره به قطر بحرانی کاهش می یابد ذرات تک دامنه تشکیل می شوند که تشکیل دیواره در این شرایط از نظر انرژی مناسب نیست. مطمئناً درک و کنترل خواص مغناطیسی نانوذرات، مکانیسم خواص مغناطیسی مواد و طراحی و کنترل آن را روشن خواهد ساخت. نانوذرات مغناطیسی، به دلیل کاهش حوزه های مغناطیسی و در نتیجه ایجاد خاصیت سوپر پارامغناطیس آینده ی درخشانی دارند.

### سوپر پارامغناطیسی

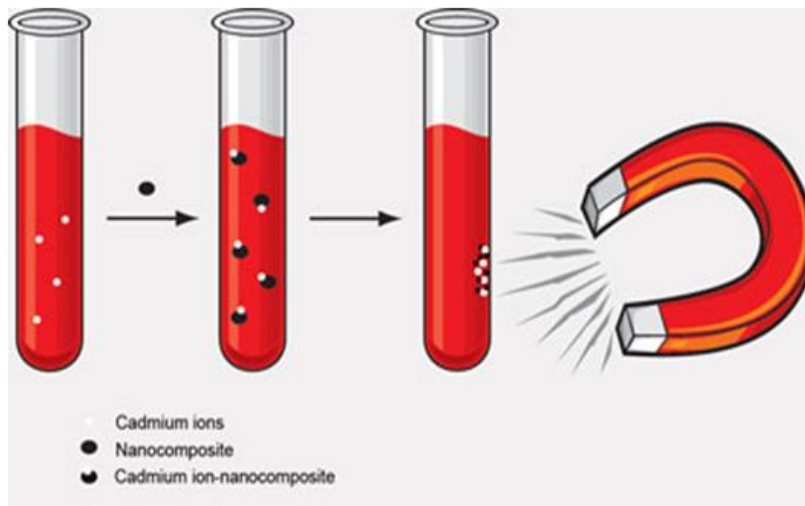
خواص سوپر پارامغناطیس نانو ذرات مستقیماً تحت تاثیر آنیزوتروپی مغناطیسی نانوذرات است. هنگامی که ممان مغناطیسی نانو ذرات در جهت محور آسان بلور است، مقدار انرژی آنیزوتروپی مغناطیسی (EA) کمینه می شود. در نانوذرات مغناطیسی کروی، آنیزوتروپی بلور مغناطیسی برابر با آنیزوتروپی مغناطیسی کل است. این آنیزوتروپی به عنوان سدی برای تغییر جهت مغناطیسی است. هنگامی که اندازه نانوذرات تا حد آستانه ای کاهش می یابد، EA برابر با انرژی فعال سازی گرمایی (KBT) می شود. با وجود سد انرژی آنیزوتروپی کوچک، جهت مغناطیسی نانوذرات به راحتی توسط انرژی فعال سازی گرمایی و یا میدان مغناطیسی خارجی تغییر می کند. اگر انرژی گرمایی بیشتر از EA باشد، تمام جهات و ممان مغناطیسی در جهات کاتوره ای قرار می گیرند. اساساً رفتار کلی نانوذرات مغناطیسی مانند اتم های سوپر پارامغناطیس است. اگرچه نانوذرات هنوز خاصیت مغناطیسی کمی دارند هر ذره مانند یک اتم پارامغناطیس عمل می کند، اما ممان مغناطیسی بزرگی دارد. چنین رفتاری، سوپر پارامغناطیس نامیده می شود (شکل). در ماده ی سوپر پارامغناطیس، جهت مغناطیسی نانوذرات به جای جهت خاصی، سریعاً در حال تغییر است. دمایی که سد انرژی آنیزوتروپی مغناطیسی نانوذرات همیشه بر انرژی فعال سازی گرمایی غلبه می کند، دمای بلو که نامیده می شود.



## ساختار مواد سوپر پارامغناطیس

## اثر میدان مغناطیسی بر ذرات مغناطیسی

ذرات مغناطیسی تحت یک میدان مغناطیسی خارجی می چرخند و به منظور جابجایی ذرات در یک جهت خاص از فضا باید از یک میدان ناهمگن استفاده شود (شکل). اثر نیروی مغناطیسی بر روی این ذرات در یک سوسپانسیون مایع با مغناطش ذرات، چگالی جریان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی متناسب است.



## اثر میدان خارجی بر ذرات مغناطیسی

## فروفلوئید (سیال مغناطیسی)

نانو ذرات مغناطیسی در یک مایع مناسب پایدار می شوند این ترکیب از الگومره شدن ذرات ممانعت می کند و یک محلول کلوییدی را تشکیل می دهد که به آن فروفلوئید گویند. در روش های قدیمی تر از تخریب ذرات بزرگ در محلول آلی مناسب در جهت تهیه فروفلوئید ها بهره می بردند ولی اخیرا از روشهای سنتز شیمیای استفاده می کنند.

به منظور به دست آوردن یک ترکیب فروفلوئید پایدار در محیط فیزیولوژیک با pH طبیعی و قدرت یونی متناسب، سطح ذرات باید عملکردی (عامل دار) شوند. این ذرات با دکستران، آلبومین یا پلیمر های سنتزی مثل متاکریلات پوشش داده می شوند.

## ویژگی های نانو ذرات مغناطیسی برای مصارف پزشکی

- MNP ها باید ساختار کریستالی داشته باشند و هر ذره تنها یک دمن داشته باشد.
- توزیع اندازه نانو ذرات تا حد ممکن باریک باشد و دارای توزیع هم سایز باشند.
- تمام نانو ذرات در یک نمونه خاص باید هم شکل باشند. به طور غالب از نانو ذرات کروی استفاده می کنند. البته از ساختار های پیچیده تر مثل نانوسیم ها و نانوتیوپها نیز بهره می برند.

• پایداری و زیست سازگاری: یکی از ضروریات برای کاربردهای زیست پزشکی می باشد و با استفاده از ساختارهای پوسته - هسته (core-shell) قابل دست یابی است که شامل یک هسته اکسید فلزی یا فلزی می باشد که در پوششی از پلیمر یا مواد غیر آلی قرار گرفته است که به ذرات زیست سازگاری داده و یا امکان اتصال به بیوملکول ها را فراهم می آورد.

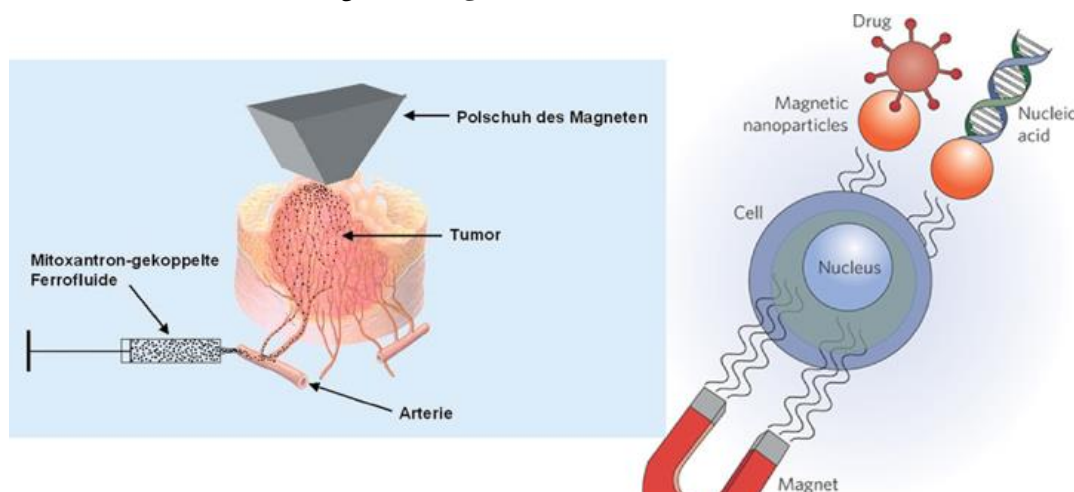
• اندازه کوچک و سایز هیدرودینامیک: داشتن اندازه کوچکتر از ۵۰ نانومتریکی دیگر از ویژگی های مورد نظر در این زمینه می باشد. به این دلیل که انتشار را تسهیل می کند و ذرات را از برداشته شدن توسط سیستم رتیلولاندوتلیال بدن (RES) در امان می دارد.

## مزایای نانو ذرات مغناطیسی برای مصارف پزشکی

## اندازه

اندازه آنها در محدوده یک سلول کوچک (۱۰ تا ۱۰۰ میکرون)، ویروس (۲۰ تا ۴۵ نانومتر)، پروتئین (۵ تا ۵۰ نانومتر) یا ژن (با پهنا ۲ نانومتر و طول ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر) می تواند باشد بنابراین امکان نزدیک شدن و یا وارد شدن به ساختارهای زیستی را ممکن می سازد و چنانچه ذرات با ملکول های بیولوژیکی مناسب پوشانده شوند توانایی برهم کنش با این ساختارها را پیدا میکنند و یا به آنها متصل می شوند. به همین دلیل یک تکنیک قابل کنترل و دقیق در نشاندار کردن ساختارهای زیستی می باشد. قابلیت کنترل از راه دور

نانوذرات مغناطیسی بواسطه گرادیان میدان مغناطیسی خارجی که همراه با نفوذپذیری ذاتی میدان مغناطیسی در داخل بافت های انسانی است قابل دستکاری و کنترل می باشند. این عملکرد و کنترل از راه دور در انتقال و تجمع نانو ذرات مغناطیسی، نشاندار کردن اختصاصی ساختارهای زیستی و به طور خاص در انتقال دارو های ضد سرطان به بافت توموری هدف استفاده می شود (شکل).



هدایت نانو ذرات موجود در بدن با اعمال میدان مغناطیسی خارجی

#### واکنش رزونانسی به تغییرات میدان

این ذرات می توانند به صورت رزونانسی به تغییرات وابسته به زمان میدان پاسخ دهند و امکان انتقال انرژی از میدان تهیج شده به نانو ذرات را فراهم کنند. و به این سبب نانو ذرات می توانند منجر به افزایش دما شده که از این خاصیت در هایپر ترمی برای درمان و یا به عنوان عوامل تقویت کننده شیمی درمانی و رادیو درمانی استفاده می شود.

#### مشخصات ذرات مغناطیسی در کاربردهای پزشکی

##### جنس ذرات

جنس ذرات مغناطیسی که به طور غالب استفاده می شوند شامل فریت ها با ترکیب عمومی  $(MFe_2O_4)$  که M می تواند یک کاتیون دو ظرفیتی مثل  $Ni, Co, Mg$  و یا  $Zn$  باشد، مگنتیت  $(Fe_3O_4)$  و مگهمیت  $(Fe_2O_3)$  می باشد و نمونه هسته های جدید شامل آهن، کبالت و نیکل است.

##### آهن اکسید

در مصارف پزشکی عموماً به دو شکل مگنت های سوپرپارامغناطیس مگنتیت  $(Fe_3O_4)$  و مگهمیت  $(Fe_2O_3)$  به کار میروند.

اندازه ذرات غالباً در محدوده ۳۰-۳ نانومتر و توزیع اندازه حدود ۲۰-۱۰٪ و قابلیت پراکندگی در آب را دارند. برای استفاده از این ذرات در کاربردهای زیست پزشکی قابلیت انحلال در آب ضروری می باشد. با جایگزینی آهن موجود در ساختارهای مگنتیت و مگهمیت با کبالت و نیکل خواص مغناطیسی تغییر می کند.

##### ذرات بر پایه کبالت

این ذرات با میدان برهم کنش های قویتری دارند مشکل این نانوذرات، سمیت ناشی از نشت کبالت می باشد که با کپسوله کردن غیرآلی کبالت مثلاً با سیلیکا تا حدی بهبود داده می شود.

ذرات مغناطیسی بر پایه آهن

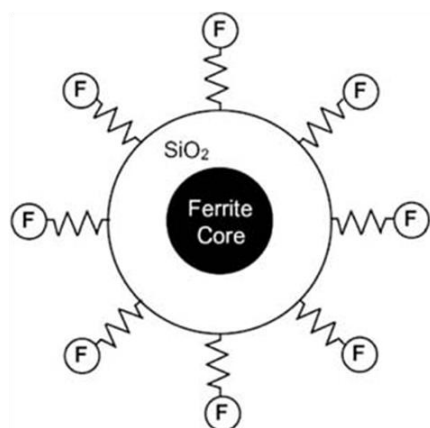
مشکل عمده استفاده از این ذرات در کاربردهای پزشکی مشکل حساسیت بالای آنها به اکسیداسیون می باشد که برای حل مشکل از پوشش یا آلیاژی مثل پلاتین، کبالت و کربن استفاده می کنند.

شکل ذرات

ذرات مغناطیسی در مصارف پزشکی به دو شکل اصلی موجود هستند:

ساختار پوسته - هسته (core-shell): به صورت هسته فلزی که با مواد زیست سازگار پوشیده شده اند که به خاطر آماده

سازی راحت تر و کنترل بهتر بیشتر مورد توجه هستند. (شکل)

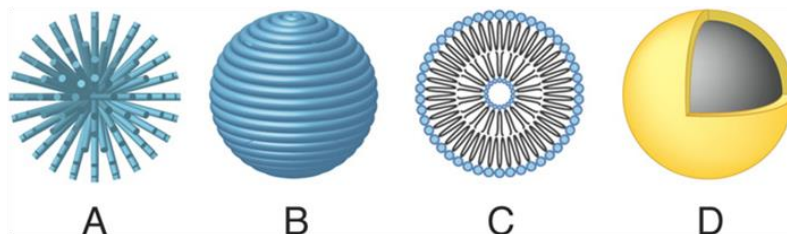


نمونه core-shell از هسته فلزی که با سیلیکا یا پلیمرهایی مثل PVA و یا دکستران پوشیده شده اند.

یک نوع از MNP که دارای ساختار core-shell می باشند در آن هسته آهن اکسید مغناطیسی به شکل مگنتیت ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) و یا مگهمیت ( $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) است و ساختار پوسته از موادی مثل سیلیکا، دکستران، PVA یا فلزاتی مثل طلا که امکان اتصال گروه های عملکردی بوسیله رابط (cross-linker) را فراهم می کند. این چنین ذراتی با استفاده از سورفاکتانت های یونی و غیر یونی و یا از طریق کپسوله کردن در داخل ساختارهایی مثل قفس های کربنی یا پروتئین های فریتین سنتز می شود و در نهایت بوسیله اتصال گروه های کربوکسیل، آمین، بیوتین، استرپتوئیدین، آنتی بادی و ... عامل دار می شود.

ذرات جایگذاری شده در پلیمر متخلخل: به شکل پلیمر های متخلخل زیست سازگار است که نانوذرات مغناطیسی در

آنها جایگذاری شده اند. مزایای این روش در تولید ذرات با توزیع اندازه نسبتاً باریک و مورفولوژی کروی و مشخص می باشد [۴] و ذرات core-shell می توانند عامل دار شوند، امکان اتصال دارو و یا ژن را فراهم کند و یا در ماتریکس تجزیه پذیر جایگزین شوند.



ساختارهای (MNP): A, B که در پوشش پلیمری کاملاً کپسوله شده است C کپسوله شده لیپوزومی D - ساختار

MNP با ساختار پوسته - هسته

نانوذرات مغناطیسی یکی از مهمترین و پرکاربردترین انواع نانومواد می باشند که ویژگی های منحصر به فردشان موجب

ایجاد کارایی های خاص آنها نسبت به سایر نانو ساختارها می شود. این ذرات در شاخه های مختلف قابل کاربرد هستند. اما نقش آنها

در زیست - پزشکی به ویژه در زمینه دارورسانی قابل توجه است به آن جهت که مغناطیس ذاتی آنها بسیاری از کارها از جمله هدف یابی را تسهیل می کند که این خود در دارورسانی بسیار مهم و ضروری می باشد.

در مقاله های حاضر سعی شده است اطلاعات کلی پیرامون نانو ذرات مغناطیسی و ویژگی های ذرات در کاربری های زیست - پزشکی داده شود و در ادامه به طور خاص بر روی ویژگی های این ذرات در دارورسانی توجه شده است و کاربردهای مختلف آنها مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین اهمیت پوشش دار کردن نانو ذرات مغناطیسی به عنوان یک نیاز اساسی برای کاربردهای پزشکی، اشاره شده است. در ادامه، نحوه ی بارگذاری دارو در نانوذرات مغناطیسی، ورود ذرات به بدن، هدف یابی و آزادسازی دارو بحث شده است و در نهایت بحث مختصری در ارتباط با فارموکینتیک داروها و سمیت آنها در بدن ارائه شده است.

#### پارامترهای موثر در طراحی نانوذره مغناطیسی

طراحی و سنتز نانو ذرات نیازمند دانستن اصولی از طبیعت نانوساختارهاست. این ذرات به عنوان یک دارویی که به طرف بافت خاصی حرکت می کنند و ضروری برای بیمار ندارند و یا به عنوان عوامل کنتراست در تصویر برداری های پزشکی استفاده می شوند. در این بخش موانع فیزیولوژیکی که MNP ها با آنها مواجه هستند و تغییرات فیزیکی که برای بهبود عملکرد MNP ها در شرایط درون تن اعمال می شود و پارامترهای مهم فیزیکی و فیزیولوژیکی در طراحی نانوذرات با کاربردهای زیستی را بررسی می کنیم.

#### موانع فیزیولوژیکی

#### موانع خارج سلولی

• یکی از موانع سیستم ایمنی بدن است که در مقابل عوامل بیگانه که تزریق شده اند قرار می گیرد و از رسیدن آنها به محل مورد نظر ممانعت می کنند و یا موجب تغییر خواص فیزیکی ذرات می شود.

• نانو ذرات وقتی وارد خون می شوند قدرت یونی بالا و هتروژنیستی محلول موجب تجمع نانوذرات در خون می شود که در نهایت موجب تغییر خواص مغناطیسی و توقف آنها می شود.

• نانوذرات به شکل غیر اختصاصی با پروتئین های پلاسما بر هم کنش دارند که ممکن است موجب برانگیختگی سیستم ایمنی شود و یا با ماتریکس خارج سلولی و سطح سلول که در سرم خونی موجود است برهم کنشی غیر اختصاصی داشته باشد که علی الخصوص برای MNP ها امکان اتصال زود رس به سلول های دیگر قبل از رسیدن به بافت هدف وجود دارد.

• علاوه بر موارد مذکور در شرایط محیطی عروق، نانوذرات با محدودیت هایی از جمله تناسب اندازه ذره با آناتومی بافت هدف مواجه هستند. این محدودیت در هدف یابی به اندام هایی مثل مغز و کلیه چشمگیر تر است به عنوان نمونه در مغز، سلول های اندوتلیال و استروسیت میزان پینوسیتوز را محدود می کنند و اتصال محکم بین سلول ها در سد خونی - مغزی ایجاد مانع می کند و فقط به ذرات با اندازه کوچک و خواص فیزیکی شیمیایی متناسب اجازه عبور از سد خونی - مغزی داده می شود.

#### موانع داخل سلولی

• موانع بیولوژیکی فقط به فضای خارج سلولی محدود نمی شوند بلکه موانع داخل سلولی نیز به عنوان سدی در رسیدن ذرات حامل دارو مطرح می باشند. در همه نانو ذرات وقتی به غشا هدف متصل می شوند به طور معمول توسط اندوسیتوز وابسته به لیگاند برداشته می شوند و در داخل سلول بوسیله بر هم کنش های اسیدفیکاسیون در محفظه اندوزومال از حامل جدا می شوند که البته بیشتر این اندوزوم ها به سمت لیزوزوم حرکت می کنند. پس یکی از مشکلات داخل سلولی فرار از تجزیه لیزوزومی و اندوزومی می باشد. بسیاری از عوامل درمانی از جمله DNA، SiRNA که به تجزیه لیزوزومی حساس هستند، با تسهیل فرایند گریز از اندوزوم از رسیدن به لیزوزوم در امان می مانند.



• مسئله درون سلولی دیگر، قدرت شکافت موانع بیولوژیکی به عنوان مثال شکافت غشا هسته در موارد ژن رسانی می باشد. از دیگر فاکتور های مهم فیزیولوژیکی برای طراحی نانوذرات عمق بافت هدف، میزان و سرعت جریان خون در بافت هدف، منابع عروقی، وزن بدن، مسیر تزریق، فاصله از منبع میدان و حجم تومور می باشد. عدم توجه به این فاکتور ها در هنگام طراحی نانوذرات مشکلات عظیمی در انتقال و شبیه سازی این فناوری از حیوان به نمونه های کلینیکی به همراه دارد.

#### پارامتر های فیزیکی

پارامتر های فیزیکی شامل خصوصیات مغناطیسی و اندازه ذرات حامل، قدرت و گرادیان میدان، هندسه میدان و ظرفیت انتقال ژن و دارو می باشد.

هدف یابی مغناطیسی بر پایه جذب MNP به سمت یک میدان مغناطیسی خارجی می باشد. در صورت وجود گرادیان مغناطیسی مناسب، نیروی جابجایی روی مجموعه دارو/ذره اعمال شده و منجر به حرکت ذره به سمت بافت هدف می شود. با کاهش قدرت میدان، توانایی هدایت نانوذره به بافت هدف کاهش می یابد به همین دلیل با افزایش ثابت میدان مغناطیسی در نمونه های انسانی، هدف یابی از حیوانات کوچک به انسان مشکل شده است.

به طور کلی تحقیقات نشان می دهد که هدف یابی میدان مغناطیسی برای بافت های نزدیک به سطح و دارای جریان خون آهسته موثرتر است.

پوشش دار کردن نانوذرات مغناطیسی

مزایای پوشش دار کردن نانوذرات

تغییر سطحی نانوذرات مغناطیسی دارای مزایای بسیاری است:

• پوشاندن سطح MNP با ملکول های آلی و غیر آلی موجب افزایش نیمه عمر با تعویق انداختن پاکسازی (clearance) می شوند. سیستم رتیکولاند و تلپال در کبد، طحال و مغز استخوان فعال است و بسته به اندازه ذرات منجر به کلیرانس آنها می شود. نانوذرات مغناطیسی بدون پوشش به سرعت توسط سلول های فاگوسیتی تک هسته ای (مونونوکلئیر) حذف می شوند. پوشش دادن، هیدروفوبیسیته سطح، بار سطحی و PH این ذرات را تحت الشعاع قرار می دهد و به این وسیله پاکسازی ذرات را به تعویق می اندازد.

• ایجاد پوشش آلی و غیر آلی در سطح نانوذرات از اپسونیزاسیون ذرات توسط ماکروفاژها جلوگیری می کند و از این طریق مدت زمان حضور نانوذره افزایش می یابد.

• تغییرات سطحی امکان اتصال بیوملکول ها را فراهم می کند. به این معنی که اتصال کوالانت ملکول های خاص مانند آنتی بادی، پروتئین و لیگاند مختص بافت مورد نظر را فراهم می کند و موجب اتصال اختصاصی به بافت مورد نظر می شود.

• تغییر خواص سطحی باعث کنترل رهایش دارو می شود که با استفاده از پوشش های پلیمری حساس به PH و دما انجام می شود.

• کپسوله کردن MNP در لیپوزوم امکان رساندن همزمان چندین دارو را به بافت هدف فراهم می کند.

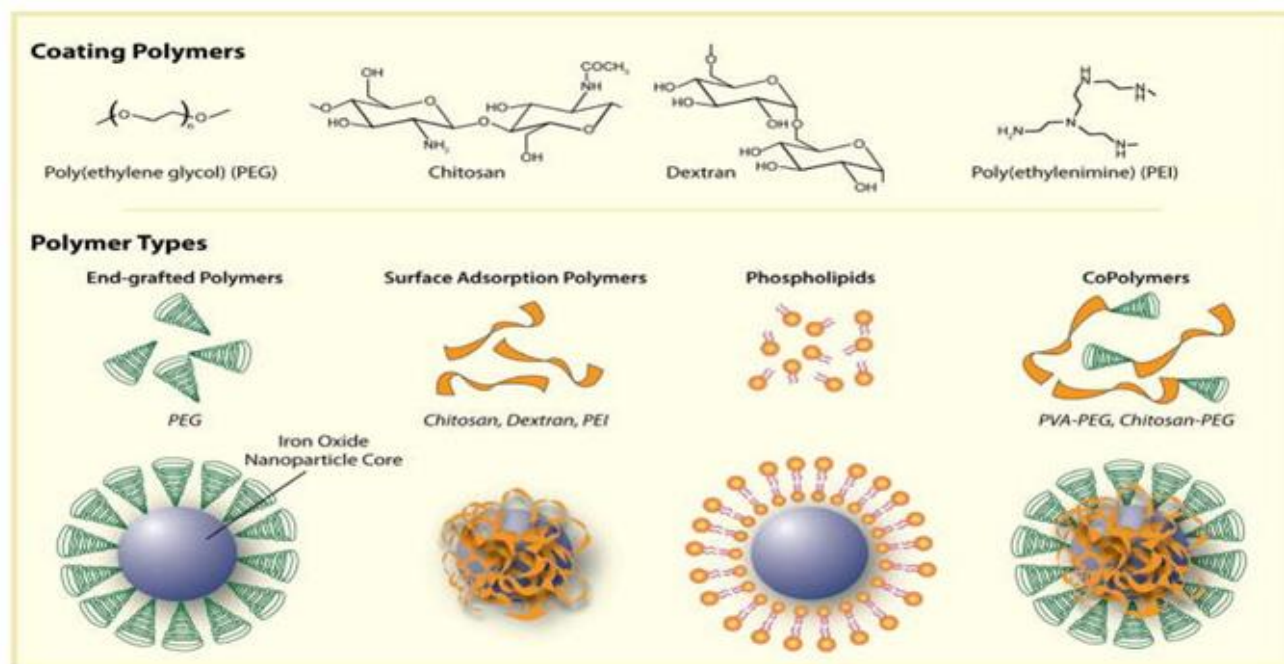
انواع پلیمرها با استفاده بیشتر

پلیمرهایی زیست تخریب پذیر که به طور غالب برای پوشش دادن نانوذرات مغناطیسی در دارورسانی و رهایش کنترل شده

مواد شیمی درمانی استفاده می شوند شامل موارد ذیل می باشد. (شکل)

- (Poly(ethylene glycol) (PEG
- (Poly(D,L-lactide
- (Poly(lactic acid
- (Poly(D,L-glycolide

- (Poly(lactide-co-glycolide)
- (Poly(cyanoacrylate)، کیتوزان، آلژینات و ژلاتین



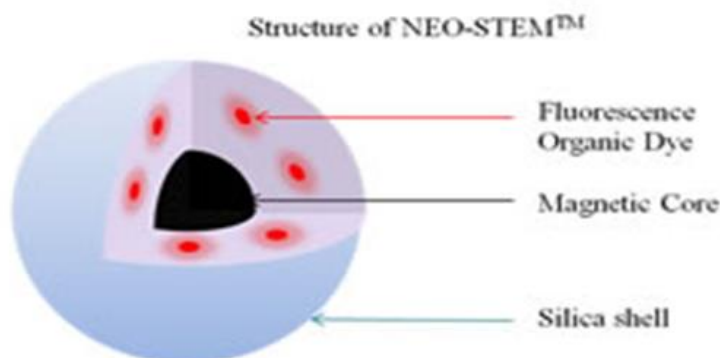
انواع پلیمر های پوشاننده

## پلی اتیلن گلیکول

یکی از پرکاربردترین پلیمر هایی که در این زمینه استفاده می شود PEG است. این پلیمر بطور خاص عملکرد سیستم رتیکولاندوتلیال را به تاخیر می اندازد، سمیت کمی دارد و به دلیل ایمنوژنیستی پایین به صورت دست نخورده از کلیه ها و یا مدفوع دفع می شود. از طرف دیگر پیدا کردن بافت هدف توسط نانوذره را تسهیل می کند و با افزایش نفوذ نانوذره و اثرات نگه دارنده موجب افزایش زمان حضور دارو در جریان خون و بدن می شود. این مزایا استفاده از PEG به عنوان پوشش نانو ذره مغناطیسی را مطلوب کرده است.

پوشش  $\text{SiO}_2$ 

نقطه ایزوالکتریک  $\text{SiO}_2$  حدود ۲-۳ می باشد، بنابراین این ذرات در خون بار منفی دارند که منجر به دافعه الکتروستاتیکی بین ذرات شده و از تجمع آنها جلوگیری می کند. از طرف دیگر Si و سایر مواد غیر الی میکرونی در مقابل گرما مقاوم هستند و نیز تخلخل سیلیکا باعث بهبود کپسوله کردن دارو می شوند و در غلظت های بالاتر ترشح دارو در بافت هدف به سادگی رخ می دهد. هم چنین موجب پایداری نانو ذره در شرایط pH ضعیف و غلظت بالای نمک می شود. شکل ۸ یک MNP پوشش داده شده با سیلیکون را نشان می دهد.



ساختار MNP با پوشش سیلیکون همراه با رنگ های آلی فلورسنتی

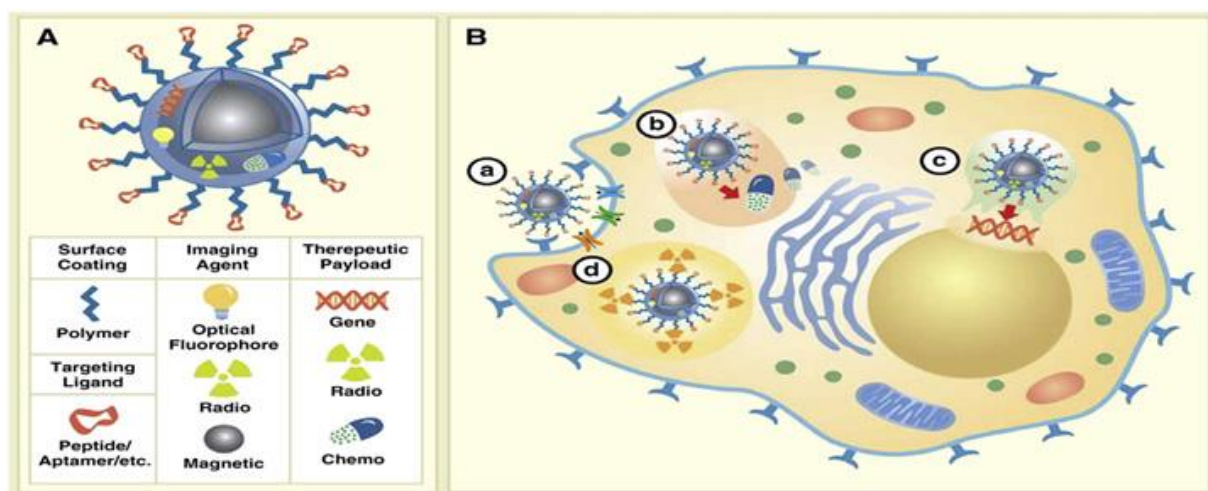
## مراحل فعالیت حامل های مغناطیسی

### بارگذاری دارو

اتصال دارو از روش کوالانسی - با قابلیت شکافت و اتصال مجدد و یا از طریق روش های فیزیکی از جمله برهم کنش های هیدروفوبیک می باشد که این برهم کنش ها اختصاصیت در دارورسانی را افزایش می دهند.

طراحی مناسب نانوذرات وقتی با داروی خاصی بارگذاری می شوند می توانند به عنوان سیستم دارو رسانی مطلوب به کار گرفته شوند، این امر موجب کاهش برهم کنش های غیر اختصاصی سلولی، کنترل ترشح عامل درمانی، قابلیت پذیرش تنوع در دارو های بارگذاری شده و یا استفاده از نانوذرات در تصویربرداری و ردیابی سلولی رامنکن می سازد. نانوذرات حامل دارو نیز همچون نانوذرات توسعه یافته در امور تصویربرداری نیاز به طراحی دقیق فیزیکوشیمیایی برای هدف یابی دارند. در مرحله نخست نانوذرات باید قادر به حفاظت از مقدار چشمگیری از دارو باشند که عموماً بوسیله نوع پوشش و روش بارگذاری مشخص می شود. در بخش دوم می توان برای غلبه بر مقاومت های دارویی سلولی از داروهای چند گانه بارگذاری شده استفاده کرد که البته نیاز به طراحی دقیق بر روی نانو ذرات در جهت تجمع عوامل درمانی متفاوت دارد. و سوم اینکه ترشح عامل درمانی و میزان احتباس عامل بارگذاری شده به منظور اثر درمانی مطلوب باید متعادل شده باشد. عموماً آزادسازی دارو در پاسخ به چرخه سلولی در یک زمان بهینه آغاز می شود و می توان غلظت و مدت زمان ترشح دارو بعد از برداشت درون سلولی را تعیین کرد.

MNP های درمانی و یا تصویر برداری با عملکردی چند گانه برای درمان سرطان طراحی شده اند (شکل). MNP هایی که با این کاربردهای دو گانه توسعه یافته اند، لیگاند های هدف یابی را بر پلیمر پوشاننده سطح نانو ذره مثل PEG قرار می دهند که این عوامل می توانند نشانگر های چند گانه (نوری، رادیویی و مغناطیسی) برای تصویر برداری باشند و یا عوامل درمانی از نوع زیست درمانی، شیمی درمانی و یا رادیودرمانی (رادیونوکلئوتید) باشند.



ساختار MNP با عملکردی چند گانه در سطح سلول

ورود به بدن و نزدیک کردن به بافت

کمپلکس دارو حامل ایجاد شده به شکل فروفلوئید از طریق تزریق وریدی یا سرخرگی به بدن وارد می شود و با کمک میدان مغناطیسی خارجی (تولید شده از مگنت های دائمی) و گرادیان بالای میدان، امکان هدایت و تغلیظ دارو در محل تومور یا سایر بافت های هدف را فراهم می شود.

### هدف یابی

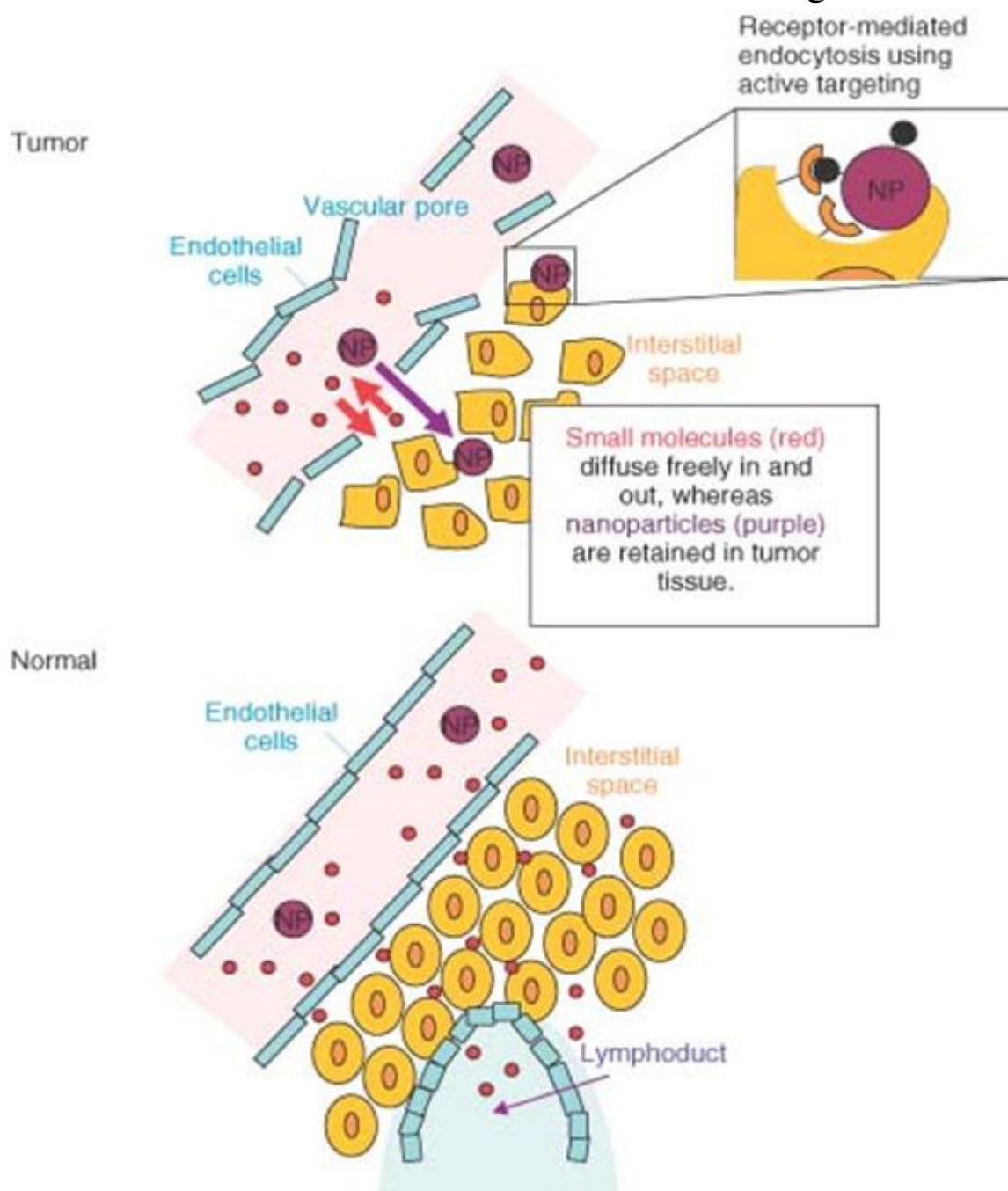
هدف یابی این ذرات به صورت اختصاصی نیست و غالباً از طریق روش های غیر اختصاصی مثل اندازه منافذ خاص بافت یا اثر تقویت شده نفوذ و احتباس (EPR = Enhanced permeability and retention) در بافت های توموری انجام می شود. روش غیر اختصاصی دیگر برای انتقال نانوذره مغناطیسی به بافت هدف بر پایه نیروهای الکتروستاتیک می باشد که یک پپتید با بار

مثبت را به مجموعه عوامل رادیواکتیو و آهن اکسید سوپر پارامغناطیس اضافه می کنند که به این مجموعه tat-CLIO نیز می گویند. (tat به آهن اکسید متصل شده است)

هدف یابی غیر فعال

این روش با شرط بهبود نیمه عمر خونی MNP ها برقرار است و در بسیاری از موارد مانند ساختارهای غیر طبیعی، آسیب های خاص عروقی، تومور، التهاب و عفونت قابل استفاده است.

به طور عمده هدف یابی غیر فعال بر پایه پدیده اثر تقویت شده نفوذ و احتباس (EPR) می باشد. این پدیده از یک طرف موجب افزایش نشت ماکرومولکول ها و نانو ذرات از عروق می شود که تسهیل خروج و تجمع آنها در بافت را ممکن می سازد و از طرف دیگر کارایی سیستم لنفاوی علی الخصوص در بافت های توموری متاستاتیک کاهش می یابد و منجر به افزایش تجمع نانو ذرات در بافت توموری می شود (شکل). فاکتور هایی شامل درجه نارسایی مویرگی، جریان خون و میزان زهکشی لنفاوی می تواند این تجمع را متاثر می کند. این تجمع و هدف یابی غیر فعال برای نانو ذرات با محدوده اندازه ۵۰۰-۱۰ نانومتر اتفاق می افتد.



هدف یابی غیر فعال نانو ذرات



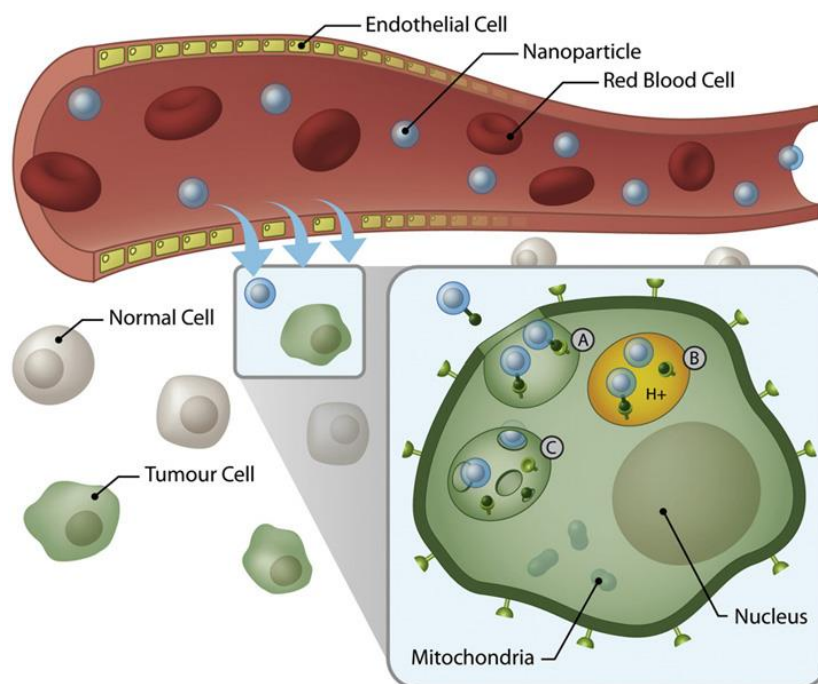
منشا دیگر هدف یابی غیر فعال از پاکسازی ذاتی سیستم رتیکولاندوتلیال (RES) ناشی می شود که شامل سلول های مغز استخوان، مونوسیت های خون و ماکروفاژهای بافتی می باشد. برداشت MNP ها بواسطه سلول های فاگوسیته کننده ابزاری برای رساندن عوامل کنتراست برای تصویر برداری و یا حامل های دارو رسانی به بافت هدف را فراهم می کند. به عنوان نمونه برداشت سریع MNP بوسیله سلول های Kupffer پارانشیم کبدی، تمایز بافت های سالم و بیمار را با توجه به تفاوت تشدید رزونانس مغناطیسی بین دو بافت را مقدور می سازد.

#### هدف یابی فعال

برای دستیابی ذرات به بافت هدف از ترکیب لیگاندهای با تمایل قوی در سطح ذرات به ملکول های مشخص در سطح سلول بیمار استفاده می کنند (شکل). اتصال اختصاصی می تواند منجر به تسهیل اندوسیتوز بواسطه لیگاند شود که راهی برای درون سازی سلولی (ورود ذرات به سلول) می باشد. بعد از تجمع ذرات تحت اثر EPR، بر هم کنش های آنتی ژن- آنتی بادی و یا گیرنده لیگاند در بافت های بدخیم مثل تومور ها فراهم می شود. لیگاندها می توانند از جنس پروتئین، پپتید، آپتامر و یا سایر ملکول های کوچک باشند. آنتی بادی های مونوکلونال به عنوان عوامل هدفمند دارو رسانی و تشخیص ملکولی ساختار مورد نظر با اختصاصیت بالا استفاده می شوند که نمونه آن Herceptin می باشد.

پپتید RGD که (Arg-Gly-Asp) است دارای تمایل بالایی به اینترگرین  $\alpha V \beta 3$  می باشد و از این ساختار به عنوان لیگاند استفاده می کنند. این ترکیب برای رساندن MNP به طیف وسیعی از بافت های نئوپلاستیک در بیماری هایی از جمله سرطان سینه، ملانوما بدخیم و کارسینوما سلول های فلسی استفاده می شوند یا مثلاً پپتید  $F3$  که به نوکلئولین اندوتلیوم توموری متصل می شود.

در مقابل آنتی بادی مونوکلونال، استفاده از پپتید های کوتاه و ملکول های کوچک موجب افزایش تمایل اتصال از مسیر اتصال های چند ظرفیتی می شود. پدیده چند ظرفیتی تشدید بالایی از پدیده اتصال گفته می شود که اتصال همزمان لیگاندهای چند گانه به گیرنده های چند گانه سطح می باشد. از طرف دیگر ملکول های کوچک اتصالات محکمتری ایجاد می کنند. به همین دلیل نانو ذرات آهن سوپر پارامغناطیس (SPION) ها بوسیله لیگاندهای متنوعی مثل ملکول های آلکوکوچک، پپتید، پروتئین، آنتی بادی و آپتامر طراحی می شوند.



هدف یابی فعال نانو ذرات

طراحی نانو ذرات برای هدف یابی فعال



فاکتور هایی دیگری علاوه بر نوع لیگاندهای استفاده شده مطرح هستند که شامل چگالی ملکول های هدف، اندازه و شکل نانوذره ها می باشد.

### چگالی ملکول های هدف

مطالعات نشان داده است که چگالی و سازماندهی لیگاندهای متصل شده به طور چشمگیری اتصال نانوذره به بافت هدف را به دلیل پدیده مولتی والانت متاثر می کند. در چندین سیستم نانو ذره ای برای دستیابی به تمایل بالاتر اتصال به هدف های سلولی، از این اصول استفاده می کنند. در آهن اکسید با اتصالات عرضی از چگالی های متفاوت پپتیدهای RGD استفاده شد و دیدند که غلظت بیشتر RGD امکان اتصال همزمان لیگاندها را فراهم می کند اما چنانچه چگالی لیگاندها از یک حدی بیشتر باشد بوسیله دافعه استری از برهم کنش های مولتی والانت ممانعت می کند.

### اندازه ذره

اتصال مولتی والانت همچنین بوسیله اندازه ذره متاثر می شود. در یک مطالعه در این رابطه دیده شد که ذرات با محدوده اندازه ی ۱۰۰-۲۰۰ نانومتر که سطح آنها با آنتی بادی های Herceptin پوشیده شده اند دارای توانایی اتصال و داخل شدن به ساختار می باشند. نانوذرات کوچکتر از ۲۵ نانومتر فاقد توانایی اتصال از طریق لیگاندهای چند گانه به سلول می باشند از طرف دیگر نانوذرات بزرگتر به راحتی توسط سلول ها اندوسیتوز نمی شوند و به طور کلی ذرات در محدوده ۵۰-۲۵۰ نانومتر برای اتصال مولتی والانت و اندوسیتوز مناسب می باشند.

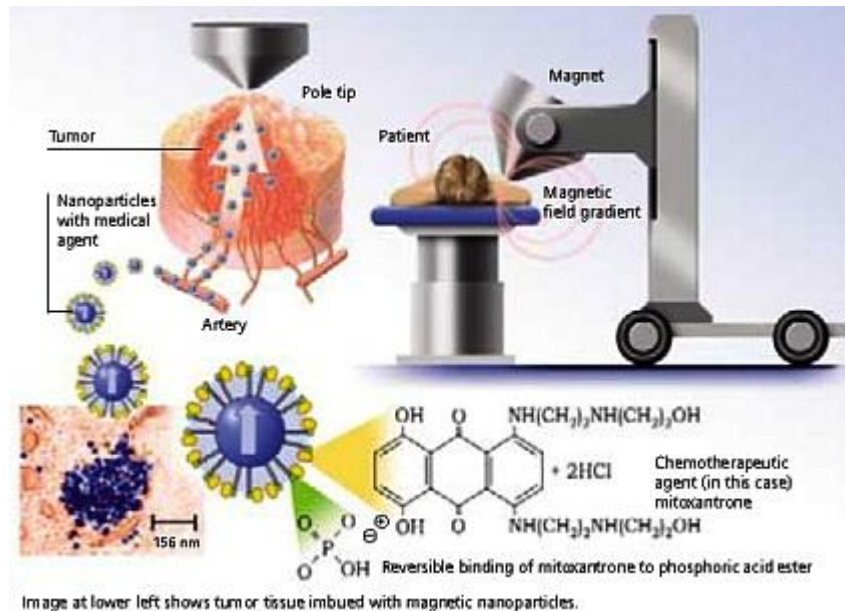
### شکل نانوذره

شکل نانو ذرات نیز بر توانایی هدف یابی آنها تاثیر گذار است. مطالعات نشان داده که نانوذرات مایل نسبت به نانوذرات کروی تمایل اتصال بیشتر و محکمتری دارند و ساختارهای کرمی شکل نانویی توانایی اتصال تشدید شده ای را نشان می دهند. نانوذرات مغناطیسی یکی از مهمترین و پرکاربردترین انواع نانومواد می باشند که ویژگی های منحصر به فردشان موجب ایجاد کارایی های خاص آنها نسبت به سایر نانو ساختارها می شود. این ذرات در شاخه های مختلف قابل کاربرد هستند. اما نقش آنها در زیست - پزشکی به ویژه در زمینه دارورسانی قابل توجه است به آن جهت که مغناطیس ذاتی آنها بسیاری از کارها از جمله هدف یابی را تسهیل می کند که این خود در دارورسانی بسیار مهم و ضروری می باشد.

در مقاله های حاضر سعی شده است اطلاعات کلی پیرامون نانو ذرات مغناطیسی و ویژگی های ذرات در کاربری های زیست - پزشکی داده شود و در ادامه به طور خاص بر روی ویژگی های این ذرات در دارورسانی توجه شده است و کاربردهای مختلف آنها مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین اهمیت پوشش دار کردن نانو ذرات مغناطیسی به عنوان یک نیاز اساسی برای کاربردهای پزشکی، اشاره شده است. در ادامه، نحوه ی بارگذاری دارو در نانوذرات مغناطیسی، ورود ذرات به بدن، هدف یابی و آزادسازی دارو بحث شده است و در نهایت بحث مختصری در ارتباط با فارموکینتیک داروها و سمیت آنها در بدن ارائه شده است.

### هدف یابی مغناطیسی

در نانو ذرات مغناطیسی از میدان مغناطیسی به منظور جهت دهی MNP ها استفاده می کنند (شکل). این روش از طریق تمرکز میدان های با قدرت بالا، گرادیان بالا و یا اثرا ایجاد شده توسط مغناطیس زمین در محل هدف می باشد و امکان تجمع بالایی از MNP های حساس در محل مورد نظر را فراهم می آورد. البته این اثر تنها در بافتهای نزدیک به سطح جوابگو می باشد زیرا متناسب با افزایش فاصله با میدان، قدرت میدان مغناطیسی کاهش می یابد.



هدف یابی مغناطیسی نانوذرات مغناطیسی حاوی دارو

تحويل درون سلولی

یک اصل مهم در استفاده از MNP ها برای دارورسانی، وارد کردن آنها به داخل سلول و ترشح عوامل درمانی به سیتوپلاسم سلولی می باشد. گاهی عوامل شیمی درمانی به درون رسانی و ترشح درون سلولی آهسته نیاز دارند. چندین مکانیسم، ورود نانوذرات به داخل سلول را توصیف می کنند: ۱- اندوسیتوز بواسطه ی گیرنده ۲- درونی کردن به کمک ساختار Caveole انجام شود.

اندازه نانو ذره و ویژگی های سطح آنها نقش زیادی در تعیین توانایی عبور نانوذره از غشای سلولی بازی می کند. مثلاً نانوذرات کوچکتر از ۵۰ نانومتر با پوشش لیپوفیلیک توانایی بالایی در عبور از غشا پلاسمایی دارند. در حالت دیگر انتشار می تواند بواسطه اتصال پپتید tat به MNP تسهیل شده باشد. به عنوان نمونه از MNP های نشاندار شده با tat در ردیابی سلولی و کاربرد های دارورسانی استفاده می شود.

ترشح کنترل شده عامل درمانی

عامل درمانی بواسطه فعالیت آنزیمی یا تغییر در شرایط فیزیولوژیکی از جمله PH، اسمولاریته، دما و گرادیان غلظت بین ذرات و خون از حامل ترشح شده و برداشت آن بوسیله بافت هدف انجام می شود.

مشکل موجود در استفاده از MNP ها به عنوان حامل دارویی، ترشح عامل درمانی به اندامک های زیر سلولی مثل هسته و یا میتوکندری قبل از رسیدن به ارگانلی مثل لیزوزوم می باشد. البته بعضی عوامل درمانی که طبیعتاً ساختار پایداری دارند، محیط نامساعد لیزوزوم را برای جداسازی عامل از حامل نیاز دارند اما ساختار موادی از جمله پروتئین، پپتید و الیگونوکلئوتید به خطر می افتد. در این موارد به منظور ترشح اندوزومی بعد از داخل شدن به سلول از رابطی با قابلیت جداسازی بواسطه ی اعمال تغییرات pH، اسموتیک و یا فعالیت آنزیمی استفاده می کنند و یا با استفاده از ترکیبات پلیمری کاتیونی موجب القا تورم اسمزی و یا اثر اسفنجی پروتون می شوند و تسهیل فرار از اندوزوم را موجب می شوند.

مطالعات فارموکنتیک روی MNP

توزیع زیستی و پاکسازی (Clearance)

جایگاه نهایی MNP در بدن یکی از نگرانی های افزایش استفاده از این نانوذرات می باشد. بوسیله خواص فیزیکوشیمیایی MNP تا حدودی رفتار نانو ذرات مغناطیسی را می توان در بدن توجیه کرد، ولی ضابطه خاصی برای رفتار آنها تعریف نمی شود

و مکانیسم پاکسازی با توجه به ساختار به کار رفته در MNP ها متنوع است. مثلاً متابولیسم پاکسازی و یا سمیت ایجاد شده از ساختار پوسته - هسته FePt با پوشش طلا با آهن اکسید پر شده لیپوزومی متفاوت است.

فارموکینتیک نانوذرات و برداشت آنها توسط سلول ها در شرایط درون تن به قدرت آنها در عبور از موانع بیولوژیکی و افزایش مدت زمان حضور آنها در گردش خون که نیاز به توانایی گریز از سیستم RES دارد و موجب تجمع بیشتر ذرات در بافت هدف می شود بستگی دارد و با توجه به خواص فیزیکی شیمیایی دخیل در فارموکینتیک ذرات شامل مرفولوژی، اندازه هیدرودینامیک، بار سطحی و سایر خواص سطحی متفاوت است که این خصوصیات از نوع، ساختار و جهت دهی نانوذرات ایجاد می شوند.

#### اندازه هیدرو دینامیک

اندازه در MNP ها از جمله خصوصیات فیزیکی است که در کارایی بهتر این ذرات در بدن مورد توجه هستند. بررسی توزیع نانوذرات با توجه به اندازه هیدرو دینامیک آنها مشخص می شود. مطالعات نشان داده اند که ذرات با سایز کوچکتر و شکل کروی انتشار بیشتری دارند که موجب افزایش غلظت نانوذره در مرکز رگ خونی می شود و با کاهش برهمکنش ها با سلول های اندوتلیال باعث افزایش طول عمر نانوذره در خون می شود. اندازه نانو ذره توانایی خروج از عروق و انتشار در بافت هدف رانیز متاثر می کند. سلول های اندوتلیال اجازه عبور به ذرات کوچکتر از ۱۵۰ نانومتر را می دهد که البته عبور از موانع محکم از جمله سد خونی مغز محدود تر و دشوارتر می شود. بالای ۹۸٪ از عوامل درمانی و تصویر برداری امکان عبور از سد خونی مغز را ندارند و هم چنین بسیاری از نانوذرات نیز قادر به عبور از این سد نیستند. تحقیقات گسترده در توسعه روش های درمانی برای تومورهای مغزی، پارکینسون، آلزایمر و هانتینگتون انجام شده است. در بررسی تاثیر اندازه در نفوذ از سد خونی مغزی، دیده شد که نانوذرات طلا با قطر هیدرو دینامیک ۵۰-۱۵ نانومتر توانایی عبور از سد را دارند در حالیکه ذرات با اندازه بزرگتر از ۲۰۰-۱۰۰ نانومتر نمی توانند عبور کنند.

در مطالعات دیگری دیده شد که MNP های کوچکتر از ۲۰ نانومتر به صورت کلیوی دفع می شوند در حالیکه ذرات با اندازه متوسط در محدوده ۱۵۰-۳۰۰ نانومتر در مغز استخوان، قلب، کلیه و معده جمع می شوند و نانو ذرات با اندازه بزرگتر یعنی ۳۰۰-۱۵۰ نانومتر در کبد و طحال یافت می شوند. بنابراین حدود اندازه مکانیسم عمومی کلیرانس را مشخص می کند. اندازه MNP برای گریز از فیلتراسیون طحالی باید به اندازه کافی کوچک باشد و برای جلوگیری از پاکسازی کلیوی باید به اندازه کافی بزرگ باشد. نانوذرات بزرگتر از ۲۰۰ نانومتر بوسیله سلول های فاگوسیتی طحال جدا می شوند و ذرات کوچکتر از ۵۰۵ نانومتر بواسطه ی پاکسازی کلیوی حذف می شوند. بعضی از ذرات موفق به گریز از سیستم فیلتراسیون می شوند اما در اپسونیزاسیون توسط سلول های Kupffer و ماکروفاژهای سایر بافت به دام می افتند. به طور کلی نانوذرات کوچکتر به صورت کلیوی سریع دفع می شود و ذرات بزرگتر نیمه عمر پلاسمایی کمتری دارند و از طریق کبد، طحال و مغز استخوان برداشته می شوند.

#### شکل ذرات

در مطالعات اثر شکل نانوذره بر توزیع زیستی با بررسی ذرات غیر کروی و میله ای شکل انجام دادند و دیدند که نانو ذرات با شکل آنیزوتروپ مقاومت بهتری نسبت به ذرات کروی در مقابل تخریب دارند و بدین نتیجه رسیدند که افزایش نسبت طول به پهنای نانو ذره با مدت زمان حضور ذره در گردش خون متناسب است که این قانون در مورد نانوذرات مغناطیسی نیز صدق میکند.

#### خصوصیات سطحی

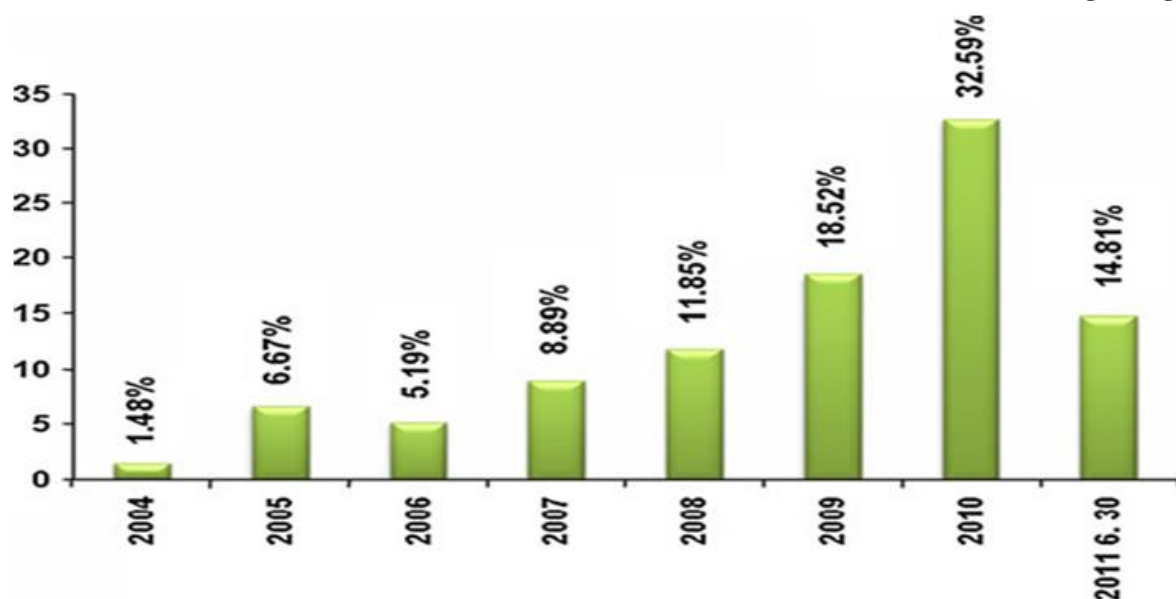
بار سطحی و هیدرو فویسیته نانوذره به سبب تاثیر بر میزان بر هم کنش های بین نانو ذرات و سیستم ایمنی، پروتئین های پلازما، ماتریکس خارج سلولی و سلول غیر هدف توزیع زیستی نانوذرات را تغییر می دهد.

نانوذرات هیدروفوب و باردار مدت حضور کوتاهی در گردش خون دارند که به علت اپسونیزاسیون ذرات توسط پروتئین های پلاسما و در نهایت توسط سیستم RES می باشد. نانو ذرات با بار مثبت به سلول های غیر هدف با بار منفی به صورت غیر اختصاصی متصل می شوند و نیز گروه های هیدروفوب روی سطح نانو ذره موجب القا تجمع نانو ذرات می شوند که موجب تسریع شناسایی و جابجایی توسط سیستم RES می شود. به منظور کاهش این برهمکنش ها سطح ذره را با پوششی مثل PEG هیدروفیلیک پنهان میدارند که موجب کاهش میزان اپسونیزاسیون و افزایش مدت زمان حضور ذرات در گردش خون میشود. عاقبت ذرات

مطالعات انجام شده روی نانو ذرات استفاده شده نشان داد که این ذرات توسط سیستم رتیکولانوتلیال (RES) برداشته شده، به لیزوزوم منتقل و در آنجا تحت تاثیر pH اکسید می شوند و دوباره توسط بدن بازیافت می شوند. نتیجه این می شود که در طول ۲۰-۴۰ روز، بالای ۶۰٪ آهن در سلول های قرمز خون دیده می شود که منجر به اختلال در هموستازی آهن بدن شده و به سلول های کبد، قلب و سایر ارگان های فعال متابولیکی آسیب می زند.

#### مطالعه سمیت نانو ذرات مغناطیسی

برای اطمینان از بی خطر بودن یک سیستم MNP توسعه یافته برای استفاده، سمیت اجزا نانوذره به طور کلی باید تخمین زده شود. برای تخمین سمیت نانو ذرات در نظر گرفتن دو چیز ضروری است. اول چگونگی برهمکنش نانوذرت موجود در بدن در طول مدت فعالیت و دوم بررسی چگونگی تاثیر ذرات مستقل در حین تخریب و یا پردازش های کبدی که به آن اعمال می شود. سمیت شناسی نانو ساختارها برای بخشی از مطالعات ظاهر شده اند اما مطالعات بیشتری برای اطلاع از جزئیات پاسخ بدن به اجزای نانو بی نیاز می باشد.



میزان مقاله های منتشر شده در مباحث سمیت نانو ساختارها

(Source: ISI Web of Knowledge The Thomson Corporation)

نانو ذرات مغناطیسی در مقایسه با سایر نانو ذرات بر پایه فلزات سنگین سمیت کمتری دارند و حتی در بعضی موارد غیر سمی در نظر گرفته می شوند. در یک نمونه مطالعاتی دیده شد نانو ذرات که دارای جزئی از آهن فیزیولوژیک بدن می باشد، آهن اکسید موجود در آنها بوسیله پروتئین های فریتین، ترانسفرین و هموسیدرین متابولیزه و ذخیره می شود.

سمیت نانو ذرات مغناطیسی از طریق مسیرهای استنشاقی

تغییر در اندازه، ترکیب و پوشش سطحی ممکن است پاسخ فیزیولوژیک بدن، تحریک آسم، التهاب و حتی سرطان را موجب شود. ذرات کوچکتر از ۱۰۰ نانومتر از طریق بازدم خارج نمی شوند و تقریباً همه آنها در آلئولها باقی مانده و ناراحتی های مزمن را ایجاد می کنند.

در مصرف استنشاقی، MNP های کوچکتر از ۵۰ نانومتر از سد خونی مغز و بیضه عبور می کنند و البته هیچ گونه سمیت القا شده از نانوذره دیده نشده است و باید بررسی بیشتری انجام شود.

#### موانع در کاربردهای پزشکی

• مهمترین محدودیت سیستم های دارو رسانی مغناطیسی نیاز به کاهش میدان خارجی به میزان مشخصی می باشد، زیرا مقدار بالایی میدان برای موجود زنده مشکل ساز است و از طرفی در میدان با قدرت پایین قادر به تولید گرادیان مغناطیسی به حد کافی نیست. تولید گرادیان با قدرت بالا به منظور اعمال کنترل بر جابجایی و انتقال هدفمند دارو بوده و با کاهش گرادیان مغناطیسی به کمک فاصله منجر به شروع دفع می شود. این مشکل با موقعیت یابی یک مگنت داخلی در نزدیکی بافت از طریق جراحی غیر هجومی قابل حل شدن است.

• مشکل دیگر که در دارو رسانی مغناطیسی ممکن است رخ دهد بعد از برداشت میدان مغناطیسی خارجی، به سبب انرژی بالای سطحی تجمعی از MNP ها ایجاد می شود.

• نانوذرات کوچکتر نیروی مغناطیسی ضعیفی دارند. از این جهت نانوذرات با قطر خیلی کوچک (ultrasmall) که ویژگی سوپر پارا مغناطیسی را دارند در مکانیابی و جابجایی در حضور نیروی کشش نسبتاً قوی از جریان خون مشکل پیدا میکنند.

• ذرات مغناطیسی تحت تاثیر میدان مغناطیسی بسته به اندازه و شکل نانوذرات تجمع می کنند، یا به صورت زنجیره ردیف می شوند که منجر به آمبولیزاسیون رگهای خونی به خصوص مویرگ های با قطر ۱۰-۷ میکرومتر می شود که جریان خون را بلوکه می کند و در نهایت موجب کاهش اکسیژن رسانی به بافت هدف و هایپوکسی و نکروزه شدن بافت می شود. در این موارد از اسفنج های آهن با قطر ۳۰-۱۰ میکرومتر و یا از نانوذرات در محلول لیوفیلیک مثل فروسیلیکون استفاده می کنند.

• ذرات در کبد تغلیظ شده و ایجاد سمیت می کنند. البته این ویژگی می تواند یک حسن باشد زیرا وقتی این تغلیظ در یک تومور کبدی اتفاق بیافتد جریان خون به جرم توموری را بلوکه می کند و منجر به نابودی سلول سرطانی می شود.

• مشکل دیگر تجمع نانوذرات در بافت هایی بینابین مگنت و میدان می باشد در مناطقی که میدان گرادیان قویتری دارد. به هر حال موفقیت های نسبی با استفاده از نانوذرات و میکرو ذرات مغناطیسی بر پایه انتقال هدفمند در حیوانات و آزمایش های کلینیکی دیده شده است و تحقیقات بیشتری در حال انجام است.

#### نتیجه گیری

دارو رسانی به کمک نانو حامل ها به سبب تغییر فارموکنتیک دارو، افزایش مدت زمان حضور دارو در جریان خون، کاهش سمیت، افزایش نیمه عمر دارو، کاهش توزیع سیستماتیک دارو، کاهش میزان مصرف دارو و هدف یابی دقیقتر به عنوان یکی از راهکارهای خوش آتیه در درمان سرطان و بیماری های صعب العلاج مطرح هستند که با تکیه بر دلایل ذکر شده در مقاله کارایی نانو ذرات مغناطیسی در این زمینه چشمگیرتر خواهد بود. این ذرات به سبب خواص ناشی از مغناطیس ذاتی شان، گوی سبقت را از سایر نانو حامل ها ربوده اند. به طور کلی ساختار این ذرات منجر به تسهیل کاربری های این ذرات در علوم و فنون مختلف شده است علی الخصوص در پزشکی که به سبب سمیت کم این ذرات در شاخه های گوناگون علاوه بر دارو رسانی از جمله در تصویربرداری بر پایه تشدید رزونانس مغناطیسی و گرما درمانی (هایپر ترمیا) کاربرد دارد. از بهترین مزایای این ذرات، قابلیت کنترل حرکت آنها از طریق اعمال میدان مغناطیسی خارجی به ذرات است که هدف اصلی دارو رسانی یعنی انتقال هدفمند دارو به بافت



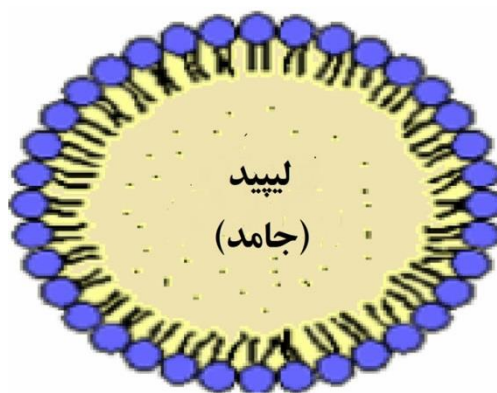
مورد نظر را تسهیل کرده و سرعت بخشیده است. به هر حال موفقیت های نسبی با استفاده از نانوذرات و میکرو ذرات مغناطیسی بر پایه انتقال هدفمند در حیوانات و آزمایش های کلینیکی دیده شده است و تحقیقات بیشتری در حال انجام است.

## ۵-۱-۶ نانوذرات لیپیدی جامد: تهیه، شناسایی و کاربرد

نانوذرات لیپیدی جامد ساختارهایی با اندازه ی کمتر از یک میکرومتر هستند که می توان آن ها را به عنوان امولسیون که به جای لیپید مایع، دارای لیپید جامد است در نظر گرفت. روش های مختلفی برای تهیه ی این نانوذرات وجود دارد که مهمترین آن ها استفاده از هموژنایزر با فشار بالا (high pressure homogenizer) و نیز استفاده از انرژی فراصوت (ultrasonication) است. در تهیه ی این ذرات از ترکیبات زیست تخریب پذیر مانند لیپیدهای زیستی استفاده می شود که همین امر موجب زیست سازگاری نانوذرات لیپیدی جامد می گردد. روش های تهیه ی این ساختارها آسان است و با کمک امولسیون سازی معمول نیز قابل اجرا است. با گذشت زمان احتمال افزایش اندازه ی این ذرات وجود دارد. همین موضوع به عنوان عمده عیب نانوذرات لیپیدی جامد مطرح می شود. این ساختارها را می توان در فرمولاسیون های دارویی نظیر فرم های پوستی بکار برد.

مقدمه

نانوذرات لیپیدی جامد (solid lipid nanoparticles) یا به طور مخفف (SLNs) برای اولین بار در سال ۱۹۹۱ به عنوان جایگزینی برای حامل های کلوئیدی معمولی مثل امولسیون ها و نانوذرات بسیاری (polymeric) معرفی شد. SLN ها حامل های کلوئیدی با اندازه ی بین ۵۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر هستند که از لیپیدهای زیستی که در فاز مایی پراکنده شده اند تشکیل می شوند. برای غلبه بر مشکلات مربوط به حضور چربی در فاز مایی به جای روغن های مایع از ذرات جامد لیپیدی استفاده می شود (شکل). ماده ی فعال مورد نظر مانند دارو را در حین ساخت همراه با فاز لیپیدی ذوب یا مخلوط نموده و به فاز مایی می افزایند. به این ترتیب دارو وارد ساختار نانوذرات می شود.



ساختار نانوذرات لیپیدی جامد

مزایای نانوذرات لیپیدی جامد

- راهسازی دارو به صورت هدفمند
- زیست سازگاری مناسب
- افزایش پایداری فرمولاسیون های دارویی
- افزایش محتوای دارویی
- آسان بودن استریل کردن فرمولاسیون های تهیه شده
- محافظت شیمیایی از ماده ی موجود در نانوذره ی لیپیدی جامد
- تهیه از طریق روش های معمولی تهیه ی امولسیون
- پایداری طولانی مدت

روش های ساخت نانوذرات لیپیدی جامد:

نانوذرات لیپیدی جامد از لیپید، امولسیون کننده و آب/حلال به روش های زیر تهیه می شوند:

۱. هموژنایز کردن در فشار بالا (High pressure homogenization)

الف) هموژنایز کردن داغ (Hot homogenization)

ب) هموژنایز کردن سرد (Cold homogenization)

۲. استفاده از انرژی فراصوت یا هموژنایز با سرعت بالا (Ultrasonication/high speed homogenization)

الف) اعمال فراصوت با پروب (Probe ultrasonication)

ب) اعمال فراصوت در حمام (Bath ultrasonication)

۳. روش تبخیر/امولسیون حلال (Solvent evaporation/emulsification method)

۴. روش تهیه با استفاده از مایع فوق بحرانی (Supercritical fluid method)

۵. روش تهیه بر اساس میکروامولسیون (Microemulsion based method)

۶. روش خشک کردن افشانه ای (Spray drying method)

۷. روش امولسیون دو گانه (Double emulsion method)

۸. پخش کردن فراصوت فیلم (Film-ultrasound dispersion) می باشد.

هموژنایز کردن در فشار بالا

در این روش دستگاه هموژنایزر، امولسیون مورد نظر را با فشار بالا (۲۰۰۰-۱۰۰۰ اتمسفر) تحت یک حفره ی باریک (حدود چند میکرومتر) قرار می دهد. مایع با سرعت بسیار بالا (۱۰۰۰ کیلومتر بر ساعت) و در فاصله ای کم شتاب می گیرد. همین عوامل باعث می شود که ذراتی کمتر از میکرومتر ایجاد گردد.

الف) هموژنایز کردن داغ: این فرایند در دمایی بالاتر از نقطه ذوب لیپید مورد نظر انجام می شود. در کل دماهای بالاتر موجب کاهش اندازه ی ذرات به علت کاهش گرانروی می گردد هرچند ممکن است دمای بالا موجب تخریب لیپید شود (شکل). این روش بیشتر برای ترکیبات بسیار چربی دوست و مقاوم به حرارت مورد استفاده قرار می گیرد.

ب) هموژنایز کردن سرد: این فرایند برای غلبه بر مشکلات استفاده از دمای بالا است. در این روش، لیپید حاوی ماده ی مورد نظر، سرد شده و در فاز مایی پراکنده می شود تا به حالت سوسپانسیون درآید. سپس این سوسپانسیون در دمای پایین تر از دمای اتاق هموژنایز می شود (شکل). کاربرد این روش اغلب برای ترکیبات حساس به حرارت خواه آب دوست و خواه چربی دوست است.

مزایای روش هموژنایز کردن در فشار بالا:

• هزینه ی کمتر

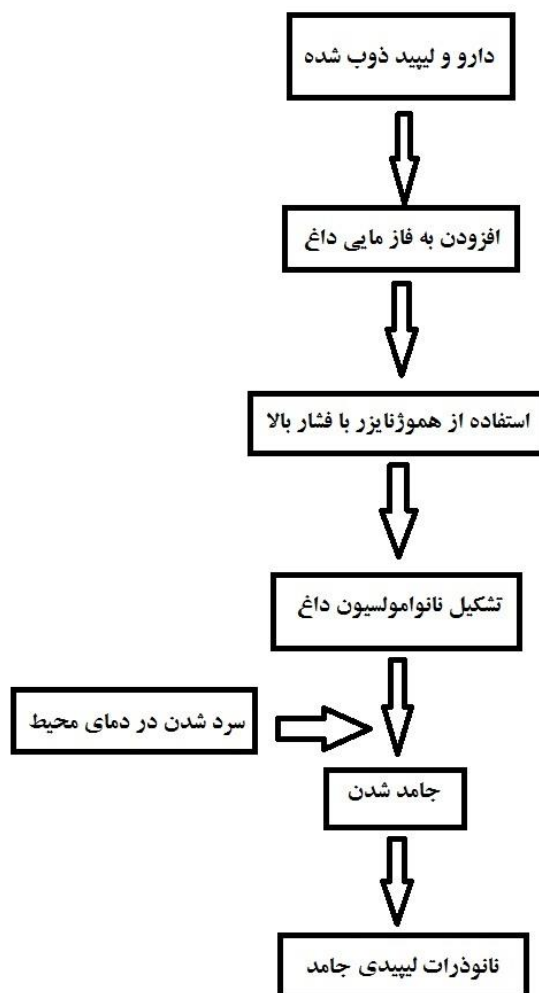
• قابلیت اجرا در مقیاس آزمایشگاهی

معایب:

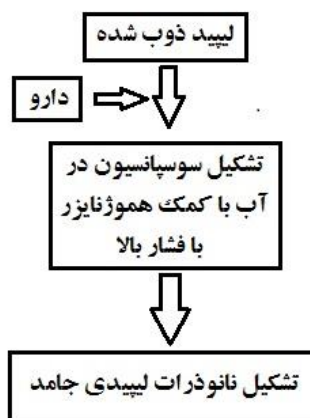
• امکان تخریب مولکول زیستی

• تنوع اندازه ی ذرات ایجاد شده

• مصرف انرژی



روش هموژنایز کردن داغ



روش هموژنایز کردن سرد

استفاده از انرژی فراصوت یا هموژنایزر با سرعت بالا

برای ایجاد ذراتی با اندازه ی کوچکتر می توان از ترکیب هموژنایزر و انرژی فراصوت استفاده کرد به این ترتیب که در هنگام اختلاط فاز لیپیدی با فاز مایه از هر دو انرژی هموژنایزر و فراصوت استفاده می شود.

مزایا:

- کاهش انرژی هر سیستم
- امکان استفاده در مقیاس آزمایشگاهی

معایب:

• احتمال آلودگی فلزی

• احتمال افزایش اندازه ی ذرات بر اثر گذشت زمان

روش تبخیر/امولسیون حلال

لیپید در یک حلال غیر قابل امتزاج با آب (مانند سیکلو هگزان) حل شده و این محلول در فاز مایه با کمک هموژنایزر

امولسیفیه می شود. (emulsified) با تبخیر حلال، نانوذرات با رسوب چربی در فاز مایه ایجاد می شوند.

مزایا:

• مقرون به صرفه بودن از نظر اقتصادی

• فرایند به شکل متوالی قابل انجام است

معایب:

• نیازمندی به انرژی

• تنوع اندازه ی ذرات ایجاد شده

• احتمال تخریب مولکول زیستی

روش تهیه با استفاده از مایع فوق بحرانی

این روش شیوه ای جدید برای تهیه ی نانوذرات لیپیدی جامد است. با توزیع سریع محلول های فوق بحرانی دی اکسید

کربن به عنوان حلال در داخل فاز لیپیدی، نانوذرات ایجاد می شوند.

مزایا:

• عدم استفاده از حلال آلی

• ذرات نهایی به صورت جامد به دست می آیند نه به صورت سوسپانسیون

• شرایط متوسط دما و فشار

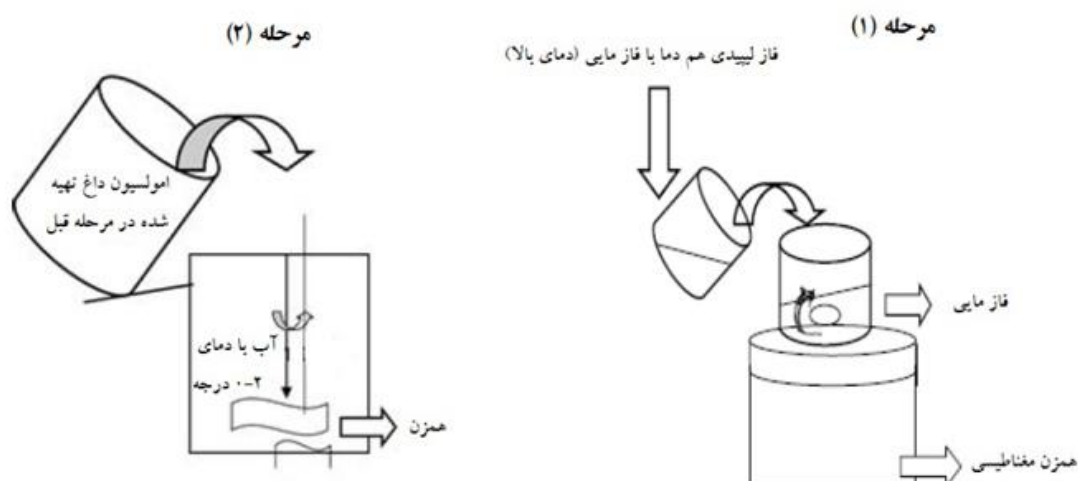
روش تهیه بر اساس میکروامولسیون

این روش برپایه ی رقیق سازی میکروامولسیون ها استوار است. اساس کار این است که فاز لیپیدی با دمای حدود ۶۵ تا ۷۰

درجه سانتیگراد را به داخل فاز مایه با همان دما که در حال چرخیدن با کمک همزن مغناطیسی است اضافه می نمایند تا امولسیون

اولیه تشکیل شود. سپس این امولسیون داغ را مجدداً به محیط مایه اما این بار با دمای حدود صفر تا دو درجه سانتیگراد می افزایند

(رقیق سازی) (شکل). این روش اغلب برای ترکیبات چربی دوست به کار می رود.



روش تهیه بر اساس میکروامولسیون

مزایا:

• کاهش انرژی مکانیکی مصرفی

• پایداری

معایب:

• دشواری فرموله کردن

• کاهش غلظت لیپید به علت رقیق سازی

روش خشک کردن افشانه ای

این روش برای لیپیدهایی با نقطه ذوب بالاتر از ۷۰ درجه سانتیگراد انجام می شود. در حقیقت این روش یک روش خشک نمودن نمونه های آماده شده به جای روش خشک کردن از طریق انجماد (lyophilization) است.

روش امولسیون دوگانه

این روش در حقیقت تهیه ی امولسیون دوگانه آب در روغن در آب (W/O/W) است و اغلب برای تهیه ی آن از یک پایدار کننده استفاده می شود.

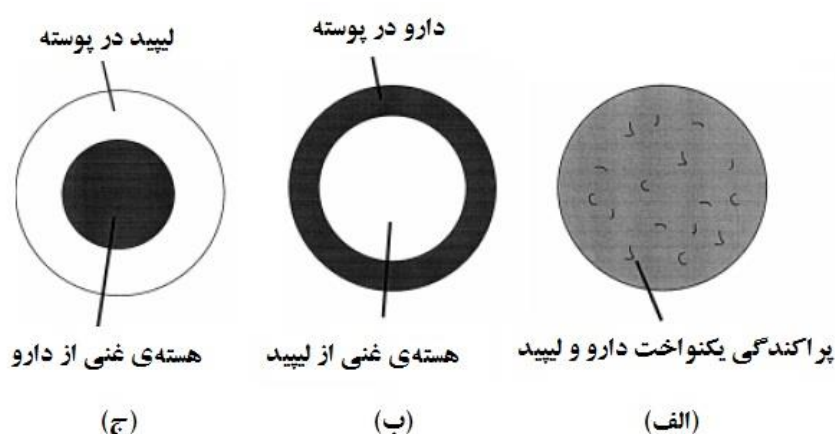
پخش کردن فراصوت فیلم

لیپید در حلال آلی حل می شود و با تبخیر حلال یک لایه فیلم تشکیل می گردد. سپس فاز مایی به آن افزوده می شود و در همین زمان با کمک انرژی فراصوت نانوذرات تشکیل می شوند. در بین روش های مختلف ذکر شده، روش های استفاده از هموژنایزر با فشار بالا و روش استفاده از فراصوت یا هموژنایزر با سرعت بالا از بقیه ی روش ها رایج تر است.

ساختار و شکل نانوذرات لیپیدی جامد

بر اساس روش های مختلف ساخت، محل های قرارگیری ماده ی فعال مورد نظر (مانند دارو) به صورت های زیر خواهد

بود:



توضیحات شکل: انواع حالت های قرارگیری دارو در نانوذرات لیپیدی جامد، (الف) ماتریکس همگن (homogeneous)

(matrix) که اغلب توسط روش هموژنایز سرد ایجاد می شود. (ب) پوسته ی غنی از دارو (drug-enriched shell) که توسط روش هموژنایز داغ ایجاد می گردد. (ج) هسته ی غنی از دارو (drug-enriched core) نیز هنگامی ایجاد می شود که غلظت ماده ی مورد نظر (دارو) بالا و به نقطه ی اشباع نزدیک باشد. در این حالت در هنگام تبخیر حلال میزان محلولیت ماده کم شده و در مرکز ذره تجمع می یابد. عواملی مانند نوع لیپید و نوع امولسیون کننده بر کیفیت نانوذرات لیپیدی جامد ایجاد شده تاثیر دارند.

• اثر لیپید: اگر در ساخت نانوذرات از لیپیدهایی با نقطه ذوب بالاتر استفاده شود، اندازه ی ذرات بزرگ تر خواهد شد. این نکته در مطالعات با کمک روش هموژنایز کردن داغ اثبات شده است. البته در این میان به این نکته نیز باید توجه شود که نوع لیپید بر تشکیل امولسیون، شکل بلوری لیپید و حتی سرعت بلوری شدن و در نتیجه اندازه موثر خواهد بود.



• اثر امولسیون کننده: غلظت امولسیون کننده به طور قابل ملاحظه ای بر اندازه ی نانوذرات لیپیدی جامد موثر است. در

کل، اندازه-های کوچکتر ذرات وقتی دیده می شود که نسبت امولسیون کننده به لیپید بالاتر باشد. با کاهش غلظت امولسیون کننده در طول زمان نگهداری ذرات، اندازه ی ذرات افزایش می یابد. امولسیون کننده ها باعث کاهش کشش سطحی بین سطح ذرات می شوند.

معایب و مشکلات نانوذرات لیپیدی جامد

نانوذرات لیپیدی جامد با وجود تمام محاسن ذکر شده در بالا دارای معایب و مشکلاتی در پایداری و ساخت هستند که از میان آن ها می توان به موارد زیر اشاره نمود:

• روش ساخت

با استفاده از روش هموژنایز کردن داغ و استفاده از فراصوت که روش های رایج در تهیه ی نانوذرات لیپیدی جامد هستند، احتمال ایجاد رادیکال های آزاد و تخریب لیپید افزایش می یابد. در این بین وزن و ساختار مولکولی لیپید مورد استفاده و ماده ی فعال مورد نظر اهمیت دارد. ترکیباتی با وزن مولکولی بالا و زنجیره ی طولانی نسبت به مولکول هایی با وزن مولکولی کم و شکل کروی حساس تر هستند.

• تغییرات ساختار بلوری لیپید

در طول نگهداری نانوذرات احتمال تغییر شبکه ی بلوری برای رسیدن به حالت پایدارتر وجود دارد. لیپیدها ساختارهای بلوری مختلفی دارند و هر کدام از این ساختارها توانایی بارگیری مقادیر متفاوتی از ماده ی فعال مورد نظر را دارا می باشند. در نتیجه با تغییر ساختار بلور احتمال رسوب دادن و جدا شدن ماده ی فعال وجود دارد.

• پدیده ی تشکیل ژل

تشکیل ژل بر اثر تبدیل نانوذرات با گرانروی کم به ساختار ژل مانند با گرانروی بالا رخ می دهد. این پدیده اغلب بسیار سریع اتفاق می افتد و بازگشت پذیر نیست. در بیشتر موارد بر اثر تماس نانوذرات با سطوح مختلف مثل دیواره ی ظرف نگهداری ذرات این پدیده رخ می دهد. احتمال تشکیل ژل با افزایش دما، افزایش غلظت لیپید و تابش نور افزایش می یابد. دمای ۴۰°C بهترین دمای نگهداری نانوذرات لیپیدی جامد است. تا دمای ۲۰°C نیز در طولانی مدت تجمع ذرات یا از بین رفتن ماده ی فعال دیده نمی شود اما در دمای ۵۰°C رشد سریع اندازه ی ذرات مشاهده می گردد.

روش های شناسایی و اندازه گیری نانوذرات لیپیدی جامد

فاکتورهایی مانند اندازه ی ذرات، ساختار بلوری و بررسی حضور سایر ساختارهای کلئیدی بایستی برای ذرات تهیه شده بررسی گردد. اندازه ی ذرات را می توان توسط دستگاه هایی نظیر تفرق لیزر (laser diffraction) یا طیف نمایی فوتون (photon correlation spectroscopy) اندازه گیری نمود تا از رشد اندازه ی ذرات در طول زمان (معمولاً بیشتر از ۱۲ ماه) آگاهی یافت.

تفرق اشعه ی ایکس (X-ray diffraction) و گرماسنجی پویشی تفاضلی (differential scanning calorimetry), DSC دو روش رایج برای بررسی ساختار بلوری لیپیدها هستند و به وسیله ی آن ها تغییرات ساختار بلوری که به عنوان یکی از مشکلات ساخت نانوذرات لیپیدی جامد مطرح گردید، بررسی می شود.

حضور یا عدم حضور دیگر ساختارهای کلئیدی نظیر میسل ها (micelles) و لیپوزوم ها (liposomes) نیز توسط رزونانس مغناطیس هسته ای (NMR) و رزونانس اسپین الکترون (ESR) قابل بررسی است. این دو روش آسیبی به نمونه ها وارد نمی سازند در نتیجه می توان از یک نمونه در نمونه گیری های بعدی نیز استفاده کرد.

دارورسانی نانوذرات لیپیدی جامد:

دارورسانی توسط نانوذرات لیپیدی جامد به عوامل مختلفی مانند راه تجویز نمونه ها، نوع لیپید و ماده ی فعال مورد استفاده و نیز نوع تعامل بدن با ذرات بستگی دارد. مهمترین آنژیومی که در بدن بر این ساختارها اثر می گذارد لیپاز (lipase) است. سرعت تخریب لیپدهای مختلف با این آنزیم متفاوت است. بهطور مثال هرچه طول زنجیره ی لیپیدی طولانی تر باشد، اثر آنزیم در تخریب آن آهسته تر خواهد بود. در حضور برخی از امولسیون کننده ها نیز سرعت تخریب کم می شود و امولسیون کننده به عنوان محافظ لیپید عمل می نماید.

موارد زیر از جمله راه های تجویز هستند که می توان برای این ساختارها انتظار داشت:

• تجویز موضعی: با توجه به ساختار کلئیدی این ذرات و نیز استفاده از ترکیبات زیستی و غیر محرک پوست، از این ساختارها می توان برای تهیه ی فرآورده های موضعی بهره برد.

• تجویز وریدی: همان طور که پیشتر اشاره شد قرارگیری ماده ی فعال در داخل ساختار نانوذرات لیپیدی جامد موجب حفظ آن ها از آسیب محیطی می شود. از همین ویژگی می توان برای انتقال داروهایی نظیر پروتئین ها و پپتیدها که در بدن تحت تاثیر آنزیم ها به سرعت تخریب می شوند، استفاده نمود.

• تجویز خوراکی: تاکنون چندین مطالعه بر روی دارورسانی خوراکی این نانوذرات انجام شده است که نتایج آن ها نشانگر بهبود مدت زمان اثر دارو در بدن بوده است.

نانوذرات لیپیدی جامد از جمله مباحثی است که با وجود مزایا و معایب مشخص، نیازمند مطالعات بیشتر است. بحث و نتیجه گیری

نانوذرات لیپیدی جامد ساختارهایی کلئیدی هستند که می توان آن ها را با کمک امولسیون سازی تهیه نمود و با استفاده از نیروهای مکانیکی مانند انرژی فراصوت و هموژنایزر به اندازه ی زیر میکرومتر رساند. این ساختارها توانایی حمل داروها و مواد فعال را در قسمت لیپیدی خود دارند که همین امر موجب محافظت ماده ی مورد نظر از آسیب های محیطی می شود. در نتیجه این طیف از نانوذرات می توانند در حمل داروها و طولانی نمودن اثربخشی آن ها مورد استفاده قرار گیرند.

#### ۶-۱-۶ میسل ها و کاربرد آنها در دارورسانی

میسل ها ابزاری هستند که از کشف آنها زمان بسیار درازی می گذرد. ولی امروزه این ساختارهای زیستی نقشی مهمی در سیستمهای دارورسانی نوین پیدا کرده اند. در این مقاله ما به تعریف میسل، دلایل تشکیل میسل، تعریف سورفاکتانت ها و پلیمرها که عناصر سازنده میسل ها می باشند و اهمیت CMC و عوامل موثر بر روی آن در تشکیل میسل می پردازیم. علاوه بر این، انواع میسلها به خصوص میسلهای پلیمری پر کاربرد، انواع روشهای دارورسانی با این میسلها، و در آخر انواع دارورسانی بوسیله میسلها شرح داده خواهد شد. امروزه علم پزشکی پیشرفتهای شگرفی کرده است تا بدانجا که هر روزه نامها و اصطلاحات نوینی را می شنویم که برای ما جدید و نامأنوس می باشد. از نام یک تکنیک درمانی جدید گرفته تا یک وسیله یا ابزار درمانی نوین. در این مقاله ما به تشریح یکی از این ابزار در سیستم های دارورسانی نوین می پردازیم بنام میسل. میسل ها ابزاری هستند که به علت اهمیتشان بعنوان حاملهای دارویی در دارورسانی نوین، آشنایی با ساختار و ویژگیها و همچنین کاربردهایشان امری ضروری می نماید. میسل چیست؟ چرا به این نام خوانده میشود؟ در کجا به کار میرود؟ علت اهمیت آنها چیست؟ به چند دسته تقسیم میشود؟ و ... سوالاتی است که در این مقاله ما بدان پاسخ خواهیم داد.

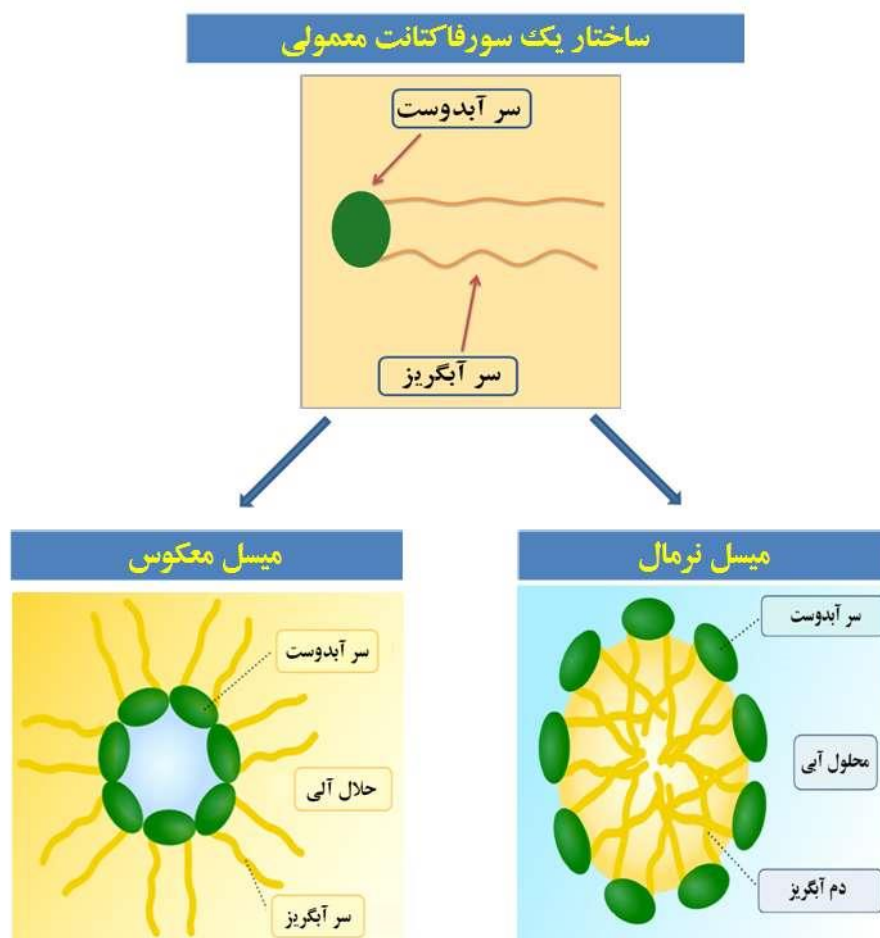
تاریخچه

توانایی محلولهای صابونی بعنوان پاک کننده (detergent) برای قرنهای مشخص بود. اما فقط در اوایل قرن بیستم بود که اساس چنین محلولهایی بصورت علمی مطالعه گردید. کارهای ابتدایی در این حوزه بوسیله James William McBain در

دانشگاه بریستول (University of Bristol) انجام گرفت. در اوایل سال ۱۹۱۳ وی وجود یونهای کلونیدی را فرض نمود تا رسانش خوب الکترولیت محلولهای سدیم پالمیتات را توضیح دهد. این تحرک بالای یونها بطور خود به خود دسته هایی را که بعدها میسل نامیده شدند را تشکیل می داد. کلمه میسل از زیست شناسی قرض گرفته شد و بعدها بوسیله G.S. Hartley در کتاب کلاسیکش Paraffin Chain Salts: A Study in Micelle Formation معروف گشت.

تعریف میسل و چگونگی تشکیل آن

در ابتدا باید با مفهوم میسل آشنا شد. میسل تراکم مولکولهای سورفاکتانت انتشار یافته در یک مایع کلونیدی است که این سورفاکتانتها یونی یک جاذبه الکترواستاتیک به یونهای دارند که آنها را در محلول احاطه کرده اند (که بعدها به عنوان یونهای متقابل شناخته شدند). فرایند تشکیل میسل بعنوان میسلایون شناخته می شود. شکل زیر نمایی شماتیک از اجتماع سورفاکتانتها به دور خود و تشکیل میسل (میسلایون) را نشان می دهد.



نمایی شماتیک از میسلایون سورفاکتانتها

در یک میسل معمولی در حلال آبی، ناحیه سر آبدوست عناصر سازنده آن در تماس با حلال اطراف و همزمان نیز ناحیه دم های منفرد آبگریز آن در مرکز میسل تشکیل توده می دهد. میسلها فقط هنگامی که غلظت سورفاکتانت بیشتر از غلظت بحرانی تشکیل میسل (CMC) و دمای سیستم بیشتر از دمای بحرانی میسل (critical micelle temperature) یا دمای کرافت (Krafft temperature) شود تشکیل میشوند که در ادامه بحث مفصل پیرامون آن توضیح داده خواهد شد. تشکیل میسل میتواند با قوانین ترمودینامیک تشریح کرد: میسلها میتوانند بخاطر توازن بین آنتروپی و آنتالپی بطور خود به خودی تشکیل شوند. در آب، اثر آبگریز (Hydrophobic effect) نیرویی برای تشکیل میسل وارد میکند با وجود این حقیقت که تجمع مولکولهای سورفاکتانت دور هم آنتروپی را کاهش میدهد. در غلظتهای خیلی پایین لپید، فقط مونومرها در محلول حقیقی (true solution) وجود دارند. هنگامیکه غلظت لپید افزایش می یابد به نقطه ای میرسد که سهم نامطلوب آنتروپی (unfavorable solution) را برطرف کند.

(entropy contribution) مشتق شده از انتهای آبگریز مولکول غالب می شود. در این نقطه زنجیره های هیدروکربنی لیپیدها باید از تماس با آب دور شوند. بنابراین لیپیدها شروع به تشکیل میسل می کنند. بطور کلی در بالاتر از مقدار CMC، آنتروپی نهایی اجتماع مولکولهای سورفاکتانت کمتر از آنتروپی نهایی محبوس شدن مونومرهای سورفاکتانت بوسیله مولکولهای آب می باشد. سهم آنتالپی نیز مهم است، مانند تعامل الکترواستاتیک که بین بخشهای باردار سورفاکتانتها اتفاق می افتد. در کل برای انجام شدن خود به خودی یک واکنش باید آنتالپی نهایی مثبت و آنتروپی منفی باشد. در بخش بعد با عبارت سورفاکتانت آشنا می شویم تا درک بهتری از این مولکولهای سازنده میسل ها بدست بیاوریم.

### سورفاکتانت

مفهوم عبارت سورفاکتانت چیست؟ عبارت سورفاکتانت ترکیبی از عبارت (( عوامل فعال سطحی )) می باشد. معمولاً ترکیبات آلی هستند که دوگانه دوست (آمی فیلیک) می باشند، بدین معنا که آنها هم دارای گروه آبگریز (دم آنها) و هم گروه آبدوست (سر آنها) هستند (شکل بالا). بنابراین سورفاکتانتها هم دارای ترکیبات غیر قابل حل در آب (محلول در روغن) می باشند و هم ترکیبات محلول در آب هستند. خیلی از ویژگیهای قابل توجه فیزیکوشیمیایی سیستمهای سورفاکتانتی مایع، همچون کاربردهای ویژه بسیارشان را می توان مرتبط با همزمانی تمایل گروه های غیر قطبی در اجتناب تماس با آب و قسمت های قطبی که گرایش شدیدی به هیدراته شدن دارند، دانست که یکی از نتایج آن بسط توده به انواع مختلف توده های بزرگتر بنام میسل (که از کلمه لاتین micelle بمعنی ذره کوچک (small bit) و یا فاز کریستالی مایع است. گروه های آبگریز غیر محلول ممکن است به خارج از فاز آبی (بداخل هوا یا فاز روغنی) وارد شوند، در حالیکه سر گروه های محلول در آب (آبدوست) آنها در داخل فاز آبی باقی بمانند. تجمع این سورفاکتانتها و تشکیل میسل، بشدت بصورت تعاونی و شبیه فاز انتشار می باشد. به غلظتی که در آن این میسل ها شروع به تشکیل شدن می کنند غلظت بحرانی تشکیل میسل (CMC = Critical Micellization Concentrations) گویند. وقتی میسل ها شروع به تشکیل شدن کردند دم آنها تشکیل یک هسته و سر یونی آنها یک پوسته بیرونی می سازد که تماس با آب را بهبود می بخشد. مشخص گردیده است که نه تنها حضور بخشهای آبدوست و آبگریز مشخص، بلکه همچنین ویژگیهای دیگر مانند عوامل مربوط به طرز استقرار فضایی اتمها، برای فرایند تراکم امری قطعی هستند. تجمع گسترده تعاونی تنها برای مواد دوگانه دوست با زنجیره آلکیلی طویل دیده شده است، در حالیکه ترکیباتی با گروه های غیر قطبی حجیم شبیه دی پالمیتوئیل لسیتین (lecithin) و دی پالمیتوئیل (dipalmitoyl) و آئروسول OT (Aerosol OT) ارتباطی به میسلی شدن در محلول آبی نشان ندادند. چنین ترکیباتی اغلب به دوگانه دوستهای متورم (swelling amphiphiles) ارجاع داده میشوند در مقابل با سورفاکتانت های شاخص تشکیل دهنده میسل که به آنها غیر تورمی (nonswelling) می گویند. تمایز بارزی بین دو نوع گفته شده وجود ندارد، و شرایط ممکن است بطور قابل ملاحظه ای با دما تغییر کند. یکی دیگر از تقسیم بندیهای مفید مواد دوگانه دوست مربوط به گروه های قطبی می باشد، که به یونی (کاتیونی یا آنیونی) و غیر یونی (دوقطبی) تقسیم میشوند. حال که با مفهوم سورفاکتانت آشنا شدیم، در بخش بعدی با توجه به اهمیت مقدار CMC در تشکیل میسلها، به تشریح کامل آن و عوامل موثر بر آن می پردازیم.

### غلظت بحرانی تشکیل میسل (CMC)

Critical Micelle Concentration (CMC): به علت اهمیت فاکتور CMC در تشکیل شدن میسلها توسط مولکولهای دوگانه دوست، ضروری است با این فاکتور و عوامل تاثیر گذار بر روی آن آشنا شد. در غلظتهای پایین خیلی از ویژگیهای فیزیکوشیمیایی مانند ضریب خود انتشاری (self-diffusion coefficients)، فعالیت، کدورت، رسانایی، کشش سطحی و ویژگیهای طیفی (NMR رزونانس مغناطیسی هسته) نشان میدهد که هیچ تجمع قابل ملاحظه ای از سورفاکتانت وجود ندارد. بیشتر از CMC، تغییر این ویژگیها دلالت بر این است که بسط تجمع به توده های بزرگتر آغاز شده است. مفهوم CMC

معنی دقیق مدل تفکیک فازی تشکیل میسل می باشد. در سورفاکتانت‌هایی که CMC پایین تری دارند تشکیل میسل به سرعت انجام میگیرد که این امر در مورد سورفاکتانت‌های با CMC بالا مشاهده نمی شود. در این قسمت به علت اهمیت مقدار CMC در تشکیل میسل، به عوامل موثر بر آن میپردازیم.

تغییرات CMC بوسیله ساختارهای شیمیایی

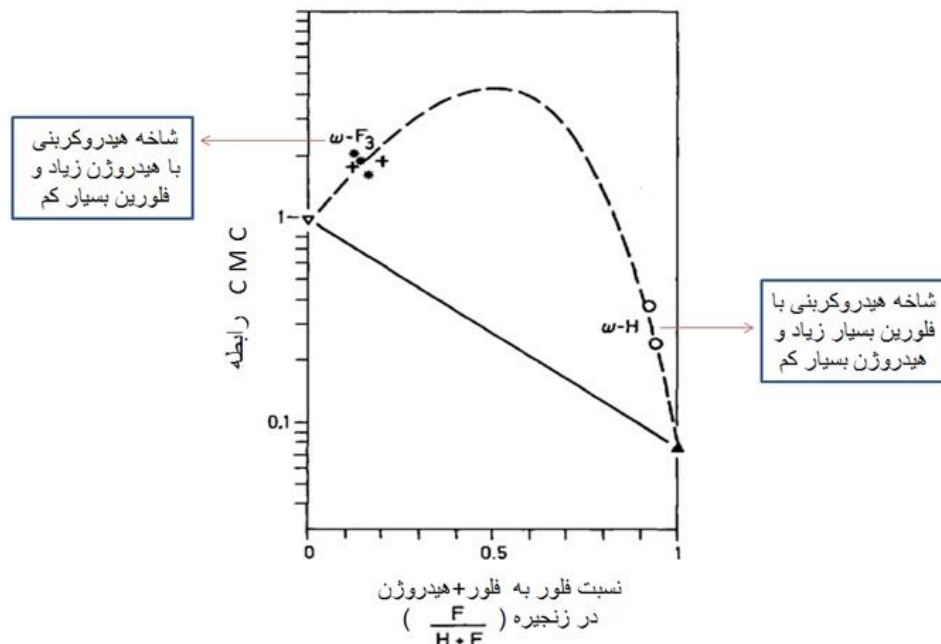
طول زنجیره هیدروکربنی: برای سورفاکتانت‌های تک زنجیره آلکیلی، فاکتور اولیه و مهم تعیین مقدار CMC، اندازه طول بخش آبگریز می باشد. وابسته بودن CMC به تعداد اتمهای کربن در زنجیره آلکیلی میتواند برای رده های مختلف مولکولهای دوگانه دوست بکار رود.

وجود زنجیره های جانبی و همچنین پیوند های دوگانه: مشاهده شده که وجود زنجیره های جانبی و همچنین پیوند های دوگانه منجر به افزایش CMC در قیاس با ترکیبات N-آلکیل مشابه میشود. برای سدیم آلکیل سولفات‌ها CMC هنگامیکه گروه سولفات از انتهای زنجیره حرکت میکند افزایش می یابد.

وجود حلقه بنزنی: اضافه کردن یک حلقه بنزنی منجر به کاهش CMC میشود.

جانشینی گروه های قطبی: جانشینی گروه های قطبی در زنجیره آلکیلی با افزایش CMC همراه است. وجود گروه OH- باعث افزایش CMC میشود.

زنجیره های فلوروکربنی: فلوریزاسیون (واکنش شیمیایی ورود فلور به داخل یک ترکیب شیمیایی) جزئی یا کلی تاثیرات قابل توجهی بر روی CMC می گذارد. فلوریزاسیون کامل باعث کاهش CMC میشود. در مقابل، فلوریزاسیون جزئی CMC را افزایش میدهد. انحراف شدید از رفتار ایده آل در شکل نشان داده شده است. بطور مشخص رفتار غیر ایده آل همچنین در مخلوط هیدروکربنها و سورفاکتانت‌های فلوروکربنی نیز دیده میشود.



توضیحات شکل: CMC هیدروکربنها، فلوروکربن و سورفاکتانت‌های بطور جزئی فلورینه شده مختلف بعنوان عمل نسبت فلورین به هیدروژن. خط افقی نسبت بین فلورین به فلورین + هیدروژن را نشان میدهد. در مقدار ۰.۵، این نسبت، بیشترین انحراف از رفتار ایده آل بدست آمده است CMC. های بدست آمده رابطه ی بین سورفاکتانت‌های هیدروکربنی را نشان می دهد. خط راست، رفتار ایده آل را نشان میدهد.

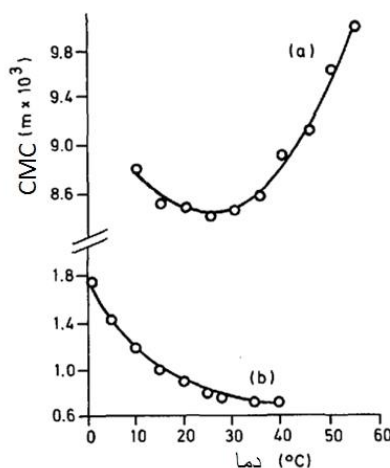


گروه های قطبی: با توجه به ماهیت گروه های قطبی، تاثیر اصلی از بار این گروه های قطبی نشأت می گیرد. چنانکه در یک زنجیره آلکیلی طویل سورفاکتانت غیر یونی، CMC بسیار پایین تری نسبت به همان زنجیره سورفاکتانتی ولی بصورت یونی دارد. سورفاکتانت های دو قطبی (Zwitterionic surfactants) بطور معمول در بین این دو گروه قرار می گیرند. در سورفاکتانت های یونی تفاوت نسبتاً کوچکی بین گروه های سر قطبی وجود دارد. برای غیر یونی ها، CMC ممکن است بطور مشخص بوسیله اندازه و ماهیت گروه های آبدوست مورد تاثیر قرار گیرد. برای سورفاکتانت های یونی CMC با اضافه شدن گروه های یونی افزایش میابد. برای مثال CMC مولکول  $C_{11}CH_2(COOK)_2$  برابر  $0.13$  مولار در حالیکه برای مولکول  $C_{11}COOK$  برابر  $0.24$  مولار میباشد.

یون های مقابل: (Counterion) ظرفیت یون مقابل بر CMC تاثیر شدیدی می گذارد در حالیکه باقی فاکتورها تاثیر کوچکی بر یون ساده غیر آلی میگذارد CMC. دودسیل سولفات های مختلف (dodecylsulfate) با یون مقابل دوظرفیتی (مانند  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ) در حدود  $2$  میلی مولار در حالیکه دودسیل سولفات های قلیایی، CMC در حدود  $8$  میلی مولار دارند.

تغییرات CMC با پارامترهای تشدید

دما: تغییرات دمایی تاثیر کمتری بر CMC در قیاس با اغلب پدیده های شیمیایی تعاونی دیگر دارد. با تغییر دما انواع متعددی از رفتار مشاهده می شود CMC: ممکن است با افزایش دما، افزایش یا کاهش بیابد یا به حداقل برسد. مثال های از وابستگی های دمایی در شکل آورده شده است.

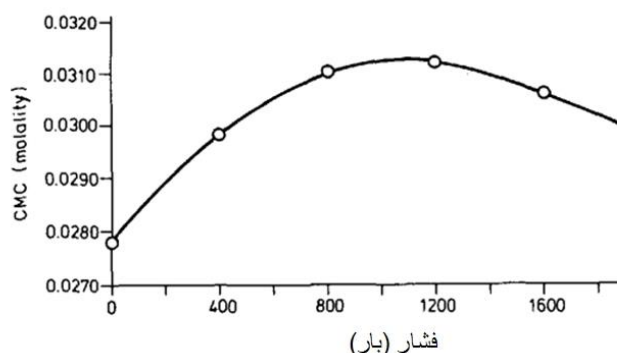


تغییرات CMC با تغییرات دما برای (a) مولکول  $CH_3(CH_2)_{11}SO_4Na$  و برای (b) مولکول

$CH_3(CH_2)_9(OCH_2CH_2)_5OH$  در نمودار نشان داده شده است.

فشار: وابستگی CMC به فشار حتی در فشارهای خیلی بالا ضعیف میباشد. به عنوان نمونه سدیم دودکانوات (sodium

dodecanoate) در شکل آمده است.



رابطه تغییرات CMC را با تغییرات فشار نشان میدهد

الکترولیتهای ساده افزوده شده: تاثیر نمکهای غیر آلی بر روی CMC برای سیستمهای غیریونی کوچک است، در حالیکه برای سورفاکتانتهای یونی بزرگ می باشد.

اضافه شده غیر الکترولیتها و دوگانه دوستها: همانطور که انتظار میرود تاثیر غیرالکترولیتهای اضافه شده با توجه به قرار

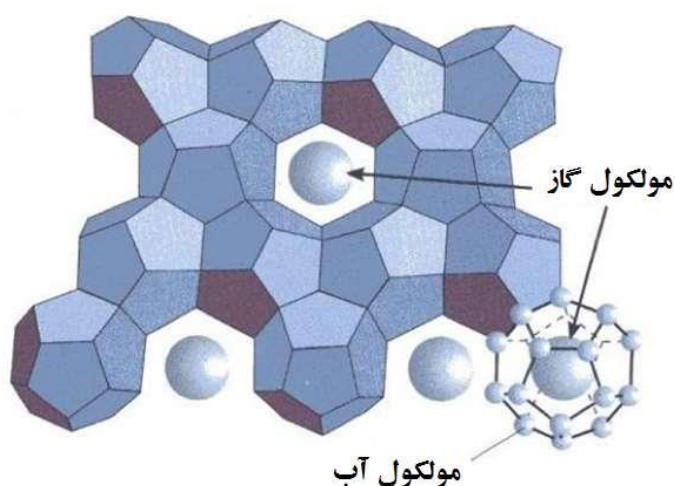
گرفتن در میسل یا در دورن محلول میسلی کاملاً متفاوت میباشد.

حال که با CMC آشنا شدیم در قسمت بعد به تشریح حلال پوشی سورفاکتانتهای و میسلها تشکیل شده در حلالهای آبی می

پردازیم.

#### حلال پوشی

مولکولهای منفرد سورفاکتانتی که در سیستم هستند ولی جزئی از میسل نیستند را مونومر می نامند. میسلهای لیپیدی یک اجتماع مولکولی را نشان می دهند که در آن تک تک اجزاء بصورت ترمودینامیکی در حال تعادل با مونومرهای همان گونه در محیط اطراف آن هستند. در آب (صرف نظر از اینکه سورفاکتانتهای بعنوان مونومرها یا جزئی از میسل باشند) سر آبدوست مولکولهای سورفاکتانت همیشه در تماس با حلال می باشد. اما دم آب گریز مولکولهای سورفاکتانت در هنگامیکه جزئی از یک میسل باشند، تماس کمتری با مولکولهای آب دارند تا پایداری بیشتری بدست آید. این پایه ای برای تحریک پر انرژی برای تشکیل میسل می باشد. در مقابل مونومرهای سورفاکتانتی با مولکولهای آب احاطه می شوند که این مولکولهای آب که بوسیله پیوند هیدروژنی به هم متصل شده اند، ایجاد یک قفس بدور این مولکولهای سورفاکتانتی می کنند. این قفس آبی شبیه هیدراتهای کلاتره (clathrate hydrates) است. این هیدراتهای کلاتره کریستالهای جامد بر پایه آب هستند که بطور فیزیکی شبیه کریستالهای یخ می باشند. هیدراتهای کلاتره یا ترکیبات کلاتره در جایی بکار می رود که مولکول میزبان آب و مولکولهای میهمان بطور معمول گاز یا مایع باشد [۱۴]. شکل ۵ نمایی شماتیک از این هیدراتهای کلاتره نشان می دهد. این مولکولهای آب دور تا دور مولکول میهمان را گرفته و با اتصالات هیدروژنی که با هم دارند مانند زنجیره های یک قفس این مولکولهای میهمان را احاطه کرده و در درون خود محبوس می کنند. این مولکولهای میهمان می توانند مولکولهای کوچک غیر قطبی (بطور نمونه گاز)، یا مولکولهای قطبی با بخشهای بزرگ آبگریز باشند. مقدار حلالیت لیپیدها بوسیله سهم نامطلوب آنتروپی (unfavorable entropy contribution) مشخص میگردد.



نمایی شماتیک از هیدراتهای کلاتره نشان میدهد. در این شکل، مولکولهای آب مانند یک قفس

مولکولهای گاز را احاطه نموده اند.

میسل ها ابزاری هستند که از کشف آنها زمان بسیار درازی می گذرد. ولی امروزه این ساختارهای زیستی نقشی مهمی در

سیستمهای دارورسانی نوین پیدا کرده اند. در این مقاله ما به تعریف میسل، دلایل تشکیل میسل، تعریف سورفاکتانت ها و پلیمرها

که عناصر سازنده میسل ها می باشند و اهمیت CMC و عوامل موثر بر روی آن در تشکیل میسل می پردازیم. علاوه بر این، انواع میسلها به خصوص میسلهای پلیمری پر کاربرد، انواع روشهای دارورسانی با این میسلها، و در آخر انواع دارورسانی بوسیله میسلها شرح داده خواهد شد.

#### انواع میسل

در مورد دسته بندی میسلها باید گفت که دسته بندی آنها مختلف میباشد: بر حسب مولکولهای سازنده، بر حسب نوع فاز، و یا شکل و اندازه میسلها. جدول دسته بندی بر اساس این عوامل را نشان می دهد.

دسته بندی میسلها را بر اساس عوامل مختلف

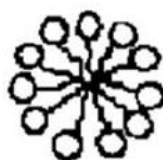
| دسته بندی بر اساس:                    | توضیح                                                                                                                                                                                                                                                     | انواع                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ۱. بر حسب مولکولهای سازنده            | میسل های میتوانند یا از مولکولهای طبیعی مانند لیپیدها یا از مولکولها کوپلیمرهای سنتزی مانند PEG-PE یا PLGA ساخته شوند.                                                                                                                                    | ۱. طبیعی: لیپیدها که فسفولیپید نمونه شاخص آن میباشد.                                                                                                                                            |
|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           | ۲. سنتزی: مانند انواع پلیمرهای سنتزی مانند PLGA* که دارای یک ناحیه آبدوست (PLA) و یک بخش آبگریز (PGA) هستند.                                                                                    |
| ۲. بر حسب نوع فاز (شکل ۶)             | بر اساس نوع فازی که در آن حل میشوند تقسیم بندی میشوند.                                                                                                                                                                                                    | ۱. فاز نرمال (میسلهای روغن در آب): مونومرهای میسلها در درون حلال آبی حل میشوند                                                                                                                  |
|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           | ۲. فاز معکوس (میسلهای آب در روغن): در این فاز سرهای آبدوست میسلها در مرکز تجمع میابند و دمهای آبگریز میسل به سمت خارج میسل امتداد میابند. از این رو به آنها میسلهای معکوس می گویند (شکل ۶) [۲]. |
| ۳. بر حسب شکل و اندازه میسلها (شکل ۶) | شکل و اندازه میسلها نتیجه هندسه مولکولی مولکولهای سورفاکتانت سازنده میسلها و همچنین حالت محلولمانند غلظت، دما، pH، و قدرت یونی سورفاکتانت سازنده آنها می باشد. شکلهای بخش رفتار فازی خیلی از لیپیدها منطبق بر چند شکلی هایشان (polymorphism) می باشد [۳]. | ۱. کروی<br>۲. بیضی<br>۳. استوانه ای<br>۴. لاملار (تیغه ای)                                                                                                                                      |

PLGA یک نوع کوپلیمر ساخته شده از مونومرهای PLA و PGA می باشد که خواص سمی بسیار کمی در

محیطهای بیولوژیک دارد. از این رو در کاربردهای بالینی از این نوع کوپلیمر بسیار استفاده می شود.



میسل تک لایه



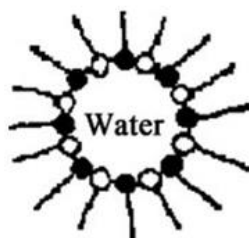
میسل کروی



میسل میله ای شکل



میسل بیضی



فاز معکوس



فاز نرمال

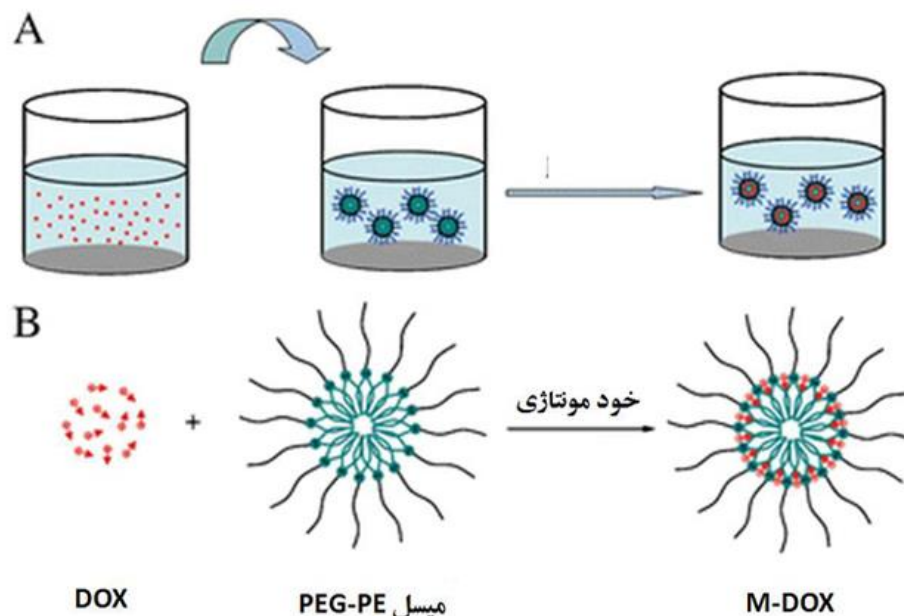
نمایی شماتیک از انواع میسلهای تشکیل شده در فاز نرمال و فاز معکوس و همچنین انواع شکلهای میسلها.

#### بارگیری دارو در میسلها

در این قسمت به نحوه بارگیری دارو در درون میسلهای پلیمری می پردازیم. تکنیکهای مختلفی برای تهیه میسلهای با دارو بارگیری شده ارائه شده است. دیالیز حلالهای آلی یا محلولهای میسلی شوینده ها (detergents) برای این مقصود میتوانند بکار رود. در این موارد داروی مورد نظر به محلول پلیمر اضافه میشود و میسلهای با دارو بارگیری شده به محض حذف حلال آلی یا شوینده تشکیل می شود (برای مثال بوسیله دیالیز). در روش دیگر دارو در یک حلال آلی بخار شدنی حل شده و به یک دیپرسیون میسلی تشکیل شده اضافه گردد و سپس حلال آلی بخار شود. بطور مثال، تکنیک بسیار مرسوم و متداول برای تهیه میسلهای PEG-PE (Polyethylene glycol-phosphatidyl ethanolamine) با دارو بارگیری شده شامل انتشار ساده یک مخلوط دارو- میسل در یک بافر آبی می باشد. پروتوکل معمول برای تهیه میسلهای با دارو بارگیری شده شامل مراحل زیر می باشد:

۱- محلولهای PEG-PE و داروی مورد نظر را در حلال آلی بخار شدنی قابل حل، مخلوط کرده و حلالهای آلی بخار شده تا یک غشای (film) دارو PEG-PE- تشکیل گردد .

۲- غشای بدست آمده سپس در حضور یک بافر آبی هیدراته میشود و میسلها بوسیله تکان دادن شدید تشکیل می گردند. نحوه بارگیری دارو در درون میسلها بسیار شبیه فرایند بارگیری دارو در درون لیپوزومها میباشد. اکثر داروها آبگریز میباشند از این رو این داروها هنگامیکه در درون فاز آبی که مونومرهای تشکیل دهنده میسل نیز قرار دارند وارد می شوند، در هسته این میسلهای در حال تشکیل وارد شده و محبوس میشوند (البته در مورد فاز روغن در آب) و بالعکس در مورد داروهای آبدوست با استفاده از فاز آب در روغن این داروها در قسمت آبدوست میسلهای معکوس تجمع میکنند... شکل نمایی شماتیک از بارگیری دارو را در درون میسلهای معکوس نشان میدهد.



نمایی شماتیک از بارگیری دارو در میسل معکوس.

میسلهای پلیمری و مشخصات فیزیکوشیمیایی آنها

از بین انواع میسلها، به علت استفاده روز افزون از میسلهای پلیمری در سیستمهای دارورسانی نوین و به علت خواصیت تنظیمی و همچنین راحتی ستر آن نسبت به سایر حاملهای میسلی، در این مقاله ما بیشتر بر روی این نوع از حاملهای میسلی تمرکز می کنیم و به تشریح خواص فیزیکوشیمیایی میسلهای پلیمری میپردازیم.

بطور کلی مزایای حاملهای میسلی پلیمری نسبت به سایر حاملها عبارتند از:

- سایز کوچک در قیاس با لیپوزوما و میکروسفرهای پلیمری: میسل ها اندازه ای از ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر و در فاصله ای بین ماکرومولکولها (۱۰ نانومتر) تا میکروذرات (۱۰۰ نانومتر به بالا) دارند. این امر برای انتخاب مسیر تجویز دارو مهم می باشد. مانند رسانش پوستی لفاوی دارو (percutaneous lymphatic delivery) و نشت بداخل تومورهای جامد (extravasation into solid tumors).

- خواص سطحی: بلاکهای پلیمری انعطاف پذیر تشکیل دهنده پوسته آبدوست، برهمکنش میسلهای پلیمری با ماکروفاژها را کاهش می دهند. از این رو خواص محافظت سطحی به حامل دارویی می دهد. اندازه بلاک آبدوست مشخص کننده مدت زمان نیمه عمر ذرات در گردش خون میباشد.

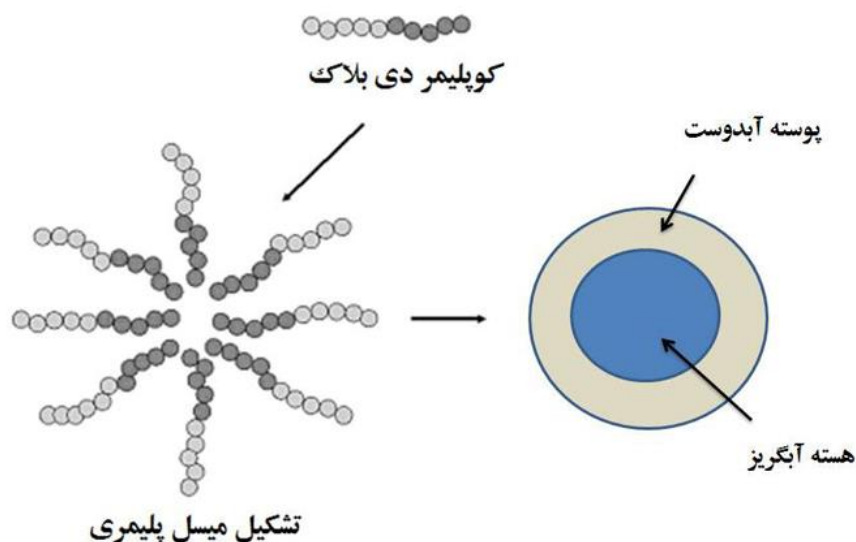
- برهمکنش ویژه با بافت هدف میتواند بدست آید: گروه های عاملی سلولهای هدف با سطح میسل در انتهای دیستال بلاک آبدوست جفت می شوند.

- از نقطه نظر عملی، آماده سازی میسل همچون تهیه، بکاربردن و استریل بوسیله فیلتراسیون آسان میباشد که عمدتاً بخاطر اندازه کوچکشان است.

میسلهای پلیمری بر پایه کوپلیمرهای بلاک با واحدهای آبدوست و آبگریز می باشند که در یک محیط آبی به سمت ساختاری با هسته آبگریز پایدار شده با پوسته آبدوست، خود مونتاژ (self-assemble) می شوند. این بلاکها می توانند به طرق مختلف دسته بندی شوند: نوع کوپلیمرهای A-B کوپلیمرهای دی بلاک (diblock copolymer)، کوپلیمرهای نوع-A-B کوپلیمرهای تری بلاک، و کوپلیمرهای پیوندی (grafted copolymers). کوپلیمرهای پیوندی شاخه ای، کوپلیمرهایی می باشند که شامل یک اسکلت آبدوست و یک تا چند زنجیره های جانبی یا بر عکس پلیمر آبگریز میباشند. در فاز مایع این بلاکها بطور معمول بداخل هسته غیر محلول در آب و پوسته محلول در آب منتشر می شوند. وابسته به نسبت طول بلاکها،



بلاکهای هسته میتوانند بطور خود به خودی تعدادی ساختار فوق مولکولی با مورفولوژی گوناگون تشکیل دهند. در موارد معمول این بلاکها بوسیله قرار گیری دمه‌های آبگریز در کنار یکدیگر و سرهای آبدوست کنار همدیگر تشکیل میسلهای کروی پوسته/هسته ای (core/shell (spherical form) میدهد. شکل نمایی شماتیک از این ساختار را نشان میدهد. البته با نسبتهای طولی بلاکهای مختلف، تجمع انواع گوناگون اشکال میسله‌ها مانند میله ای، سه گوش و غیره با استفاده از میکروسکوپ TEM قابل مشاهده می شود.



نمایی شماتیک از تشکیل میسل های پلیمری. در این شکل میسل از تجمع کوپلیمرهای دی بلاک (مانند PLGA) که دارای یک بخش آبدوست (PGA) و یک بخش آبگریز (PLA) می باشد تشکیل می شود. بخش آبدوست، پوسته را تشکیل میدهد و بخش آبگریز تشکیل هسته میسل را می دهد.

کوپلیمرهای دوگانه دوست معمولاً CMC بسیار پایینتر نسبت به سورفاکتانتهای با وزن مولکولی کم از خود نشان می دهند. CMC میسلهای پلیمری بطور معمول در محدوده  $10^{-6}$  M تا  $10^{-4}$  M (مولار) می باشد در حالیکه برای سورفاکتانتهای با وزن مولکولی کم در حدود  $10^{-3}$  M تا  $10^{-4}$  M می باشد. اطلاعات اخیر بر روی CMC میسلهای پلیمری مدارکی دال بر پایداری استثنایی از چنین سیستمهایی فراهم آورده است که در آن مقدار CMC در حد میکرومولار و حتی در محدوده نانومولار بوده است. بخاطر CMC کم میسلهای پلیمری، در غلظتهای خیلی پایین میسلهای پلیمر پایدار باقی میمانند که باعث می شود آنها تقریباً غیر حساس به رقت (غلظت) باشند که این امر منجر به افزایش دوره گردش خون در قیاس با میسلهای سورفاکتانتی می شود. رزونانسهای ترمودینامیکی که منجر به ذرات پایدار می شوند به شدت تغییر منفی انرژی دارند که نتیجه ناسازگاری حلال بلاک هسته ای در رابطه با دافعه فضایی و الکترواستاتیکی زنجیره های پلیمری تشکیل دهنده پوسته محلول می باشد. پلیمرهای میسلی بعنوان حاملهای دارویی اولین بار توسط Ringsdorf و همکارانش ایده پردازی شد. در اصل تصور کلی طراحی اتصالات کوالانت پلیمرهای بسیار حل شونده در حلال با داروهایی بطور ناچیز حل شونده در حلال مانند مشتقات سیکلوفسفامید بود. زمانهای رهش *In vitro* مشتقات PEO-بلاک PLL - با درجات آبگریزی (hydrophobization) متفاوت بلاک PLL از چند دقیقه تا چند ساعت متغیر می باشد. مطالعات بیشتر نشان داد که داروهایی که حلالیت ناچیزی دارند همچنین میتوانند بطور غیر کوالانت در درون میسلهای پلیمری جای بگیرند. ظرفیت انحلال هسته آبگریز با افزایش وزن مولکولی پلیمر و دما افزایش میابد. مشخص شده است که ترکیبات آبگریز قطبیت در قیاس با ترکیبات غیر قطبی، آسانتر به داخل هسته میسل وارد میشوند و قرار می گیرند. در حقیقت، سورفاکتانتهای مبتنی بر پلی یا الیگو اتیلن گلیکول هم اکنون بعنوان انحلال پذیر کردن داروهای با محلولیت بسیار کم و یا غیر محلول در تکنولوژی دارویی مورد استفاده قرار می گیرد. اخیراً موفقیت ترکیب غیر کووالان

(Adriamycin نام تجاری داروی دوکسوروبیسین که جزء داروهای ضد سرطان میباشد) بداخل هسته میسلهای پلی اتیلن اکساید- کو-  $\beta$ -بنزیل-L-آسپارتات (poly(ethyleneoxide-(co-b-benzyl L-aspartate) گزارش شده است. رهایش دارو از میسلهای پلیمری

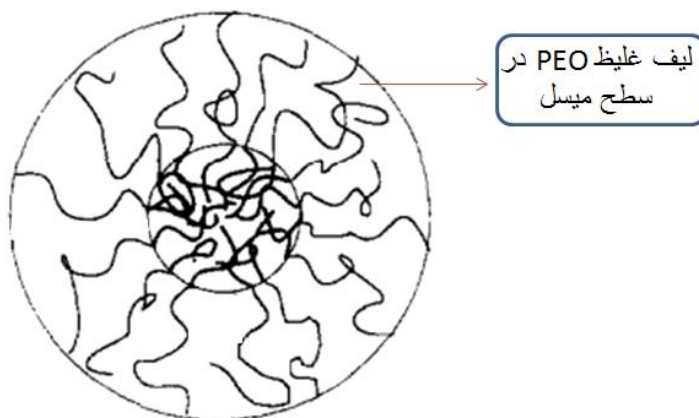
داروها برای دارورسانی هدفدار باید به آرامی از میسلهای پلیمری آزاد شوند. رهش سریع دارو از میسلهای پلیمری (یعنی دوز آزادسازی) بطور بالقوه موجب رسوب داروهای آنگریز در سیستم عروقی می شود. همچنین زمان کافی برای میسلهای پلیمری وجود ندارد تا در جایگاه های هدف تجمع پیدا کنند. به عبارت دیگر رهش آهسته دارو از میسلهای پلیمری (یعنی اثر مخزنی) اجازه می دهد تا میسلهای پلیمری در جایگاه های هدف با کمترین حد از دست دادن دارو تجمع کنند و باعث انتشار موضعی دارو می شوند. بطور ایده آل ما باید بتوانیم رهش دارو را از میسلهای پلیمری کنترل کنیم. کوپلیمرهای بلاک حساس به pH، دما، نور و اولتراسونیک کنترل گسستگی میسلها و شروع رهش دارو را فراهم می آورد.

دارورسانی هدفمند غیرفعال و فعال میسلهای پلیمری

دارورسانی بر پایه میسلها در روشهای گوناگون پیشرفت کرده است. در این قسمت دو نوع کلی دارورسانی با استفاده از میسلها را شرح می دهیم.

دارو رسانی غیر فعال و مکانیسم عمل آن

برای دارو رسانی موفق، حاملهای دارویی نانویی باید از شناسایی و حذف شدن بوسیله سیستم اندوتلیال خون (MPS= Phagocyte System) Mononuclear فرار کنند. میسلهای پلیمری زمان گردش خون بالایی دارند که برای دارورسانی هدفمند غیر فعال (passive drug targeting) بسیار مناسب می باشند. لیف غلیظ پلی اتیلن اکساید (poly(ethylene oxide= PEO باعث جلوگیری از جذب پروتئینها و اتصال سلولهایی می شود که شناسایی میسلها و برداشته شدن بوسیله MPS از خون را افزایش می دهند. منظور از لیف یعنی اینکه سطح میسلها پر از PEO باشد. شکل لیف غلیظ PEO را در اطراف میسل نشان میدهد. میسلهای PEO-  $\beta$ -Poly(aspartate)-DOX کونژوگه (جفت شده) بطور غیر فعال در تومورهای جامد موش در سطح های بالاتر از داروهای آزاد تجمع پیدا کرده اند که نتیجه برداشته شدن کم توسط MPS، زمان گردش خون بالا و نشت مویرگها در نزدیکی تومورهای جامد می باشد.



لیف غلیظ PEO در سطح میسل

لیف غلیظ میسل که موجب عدم جذب پروتئینها و اتصال سلولهایی که موجب ارتقا شناسایی و برداشته شدن میسل بوسیله MPS از خون میشود را نشان میدهد

مکانیسم عمل: مدارک بسیاری وجود دارد که حاملهای دارویی با اندازه نانو بطور غیر فعال در محلهای پاتولوژیک تجمع می کنند. مویرگها در محلهای آلودگی، التهاب و تومورهای جامد از عمل سد کردن ساقط می شوند و اجازه نشت حاملهای دارویی را می دهند. قطر منافذ مویرگها در این نقاط بسیار بیشتر از حد نرمال است.

## دارو رسانی فعال و مکانیسم عمل

علاوه بر دارورسانی غیر فعال، میسلها می توانند بوسیله لیگاند برای دارورسانی فعال اصلاح شوند تا انتخاب پذیری برای سلولهای تومور و همچنین دارورسانی درون سلولی را افزایش دهند و از طرف دیگر سمیت سیستمیک و اثرات جانبی مضر را در قیاس با میسلهای بی هدف (دارو رسانی غیرفعال) و شیمی درمانی سیستمیک، کاهش می دهند. مدارکی دال بر دارورسانی هدفمند فعال داروی (haloperidol) به سلولهای مغز موش بوسیله میسلهای پلیمری وجود دارد. آنتی بادیهای پلی کلونال موش با آنتی ژن فیبرهای اسیدی گلیا سلولهای گلای مغز، به میسلهای PEO- $\beta$ -poly-(propylene Oxide)- $\beta$ -PEO متصل شده بودند. افزایش در فعالیت نورولپتیک (neuroleptic action) و سمیت haloperidol برای میسلهای اصلاح شده با آنتی بادی وجود داشت.

تحقیقات بر روی میسلهای اصلاح شده با لیگاندهای هدف یاب (Targeting Ligand)، نتایج برتری را در قیاس با میسلهای اصلاح نشده با لیگاند (بی هدف) نشان دادند. Kataoka و همکارانش میسلهای پلیمری حساس به pH بارگیری شده با دوکسوروبیسین تهیه کردند که با لیگاند فولات برای دارو رسانی فعال اصلاح شده بود. در مطالعات *in vitro* با سلولهای سرطانی حلقی انسان (human pharyngeal cancer cells)، سمیت میسلهای اصلاح شده با لیگاند برابر میسلهای غیراصلاح شده بود. مکانیسم عمل: هنگامی که لیگاندهای متصل به میسل به رسپتور مخصوص خودشان بر روی غشای میسل اتصال می یابند، میسلها بوسیله اندوسیتوز به داخل سلول وارد می شوند. با این روش غلظت دارویی درون سلولی بیشتری بدست می آید. میسل ها ابزاری هستند که از کشف آنها زمان بسیار درازی می گذرد. ولی امروزه این ساختارهای زیستی نقشی مهمی در سیستمهای دارورسانی نوین پیدا کرده اند. در این به بررسی کاربردهای میسل ها در زندگی بشر پرداخته خواهد شد.

## کاربردهای میسلها

## تصویر برداری

یکی از کاربردهای میسلها، استفاده آنها به عنوان حامل برای رسانش عوامل تمایز دهنده برای مقاصد عکس برداری و تصویر برداری برای شناسایی سلولهای هدف می باشد. میسلهای اصلاح شده با لیگاند میتوانند رسپتورهای بیش از حد بیان شده سلولهای تومور را تشخیص دهند و بطور اختصاصی به آنها متصل شوند و با شلاته (chelation) یا ترکیب شدن جزء تصویربرداری میتوان میسلها را در *in vivo* برای مطالعات توزیع زیستی دنبال کرد. تصویر برداری هسته ای، تصویر برداری رزونانس مغناطیسی (MRI)، و توموگرافی فن تشخیص امراض از روی عکسبرداری با اشعه X کامپیوتری اشعه X (CT) نقش مهمی در تشخیص سرطان و ارزیابی پاسخ درمانی بازی می کنند. از این رو تکامل سیستمهای رسانش، برای رسانش عوامل تمایز دهنده ضروری می باشد. تکامل حاملها بویژه برای MRI و CT مورد نیاز است که بخاطر حساسیت کمتر آنها در قیاس با تصویر برداری هسته ای می باشد. از این رو انواع میسلها برای بهبود کیفیت روشهای گفته شده ساخته و تکامل پیدا کرد:

- میسلهای بارگیری شده با تابش کننده های گاما برای تصویر برداری هسته ای بکار گرفته شده اند. • میسلهای ترکیب شده با ذرات اکسید آهن یا استفاده از شلاته کننده ها برای ترکیب فلزات پارامغناطیس با بلاک آبدوست کوپلیمرهای بلاک تشکیل دهنده میسل برای تصویر برداری MRI مورد استفاده قرار گرفته است. • بعلاوه غلظت نسبتاً زیاد عوامل تمایز دهنده مورد نیاز برای تصویر برداری CT، این روش برای تصویر برداری مولکولی زیاد مناسب نمی باشد. از این رو با افزایش زمان گردش خون عوامل تمایز دهنده بوسیله ترکیب با میسل این عیب CT نیز برطرف می شود.

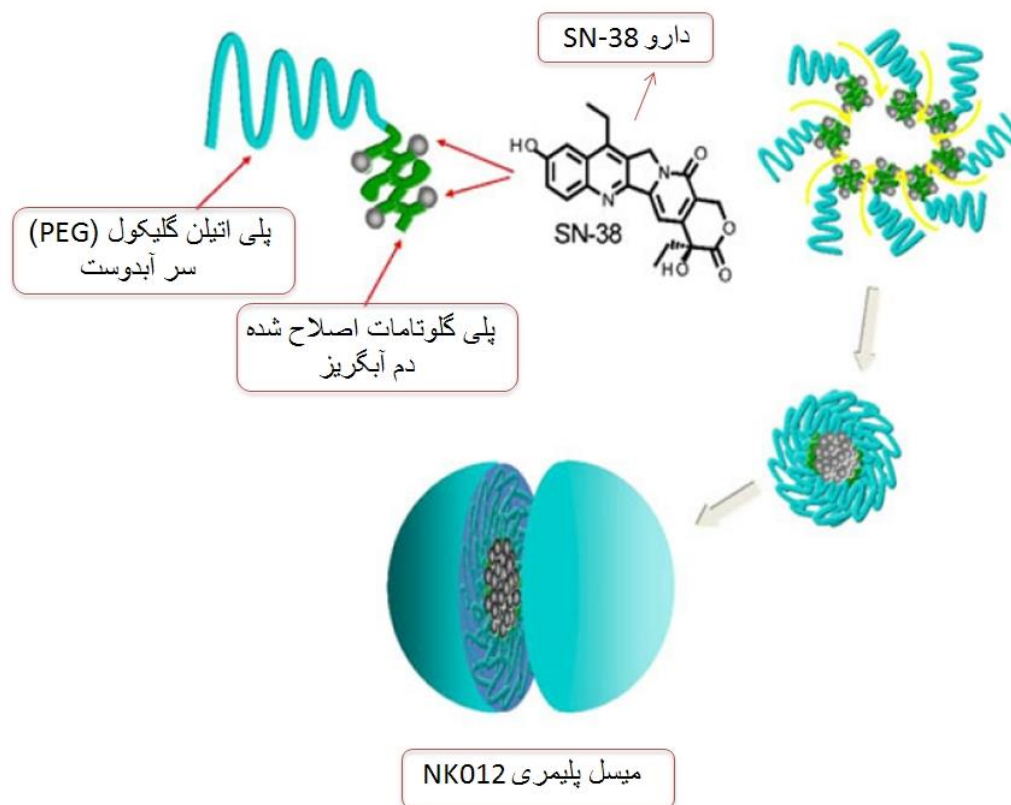
## دارو رسانی داروهای ضد سرطان بوسیله حاملهای میسلی

دسترسی زیستی داروهای ضد سرطان بعد تجویز خوراکی معمولاً بخاطر کاهش در جذب این داروها کم می شود. بعلاوه تزریق داخل وریدی این داروها چالش برانگیز می باشد و نیازمند فرمولاسیونی با حلالهای آلی و سورفاکتانتهای کلاسیک است.

حل شدن داروهای آنگریز در هسته میسلها می تواند بر این مشکلها فایده بیاورد. در حال حاضر خیلی از میسلهای پلیمری بار گذاری شده با دارو برای درمان ضد سرطانی در حال بررسی در مطالعات پیش بالینی هستند تا اثر دارو را پیشرفت دهند. پنج فرمولاسیون میسلی در آزمایشات بالینی آزمایش شده اند (جدول). شکل زیر نمایی شماتیک از میسلاسیون میسل پلیمری NK012 را نشان می دهد. در این شکل ترتیب قرار گرفتن داروی SN-38 در درون هسته آنگریز میسل نشان داده شده است.

میسلهای پلیمری در آزمایشات بالینی

| میسلهای پلیمری           | کوپلیمر بلاک                                 | دارو                        | قطر           | علت تجویز                                                                                                        | فاز بالینی | مراجع        |
|--------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|
| NK012                    | PEG-PGlu(SN-38)                              | SN-38                       | ۲۰ نانومتر    | سرطان سینه<br>Breast cancer                                                                                      | II         | [۱۱, ۱۰]     |
| NK105                    | PEG-P(aspartate)                             | پاکلی تاکسل<br>Paclitaxel   | ۸۵ نانومتر    | سرطان پیشرفته معده<br>Advanced stomach cancer                                                                    | II         | [۱۳, ۱۲]     |
| SP1049C                  | پلارونیک L61 و F127<br>Pluronic L61 and F127 | دوکسوروبیسین<br>Doxorubicin | ۲۲-۲۷ نانومتر | آدنوکارسینوما مری، اتصال مری معده و معده<br>Adenocarcinoma of oesophagus, gastroesophageal junction and stomach  | III        | [۱۵, ۱۴]     |
| NC-6004                  | PEG-PGlu(cisplatin)                          | سیس پلاتین<br>Cisplatin     | ۳۰ نانومتر    | تومورهای جامد<br>Solid tumors                                                                                    | I/II       | [۱۷, ۱۶]     |
| ژنوکسول-PM<br>Genexol-PM | PEG-P(D,L-lactide)                           | پاکلی تاکسل<br>Paclitaxel   | ۲۰-۵۰ نانومتر | سرطان سینه<br>Breast cancer                                                                                      | IV         | [۱۹, ۱۸, ۱۱] |
|                          |                                              |                             |               | سرطان پانکراس<br>Pancreatic cancer                                                                               | II         | [۲۱, ۲۰]     |
|                          |                                              |                             |               | سرطان ریه سلولهای غیر کوچک در ترکیب با کاربوپلاتین<br>Non-small-cell lung cancer in combination with carboplatin | II         | [۲۲]         |
|                          |                                              |                             |               | سرطان پانکراس در ترکیب با ژمسیتابین<br>Pancreatic cancer in combination with gemcitabine                         | I/II       | [۱۱]         |
|                          |                                              |                             |               | سرطان تخمدان در ترکیب با کاربوپلاتین<br>Ovarian cancer in combination with carboplatin                           | I/II       | [۱۱]         |



نمایی شماتیک از میسل پلیمری

## ژن درمانی بوسیله حاملهای میسلی

پیشرفتهای اخیر در درک مکانیسم های زیستی محرک فرایندهای حیات در سطح مولکولی به تکامل درمانهای نوین بر پایه نوکلئیک اسید مانند DNA پلاسמיד و siRNA بعنوان داروهای جدید منجر شده است. کاربرد بالینی آنها مشکلاتی به همراه دارند، مانند ناپایداری تحت شرایط فیزیولوژیک همچون راندمان کم برداشته شدن سلولی (cellular uptake) که بخاطر وزن مولکولی زیاد و ماهیت بار منفی شان می باشد. هنگامیکه DNA یا RNA بطور مستقیم به داخل جریان خون تزریق می شوند به سرعت حذف میشوند که اکثراً بخاطر حمله DNase و RNase می باشد. از این رو جا دادن DNA و RNA به داخل یک حامل نانویی برای استفاده کاربردی شان ضروری است. برای ژن رسانی به هسته، رسانش داخل سلولی نیز علاوه بر بافتهای هدف نیز مورد نیاز است. بخاطر این الزام مشکل و سخت، وکتورهای ویروسی (viral vectors) مانند رتروویروسها (retroviruses)، آدنوویروسها (adenoviruses)، و وکتورهای مرتبط با آدنو (adeno-associated vectors) بطور معمول برای ژن رسانی در آزمایشات بالینی (برای ژن درمانی)، مورد استفاده قرار گرفته اند. اما مشکلات مرتبط با واکنشهای ایمنی مانند احتمال نوترکیبی با ژن های دورن سلولی که منجر به اثرات آنکوژنیک (oncogene effects) می شد، از استفاده آنها در درمان بالینی جلوگیری کرد. از نقطه نظر تهیه نیز، تهیه کردن وکتورهای ویروسی در مقیاس زیاد مناسب نمی باشد بنابراین وکتورها محدود به آزمایشات بالینی می باشند. به عبارت دیگر وکتورهای غیر ویروسی متشکل از پلیمرها و لیپیدها جایگزین برتری از لحاظ ایمنی، تهیه حجم زیاد و قیمت نسبت به وکتورهای ویروسی هستند. به این منظور سیستم میسلهای پلیمری نوید بخش فرمولاسیون صحیح برای نوکلئیک اسید رسانی می باشند که بخاطر مشخصات پیشرفته و تنظیم پذیر آنهاست. یک میسل پلیمری شامل نوکلئیک اسید بوسیله کمپلکس چند یونی (polyioncomplexation) بین بار منفی DNA و RNA و کوپلیمر بلاک دارای بخشی با بار مثبت و بخشی آبدوست تشکیل شده است. ترکیب DNA پلاسמיד (pDNA) با-PEG پلی



کاتیونه مانند-PEG پلی لیزین بطور خود به خود اتفاق می افتد و منجر به میسل کمپلکس چند یونی میسل PIC یا میسل (polyplex) با اندازه در حدود ۱۰۰ نانومتر میشود. میسل polyplex زتا پتانسیل در حد طبیعی نشان میدهد که بخاطر پوسته PEG حتی در حضور مقادیر اضافی پلی کاتیونهای PEG-می باشد. بنابراین تعامل غیر اختصاصی با پروتئین ها و سلولهای در قسمتهای خون انتظار می رود که متوقف شود. سرانجام خاصیت گردش خون طولانی و همچنین تجمع تومور بوسیله تاثیر (EPR افزایش نفوذ پذیری و نگهداری) (enhanced permeability and retention) مورد انتظار میباشد. میسلهای کمپلکس چند یونی pDNA در واقع معرفی موثر ژن در سلولهای کشت شده را نشان میدهند و همچنین بیان ژن را در کبد به دنبال تزریق درون رگی ورید دم موش نشان می دهند. با بسته بندی کردن DNA در داخل میسلهای پلیمری گردش خون طولانی بدست می آید که در آن pDNA در خون برای ۳ ساعت باقی می ماند در حالیکه این pDNA بدون استفاده از میسلهای پلیمری در کمتر از چند دقیقه در خون به سرعت تجزیه می شوند. این نتایج نشان می دهد که میسلهای پلیمری حاملهای ژن رسانی بسیار خوبی در دارورسانی نوین می باشند.

#### بحث و نتیجه گیری

میسل ها ابزاری هستند که به علت اهمیتشان بعنوان حاملهای دارویی در دارورسانی نوین، آشنایی با ساختار و ویژگیها و همچنین کاربردهایشان امری ضروری می نماید. میسل تراکم مولکولهای سورفاکتانت انتشار یافته در یک مایع کلوئیدی است. فرایند تشکیل میسل بعنوان میسلایون شناخته می شود. در یک میسل معمولی در حلال آبی، ناحیه سر آبدوست عناصر سازنده آن در تماس با حلال اطراف و همزمان نیز ناحیه دم های منفرد آبگریز آن در مرکز میسل تشکیل توده میدهد. به غلظتی که در آن این میسل ها شروع به تشکیل شدن می کنند غلظت بحرانی تشکیل میسل ( $CMC = \text{Critical Micellization Concentrations}$ ) گویند و میسلها فقط هنگامی که غلظت سورفاکتانت بیشتر از غلظت بحرانی تشکیل میسل ( $CMC$ ) و دمای سیستم بیشتر از دمای بحرانی میسل یا دمای کرافت ( $Krafft\ temperature$ ) شود تشکیل می شوند. عوامل موثر بر  $CMC$  عبارتند از: طول زنجیره هیدروکربنی، وجود زنجیره های جانبی و همچنین پیوند های دو گانه، وجود حلقه بنزی، جانشینی گروه های قطبی، زنجیره های فلوروکربنی، گروه های قطبی، یونهای مقابل ( $Counterion$ )، دما، فشار (بصورت ناچیز)، الکترولیتهای ساده افزوده شده، اضافه شده غیر الکترولیتها و دو گانه دوستها. در مورد دسته بندی میسلها باید گفت که دسته بندی آنها مختلف میباشد: برحسب مولکولهای سازنده، بر حسب نوع فاز، و یا شکل و اندازه میسلها. از بین انواع میسلها، به علت خواص تنظیمی و همچنین راحتی سنتز میسلهای پلیمری نسبت به سایر حاملهای میسلی در سیستمهای دارورسانی نوین، این نوع از میسلها استفاده روز افزونی دارند. بطور کلی مزایای حاملهای میسلی پلیمری نسبت به سایر حاملها عبارتند از: ۱- سایز کوچک در قیاس با لیپوزومها و میکروسفرهای پلیمری ۲- کاهش برهمکنش میسلهای پلیمری با ماکروفاژها ۳- برهمکنش ویژه با بافت هدف ۴- تهیه، بکاربردن و استریل بوسیله فیلتراسیون آسان.

میسلهای پلیمری بر پایه کوپلیمرهای بلاک با واحدهای آبدوست و آبگریز می باشند که در یک محیط آبی به سمت ساختاری با هسته آبگریز پایدار شده با پوسته آبدوست، خود مونتاژ ( $self-assemble$ ) می شوند  $CMC$ . میسلهای کوپلیمرهای دو گانه دوست بطور معمول در محدوده  $M 6-10$  تا  $M 7-10$  می باشد در حالیکه برای سورفاکتانتها با وزن مولکولی کم در حدود  $M 3-10$  تا  $M 4-10$  می باشد که این امر منجر به افزایش دوره گردش خون در قیاس با میسلهای سورفاکتانتی می شود. بطور ایده آل ما باید بتوانیم رهش دارو را از میسلهای پلیمری کنترل کنیم. کوپلیمرهای بلاک حساس به  $pH$ ، دما، نور و اولتراسونیک کنترل گسستگی میسلها و شروع رهش دارو را فراهم می آورد. دارورسانی بر پایه میسلها در روشهای گوناگون پیشرفت کرده است که دو گونه کلی آن دارو رسانی فعال و غیر فعال می باشد.

دو مورد از کاربردهای میسلها، استفاده آنها به عنوان حامل برای ۱- رسانش عوامل تمایز دهنده برای مقاصد عکس برداری و تصویر برداری برای شناسایی سلولهای هدف و ۲- دارورسانی می باشد. در حال حاضر خیلی از میسلهای پلیمری بار گذاری شده با دارو برای درمان ضد سرطانی در حال بررسی در مطالعات پیش بالینی هستند تا اثر دارو را پیشرفت دهند. استفاده از وکتورهای متشکل از پلیمرها و لیپیدها جایگزین برتری از لحاظ ایمنی، تهیه حجم زیاد و قیمت نسبت به وکتورهای ویروسی هستند. نتایج نشان می دهد که میسلهای پلیمری حاملهای ژن رسانی بسیار خوبی در دارو رسانی نوین می باشند.

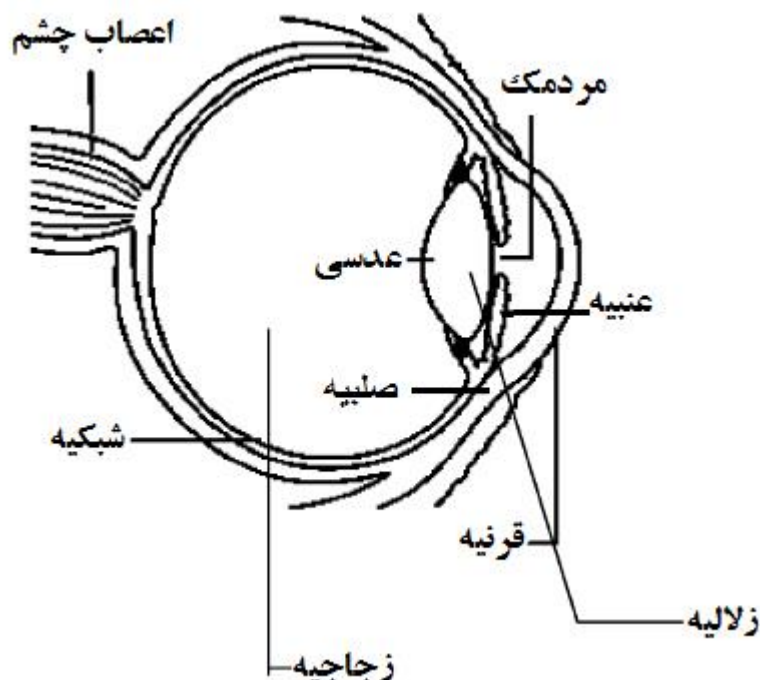
#### ۶-۱-۷ نانوذرات و دارورسانی به چشم

داروهایی که برای درمان بیماری های چشم به کار می روند اغلب مدت زمان ماندگاری و تماس کمی در چشم دارند. داروهای چشمی باید به گونه ای فرموله شوند که موجب تحریک و تاری دید بیمار نگردند. از طرفی داروهای رایج موجود در بازار با وجود داشتن ویژگی های مثبت مانند عدم التهاب زایی و عدم تحریک چشم، ماندگاری کمی دارند و همین امر موجب می شود که بیمار مجبور به استفاده ی مکرر از دارو در طول روز شود. این مشکلات محققان را به سمت استفاده از نانوذرات سوق داد تا با بهینه سازی فرمولاسیون های نانوذرات لیپیدی و پلیمری، علاوه بر ماندگاری بیشتر دارو در چشم امکان استفاده از داروهای نوین (مانند داروهای چربی دوست که قبلا به سختی وارد فرمولاسیون های چشمی می شدند) را نیز فراهم آورند.

#### چشم و مشکلات دارورسانی به آن

داروهایی که برای استعمال چشمی استفاده می شوند غالبا برای اثرگذاری بر سطح چشم و یا قسمت جلویی (anterior) آن کاربرد دارند. با توجه به فیزیولوژی و آناتومی چشم (شکل)، درصد کمی از داروی تجویزی قابلیت جذب دارد زیرا توسط مکانیسم های محافظتی نظیر اشک ریزی، پلک زدن رفلکسی و جریان اشک از چشم بیرون رانده می-شود. خود اشک به دلیل داشتن لایه ی موکوزی، میکروارگانسیم ها، مواد زائد و حتی داروها را از سطح چشم پاک می کند. به علاوه قسمتی از داروی تجویز شده به پروتئین موجود در اشک متصل شده و در نتیجه غیرفعال می گردد.

در حال حاضر برای استعمال موضعی بیشتر از فرم های محلول مایی و سوسپانسیون ها استفاده می شود زیرا استفاده و نگهداری آنها راحت تر است و نیز بعد از استعمال باعث اختلال در دید نمی شوند. اما این فرمولاسیون ها به سرعت با لایه ی اشکی رقیق می شوند و از آنجا به مجرای اشکی بینی رفته و از چشم پاک می گردند. در نتیجه ماندگاری کوتاهی در چشم دارند.



قسمت های مهم چشم انسان

قرنیه ی چشم می تواند به عنوان پوششی محکم در برابر داروها از نفوذ آنها جلوگیری نماید. قرنیه از سه لایه تشکیل شده

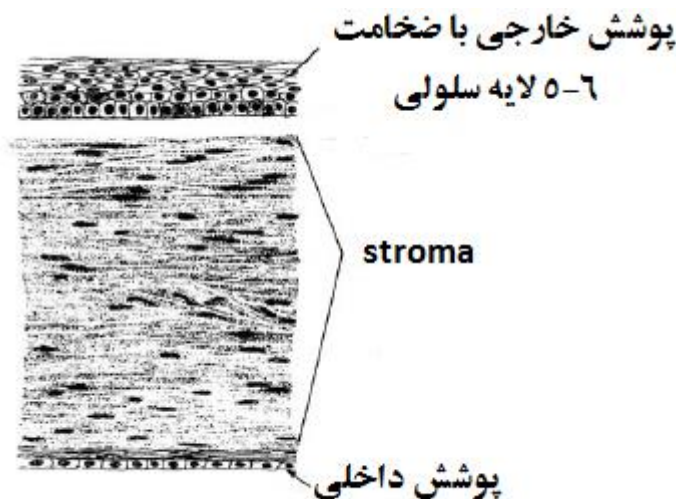
است (شکل زیر)

۱- پوشش خارجی (outer epithelium) که چربی دوست است و از ۵-۶ لایه ی سلولی تشکیل شده است.

stroma

۲- که ۹۰ درصد ضخامت قرنیه را شامل شده و آب دوست است.

۳- پوشش داخلی (inner epithelium) که از یک لایه سلول تشکیل شده است.



ساختار قرنیه و لایه های مختلف آن

چون قرنیه هم خاصیت چربی دوستی و هم آب دوستی دارد، در نتیجه داروهایی که از نظر این دو خاصیت بهینه شده اند و  $\text{Log P}$  (Partition coefficient) ضریب توزیع یا همان  $\text{Log P}$  نسبت غلظت یک ماده در فاز آلی (معمولاً اکتانول) نسبت به فاز آبی است که هر چه ترکیب چربی دوست تر، عدد ضریب توزیع بزرگتر) حدود ۲ دارند، قابلیت جذب پیدا می کنند. زمان تماس دارو با چشم نیز حدود ۵ دقیقه است و همین امر باعث می شود که فقط حدود ۵ درصد داروی تجویزی وارد چشم گردد.

برای جبران مدت زمان کوتاه تماس دارو با سلول های چشم می توان از تجویز مکرر استفاده نمود که این امر خود موجب افزایش احتمال اثر سمی دارو در چشم می شود.

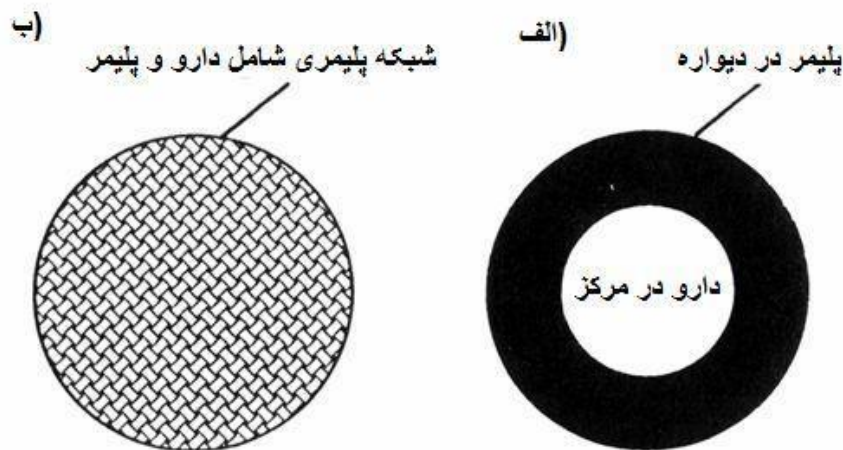
حفره ی چشم انسان می تواند حدود ۲۰ میکرولیتر مایع را در خود نگه دارد اما اکثر دوزهای تجویزی حدود ۵۰ میکرولیتر است. در نتیجه مقدار زیادی از دارویی که تصور می شود برای بیمار تجویز شده است عملاً نتوانسته وارد محل اصلی خود شود تا سایر مراحل جذب را طی کند.

بعلاوه یکی از معضلات، درمان بیماری های قسمت خلفی (posterior) چشم است که می توان آن را با تزریق داخل چشمی برطرف نمود اما این عمل برای داروهایی با نیمه عمر کوتاه (مثل داروهای ضد باکتری و ضد ویروس) امکان پذیر نیست زیرا تزریق مکرر احتمال خونریزی چشم را افزایش می دهد.

حدود ۴۰٪ از داروهایی که برای درمان بیماری های چشم در حال مطالعه هستند داروهایی کم-محلول در آب و چربی دوست می باشند. در نتیجه امکان استفاده از آنها در فرمولاسیون های رایج که پایه ی آبی دارند، وجود ندارد. از این رو نانوذرات زیست سازگار و زیست تخریب پذیر برای تجویز داخل چشم انتخاب شدند تا هم مدت ماندگاری قابل قبول و قدرت اتصال به موکوس چشم را داشته باشند و هم توانایی ایجاد فرم مایی برای سهولت استعمال دارو توسط بیمار ایجاد شود. به همین علت حامل های کلوییدی و پلیمری به عنوان جایگزینی برای داروهای معمول انتخاب شدند.

## نانوذرات پلیمری

نانوذرات ایجاد شده توسط پلیمرها برای دارورسانی به چشم می توانند به دو صورت نانوسفرها (nanospheres) و نانوکپسول ها (nanocapsules) باشند (شکل). نانوکپسول ها ساختارهایی کیسه مانند (vesicular) هستند که دارو در آنها در حفره ای که توسط پلیمر احاطه شده است قرار می گیرد. در مقابل نانوسفرها سیستم های ماتریکسی هستند که دارو و پلیمر در آن به صورت همگن و یکدست وجود دارد.



الف) ساختار شماتیک نانوکپسول و ب) ساختار شماتیک نانوسفر

پلیمرهای انتخاب شده بسته به میزان چربی دوستی داروها متفاوت هستند. این پلیمرها باید توانایی ایجاد ذرات کوچک (حدود ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانومتر) را داشته باشند. از هر دو گروه پلیمرهای طبیعی و سنتزی می توان برای ساخت استفاده نمود.

## پلیمرهای طبیعی

پلیمرهای طبیعی مثل پروتئین ها و پلی ساکاریدها به دلیل داشتن ویژگی تخریب پذیری و سازگاری تاکنون مورد مطالع ی فراوان قرار گرفته اند. فرآیند تخریب توسط گرم کردن یا سرد کردن آغاز می گردد و در ادامه فرآیندهای شیمیایی اتصال باعث ایجاد ماتریکس های متراکم تر از نانوذرات پروتئینی می شود. روش دیگر برای تهیه ی این ذرات بر اساس حلالیت زدایی از درشت مولکول ها و در نتیجه ایجاد رسوب است. سپس یک ماده ی اتصال دهنده (مثل گلوکارآلدئید) به محصول افزوده می شود تا نانوذرات پروتئینی تشکیل شوند. به دلیل حضور گروه های باردار، نانوذرات پروتئینی می توانند به عنوان ماتریکسی عمل نمایند که دارو یا با آنها احاطه می گردد و یا بر سطح آنها اتصال شیمیایی می یابد. جدول زیر برخی انواع پلیمرهای طبیعی بکار برده شده به صورت نانوذرات، نوع داروی مورد آزمایش و نتایج حاصل در خرگوش را نشان می دهد:

پلیمرهای طبیعی بکار برده شده در ساخت نانوذرات برای دارورسانی به چشم در خرگوش

| پلیمر                            | دارو          | مشاهدات                                           |
|----------------------------------|---------------|---------------------------------------------------|
| آلبومین                          | پیروکسیکام    | افزایش فراهمی زیستی                               |
| آلبومین                          | گانسیکلوویر   | افزایش مدت ماندگاری در چشم به ۲ هفته، بدون التهاب |
| کیتوزان                          | سیکلوسپورین A | افزایش ماندگاری تا ۴۸ ساعت                        |
| پکتین                            | پیروکسیکام    | افزایش فراهمی زیستی تا ۲/۵ برابر در مایع زلالیه   |
| کیتوزان همراه با پلی اتیلن اکسید | اوفلوکساسین   | افزایش غلظت در زلالیه                             |

## پلیمرهای سنتزی و ویژگی های آنها

از پلیمرهای سنتزی زیست سازگار و زیست تخریب پذیر نیز در مطالعات استفاده شده و نتایج مناسب و قابل تعمیمی به دست آمده است. مثلاً آکریلات ها به دلیل مخاط چسب بودن مورد استفاده قرار گرفته اند که منجر به آهسته سازی آزاد شدن دارو و در نتیجه نیاز کمتر به تجویز مکرر آن می شوند. این پلیمر از مسیرهای خارج سلولی عبور کرده و موجب دارورسانی به سلول های چشم می گردد.

اودراژیت های RS100 یعنی ( eudragit ) و RL100 که در pH فیزیولوژیک بدن نامحلول هستند و توانایی متورم شدن دارند نیز برای تهیه ی نانوذرات مورد استفاده قرار گرفته اند. این پلیمرها گروه های آمونیوم نوع چهارم دارند و در محیط آبی بار مثبت ایجاد می کنند در نتیجه، برای انتقال داروهایی مثل ایوپروفن که دارای گروه کربوکسیل است و توانایی ایجاد برهمکنش الکترواستاتیک با پلیمر را دارد، استفاده می شوند. در جدول زیر برخی از پلیمرهای سنتزی استفاده شده در پژوهش های مرتبط با دارورسانی به چشم نشان داده شده است:

پلیمرهای سنتزی مورد استفاده در تهیه ی نانوذرات پلیمری

| دارو                    | پلیمر                         | مشاهدات                                |
|-------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|
| آمیکاسین / بتاکسولول    | Polyalkylcyanoacrylate (PACA) | افزایش فراهمی زیستی                    |
| ایوپروفن                | Eudragit RS100                | عدم ایجاد التهاب، افزایش ماندگاری دارو |
| پیلوکارپین / آمیکاسین   | Poly(butylcyanoacrylate)      | افزایش ماندگاری دارو                   |
| بتاکسولول / ایندومتاسین | Polycaprolactone              | افزایش ماندگاری دارو در چشم            |
| پیلوکارپین              | Poly(lactic acid)             | افزایش غلظت دارو                       |

دو پلیمر دیگر که بیشتر برای بررسی آزادسازی داروهای قابل تزریق به داخل چشم و نه کاربرد موضعی، مورد استفاده قرار گرفته اند، پلی لاکتیک اسید (PLA) و پلی لاکتیک گلیکولیک اسید (PLGA) هستند. این دو پلیمر زیستتخریب پذیر و زیست سازگار می باشند و قابلیت اتصال به پلی اتیلن گلیکول (polyethylene glycol, PEG) را برای بهبود خصوصیات سطحی خود دارند. وزن مولکولی این پلیمرها در تحقیقات مختلف بین ۳ تا ۱۰۹ کیلودالتون (KD) گزارش شده است. برای ساخت این نانوذرات قابل تزریق نیز از روش های متداول ساخت نانوذرات مانند تبخیر حلال (solvent evaporation) و یا خشک کردن افشانه ای (spray drying) استفاده می شود. هر چه اندازه ی نانوذرات حاصل از این پلیمرها کوچک تر باشد، جذب آنها بهتر صورت می پذیرد.

ارزیابی اثرات داروهای تزریقی استفاده شده به همراه دو پلیمر PLA و PLGA در حیوانات آزمایشگاهی



| مشاهدات                                                      | دارو                             |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| افزایش ۱۳ برابری غلظت دارو در زلالیه                         | آسیکلوویر                        |
| ماندگاری دارو تا ۷ روز، بدون ایجاد التهاب و ایجاد سمیت       | ۵- فلوروئوراسیل (5-fluorouracil) |
| افزایش غلظت دارو در زلالیه تا ۲ برابر                        | ونکومايسين                       |
| ماندگاری دارو تا ۱۴ روز و کنترل آزاد شدن تدریجی دارو در شبکه | بودزوناید (budesonide)           |

نانوذرات پلیمری با سطح اصلاح شده (Surface modified nanoparticles)

تاکنون تحقیقاتی درباره ی اثر حضور پلیمرهای اصلاح کننده ی سطح مثل پلی اتیلن گلیکول (PEG) بر دارورسانی به چشم انجام گرفته است. به طور مثال برای افزایش ماندگاری آکریلات در قسمت قدامی چشم (قبل از قرنیه)، پلی اتیلن گلیکول به آکریلات متصل شده که نتایج نشانگر افزایش ماندگاری دارو بوده است. با اتصال PEG به پلی کاپرولاکتون، عبور پلیمرهای حاوی دارو از قرنیه بهبود می یابد اما اتصال آن به کیتوزان باعث ماندگاری بیشتر دارو بر لایه های سطحی چشم می گردد. بنابراین در مورد اثر حضور PEG در دارورسانی به نواحی مختلف چشم نتایج متفاوتی وجود دارد که نیاز به پژوهش های بیشتر را نشان می دهد.

برای ساخت نانوذرات از پلیمرهای سنتزی اغلب از روش پلیمره کردن امولسیون

(emulsion polymerization) استفاده میشود. در این روش مونومر کم محلول در فاز خارجی امولسیون وارد میشود.

سپس مونومر بعدی که با کمک امولسیون کننده پایدار شده است به آن افزوده می گردد و سایر فرایندها مانند ساخت

نانوامولسیون با کمک تبخیر حلال انجام می شود

دو دارویی که تاکنون با کمک فناوری نانو با موفقیت وارد بازار دارویی شده اند، داروهای Pioplex® و Glaupex®

هستند که حاوی داروی پیلوکارپین بوده و به ترتیب از پلیمرهای پلی متیل متاآکریلات-آکریلیک اسید و پلی آکریل سیانوآکریلات ساخته شده اند.

فرمولاسیونسل-ژل (Sol-gel)

با کمک برخی از پلیمرها می توان سیستم هایی را برای تولید ژل در ناحیه ی چشم ایجاد کرد. مثلاً پلیمر سلولز استات

فتالات هنگامی که در مایع اشکی که دارای pH حدود ۷/۴-۷/۲ است قرار می گیرد، به سرعت ژل تبدیل می شود (in situ)

(gelation) و مدت ماندگاری دارو در چشم را افزایش می دهد. البته قابل ذکر است که این روش باعث تاری دید می گردد.

لیپیدها

بجای پلیمرها می توان از لیپیدها برای ساخت نانوذرات استفاده نمود. نانوذرات لیپیدی جامد solid lipid

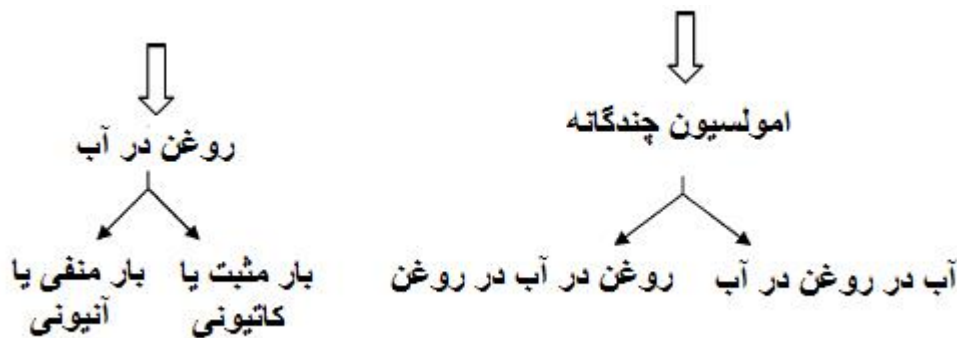
(SLNs), nanoparticles) حاوی لیپید در مرکز و یک سورفاکتانت (surfactant) دوگانه دوست در قسمت خارج هستند. از جمله مزایای SLN ها می توان موارد زیر را برشمرد: قابلیت صنعتی شدن علاوه بر قابلیت سنتز در مقیاس آزمایشگاهی، سهولت تنظیم آزادسازی دارو، عدم استفاده از حلال های آلی در تهیه ی آنها، توانایی تنظیم نسبت های لیپید/سورفاکتانت و در نتیجه تفاوت در مقادیر بارگیری و آزادسازی داروها.

برای ساخت نانوذرات لیپیدی جامد از امولسیون سازی استفاده می شود که هم به صورت امولسیون یگانه (single

emulsion) و هم به صورت امولسیون چندگانه (multiple emulsion) است (شکل ۴). حضور لیپید در این ساختارها به

انحلال بهتر داروهای چربی-دوست که اکثراً به دلیل انحلال کم موجب بروز اشکال در فرمولاسیون می شوند، کمک می نماید. نکته ای که گاه مورد سوال قرار می گیرد آن است که حضور چربی در این فرمولاسیون ها موجب تاری دید بیمار بعد از استعمال دارو نمی شود؟

پاسخ آن است که با توجه به بهینه سازی اندازه و فرمولاسیون دارویی، تمامی اشکال لیپیدی ضریب شکست برابری با اشکال دارویی مایی بدون لیپید دارند و بعد از مصرف اختلالی در بینایی بیمار ایجاد نمی نمایند. همان طور که اشاره شد، در ساخت نانوذرات لیپیدی جامد از سورفکتانت ها استفاده می شود که شامل دو نوع کاتیونی و آنیونی هستند و باعث ایجاد بار مثبت یا منفی بر سطح نانوذرات می گردند (شکل). از آنجا که قرنیه دارای بار منفی است در نتیجه ایجاد بار مثبت بر روی نانوذرات باعث افزایش جذب دارو از طریق تداخلات الکترواستاتیک می شود. از طرفی بار منفی سطح نانوذرات نیز باعث افزایش ماندگاری آنها در قسمت هایی مثل صلبیه و قسمت های پیشین قرنیه می گردد.



ساختارهای لیپیدی برای دارورسانی به چشم  
تاکنون داروهای بسیاری به صورت بارگیری در لیپیدها مورد بررسی قرار گرفته اند (جدول).  
نانوذرات لیپیدی ساخته شده برای دارورسانی به چشم

| نوع امولسیون ساخته شده      | دارو          |
|-----------------------------|---------------|
| امولسیون با بار منفی        | پیلوکارپین    |
| امولسیون با بار مثبت و منفی | ایندومتاسین   |
| امولسیون با بار مثبت        | پیروکسیکام    |
| امولسیون با بار مثبت و منفی | مایکونازول    |
| امولسیون چندگانه            | پردنیزولون    |
| امولسیون چندگانه            | هیدروکورتیزون |

بیماری های چشمی

در این قسمت به طور خلاصه بیماری های چشم را شرح می دهیم:

• گلوکوما (آب سیاه) (Glaucoma)

از دست دادن بینایی به دلیل آسیب عصب بینایی که خود می تواند به علت افزایش فشار داخل چشم باشد. در مرحله ی اول درمان از داروهایی مثل اپی نفرین و تیمولول و در مرحله ی بعد از پیلوکارپین استفاده می شود.

• سندروم چشم خشک (Dry eye syndrome)

کاهش حجم ترشح اشک چشم که اغلب با تجویز اشک مصنوعی درمان می شود. یک نمونه از درمان های جدید این بیماری توسط نانوذرات، کاربرد داروی سیکلوسپورین در تهیه ی نانوذرات حاصل از امولسیون با بار منفی است.

• التهاب چشم

این بیماری به دلیل عوامل خارجی مثل ضربه و اجسام خارجی یا به دلیل عوامل داخلی مثل پاسخ های التهابی رخ می دهد. گل مژه (blepharitis) و conjunctivitis از جمله بیماری های التهابی چشم هستند. برای درمان آنها می توان از کورتون ها یا ضد التهاب های غیراستروئیدی مثل دیکلوفناک استفاده نمود. اگر عفونت عامل التهاب باشد از ترکیباتی مثل اوفلوکساسین استفاده می شود.

#### • عفونت های چشم

عفونت ها می توانند به دلیل عوامل باکتریایی یا ویروسی باشند. این عوامل علاوه بر عفونی نمودن چشم باعث عوارضی مانند تغییر فشار داخل چشم نیز می گردند.

همان گونه که ذکر شد نمونه های تحقیقاتی و تجاری از نانوذرات حاوی داروهای نام برده برای درمان بیماری ها وجود

دارد اما هنوز تلاش های بیشتری برای بهبود دارورسانی به چشم نیاز است.

#### بحث و نتیجه گیری

نانوذرات می توانند یکی از روش های امیدبخش برای انتقال دارو به چشم باشند. با توجه به خصوصیات فیزیکی و شیمیایی خود دارو و مواد مورد استفاده در ساخت نانوذرات، ویژگی های مختلفی را می توان در فرمولاسیون نهایی مشاهده کرد. ذرات کوچکتر و فرمولاسیون های دارویی به شکل محلول بهتر توسط بیمار تحمل می شوند. نتایج مطالعات درون تن (in vivo) برای ارزیابی عملکرد نانوذرات در انتقال دارو به چشم که ابتدا در حیوانات آزمایشی شود نشان می دهد که نانوذرات قابلیت زیست جسی برای افزایش ماندگاری دارو و افزایش احتمال جذب دارو را دارند. استفاده از پلیمرهای زیستتخریب پذیر هم یک روش بسیار مناسب برای انتقال دارو به نواحی خلفی و درمان بیماری های مزمن چشم است. با بهینه سازی سطح نانوذرات می توان فراهمی زیستی و ماندگاری داروها را در چشم بهبود بخشید.

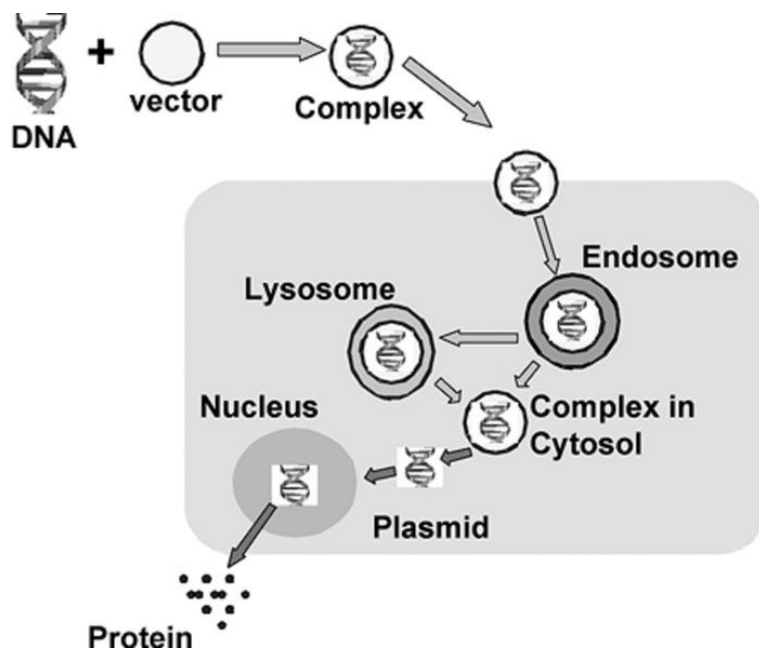
#### ۶-۱-۸ نانومواد به عنوان انتقال دهنده های ژنی غیرویروسی

ژن درمانی امید ها را برای درمان گستره زیادی از بیماری ها مانند سرطان زنده نگه می دارد و نانوذرات در این بین به عنوان حامل های امید بخش برای انتقال موثر و ایمن ژن ها به سلول ها یا بافت های ویژه شناخته می شوند. این موضوع می تواند راهکار های درمانی جایگزین را برای رویکرد های معمول که از ویروس ها به عنوان حامل های ژن استفاده می کنند فراهم کند. در این مقاله و مقاله بعدی با مروری بر ژن رسانی معمول و مشکلات آن، به بررسی کاربرد انواع نانوذرات مانند نانوذرات پلیمری، لیپوزوم ها، ذرات لیپیدی جامد، سیلیکا، نقاط کوانتومی و نانوذرات طلا در انتقال هدفمند ژن می پردازیم و در انتها چالش ها و چشم انداز های این شیوه درمانی جدید را مورد بحث قرار می دهیم.

#### مقدمه ای بر رسانی ژن

ژن درمانی به عنوان روش بالقوه ای برای درمان ناهنجاری های ژنتیکی و سایر بدخیمی ها در سال های اخیر توجه بسیاری را به خود جلب کرده است. در ژن درمانی پلاسمید (DNA) پلاسمیدها معمولاً به شکل یک مولکول DNA دورشته ای حلقوی هستند (هرچند انواع خطی پلاسمید نیز وجود دارد) که همانند سازی آنها بطور مستقل از هسته انجام می گیرد. برای بیان پروتئین درمانی خاص و یا الیگونوکلوئیدهایی برای برای خاموش کردن ژن ایجاد کننده بیماری (Antisense Therapy) بکار می روند. تزریق مستقیم DNA خالص (Naked DNA) امکان پذیر است ولی سلول های کمی DNA را برداشت کرده و احتمال کمی وجود دارد که منجر به تولید پروتئین شود. اهمیت اصلی پلاسمید DNA خالص برای توسعه و تولید واکسن است که مقدار کمی از پروتئین می تواند منجر به ایجاد پاسخ ایمنی دلخواه شود. در اغلب موارد استفاده از DNA خالص برای انتقال مواد ژنتیکی در شرایط درون تن (In Vivo) مناسب نیست و این امر به علت تخریب DNA به وسیله نوکلئازهای سرم است. بنابراین معمولاً یک سیستم حامل توصیه می شود که بایستی زیست سازگار (Biocompatible) و غیر ایمنی زا (Non Immunogenic)

(باشد، از DNA در مقابل عوامل سیستم رتیکواندوتلیال (RES= Reticuloendothelial system) حفاظت کند و برای سلول یا بافت هدف ویژه باشد.

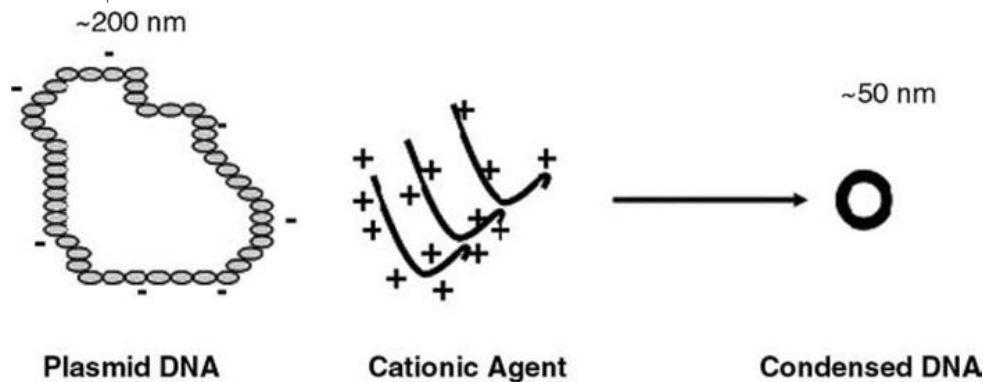


شکل شماتیک موانع بیولوژیکی که بایستی حامل انتقال ژن بر آنها غلبه کند.

انتظار می‌رود که فرآیند ورود حامل نانویی به سلول آندوسیتوز باشد، بنابراین سیستم حامل بایستی توانایی فرار آندوزمی و رسانش DNA به هسته را داشته باشد. همانطوریکه در شکل دیده می‌شود یک سیستم خوب بایستی حاوی انواع اجزا ساختمانی برای رفتارهای ویژه باشد.

کاربردهایی بالینی ژن‌داروها به علت ناپایداری آنها در مایعات بدن و برداشت کم بافتی آنها که در نتیجه‌ی وزن مولکولی بالای آنها و باردار بودن اسیدهای نوکلئیک است، رشد چشمگیری نداشته است. بنابراین طراحی یک سیستم رسانش مناسب که بتواند DNA یا رشته‌ی اولیگونوکلوئیدی را به هدف مورد نظر برساند ضروری است. دو روش کلی برای نایل شدن به این هدف وجود دارد: ۱. استفاده از حامل‌های ویروسی و ۲. حامل‌های غیر ویروسی. علیرغم کارایی بالای حامل‌های ویروسی برای انتقال DNA به گستره‌ی وسیعی از سلول‌ها، ایجاد مشکلات عمده از جمله خطر ایجاد پاسخ ایمنی به حامل ویروسی و نیز امکان اختلاط اتفاقی حامل ویروسی با ویروس دست نخورده‌ی اصلی (Wild Type Viruses) وجود دارد. بنابراین نیاز به یک حامل مطمئن‌تر برای رسانش DNA وجود دارد. این حامل بایستی دانسته‌ی بار سطحی و هیدروفوبیسیته‌ی لازم برای برهمکنش با اجزای لیپیدی سلول و نیز DNA را داشته باشد.

به سبب بار ذاتی منفی DNA که به علت وجود گروه‌های ساختاری فسفات است معمولاً از موادی با بار مثبت به عنوان حامل برای رسانش DNA استفاده می‌شود تا با استفاده از برهمکنش الکترواستاتیک بتوان حامل را به DNA متصل کرد (شکل). پلیمرهای کاتیونی و فسفولیپیدهای کاتیونی دو نوع اصلی حامل‌های رسانش ژن غیر ویروسی حال حاضرند که مورد بررسی قرار می‌گیرند. به علت بار سطحی مثبت، هر دو نوع با DNA منفی به صورت الکترواستاتیک واکنش داده و ترکیب می‌شوند.



شکل شماتیک فرایند برهمکنش حامل پلیمری با بار مثبت با DNA منفی با اندازه ۲۰۰ نانومتر

علی‌رغم ساخت راحت ترکیبات لیپیدی، انتقال ژن پایین و سمیت اکثر آنها، باعث محدودیت استفاده از آنها می‌شود. ترکیبات پلیمری کاتیونی اغلب پایدار تر از ترکیبات لیپیدی کاتیونی‌اند، ولی به طور کلی در مقایسه با حامل‌های ویروسی، انتقال ژن کمتری دارند. این حامل‌ها با DNA ترکیبی پلی‌الکترولیت می‌سازند و آن را از تخریب نوکلئازی حفاظت می‌کنند. این حامل‌های پلیمری تطبیق‌پذیری و تغییرپذیری ساختاری مناسبی دارند که امکان متصل کردن اجزای خاص برای هدفمند کردن حامل در بیان ژن از طریق گیرنده‌های خاص را فراهم می‌کنند. مطالعاتی بر روی سایر نانوساختارها برای انتقال DNA صورت گرفته است که در مقاله بعدی مورد بررسی قرار می‌گیرند.

انتقال موفق DNA به وسیله مشکلات زیر محدود می‌شود.

الف: هدفمند کردن سیستم رسانش برای سلول‌های خاص، ب: انتقال از غشاء سلول، ج: برداشت توسط سلول و تخریب در آندوزم‌ها و د: انتقال داخل سلولی پلاسمید DNA تا هسته نانوذرات برای انتقال ژن و دارو

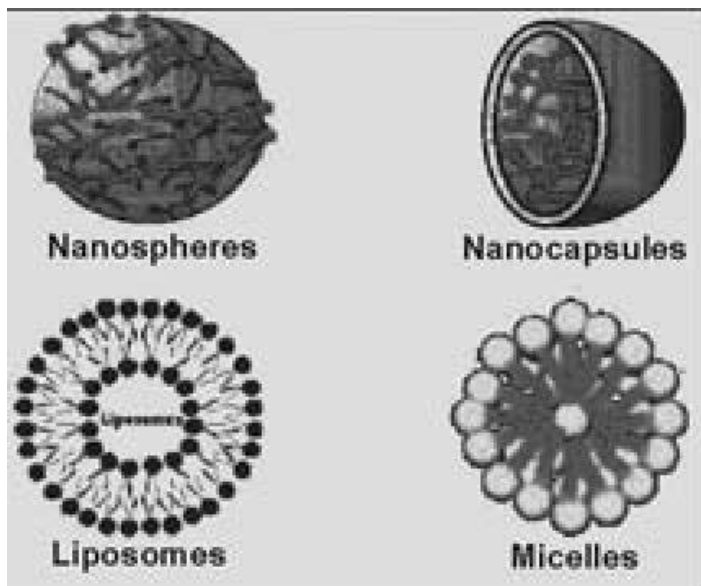
در سال ۱۹۷۰، Speiser و همکارانش برای اولین بار، ذرات کلوئیدی با قطر کمتر از یک میکرومتر را که حاوی ترکیبات ماکرومولوکولی بودند ساختند. از آن زمان به بعد کارهای بسیار زیادی در زمینه استفاده از نانوذرات برای دارورسانی و ژن رسانی صورت گرفته است. در ابتدا بیشتر نانوذرات به عنوان حامل واکسن و داروهای ضد سرطان طراحی شدند. البته استفاده از این حامل‌ها برای امکان بکارگیری داروها و واکسن‌ها به صورت خوراکی و چشمی در حال حاضر در دست بررسی است. داروها و یا سایر مولکول‌های فعال بیولوژیکی در داخل نانوذرات بدام انداخته و یا کپسوله می‌شوند و یا اینکه به صورت شیمیایی به نانوذرات متصل و یا به سطح ذرات جذب می‌شوند. انتخاب روش مناسب برای آماده‌سازی داروی حمل شده توسط نانوذره بستگی به خواص دارو و نانوذره دارد. دو نوع مختلف سیستم با ساختار داخلی متفاوت امکان‌پذیر است.

۱. سیستم‌هایی از نوع ماتریسی که از در هم پیچیده شدن اولیگومرها و یا واحد‌های پلیمری تشکیل می‌شوند که به نانواسفر یا نانوذره عروف‌اند.

۲. سیستم‌های از نوع ذخیره‌ای که حاوی هسته‌ی پوشیده شده با دیواره‌ی پلیمری هستند و به عنوان نانوکپسول تعریف می‌شوند.

سیستم‌های کلوئیدی مختلف برای دارورسانی و یا ژن رسانی در شکل نشان داده شده است.



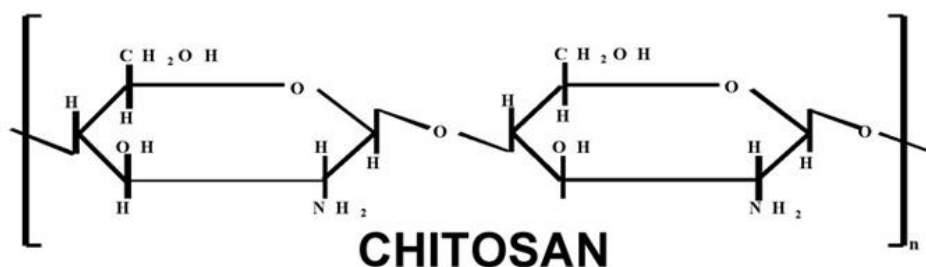
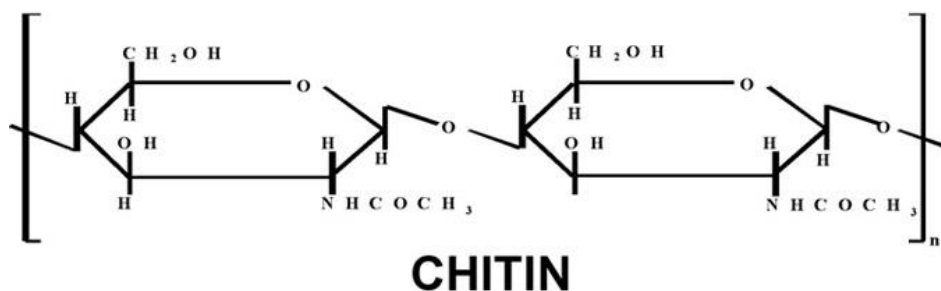
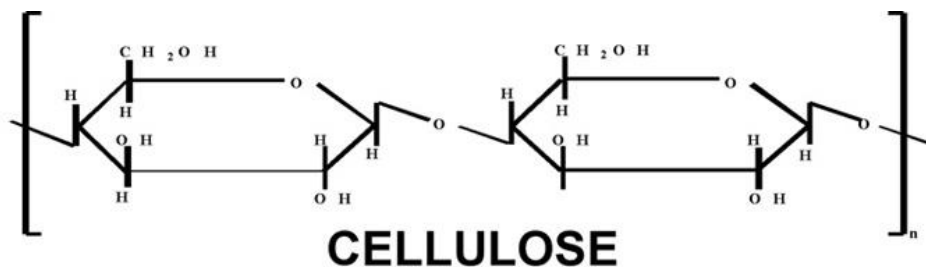


ساختارهای مختلف نانوذرات مورد استفاده در کاربردهای دارویی انتقال ژن

نانوذرات غیرویروسی در حال بررسی و گسترش

کیتوزان

کیتین فراوانترین آمینوپلی ساکارید طبیعی استو در دیواره‌ی سلولی قارچ‌ها و اسکلت خارجی سخت پوستانی مثل خرچنگ‌ها و میگوها و نیز در حشرات دیده می‌شود. تخمین زده می‌شود که تولید سالیانه‌ی آن به اندازه‌ی سلولز باشد. کیتین بسیار مورد توجه است البته نه به خاطر اینکه منبعی در دسترس است بلکه به علت پتانسیل بسیار بالایی که در کاربرد های مختلف دارد. کیتوزان، آمینو پلی ساکاریدی است که از داستیلاسیون کیتین در شرایط قلیایی بدست می‌آید و بسیار شبیه سلولز است (شکل زیر). کیتوزان یک پلیمر زیست سازگار غیر سمی است که کاربردهای بسیاری در دارورسانی و اخیرا در ژن رسانی دارد.



شباهتهای ساختاری بین سلولز، کیتین، و کیتوزان

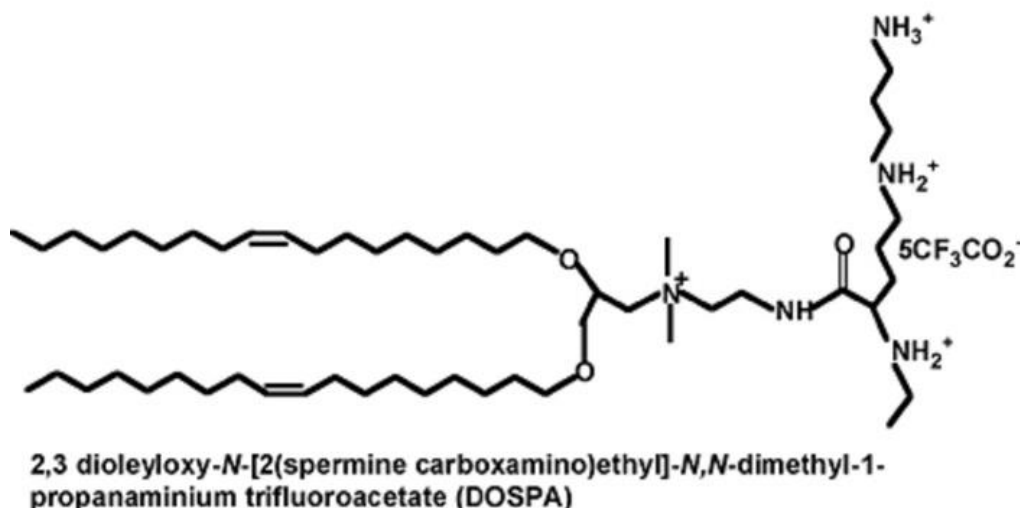
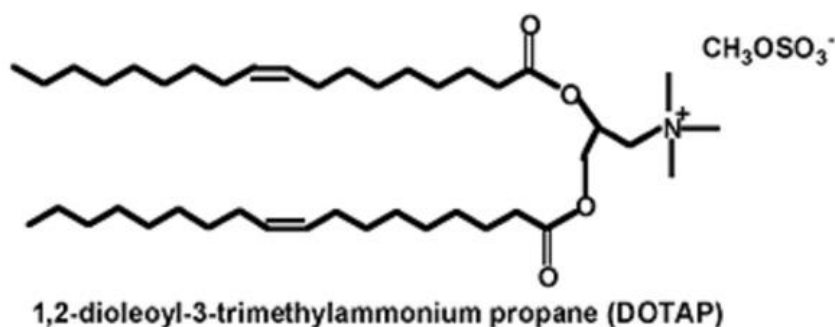
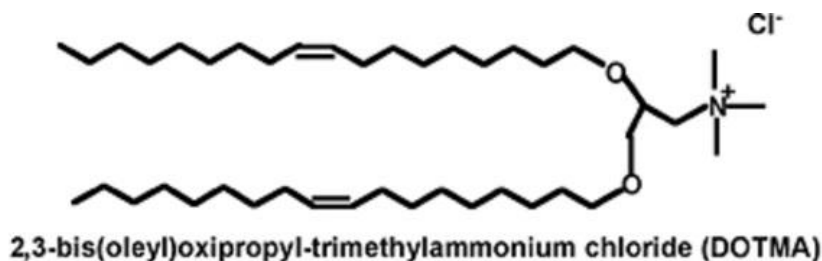
MacLaughlin و همکارانش از کیتوزان و الیگومرهای دپلمیریزه شده‌ی کیتوزان برای رسانش پلاسمید در شرایط درون تن استفاده کرده است. برای ساخت حامل‌های حاوی پلاسمید، اولیگومرهای کیتوزان و یا پلیمر آن در داخل اسید استیک سونیکه می‌شوند و محلول حاصل را با فیلتراسیون استریل کرده تا نانوذرات با اندازه بزرگتر از ۲۰۰ نانومتر پاک شوند. محلول حاصل به مدت ۳-۵ دقیقه به شدت به هم زده می‌شود و سپس برای ۳۰ دقیقه در دمای اتاق رها می‌شود تا ترکیب ذره با پلاسمید به خوبی صورت گیرد. انتقال ژن در شرایط برون تن با سلول‌های Cos-۱ صورت گرفت و مطالعات درون تن نیز بر روی بافت روده‌ای انجام شد. میزان بالایی از بیان ژن در فرمولاسیون کیتوزان-پلاسمید نسبت به DNA خالص در قسمت فوقانی روده‌ی کوچک مشاهده شد. در این مطالعه پارامترهای تاثیر گذار بر اندازه‌ی ذره‌ای و پایداری سیستم حامل، وزن مولکولی کیتوزان، غلظت پلاسمید و نسبت بار تعیین شد. نشان داده شد که ترکیب پلاسمید و کیتوزان با وزن مولکولی بالا در مقابل نمک و چالش‌های ناشی از برهمکنش با سرم پایداری بیشتری دارد. در مطالعه دیگری، جزئیات کیتوزان به عنوان یک حامل انتقال ژن، در مطالعات برون تن و درون تن به وسیله‌ی Leong و همکارانش بررسی شد. در یکی از مطالعات این گروه، آنها پارامترهای موثر بر اندازه ذره و خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات را بررسی کردند و حفاظت DNA توسط کیتوزان را اثبات کردند. آنها همچنین نانوذرات کیتوزان پگیله شده (پوشانده شدن نانوذرات توسط پلی‌اتیلن گلیکول) (شکل زیر) را به منظور بهبود پایداری نگه داری و نیز بهبود بازده فرمولاسیون بررسی کردند. توزیع بافتی نانوذرات کیتوزان حاوی DNA و نانوذرات کیتوزان حاوی DNA پگیله شده بررسی و مشاهده گردید که پاکسازی نانوذرات پگیله شده در ۱۵ دقیقه اول بسیار کند تر بود. بایستی ذکر شود که کارایی انتقال ژن به نوع سلول نیز بستگی دارد Sato. و گروهش متوجه شدند که کارایی انتقال ژن در کیتوزان به وزن مولکولی، pH محیط کشت، سرم و استوکیومتری سیستم طراحی شده بستگی دارد.

#### لیپوزم‌ها

Felgner و همکارانش اولین کسانی بودند که لیپید کاتیونی DOTMA= Dioleoyltrimethylammoniumchloride را با لیپید خنثی DOPE= Dioleoylphosphatidyl-ethanolamine ترکیب و از آن به عنوان حامل انتقال DNA استفاده کردند. از آن به بعد انواع مختلفی از ترکیبات لیپیدی به عنوان حامل انتقال ژن بکار گرفته شدند. به سبب طبیعت دوگانه دوست (Amphiphilic)، این لیپیدها به راحتی در آب تشکیل می‌دهند و به علت بار مثبت به سرعت و با کارایی بالا با DNA برهمکنش می‌دهند. لیپوزم‌های کاتیونی از تبخیر حلال آلی از مخلوط حاوی لیپید کاتیونی و سپس آب‌پوشی فیلم لیپیدی حاصل در محیط آبی تحت شرایط هم‌زدن شدید تهیه می‌شوند که منجر به ساخت وزیکول‌های چند دیواره (MLVs= Multi layer vesicles) می‌شود. وزیکول‌های تک دیواره نیز از سونیکه کردن و یا استخراج (Extraction) وزیکول‌های چند دیواره بدست می‌آیند. اضافه کردن DNA به لیپوزوم کاتیونی باعث تغییرات شگرفی در لیپوزوم و DNA می‌شود. این امر باعث تغییر ساختار اولیه لیپوزوم و ایجاد ساختاری تطبیق یافته می‌شود. نتایج برخی از محققان نشان می‌دهد که تغییر مشخصات سطحی لیپوزوم‌ها باعث بهبود توزیع زیستی و نیز رسانش هدفمند DNA با لیپوزوم می‌شود. ساختار بعضی از لیپیدهای کاتیونی مورد استفاده در رسانش DNA در شکل ۵ نشان داده شده است.

به نظر می‌رسد یک سیستم به تنهایی نتواند کارایی خوبی در انتقال DNA به هسته داشته باشد، از این رو Oku و همکارانش روش ژن رسانی جدیدی را گزارش کردند که نام سیستم لیپوزومی پلی کاتیونی (PCL= polycation liposome system) را بر آن نهادند. آنها با اضافه کردن پلی کاتیون پلی اتیلن آمین ((polycation liposome system (PCL)) با لیپوزوم، PCL را ساخته اند. حاصل نیازی به فسفاتیدیل اتانل آمین و یا کلسترول به عنوان اجزا یک لیپوزوم معمول ندارد. این محققان، تاثیر وزن مولکولی PEI را نیز در ژن رسانی در این روش بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که PEI با وزن

مولکولی پایین از PEI با وزن مولکولی بالا در ژن رسانی برون تن، موثرتر است. محققان دیگر کارایی این روش را در ژن رسانی درون تن اثبات کردند.



برخی از لیپید های کاتیونی مورد استفاده در ژن رسانی

Huang و همکارانش با ترکیب لیپید های کاتیونی با پلی لیزین (poly-L-lysine = PLL) حامل مناسبی را برای ژن رسانی توسعه داده اند Szoka. پروتکلی را برای بررسی توزیع بافتی و کارایی ژن رسانی از طریق ترکیبات لیپیدی فلورسانس در مقاطع بافت ریه معرفی کرده اند Baraldo. و همکارانش از لیپوزوم های بر پایه ی اسفنگوزین ساخت یک حامل ژن رسانی عضلانی را گزارش کردند.

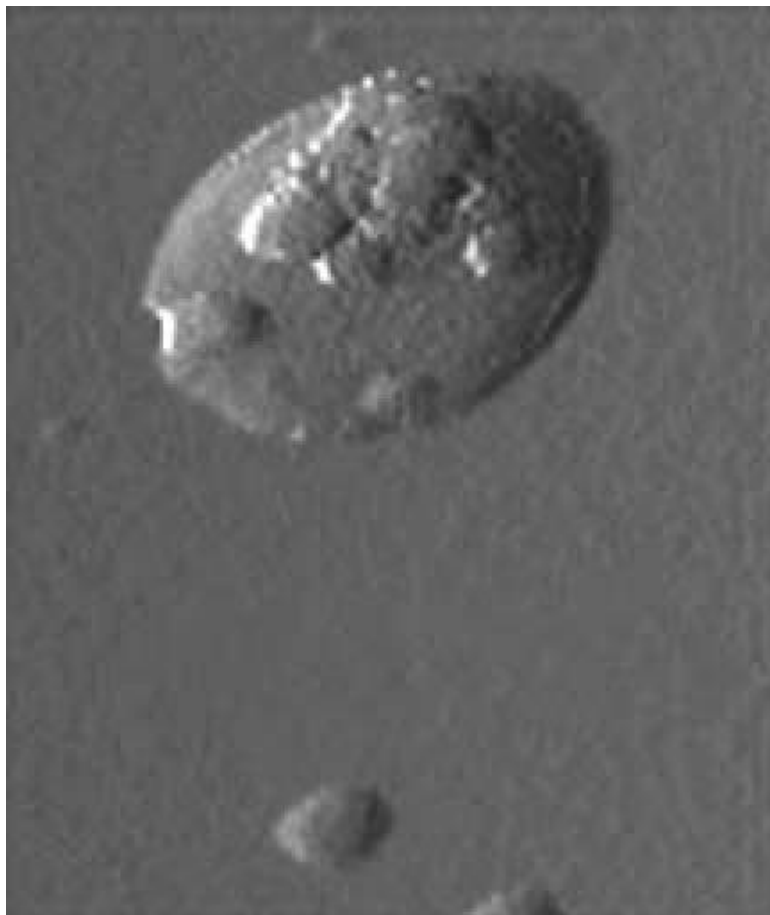
ذرات چربی جامد (SLN= Solid Lipid Nanoparticles)

Müller و همکارانش از نانوذرات چربی جامد به عنوان حامل انتقال ژن استفاده کرده اند. آنها پی بردند که SLN

علاوه بر انتقال دارو می تواند حامل مناسبی برای انتقال DNA پلاسمیدی نیز باشد.

این گروه از طریق تکنیک هموژناسیون داغ (hot homogenization technique) نانوذرات چربی جامد به شدت

کاتیونی با پتانسیل زتای بیشتر از +40 و اندازه ی 100 نانومتر را تولید کردند. آنها پی بردند که نانوذرات چربی جامد بعد از اتصال با DNA پلاسمیدی با یکدیگر ترکیب شده و تولید ذرات بزرگتری را می کنند که اندازه ای در حدود 300 تا 800 نانومتر دارند (شکل). کارایی انتقال ژن این حامل در شرایط برون تن در رده ی سلولی Cos-1 نشان داده شده است.



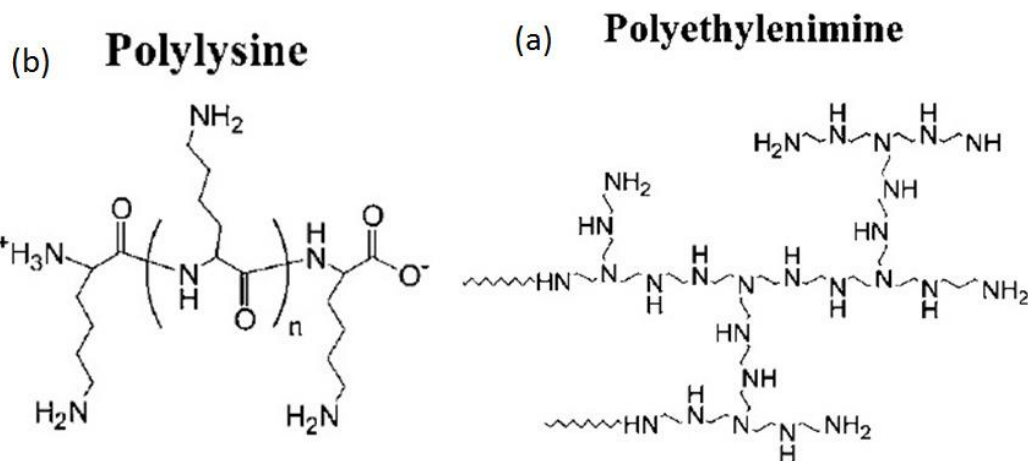
نانوذرات چربی جامد به همراه DNA پلاسمیدی (نیمه فوقانی) که از ترکیب چندین ذره ی کوچک تر درست شده اند. یک ذره ی کوچک در پایین تصویر دیده می شود.

در مقاله قبل نانوذرات کیتوزان، لیپوزوم و چربی جامد به عنوان حاملین رشته های اولیگونوکلوتیدی جهت ژن درمانی مورد بررسی قرار گرفتند. در ادامه ذرات پلیمری مختلف، ذرات نیمه رسانا، نانوذرات طلا و نانوتیوب های کربنی مورد بررسی قرار می گیرند و در پایان راه کارها و چشم اندازهای این حیطه از دانش و فن آوری مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

#### پلی لیزین و پلی اتیلن آمین

پلی ال لیزین (شکل زیر) یکی از اولین پلیمرهای مورد استفاده در ژن رسانی است. زیست تخریب پذیری بالا و البته سمیت بالایی نیز دارد که کاربرد درون تن آن را محدود می کند. مطالعات اولیه بیان می کنند که اگر از پلی لیزین با وزن مولکولی مناسب و نسبت بار مناسب استفاده شود می توان نانوذرات ۱۰۰ نانومتری ساخت که به مقدار کم توسط سلول برداشت می شوند. علت این امر کمبود گروه آمین در سطح ذره (بار مثبت کم) بیان شده است. البته با استفاده از گروه های هدف گیری سلولی و نیز عوامل لیز آندوزومی از قبیل Chloroquine می توان این نقص برداشت انتقال ژن کم را برطرف کرد. در تلاش برای بهبود کارایی انتقال ژن و کاهش سمیت، Lee و همکارانش حاملی را با استفاده از اتصال پلی اتیلن گلیکول (PEG= Poly Ethylene Glycol) به پلی لیزین و نیز Fusogenic peptide سنتز کردند. در این روش ابتدا PEG به پلی لیزین متصل شده و سپس با DNA برهمکنش می دهد و در ادامه با پپتید فوزوژنیک متصل می شود. ذره ی حاصل دارای بار مثبت بوده و در نتیجه ذرات حاصل پایداری خوبی دارند و البته استفاده از PEG و پپتید باعث کاهش سمیت و افزایش بهبود انتقال ژن می شود.

پلی اتیلن ایمین (PEI) (شکل) نخستین حامل انتقال ژن کشف شده است و بنابراین تاکنون مطالعات بسیاری بر روی آن صورت گرفته است. البته سمیت پلی اتیلن ایمین بزرگترین نقص این حامل می باشد. مقاله ای Kircheis و همکارانش در ارتباط با طراحی و سنتز PEI اصلاح شده برای ژن رسانی بسیار جامع است و بر اصلاح سطحی PEI، غلظت DNA، اندازه ی ذره، برداشت سلولی ذره، فرار آندوزومی، ژن رسانی درون تن و بسیاری دیگر از جنبه های مرتبط تمرکز دارد.



ساختار پلی اتیلنایمین (a) و پلی لیزین (b)

Kim و Sagara استفاده از ترکیب گالاکتوز، پلی اتیلن گلیکول و پلی اتیلن ایمین (Glc-PEG-PEI) را برای ژن رسانی به سلول‌های هیپاتوسیت گزارش کردند و انتقال بهتر این سیستم را نسبت به حامل مشابه PEI نشان دادند. آنها این سیستم را سیستمی مناسب برای ژن رسانی کبدی معرفی می‌کنند Rudolph و همکارانش استفاده از PEI پوشانده شده با PEG برای انتقال DNA به ریه از طریق استفاده از نبولایزر (nebulizer) و یا تزریق تراکئال (intratracheal) را گزارش کردند. نویسنده گزارش کرده که استفاده از وزن مولکولی بالای PEG باعث کاهش کارایی انتقال ژن می‌شود و این امر می‌تواند به علت ممانعت فضایی PEG برای برهمکنش حامل با ذره باشد.

پلی لاکتیک کوگلیکولیک اسید (PLGA = Polylactide-co-glycolide)

برای کاربردهای دارورسانی و ژن رسانی پلیمرهای گوناگونی بکار گرفته شده‌اند اما (PLA = poly lactic acid) و PLGA تنها پلیمرهای تایید شده توسط FDA هستند که بسیار مورد توجه‌اند. روش تبخیر حلال امولسیون emulsion (evaporation) solvent به عنوان یکی از رایج ترین روش‌های سنتز ذرات PLA و PLGA مد نظر است و در این روش پلی وینیل الکل (PVA) به عنوان پایدارکننده (Stabilizer) معمول بکار می‌رود. با این تکنیک هم ذرات بزرگ و هم ذرات کوچک بدست می‌آیند و در صورتی که از غشاهای دیالیز ۱۰۰ نانومتری استفاده کنیم، ذرات ریز با اندازه میانگین  $200 \pm 70$  نانومتر را جدا می‌شوند و ذرات عبور نکرده‌ی بزرگتر دارای میانگین اندازه‌ی میانگین  $200 \pm 29$  نانومتر هستند. ذرات کوچکتر ۲۷ برابر ذرات بزرگتر در انتقال ژن به سلول‌های Cos-۷ و ۴ برابر در سلول‌های HEK-۲۹۳ کارا هستند. بار سطحی، برداشت سلولی و آزادسازی DNA هر دو گروه تقریباً برابر است.

دیگران مطالعاتی بر روی نقش باقیمانده‌ی PVA بر روی برداشت سلولی و نیز بر روی نانوذرات PLGA داشته‌اند. حذف PVA در حین فرآیند آماده‌سازی بسیار سخت است، بنابراین مقداری از PVA با ذرات باقی خواهد ماند که این PVA باقی مانده به مقدار PVA اولیه، نوع حلال آلی مورد استفاده در امولسیون و چندین عامل دیگر بستگی دارد PVA بر روی اندازه ذره، پتانسیل زتا، شاخص پلی دیسپرسیته (Poly dispersity factor (PDI) و آبگریزی سطح نانوذره تاثیر می‌گذارد. ذرات با PVA باقیمانده‌ی زیاد با اینکه اندازه‌ی کوچکتری دارند ولی برداشت سلولی کمی نیز دارند که این امر می‌تواند ناشی از کاهش هیدروفوبیسیته‌ی بیشتر سطح نانوذرات باشد.

سیلیکا

استفاده از نانوذرات سیلیکا برای کاربردهای ژن رسانی زیاد مورد توجه قرار نگرفته است. در یک سری از مطالعات نشان داده شده که ذرات سیلیکا با بار مثبت سطحی توانایی برهمکنش با DNA پلاسمیدی و بکارگیری در انتقال ژن به صورت برون



تن را دارند. این ذرات از طریق تغییر سطح سیلیکای موجود در بازار تهیه شده اند. در مقایسه با ذرات PEI سمیت خاصی برای این ذرات در غلظت‌های مورد نیاز دیده نمی‌شود.

### هم‌بسیارهای دسته‌ای (Block Copolymers)

هم‌بسیار دسته‌ای ترکیبی از بخش کاتیونی و بخش آبگریز اند که به صورت خودسامان با DNA پلی آنیون واکنش می‌دهند و مایسل‌هایی را می‌سازند Kataoka. و همکارانش پیشروهای این حیطه از تحقیق اند. آنها جنبه‌های گوناگون ساخت این هم‌بسیارهای دسته‌ای کاتیونی، خواص فیزیکوشیمیایی و جنبه‌های بیولوژیکی از قبیل برداشت سلولی و فرار آندوزمی را بررسی کرده‌اند.

### نقاط کوانتومی

Burgess و همکارانش نشان دادند که DNA پلاسمیدی را می‌توان به صورت کوالان به نقاط کوانتومی متصل کرد. آنها نقاط کوانتومی را با  $\text{TOPO}=\text{triocetylphosphine oxide}$  و  $\text{TOP}=\text{triocetylphosphine}$  کپسوله کرده و سپس با استفاده از اتصال‌دهنده (linker) ملامید که حاوی پیوند دی‌سولفیدی است، نقاط کوانتومی را به DNA پلاسمیدی متصل کردند. این سیستم سمیت بسیار کم و رسانش بالای DNA به هسته‌ی سلول را نشان داد Bhatia. و همکارانش نیز با استفاده از عامل فرار آندوزومی (endosome escape agent) لیوفکتامین (siRNA) را به نقاط کوانتومی متصل کردند و توانستند ژن EGFP(Enhanced green fluorescent protein) را تا ۲۹ درصد خاموش کنند.

### نانوذرات طلا

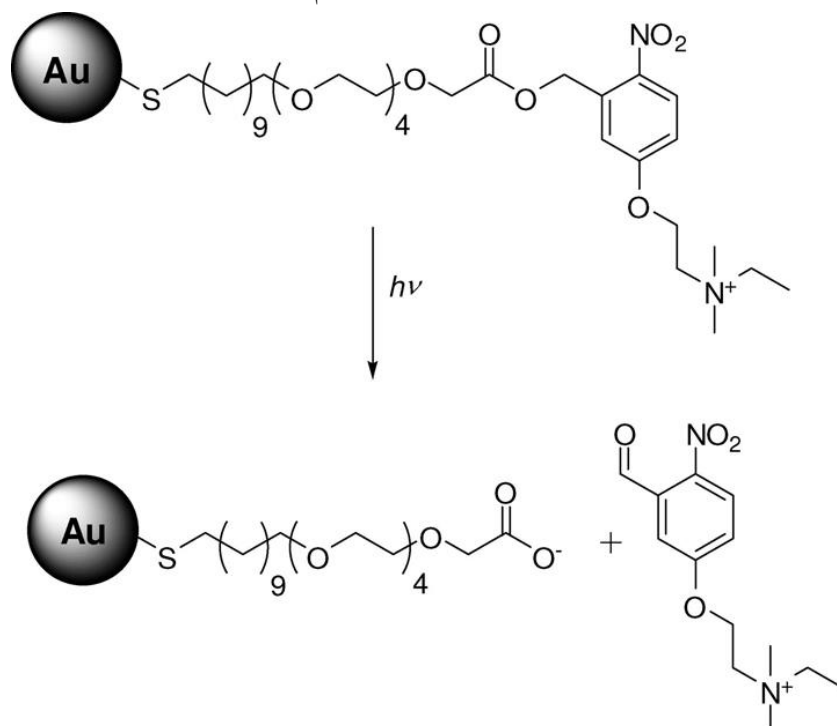
استفاده از DNA پوشیده شده بر روی نانوذررات فلزی (برای انتقال ژن) در ابتدا به وسیله‌ی دستگاه‌های شتاب‌دهنده‌ی ذره‌ای (particle acceleration devices) تفنگ ژنی صورت گرفت. در مطالعات اولیه، DNA بر روی نانوذررات تنگستن رسوب داده شد و این نانوذررات بر روی ذرات بزرگ پلی پروپیلن قرار گرفتند. از فشار انفجاری دستگاه برای هل دادن ذرات استفاده می‌شود و ذرات بزرگ در انتهای لوله‌ی دستگاه بر روی دیسک پلی کربناتی گیر می‌کنند در حالیکه نانوذررات تنگستن از دیسک عبور کرده و به سلول‌ها وارد می‌شوند. مدتی بعد از دستگاه‌هایی با فشار گاز هلیوم که ایجاد یک شوک موجی می‌کردند برای انتقال نانوذررات طلا به داخل بافت‌ها استفاده می‌شد. این دستگاه‌ها باعث انتقال ۴ برابری ژن لوسیفراز در پوست موش در مقایسه با دستگاه‌های سری قبل می‌شدند، اما شوک ایجاد شده توسط فشار گاز هلیوم می‌توانست باعث صدمه‌ی سلولی شود. بنابراین در مدل‌های بعدی از فشار گاز هلیوم برای پرتاب گلوله‌ای استفاده می‌شد، فشار حاصل از پرتاب گلوله باعث متوقف شدن گلوله بر روی دیسکی که در انتهای لوله‌ی دستگاه قرار داشت می‌شد ولی مانند نمونه‌های قبلی که از فشار گاز هلیوم استفاده نمی‌کردند ذرات DNA به آن طرف دیسک پرتاب می‌شدند که باعث کمترین آسیب ممکن به سلول‌ها می‌شد.

علاوه بر این، تفنگ‌های تخلیه قوس الکتریکی (arc-discharge guns) نیز به عنوان شتاب‌دهنده‌ی ذره‌ای استفاده شده‌اند. در این سیستم‌ها ذرات طلا پوشیده شده بر روی یک فیلم میلار (Mylar film) (لایه پلی استری) وجود دارند. قوس الکتریکی ایجاد شده توسط دو الکترود باعث شتاب دادن فیلم بر روی یک پرده می‌شود. فیلم بر روی پرده متوقف می‌شود ولی ذرات طلا از پرده عبور کرده و به سلول‌ها می‌رسند. با این روش حجم ذرات انتقال داده شده توسط دستگاه را می‌توان با تغییر ولتاژ، دانسته ذرات طلا DNA و یا اندازه‌ی ذرات تغییر داد. بمباران ذره‌ای از روش‌های اولیه انتقال DNA می‌باشد که می‌توان از آن برای کاربردهای ایمنی‌سازی استفاده کرد.

اخیرا محققان به فکر تغییر سطح نانوذررات طلا برای انتقال آندوسیتوزی آنها به سلول هستند Rotello. و همکارانش واکنش آلکانوتیول‌ها با نانوذررات طلای ۲ نانومتری خوشه‌های پوشیده شده‌ی تک لایه‌ای (MMPCs = mixed monolayerprotected gold clusters) را ستر کردند (شکل). خوشه‌های با بار مثبت بیشترین قابلیت انتقال ژن را

داشتند (۶۸٪). این گروه نشان دادند که قابلیت انتقال ژن با طول زنجیره‌ی آلکیلی نسبت مستقیم دارد (Klibanov). و همکارانش نانوذرات طلائی کانژوکه شده با PEI را سنتز کردند. ذرات سنتز شده قابلیت انتقال ژن ۱۵ تا ۶ برابری را نسبت به ذرات PEI را داشتند، البته سمیت این ذرات نیز بیشتر از ذرات PEI بود.

Rosi و همکارانش اولیگونوکلیتیدهای آنتی‌سنس با گروه‌های تیولی را به نانوذرات ۱۳ نانومتری طلا متصل کردند و نتایج خوبی برای خاموشی ژن EGFP گرفتند. به منظور بهبود انتقال بهتر اولیگونوکلیتیدها با نانوذرات، تلاش‌هایی برای ساخت ترکیباتی از نانوذرات و DNA با اتصالات ناپایدار، شده است که این اتصالات در سیتوپلاسم سلولی شکسته می‌شوند و رشته‌ی اولیگونوکلیتیدی از نانوذره جدا می‌شود. به این منظور در یکی از روش‌ها با افزایش غلظت گلوکاتینون داخل سلولی امکان آزاد سازی رشته‌ی اولیگونوکلیتیدی که با اتصال تیولی به ذره متصل شده است فراهم می‌آید.

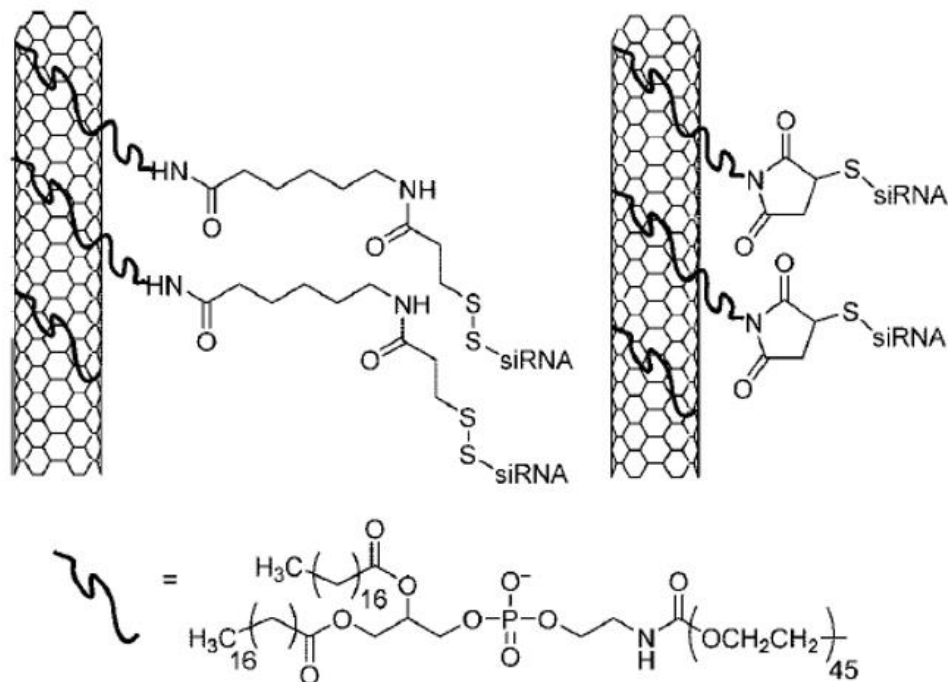


نانوذرات فلزی طلا متصل شده به گروه‌های تیولی مختلف

#### نانوتیوب‌های کربنی

استفاده از نانوتیوب‌های کربنی برای ژن درمانی مربوط به سال‌های اخیر است. این ساختارهای کربنی به شدت نامحلول‌اند و تکنیک‌های عامل‌دار کردن (techniques Functionalization) کووالان و غیر کووالان جهت افزایش حلالیت این ساختارها گسترش یافته است. عامل‌دار کردن کووالان شامل دو روش است. اکسیداسیون نانوتیوب‌های کربنی در شرایط اسیدی باعث تولید انتهای اسیدی می‌شود. عامل‌دار کردن غیر کووالان به طور معمول دربرگیرنده برهمکنش‌های هیدروفوبیک و یا پای-پای بین نانوتیوب کربنی و سورفکتانت، اسید آمینه و یا رشته نوکلئیدی است.

Bianco و همکارانش از نانوتیوب‌های کربنی که به صورت کووالان به گروه‌های عاملی کاتیونی متصل شده‌اند برای اتصال DNA استفاده کرده‌اند. برداشت سلولی این ترکیبات حاوی DNA در رده‌ی سلولی Hella از طریق آندوسیتوز بود. نتایج میکروسکوپی نشان داده است که اتصال DNA به نانوتیوب‌های کربنی چنددیواره بسیار قویتر از اتصال DNA به نانوتیوب‌های تک‌دیواره است.



نمای شماتیک عامل دار کردن نانوتیوبهای کربنی با زنجیره‌های فسفولیپید PEG - که متاقبا به siRNA متصل شده‌اند. مطالعات زیادی برای انتقال siRNA به سلول و خاموش کردن یک ژن خاص با استفاده از نانوتیوبهای کربنی صورت گرفته است Dai. و همکارانش از نانوتیوبهای عامل دار شده با فسفولیپید PEG برای واکنش با siRNA دارای انتهای تیول استفاده کردند. آمین انتهایی زنجیره‌ی متصل به نانوذره به گروه سولفور متصل به DNA واکنش می‌دهد. این ساختارها توانایی رسانش siRNA و خاموش کردن ژن بسیار خوبی را نشان داده‌اند. تست‌های درون تن که با نانوتیوبهای کربنی صورت گرفته نیز چشم‌انداز روشنی را برای این روش بیان می‌کند.

راهکارهایی برای بهبود برداشت سلولی سیستم‌های حامل غیرویروسی

ژن رسانی غیرویروسی برای بیان ژن‌های مختلف و یا برای خاموش کردن آنها در بافت‌های حیوانی از قبیل سیستم عصبی مرکزی، ریه، کبد و غیره بکار گرفته شده است. میزان رسانش ژن با این حامل‌ها در مقایسه با حامل‌های ویروسی اغلب ناکافی است و بقای ژن نیز در شرایط درون تن اغلب ضعیف است. پیشرفت‌های بیشتر در فن‌آوری ژن رسانی غیرویروسی می‌تواند کاربردهای آنرا گسترش دهد و جانشین مطمئنی را برای حامل‌های ویروسی فراهم آورد. برای درمان‌های درون تن بسیار مهم است که حامل را برای یک سلول مشخص هدفمند کنیم تا از تاثیرات بر سایر بافت‌ها و سلول‌های غیر هدف جلوگیری کنیم. هدفمند کردن اغلب به صورت فعال (Active targeting) برای یک سری از سلول‌ها صورت می‌گیرد. ولی در بعضی از موارد وابسته به شرایط فیزیولوژیک هدفمند کردن حامل به صورت غیر فعال (Passive targeting) نیز صورت می‌گیرد. برای مثال وجود منافذ نامنظم در بافت اندوتلیال رگ‌های توموری (Irregular endothelial fenestration) امکان ورود نانوذرات با اندازه و یا ترکیب خاص را فراهم می‌آورند. (EPR effect) برای ایجاد هدف‌گیری فعال در شرایط درون تن، حامل بایستی برهمکنش‌های غیراختصاصی را از طریق پوشانده شدن با پوشش پلیمری مانند PEG به حداقل برساند و دارای عوامل هدف‌گیری مختص سلول‌های خاص باشد. لیگاند‌های مختلفی برای این کار استفاده می‌شود که بسته به ساختار و نوع سلول هدف می‌تواند شامل فولات، ترانسفرین، EGF (Epithelial growth factor)، FGF (Fibroblast growth factor)، و آلفا۱بادی، نانوبادی، آنتی بادی‌های مختلف باشند.

چشم‌انداز حامل‌های غیرویروسی

امروزه تحقیقات ژن رسانی در جستجوی حامل های بهتری است که با ویژگیهای بیمار و نوع بیماری همخوانی داشته باشند. بنابراین احتمال طراحی حامل های خاص برای بیماری های گوناگون در آینده زیاد است. برای اکثر بیماری های ژنتیکی نیاز به حامل هایی است که بتوانند ژن هایی با اندازه ی متوسط و بزرگ را انتقال دهند. تزریق ژن تنها مشکل پیش رو در ژن رسانی نیست در بعضی از موارد حامل بایستی شرایطی را فراهم آورد که ژن در بافت هدف فعال شود. بنابراین حامل بایستی دارای دستگاه تنظیمی باشد که اجازه ی روشن و خاموش کردن ژن و تغییرات سطح پروتئین درمانی را را برای پزشک فراهم آورد. از جمله ی این ابزار ها می توان به پروموتور هایی با اندازه ی بزرگ و شکل پیچیده اشاره کرد که البته قرار گیری این پروموتورها در وکتور یک مشکل اساسی است. بسیار واضح است که در آینده پلیمرها نقش اساسی در پیشبرد حامل های ژن رسانی دارند با انتخاب وزن مولکولی مناسب، آنها را می توان برای کاربردهای خاص بهینه کرد. با اتصال عوامل هدف گیری بافت و یا سلول های خاص و یا سایر تغییرات می توان خواص زیستی و فیزیکی شیمیایی آنها را بهبود داد. بعد از آگاهی کامل از ساختار حامل مناسب، صنعتی سازی ساخت حامل معمولاً آسان است البته کاملاً روشن است که انجام تمامی این موارد تنها برای حامل های غیرویروسی امکان پذیر است.

### نتیجه گیری

خط مشی تحقیقات زیست پزشکی ارتباط زمینه های مختلف با هم است. اگرچه انگیزه های خوبی برای تحقیقات ژن درمانی وجود دارد و بعضی از بررسی ها در این زمینه به اتمام رسیده و یا در حال کامل شدن است ولی این زمینه کاملاً جوان است و تمامی اطلاعات بدست آمده رشد بیشتری از سطح تست های حیوانی نداشته است. اگرچه به شکل نظری این درمان ها بایستی جوابگو باشند ولی اثبات کارایی آنها مشکل است و بعضی نتایج ضعیف ممکن است باعث کاهش اشتیاق محققان شود ولی این حیطه ی علم کاملاً جوان است و اکتشافات پیشرو کاملاً حیرت انگیز خواهند بود.

### ۹-۱-۶ نانو سرامیک های مورد استفاده در دارورسانی

نانوسیستم های سنتز شده از مواد آلی و معدنی توجه زیادی را به منظور کاربردهای بیوپزشکی به خود جلب کرده اند. این کاربردها می تواند در زمینه های بیوسنسورها، ساخت سیستم های تصویربرداری، سنتز حامل های دارویی و تحویل هدفمند دارو باشد. از جمله نانوسیستم های مورد استفاده می توان به نانوسرامیک هایی اشاره داشت که به موازات مایسل ها، لیپوزوم ها، دندریمرها و سیستم های پلیمری، می تواند به عنوان حامل های دارویی قلمداد شوند.

#### مقدمه

بعد از گذشت یک دهه تحقیق و پیشرفت، نانو تکنولوژی توانست شیوه سنتی استفاده از سرامیک در دارورسانی را تغییر دهد. هر چند که دارورسانی تحت سلطه پلیمرها قرار داشته است، اما اکنون استفاده از سرامیک ها است، که امیدهای زیادی را در دارورسانی ایجاد کرده است. نانو تکنولوژی علم استفاده از مواد و سیستم هایی است که وقتی به ابعاد نانو ( $100 \text{ nm} >$ ) می رسند، ساختار و اجزای آنها خواص تغییر یافته جدید و گسترده ای از خود نشان می دهند. امروزه دارورسانی یکی از پدیده های سریع و پیشرفته برای نانوسرامیک ها است که مورد توجه بسیاری قرار گرفته است. خصوصیات فوق العاده نانوسرامیک ها (شامل اندازه، منافذ ساختاری، سطوح بسیار فعال، خواص بی نظیر شیمیایی و فیزیکی و آسان بودن اصلاحات) نشان می دهد که در مقایسه با گونه های پلیمری، نانوسرامیک ها وسیله ای عالی برای انتقال و آزادسازی کنترل شده و طولانی مدت دارو هستند. نانوسرامیک های پیشرفته مورد استفاده در سیستم های دارورسانی، این امید را می دهند که قادر به حل بسیاری از مسائل چالش برانگیز پزشکی هستند.

دسته بندی نانو سرامیک ها

نانو ذرات سرامیکی

نانو ذرات سرامیکی حامل های دارویی ویژه ای هستند که حائز منافع مختلفی برای استفاده در سیستم دارورسانی بوده و امروزه سامانه سرامیکی تحویل دارو قلمداد می شوند. این حامل ها درست مثل همتهای پلیمری خود، دارو را در مسیرهایی با حجم محدود (مثل رگهای خونی، ناحیه گوارشی و عرض غشاهای زیستی) انتقال داده و به شیوهایی با کمترین تهاجم، تحویل می دهند. همچنین حامل های نانوسرامیکی نسبت سطح به حجم بالایی دارند که بارگیری مقدار زیاد دارو و رهاسازی طولانی مدت دارو را امکان پذیر می کند. همچنین، این مواد آسان ساخته شده و ارزان تولید می شوند.

پیشرفت ها در نانوتکنولوژی موجب تولید ذرات بسیار کوچک با خلوص بالا و با نسبت سطح به حجم بسیار بالا، شده است و امکان ساخت را با کنترل زیاد بر اندازه ذرات، مورفولوژی و منافذ، ایجاد می کند. نانو ذرات حامل داروها، اندوسیتوز داروها را توسط سلول های هدف افزایش می دهند و به منظور افزایش جذب، نفوذ عمیق تر به مویرگ ها و غشاء ها را تسهیل می کنند. برای مثال نانوذراتی با ابعاد ۷۰-۱۰ نانومتر می توانند به مویرگ ها نفوذ کنند و نانوذراتی به اندازه ۲۰۰-۷۰ نانومتر، طولانی ترین گردش را در مقایسه با سایر اندازه ها خواهند داشت. نسبت بالای سطح به حجم نانوذرات و فعالیت سطحی بالای آنها کارایی نانوذرات را در پایداری و بارگیری دارو افزایش می دهد.

برتری نانوذرات سرامیکی بر پلیمرها در دارورسانی

تقریباً همه منافع عنوان شده برای نانوذرات، برای پلیمرها هم صدق می کند. بنابراین چگونه نانوذرات سرامیکی در تحویل دارو بر پلیمرها برتری می یابند؟

نانوذرات سرامیکی در مقایسه با پلیمرها یا نانو ذرات فلزی واجد چندین خصلت بی نظیر هستند.

• مدت زمان زیست تخریب پذیری نانوذرات سرامیکی، معمولاً طولانی است. خصلتی که در سرعت نفوذپذیری و کنترل آزادسازی دارو حیاتی به نظر می رسد. تخریب پذیری آهسته و یا حتی تخریب ناپذیری ماتریکس های سرامیکی، می تواند داروها را برای مدت زمانی طولانی بعد از اجرا نگه دارد و در این حالت آزادسازی طولانی مدت دارو به شیب غلظتی بستگی خواهد داشت.

• برخلاف پلیمرها، نانو ذرات سرامیکی در آب متورم نمی شوند یا از نظر منافذ تغییر نمی کنند و وقتی که تغییراتی در pH یا دما حادث می شود، بسیار پایدار باقی می مانند. برای مثال، مسئله ای که معمولاً در سیستم های تحویل داروی هیدروژلی رخ می دهد آزادسازی انفجاری داروها است که با وجود نسبت های کوچک تورم در سرامیک ها از آن جلوگیری می شود.

• نانو ذرات سرامیکی ساخته شده می توانند به عنوان تشکیل دهنده بافت های هدف (مثل انواع مختلف فسفات کلسیم در استخوان)، شیمی، ساختار کریستالی و اندازه یکسانی داشته باشند.

رهاسازی کنترل شده دارو

مدلهای دارورسانی می تواند به مدل پیوسته و یا ناپیوسته (on-off)، تقسیم شوند. در هر مدل برای کنترل دارورسانی از نانوتکنولوژی استفاده می شود. برای نمونه، محققان پزشکی در مواردی مثل درمان بیماری دیابت یا فرونشاندن التهاب بعد از عمل، مدل دارورسانی پیوسته اما با تاخیر زمانی همراه با رهاسازی پایدار را به رهاسازی اولیه انفجاری دارو ترجیح می دهند. برعکس برای تحویل ناپیوسته، مثل تحویل زمانمند دارو به سلول های سرطانی یا ناحیه پاتوژن، اغلب آزادسازی انفجاری دارو مطلوب تر به نظر می رسد.

در مرحله بعد محققان هدف گیری دارو را به سمت نواحی خاص مثل پاتوژن ها، بافت ها یا سلول های خاص می برند. هدف گیری، چون کارایی دارو را افزایش داده و اثرات جانبی مثل سمیت را کاهش می دهد، بسیار مطلوب و البته چالش برانگیز است، هرچند که نانو ذرات سرامیکی به دلیل خصوصیات منحصر به فرد، پتانسیل قابل توجهی در مواجهه شدن با چالش ها دارند.



چند نمونه اخیر از سرامیک های نانوفازی که به عنوان سامانه دارورسان جدید مورد استفاده قرار گرفته اند در جدول خلاصه شده است .

نانو ذرات سرامیکی با کاربردهای تحویل دارو

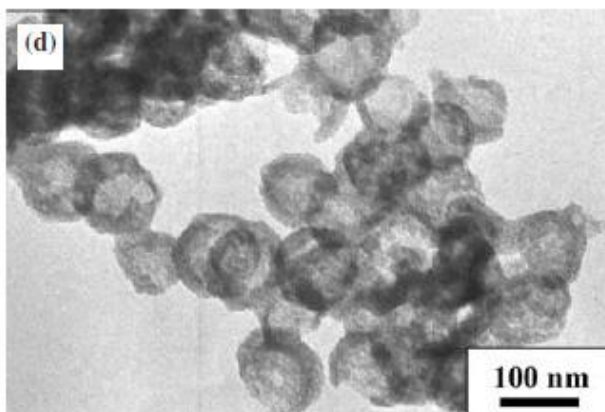
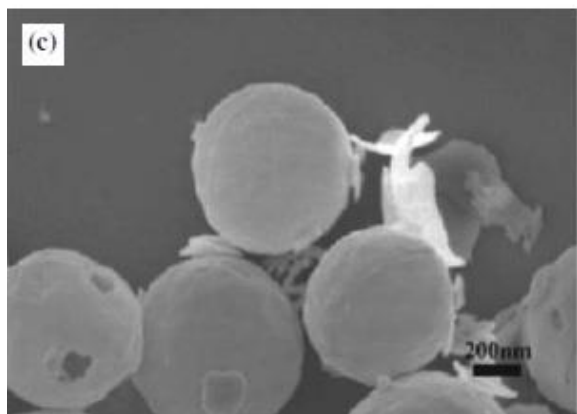
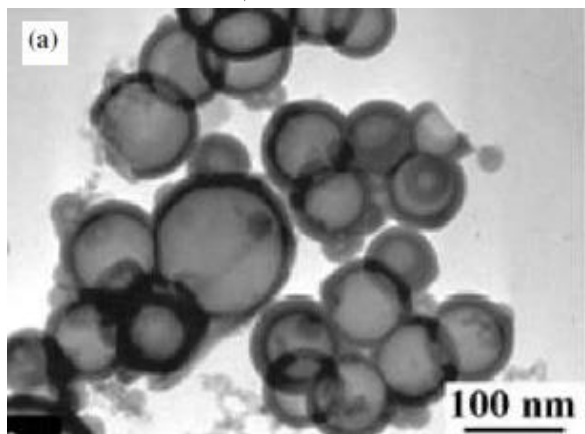
| نوع سرامیک  | مشخصه ساختاری                | کاربردها                                                                                              |
|-------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| فسفات کلسیم | نانولوله های آپاتیت میان تهی | آزادسازی on-off دارو کنترل شده با امواج فراصوت                                                        |
| اکسید آهن   | نانوذرات                     | آزادسازی کنترل شده دارو توسط گرمای مغناطیسی، حامل های چندکاره دارو دارای توان هدفمندشدن و تصویربرداری |
| سلیکا       | نانوذرات                     | گرم شونده نوری به منظور فوتودینامیک درمانی (PDT)                                                      |
|             | نانوسفیر های میان تهی        | افزایش ظرفیت بارگیری دارو                                                                             |
|             | نانولوله های میان تهی        | بهبود ظرفیت بارگیری وزیست سازگاری سیستم تحویل دارو                                                    |

#### فسفات کلسیم ها

فسفات کلسیم نمونه ای از نانوسرامیک هایی است که به خاطر زیست سازگاری، جذب و فعالیت زیستی مناسب، به طورگسترده مورد مطالعه قرارگرفته است. فسفات کلسیم به عنوان حامل جدید تحویل آنتی بیوتیک ( جنتامایسین سولفات، تتراسایکلین)، عاملهای ضدالتهابی (مثل سالیسیلیک اسید)، داروهای ضد درد و ضد سرطان (مثل مرکاپتوپوریل)، فاکتور رشد و ژن، مورد استفاده قرار گرفته اند. مشتقات نانویی فسفات کلسیم به طور موفقیت آمیزی در محدوده زمان، رهاسازی پایدار و پیوسته ای را انجام می دهند. بررسی ها نشان می دهد که سرعت آزادسازی دارو می تواند با اندازه دانه بندی نانوذرات فسفات کلسیم، مساحت سطح و نسبت کلسیم به فسفات متناسب باشد. محققان، نانوذرات فسفات کلسیمی را طراحی و ساخته اند که به صورت on-off داروها را به طور برنامه ریزی شده و توسط نیروهای بیرونی مثل ارتعاشات فراصوتی با مقدار توان معین، تحویل می دهد .

#### نانو ساختارهای سرامیکی میان تهی

همه نانوساختارهای میان تهی ساخته شده از مواد سرامیکی، به طور کلی واجد یک چیز هستند و آن قابلیت بی نهایت زیاد در بارگیری دارو به همراه آزاد سازی تاخیری آن، نسبت به نانوسفیرهای حجیم است. برای مثال مطالعات نشان می دهد که نانوسفیرهای سلیکای میان تهی این قابلیت را دارند که در مقایسه با نانوسفیرهای سلیکای جامد، هشت برابر بیشتر گونه های دارویی را در خود محبوس کنند. همچنین نانوسفیرهای سلیکای میان تهی دارای پروفایل رهاسازی تاخیری چندین مرحله ای هستند که شامل رهاسازی انفجاری اولیه برای ۲۰ دقیقه، رهاسازی پایدار طولانی مدت بیش از ۱۰ ساعت و رهاسازی نهایی سریع برای ۲ ساعت دیگر می شود .



(a): نانوکره های سیلیکا با حفرات خالی، (b): نانولوله های متخلخل میان تهی مغناطیسی، (c): نانوکره های آلومینای میان تهی و (d): نانوکره های کربنات میان تهی

#### وظایف چندگانه نانوذرات سرامیکی

دارورسانی هدفمند، با تغییر بیوشیمیایی حامل های دارویی که به طور اختصاصی به سلول های هدف متصل می شوند یا با استفاده از ابزارهای بیرونی که موجب حرکت حامل دارو به سمت نواحی آسیب دیده می شوند، مورد بررسی قرار می گیرد. اخیراً دو عنوان نوظهور برای استفاده از نانوذرات سرامیکی در دارورسانی، مورد توجه قرار گرفته اند. یکی فوتودینامیک درمانی (photodynamic therapy, PDT) و دیگری نانولایه های هیدروکسید مضاعف (layered double hydroxides, LDHs) شده است. PDT روشی برای معالجه بیماری های مختلف نظیر بیماریهای غده ای، قلبی، پوستی و چشمی محسوب می شود. عامل جذب مواد حساس به نور (سیلیکا) توسط بافت های تشخیصی (بافت های سرطانی) بعد از پرتوکاری نوری است.

LDHها به دسته ای از مواد سرامیکی با لایه های آنیونی مربوط می شوند که از لایه های باردار شده هیدروکسید فلزی و مجموعه تنظیم کننده آنیونی تشکیل شده اند. کاتیون های فلزی در LDH شامل  $Mg^{2+}$ ،  $Zn^{2+}$ ،  $Ni^{2+}$ ،  $Cu^{2+}$ ،  $Al^{3+}$  و  $Fe^{3+}$  بوده و آنیون های درون لایه ای می تواند  $CO_3^{2-}$ ،  $NO_3^-$  و  $SO_4^{2-}$  باشند. LDHها زیست جذب پذیر هستند و قابلیت بالایی در تبادل یون، رشد زیاد و انحلال پذیری وابسته به pH، دارند. این خصوصیات LDH را به منظور تحویل دارو و ژن، پراپتی نشان می دهد. LDH، از طریق افزودن محلول باز قوی به محلول حاوی کاتیون های فلزی، ساخته می شوند و اندازه آنها به راحتی توسط pH، دما و زمان واکنش، قابل کنترل است.

داروی ضدسرطان متوترکسات متصل به LDH در شرایط آزمایشگاهی اثر ضدسرطانی خیلی بیشتری در مقایسه با دوکسوروبین که به طور بالینی استفاده می شود، دارد. اعتقاد بر این است که این اتفاق به دلیل جذب سلولی زیاد دارو از طریق

اندوستیهای وابسته به کلاترین و آزاد سازی کنترل شده درون سلول است. بررسی های اخیر نشان می دهد که ممکن است LDHهای در ابعاد ۲۰۰-۱۰۰ نانومتر، دارورسانی بهتر و سمیت کمتری داشته باشند .

نانو داربست های سرامیکی برای دارورسانی و احیای بافت ها

داربست های سرامیکی، مشابه همتهای نانو ذره خود، پتانسیل زیادی در دارورسانی کنترل شده دارند. در ابتدا این داربست ها به عنوان ساختارهای حفاظتی برای کنترل و هدایت رفتارهای سلولی توسط محیط، تقلید و طراحی شدند. نمونه آن، داربست های فسفات کلسیم هستند که ساختار و ترکیب شیمیایی استخوان طبیعی را تقلید می کند. داربست های فسفات کلسیم نه تنها استحکام ساختاری اولیه را برای سلول های استخوانی فراهم می کنند بلکه باعث تکثیر و تمایز می شوند و می توانند در تجمع نهایی بافت جدید، کمک کنند. این گونه داربست ها محیط درون بدن سلول ها را کامل تر از نانوذرات، شبیه سازی می کنند. بنابراین توسعه نانوداربست های با خصلت زیست تقلیدی، نیازی ضروری به نظر می رسد. استخوان در ابعاد نانو، ترکیبی از فیبرهای کلاژن و کریستال های فسفات کلسیم است که هر دو جزء، نانو هستند .

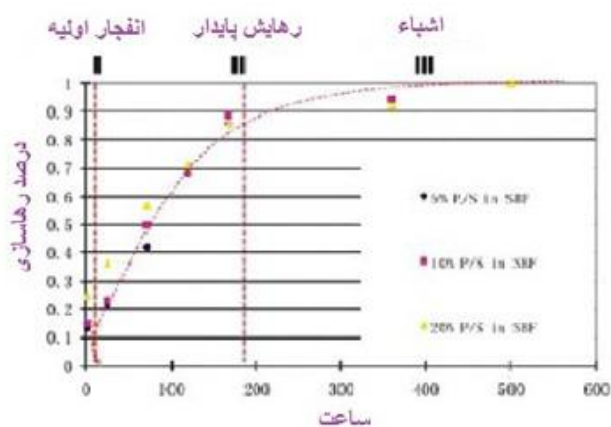
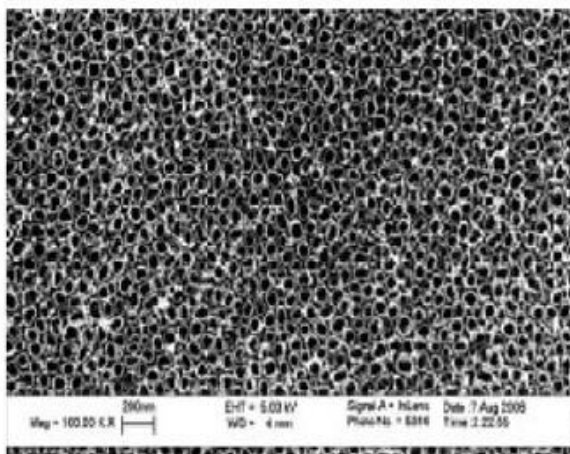
منافع ساختاری نانوداربست های سرامیکی، شامل منافذ زیاد، نسبت حجم به سطح بالا، مساحت سطح زیاد، پایداری ساختاری بالا و زمان زوال طولانی، می باشد. این ویژگی ها آنها را به سیستمی نیرومند برای ذخیره سازی و رهاسازی دارو در محل برای اهداف ضد عفونی و ضد التهابی، تبدیل می کند. بنابراین بیشتر نانو داربست های سرامیکی سیستم های دارویی چندکاره (تحویل دارو، هدایت رشد سلولی یا تولید بافت و محافظت مکانیکی) محسوب می شوند. از این رو محافظت های مکانیکی ایجاد شده توسط داربست های سرامیکی، نسبت به داربست های پلیمری فراتر از حد انتظار است. جدول ۲ نانوداربست های سرامیکی برای دارورسانی، را خلاصه می کند .

#### نانولوله تیتانیا

محققان نانولوله های تیتانیا و داربست های پایه فسفات کلسیم را برای تحویل دارو و فاکتور رشد مورد بررسی قرار داده اند. ساختارهای نانولوله تیتانیا با عرض دهها نانومتر و طول لوله ای با چند صد نانومتر، رشد استخوان را بیشتر از انواع تیتانیم های متداول، افزایش می دهند. نوعی از نانو لوله تیتانیومی می تواند آنتی بیوتیک ها و فاکتور رشد را بعد از ایمپلنت شدن، آزاد کند. اخیرا محققان نمونه ای از موارد استفاده نانو لوله تیتانیا را به عنوان سامانه تحویل دارو تشریح کرده اند که طی آن آنتی بیوتیک پنی سیلین روی نانو ساختارها بارگیری می شود. این سیستم های تحویلی، آزادسازی تاخیری آنتی بیوتیک در طی سه هفته را نشان می دهند که این عمل با یک انفجار کوچک اولیه، و بعد از جذب فیزیکی نانو لوله تیتانیا آزاد سازی کامل دارو در ۱۵۰ دقیقه انجام می شود. همچنین این سیستم زیست سازگار، به همراه استئوبلاست یا سلول های تشکیل دهنده استخوان تست شده و نشان می دهد که این ماده پتانسیل بالایی برای محافظت از رشد استخوان دارد. در بررسی دیگر، نانو لوله تیتانیا با اتصال گروه های آمین یا متیل تغییر می یابد. ایمپلنت های اورتوپدی که از این سیستم استفاده می کنند، بازده بارگیری دارو را افزایش داده و رهاسازی طولانی مدت دارو را موجب می شوند. تحقیقی دیگر نشان می دهد که به موازات آنتی بیوتیک ها، فاکتورهای رشد هم به طور موفقیت آمیزی می توانند برای بهبود چسبندگی استئوبلاست، به ساختارهای نانولوله ای تیتانیا ضمیمه شوند.

نانوداربست های سرامیکی برای تحویل دارو

| سرامیک               | مواد و ساختار                                        | کاربردها                                                                                                    |
|----------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| تیتانیا              | سطوح نانولوله ای                                     | بهبود بازده بارگیری دارو و آزادسازی طولانی مدت آنتی بیوتیک ها<br>برای ایمپلنت های ارتوپدی، تحویل فاکتور رشد |
| فسفات کلسیم<br>(CaP) | سیمان فسفات کلسیم<br>(CPC) نانوداربستهای<br>متخلخل   | تحویل کنترل شده فاکتور رشد و تحریک رشد استخوان جدید                                                         |
| سیلیکا               | نانوکره های سیلیکا ضمیمه<br>شده به داربستهای شیشه ای | بهبود ظرفیت بارگیری و تحویل دارو                                                                            |



نانولوله های تیتانیوم (چپ)، پروفایل رهاسازی پنی سیلین / استرپتومایسین هم رسوب شده در محلول بافر فسفات (راست) بحث و نتیجه گیری

روزانه تحقیقات زیادی بر نانومواد سرامیکی اعم از نانوذرات و نانو داربست ها انجام می شود. هرچند چالش هایی که نانوفازهای سرامیکی با آن مواجه اند جدی است و سمیت نانو مواد یک نگرانی رو به افزایش است، اما خواص برجسته نانوفازهای سرامیکی و پیشرفت های پیوسته در فهم متابولیسم و شیوه های حذف آنها از بدن، راه های امیدوار کننده ای را برای تشخیص، فهم و درمان بسیاری از بیماری ها، پیشنهاد می کند .

#### ۶-۱-۱۰ نانوذرات مزو متخلخل سیلیکا: ابزارهای رهاسازی کنترل شده دارو

در این مقاله به معرفی ساختارهای نرم انتقال دارو و معایب آنها و در مقابل به معرفی سیلیکا و کاربردهای آن به عنوان حامل های ویژه انتقال دارو و نانوذرات سیلیکای مزو متخلخل (silica nanoparticle (MSN) mesoporous)، می پردازیم. در ادامه به مواردی همچون منافع استفاده و مقایسه MSN با موارد مشابه، مورفولوژی MSN، نحوه جذب و روشهای عامل دار کردن آنها اشاره کرده و در نهایت به بیان مفهوم "درپوش" و دارورسانی هدفمند می پردازیم.

در دهه های اخیر، پیشرفت های مهم در ساخت دارو برای انواعی از بیماری ها، موجب پیشرفت در فهم خواص فیزیکوشیمیایی مولکول های دارو و پیشرفت در تشخیص مکانیسم های جذب سلولی که به استراژی های درمانی وسیع و موثری منجر می شود، شده است. اما در بعضی موارد همچون شیمی درمانی برای بیماری سرطان، در ابتدا شیوه های درمانی رایج بر استفاده از داروهای سمی سستی که اثرات جانبی نامطلوب و اثرات مطلوب محدودی داشتند، متکی بود. بسیاری از این مشکلات

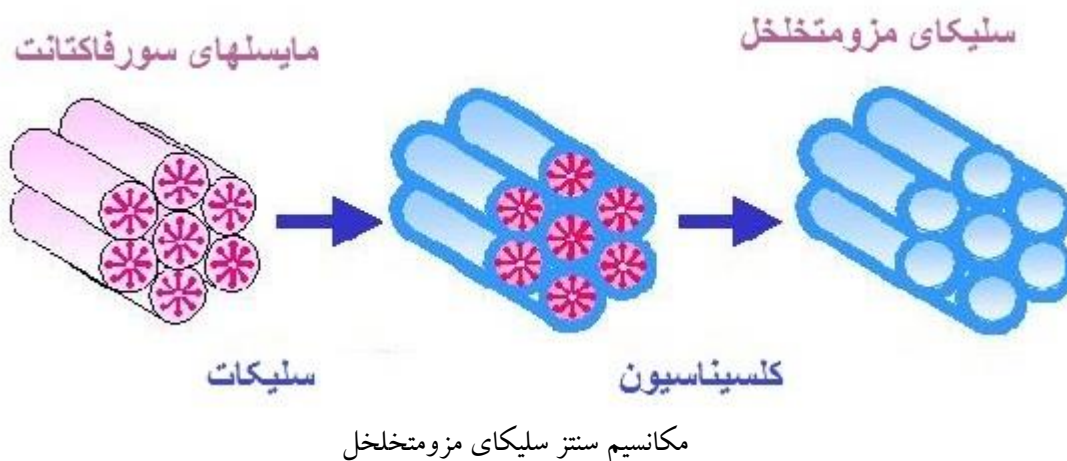
ناشی از عدم وجود هدف مشخص در داروهای ضد توموری رایج است به طوری که دارو در سیستم گردش خون وارد شده و همه سلول های سالم و بیمار را درگیر می کند. برای غلبه بر این مشکل، سیستم دارورسانی هدفمند طراحی شده است که قابلیت حمل دوزهای موثری از دارو به سلول های بافت هدف را دارد است. موفقیت این دستاورد به توانایی در ساخت حامل های زیست سازگار بستگی دارد که اجازه بارگیری زیاد مولکول های دارو بدون رهاسازی زود هنگام محموله بارگیری شده قبل از رسیدن به مقصد، را می دهد. چند ویژگی موادی که می توانند به عنوان سیستم های انتقال دارو به کار روند:

- ۱ - مواد حامل بایستی زیست سازگار باشند.
  - ۲ - توانایی بارگیری زیاد و کپسوله کردن مولکول های دارویی مد نظر رداشته باشند.
  - ۳ - رها سازی قبل از موقع نداشته باشند و امکان ترشح و نشت مولکول های دارویی از آنها وجود نداشته باشد.
  - ۴ - توانایی هدایت به سمت نوع خاصی از سلول ها، بافت یا ناحیه ای مشخص را داشته باشند.
  - ۵ - مولکولهای دارو را کنترل شده و با سرعتی مناسب آزاد کنند تا به غلظت موضعی موثر برسند.
- در نگاه اول یافتن ماده ای که قابلیت بالایی در جذب دارو داشته و قادر به آزادسازی آن در هنگام رسیدن به ناحیه، بافت یا سلول مورد نظر باشد، غیر ممکن به نظر می رسد. برای بررسی، تعداد ۲۲ موقعیت و تعدادی ماده زیست تخریب پذیر همچون نانوذرات پلیمری، دندیرمها و لیپوزوم ها، به عنوان سیستم های تحویل داروی هوشمند که داروها را در محیط آبی به صورت کنترل شده و بر اثر تخریب ساختار حامل از طریق عوامل مختلف شیمیایی مثل pH و موقعیت های فیزیولوژی، آزاد می کنند، انتخاب شدند. در حالی که تعدادی از سیستم های انتقال دارو موجود، از این دستاورد تبعیت می کنند، امکان صفر بودن آزادسازی پیش از موعد داروها در اینچنین مواد نرم و ناپایداری سخت است. در بسیاری از حالات ماتریکس دارویی گیر افتاده به محض قرار گرفتن سیستم در آب، از حامل های زیست تخریب پذیر به بیرون نشت می کنند .
- مسئله رها سازی قبل از موقع نه تنها کاربرد سیستم های انتقال داروی زیست تخریب پذیر را برای درمان موثر سرطان محدود می کند، بلکه چالشی بزرگ برای تحویل پروتئین ها و داروهای پایه نوکلئیدی از طریق دهان به ناحیه انتخابی، محسوب می شود. در صورتی که حامل ها نتوانند حفاظت موثری داشته باشند محموله های گرانبهای دارویی یا تغذیه ای، آنزیم ها، DNA و RNA، در محیط به شدت اسیدی معده تخریب خواهند شد. پس عدم ترشح دارو یا تخریب حامل دارو تا زمان رسیدن به مقصد و آزادسازی مطمئن دارو با غلظت موضعی زیاد در بافت هدف، بسیار حیاتی است .
- با توجه به اهمیت موضوع، تحقیقات اخیر بر توسعه سیستم های تحویل دارویی پایدار به لحاظ ساختاری متمرکز شد که بدون مشکل آزادسازی زود هنگام قادر به تحویل مقادیر نسبتا زیاد دارو به بافت های هدف یا حتی اندامهای درون سلولی، هستند. از میان تعداد زیادی از مواد پایدار به لحاظ ساختاری که برای دارورسانی در نظر گرفته شده اند، ماده سیلیکا با ساختار و خصوصیات سطحی مشخص، به عنوان ترکیب زیست سازگار شناخته شده است. سیلیکا نانوذره ای معدنی است که اغلب در موارد بیولوژیکی استفاده می شود. برای کنترل فرایند آزادسازی، سیلیکا قادر به ذخیره و آزادسازی تدریجی داروهایی مثل آنتی بیوتیک ها است. به علاوه سیلیکا برای افزایش زیست سازگاری برخی از سیستم های تحویل دارو مثل نانوذرات مغناطیسی، بیوپلیمرها و مایسل ها مورد استفاده قرار می گیرد.

#### نانو ذرات مزو متخلخل

مزوپورهای سیلیکا به عنوان موادی طبیعی یا ساخته شده واجد بافتی متخلخل یکنواخت در ابعادی در حدود ۱۰-۲۰ نانومتر هستند و آرایشهای آنها هگزاگنال، لایه ای و ساختار داربستی است. شکل زیر نشاندهنده شماتیک مکانیسم مدل مایع - کریستال، است. آرایش هگزاگنالی مایسلهای استوانه ای، در محلول شکل می گیرد و سیلیکاتها ما بین فضای استوانه ها را اشغال می کنند و به این ترتیب ساختار مزو متخلخل به دست می آید.





## کنترل مورفولوژی

سیلیکاهای مزومتخلخل، موادی جامد شامل ساختارهای متخلخل لانه زنبوری با صدها کانال خالی (مزومتخلخل) هستند که قابلیت جذب و کپسوله کردن مقادیر نسبتاً زیاد مولکول‌های زیست فعال را دارند. خواص برجسته سیلیکاهای مزومتخلخل شامل مساحت سطح زیاد ( $900 < m^2/g$ )، حجم بالای روزه ( $0.9 < cm^3/g$ )، اندازه تنظیم شده روزه‌ها با توزیع محدود (۲ تا ۱۰ نانومتر) و پایداری خوب شیمیایی و گرمایی است که آنها را برای اهداف آزادسازی کنترل شده مناسب کرده است. از زمان کشف مواد سیلیکای مزومتخلخل در سال ۱۹۹۲، از آنها به عنوان کاتالیزور، جداساز و حسگر استفاده شده است. علاوه بر پیشرفت‌های موجود در استفاده از این مواد، تا دهه ۲۰۰۰ گزارشی راجع به کاربرد این مواد برای آزادسازی کنترل شده و کاربردهای تحویلی، منتشر نشد. یکی از دلایل احتمالی این موضوع نداشتن کنترل بر مورفولوژی بود. روش‌های سنتی ساخت سیلیکای مزومتخلخل، ذرات و تکه‌های نامرتب با اشکال و ابعاد مختلف ایجاد می‌کرد. کنترل خواص انتقال جرم در سطوح نانو اهمیتی اساسی در تحویل دارو و آزادسازی کنترل شده در سیستم‌های بیولوژیکی دارد، که طبیعت نامرتب سیلیکای مزومتخلخل، چالشی بزرگ برای آن محسوب می‌شود.

## نانوکره‌های سیلیکای مزومتخلخل (MSN):

سیلیکاهای مزومتخلخل از نظر اندازه ذرات می‌توانند میکرو یا نانو باشند. میکروکره‌های سیلیکای مزو متخلخل برای بسیاری از اهداف غیر بیولوژیکی مناسب اند، اما برای کاربردهای بسیار مهم بیوتکنولوژی و بیوپزشکی مناسب نیستند. برای مثال میکروکره‌ها عامل مناسبی برای انتقال ژن یا حاملی مناسب برای تحویل درون سلولی دارو نیستند، چون سلول‌های پستانداران نمی‌توانند به طور موثر ذرات بزرگ را از طریق اندوسیتوز احاطه کنند. از سوی دیگر میکروکره‌ها دارای ابعاد مناسب جهت بلعیده شدن توسط ماکروفاژها هستند و بنابراین در درون بدن با پاسخ‌های ایمنی شدیدی مواجه می‌شوند. برای حل این مشکلات، نانو ذرات سیلیکایی مزو متخلخل MSN طراحی شدند.

در ادامه به خواص برجسته MSN با کاربری تحویل با آزادسازی کنترل شده، اشاره خواهد شد.

• اندازه مناسب و تنظیم شده ذره: اندازه ذره MSN بین ۳۰-۵۰ نانومتر قابل تنظیم است که بدون هیچ گونه سمیتی موجب اندوسیتوز آسان توسط سلول‌های زنده گیاهی و جانوری می‌شود.

• اسکلت سخت و پایدار: در مقایسه با سایر حامل‌های پلیمری دارویی، MSN خیلی بیشتر به گرما، pH، استرس‌های مکانیکی و تخریب‌های ناشی از هیدرولیز مقاوم است.

• اندازه تنظیم شده و یک شکل منافذ: توزیع اندازه منافذ MSN بسیار باریک بوده و ابعاد منفذ بین ۶-۲ نانومتر قابل تنظیم است. این ویژگی موجب دقت بیشتر در بارگیری مولکول‌های مختلف دارویی می‌شود.

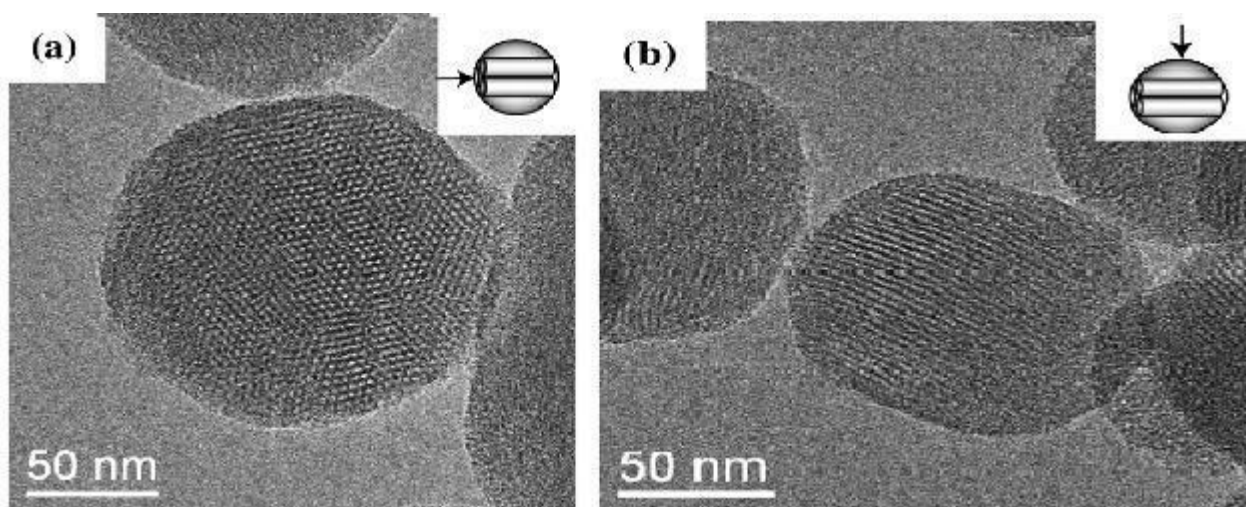
• مساحت سطح بالا و حجم حفره بزرگ: همانطور که قبلاً گفته شد مساحت کل سطح ( $900 < m^2/g$ ) و حجم منافذ



( $< 9 \text{ cm/g}$ )، بسیار بزرگ بوده و بارگیری گسترده مولکول های دارویی را موجب می شود .

• سطوح دو بعدی MSN: ها واجد سطحی درونی (منافذ استوانه ای) و سطح بیرونی (سطح بیرونی ذرات) هستند. این ویژگی موجب عامل دار شدن انتخابی سطوح درونی و یا سطوح بیرونی MSN می شود .

• ساختار بی نظیر منافذ: بسیاری از مواد که در دارورسانی استفاده می شوند، مثل دندریمرها با ساختار شاخه ای متخلخل و لیپوزوم ها با حفره ای بزرگ داری ساختارهای متخلخلی هستند که از درون به هم متصل اند. پوششی کامل برای جلوگیری از ترشح دارو به بیرون لازم است چون مولکولهای کپسوله شده در منافذ می توانند از طریق مجموعه منافذی که از داخل به هم متصل اند و احتمالاً برخی از آنها پوشیده نشده اند، ترشح شوند. در مقابل MSN با منافذی شش وجهی لانه زنبوری و استوانه ای مانند که از یک سمت کره به سمت دیگر آن امتداد دارند، می باشد (شکل). بین کانال های منافذ مجزا، هیچ گونه تماس داخلی وجود ندارد. این ویژگی از انتشار مواد به بیرون حتی در حالتی که پوشش گذاری به صورت کامل انجام نگرفته، جلوگیری می کند. یعنی اینکه منافذ مجزای استوانه ای شکل هر یک به طور مستقل به عنوان انباری برای کپسوله کردن و آزادسازی دارو محسوب می شوند.



تصاویر TEM نشاندهنده جهتگیری در: (a) MSN جهت های موازی با محور بلند مزوکانال: (b) جهت های عمود بر

محور بلند مزوکانال

### جذب درون سلولی MSN

#### زیست سازگاری MSN

زیست سازگاری MSN با سطح عامل دار شده یا بدون آن با روش های مختلف مورد آزمایش قرار گرفته است. مطالعات بر قابلیت بقا و تکثیر سلول های پستانداران مختلف نشان می دهد که این خواص با درونی شدن MSN در غلظت های زیر  $100 \mu\text{g/ml}$  در  $10^5$  سلول و حتی بعد از ۷ سیکل سلولی، تحت تاثیر قرار نمی گیرند .

استحکام غشاهای سلولی بعد از جذب MSN حفظ می شود. آنالیزهای میکروسکوپی بعد از جذب MSN ها، نشان دهنده مورفولوژی نرمال سلولی هستند، فعالیت های میتوکندری در سطح نرمال باقی می ماند و سرعت رشد سلول هایی که در معرض MSN قرار گرفته اند مشابه با سلول هایی است که فاقد MSN هستند .

#### مکانیسم جذب سلولی

تکنیکهای متعدد اسپکتروسکوپی مثل فلوسیتومتری، میکروسکوپ الکترونی عبوری و میکروسکوپ فلونورسانس کنفو کال، برای مشخص کردن جذب سلولی MSN مورد استفاده قرار گرفته است .

بررسی ها بر روی سیلیکا نشان می دهد که حتی اگر هیچ گیرنده ای بر سطح سلول وجود نداشته باشد هم، جذب MSN از طریق مسیر اندوسیتوز پوشیده از کلاترین و از طریق پینوسیتوز اتفاق می افتد. همچنین با تزئین سطح خارجی MSN با عوامل

مختلف، می توان جذب و فرار MSN از محفظه اندوزومی را کنترل کرد MSN. های یونی با بار سطحی زیاد می توانند از تله های اندوزومی فرار کنند که این پدیده به خاطر فشار اسمزی تولید شده توسط یونهای با دانسیته زیادی است که سطح به شدت باردار شده MSN را احاطه کرده اند.

#### مفهوم درپوش

هر سیستم دارورسان می بایست شامل مجموعه ای از خواص مطلوب باشد تا موفق به رهاسازی دارو با غلظت مناسب در هدف مورد نظر و در محدوده زمانی مشخص شود. بنابراین MSN های درپوش دار ابداع شدند. این سیستم ها از انواعی از گونه های شیمیایی (مثل نانوذرات، مولکول های آلی یا تجمعات سوپرمولکولی)، به عنوان درپوشی برای تنظیم کپسوله کردن و رهاسازی دارو، بهره می برند (شکل زیر). این نوع سیستم انتقال دارو با قابلیت رهاسازی بدون ترشح دارو، برای مواردی که مواد بارگیری شده سمی هستند، مثل داروهای ضد سرطان، حائز اهمیت است.

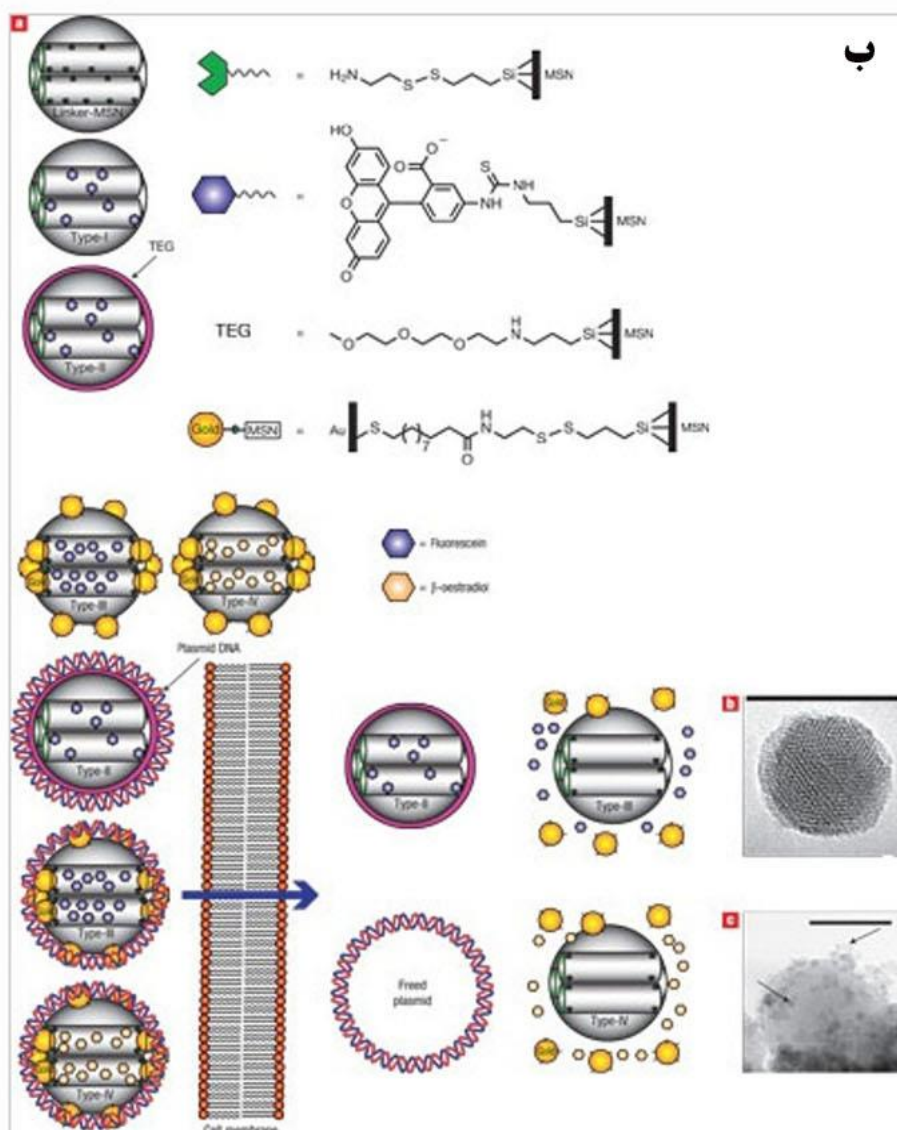
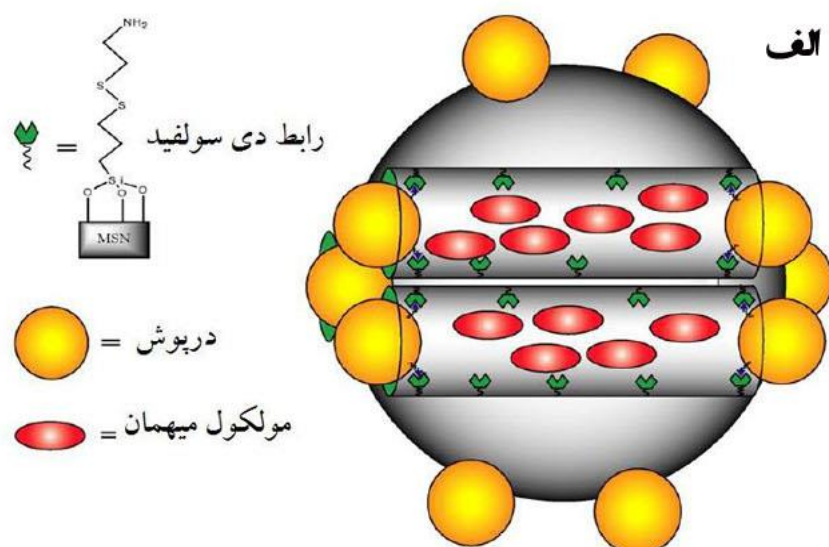
نمونه ای از کاربرد نانوذرات به عنوان درپوش: اخیراً سیستم دارورسان که با احیا کنترل می شود توسعه یافته و اساس آن MSN با درپوشهایی از cadmium sulfide nanoparticles (CdS) است. در این سیستم، CdS به طریق شیمیایی و با رابط های دی سولفیدی به MSN متصل شده است. به طور آزمایشی، وانکومایسین و ATP به عنوان میهمان انتخاب شدند. قدرت پوششی CdS با معلق کردن MSN پوشانده شده با CdS در بافرسالیین فسفات تست شد. بعد از گذشت ۱۲ ساعت از تعلیق در محلول آبی، هیچ گونه نشی از مولکولهای میهمان از این سیستم مشاهده نشد. در مطالعه آزمایشگاهی دیگر قدرت رهاسازی سیستم CdS-MSN با استفاده از غلظت های مختلف از مواد کاهنده ارزیابی شد. بعد از افزودن عامل کاهنده دی سولفید، سیستم MSN، ۵۴٪ از محموله وانکومایسین و تنها ۲۸٪ از ATP را آزاد کرد. این اختلاف در میزان رهاسازی به برهمکنش های مختلف الکتروستاتیک بین MSN عاملدار شده با رابط (که در محیط خنثی دارای بار مثبت است) و مولکولهای وانکومایسین (که در محیط خنثی کاتیونی است) و ATP (که در محیط خنثی آنیونی است) مربوط می شود.

#### رهاسازی کنترل شده دارو

برای به کار بردن سیستم CdS-MSN برای رهاسازی مولکولهای فعال بیولوژیکی به سلول های زنده، رهاسازی کنترل شده داروها مثل وانکومایسین و ناقل های عصب (ATP) به سلولهای زنده مورد بررسی قرار گرفت. از رهاسازی کنترل شده ATP از CdS-MSN استفاده شد تا به طور مصنوعی یک فرایند بیولوژیکی مورد بررسی قرار گیرد. نمونه آن بهبود در افزایش کلسیم درون سلولی در آستروسیت ها است که در آن ATP نشان دهنده گیرنده ای واسطه ای در این افزایش است. لذا ATP بارگیری شده در سیستم CdS-MSN به همراه ماده ای فلوئورسنت به محیط کشت آستروسیت اضافه و سپس ماده ای درپوش زدا به نام مرکاپتواتانول افزوده شد. بعد از اضافه کردن درپوش زدا افزایش قابل توجهی در میزان یون کلسیم در آستروسیت مشاهده شد.

والث رگی و همکارانش با استفاده از استراتژی های مختلف در رهاسازی کنترل شده دارو، موفق به رهاسازی داروهای ایبوپروفن، اریترومایسین و آلدروناات شدند. اخیراً تامانوئی و همکارانش موفق به رهاسازی (CPT) camptothecin از MSN شدند و با استفاده از میکروسکوپ فلوئورسانس کونفکال رهاسازی CPT درون رده های مختلف سلول های سرطانی را تایید کردند. علاوه بر این آنها توانستند ممانعت از رشد و مرگ سلولها را پس از تحویل CPT به سلولهای سرطانی مشاهده کنند. تحویل درون سلولی پپتیدها و پروتئین ها نیز برای اهداف درمانی استفاده می شود. از MSN با منفذهای گسترش یافته برای تحویل پروتئین غشائی غیرقابل نفوذ (سیتوکروم C) به سلولهای سرطانی هلا استفاده شد و دیده شد که نه تنها داروهای کوچک بلکه ماکرومولکولها نیز می توانند با سیستم های پایه MSN تحویل داده شوند. از طرف دیگر، ژن درمانی هم در پزشکی به دلیل فراهم کردن فرصت های بزرگ برای درمان بیماریها، التهاب ها و سرطان مورد توجه بسیار قرار گرفته است. یکی از نقطه ضعف های این

تکنیک عدم وجود سیستم سالم و موثر برای تحویل ژنهای درمانی به بافت یا اندامی خاص است. استفاده از سیستم-G2-PAMAM-MSN می تواند ناقل DNA پلاسمید را در مقابل آسیب های آنزیمی حفظ کند .



MSN حامل مولکولهای میهمان و درپوش (کنترل کننده های ورود و خروج) (الف) و شمای تعدادی MSNs با عاملهای

سطحی (درپوش)، برای رهایش کنترل شده درون سلولی مولکولهای حمل شده و تحویل درون سلولی آنها (ب).

بحث و نتیجه گیری

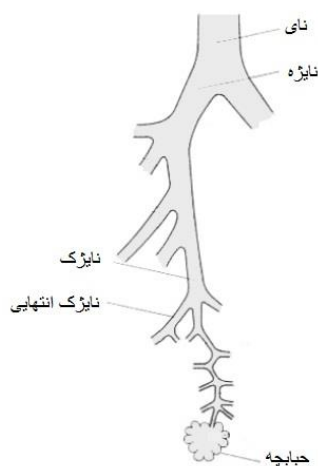
در این مقاله برخی از یافته ها در رابطه با استفاده از نانوذرات سلیکای مزومتخلخل به عنوان عاملی برای تحویل دارو با رهاسازی کنترل شده درون سلولی مطرح شد. مکانیسم انتقال دارو توسط MSN های ساده و عامل دار شده و همچنین پیشرفت های بعدی در این زمینه مثل به کارگیری درپوش مطرح شد. ساختارهای مزومتخلخل به دلیل افزایش ظرفیت بارگیری، کپسوله کردن مناسب و عدم ترشح دارو به بیرون تا رسیدن به هدف، داشتن ظرفیت بالا برای ایجاد تغییرات بر سطح آنها مثل عامل دار کردن و یا به کار بردن تکنولوژی جدید استفاده از درپوش بر سطح آن، امیدواری هایی را در زمینه های تحویل داروی موثر و هدفمند ایجاد می کند.

#### ۶-۱-۱۱ نانوذرات و دارورسانی به ریه

بیماری های ریه در بین شایع ترین و کشنده ترین بیماری های هستند که با آنها روبرو می شویم. سیستم تنفسی به محیط خارج راه دارد در نتیجه باید علیه عوامل عفونی خارجی محافظت شود. ذرات با عبور از راه های هوایی به سمت پایین بامخاط تنفسی، مژک ها و شاخه های ریه روبرو می شوند که ذرات بزرگتر از ۵ میکرومتر را در خود نگه می دارند و اجازه ی عبور به سمت پایین تر و حبابچه ها را، که محل اصلی تبادل مواد با خون است، به آنها نمی دهند. به علاوه ریه سرشار از ماکروفاژ است که هر جسم خارجی وارد شده به ریه را خنثی می کند.

به همین دلیل استفاده از نانوذرات می تواند یک مزیت محسوب شود چون با کاهش اندازه ی ذرات میزان دسترسی ماکروفاژها به آنها کمتر می شود. ضمناً مدت زمان اقامت ذرات در بدن نیز افزایش میابد. از این رو حرکت به سوی استفاده از فناوری نانو برای دارورسانی به ریه در حال پیشرفت است.

ابتدایی ترین عملکرد ریه تبادل گاز بین خون و محیط خارجی و نگهداری pH هموستاتیک است. در فرآیند تنفس، ریه ها در تماس با مواد مختلفی با اندازه های گوناگون از باکتری ها گرفته تا دود و آلاینده های موجود در هوا قرار می گیرند. این ذرات در قسمت های مختلف هوایی مانند حلق، نای، نایژه و نایژک ها و حبابچه های تنفسی به دام می افتند (شکل). تقریباً ۳۰۰ میلیون حبابچه در ریه ها وجود دارد که سطحی حدود ۱۰۰ مترمربع ایجاد می کنند. ضخامت دیواره ی این حبابچه ها حدود ۰٫۱ میکرومتر است. در نتیجه ریه محلی مناسب برای تبادل ترکیبات می باشد. ذرات بزرگ تر از ۵ میکرومتر در دهان و راه های بالاتر تنفسی به دام می افتند. اگر اندازه ی ذرات بین ۱ تا ۵ میکرومتر باشد، آنها می توانند به راه های انتهایی تنفسی و حبابچه ها برسند. اما ذرات کوچکتر از ۱ میکرومتر اغلب معلق مانده و با بازدم از بدن خارج می شوند.



راه های هوایی در انسان



ریه هدفی جالب برای دارورسانی است زیرا برای دارورسانی به آن روش های غیرتهاجمی وجود دارد. به علاوه ریه فراهمی زیستی بالا و سطح تماس زیادی برای جذب ترکیبات ایجاد می کند. سیستم های نانو برای دارورسانی به ریه مزایای زیر را دارند:

- با کاهش اندازه نسبت سطح به حجم ذرات افزایش می یابد در نتیجه سطح تبادل مواد با ریه بیشتر می شود.
- با کاهش اندازه ی ذرات سرعت انحلال آنها بیشتر می شود که خود باعث افزایش سرعت انتقال آنها در محیط اطراف می گردد.

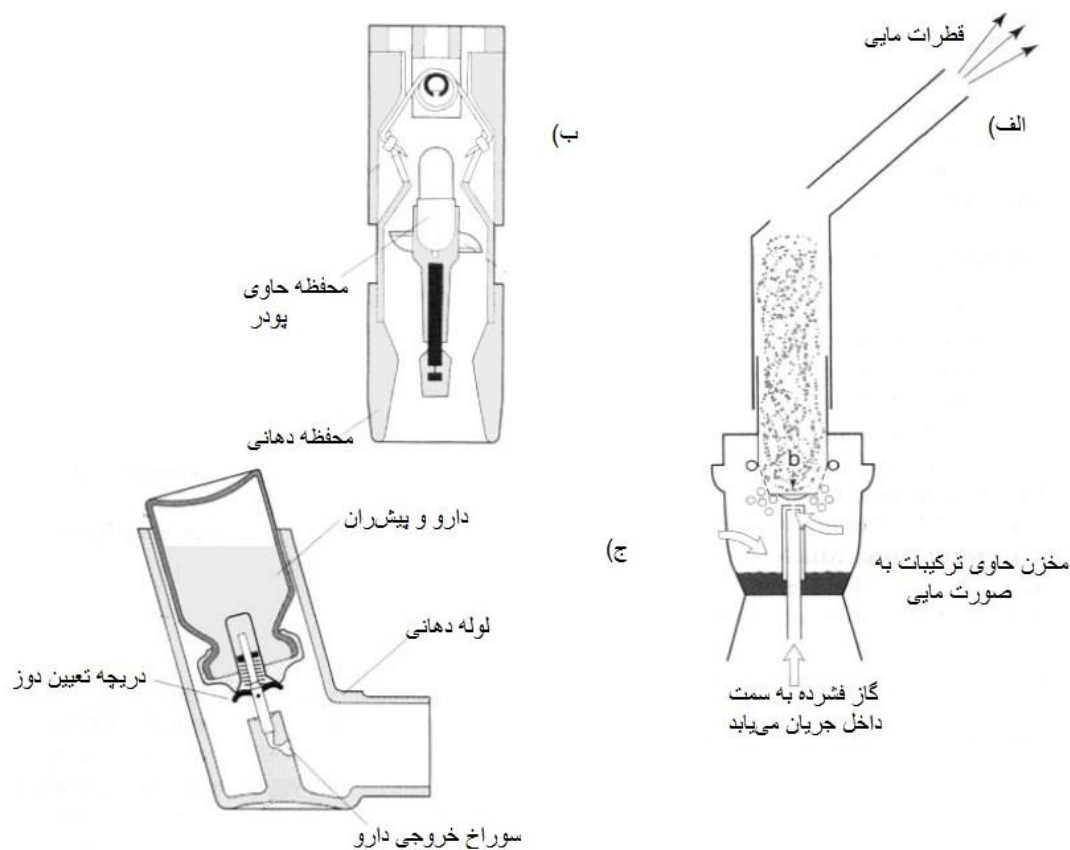
• امکان توزیع دوز نسبتاً یکسان به تمام حبابچه های ریه فراهم می شود.

• نانوذرات آزادسازی کنترل شده از دارو دارند.

• برای انتقال مولکول های بزرگ (مثل پروتئین ها) مناسب هستند.

• احتمال ورود دارو به سلول ها با توجه به اندازه ی ذرات افزایش می یابد.

انواع تجهیزات استنشاقی: ابزارهای نوین استنشاقی به سه گروه نبولایزر (nebulizer)، افشانه های تنفسی با دوز معین (Metered dose inhalers=MDIs) و افشانه های تنفسی با پودر جامد (Dry powder inhalers) (DPIs) تقسیم می شوند (شکل زیر). حامل های نانو به شکل پراکندگی کلوییدی در نبولایزر یا به شکل جامد در MDI و DPI وجود دارند. در نبولایزر هوا با سرعت بالا و فشار به محلول یا سوسپانسیون ذخیره شده در محفظه برخورد کرده و آنرا به ذرات ریز تبدیل می کند. در MDI، پودر در تماس با یک پیش برنده یا همان پروپلانت (propellant) قرار می گیرد. با کمک فشار ایجاد شده بر دستگاه، پیشران دارو را با فشار و به صورت پودر ریز از دستگاه خارج می کند. در این نوع دستگاه ها در هربار مصرف مقدار معینی از دارو خارج می شود و باید بین زمان خروج دارو از دستگاه و زمان تنفس فرد هماهنگی وجود داشته باشد تا دارو مستقیم وارد ریه شود. در DPI بسته به قدرت تنفس فرد پودر از دستگاه خارج می شود و هرچه قدرت تنفس بیشتر باشد پودر داخل دستگاه نیز راحت تر و بیشتر خارج می گردد. مزیتی که این دستگاه نسبت به MDI دارد عدم حضور پیشران و عدم نیاز به هماهنگی بین زمان تنفس و استفاده از دستگاه است.



الف) نبولایزر، ب) DPI و ج) MDI



به دلیل تداخلات بین ذرات در پراکندگی های مایه کلوییدی در نولایزرها، احتمال کلوخه شدن وجود دارد. به علاوه در این نوع از فرمولاسیون ها احتمال تخریب شیمیایی مانند هیدرولیز نیز بیشتر است. به همین دلیل استفاده از پودر خشک رایج تر می باشد.

همانگونه که قبلا ذکر شد، احتمال خروج ذرات با ابعاد نانو از طریق بازدم زیاد است در نتیجه بهتر است که برای تهیه ی فرمولاسیون های نهایی استنشاقی، پودرهایی در مقیاس میکرومتر که در داخل آنها داروهای دارای ابعاد نانو محصور شده اند، تولید شوند.

#### داروهای قابل استفاده برای استنشاق

داروهای متعددی برای دارورسانی موضعی یا سیستمی از راه ریه وجود دارند که شامل مولکول های کوچک و بزرگ هستند. مولکول های کوچک بیشتر برای دارورسانی موضعی و برای درمان بیماری های مزمن مانند آسم یا chronic obstructive pulmonary disease (=COPD) استفاده می شوند اما مولکول های بزرگ مثل پروتئین ها و پپتیدها هم برای دارورسانی موضعی به ریه و هم برای هدف درمانی بیماری هایی نظیر دیابت و ترومبوز مورد استفاده قرار می گیرند.

#### حامل های نانو برای دارورسانی به ریه

##### نانوذرات پلیمری

هدف از استفاده از پلیمرها در دارورسانی، حمل مولکول دارویی، محافظت آن از تخریب و کنترل رهاسازی دارو است. چنین پلیمرهایی ترکیباتی زیست سازگار و زیست تخریب پذیر هستند که در جدول زیر به برخی از آنها اشاره شده است. زیست سازگاری و سمیت پلیمرها در طول زمان باید به دقت مورد آزمایش های دورن تن (in vivo) و برون تن (in vitro) قرار گیرد تا در هنگام استنشاق مشکلی برای بیمار ایجاد نشود.

پلیمرهای بکار رفته در ساخت نانوذرات و نوع داروی بارگیری شده برای دارورسانی به ریه

| پاسخ                                                                  | دارو                   | پلیمر       |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------|
| باقی ماندن اثر کاهش قند خون تا ۴۸ ساعت                                | انسولین                | PLGA        |
| باقی ماندن اثر کاهش قند خون تا ۲۰ ساعت                                | انسولین                | PBCA        |
| آزادسازی دارو تا ۱۱ روز در ریه                                        | ایزونیازید / ریفامپسین | PLGA        |
| افزایش مدت آزادسازی دارو تا ۱۵ روز                                    | ایزونیازید / ریفامپسین | Alginate    |
| افزایش نیمه عمر دارو                                                  | ایتراکونازول           | Polysorbate |
| PBCA: Poly(butylcyanoacrylate)<br>PLGA: Poly(lactic-co-glycolic acid) |                        |             |

#### لیپوزوم ها

این ساختارها برای دارورسانی به ریه بسیار مورد توجه هستند زیرا می توان آنها را از ترکیبات طبیعی خود ریه مثل سورفاکتانت ریه تهیه نمود. اولین داروی لیپوزومی وارد بازار شده که از سورفاکتانت های ریوی تهیه شده است، Alveofact نام دارد. اغلب فرمولاسیون های لیپوزومی در حالت مایه و با کمک نولایزرها استفاده می شوند. هرچند همان طور که قبلا نیز ذکر

شد، در مورد پایداری این فرمولاسیون ها مشکلاتی وجود دارد. به همین دلیل استفاده از فرم خشک شده ی لیپوزوم ها رو به افزایش است.

#### نانوذرات لیپیدی جامد

مزیت این ساختارها که از لیپید، سورفاکتانت و آب تشکیل می شوند، کنترل آزادسازی دارو، آزادسازی طولانی مدت و تخریب سریعتر در فاز درون تن نسبت به نانوذرات پلیمری است. به علاوه این ساختارها سازگاری بیشتری را نسبت به برخی پلیمرها در داخل ریه نشان می دهند. در تحقیقی از این ساختارها برای انتقال انسولین استفاده شده که نتیجه ی آن انتقال موفق انسولین به داخل بدن از راه ریه بوده است.

#### درختسان ها

درختسان ها، پلیمرهایی هستند که ساختار شاخه دار دارند. این ساختارها بیشتر برای انتقال ژن به داخل سلول استفاده می شوند که برای این کار نیاز به قرارگیری لیگاندهای خاص بر سطح درختسان برای اتصال به گیرنده های سلولی است. در یک مطالعه، از مولکول هپارین به عنوان یک درشت مولکول برای درمان بیماری های آمبولی ریوی با کمک درختسان ها استفاده شده است. نتایج این کار به صورت افزایش نیمه عمر و جذب دارو در مقایسه با حالتی که از درختسان استفاده نشود، گزارش شده است.

در جدول زیر انواع داروهای مورد استفاده در درمان بیماری ها و نوع سیستم نانو ذره هایی که برای بارگیری دارو مورد استفاده قرار گرفته، نشان داده شده است:

نمونه هایی از داروهای بکار رفته در انواع ساختارهای نانو برای دارورسانی ریوی

| دارو و نوع بیماری | نوع دارو       | ساختار نانو ذره                |
|-------------------|----------------|--------------------------------|
| آسم               | فلوتیکازون     | لیپوزوم                        |
|                   | دگزامتازون     | درختسان                        |
|                   | کتوتیفن        | لیپوزوم                        |
| عفونت             | توبراماسین     | لیپوزوم                        |
|                   | ایزونیازید     | درختسان                        |
|                   | سیپروفلوکساسین | لیپوزوم                        |
|                   | ایتراکونازول   | نانوذرات لیپیدی جامد / لیپوزوم |
| سرطان             | کمپوتسین       | نانوذرات پلیمری                |
|                   | دوکسوروبیسین   | لیپوزوم                        |
| دیابت             | انسولین        | نانوذرات لیپیدی جامد / لیپوزوم |
| ترومبوز           | یوروکیناز      | درختسان                        |
|                   | هپارین         | نانوذرات دارو پروتئین / پپتید  |

#### تولید نانوذرات استنشاقی

فناوری های ساخت نانوذرات برای استنشاق مختلف هستند اما در کل در تمام آنها نانوذرات در داخل میکروذرات محصور می شوند تا به اندازه ی مناسب برای استنشاق برسند. این پوشش های افزایش دهنده ی اندازه اغلب از جنس مانیتول یا لاکتوز هستند که با کمک تکنیک اسپری شدن اطراف نانوذرات قرار می گیرند.

## خشک کردن افشانه ای (Spray-drying)

خشک کردن افشانه ای فرآیندی است که در آن ذرات قابل استنشاق به صورت جامد ایجاد می شوند. در این فرآیند، محلول در دمای اتاق توسط نازل و با کمک گاز نازل به ذرات ریز تبدیل می شود. سپس این ذرات ریز شده توسط گاز گرم خشک می گردند و ذرات جامد را باقی می گذارند. مراحل انجام کار به صورت شماتیک در شکل ۳ نشان داده شده است. این روش برای ترکیبات حساس به حرارت مثل پروتئین ها و پپتیدها مناسب است چرا که در آن انرژی زیادی که باعث تخریب ساختار گردد، مورد نیاز نیست. در ادامه برای ایجاد اندازه ی مناسب میکرو برای ورود به ریه، نانوذرات را توسط مانتول یا لاکتوز و مجدداً با روش خشک کردن افشانه ای به اندازه ی مناسب می رسانند به این صورت که نانوذرات ایجاد شده را همراه با محلول مانتول یا لاکتوز وارد دستگاه نموده و در نهایت نانوذراتی که توسط یک پوشش به اندازه ی میکرو رسیده اند به صورت جامد استخراج می شوند. اندازه ی این ذرات به حدود ۲ میکرومتر می رسد که برای رسیدن به حبابچه ها مناسب می باشد.

## خشک کردن افشانه ای: خشک کردن افشانه ای - انجمادی (Spray-freeze-drying = SFD):

در این فرآیند خشک کردن افشانه ای و خشک کردن از طریق یخ زدن باهم انجام می شود. محلول مورد نظر وارد محیطی که از نیتروژن مایع پر شده است می گردد و همزمان که حلال خود را بر اثر تصعید از دست می دهد، به پودر جامد تبدیل می شود. با این تکنیک پودر جامد ریز و نرم (fine powder) بدست می آید.

## فناوری مایع فوق بحرانی (Supercritical fluid technology, SCF)

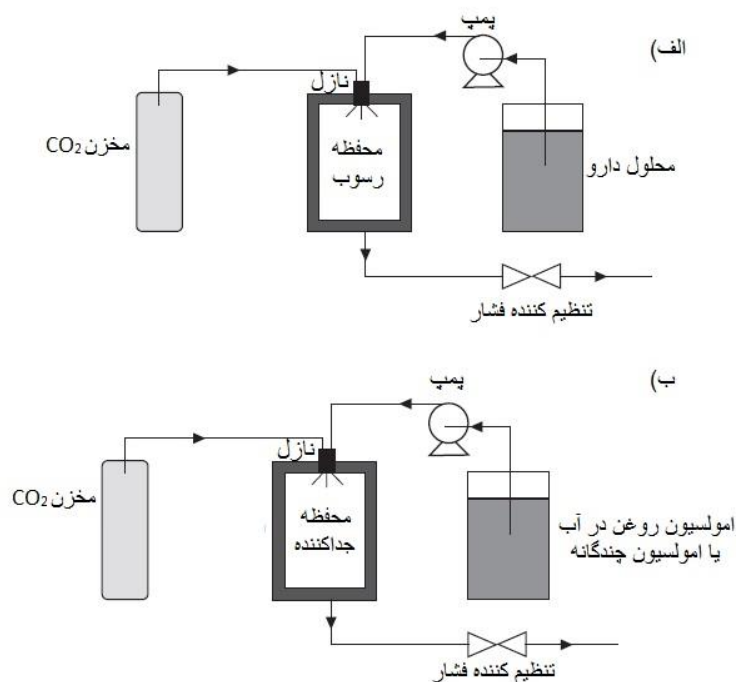
قاعده ی اصلی این فرآیند کریستالی شدن کنترل شده ی دارو در مایع فوق بحرانی (مانند دی اکسید کربن) می باشد . این فرآیند بر دو نوع است :

## (supercritical antisolvent precipitation=SAS) و (supercritical fluid extraction of)

(emulsions=SFEE شکل). در SAS مکانیسم اصلی، رسوب سریع در هنگام تماس مایع با دی اکسید کربن است اما در SFEE ابتدا حلال آلی از امولسیون روغن در آب یا امولسیون چندگانه توسط دی اکسید کربن جدا می شود و سپس ذرات به صورت جامد درمی آیند. از آنجا که اغلب داروها در  $\text{CO}_2$  نامحلولند، در نتیجه فرآیند SAS روش بهتری برای ایجاد پودر دارویی قابل استنشاق است.

## تکنیک امولسیون دو گانه / تبخیر حلال (Double emulsion/solvent evaporation technique)

در این فرآیند امولسیون روغن در آب تهیه و در ادامه فاز آلی آن با تبخیر خارج می گردد. این فرآیند بیشتر برای تهیه ی نانوذرات از پلیمرها استفاده می شود. فاز آلی که حاوی دارو، پلیمر و حلال آلی است به فاز مایی افزوده شده و در فاز مایی پراکنده می شود. سپس با تبخیر آن نانوذرات حاوی پلیمر ایجاد می گردند. در نهایت با قرارگیری نانوذرات در محلولی از مانتول و لاکتوز و خشک کردن افشانه ای آنها می توان میکروذراتی با مرکزیت نانوذرات پلیمری برای دارورسانی به ریه ایجاد نمود.



تکنیک های سیال فوق بحرانی (الف) SAS ، (ب) SFEE

### رسوب با کمک ضدحلال (Antisolvent precipitation)

ذرات جامد دارو با توزیع اندازه ی کوچک می توانند توسط این روش ایجاد شوند. دارو که در یک حلال آلی قابل امتزاج با آب حل شده است با استفاده از حلالی که غیرقابل امتزاج با آب است، رسوب می کند. ذرات نهایی ایجاد شده نرم و یک دست خواهند بود.

#### سمیت نانوذرات استنشاقی

نانوذرات می توانند از محل استنشاق به سمت سایر بافت ها و اعضا حرکت کنند و باعث پاسخ ناخواسته در آنها شوند. این پاسخ ها می تواند از یک التهاب ساده تا ترومبوز عروق باشد. به طور مثال در یک تحقیق از یک سورفاکتانت غیرزیستی در ساخت نانوذرات استفاده شد. بعد از عکسبرداری از سلول های ریه مشخص گردید که این سورفاکتانت در حبابچه های ریه به صورت یک لایه فیلم باقی مانده است که این امر مانع عملکرد طبیعی حبابچه در انتقال اکسیژن می شود. در تحقیقی دیگر نشان داده شد که حدود ۱٪ از نانوذرات کوچکتر از ۳۵ نانومتر توانسته اند خود را به عروق کرونر قلب برسانند.

گاه اندازه ی کوچک نانوذرات خود می تواند به عنوان یک عیب محسوب شود. ماندگاری برخی نانوذرات در ریه حتی تا ۷۰۰ روز نیز گزارش شده است. این ذرات توانسته اند از سیستم های پاک کننده مانند ماکروفاژها فرار کرده و در بدن باقی بمانند. با این وجود، نتایج کلی بدست آمده از تحقیقات نشان می دهد که اگر در فرمولاسیون نانوذرات به زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری توجه شود، خطری جدی برای فرد ایجاد نمی گردد و در حقیقت فناوری نانو می تواند به عنوان یک راه درمانی مناسب برای بهبود دارورسانی به ریه بدون ایجاد آسیبی جدی استفاده شود.

#### بحث و نتیجه گیری

انتقال ریوی نانوذرات روشی غیرتهاجمی است که می تواند برای هدف درمانی به سلول های ریوی استفاده شود. با فرموله کردن دارو به صورت نانوذرات علاوه بر پایداری، امکان استفاده ی آسان تر از دارو نیز برای بیمار فراهم می شود. با استنشاق مستقیم دارو به داخل دستگاه تنفس از مصرف بیشتر دارو و عوارض جانبی ناشی از انتقال دارو به سایر بافت ها جلوگیری بعمل می آید. ویژگی مهم استفاده از این تکنیک انتقال داروهایی نظیر انسولین و پروتئین ها به داخل بدن از راه استنشاق است که خود

می تواند نویدبخش حرکت به سوی درمان بیماری هایی مانند دیابت با کمک روش های جایگزین تزریق انسولین به بیمار باشد. تنها مشکل دارورسانی با فناوری نانو به ریه سرنوشت این ذرات و پاک شدن سریع آنها از دستگاه تنفس است که می توان این مشکل را از راه محصور کردن نانوذرات در پوشش های قابل تخریب و بزرگتر شدن سطح ذرات تا حد مطلوب برای باقی ماندن در ریه برطرف نمود. سرطان های ریه و سل هنوز هم از معضلات پزشکی در جهان محسوب می شوند. با استفاده از فناوری نانو امید است که راه های دارورسانی به این بافت بهبود یافته و گامی بزرگ در جهت درمان بیماری های مرتبط برداشته شود.

#### ۶-۱-۱۲ دارورسانی به سرطان بر مبنای علم نانو (۱) - ویژگی های بافت تومور و هدف گیری آن

سرطان در نتیجه جهش در سلول های بدن ایجاد می شود. سلول های جهش یافته با سرعت بالاتری نسبت به سلول های سالم تکثیر شده و مواد مغذی و اکسیژن را از دسترس این سلول های خارج می کنند. انواعی از روشها مثل جراحی، شیمی درمانی و پرتودرمانی و یا ترکیبی از آنها، برای مهار این بیماری استفاده میشود. دوره های درمانی سخت و طاقت فرسا از یکسو و ازین رفتن سلولهای سالم و بیمار از سوی دیگر، شیوه های رایج درمانی را پر هزینه و با مضراتی هنگفت کرده است. در این مقاله به مبحث دارورسانی به بافت تومور پرداخته می شود، شیوه ای که موثرتر از روش های سنتی دارورسانی می نمایند.

#### مقدمه

#### سیستم های نوین دارورسانی برای درمان سرطان

در حال حاضر، درمان سرطان شامل روش های تهاجمی از قبیل استفاده از کاتر برای انجام شیمی درمانی، شیمی درمانی اولیه برای کوچک کردن توده های سرطانی موجود، جراحی برای خارج کردن تومور در صورت امکان و پرتودرمانی است. هدف از شیمی درمانی و پرتودرمانی از بین بردن سلول های سرطانی است که به دلیل رشد و تقسیم بسیار سریعتری که نسبت به سلول های سالم بدن دارند، حساسیت بیشتری به داروهای شیمی درمانی و پرتوها نشان میدهند. تحقیقات موجود در زمینه شیمی درمانی به دنبال تهیه حامل های دارویی با مسیرهای ورود دارویی متفاوت، یافتن هدف های درمانی جدید از قبیل رگهای خونی تغذیه کننده بافت توموری و توسعه اشکال دارویی هدفمند و اختصاصی هستند. کارایی یک روش درمانی به طور مستقیم به توانایی آن در کشتن سلول های سرطانی بستگی دارد به گونه ای که سلول های سالم بدن تحت تاثیر قرار نگیرند.

#### دارورسانی هدفمند

دارورسانی هدفمند شامل نمونه سازی فعال و غیر فعال می باشد. در هدفمند سازی فعال عامل درمانی یا حامل به بافت یا سلول مشخصی متصل میشود ولی در هدفمند سازی غیر فعال عامل دارویی به همراه حامل به صورت غیر فعال به سلول و بافت هدف میرسد. می توان نانوذرات را طوری طراحی کرد که از سد های بیولوژیکی که داروهای سنتی توانایی عبور ندارند، به راحتی عبور کنند. مطالعات نشان داده است که نانوذرات پس از اینکه اتصالات محکم توسط اثر هایپراسموتیک مانیتول باز شدند، از سد خونی مغزی عبور می کنند. بنابراین می توان با این روش داروهای آهسته رهش را برای درمان بیماریهای سختی مانند تومور مغزی دارورسانی کرد.

#### هدف گیری غیر فعال

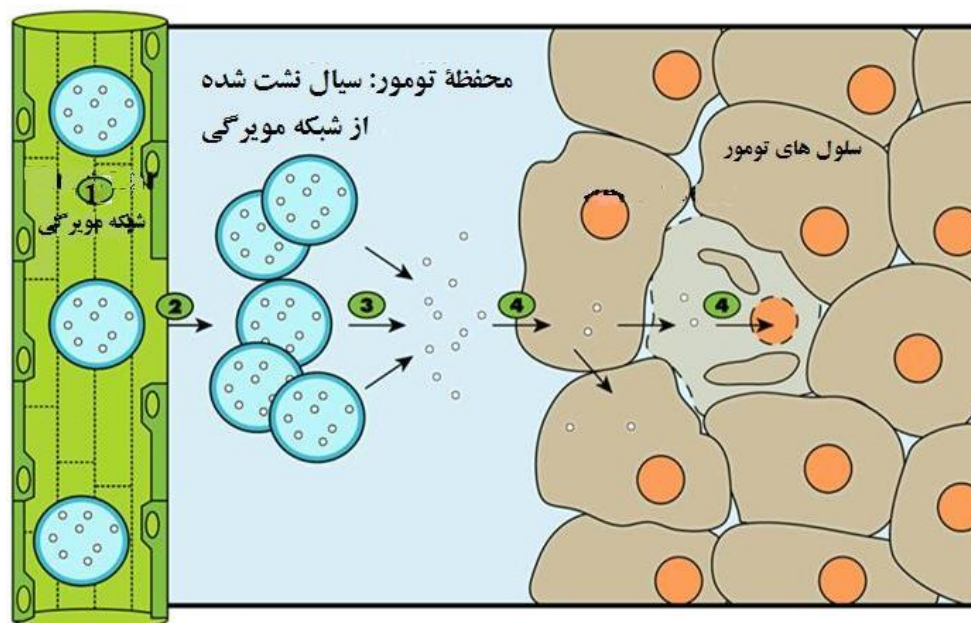
نانوسیستم ها قادر به استفاده از ویژگی های ساختاری بافت تومور، برای هدفگیری غیر فعال هستند. هنگامیکه حجم تومور به  $mm^3$  یا بیشتر می رسد، دچار محدودیت نفوذپذیری می گردد. این محدودیت، بر روی قابلیت جذب غذا، مواد زائد و اکسیژن رسانی به سلول ها، اثر می گذارد. بافت توموری به منظور غلبه بر این مشکل، فرایند رگ زایی را شروع می کند. از ویژگی های این پدیده، می توان به ناهنجاری در غشای پایه، فقدان پرست های پوشش دهنده اندوتلیال و در نتیجه شکل گیری رگ های نشت کننده حاوی منافذ و پنجره های به اندازه بین ۱۰۰ تا ۱۲۰۰ نانومتر اشاره کرد. اندازه منافذ با توجه به نوع تومور متفاوت است. به علاوه به دلیل فقدان سیستم لنفاوی کارآمد در بافت توموری، فشار میان بافتی در مرکز تومورها بیشتر از محیط اطراف است. این



افزایش فشار داخلی، موجب ایجاد جریان رو به بیرون سیال میان بافتی می گردد و در نتیجه انتشار دارو به مرکز تومور را کاهش می دهد. مشخص شده است که بافت توموری قادر است پرتئین های پلاسما را به دام ببندد و از محصولات حاصل از تجزیه آنها جهت رشد خود استفاده کند .

هدفگیری غیرفعال با استفاده از شبکه مویرگی نشت پذیر تومور

بسیاری از نانوسامانه های دارورسان از "ویژگی افزایش نفوذپذیری و نگهداری" (Enhanced Permeation Retention) (EPR) بافت توموری بهره میبرند. این ویژگی بر پایه دو خصوصیت بافت توموری است: الف) اندوتلیال مویرگ در بافت بدخیم، نامنظم تر از بافت های سالم است و نفوذپذیری بالاتری به ماکرومولکول ها دارد. این امر امکان خروج نانوحامل های دارویی از رگها را در اندوتلیال تومور فراهم می کند. ب) عدم وجود تخلیه لنفاوی در بستر تومور منجر به گیر افتادن دارو در این ناحیه می شود. در نتیجه با اتصال داروی شیمی درمانی به پلیمر یا حامل مناسب می توان تجمع دارو در بافت هدف را به میزان ۱۰-۱۰۰ برابر نسبت به داروی آزاد افزایش داد.

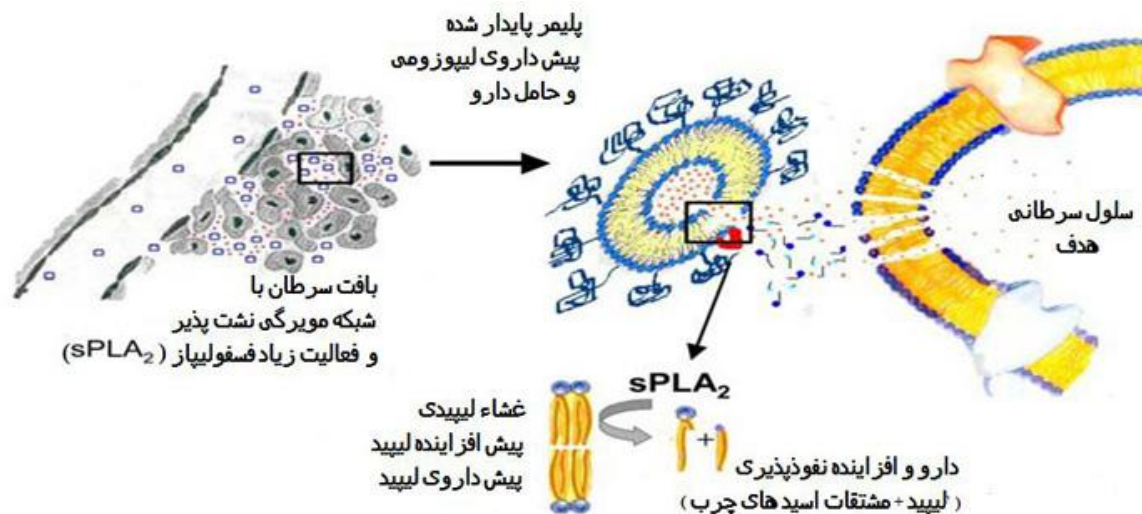


هدفگیری غیرفعال با استفاده از شبکه مویرگی نشت پذیر تومور

هدف گیری غیرفعال با استفاده از محیط بافت تومور

هدف گیری آنزیمی

نوع دیگری از هدفگیری غیرفعال مبتنی بر ویژگی های محیط بافت توموری است. دارو به فرم غیرفعال به بیمار تزریق می شود و سپس در شرایط خاص و معینی به فرم فعال خود تبدیل می شود. به عنوان مثال فرم غیر فعال و غیر سمی داروی ضد سرطان "اتر لپید فسفولیپید کولین" توسط فسفولیپاز  $A_2$  که در محیط تومور به فراوانی یافت می شود به فرم فعال و سمی اتر لپید فسفولیپید کولین تبدیل می شود. حال اگر با استفاده از فرم غیرفعال فسفولیپید، لیپوزوم حاوی داروی ضدسرطان ساخته شود، لیپوزوم ها همزمان با ورود به محیط تومور و در معرض قرار گرفتن با فسفولیپاز  $A_2$  علاوه بر تخریب و رهایش دارو، واحدهای ساختمانی لیپوزوم نیز به فرم فعال تبدیل می شوند و در نتیجه به صورت دو گانه اقدام به کشتن سلول های تومور می کنند (شکل).



فسفولیپاز  $A_2$  یا  $(SPLA_2)$  که در محل تومور به فراوانی یافت می‌شود توانایی تبدیل ساختار شیمیایی پیش‌داروی غیرفعال به فرم فعال را دارد. این آنزیم پس از ورود لیپوزوم‌ها به محل تومور باعث تخریب لیپوزوم و رهایش دارو از آن نیز می‌شوند.

#### هدف‌گیری بر مبنای اسیدیته محیط

رشد و تکثیر بیش از اندازه سلول‌های سرطانی این نیاز را در آنها ایجاد می‌کند که علاوه بر روشهای طبیعی کسب انرژی، که توانایی پاسخ‌گویی به نیازهای متابولیک و کسب اکسیژن و انرژی آنها را ندارد، از روش‌های دیگری مانند گلیکولیز استفاده کنند و این خود باعث ایجاد یک محیط اسیدی خفیف در محیط تومور می‌شود. دانشمندان با طراحی و ساخت نانوذرات پلیمری حاوی دارو که در محیط اسیدی تغییر آرایش پیدا میکنند، از این خاصیت تومورها استفاده میکنند. دو مشکلی که در این روش وجود دارد: الف) باتوجه به فاصله محیط اسیدی از تومور، دارو قبل از رسیدن به تومور رها شده و به بافتهای اطراف تومور آسیب می‌زند. ب) با توجه به اینکه اسیدیته تومور چندان پایتتر از محیط طبیعی بدن نیست (حدود ۶.۵)، طراحی نانوذره‌ای که در محیط طبیعی بدن دارو را آزاد نکرده و در محیط تومور آزاد کند بسیار سخت و مشکل خواهد بود.

#### هدف‌گیری بر مبنای تغییرات دمایی

با توجه به فعالیت بسیار زیاد، در محیط تومور دما تا اندازه‌ای از محیط طبیعی بدن بالاتر است، بنابراین می‌توان با طراحی نانوذرات دارویی حساس به دما از این خاصیت به بهترین نحو استفاده نمود.

#### هدف‌گیری فعال

هدف‌گیری فعال با اتصال مولکولهای هدف‌گیرنده به سامانه‌های دارورسانی این امکان را فراهم می‌کند که بتوان دارو را بصورت کاملاً اختصاصی به بافت توموری، درون سلول‌های سرطانی، اندامک‌های درون سلولی و یا مولکولهای اختصاصی در سلول‌های سرطانی منتقل کرد. این روش حامل‌های دارویی را به سمت کربوهیدراتهای سطحی، گیرنده‌ها و آنتیژن‌های اختصاصی بافت هدف هدایت می‌کند و به خصوص در درمان تومورهای اولیه که هنوز متاستاز نکرده‌اند، مورد توجه است.

#### هدف‌گیری علیه کربوهیدرات

مثالی از هدف‌گیری فعال، سیستم کربوهیدرات-لکترین است. کربوهیدرات‌های سطح سلولی، برهمکنش‌های سلولهای توموری با سلول‌های سالم بدن و نیز با ماتریکس خارج سلولی، را تحت تاثیر قرار میدهند. این برهمکنش‌ها به واسطه پروتئین‌هایی به نام لکترین صورت می‌گیرد که دارای قابلیت اتصال به کربوهیدراتها هستند. برخی از لکترین‌ها قادرند الگوی کربوهیدراتی متفاوت سلول‌های سرطانی را به عنوان الگوی "بیگانه" شناسایی کنند و از این طریق سبب بروز پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی شوند. تحقیقات نشان داده‌اند که لکترین نقش مهمی در بقای سلول‌های توموری، اتصالشان به اندوتلیوم و به ماتریکس خارج

سلولی و نیز رگ‌زایی توموری ایفا میکند. این برهمکنش‌ها می‌تواند برای تهیه سیستم دارورسانی هدف‌گیری شده، با اتصال به لیگاند‌های کربوهیدراتی (هدف‌گیری لکتینی مستقیم) و یا با اتصال به لکتین‌ها (هدف‌گیری لکتینی معکوس) به کار گرفته شود. هدف‌گیری علیه آنتیژن و گیرنده

بیان بالای آنتی ژن‌ها و گیرنده‌ها در سلول‌های سرطانی، روشی برای ورود سامانه‌های دارویی از طریق آندوسیتوز است. داروی متصل به حامل‌های پلیمری از طریق برهمکنش‌های گیرنده-لیگاند وارد سلول می‌شود. جدا شدن دارو از پلیمر ممکن است در فضای خارج سلولی، در سطح سلول و از همه مهم‌تر در لیزوزوم و به وسیله آنزیم‌های لیزوزومی صورت گیرد .. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اولین و کارآمدترین گروه مولکول‌های هدف‌گیرنده هستند که قابلیت اتصال به آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور را دارند. توسعه آنتی‌بادی‌های ضدسرطان در گرو شناسایی آنتی‌ژن‌های مناسب است. یک آنتی‌ژن مناسب، در سطح همه سلول‌های سرطانی بیان می‌شود، اما در سطح سلول‌های سالم وجود ندارد. برای درمان لنفومای B، Rituximab در سال ۱۹۹۷ (مورد تایید) FDA سازمان جهانی غذا (دارو) قرار گرفت. آنتی‌بادی دیگری که در درمان سرطان سینه استفاده می‌شود trastuzumab است. این آنتی‌بادی به گیرنده Her2 متصل می‌شود و بیان بالایی در، حدود ۲۰-۳۰ درصد از زنان مبتلا به سرطان سینه نشان می‌دهد. تحقیقات نانو تکنولوژی پزشکی در سال‌های اخیر بر اتصال این آنتی‌بادی‌ها به سطح نانوسامانه‌های دارویی متمرکز شده تا عوامل شیمی‌درمانی با کمک آنتی‌بادی‌ها، به طور اختصاصی به سلول‌های سرطانی هدایت شوند. به عنوان مثال Rituximab و trastuzumab به نانوذرات پلی‌لاکتیک متصل شده‌اند. این هدف‌گذاری ورود نانوذرات به درون سلول را به میزان ۶ برابر افزایش می‌دهد.

#### آپتامرها

گروه جدیدی از مولکول‌های هدف‌گیرنده آپتامرها هستند. آپتامرها الیگونوکلوئیدهای RNA یا DNA هستند که در نتیجه برهمکنش‌های درون مولکولی، شکل فضایی خاصی به خود می‌گیرند که به آنها توانایی اتصال به لیگاند‌ها را می‌بخشد. آپتامرها می‌توانند به گونه‌ای تهیه شوند که همانند آنتی‌بادی‌ها به طور اختصاصی و با تمایل بالا به آنتی‌ژن‌های هدف متصل شوند. برتری آپتامرها به عنوان مولکول‌های هدف‌گیرنده نسبت به آنتی‌بادی‌ها: اولاً آپتامرها، لیگاند‌های بسیار متنوعی مثل یون‌ها، متابولیت‌های سلولی، ویتامین‌ها، ویروس‌ها و داروهای مختلف مانند آسپرین و... را شناسایی می‌کنند. آپتامرها حتی می‌توانند آنانتیومرهای فضایی مولکول‌های مختلف مثل کافئین و تیوفیلین را تشخیص دهند. دوماً، آپتامرها با تمایل بالا به یک مولکول هدف می‌توانند در محیط آزمایشگاه با استفاده از روشی به نام تکامل سیستم لیگاند‌ها با غنی‌سازی نمایی تهیه شوند.

#### الیگوپپتیدها

استفاده از پپتیدها به عنوان مولکول‌های هدف‌گیرنده در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. مزیت پپتیدها به آنتی‌بادی‌ها عبارت است از: اندازه کوچک؛ ایمنی‌زایی پایین‌تر؛ پایداری بالاتر و تولید آسان‌تر. از جمله این پپتیدها می‌توان به تری‌پپتید آرژنین - گلیسین - آسپارتیک اسید اشاره کرد.

#### فولات

فولیک اسید (فولات) یکی از مهم‌ترین و پرکاربردترین مولکول‌های هدف‌گیرنده می‌باشد. گیرنده فولات در انواع زیادی از سرطان‌ها از جمله سرطان سینه، رحم، ریه، مغز و روده بزرگ به میزان بالا بیان می‌شود. فولات به طور اختصاصی به گیرنده‌های فولات متصل می‌شود. این مولکول هدف‌گیرنده به انواع مختلفی از دارورسان‌ها از جمله لیپوزوم‌ها، نانوذرات پلیمری و دندریمرها متصل شده است. اما به این دلیل که اینگیرنده در سلول‌های اپی‌تلیال نرمال روده، ریه، کلیه، جفت و شبکه‌های مشیمیه نیز وجود دارد، این سیستم‌ها نیاز به تحقیق بیشتری دارند.

سایر مولکول‌های هدف گیرنده نوظهور

از دیگر انواع مولکول‌های هدف گیرنده میتوان به افی‌بادی‌ها، نانوبادی‌ها و اویمرها نام برد.

بحث و نتیجه گیری

در سالهای اخیر، نانوسیستم‌های دارو رسانی مورد توجه قرار گرفته اند. هدف از توسعه این سیستم‌ها که عموماً متشکل از دارو، حامل، لیگاند‌های هدف‌یابی و اصلاح سطح‌کننده می‌باشند، رهایش کنترل شده دارو، حفظ غلظت دارو در محدوده درمانی برای مدت زمان مناسب و انتقال اختصاصی دارو به بافت هدف است. از جمله این سیستم‌های نانوپزشکی می‌توان به لیپوزوم‌ها، میسل‌ها، نانوذرات، کونژوگه‌های آنتی‌بادی و کونژوگه‌های پلیمری اشاره کرد که هم‌اکنون در فاز کلینیکی هستند و یا وارد بازار شده‌اند. در این مقاله به طور خلاصه به ماهیت بافت‌تومور و شیوه‌های فعال و غیرفعال دارورسانی به بافت تومور اشاره شد.

#### ۶-۱-۱۳ دارو رسانی به سرطان بر مبنای علم نانو (۲) انواع نانو ذرات مورد استفاده

هنوز هم سرطان یکی از چالش برانگیزترین بیماری‌ها محسوب می‌شود. با گسترش دانش پیرامون این بیماری پیشرفت‌های زیادی نیز برای درمان آن صورت پذیرفته است. با وجود این، اثرات سمی داروهای شیمی درمانی همچنان یکی از معضلات درمان به شمار می‌آید زیرا این داروها غالباً به‌طور غیراختصاصی عمل می‌کنند. در طول دو دهه‌ی گذشته سیستم‌های دارورسانی نوینی ابداع شده‌اند که تا حدودی توانسته‌اند مشکلات مربوط به شیمی درمانی را مرتفع نمایند. از جمله این سیستم‌ها نانوذرات حاوی ترکیبات آلی و معدنی هستند. برخی از این سیستم‌ها هم‌اکنون راه خود را به بازار دارویی باز نموده‌اند و بسیاری دیگر مراحل پیش‌بالینی خود را می‌گذرانند. بسیاری از نانوذرات جدید معضل مقاومت سلولی به دارو را نیز برطرف نموده‌اند و عرصه‌ی جدیدی را در درمان سرطان فراهم کرده‌اند.

مقدمه

در حال حاضر عامل محدودکننده در شیمی درمانی سرطان، عدم انتخابی بودن داروها در مقابل سلول‌های سرطانی است. به علاوه اغلب داروهای ضدسرطان شاخص درمانی (therapeutic index) کوچکی دارند که همین موضوع موجب بروز عوارض جانبی سمی داروها می‌شود. در طول شیمی درمانی برخی از سلول‌ها به درمان مقاوم می‌شوند که برای رفع این مشکل یا دوز دارو را در حین درمان افزایش می‌دهند و یا از چند دارو به‌طور هم‌زمان استفاده می‌گردد. اما با این تدابیر سمیت دارو نیز بیشتر می‌شود. برای کم کردن این عوارض و بهبود داروهای موجود، انواع سیستم‌های دارورسانی توسعه یافته‌اند که شامل کانژوگه‌های محلول دارو-پلیمر، میسل‌های پلیمری، نانوذرات، لیپوزوم‌ها و میکروذرات هستند. در این میان نانوذرات بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند زیرا روش تولید آسان‌تری دارند و از طریق پلیمرهای زیست‌سازگار هم قابل تهیه هستند. با توجه به آنکه عروق اطراف بافت توموری نفوذپذیری بیشتری نسبت به عروق بافت‌های معمول دارند و نیز به دلیل سرعت رشد بالاتر نیازمند اکسیژن و مواد غذایی بیشتری هستند، در نتیجه امکان جذب دارویی بهتری دارند که به این پدیده نفوذ و ماندگاری افزایش یافته (enhanced permeability and retention=EPR) گویند.

انواع نانوذرات

نانوذرات استفاده شده برای انتقال دارو شامل انواع ساختارها با اندازه، شکل و مواد مختلف هستند که هر کدام ظرفیت بارگیری دارو، آزادسازی، هدفگیری سلولی و پایداری متفاوت دارند.

درختسان‌ها (Dendrimers)

درختسان‌ها معمولاً ساختارهایی سه بعدی شبیه به درخت با مولکولی مرکزی هستند (شکل). شاخه‌ها می‌توانند توسط پلیمریزه کردن مولکول مرکزی یا توسط سنتز به بخش مرکزی افزوده شوند. شاخه‌ها محدودیت اندازه دارند تا در نهایت شکلی

دایره ای با اندازه ی کوچک اما وزن زیاد ایجاد کنند. مولکول دارویی می تواند به گروه های عاملی روی سطح درختسان متصل شود و یا در بین شاخه های آن قرار گیرد. درختسان ها می توانند هم مولکول های آب دوست و هم آب گریز را در خود جای دهند. معمولا مرکز آب گریز حفره ای دارد که می تواند داروی آب گریز را در خود جای دهد. گرچه درختسان ها چندان مورد توجه نیستند اما تحقیقاتی درباره ی بارگیری برخی داروهای آب گریز مثل متوترکسات در داخل درختسان انجام گرفته است (جدول).

جدول ۱- تحقیقات انجام گرفته بر روی درختسان ها برای بارگیری داروهای ضدسرطان [۳]

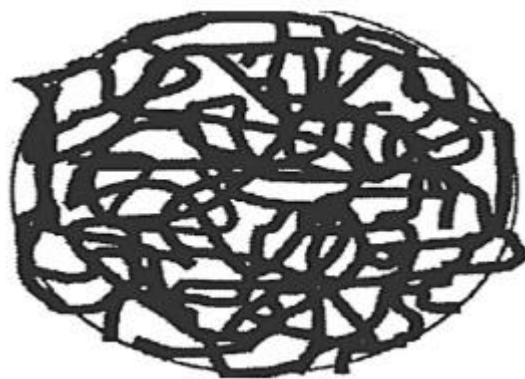
| دارو         | فرمولاسیون                        | فاز تحقیقاتی |
|--------------|-----------------------------------|--------------|
| دوکسوروبیسین | درختسان پلی لایزین<br>آمینوپروپیل | برون تن      |
| متوترکسات    | درختسان پلی پرویلن ایمین          | برون تن      |
| متوترکسات    | درختسان های پلی آمیدوآمین         | برون تن      |



ساختار درختسان

#### نانوسفرها (Nanospheres)

این نانوذرات ساختارهایی کروی ماتریکسی هستند که در آنها دارو در تمام قسمت ها پراکنده شده است (شکل زیر). سطح این ساختارها می تواند توسط افزودن پلیمرها یا مواد زیستی مثل لیگاندها (ligands) یا آنتی بادی ها تغییر کند تا برای دارورسانی هدفمند قابل استفاده باشند.

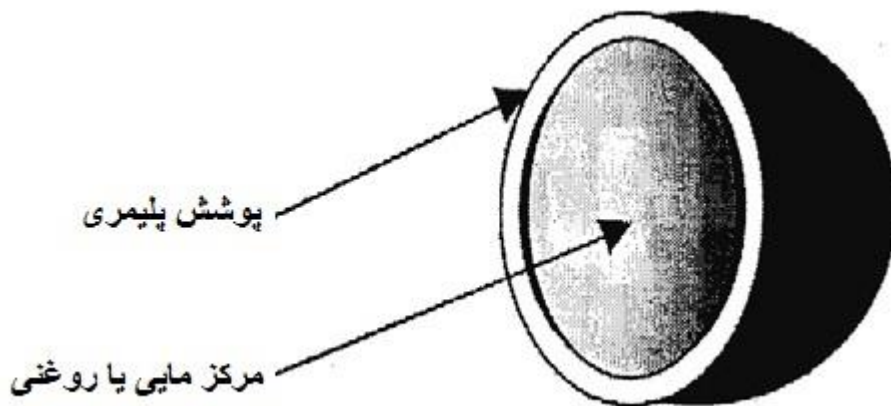


ساختار یک نانوسفر

#### نانوکپسول ها (Nanocapsules)

این ساختارها سیستم هایی کروی هستند که در مرکز خالی آنها دارو قرار می گیرد. مرکز، که محیطی روغنی یا مایی است، توسط پوششی پلیمری پوشانیده می شود (شکل زیر). بر روی این پلیمرها می توان لیگاندها یا آنتی بادی قرار داد و به صورت هدفمند دارورسانی را انجام داد. ترکیبات در مرکز این ساختار می توانند به صورت جامد، مایع یا گاز باشند.





ساختار یک نانو کپسول

## لیپوزوم ها (Liposomes)

این ساختارها وزیکول هایی (vesicles) بسته هستند که از لایه های لیپیدی دوگانه دوست تشکیل شده اند و بسته به تعداد لایه های لیپیدی به دو گروه تک لایه و چندلایه تقسیم می شوند. سیستم های تک لایه مرکزی مایه دارند و توانایی بارگیری داروهای محلول در آب را دارا می باشند در حالیکه ساختارهای چندلایه داروهای محلول در چربی را بارگیری می کنند. دارورسانی هدفمند توسط لیپوزوم ها نیز امکان پذیر است یعنی بر سطح این ساختارها نیز می-توان لیگاند یا آنتی بادی متصل نمود. برای ساخت این ذرات غالباً از انرژی بیرونی مثل انرژی فراصوت، هموژنایز کردن، به هم زدن یا گرم کردن استفاده می شود.

فرمولاسیون های فعلی از لیپوزوم ها در بازار دارویی دنی

Doxil®, DaunoXome®, DepoCyt® و ONCO-TCS هستند که به ترتیب داروهای دوکسوروبیسین، داناروبیسین،

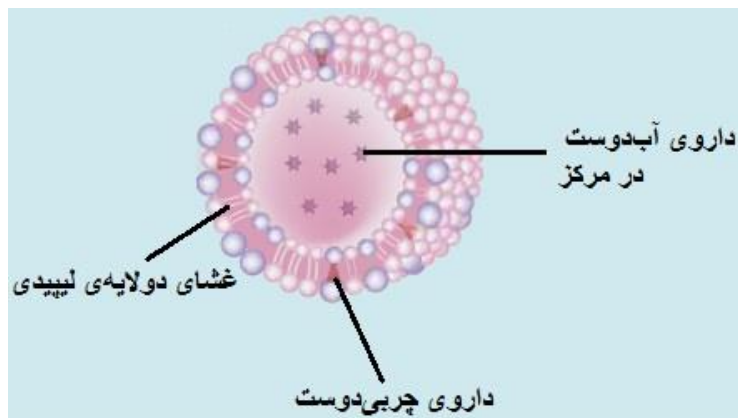
سیتارابین و وینکریستین را بارگیری نموده اند.

بارگیری دارو در لیپوزوم به دو صورت قابل انجام است:

اول آنکه دارو در محلول آبی حل شود و سپس به فاز لیپیدی افزوده گردد. با این فرآیند لیپوزوم های چندلایه حاصل

می شوند.

دوم آنکه ابتدا لیپوزوم های تک لایه ساخته شوند و سپس در محلول آبی دارو وارد گردند. در این حالت دارو به طور غیر فعال از خلال لیپوزوم عبور می کند تا حفره ها اشباع شوند. سپس داروی بارگیری نشده توسط دیالیز، ستون کروماتوگرافی و یا سانتریفیوژ از لیپوزوم ها جدا می شود. لیپوزوم ها با توجه به ساختاری که دارند می توانند داروهای محلول در آب را در قسمت آب دوست خود و داروهای آب گریز را در بخش چربی دوست خود بارگیری نمایند. با این کار می توان هم زمان دو یا چند دارو را در لیپوزوم بارگیری نمود و در درمان های چند دارویی بکار برد. به دلیل همین ویژگی است که لیپوزوم ها بیشترین استفاده را در ساخت نانوذرات دارند (شکل). جدول زیر نیز برخی تحقیقات و مراحل بالینرا که با کمک لیپوزوم ها انجام گرفته است نشان می دهد.



ساختار یک لیپوزوم که دو داروی آب دوست و چربی دوست را همزمان بارگیری کرده است

جدول ۲- لیپوزومهای حاوی دارو و مراحل بالینی دارورسانی [۳]

| دارو                      | مرحله بالینی |
|---------------------------|--------------|
| سیتارابین و دانارویسین    | فاز II       |
| ایرینوتکان و سیس پلاتین   | درون تن      |
| مرکاپتوپورین و دانارویسین | برون تن      |
| وینکریستین                | برون تن      |
| دوکسوروبین و وراپامیل     | برون تن      |

#### میسل ها (Micelles)

میسل ها ساختارهایی کروی یا گویچه ای هستند که از دو قسمت آب گریز در مرکز و آب دوست در اطراف تشکیل می شوند. این ساختارها برای انتقال داروهای آب گریز مناسب هستند زیرا دارو در قسمت مرکزی که خود نیز آب گریز استقرار می گیرد. نوعی از میسل ها نانوذرات میسلی پلیمری هستند که پیشرفت های زیادی را در دارورسانی به تومورها ایجاد نموده اند.

#### میسل های پلیمری

تعداد بسیار زیادی از پلیمرهایی که توسط FDA (Food and Drug Administration) تایید شده اند برای ساخت نانوذرات پلیمری استفاده می شوند. این ساختارها در مقایسه با لیپوزوم ها پایدارتر هستند و دامنه اندازه ی کوچکتری دارند. آزادسازی دارو توسط این ذرات نیز قابل کنترل تر است. در ساخت نانوذرات اغلب از پلیمرهای دوگانه دوست استفاده می شود. برای بارگیری دارو در این ذرات نیز می توان از روش های زیر استفاده نمود:

۱- دارومی تواند در هنگام ساخت نانوذرات وارد آنها شود. برای مثال با کمک تکنیک نانورسوب (nanoprecipitation) از یک حلال قابل امتزاج با آب مثل استونیتریل برای انحلال داروهای آب گریز و کوپلیمر (copolymer) دوگانه دوست استفاده می شود. این محلول سپس با آب مخلوط می شود و با اختلاط حلال با آب و تبخیر آن نانوذرات ایجاد می گردند.

۲- در روشی دیگر می توان ابتدا بین دارو و پلیمر اتصال شیمیایی برقرار کرد و سپس از این پلیمر کانژوگه در ساخت نانوذره استفاده نمود.

هم چنین می توان با بهینه سازی سطحی پلیمرها از آنها به منظور هدف درمانی نیز بهره برد. میسل ها با توجه به طبیعت دوگانه دوستی که دارند یکی از گزینه های مناسب برای بارگیری چندگانه ی داروها نیز به حساب می آیند. جدول زیر برخی از پلیمرهای بکار رفته در ساخت نانوذرات و نوع میزبانی را که آزمایش ها در آنانجام شده است، نشان می دهد.

جدول ۳- نانوذرات پلیمری حاوی دارو و نوع میزبان آزمایش شده [۱]

| دارو           | پلیمر                      | میزبان            |
|----------------|----------------------------|-------------------|
| دوکسوروبیسین   | PLGA, PIBCA, Albumin, PAMA | موش، خرگوش، انسان |
| متوترکسات      | PBCA                       | موش               |
| ۵-فلوروئوراسیل | Albumin, PGL               | موش               |
| پکلیتاکسل      | PVP                        | موش               |
| داکتینومایسین  | PHCA, PIBCA                | موش               |
| ایرینوتکان     | PLA, PPG                   | موش               |

PAMA: poly(alkyl methacrylate); PBCA: poly(butyl cyanoacrylate); PGL: polyglutaraldehyde;  
 PLA: poly lactic acid; PLGA: polylactic glycolic acid; PHCA: poly(hexyl cyanoacrylate); PIBCA: poly(isobutyl cyanoacrylate); PPG: polypropylene glycol; PVP: polyvinyl pyrrolidone

#### میسل های شبه کرم (Worm-like micelles)

این ساختارها، میسل های پلیمری سیلندری هستند که به عنوان دسته ی جدیدی از حامل ها استفاده می شوند. این میسل ها با آنکه طولی در حد میکرومتر دارند اما مانند کرم می توانند از خلال سوراخ های ریز عبور کنند. با بارگیری دارو در داخل این ساختارها و تغییر سطحی، از آنها در دارورسانی به تومورها استفاده شده است. داروهای چربی دوست نیز توانایی ورود به میسل های شبه کرم را دارند.

#### فولرن ها و نانولوله ها (Fullerenes and nanotubes)

این ساختارها، مولکول هایی از جنس کربن و به شکل کره ای توخالی یا لوله ای هستند (شکل). فولرن های کروی با نام Bucky ball هم شناخته می شوند که شبیه به یک توپ فوتبال می باشند. نانولوله های کربنی همان فولرن های سیلندری اند و می توانند یک لایه یا چندلایه باشند. دارو در داخل این ساختارها قرار می گیرد و می توان آنتی بادی یا لیگاند بر سطح آنها قرار داد.

#### فولرن و نانولوله

#### پلیمرزوم ها (Polymersomes)

پلیمرزوم ها ساختارهایی شبیه به لیپوزوم ها هستند با این تفاوت که از پلیمرها/پپتیدهای دوگانه دوست تشکیل شده اند و به شکل ساختارهای گویچه ای وجود دارند (شکل). این ساختارها نسبت به لیپوزوم پایدارتر و منعطف تر هستند. هنگامی که کوپلیمر هیدراته می شود پلیمرزوم ها به طور خود بخود تشکیل می گردند. هرچه ضخامت کوپلیمر بیشتر باشد، ماندگاری دارو در بدن نیز بیشتر می شود.

#### مقایسه ی ساختار پلیمرزوم و لیپوزوم

#### اصلاح سطحی (Surface modification)

با تجویز وریدی، ماکروفاژها سریعاً نانوذرات چربی دوست را از جریان خون پاک کرده و به کبد یا طحال می برند. اگر هدف درمان کبد باشد این نکته یک مزیت به حساب می آید اما اگر هدف دارورسانی به سایر نواحی است، باید بر این اثر ماکروفاژها غلبه نمود. به علاوه یکی از معضلات دارورسانی، اتصال داروها به پروتئین های داخل خون است که موجب کاهش میزان داروی آزاد موجود در خون و در نتیجه کاهش مقدار داروی قابل دسترس برای بافت سرطانی می شود. برای رفع این مشکلات، دسته ای از حامل های بهینه شده به نام حامل های مخفی (stealth carriers) ساخته شده اند. پلیمرهای آب دوست مثل پلی اتیلن گلیکول.

پلی ساکاریدها، پلاگزامین ها (poloxamines) و (PEG=poly ethylene glycol)، به عنوان اصلاح کنندهای سطحی در این ساختارها به کار می روند. این ترکیبات می توانند توسط پیوند شیمیایی، مخلوط شدن با سایر اجزا در هنگام ساخت نانوذرات و یا جذب سطحی وارد ساختار کلی ذره شوند. با حضور این ترکیبات، ابری از زنجیره های خنثی و آب دوست در سطح ذره قرار می گیرد و همین امر موجب حفاظت از نانوذره در برابر پروتئین ها و ماکروفاژها می شود. این نانوذرات نیمه عمر طولانی تری داشته و باعث رهاسازی طولانی مدت دارو در بدن می شوند. نانوذرات هدفمند

همان گونه که در قسمت های قبل نیز ذکر شد، با قرارگیری لیگاند های خاص بر روی سطح نانوذرات می توان آنها را برای اتصال به گیرنده های خاص سلولی و در نتیجه دارورسانی هدفمند به سلولی ویژه مورد استفاده قرار داد. یک نمونه از دارورسانی هدفمند، قرارگیری آنتی بادی بر سطح نانوذره برای اتصال به آنتی ژن خاص در سطح تومور است که به طور شماتیک در شکل زیر نشان داده شده است. در کل هدف از بهینه سازی سطحی نانوذرات و هدفمندسازی آنها افزایش احتمال دارورسانی به سلول های تومور و کاهش عوارض جانبی ناشی از داروها است.

اتصال آنتی بادی موجود در سطح نانوذره به آنتی ژنی خاص بر سطح تومور

یک روش تحقیقاتی دیگر برای دارورسانی هدفمند به بافت تومور استفاده از نانوذرات مغناطیسی است. در این روش ابتدا نانوذرات حاوی ماده ی فعال مغناطیسی مثل  $Fe_3O_4$  ساخته می شوند و سپس توسط یک الکترومغناطیس خارجی به بافت مورد نظر هدایت می گردند. به این ذرات نانوذرات غیر آلی (inorganic nanoparticles) نیز می گویند. با این کار دارو دقیقاً در خود بافت مورد نظر قرار می گیرد. این ساختارها اغلب به تنهایی کاربردی ندارند و همراه با سایر ساختارها مانند پلیمرها استفاده می شوند. اگر لیگاند خاصی به این ذرات اتصال یابد می توان از آنها برای دارورسانی هدفمند نیز استفاده نمود. البته این نوع از نانوذرات در تومورهای سطحی حیوانات آزمایش شده اند و گاه به علت دوز بالای داروی رسیده به سلول های مورد نظر، باعث تخریب آنها گردیده اند.

نانوذرات آهن به همراه یک پلیمر برای دارورسانی هدفمند

محصولات تجاری شده

جدول زیر داروهای موجود در بازار دارویی را که به طور کلی در آنها از نانوذرات به عنوان حامل استفاده شده است،

نشان می دهد:

| جدول ۴- انواع داروهای ضدسرطان تجاری شده و نوع حامل آنها [۷] |              |                         |
|-------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------|
| دارو                                                        | نام محصول    | حامل                    |
| داناروبیسین                                                 | DaunoXome    | لیپوزوم غیر پگیله       |
| دوکسوروبیسین                                                | Myocet       | لیپوزوم غیر پگیله       |
| دوکسوروبیسین                                                | Doxil/Caelyx | لیپوزوم پگیله           |
| پلاتین                                                      | ProLindac    | پلیمر                   |
| پکلیتاکسل                                                   | Abraxane     | نانوذرات آلبومین        |
| آسپارژیناز                                                  | Oncaspar     | نانوذره ی پلیمر-پروتئین |
| پکلیتاکسل                                                   | Genexol-PM   | میسل پلیمری             |
| پکلیتاکسل                                                   | NK105        | میسل                    |
| دوکسوروبیسین                                                | NK911        | میسل                    |

## نکات قابل توجه در ساخت نانوذرات

یکی از مزیت های نانوذرات بارگیری همزمان چند دارو در ساختار آنهاست. اما در هنگام قرارگیری آنها در کنار هم توجه به فارماکوکینتیک آزادسازی تک تک داروها در بدن و تداخلات متقابل دارو-دارو و دارو-پلیمر ضروری است. قابلیت ساخت و صنعتی شدن یکی دیگر از نکات مهم در ساخت نانوذرات است. اگر فرآیند ساخت طولانی و پیچیده باشد علاوه بر اینکه از نظر اقتصادی مقرون به صرفه نیست، احتمال تغییرات دارو و تفاوت محصولات حاصل را نیز افزایش می دهد. در انتخاب داروهای همراه نیز باید به ترتیب آزادسازی هرکدام دقت شود. به طور مثال در تحقیقی نشان داده شد که اگر داروی ایندرونات قبل از تاموکسیفن آزاد شود نابودی تومور بهتر از زمانی است که دو دارو همزمان آزاد شوند یا اینکه تاموکسیفن زودتر آزاد شود. برای رسیدن به این نکات باید بر روی فرمولاسیون های دارویی بهینه سازی و تحقیقات زیادی صورت پذیرد.

بحث و نتیجه گیری

با توجه به مزایای زیادنانوساختارها مانند توانایی حمل چند دارو به طور همزمان و کاهش سمیت با هدف درمانی به سلول سرطانی، این ساختارها توانسته اند توجه بسیاری از محققان را به خود جلب نمایند. به علاوه انواع مختلفی از حامل ها برای ساخت نانوذرات قابل استفاده هستند که بسیاری توسط FDA هم تایید شده اند. برای تهیه ی این ساختارها نیز تنوع روش زیادی وجود دارد. در نتیجه ی این ویژگی ها نانوفناوری پتانسیل زیادی برای درمان سرطان ایجاد کرده است که می تواند از آزمایشگاه تحقیقاتی به سمت بالین بیمار حرکت کند.

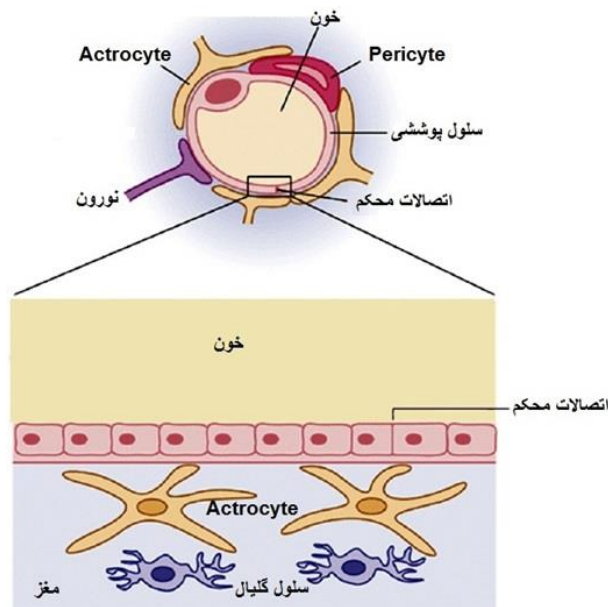
## ۶-۱-۴ نانوذرات و دارورسانی به مغز

مغز انسان حساس ترین و پیچیده ترین عضو در بدن است که توسط سد بسیار کارآمد به نام سد خونی - مغزی (Blood-Brain Barrier, BBB) محافظت می شود. این سد به خوبی قابلیت دفاع از سلول های مغزی را در برابر محتویات خون و ترکیبات سمی موجود در آن دارد. اما همین سد ورود داروها به مغز را نیز محدود می نماید. برای دسترسی داروها به بافت مغز می توان از تزریقات داخل نخاعی استفاده کرد که البته محدود به نواحی خاصی از مغز است و روشی تهاجمی محسوب می شود. روش های غیر تهاجمی دسترسی به مغز بهترین راه دارورسانی به آن هستند. با توجه به سطح تماس زیاد خون با مغز (حدود ۲۰ متر مربع) انتظار می رود داروها از این راه قابلیت جذب داشته باشند. در این میان نانوداروها برای انتقال داروهایی که نفوذ کمی به سلول های مغزی دارند استفاده می شوند. با توجه به اندازه ی کوچک این ذرات، آنها آزادانه در عروق خونی حرکت می کنند و به بافت مغزی وارد می شوند.

سد خونی - مغزی طبیعی: سد خونی - مغزی در پوشش اندوتلیوم (endothelium) عروق مغزی و در تماس نزدیک با

سلول های پریسایت (pericyte)، آستروسیت (astrocyte)، نورون ها و سلول های گلیال (glial cells) قرار دارد (شکل.).





ساختار سد خونی - مغزی

این سد دارای ویژگی‌های زیر است: اتصالات محکم (tight junctions) که سلول‌های پوششی را به هم متصل نموده و انتشار غیر فعال (passive diffusion) به مغز را محدود به ترکیبات ریز چربی دوست با وزن مولکولی بین ۴۰۰ تا ۵۰۰ دالتون و  $\log P$  بین ۱ تا ۳ کرده است. (Partition coefficient) ضریب توزیع یا همان  $\log P$ ، نسبت غلظت یک ماده در فاز آلی (معمولاً اکتانول) نسبت به فاز آبی است که هر چه ترکیب چربی دوست تر، عدد ضریب توزیع بزرگتر است. یک سیستم پیچیده از ناقل‌های پروتئینی که باعث ورود انتخابی ذرات محلول آبدوست و درشت‌مولکول‌های لازم برای هموستاز (hemostasis) سیستم عصبی مرکزی می‌شود. بعلاوه قابلیت بیرون راندن ترکیبات سمی و متابولیت‌ها را نیز دارد.

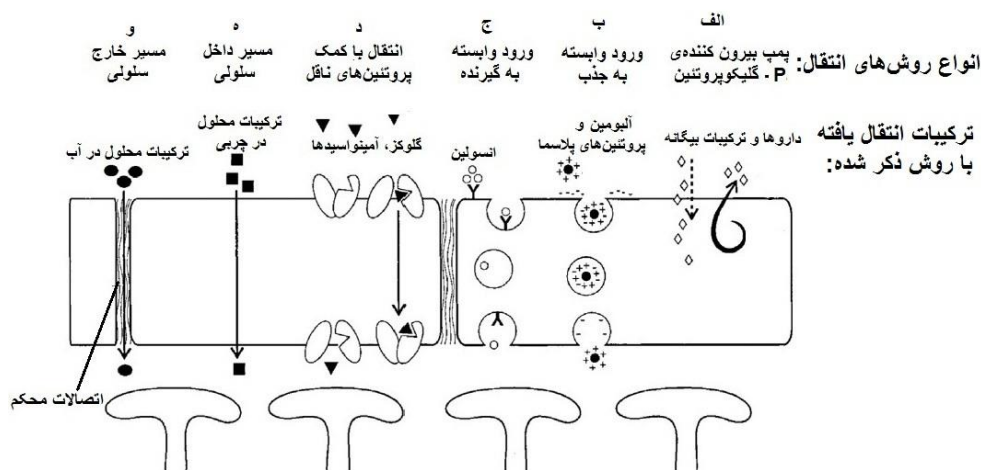
سدی متابولیسمی با قابلیت تغییر مولکول‌ها و سم‌زدایی از مغز: عمل پینوسیتوز (pinocytosis) محدود:

عمل اصلی سلول‌های پریسایت سنتز و آزادسازی ترکیبات مختلف در غشای پایه و کنترل جریان خون است. آستروسیت‌ها نیز مسئول هموستاز و تنظیم یونی مغز هستند. مقاومت الکتریکی بالا در پوشش عروق مغز باعث محدود شدن نفوذ ترکیبات یونی می‌گردد. سد خونی - مغزی مسئول عدم عبور ۹۸٪ از مولکول‌های کوچک و ۱۰۰٪ مولکول‌های بزرگ به داخل مغز است. البته در حالت‌های آسیب به مغز مانند ضربه به سر، سکت، بیماری‌های میکروبی و متابولیسمی، میزان این نفوذپذیری افزایش می‌یابد.

مکانیسم‌های انتقال ترکیبات از سد خونی - مغزی

همان‌طور که در قسمت قبل بیان شد، سد خونی - مغزی به درصد محدودی از مواد اجازه عبور می‌دهد. این ترکیبات برای عبور از

سلول‌های مغزی از روش‌های مختلفی استفاده می‌کنند که در شکل به‌طور شماتیک به آنها اشاره شده است.



انواع روش‌های عبور مواد از سد خونی - مغزی - P گلیکوپروتئین‌ها دسته‌ای از پمپ‌ها هستند که با خروج داروها از سلول مورد نظر

باعث عدم دسترسی دارو به هدف می‌شوند.

راه‌های پیشنهادی برای رساندن دارو به مغز

به‌طور کلی راه‌های دارورسانی به مغز را می‌توان به دو دسته‌ی تهاجمی (invasive) و غیر تهاجمی (noninvasive) تقسیم بندی کرد.

راه‌های تهاجمی

• تخریب سد خونی- مغزی: تخریب اسمتیک و باز کردن اتصالات محکم بین سلولی

راه‌های غیر تهاجمی

۱- استفاده از پیش داروها (prodrugs)

۲- حامل‌های کلئیدی (مانند نانوذرات)

باز کردن اتصالات محکم با کمک فشار اسمزی می‌تواند علاوه بر ورود داروها، موجب ورود سموم و سایر مواد ناخواسته به مغز گردد. به همین علت تحقیقات بیشتر به سمت روش‌های غیر تهاجمی پیش رفته است.

به‌طور کلی، با افزایش خاصیت چربی دوستی مولکول‌های دارویی کوچک، امکان انتقال آنها به داخل مغز افزایش می‌یابد. پیش داروها نیز غالباً با همین ویژگی تولید می‌شوند. البته افزایش چربی دوستی همه‌ی داروها موثر و امکان‌پذیر نیست زیرا گاه با این تغییرات داروها اثر درمانی خود را از دست می‌دهند یا فعالیت پروتئین‌های بیرون‌کننده مانند P- گلیکوپروتئین بر آنها افزایش می‌یابد. با افزایش چربی دوستی، متابولیسم و میزان پراکندگی دارو در بدن نیز افزایش می‌یابد که این امر خود موجب افزایش دوز داروی مصرفی و در نتیجه افزایش عوارض جانبی می‌شود. به علاوه همه‌ی پیش داروها در مغز توانایی شکستن ندارند. در چنین مواردی می‌توان از نانوذرات برای دارورسانی استفاده نمود. ویژگی‌های نانوذرات که موجب انتخاب آنها برای دارورسانی به مغز می‌شود، به‌طور خلاصه در جدول بیان شده است.

همان‌طور که قبلاً اشاره شد، مولکول‌های بزرگ مانند پپتیدها، پروتئین‌ها یا ژن‌ها، توانایی عبور از سد خونی- مغزی را

ندارند. به علاوه، این ترکیبات پایداری کمی در محیط زیستی داشته، سریعاً متابولیزه شده و در داخل مغز انتشار نمی‌یابند. در نتیجه برای مشاهده اثر درمانی این مولکول‌ها نیز نیازمند حرکت به سمت نانوذرات هستیم.

ویژگی‌های ایده‌آل نانوذرات برای دارورسانی به مغز

| ویژگی‌های عمومی انتقال دارو                            | ویژگی‌های جریان‌یابی در خون                     | ویژگی‌های مختص به مغز                |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|
| * غیر سمی، زیست تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار               | * قابلیت عبور از رگ (قطر ذرات در حد نانومتر)    | * غیر تهاجمی بودن برای سلول‌های مغزی |
| * تنظیم آزادسازی دارو                                  | * پایداری در خون                                | * قابلیت انتقال دارو به داخل سلول    |
| * قابل استفاده برای مولکول‌های کوچک یا بزرگ            | * عمر طولانی در خون، عدم اثر ماکروفاژها بر آنها |                                      |
| * قابلیت صنعتی شدن و مقرون به صرفه بودن از نظر اقتصادی |                                                 |                                      |

انواع نانوذرات برای دارورسانی به مغز

نانوذرات لیپیدی جامد (Solid Lipid Nanoparticles, SLNs)

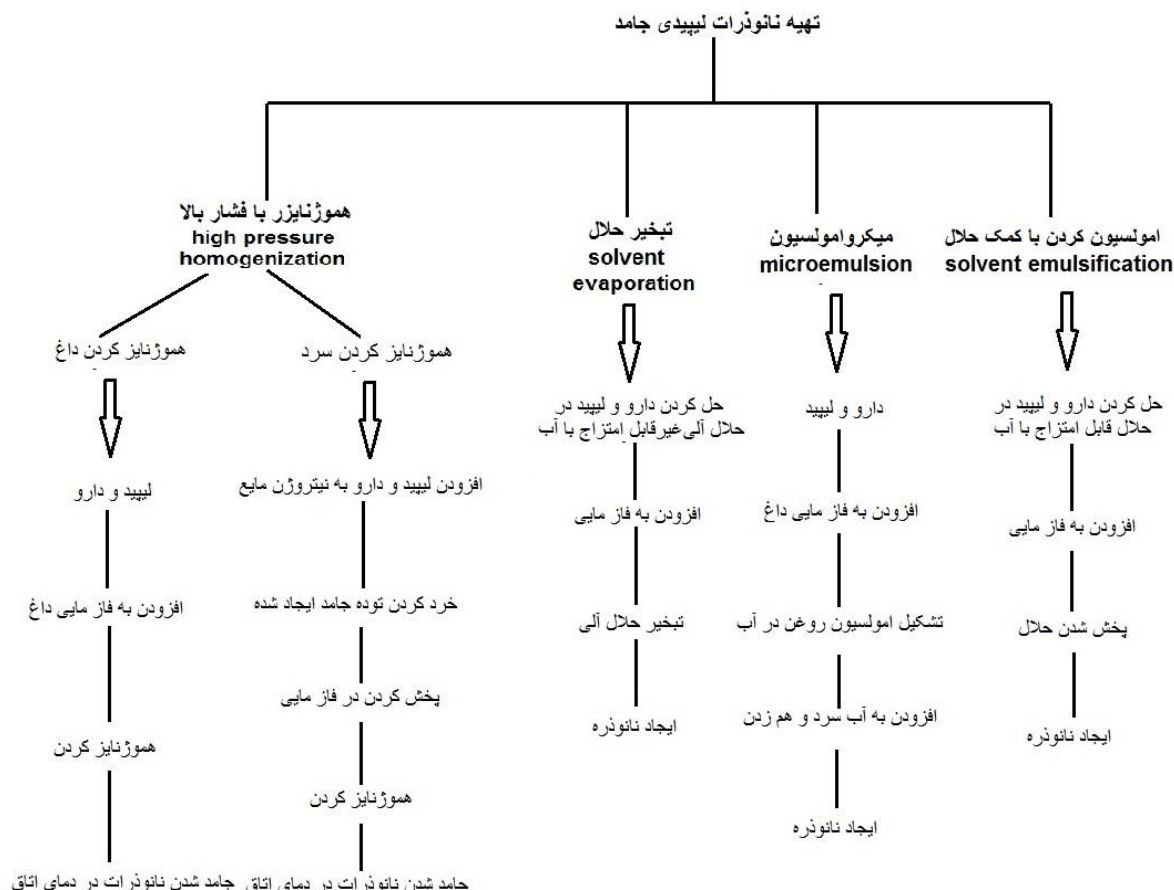
این حامل‌های کلئیدی از لیپیدهای زیست‌سازگار یا زیست تخریب‌پذیر ساخته شده‌اند که در دمای بدن جامد بوده و بین

۱۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر هستند. لیپیدها شامل تری گلیسیریدهای خالص شده یا مخلوط گلیسیریدها و موم‌ها می‌باشند.

یکی از مشکلات استفاده از این نوع نانوذرات، امکان پاک شدن سریع آنها از جریان خون توسط سیستم رتیکولاندوتلیال

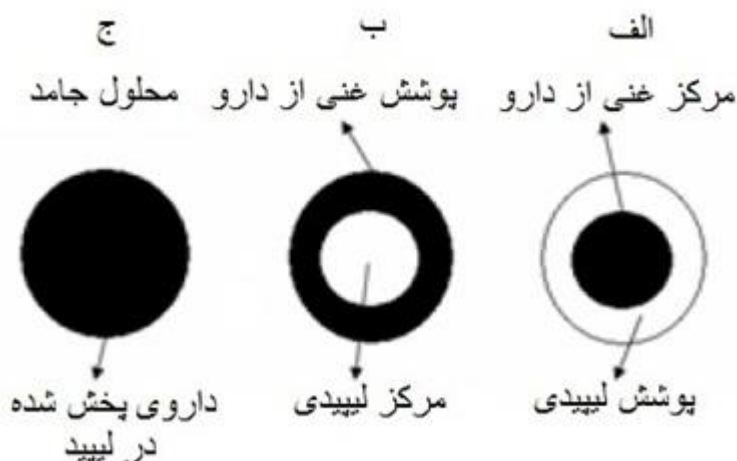
(reticuloendothelial system) و ماکروفاژها است. برای غلبه بر این مشکل می‌توان از راه‌های زیر استفاده نمود:

اگر اندازه ی نانوذرات لیپیدی جامد حدود ۱۲۰ تا ۲۰۰ نانومتر باشد، عمدتاً قابلیت فرار از سیستم‌های پاک کننده را دارند. همچنین با اتصال ترکیبات آبدوست مانند پلیمر پلی اتیلن گلیکول (PEG) و یا اتصال آنتی بادی‌ها بر روی این ساختارها می‌توان علاوه بر محافظت از نانوذرات در مقابل سیستم‌های پاک کننده ی خونی، آنها را برای هدف درمانی اختصاصی به سلول‌های مغزی آماده نمود. تهیه ی نانوذرات لیپیدی جامد از نظر اقتصادی و صنعتی نیز مقرون به صرفه است. روش‌های تهیه ی این نانوذرات در سایر مقالات ذکر شده است و در اینجا فقط به طور شماتیک به سنتز آنها اشاره می‌شود.



#### روش‌های مختلف سنتز نانوذرات لیپیدی جامد

با توجه به روش‌های ساخت، نانوذرات لیپیدی جامد اشکال مختلفی مانند مدل دارو در مرکز، دارو در پوشش و محلول جامد (شکل زیر)



انواع اشکال قرارگیری دارو در داخل نانوذرات لیپیدی جامد

داروهای استفاده شده در تحقیقات برای دارورسانی به مغز با کمک نانوذرات لیپیدی جامد

| دارو                     | بیماری      | راه تجویز        |
|--------------------------|-------------|------------------|
| پکلیتاکسل و دوکسوروبیسین | سرطان       | IV (intravenous) |
| کلونازپام                | سایکوز      | IV               |
| کمپوتوتسین               | سرطان       | IV               |
| بروموکریپتین             | پارکینسون   | IP               |
| توبرامایسین              | آنتی بیوتیک | IV               |

#### نانوذرات پلیمری

این نانوذرات در مقایسه با سایر نانوذرات کلوتیدی در مواجهه با مایعات بدن پایداری بیشتری دارند. به علاوه پلیمر آنها می تواند با تغییراتی، خاصیت آزادسازی کنترل شده نیز داشته باشد. نانوذرات می توانند از پلیمرهای آماده یا از پلیمریزه کردن مونومرها تشکیل شوند و نانوکپسول یا نانوسفر ایجاد نمایند. یک نمونه موفق نانوذرات استفاده شده در فاز درون تن برای دارورسانی به مغز پلیمر سریع تخریب شونده ی پلی بوتیل سیانوآکریلات است. بر سطح این نانوذرات می توان تغییراتی ایجاد کرد و با اتصال لیگاند یا پلیمر پلی اتیلن گلیکول موجب بهبود دارورسانی به سلول ها و هدفمندسازی آن شد.

#### تهیه نانوذرات پلیمری

روش های متعددی برای تهیه ی نانوذرات وجود دارد که در ادامه به طور خلاصه به آنها اشاره خواهد شد.

#### • پلیمریزه کردن امولسیون (Emulsion polymerization)

این روش یکی از سریع ترین و رایج ترین روش های تولید نانوذرات پلیمری است. برای این کار مونومر به فاز پیوسته افزوده شده و با سرعت ثابتی به هم زده می شود. پلیمریزه کردن می تواند با استفاده از رادیکال های آزاد یا تشکیل یون آغاز گردد. ابتدا مونومر با آغازکننده (initiator) واکنش می دهد. انرژی شروع واکنش نیز می تواند از نور فرابنفش، یون های هیدروکسیل یا تابش با انرژی زیاد تامین شود. سپس این سیستم مونومر-آغازگر با سایر مونومرها واکنش داده و تشکیل زنجیره پیش می رود. در پایان هم از راه سانترفیوژ، مونومرهای واکنش نداده را جدا می کنند. این پلیمرها میسل و قطره هایی ایجاد می کنند که از حدود ۱۰۰ تا ۱۰۷ مولکول پلیمری تشکیل شده اند. پلیمرهای ایجاد شده توسط این فرآیند، قابلیت بارگیری دارو را چه بر سطح و چه در درون خود دارند.

این فرآیند دارای مزیت های زیر است: سریع بودن، عدم نیاز به پایدارکننده و قابلیت صنعتی شدن. در ضمن این روش در فاز آلی هم قابل انجام است که برای تهیه نانوذرات از پلیمر پلی آلکیل سیانوآکریلات استفاده می شود. در مقابل به علت نیاز به کاربرد نور فرابنفش، تابش یا آغازکننده، استفاده از پروتئین ها و پپتیدها در این روش امکان پذیر نیست.

#### • پلیمریزه کردن بین سطحی (Interfacial polymerization)

برای این کار مونومرها باید در سطح مشترک بین دو فاز غیر قابل امتزاج (یک فاز آلی و یک فاز آبی که در حال هموژن شدن یا به هم خوردن شدید هستند) قرار گیرند. اولین عیب این روش استفاده از نیروهای برشی شدید است. در نتیجه از پروتئین ها یا پپتیدها نمی توان استفاده نمود. در حین کار، مونومر خودبخود به پلیمر تبدیل شده و نانوکپسولی را که داخل آن فاز آلی و پوشش آن پلیمر است تشکیل می دهد. مزیت این روش آن است که دارو در داخل کپسول و نه در سطح قرار می گیرد. در نتیجه از اثر آنزیم ها بر دارو که ممکن است باعث تخریب آن پیش از رسیدن به سد خونی-مغزی شوند، جلوگیری به عمل می آید.

#### • تبخیر حلال (Solvent evaporation)

این روش برای ساخت ذرات کوچکتر از ۱ میکرومتر و بزرگتر از آن مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این روش پلیمر از پیش ساخته و دارو در یک حلال آلی قابل تبخیر اما غیر قابل امتزاج با آب حل می‌شوند. سپس این فاز آلی به فاز مایه در حال چرخیدن افزوده می‌گردد. فاز آلی با کمک حرارت یا کاهش فشار خارج شده و نانوذراتی که شامل داروی پخش شده در ماتریکس پلیمری هستند، رسوب می‌کنند. سپس ذرات با کمک فیلتراسیون یا سانتریفیوژ خالص‌سازی می‌شوند.

#### • ته نشینی حلال (Solvent deposition)

در این فرآیند پلیمر و لیپید در حلال آلی قابل تبخیر حل شده و سپس محلول حاصل به فاز آبی که در حال چرخش با سرعت متوسط است افزوده می‌شود. در نهایت، نانو کپسول‌هایی با مرکزی روغنی و پوششی پلیمری بدست می‌آیند. با کاهش فشار می‌توان حلال آلی را نیز خارج نمود.

#### • دناتوره کردن (Denaturation)

نانوذرات می‌توانند با دناتوره کردن درشت مولکول‌های طبیعی مثل آلبومین و ژلاتین در یک امولسیون روغنی بدست آیند. برای این کار درشت مولکول در یک فاز آلی توسط هموژنایز کردن محصور می‌گردد و سپس به آرامی به فاز مایه افزوده می‌شود. در نهایت ذرات با استفاده از آلدئید، تخریب از طریق گرما یا سرد کردن زیر نقطه تشکیل ژل، به شکل جامد در می‌آیند. بسته به سرعت چرخش، قدرت هموژنایز و قدرت برش آن اندازه ذرات متفاوت خواهد بود.

انواع داروها و پلیمرهای به کار رفته برای دارورسانی به مغز توسط نانوذرات پلیمری و نتایج آنها

| دارو          | پلیمر                  | مشاهدات                                                                                                                    |
|---------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| دالارژین      | پلی بوتیل سیانوآکریلات | افزایش اثر دارو تا حدود ۵۰ درصد                                                                                            |
| دوکسورویسین   | بوتیل سیانوآکریلات     | حضور دارو در مغز با غلظت حدود ۶ mg/g (در مقایسه با حالتی که غلظت دارو در هنگام عدم استفاده از نانوذرات برابر صفر بوده است) |
| آمی‌تریپتیلین | پلی بوتیل سیانوآکریلات | افزایش بیش از ۵۰ درصدی دارو                                                                                                |
| توبوکورارین   | بوتیل سیانوآکریلات     | ورود دارو به مغز                                                                                                           |

روش‌های غالب عبور نانوذرات از سد خونی - مغزی

روش‌های مختلفی که مواد می‌توانند از طریق آن از سد خونی - مغزی عبور کرده و به سلول‌های مغز برسند، در یکی از شکل‌ها توضیح داده شده است. اما در این میان به نظر می‌رسد دارورسانی نانوداروها از روش‌های زیر باشد:

#### • انتقال با کمک جذب (Absorptive-mediated endocytosis, AME)

این انتقال با ایجاد برهمکنش الکترواستاتیک بین ذره با بار مثبت و غشاهای پلاسمایی با بار منفی آغاز می‌شود. این مسیر مختص مغز نیست و در کبد، کلیه و یا ریه هم وجود دارد. در یک تحقیق با استفاده از پلیمر پلی لاکتاید که به پلیمر PEG اتصال یافته بود، نانوذرات تهیه شدند و نتایج، انتقال نانوذرات ایجاد با کمک جذب را نشان داد (هدف از حضور PEG، بهبود عملکرد فرمولاسیون ایجاد و افزایش ماندگاری نانوذرات است).

#### • انتقال با کمک گیرنده (Receptor-mediated transcytosis)



برای این نوع انتقال، باید بر روی نانوذره لیگاند خاصی قرار داده شود تا با اتصال به یک گیرنده‌ی خاص امکان ورود به سلول‌های مغزی را داشته باشد.

#### • انتشار غیر فعال

با توجه به خاصیت لیپیدی نانوذرات لیپیدی جامد، احتمال عبور آنها از طریق انتشار غیر فعال وجود دارد. در چند تحقیق میزان دارو در سلول‌های مغزی نیز اندازه‌گیری شد که نشانگر افزایش ورود دارو به سلول در هنگام حضور لیپید در سطح نانوذره در مقایسه با حالتی که لیپید حضور نداشت، بود.

#### پایداری

در تعدادی از تحقیقات که بر روی پایداری نانوذرات ایجاد شده در محیط‌های مختلف مانند محیط اسیدی، سرم انسانی و آب صورت پذیرفته است، نانوذرات پایداری مناسبی داشته اند. مثلاً نانوذرات در محیط اسیدی تا چندین ماه بدون رسوب باقی می‌مانند یا سوسپانسیون آنها در سرم انسانی تا ۸ روز پایدار است. در نتیجه این ساختارها توانایی ایجاد فرمولاسیون دارویی چه به صورت محلول و چه به صورت پودر لیوفیلیزه را دارند.

#### بحث و نتیجه گیری

برای دارورسانی به مغز باید بر سد خونی-مغزی غلبه نمود. فناوری نانوذرات می‌تواند روشی ارزشمند برای انتقال داروها از این سد باشد زیرا نانوذرات اندازه‌ای کوچک در حدود ۲۰۰ نانومتر دارند و قابل پخش شدن در محیط مایه هستند. بسته به روش ساخت می‌توان دارو را در داخل نانوذره یا در سطح آن قرار داد. به علاوه نانوذرات پایداری کافی برای ایجاد فرمولاسیون‌های دارویی را دارند. در نتیجه مبحث دارورسانی به مغز از راه نانوذرات می‌تواند یکی از شاخه‌های قابل پیشرفت برای درمان بیماری‌ها با کمک فناوری نانو باشد.

### ۶-۱-۱۵ دارورسانی مبتنی بر نانوذرات پلیمری پایه PLGA

پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (Poly lactic-co-glycolic acid=PLGA) یکی از توسعه یافته ترین پلیمرهای زیست تخریب پذیر است و به خاطر خواص جذابش به طور گسترده‌ای در اهداف دارورسانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. دلایل اینکه چرا برای طراحی نانوذرات به عنوان سیستم های دارورسان در زمینه های مختلف بیوپزشکی مثل واکسیناسیون، التهاب و سایر بیماریها از PLGA استفاده شده، را در این مقاله خواهیم خواند.

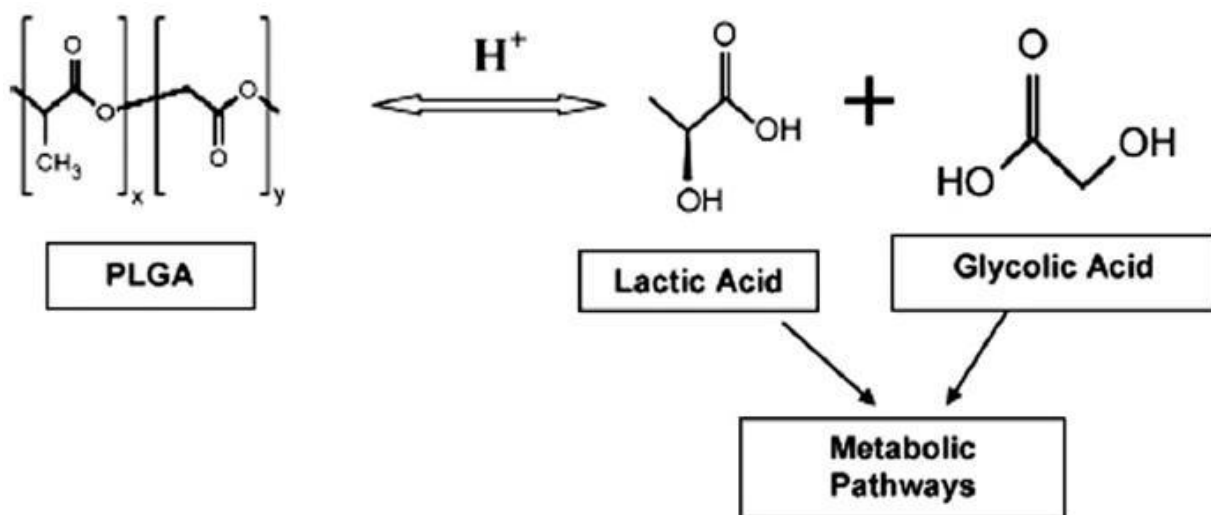
#### مقدمه

پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA)، یکی از موفق ترین پلیمرهایمورد استفاده در دارورسانی است چون هیدرولیز آن منجر به تولید مونومرهای متابولیتی لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید می شود (شکل). چون این دو مونومر اندوژن بوده و به راحتی توسط بدن و از طریق چرخه کربس متابولیزه می شوند، بنابراین با استفاده از PLGA کمترین سمیت سیستماتیک در کاربردهای دارورسانی یا بیوپزشکی ایجاد می شود PLGA. برای استفاده در سیستم های مختلف دارورسانی در انسان، دارای تاییدیه از FDA (سازمان غذا و داروی آمریکا) و آژانس پزشکی اروپا (European Medicine Agency =EMA) می باشد. این پلیمرها به صورت تجاری با جرم مولکولی و ترکیبات کوپلیمری مختلف موجود هستند و زمانتخریب آنها برحسب جرم مولکولی و کوپلیمریزاسیون، می تواند بین چندین ماه تا چندین سال به طول بیانجامد.

فرمولاسیون نانودارو به انتخاب سیستم پلیمری مناسب با بیشترین امکان کپسولاسیون (بازده بالای کپسولاسیون)، ارتقاء

زیست دسترس پذیری و زمان نگهداری، بستگی دارد. قابلیت هدفگیری نانودارو با اندازه ذرات، بارسطیحی، اصلاح سطح و آبگریزی، تحت تاثیرقرار می گیرد. از میان این موارد اندازه نانوذرات و توزیع آنها، برای تعیین برهمکنش آنها با غشاء سلولی و نفوذ آنها از میان موانع فیزیولوژیکی حائز اهمیت اند. برای درونی سازی سلولی نانوذرات، دانستن نوع بارسطیحی برای تخمین اینکه

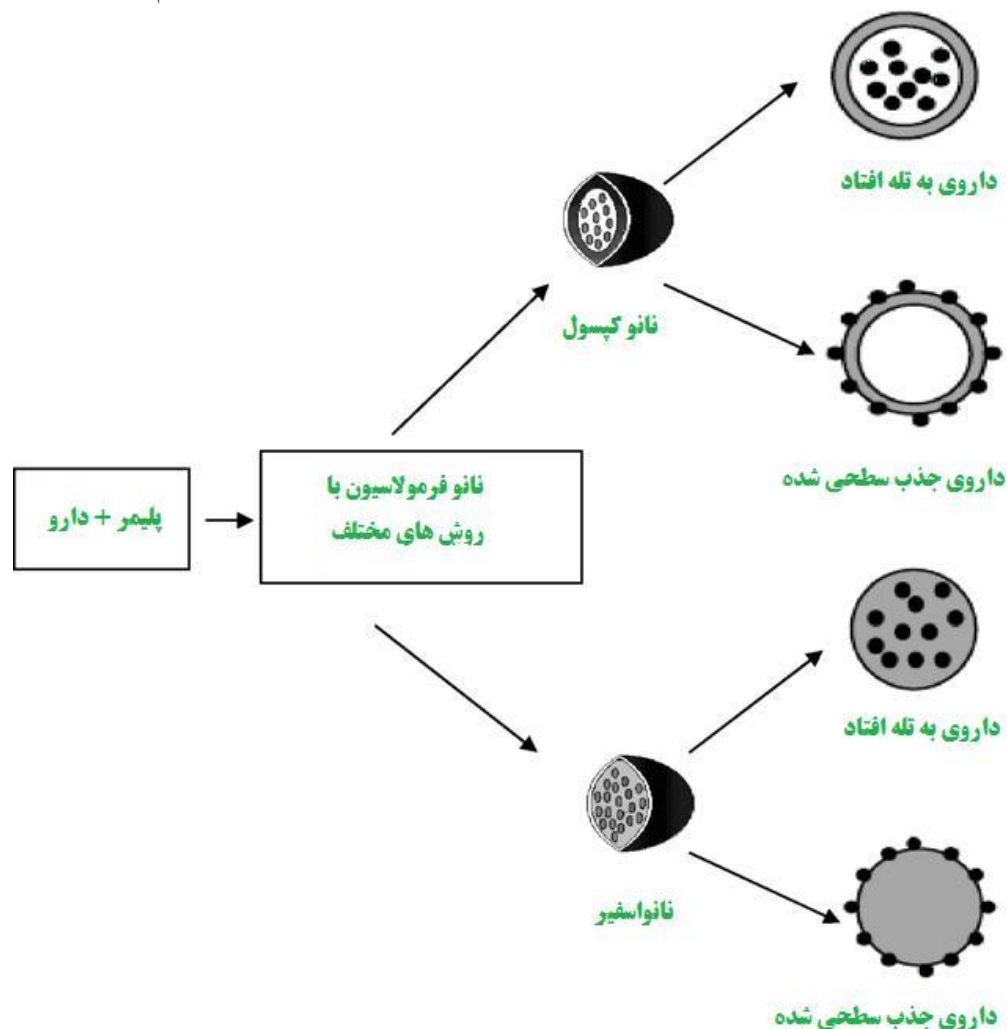
آیا نانوذرات در جریان خون خوشه می شوند و یا که به سلول های دارای بار مخالف متصل می شوند، مهم است. بارسطحی کاتیونی، به دلیل اینکه برهمکنش نانوذرات با سلول ها را بهبود بخشیده و موجب افزایش سرعت و وسعت درونی سازی می شود، مطلوب تر است. برای تحویل هدفمند، نانوذرات پایدار در گردش سیستماتیک در بدن، مورد نیاز هستند. اما نانوذرات متداول با سطوح آبگریز به سرعت فاگوسیت شده و پاک سازی می شوند. برای افزایش مدت گردش و پایداری در خون، سطوح نانوذرات با مولکول های گوناگون اصلاح می شود. پوششی از پلیمرهای آبدوست موجب تشکیل ابری از زنجیره ها بر سطح ذره شده که پروتئین های پلاسما را دفع می کند. مکانیسم رهاسازی با وزن مولکولی پلیمرهای استفاده شده، تغییر می کند.



هیدرولیز PLGA

تهیه و کپسولاسیون داروها در نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری، بر اساس نوع کاربرد و نوع داروی کپسوله شده، با روش های گوناگونی تهیه می شوند. این امر موجب ارتقاء دانش نانوداروها می شود. نانوذرات پلیمری زیست تخریب پذیر به دلیل امیدبخشی هایی که در زمینه دارورسانی دارند، به شدت بر انواع دیگر حامل ها ترجیح داده می شوند. این نانوذرات ویژگی رهاسازی کنترل شده و ممتد دارند، اندازه ای در ابعاد سلولی داشته و با بافت و سلولها، زیست سازگاری دارند. علاوه بر این نانوداروها در خون پایدار و غیر سمی بوده و از مضراتی چون: لخته کردن خون، تحریک سیستم ایمنی، التهاب زایی و فعال کردن نوتروفیلها عاری هستند. این ذرات زیست تخریب پذیر بوده و از سیستم رتیکیولو اندوتلیال دوری میکنند و برای حمل انواع مولکولهای دارویی، پروتئینی، پپتیدی یا نوکلئیک اسیدی، مناسب هستند. روش عمومی تهیه و کپسولاسیون نانوداروهای زیست تخریب پذیر در شکل، نشان داده شده است. مولکولهای دارو، هم می توانند به سطح نانو کره متصل شده یا درون نانو کپسول، قرار گیرند.



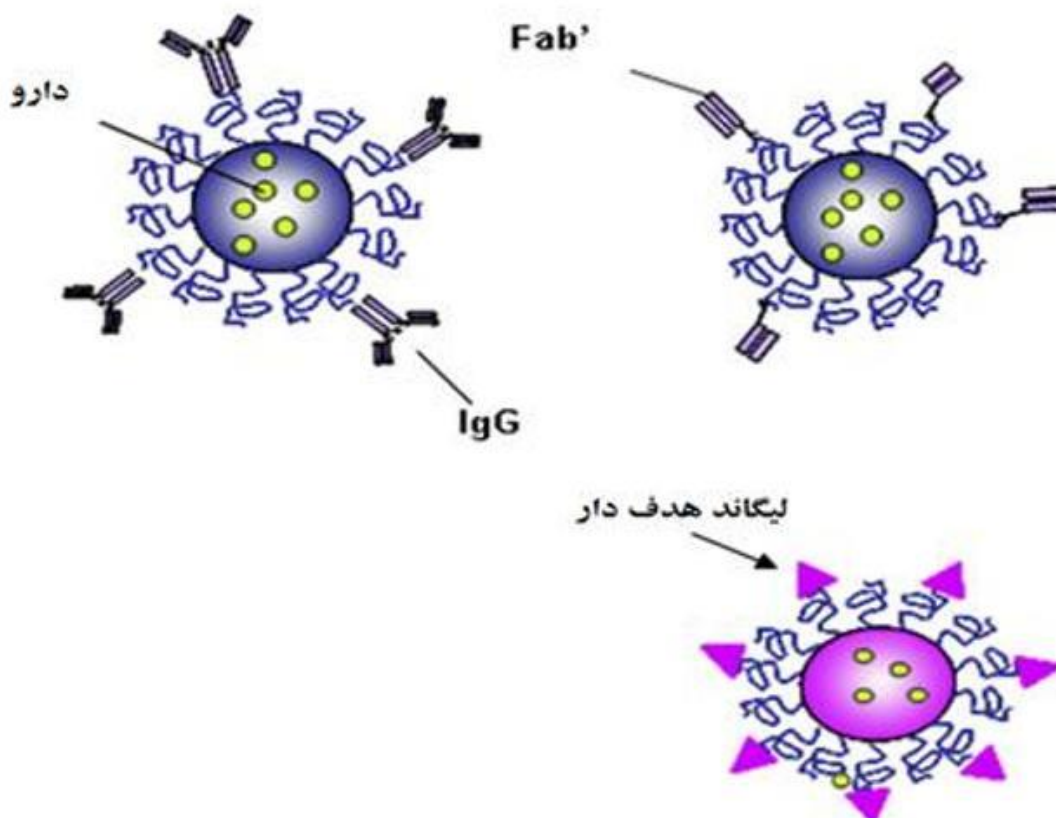
نوع نانو ذرات زیست تخریب پذیر: نانو کپسول و نانوکره (اسفیر)  
مولکول های دارو هم می توانند در داخل نانو ذره به تله بیافتند هم بر سطح آن جذب شوند.

#### اصلاح سطح

چندین روش اصلاح سطح برای تولید نانوذرات غیر قابل تشخیص توسط سیستم رتیکیواندوتلیال (RES)، وجود دارد. نانوذرات می توانند با مولکول هایی پوشیده شوند که با ایجاد لایه ای آبدوست در سطح، موجب پنهان شدن سطوح آبریزشود. گونه بسیار رایج برای اصلاح سطح، پلیمر آبدوست و غیر یونی پلی اتیلن گلیکول (PEG) است (شکل). پگیله کردن (PEGylation) نیمه عمر گردش خون نانوذرات را تا چندین برابر افزایش می دهد. علاوه بر این PEG زیست سازگاری خوبی دارد. انواع دیگر پلیمرها مثل پولاکسامر، پولاکسامین یا کیتوزان برای اصلاح سطح بررسی شدند که این گروه ها از برهمکنش های آبریز و الکتروستاتیک ممانعت به عمل می آورند. علاوه بر این، مولکول های پلی کلونال ایمونوگلوبولین G یا (IgG) به عنوان پوشش نانوذرات PLGA مورد استفاده قرار گرفتند که موجب افزایش پاسخ ایمنی نانوذرات شدند. برای پرهیز از جذب شدن توسط سیستم فاگوسیتوز تک هسته ای (mononuclear phagocytic system, MPS) نانوذرات پوشیده شده با کربوهیدرات، گزارش شده اند.



پگله کردن نانو ذرات

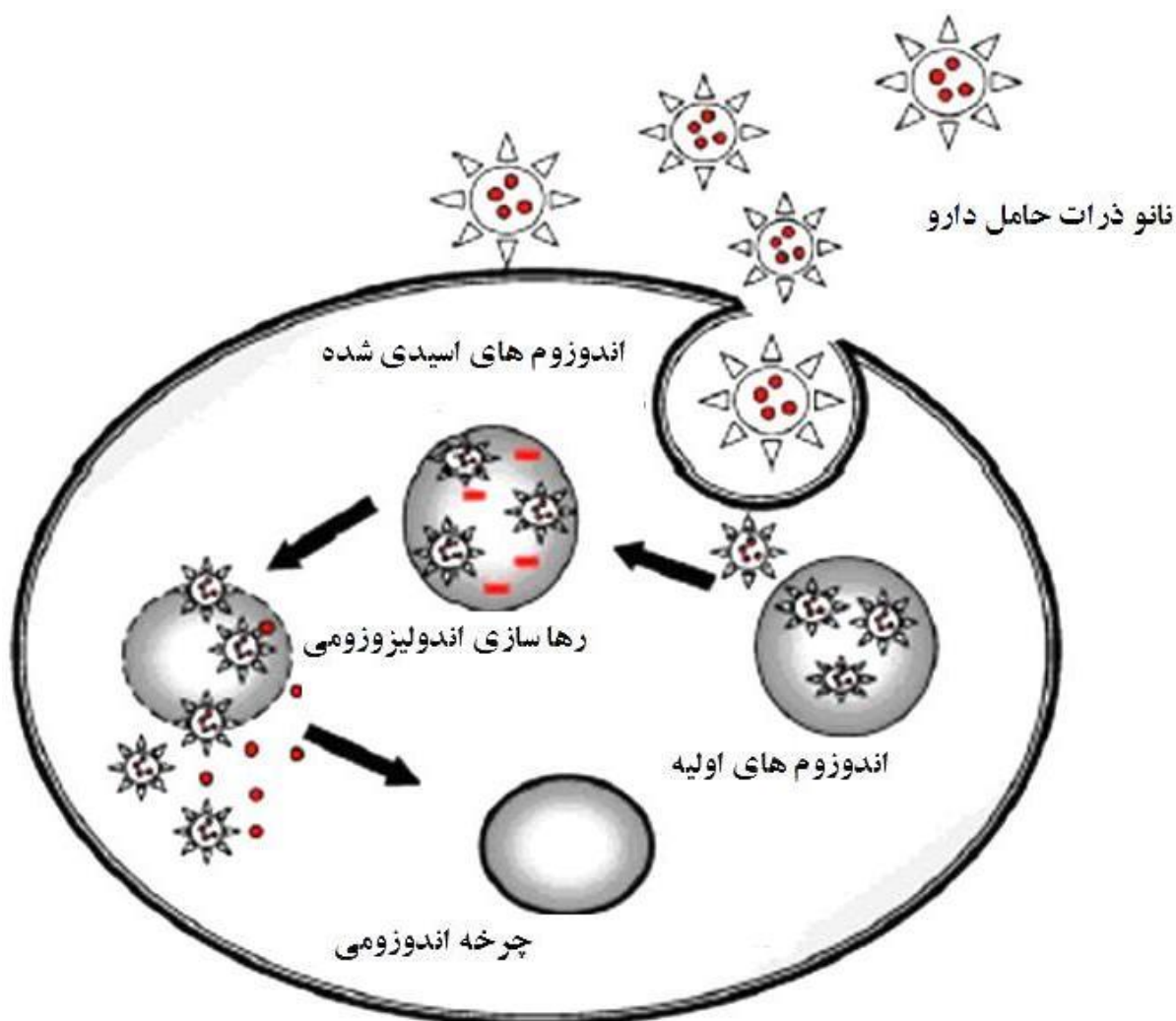


نانو ذرات هدف دار

از دیگر کاربردهای اصلاح سطح، هدف قرار دادن تومورها یا اندامها است تا اتصال گزینشی سلولی و ورود از طریق گیرنده های آندوسیتوز را افزایش دهد. اغلب لیگاندهای هدف از طریق اتصالات زنجیره های PEG به سطح نانو ذرات پیوند میخورند (شکل بالا). لازم است که لیگاندها به طور مناسبی به نانو ذرات متصل شوند تا بتوانند تمایل خود را برای اتصال به گیرنده ها حفظ کنند. همانقدر که پوشش مناسبی از PEG برای اجتناب از تشخیص توسط RES لازم است، لیگاندها هم می بایست دور از سطوح نانو ذرات قرار گیرند تا بوسیله زنجیره های PEG پوشیده نشوند. همچنین بارهای سطحی نانو ذرات تاثیر مهمی بر جذب و برهمکنش آنها با سلول ها دارد. نانو ذرات با بارهای مثبت به دلیل برهمکنش های موجود بین ذرات باردار مثبت و غشاءهای سلولی با بار منفی، مقدار ورود بیشتری را نشان می دهند. علاوه بر این به نظر می رسد که نانو ذرات با بارهای مثبت بعد از ورود و ساکن شدن در نزدیکی هسته مجبور به فرار از لیپوزوم ها هستند در حالی که نانو ذرات خنثی یا با بار منفی به لیپوزوم ها وارد میشوند. نانو ذرات PLGA دارای بار منفی هستند و می توانند با اصلاح سطح به بارهای خنثی یا مثبت تغییر کنند .

نحوه ورود به بدن

نانوذرات PLGA به تدریج از طریق فاز سیال پینوسیتوز و همچنین از طریق آندوسیتوز به واسطه کلاترین وارد سلول می شوند. نانوذرات PLGA به سرعت از لیزوزوم های درونی گریخته و در مدت زمان نهفتگی ۱۰ دقیقه ای وارد سیتوپلاسم می شوند (شکل زیر). برهمکنش های تسهیل شده نانوذرات با غشاء های وزیکولی، به طور موضعی و موقت منجر به از بین رفتن پایداری غشاء شده و زمینه فرار نانوذرات به درون سیتوزول را فراهم می کند. بدن، ذرات آبرگیز را به عنوان اجزای خارجی می شناسد. سیستم رتیکیولو-اندوتلیال (RES) آنها را از جریان خون حذف کرده و به کبد می برد که یکی از مهمترین موانع بیولوژیکی برای دارورسانی کنترل شده پایه نانوذرات محسوب می شود. اتصال پروتئین های اوپسونین موجود در سرم خون به نانوذرات تزریق شده، منجر به اتصال ذرات اوپسینی به ماکروفاژها شده و تدریجاً منجر به درونی کردن آنها توسط فاگوسیتوز می شود. آقای لوتسیاک و همکارانشان به تازگی نشان داده اند که جذب نانوذرات PLGA توسط سلولهای دندریتیکی انسانی صورت می پذیرد. نانوذرات PLGA ای که حاوی نشانگر تترامیتیل رودامین-۶۴۸ هستند و با روش تبخیر حلال تولید می شوند؛ بر روی سلول های دندریتیکی و ماکروفاژهایی که از لوکوسیت های فرعی خون بدست آمده اند، آزمایش شد. بررسی سلول ها توسط میکروسکوپ کانفوکال مشخص کرد که بعد از ۲۴ ساعت نانوسفرها همانند ماکروفاژها و به اندازه مساوی در مدل های مختلف سلول به درون سلولهای دندریتیکی وارد شدند.



نمایی از نانوذرات وارد شده به سلول



## چالشهای نانوذرات PLGA

نانوذرات باید توان کپسوله کردن بالا (میزان درصد داروی بارگیری شده به مقدار کل داروهای استفاده شده برای فرمولاسیون) و توان زیادی در بارگیری دارو (میزان درصد داروی بارگیری شده نسبت به مقدار کل نانوذرات) داشته باشند. تخمین دقیق ظرفیت دارو آسان نیست چون نانوذرات سیستمی کلئیدی دارند. بنابراین بیشترین روش مطرح شده برای جداسازی نانوذرات از داروهای کپسوله نشده یا جذب نشده، اولتراسانتریفیوژاست. بازده کپسوله کردن داروها از ۶٪ تا ۹۰٪ برای دگزامتازون و پاکلیتاکسل متغیر است.

از چالش های عمده نانوذرات پایه PLGA، بارگیری ضعیف آنها است. بنابراین وقتی اغلب راندمان کپسوله شدن آنها بالا است، بارگیری دارو عموماً پایین است (در حدود ۱٪)، یعنی نانوذرات حاوی ۱ میلی گرم از جزء ترکیبی فعال در ۱۰۰ میلی گرم نانوذرات پلیمری هستند). بارگیری ضعیف مشکلاتی را برای برخی از داروها در طرح های نانوذرات پایه PLGA ایجاد می کند. چالش مهم دیگر، رهاسازی انفجاری دارو است که برای اغلب نانوذرات پایه PLGA مطرح می شود. لذا احتمال نرسیدن دارو به بافت یا سلول های هدف وجود دارد که باعث کاهش راندمان می شود.

## کپسوله کردن انواع داروها در نانوذرات PLGA

## کپسوله کردن پروتئین ها

کپسوله کردن پروتئین های درمانی در نانوذرات PLGA گزینه امیدبخشی برای غلبه بر مشکلاتی است که با تزریق دهانی پروتئین ها ایجاد می شود. متصل کردن پروتئین ها به ماتریکس پلیمری، سدی در مقابل تخریب آنزیمی و هیدرولیتیکی در محیط بدن است. از سوی دیگر احتمال زیست سازگاری و در برخی حالات حمل پروتئین به ناحیه هدف، بهبود بخشیده می شود. (شکل زیر)

## کپسولاسیون هورمون ها در نانوذرات PLGA

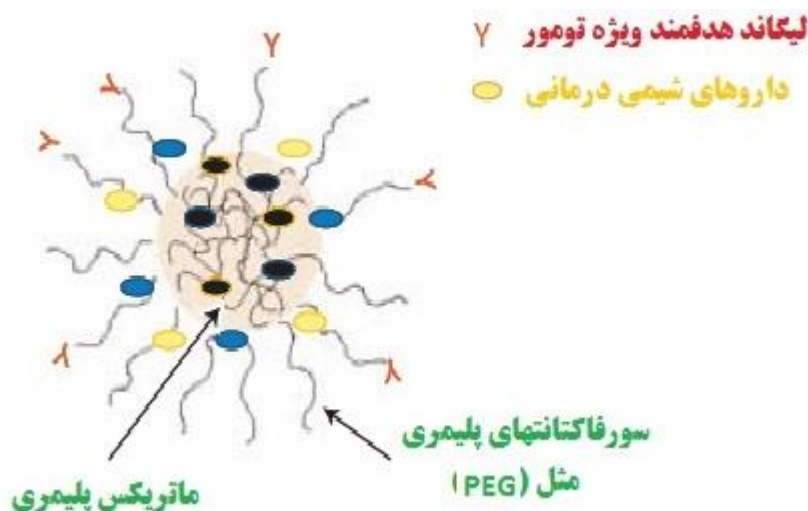
استروئید یکی از قدرتمندترین استروژن طبیعی است و عمدتاً برای علائم پس از یائسگی، به عنوان بخشی از هورمون درمانی، به تنهایی یا با هورمون دیگری به نام پروجستین تجویز می شود. همچنین دیده شده که جذب استروئید خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را به واسطه ارتقاء رشد و بقای نورون های کولینرژیک (cholinergic) و ته نشینی آمیلوئید مغزی، کاهش می دهد و بر ساختار اندامی همچون استخوان هم تاثیر گذار است. از نانوذرات PLGA، برای کپسوله کردن استروئید استفاده می شود. تغییر در وزن مولکولی و ترکیب کوپلیمری PLGA در شرایط آزمایشگاهی و بدنی، رهاسازی متغیری دارد. در شرایط آزمایشگاهی، رهاسازی دارو با افزایش وزن مولکولی و محتوای لاکتیدی PLGA، کاهش می یابد. بنابراین استروئید بارگیری شده با نانوذرات PLGA می تواند موجب بهبود زیست دسترسی پذیری دهانی و کاهش میزان دوزهای مصرفی شود و در پی آن کاهش اثرات جانبی و افزایش رضایت بیمار حاصل می شود.

## کپسولاسیون داروی دگزامتازون با نانوذرات PLGA

اغلب دگزامتازون در مورد مننژیت باکتریایی، قبل از آنتی بیوتیک تجویز می شود. این دارو پاسخ التهابی بدن به باکتری، با تحریک آنتی بیوتیک ها را کاهش داده و بازده را بهبود می بخشد. دگزامتازون موجب جلوگیری از نفوذ لوکوسیت ها به ناحیه عفونی می شود. دگزامتازون، کورتکوستروئیدی کم محلول و کریستالی است که برای معالجه ورم ماکولار دیابتی، به صورت ایمپلنت استفاده می شود. دگزامتازون با روش تبخیر حلال بر نانوذرات PLGA قرار می گیرد. بیشترین بارگیری با مقدار ۱۰۰ mg در مخلوط استون- دی کلرو متان با نسبت حجمی (۱:۱) و ۱۰ mg دگزامتازون، بدست آمد. در شرایط آزمایشگاهی بعد از ۴ ساعت نهفتگی در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد، دارو به صورت کامل از این فرمولاسیون، رها می شود.

## کپسولاسیون داروی دیابت (انسولین) در نانوذرات PLGA

چهار تزریق زیرپوستی انسولین در روز لازم است تا سطح گلوکز سرم در سطح معمولی، قرار بگیرد. فرمولاسیون ویژه ۱/۶٪ زینک انسولین در PLGA با افزودنی های الیگومر فوماریک انیدرید و اکسید آهن، برای تجویز دهانی موثر یافته شد. بازده این فرمولاسیون در تحویل درون روده ای زینک انسولین ۱۱/۴٪ است و وقتی که با تجمع همزمان گلوکز مواجه شود، قادر به کنترل سطح گلوکز پلاسما است. انسولین بارگیری شده با PLGA استفاده می شود تا استحکام انسولین را در حین فرمولاسیون و تحویل، حفظ کند. هنگامی که نانوذرات با تکنیک تبخیر حلال تهیه شدند، بالاترین بازده کپسولاسیون، ۷۵٪ مشاهده می شود. کپسولاسیون داروی اعصاب و روان (هالوپریدول) در نانوذرات PLGA: هالوپریدول دارویی علیه بیماری های روان است که برای معالجه اسکیزوفرنی و در حالت های روانی حاد، استفاده می شود. هالوپریدول فعالیت قوی ای علیه توهم و تصور دارد که عمدتاً به خاطر انسداد گیرنده دوپامین در مزو کرتکس و سیستم لیمبیک مغز است. از PLGA برای کپسوله و رهاسازی کنترل شده هالوپریدول استفاده می شود. گروه های انتهایی PLGA تاثیر عظیمی بر راندمان تشکیل هالوپریدول و آزادسازی آن از نانوذرات PLGA دارند. میزان راندمان الحاق دارو به نانوذرات PLGA پوشیده شده با گروه های انتهایی هیدروکسیلی، بیشتر از ۳۰٪ است در حالی که همین میزان برای نانوذرات PLGA با گروه های انتهایی متیلی در حدود ۱۰٪ است. الحاق هالوپریدول به PLGA با گروه های انتهایی -COOH پوشیده نشده، سه برابر بیشتر از PLGA پوشیده شده، می باشد. PLGA های پوشیده نشده رهاسازی اولیه انفجاری کمتر و دوره طولانی تری از رهاسازی هالوپریدول در مقایسه با PLGA پوشیده شده دارند. کپسولاسیون داروهای مختلف ضدسرطان با نانوذرات PLGA: PLGA دارای تاییدیه درمانی برای استفاده برای انسان از FDA است و بسیاری از داروهای ضدسرطان در درون PLGA قرار گرفته اند. این نانوذرات بارگیری شده، داروهای با انحلال پذیری ضعیف و ناپایدار را از محیط بیولوژیکی محافظت می کنند و آنقدر کوچک اند که می توانند در مویرگها نفوذ کرده، در سلول ها وارد شده و از آندوزوم فرار کنند. علاوه بر این سطح آنها برای تحویل هدفمند مولکول ها به تومور یا سایر بافت ها قابلیت اصلاح دارد (شکل زیر). PLGA های با اندازه منافذ بزرگتر دارای کاربری چندگانه بوده و برای تصویربرداری و آشکارسازی مورد استفاده قرار میگیرند. از نانوذرات PLGA برای کپسوله کردن داروهای مربوط به سرطان مثل پاکلی تاکسل، دکسوروبیسین، ۵-فلئورواوراسیل، ۹-نیتروکامپتوتسین، سیس پلاتین، تریپتولین، دگزامتازون و زانتون با موفقیت انجام شده است.



شمایی از پلیمر حاوی لیگاندهای هدفمند بارگیری شده با دارو

واکسیناسیون با نانوذرات پایه PLGA:

تحویل نانو سیستمی قادر به افزایش جذب آنتی ژن ها یا محرک ها توسط سلول های ارائه کننده آنتی ژن (Antigen Presenting Cells , APCs)

می باشد و عکس عملهای ایمنی بهتری نسبت به همتهای محلول خود دارد.

آنتی ژن های زیادی به عنوان پروتئین ها، پپتیدها، لیپوپپتیدها، ویروس ها یا DNA پلاسمید در نانوذات PLGA با موفقیت فرموله شده اند. رهاسازی طولانی مدت آنتی ژن ها در واکسیناسیون، پاسخ های ایمنی بسیار موثری تولید می کند. نانوذات PLGA می توانند در شرایط آزمایشگاه به طور پیوسته آنتی ژن های گیرافتاده را در مدت زمان طولانی رها کنند. نانوذات PLGA به عنوان سیستم های تحویلی می توانند، آنتی ژن، ترکیبی از آنتی ژن های مختلف و یا مهمتر از سایرین، ترکیب آنتی ژن ها و مواد کمکی را در ذره یکسان، کپسوله کنند. گفته می شود که بایستی آنتی ژن ها و مواد کمکی در ذره یکسان و با هم تحویل داده شوند تا به طور همزمان به سلول یکسان وارد شوند. علاوه بر آن نانوذات PLGA حاوی دوز های بسیار کم آنتی ژن و مواد کمکی، منجر به تولید پاسخهای قوی سلول های T می شوند. مصرف پایین دوزهای این مولکول ها نه تنها در کاهش دادن اثرات جانبی تولید شده توسط مواد کمکی موثر است بلکه از دیدگاه اقتصادی هم حائز سودمندی هایی هستند و چندین آنتی ژن و مواد کمکی می توانند به طور موفقیت آمیزی در درون نانوذات PLGA کپسوله شوند.

#### بحث و نتیجه گیری

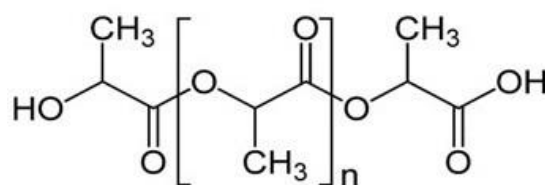
نانوذات PLGA حائز منافع زیادی در دارورسانی هستند. این نانوذات می توانند دارو ها را از تخریب محافظت کرده و پایداری آنها را زیاد کنند. در این مقاله به معرفی PLGA پرداخته و نحوه ورود به بدن PLGA، چالش های موجود و شیوه های حمل مولکولهای زیستی مختلف مورد بررسی قرار گرفت.

#### ۱-۶-۱۶ نانو پلیمرهای زیست تخریب پذیر PLA سیستمی دارو رسان

نانوذات زیست تخریب پذیر به عنوان ابزارهای دارورسان مورد استفاده قرار گرفته اند که این امر به دلیل زیست دسترس پذیری بسیار خوب، کپسولاسیون خوب، رهاسازی کنترل شده و سمیت کم، میباشد. نمونه ای از این پلیمرها، PLA است که به وفور در موارد مختلف دارویی و بیوپزشکی مورد مطالعه قرار گرفته است. در این مقاله به کپسولاسیون برخی از داروها، هورمونها و پروتئینها با PLA و فرم اصلاح سطح شده آن، اشاره خواهد شد.

#### مقدمه

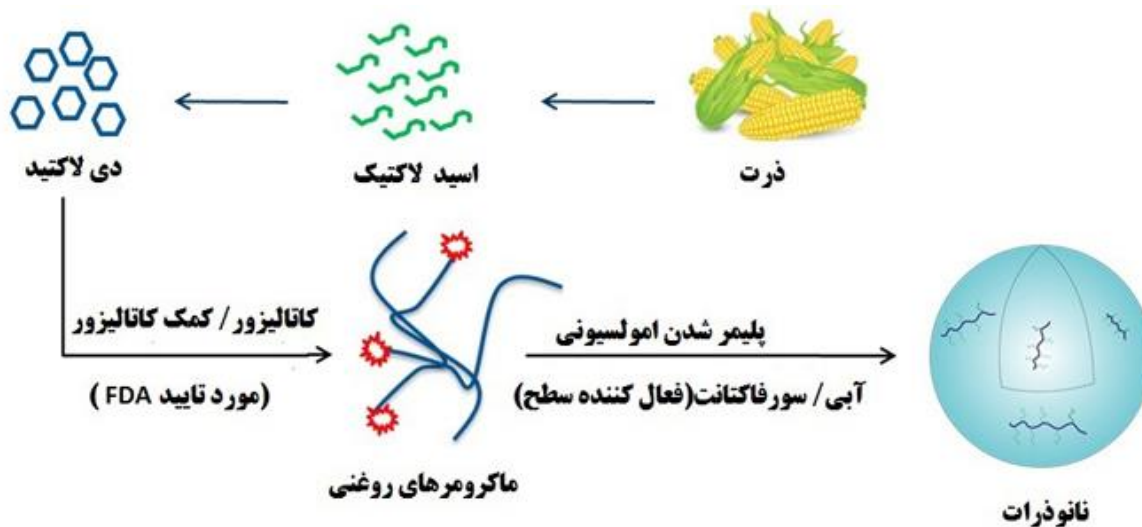
نانوذات زیست تخریب پذیر برای بهبود کیفیت درمانی داروهای پزشکی مختلف (محلول یا نامحلول در آب) و مولکولهای زیست فعال، استفاده شده که با بهبود زیست دسترس پذیری، حلالیت و زمان نگهداری همراه است. فرمولاسیون های نانوذره-دارو، هزینه های پرداختی بیماران و خطر مسمویت با دارو را کاهش می دهند. نانو کپسولاسیون داروها (نانودارو)، بازده دارو، ویژگی های دارو، قابل تحمل بودن و شاخص های درمانی را افزایش می دهد و فواید بسیاری در محافظت در مقابل تخریب زود هنگام، برهمکنش با محیط بیولوژیکی، افزایش جذب به بافت انتخابی، افزایش زیست دسترس پذیری، بهبود زمان نگهداری و نفوذ درون سلولی دارد. چندین مولکول دارو یا مولکولهای زیست فعال مربوط به برخی بیماریها، برای بهبود زیست دسترس پذیری، فعالیت زیستی و تحویل کنترل شده، به طور موفقیت آمیزی کپسوله شده اند. نانو داروهای بیماریهای رعب آوری همچون سرطان، ایدز، دیابت، مالاریا و سل در فازهای مختلف آزمایش برای تست وجود دارند و برخی از آنها تجاری سازی شده اند. به هرحال پیدایش و ظهور نانو حاملهای دارو رسان، امیدهای تازه ای را در خصوص بهبود شاخص های درمانی و کیفیت دارورسانی از خود نشان می دهند. نمونه ای از این سیستم های دارو رسان پلی لاکتید اسید است (شکل)، که در این مقاله مد نظر قرار خواهد گرفت.



پلیمر پلی لاکتید اسید (PLA)

## پلی لاکتید اسید (PLA)

پلیمرهای PLA (polylactic acid) موادی زیست سازگار و زیست تخریب پذیری هستند که در بدن و به دنبال متابولیسم کربوهیدرات، به واحدهای مونومری لاکتیک اسید که واسطه هایی خنثی هستند، تبدیل می شوند. PLA به دلیل زیست سازگار بودن و زیست تخریب پذیر بودن، به طور گسترده ای در پزشکی کاربرد دارد. این ماده به دلیل سهولت تغییر آگریزی اش، بیشتر در فرمهای PLGA کوپلیمری از PLA و (poly glycolide) (PGA)، استفاده میشود. نانوذرات PLA از جمله امیدبخش ترین سیستمها برای دارورسانی و دارورسانی هدفمند، محسوب میشود. به منظور موثر بودن نانوذرات PLA می بایست الزامات ویژه ای مثل اندازه، بار سطحی، بازده کپسولاسیون و رفتارهای رهاسازی دارو به خوبی رعایت شوند. برای مثال، برای بافت تومور هدف از طریق هدفگیری غیرفعال و یا برای نفوذ به سدهای بیولوژیکی (مثل سد خونی مغز)، نانوذراتی کوچکتر از ۱۰۰ نانومتر و ابعاد باریک مورد نیاز است. اما روشهای سنتی به نانوذرات PLA با ابعادی بیشتر از ۱۰۰ نانومتر منجر می شود.



شمایی از شیوه تهیه نانوذرات PLA با قابلیت زیست تخریب پذیری و زیست سازگاری

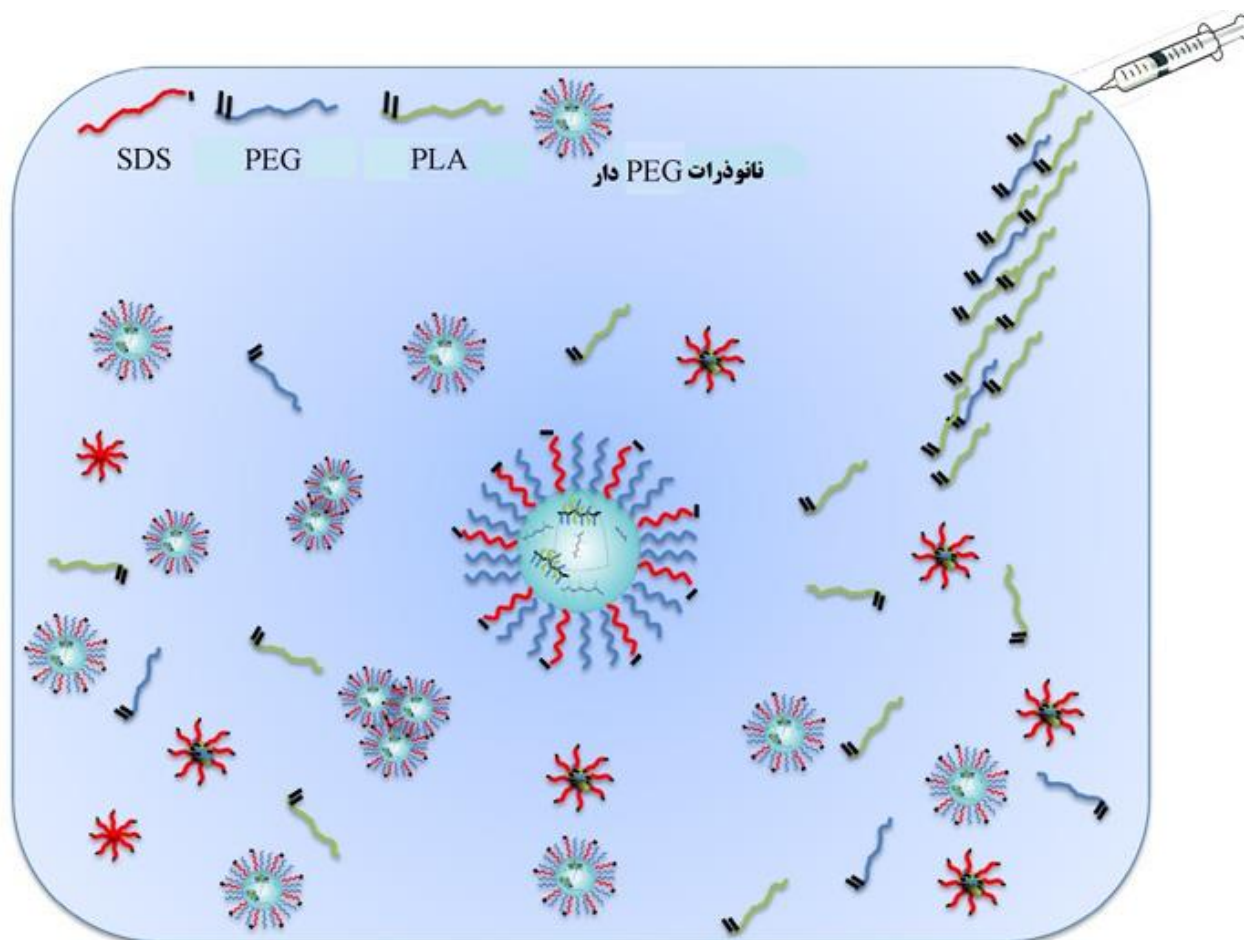
## روشهای ساخت PLA

نانوذرات PLA بیشتر با روشهایی مثل تبخیر حلال، جابه جایی حلال، نفوذ حلال، پلیمر شدن امولسیون، نمکی شدن، نانوترسیب و هم ترسیبی، تهیه می شوند. روش نمکی شدن بر پایه جداسازی حلال قابل اختلاط با آب از محلول آبی با عاملهای نمکی همچون منیزیم کلرید یا کلسیم کلرید است و روش پلیمر شدن امولسیون، برای فراهم کردن نانوذراتی با ابعاد کمتر از ۲۰ نانومتر، بسیار مناسب است. در این روش PLA با کمک کاتالیزور، با گروههای انتهایی آکریلات اصلاح می شود. ماکرومونومرهای حاصل از طریق پلیمر شدن امولسیون پلیمریزه میشوند تا نانوذرات پراکنده باریک تولید کنند (شکل بالا). تخریب پذیری و آگریزی این نانوذرات توسط زنجیرهای جانبی PLA با طولهای مختلف، کنترل می شود. با این روش نانوذرات PLA با قابلیت تخریب پذیری و آگریزی در یک محیط واکنش و در غیاب سورفاکتانت، به راحتی PEG دار می شوند. PLA میتواند با آکریلات و دیگر گروه ها نیز، عامل دار شود.

## اصلاح سطح

همانطور که عنوان شد، نانوذرات PLA علاوه بر استفاده وسیع در دارورسانی به عنوان بخیه های جراحی و ایمپلنتهای بدن هم استفاده میشوند. اما به دلیل تحریک سیستم ایمنی بدن به عنوان جسم خارجی استفاده از آنها با محدودیت مواجه میشود. این امر به دلیل جذب سریع پروتئین از سیال بیولوژیکی بر سطح PLA است که معمولاً باعث پاسخ ایمنی یا منعقد شدن خون میشود. برای حذف یا کاهش جذب سطحی پروتئین بر سطح زیست مواد و نانوذرات، ویژگی سطحی ابزارهای تحویلی می بایست اصلاح شود. سطوح باید آبدوست باشند و لایه های طبیعی پذیرنده باید بیشتر پذیرنده پیوند هیدروژنی باشند تا دهنده آن. به این منظور از

ژلاتین یا دکستران برای پوشش PLA استفاده شده است. اما این اصلاح سطح ناموفق بود چرا که نانوذرات با سیستم رتیکولاندوتلیال، حذف میشدند. پلیمر Poly ethylene glycol یا (PEG)، یا (poly(ethylene oxide)=PEO) به عنوان یکی از موثرترین پلیمرهای ساخته شده است که از جذب پروتئین از سیال بیولوژیکی ممانعت میکند. در دارورسانی هدفمند، نانوذرات PEG دار شده به دلیل زمان طولانی مدت گردش در بدن ترجیح داده می شوند. پلیمر آبدوست tocopheryl (succinate) یا polyethylene glycol (TPGS)، نیز برای اصلاح سطح نانوذرات مورد استفاده قرار می گیرد. این پوشش هم با ایجاد موانع آبدوست، موجب دفع پروتئینهای پلاسما میشود. اصلاح سطح با TPGS موجب افزایش چسبندگی نانوذرات به سطح سلولهای تومور میشود. نانوذرات PLA-TPGS محیط ملایم تری را در مقایسه با PLA تنها ایجاد میکنند. شکل ۳ تهیه نانوذرات تخریب پذیر PLA، PEG دار شده با روش پلیمریزاسیون امولسیون را نشان می دهد.



شمایی از پلیمریزاسیون امولسیونی برای تهیه نانوذرات تخریب پذیر PLA، PEG دار شده (SDS) سورفکتانت انتقال دارو به بدن با حاملهای PLA

ناحامل های PLA برای انتقال داروهای مختلفی مورد استفاده قرار گرفته است (جدول زیر).

کپسولاسیون داروی اعصاب (ساوکسپین) در نانوذرات PLA

ساوکسپین از طریق مسدود کردن گیرنده انتخابگر دوپامین  $D_2$  عمل میکند. نانواسفیرهای حامل ساوکسپین با روش استخراج به شکل نمک، تهیه میشوند. بارگیری دارو به بالاتر از ۱۶٫۷٪ و بازده کپسولاسیون به بیشتر از ۹۵٪ می رسد. مطالعات رها سازی در شرایط آزمایشگاهی نشان میدهند که این نوع حاملهای دارویی تحویل گسترده دارو را در بیشتر از یک هفته انجام میدهند. در محیط بدن، نانوذرات بارگیری شده با داروی اعصاب ساوکسپین قادر به ایجاد سطوح پلاسمایی پایدار بعد از تزریق درون عضلانی یا درون رگی هستند. نانوذراتی که به شیوه عضلانی تزریق می شوند در ناحیه تزریق باقی میمانند، در حالی که موارد تزریق شده در رگ، بیشتر در ماکروفاژها متمرکز میشوند. از PEG ۶۰۰۰ و PEG ۲۰۰۰۰ به عنوان پوششی اضافی، در حین تهیه و



کپسولاسیون نانوذرات PLA استفاده میشود. این پوششها در شرایط آزمایشگاهی و حداقل در پلاسما، مانعی حفاظتی را در مقابل جذب گسترده مونوسیت‌های انسان، فراهم میکنند. تجزیه پروتئینهای پلاسما که بر نانوذرات جذب شده اند و بررسیهای آزمایشگاهی بر سلولهای ایزوله شده، نشان دهنده برخی اختلافات بین مراحل فاگوسیت بین نانوذرات معمولی و نانوذرات پوشش دار است.

کپسوله کردن داروهای جلوگیری از تنگی دوباره عروق (تیرفوستین ها) در نانوذرات PLA

عارضه اصلی آنژیوپلاستی عروق کرونر تنگی دوباره عروق (ری استنوز) است که مسئول ۳۵-۴۰٪ شکست بلند مدت عمل آنژیو پلاستی عروق کرونر شناخته می شود. تشکیل لخته های جدید در عروق کرونری به تکثیر و مهاجرت سلولهای ماهیچه ای صاف (SMC) بستگی دارد. انتقال سیگنال از طریق فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) و گیرنده های آن مسئول تنگی دوباره عروق پس از آنژیوگرافی است. تلاش های ناموفق برای کنترل تنگی دوباره عروق توسط مداخلات دارویی متداول بسیاری از پژوهشگران را وادار به تغییر رویکرد درمانی به سوی درمانهای موفق تری همچون روش تحویل موضعی دارو کرده است. گیرنده تیروزین کیناز در رد و بدل کردن سیگنال از غشای سلول نقش دارد، و تیروزین کیناز داخل سلولی در انتقال سیگنال در داخل سلول از جمله هسته شرکت می کند. تیرفوستین ها مولکولهای با وزن پائین هستند که تیروزین کیناز را مهار می کنند. بنابراین جلوگیری از حلقه پاراکراین و اتوکراین PDGF و bFGF ممکن می شود. این امر از طریق مهار گیرنده های فاکتورهای رشد مرتبط با فعالیت های تیروزین کیناز صورت می گیرد. تحویل داروی تیرفوستین از طریق سیگنالینگ بین غشایی بسیار ضعیف است. تحویل موضعی بازدارنده تیرفوستین (نام تجاری AG-۱۲۹۵) بارگذاری شده بر نانوذرات PLA به شریان کاروتید موش هیچ تاثیری بر فعالیت پرولیفراتیو و ایجاد لخته جدید در شریان آنژیوپلاستی شده نداشت که نشانگر اثر ضد مهاجرت AG-۱۲۹۵ بر سلول های عضلانی صاف است.

دارو های حمل شده با نانوذرات PLA

| ماده کپسوله شده | بازده کپسولاسیون | پشرفت درمانی                                    | ماده کپسوله شده | بازده کپسولاسیون | پشرفت درمانی                             |
|-----------------|------------------|-------------------------------------------------|-----------------|------------------|------------------------------------------|
| هالوپریدول      | ۳۰٪              | رهایش دارو در بیش از ۴ روز                      | زیدوودین        | ۵۵٪              | فاگوسیتوز کمتر                           |
| هموگلوبین       | ۹/۸۷٪            | جذب ماکروفاژی کمتر                              | BSA             | ۷۵/۶٪            | گردش طولانی تر در خون به نسبت داروی آزاد |
| دگزامتازون      | ۶٪               | رهایش آهسته دارو در بیش از ۵۰ ساعت              | اوریدونین       | ۸۸/۹۱٪           | رهایش دارو در بیش از ۷۲ ساعت             |
| الاجیک اسید     | ۵۰٪              | بهبود جذب دهانی                                 | نوروتوکسین-۱    | ۵/۲۵٪            | افزایش دارورسانی به مغز                  |
| - پروتئین C     | ۳/۸۶٪            | رهایش C - پروتئین با PLA آبدوست، افزایش می یابد | ساوکسین         | ۹۵٪              | رهایش کنترل شده دارو در بیش از یک هفته   |
| پروژسترون       | ۷۰٪              | -                                               |                 |                  |                                          |

کپسولاسیون هورمون ها (پروژسترون) در نانوذرات PLA

پروژسترون هورمونی استروئیدی است. پروژسترون بارگیری شده با نانوذرات PLA-PEG-PLA با روش تبخیر حلال بدست می آید. بازده گیراندازی دارو در حدود ۵٪ ± ۷۰ با ابعاد  $100 \pm 260-320$  نانومتر گزارش شده است. این اختلاف، به اندازه نانوذرات PLA به دلیل اصلاح سطح با PEG با وزن مولکولی متغیر (۶۰-۱۲۰ KDa) مربوط می شود. نانوذرات بزرگتر تهیه شده

PEG های با وزن مولکولی مختلف، رهاسازی بیشتری به نسبت نانوذرات PLA اصلاح نشده دارند. مقدار رهاسازی دارو با افزایش محتوای PEG و افزایش وزن مولکولی کوپلیمرهای PLA-PEG-PLA، افزایش می یابد و وزن مولکولی کل کوپلیمر نانوذرات، کاهش می یابد. رهاسازی انفجاری اولیه دارو با حذف قسمتهای با وزن مولکولی کم از پلیمر، کاهش یافت. به نظر می رسد که رهاسازی نانوذرات PLA-PEG-PLA با قسمت های آبدوست قرار گرفته بر پلیمر مادر آبگریز (PLA)، کنترل می شود.

#### کپسولاسیون اوریدونین در نانوذرات PLA

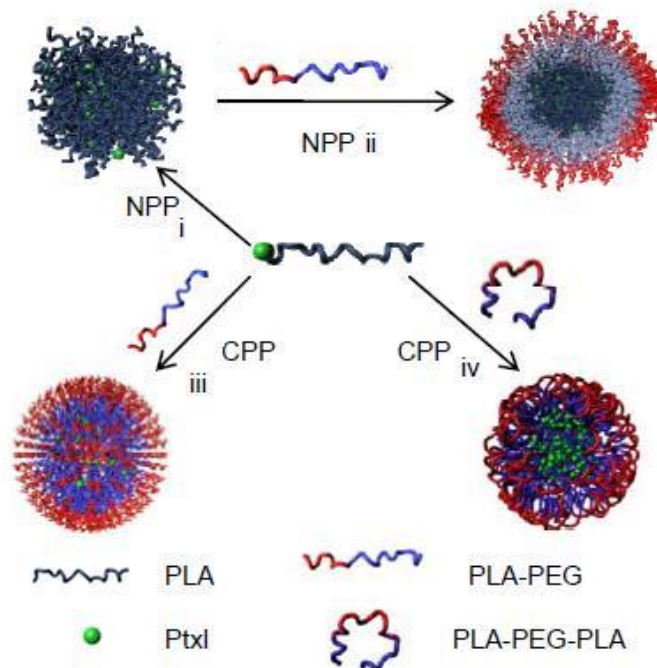
اوریدونین، یک دی ترپنئید طبیعی (ترپنئید: هیدروکربنی غیر اشیاء با فرمول  $C_{10}H_{16}$  است که در روغنهای ضروری یافت میشود)، است. این ماده موجب توقف رشد شده و سلولها را از لنفئید بدخیم متلاشی میکند. موفقیت کاربرد کلینیکی آن به علت حلالیت کم در محیط آبی و شاخص درمانی پایین، بسیار محدود است. اوریدونین بارگیری شده با نانوذرات پلی (لاکتید اسید) با روش نفوذ همزمان امولسیون- حلال تهیه شد. بازده بارگیری  $98/88 \pm 1/83$  و میزان واقعی بارگیری دارو در نانوذرات برابر با  $2/32 \pm 0/05$  می باشد. نتایج فارماکوسنتیک نشان میدهد که اوریدونین کپسوله شده در نانوذرات PLA به طور بارزی در گردش طولانی مدت اوریدونین در خون، موثر است. بعد از تزریق وریدی نانوذره اوریدونین PLA-غلظت پایدار و بالای اوریدونین در کبد، ریه و طحال گزارش شد. در حالی که توزیع این دارو در قلب و کلیه ها، به مقدار قابل توجهی کاهش یافت.

#### کپسولاسیون پروتئین (BSA) در نانوذرات PLA

پلیمر قورباغه ای شکل مونو (۶-۲-آمینواتیل) آمینو-۶-داکسی- $\beta$ -(سیکلودگسترین PLA-)، برای کپسوله کردن موفق آلبومین سرم گاوی (bovine serum albumin, BSA) با روش امولسیون دوگانه و نانو ترسیب، تهیه شد. بازده کپسولاسیون بیشتر از  $71/6$  بود. نتایج نشان دادند که کوپلیمر جدید، میتواند به طور موثر BSA را بارگیری کرده و BSA بعد از رهاسازی از نانوذره پایدار باقی می ماند. کپسولاسیون موفق و تحویل پروتئینهای مربوط به بیماریهای گوناگون با این روش، امیدهای تازه ای را برای پروتئین درمانی، ایجاد می کند.

#### مشخصات رهاسازی

رهاسازی دارو از نانوذرات پلیمری به دلیل کاربردهای متصور شده در دارورسانی ممتد، یکی از مهمترین ویژگیهای فرمولاسیون دارو/پلیمر محسوب می شود. فاکتورهای گوناگونی بر سرعت رهاسازی داروهای گیرافاده را موثر است. ذرات بزرگتر نسبت به ذرات کوچکتر، رهاسازی اولیه انفجاری کمتر و رهاسازی ممتد طولانی تری دارند. علاوه بر این بارگیری زیاده دارو موجب انفجار بزرگتر و رهاسازی سریع تری میشود. برای مثال نانوذرات PLA حاوی ساوکسیپین  $16/7$ ٪، در مقایسه با نانوذرات حاوی ساوکسیپین  $7/1$ ٪ که محتوای خود را طی سه هفته آزاد میکند،  $90$ ٪ دارو را طی  $24$  ساعت رهاسازی میکند. به نظر می رسد که رهاسازی انفجاری اولیه به علت گیراندازی ضعیف دارو و یا جذب دارو در بیرون ذرات باشد. وقتی از پلیمرهایی استفاده میشود که با دارو پیوند می دهند مثل PLGA که حاوی گروههای COOH آزاد است و یا پروتئینها، رهاسازی انفجاری کمتر میشود و در برخی حالات حتی از بین میرود و رهاسازی دارو طولانی میشود. همچنین افزودن سایر پلیمرها به پلیمرهای پایه PLA میتواند برای رهاسازی کنترل شده دارو مورد استفاده قرار گیرد. مقدار رهاسازی دارو (پروژسترون)، از کوپلیمر PEG - PLA، با وزن مولکولی کوپلیمر، افزایش می یابد. حضور PEG در کوپلیمر، اندازه ذرات و تخریب پلیمرها را تحت تاثیر قرار می دهد. تاثیرات مشابهی با نانوذرات PLGA-mPEG بارگیری شده با سیس پلاتین مشاهده شد. این امکان وجود دارد که بتوان سرعت رهاسازی دارو را با تغییر مقدار PEG در کوپلیمر و وزن مولکولی پلیمرها، تغییر داد.



فرمولاسیون داروی ضد سرطان نانوذرات پاکلی تاکسل Ptxl-PLA، i: نانوترسیب Ptxl-PLA، ii: نانوترسیب

Ptxl-PLA پس از پوشش دادن PLA-PEG، iii: هم ترسیبی Ptxl-PLA و PLA-PEG، NPP= nanoprecipitation، CPP= co-precipitation

بحث و نتیجه گیری

نانوپلمری مثل PLA به عنوان ابزارهای دارورسانی جدید شناسایی شده و مثل سایر فناوری ها کانون تحقیقات عظیمی قرار گرفته است. این نانوذرات هم مثل سایر ابداعات حائز فواید و مضراتی خواهند بود. در بحث فوق به نمونه های موفق PLA در دارورسانی داروهای مختلف، اوریدونین، پروژسترون، تیرفوستین، ساوکسپین و پروتئین (BSA)، پرداخته شد. در اکثر موارد اصلاح سطح موجب بهتر شدن شرایط حمل می شود، اما همانگونه که در متن گفته شد اصلاح سطح داروی گلسیریزین با PEG چندان موثر نیست.

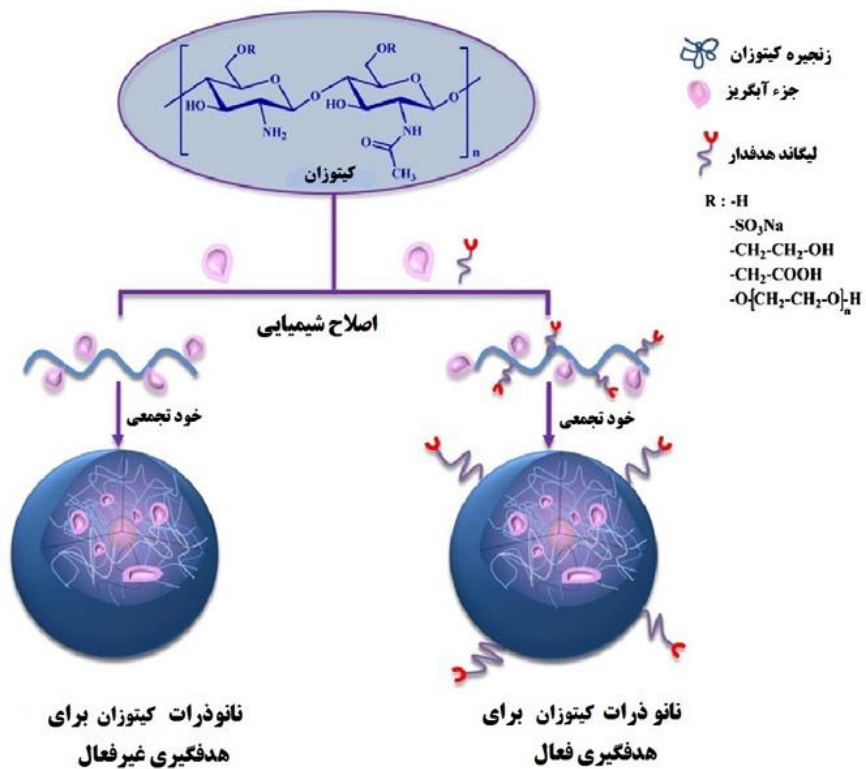
#### ۱۷-۱-۶ نانو پلیمرهای زیست تخریب پذیر - کیتوزان سیستمی دارو رسان

کیتوزان بدلیل ویژگیهای فیزیکوشیمیایی و بیولوژیکی بی نظیرش، انگیزه های بسیاری را برای توسعه سالم و موثر سیستم دارورسانی برانگیخته است. گروههای هیدروکسیل و آمین نوع اول واقع شده بر بدنه کیتوزان، اجازه اصلاح شیمیایی برای کنترل خواص فیزیکی را می دهد. وقتی که جزء آبگریز با مولکول کیتوزان مزدوج شود، ترکیب دوگانه دوست ایجادشده ممکن است نانوذرات خودتجمع تشکیل دهد که قادر به کپسوله کردن دارو و تحویل آن به ناحیه هدف، است. اتصال شیمیایی دارو به کیتوزان از طریق گروههای عاملی می تواند پیش داروهای سودمندی تولید کند. براساس آنچه که در ادامه خواهیم خواند از این پلیمر طبیعی در تحویل داروهای مختلف استفاده می شود.

مقدمه

کشف و توسعه یک داروی جدید شامل مراحل با چالش های عظیم، پرهزمت و پرهزینه است. مراحل توسعه هر داروی جدید به طور متوسط ۱۵ سال با قیمت تخمینی حدوداً ۸۰۲ میلیون دلار آمریکاست و این قیمت با سرعت سالیانه ۴,۷٪ بیش از ارزش تورم عمومی، افزایش می یابد. بیشتر داروها در فاز کلینیکی بدلیل نداشتن توانایی دستیابی به ناحیه عمل هدف، رد می شوند. مقدار عمده ای از داروهای استفاده شده در بافتها و اندامهای نرمال تخریب می شوند که اغلب منجر به اثرات جانبی شدیدی می شود. دستاورد موثر برای غلبه بر این مشکلات توسعه سیستمهای دارورسان هدفمند است که داروها یا عاملهای زیست فعال را

در ناحیه عمل مدنظر، آزاد می کنند. این امر می تواند اطمینان بیمار و بازده درمانی عاملهای درمانی را از طریق بهبود فارماکوستیک و توزیع زیستی، افزایش دهد. ایده توسعه دارویی که به طور گزینشی به سلولهای بیمار آسیب رساند بدون اینکه آسیبی به سلولهای سالم وارد کند، در تقریباً یک قرن پیش و توسط Paul Ehrlich پیشنهاد شد. او داروی فرضی اش را "گلوله جادویی" نامید. بنابراین در طی چندین دهه گذشته بسیاری از محققان توجه خود را به توسعه داروهای ایده ال که به طور اختصاصی ناحیه عمل را هدف قرار دهند، معطوف کردند. سیستم دارورسان هدفمند شامل سه جزء است: عامل درمانی، جزء هدفدار و سیستم حامل. گستره عظیمی از مواد مثل پلیمرهای طبیعی یا ساخته شده، لیپیدها، سورفاکتانتها و دندیرمها به عنوان حامل به کار گرفته شده اند. در میان آنها پلی ساکاریدها بدلیل ویژگیهای فیزیکی و بیولوژیکی برجسته شان، مورد توجه گسترده ای قرار گرفته اند. کیتوزان یک آمینو پلی ساکارید خطی ترکیبی از رابطهای به طور تصادفی پراکنده شده (۴→۱) واحدهای D- گلوکز آمین و N- استیل D- گلوکز آمین است. کیتوزان توسط داستیلاسیون کیتین ( پلی ساکارید طبیعی و فراوان موجود در اسکلت خارجی سخت پوستانی همچون خرچنگ و میگو)، تهیه می شود. این پلی ساکارید کاتیونی به دلیل دسترس پذیری فراوان، چسبندگی بی نظیر، خواص دارویی مناسب و دیگر خواص سودمند بیولوژیکی مثل زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، عدم سمیت و تحریک کم سیستم ایمنی، در موارد بیوپزشکی و داروی مورد توجه گسترده قرار گرفته است. خواص فیزیکوشیمیایی و بیولوژیکی کیتوزان به شدت توسط وزن مولکولی و درجه داستیلاسیون، تحت تاثیر قرار می گیرد. حضور گروههای عاملی واکنش پذیر در کیتوزان فرصتهای عظیمی برای اصلاح شیمیایی ایجاد می کند که طیف گسترده ای از مشتقات را نظیر N,N,N- تری متیل کیتوزان، کربوکسی الکیل کیتوزان، کیتوزان گوگرد دار شده، کیتوزانهای تعادل کننده اسید صفرا و کیتوزانهای با رابطهای سیکلودکسترین را در بر می گیرد. این مشتقات کیتوزان برای بهبود خواص ویژه کیتوزانهای طبیعی طراحی شده اند. برای مثال، گوگردار کردن کیتوزان به طور قابل توجهی ویژگیهای چسبندگی مخاطی آن را به دلیل تشکیل پیوندهای دی سولفیدی با گلیکوپروتئینهای مخاطی غنی از سیستئین، بهبود می بخشد. اصلاح شیمیایی کیتوزان آبدوستی آنها را آشکار می کند که خصلت مهمی برای تشکیل نانوذرات خود تجمع است و به طور ذاتی برای کاربردهای دارورسانی مناسب است. حفره های آبگریز می تواند به عنوان انبار یا میکرو محفظه برای مواد زیست فعال گوناگون عمل کنند. نانوذرات به دلیل ابعاد کوچکشان می توانند از طریق تزریق های درون وریدی برای دارورسانی هدفمند بکار گرفته شوند. اتصال اجزاء هدفدار به سطح نانوذرات بارگیری شده با دارو، می تواند بازده درمانی دارو را بهبود بخشد (شکل). کیتوزان به فراوانی به عنوان سیستم دارو رسان برای داروهای با وزن مولکولی کم، پپتیدها یا ژن، مورد استفاده قرار گرفته است.



پلیمر کیتوزان اصلاح شده با اجزاء آبگریز  
 مشتقات آبدوست کیتوزان در دارورسانی



| دارو                                                 | ساختار شیمیایی جزء آگرایز | بخش آگرایز               | ساختار شیمیایی کیتوزان (مشتقات) | کیتوزان (مشتقات)                             |
|------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|
| دکسورویسین                                           |                           | الونیک اسید              |                                 | کیتوزان                                      |
| ای پی رویسین                                         |                           | کلترویل                  |                                 |                                              |
| دکسورویسین<br>پاکلی ناکسل                            |                           | استاریک اسید             |                                 |                                              |
| پاکلی ناکسل                                          |                           | اکتالید                  |                                 | کیتوزان<br>سولفات دارنده                     |
| کامپوتسین                                            |                           | کولیک اسید               |                                 | کیتوزان<br>mPEG دارنده                       |
| همه ترانس<br>رتونیک اسیدها<br>کامپوتسین              |                           | گروه فتالیمیدو           |                                 |                                              |
| پاکلی ناکسل                                          |                           | لینولیک اسید             |                                 | کیتوزان - g - پلی<br>( $\beta$ - مالیک اسید) |
| پاکلی ناکسل                                          |                           | کلترویل                  |                                 | O - کربوکسی متیل<br>کیتوزان                  |
| دکسورویسین                                           |                           | لینولیک اسید             |                                 |                                              |
| پاکلی ناکسل<br>کامپوتسین<br>سیس پلاتین<br>دکسورویسین |                           | 5. $\beta$ - کولایک اسید |                                 | گلیکول کیتوزان                               |
| دکسورویسین                                           |                           | د اسی کولیک<br>اسید      |                                 |                                              |

#### روشهای ساخت نانوذرات کیتوزان

حداقل چهار روش برای تهیه نانوذرات کیتوزان وجود دارد: ژله ای شدن IONOTROPIC، میکرومولسیون، نفوذ حلال امولسیفه و کمپلکس پلی الکترولیت. ژله ای شدن IONOTROPIC براساس برهمکنش الکتروستاتیک بین گروههای آمینی کیتوزان و گروههای با بار منفی پلی آنیونی نظیر تری پلی فسفات (TPP) است. در این روش کیتوزان در اسید استیک در

حضور یا غیاب عامل تثبیت کننده، حل می شود. سپس پلی آنیون اضافه می شود و نانوذرات به تدریج با همزن مکانیکی تشکیل می شوند. در روش میکروامولسیون، یک سورفاکتانت در حلالی آلی نظیر- $n$  هگزان، حل می شود. سپس کیتوزان در محلول استیک اسید و گلو تارالدئید به مخلوط سورفاکتانت/ هگزان در شرایط همزدن پیوسته در دمای اتاق، اضافه می شود. کمپلکس پلی الکترولیت ((Polyelectrolyte complex (PEC یا پلی الکترولیت خودتجمع واژه ای برای بیان کمپلکسهای تشکیل شده توسط خودتجمعی پلیمرهای کاتیونی و DNA پلاسمید است. مکانیسم تشکیل PEC شامل خنثی سازی بار بین پلیمر کاتیونی و DNA منجر به افت آبدوستی جزء پلی الکترولیت خود تجمع می شود. در این روش نانوذرات به تدریج بعد از افزودن محلول DNA به محلول کیتوزان در استیک اسید در حین همزدن مکانیکی و یا در دمای اتاق، تشکیل می شوند.

#### اصلاح سطح در کیتوزان

##### نانوذرات PEG دار شده کیتوزان

مهندسی سطح نانوذرات کیتوزان با PEG توجه زیادی را به دلیل پتانسیل موثر در کاربردهای درمانی، به خود جلب کرده است. PEG دار کردن نانوذرات کیتوزان می تواند خواص فیزیکی آنها را افزایش داده و دوره گردش آنها در خون را از طریق کاهش حذف آنها از سیستم رتیکولاندوتلیال، طولانی تر کند. به علاوه اصلاح کیتوزان با PEG می تواند بار مثبت سطح ذرات را کاهش دهد. نانوذرات کیتوزان PEG دار شده به عنوان حامل برای مولکولهای دارویی کوچکی نظیر پاکلی تاکسل، کامپوتسن، متوترکسات و همه ترانس-رتینوئیک اسیدها بررسی شده است (شکل زیر). یافته شده که ذرات PEG دار شده کمتر از انواع فاقد PEG توسط سیستم رتیکولاندوتلیال، فاگوسیت می شوند. در جدول بالا چند نوع از کیتوزان های اصلاح سطح شده معرفی شده اند.

##### دارورسانی با کیتوزان

##### کپسولاسیون داروهای ضد هورمونی (گلیسیریزین)، در نانوذرات کیتوزان

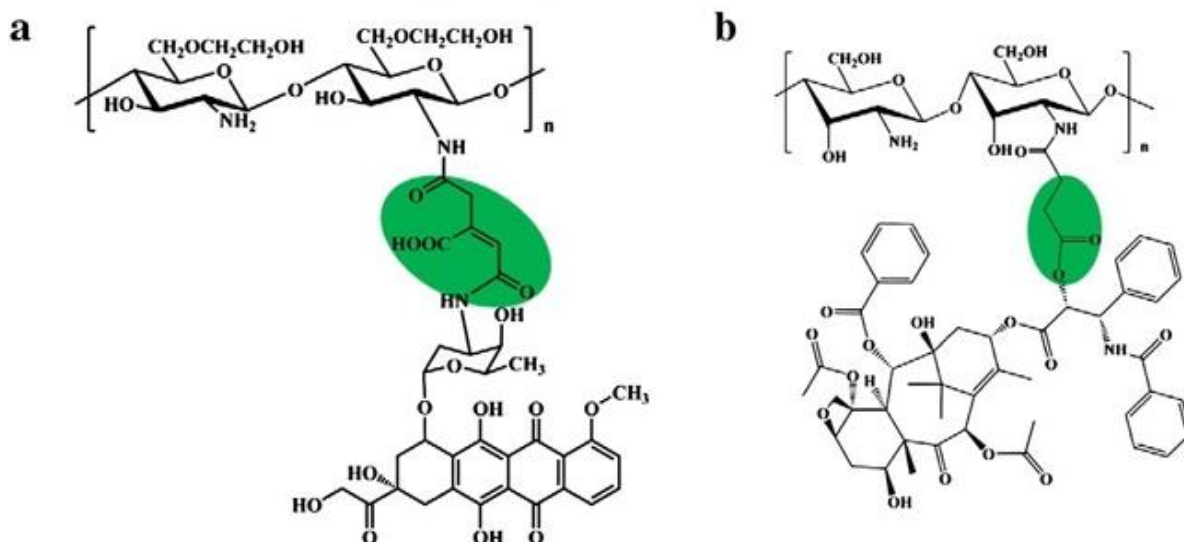
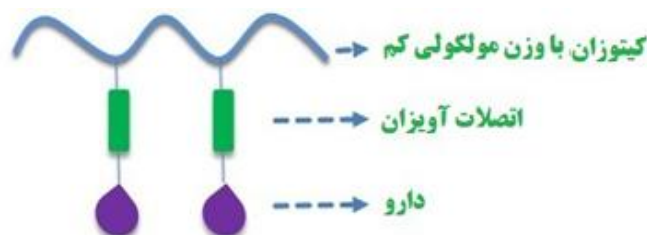
گلیسیریتیک اسید (Glycyrrhetic acid, GLA) به طور غیرمستقیم با ممانعت از تولید تری فسفوپریدین نوکلئوتید یا به صورت مستقیم با ممانعت از تولید پروژسترون، از متابولیسم پروژسترون جلوگیری می کند. گلیسیریتیک اسید تاثیرات درمانی همچون، ضد التهاب، ضد توموری و فعالیت ضد سمیت کبدی دارد. گلیسیریتیک اسید، واجد نقشی مهم در فعالیت بیولوژیکی تجویز دهانی گلاسرین است چون بعد از تجویز دهانی گلاسرین، تنها GLA در گردش خون آشکار می شود. نانوذرات کیتوزان ظرفیت بی نظیری برای همراهی با آمونوم گلاسرینات، دارند. اصلاح سطح با ساخت پلیمر کیتوزان همراه با آنیونهای تری فسفات و PEG، بدست می آید. این اصلاح سطح موجب کاهش بار مثبت و بازده کپسولاسیون شده و جذب به واسطه افزایش ابعاد ذره را، کاهش می دهد. بنابراین در این مورد خاص اصلاح سطح چندان موثر نیست. پروفایل رهاسازی آمونوم گلاسرینات از نانوذرات اثر انفجاری آشکاری دارد و یک فاز رهاسازی آهسته در ادامه آن اتفاق می افتد. نانوذره ممکن است جذب دهانی آمونوم گلاسرینات را بهبود بخشد.

##### کپسولاسیون انسولین در نانوذرات کیتوزان

انسولین به طور مستقیم توسط انتروسیتهها با تماس با روده کوچک و بزرگ درونی می شود و نگهداری دارو در نواحی جذبی با حاملهای چسبنده مخاطی، فاکتور همکاری محسوب می شود. اثر هیپوگلیسمی و سطح انسولین بیشتر از انسولینی است که از محلول انسولین و مخلوط فیزیکی انسولین دهانی و نانوذرات خالی، بدست می آید. به نظر می رسد که مکانیسم جذب انسولین، ترکیبی از درونی سازی انسولین از طریق ساختار وزیکولی در انتروسیتهها و جذب انسولین بارگیری شده با نانوذرات توسط سلولهای محیط کشت Peyer's است.

##### کپسولاسیون داروهای چشمی (سیکلواسپورین A) بر نانوذرات کیتوزان

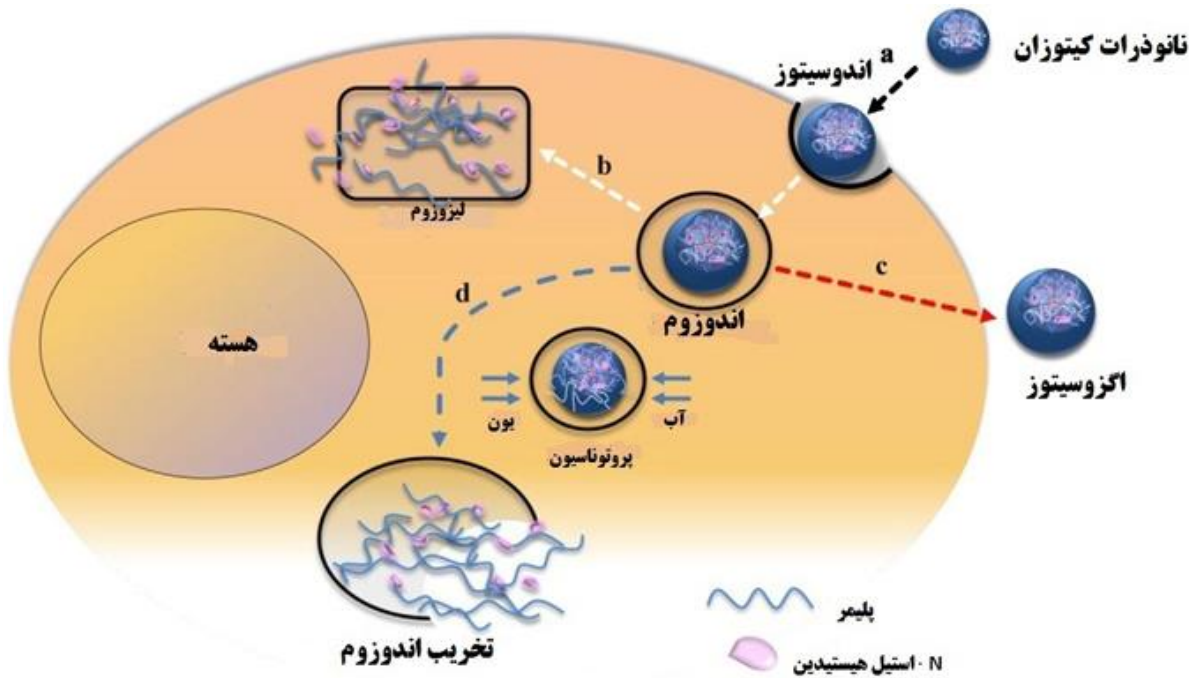
توانایی سیکلواسپورین A، (cyclosporin A, Cy A) در ممانعت کردن از فعالیت سلولهای T-شکل، در معالجه بیماریهایی مثل سندروم نفروتیک، بیماری سخت Crohn، سیروز صفراوی، آپلاستیک آنمی، آرتریت روماتیسمی، مایستینی گراویس (ضعف ماهیچه ها) و درماتومیوسیتیس، است. ملاحظات بیشتر در دهه اخیر این ذهنیت را تایید می کند که سرکوب ایمنی موضعی با Cy A برای معالجه بیماریهای چشمی موثر است. علارغم شواهدی که نشان می دهد نواحی هدف سیستمهای تحویل Cy A، برای درمان بیماریهای چشمی، قرنیه و ملتحمه چشم هستند اما تا به حال بررسی ها موفقیت آمیز نبوده است. نانوذرات کیتوزان بارگیری شده با Cy A به دلیل بار مثبت می توانند از نزدیک با سطوح قرنیه و ملتحمه با بر منفی، تماس برقرار کنند و بنابراین بدون لطمه زدن به ساختارهای درونی چشم و در معرض دارو قرار دادن سیستمک، تحویل به بافتهای بیرونی چشم افزایش می یابد. این امر به سطح بالای تاثیرگذاری دارو در بافتهای هدف کمک می کند.



شمایی از زوج کیتوزان-دارو. ساختار شیمیایی (a): زوج گلیکول کیتوزان-دکسورویسین و (b): زوج کیتوزان-پاکلی تاکسل.

جذب داروهای حمل شده با کیتوزان به سلولهای سرطانی

برای داروهای ضدسرطان که مولکولها را درون سلولها مورد هدف قرار می دهند، قبل از بروز اثرات بیولوژیکی، دارو می بایست به غشاء سلولی نفوذ کرده و از اندوزوم فرار کند. درمورد پاکلی تاکسل غلظت درون سلولی آن برای اثرات فارماکولوژی، حیاتی است. بنابراین تحویل کافی درون سلولی این داروها برای از بین بردن سرطان ضروری است. اخیرا زوج-N استیل هیستیدین-گلیکول کیتوزان (N-acetyl histidine conjugated glycol chitosan (NACHis-GC)، برای تحویل موثر درون سیتوپلاسمی پاکلی تاکسل، توسعه یافت. تحت شرایط اسیدی ملایم (مشابه آنچه در اندوزومها یافت می شود)، گروه ایمیدازول از NACHis پروتونه می شود. وقتی که نانوذرات به سلولها جذب می شوند، ممکن است موجب سرازیر شدن آب و یونها به اندوزوم شوند که موجب برهم خوردن غشاء اندوزومی می شود. در نتیجه نانوذرات واپاشیده می توانند پاکلی تاکسل کپسوله شده را درون سیتوزول آزاد کنند (شکل زیر).



شمایی از مدل متصور شده برای درونی سازی سلولی دارو و رهاسازی آن از نانوذرات NACHis-GC

بحث و نتیجه گیری

استفاده از پلیمرهایی مانند کیتوزان برای انتقال داروها به محل های مناسب در سیستم های بیولوژیک مورد توجه زیادی است. کیتوزان در طول زمان در سیستم های بیولوژیک تخریب می شود. میزان تخریب پذیری کیتوزان با کنترل مقدار استیل زدائی آن قابل کنترل است. این ویژگی باعث می شود داروها به طور کنترل شده در بدن آزاد شود و بنابراین اثر گذاری آن را افزایش می دهد. گروه های آزاد آمین که به کیتوزان بار مثبت می دهد برای انتقال دارو ضروری است. این بارهای مثبت باعث برهمکنش با بارهای منفی داروها، پلیمرها و مولکولهای زیست فعال، می شود. نانوذرات کیتوزان به دلیل ویژگی های منحصر به فرد آن برای انتقال انواع مختلفی از داروها مانند داروهای ضد هورمونی، انسولین و داروهای ضد سرطان استفاده شده اند.

#### ۱۸-۱-۶ نانوذرات و دارورسانی از طریق پوست

به منظور بهبود انتقال داروها از طریق پوست فناوری های متنوع شیمیایی و فیزیکی ابداع شده اند. یک نمونه از این فناوری ها بکارگیری نانوذرات در دارورسانی است. برای بهینه سازی دارورسانی می بایست ابتدا با فیزیولوژی پوست آشنا شد و روش هایی را که متناسب با سلول های این ساختار گسترده بر بدن است، استفاده نمود. با توجه به اندازه بسیار کوچک راه های ورود ترکیبات به پوست (کمتر از ۱۰ نانومتر)، برای تهیه فرمولاسیون های نانوذرات باید از ترکیباتی استفاده شود که بتوانند به ورود مواد به لایه های عمیق تر پوست کمک کنند. ترکیباتی مانند سورفاکتانت ها در فرمولاسیون نانوذرات به عنوان عاملی برای بهینه سازی جذب مواد از خلال پوست شناخته شده اند. به همین دلیل است که در ساختمان بیشتر نانوذراتی که قابلیت مصرف موضعی یافته اند (مانند نانوذرات لیپیدی و نانوذرات پلیمری)، از سورفاکتانت ها استفاده شده است.

مزایای دارورسانی موضعی از طریق پوست

پوست انسان تمام سطح بدن را می پوشاند و باعث ایجاد تماس بین محیط اطراف و بدن می شود. این سطح وسیع به راحتی قابل دسترسی است و در نتیجه به عنوان یک راه آسان و غیر تهاجمی برای دارورسانی انتخاب می شود. دارورسانی موضعی از سطح پوست نسبت به سایر راه ها مزایای زیادی دارد از جمله امکان استفاده از غلظت بالای دارو بر روی پوست، کاهش استفاده سیستمیک از دارو و به دنبال آن کاهش عوارض جانبی، امکان حضور طولانی مدت دارو بر سطح و کاهش دفعات مصرف به ویژه برای داروهایی با نیمه عمر کوتاه، آسان و بدون درد بودن مصرف و افزایش همراهی بیمار.

با وجود این مزایا پوست فقط توانسته است کمتر از ده داروی موجود را به روش سیستمی انتقال دهد. زیرا پوست انسان برای اغلب داروها نفوذناپذیر است. برای رفع این مشکل راهکارهای مختلفی استفاده می‌شود که در ادامه به آنها اشاره می‌گردد.

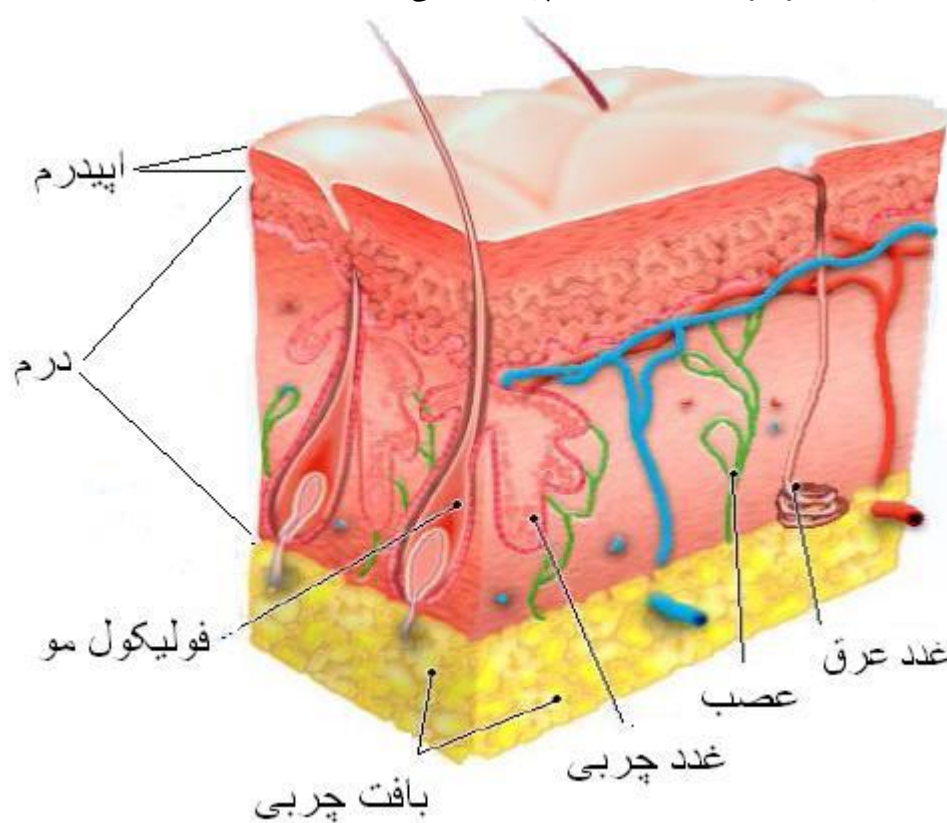
لایه های پوست

پوست از سه لایه اصلی تشکیل شده است: (شکل)

• اپیدرم غیر زنده یا لایه شاخی

سد اصلی نفوذ داروها که باعث محافظت پوست انسان در برابر خروج رطوبت و ورود ترکیبات سمی و میکروارگانیسم‌ها نیز می‌شود، لایه شاخی (horny layer) پوست است که ضخامتی حدود ۵-۸ میکرومتر دارد. این لایه از کورنئوسیت‌ها (corneocytes) در داخل ماتریکسی از لیپید بین سلولی تشکیل شده است. این ساختار را به دیواری آجری (که آجرها همان کورنئوسیت‌ها و سیمان آن لیپیدها هستند)، تشبیه می‌کنند. لایه شاخی میزان آب بسیار کمتری در مقایسه با لایه های زیرین پوست دارد.

اگرچه کورنئوسیت‌ها ۸۵٪ ساختار لایه شاخی را شامل می‌شوند اما ۱۵٪ دیگر یعنی لیپیدها از اهمیت بیشتری برخوردارند و نقش سد را در برابر ورود مواد به ویژه ترکیبات آبدوست به پوست ایفا می‌نمایند.



ساختار پوست و لایه های آن

• اپیدرم زنده

در زیر لایه شاخی، لایه اپیدرم (با ضخامت ۱۰۰-۵۰ میکرومتر) قرار می‌گیرد. این لایه از سلول‌های کراتینوسیتی (keratinocytes) تشکیل شده است. سلول‌های این لایه هرچه به سطح پوست حرکت کنند ویژگی‌های سلولهای لایه شاخی را بدست می‌آورند.

• درم



در زیر اپیدرم لایه درم با ضخامت ۱-۲ میلی متر قرار دارد. در این لایه از پوست عروق خونی، اعصاب، غدد عرق و فولیکول های مو موجود هستند که در انتقال موادی نظیر داروها و مواد مغذی به داخل خون و بافت های زیرین پوست دخیل می باشند.

ویژگی های ذرات مناسب برای عبور از پوست

داروهای بکار برده شده روی پوست به دو منظور استفاده می شوند: گاه هدف، درمان موضعی بیماری های پوستی است که در این مورد باید دارو بر سطوح خارجی پوست نفوذ کند تا به محل اثر خود برسد. در چنین حالتی جذب سیستمی ناچیز و یا صفر است. در مقابل برخی مواقع هدف، رسیدن دارو به جریان خون است. برای این منظور دارو باید به درم برسد تا از این طریق به عروق خونی راه یابد.

برای عبور از پوست، ترکیبات باید وزنی حدود ۰٫۶ کیلودالتون، حلالیت مناسب در روغن و آب و غلظت بالا داشته باشند. ضریب توزیع ترکیبات نیز باید بین ۱ تا ۳ باشد تا بهترین نفوذ را در داخل پوست نشان دهند.

مکانیسم های عبور ذرات از پوست

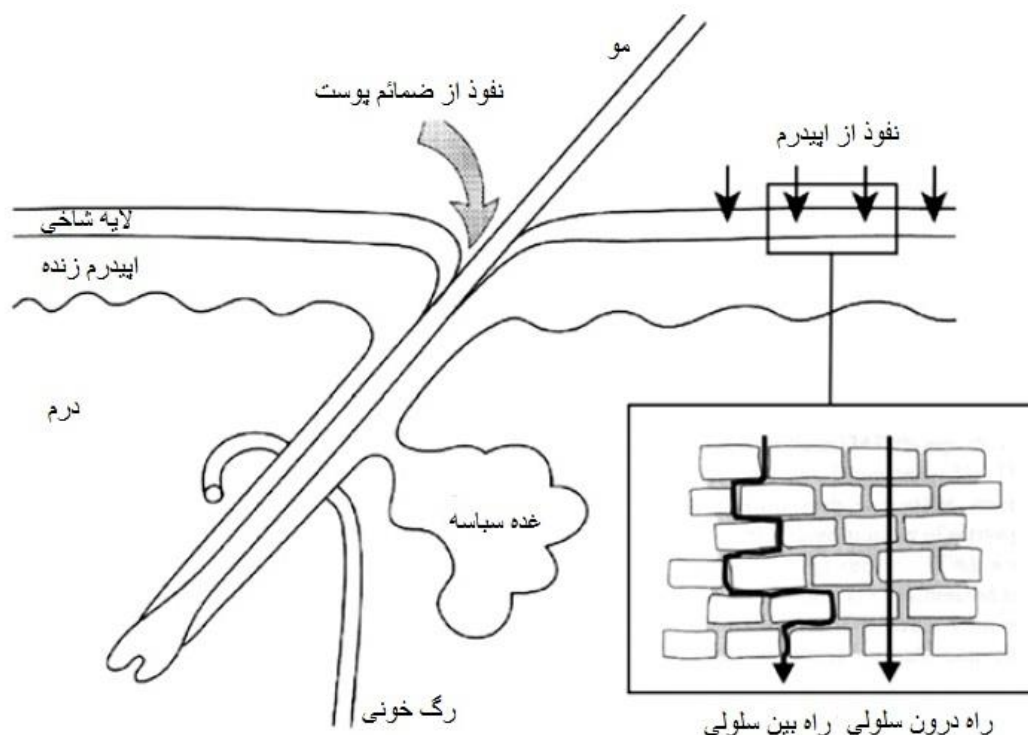
در شرایط طبیعی سه راه برای جذب مواد از پوست وجود دارد:

از درون سلول ها (transcellular)

از بین سلول ها ((intercellular (paracellular))

و از خلال ضمایم پوست (transappendageal) (شکل زیر)

راه عبور از خلال ضمایم شامل انتقال دارو از غدد عرقی (sweat glands) و یا فولیکول های مو و غدد سباسه است. به این راه ها مسیرهای انحرافی یا میانبر (shunt) نیز می گویند زیرا دیگر نیازی به عبور از مسیرهای معمولی پوست نیست. البته مسیرهای ضمایم پوست چندان اهمیتی ندارند زیرا حدود ۰٫۱٪ کل سطح پوست را شامل می شوند. در نتیجه، عبور اغلب ترکیبات از مسیرهای سلولی انجام می پذیرد. راه عمده نفوذ، از طریق روش intercellular است. از این رو روش های بهبود دارورسانی نیز بیشتر بر این روش انتقال متکی هستند.



راه های عبور ذرات از پوست

راهکارهای غلبه بر سد پوست

در طی سال‌های گذشته محققان راهکارهای متعددی را برای بهبود عبور داروها از پوست ارائه نموده اند:

• روش های فیزیکی

**Iontophoresis**: شامل استفاده از جریان ضعیف درون یک الکتروود است که در تماس با پوست قرار دارد و موجب

بهبود نفوذ داروها و کاهش مقاومت پوست می‌شود.

**Electroporation**: شامل ایمپالس های الکتریکی با ولتاژ بالا است که در زمان کوتاهی بر پوست وارد شده و موجب

ایجاد سوراخ های موقتی بر سطح پوست می‌گردد.

**Sonophoresis**: به معنای استفاده از انرژی فراصوت با فرکانس پایین برای تخریب موقت لایه ی چربی در پوست و ایجاد

سوراخ های مایی برای عبور بهتر داروها است.

**Micro-needles array**: شامل از دست دادن موقتی سختی پوست تا زمانی است که خود پوست به طور طبیعی دوباره

بازیابی و ترمیم شود.

• روش های شیمیایی

افزایش آبرسانی به پوست با استفاده از فرمولاسیون هایی مانند پمادها که مانع از دست رفتن آب از سطح پوست می‌شوند،

یک نمونه از روش های شیمیایی برای بهبود دارورسانی به پوست است. نمونه ای دیگر استفاده از بهبوددهنده ها (enhancers)

می‌باشد که شامل ترکیباتی نظیر آزون ها، الکل ها و اسیدهای چرب هستند و با کمک به تغییر ساختار پروتئینی غشا و یا افزایش

انحلال دارو در پوست، موجب افزایش دارورسانی می‌گردند. مهم ترین عیب بهبوددهنده ها آن است که اغلب آنها موجب

تحریک و ایجاد حساسیت در پوست و نیز آسیب به عملکرد طبیعی آن در طولانی مدت می‌شوند.

سیستم های دارورسانی نوین

با کمک حامل های نانو می‌توان پایداری و بارگیری دارو را افزایش داد و امکان استفاده از داروهای آبدوست و آبگریز را

فراهم کرد.

انواع نانوذرات بکار رفته در انتقال داروها از طریق پوست

نانوذرات لیپیدی جامد (Solid lipid nanoparticles, SLNs)

ویژگی های اصلی این ساختارها پایداری فیزیکی، حفاظت داروی بارگیری شده از تخریب، هدف‌درمانی برای سلول های

خاص و زیست تخریب پذیر بودن آنها است.

روش های ساخت این ذرات متفاوت است و شامل هموژنایز کردن داغ و سرد، میکروامولسیون، تبخیر حلال، امولسیون

دو گانه و چند روش کمتر رایج دیگر می‌باشد که در مقالات دیگر به آنها اشاره شده است.

در بسیاری از مقالات از این ساختارها برای بارگیری داروهای نظیر کلوتریمازول، ایزوترتینوئین، کورتون ها و ... استفاده

شده است و نتایج حاصل در مجموع نشان دهنده ی افزایش حضور دارو در موضع، کاهش دفعات مصرف، کاهش عوارض جانبی

نظیر التهاب و آزادسازی کنترل شده ی دارو می‌باشد.

با وجود آنکه SLN ها توانایی بارگیری دارو را دارند اما محدودیتهایی نیز برای ورود به بازار دارویی خواهند داشت از جمله:

• محدودیت بارگیری دارو با توجه به محدودیت انحلال دارو در لیپید جامد

• بیرون راندن دارو بر اثر تبدیل لیپید به فرم پایدار آن

• غلظت کم ذرات در پراکندگی های مایی (از ۱ تا حداکثر ۳۰ درصد)

برای غلبه بر این محدودیت ها از حامل های جدیدی به نام NLC استفاده شد.

## حامل‌های لیپیدی با ساختار نانو (Nanostructured lipid carriers, NLCs)

تفاوت این ساختارها با SLN در آن است که احتمال کریستاله شدن این ذرات کمتر از SLN می‌باشد در نتیجه، یکی از معایب بزرگ ذکر شده برای SLN توسط NLC مرتفع گردیده است. مفهوم NLC با کمک تبدیل لیپید به نانو ذره و مفهوم SLN با تبدیل شدن لیپید مایع موجود در امولسیون روغن در آب به لیپید جامد شکل می‌گیرد. در NLC از مخلوط لیپید مایع و جامد استفاده می‌شود. آزادسازی دارو از ساختارهای NLC توسط انتشار یا تخریب لیپید در بدن انجام می‌پذیرد. در مقالات

پیشین

به انواع شکل‌های SLN اشاره شد که شامل سه مدل زیر است:

الف) ماتریکس همگن (homogeneous matrix) که اغلب توسط روش هموژنایز سرد ایجاد می‌شود.

ب) پوسته‌ی غنی از دارو (drug-enriched shell) که توسط روش هموژنایز داغ ایجاد می‌گردد.

ج) هسته‌ی غنی از دارو (drug-enriched core) نیز هنگامی ایجاد می‌شود که غلظت ماده‌ی مورد نظر (دارو) بالا و به نقطه‌ی اشباع نزدیک باشد. در این حالت در هنگام تبخیر حلال میزان محلولیت ماده کم شده و در مرکز ذره تجمع می‌یابد.

NLC نیز سه مدل ساختاری دارد:

الف) مدل کریستال ناقص (imperfect crystal model): این مدل هنگامی که لیپیدهای جامد با تعداد کمی از روغن

های مایع همراه می‌شوند، به دست می‌آید.

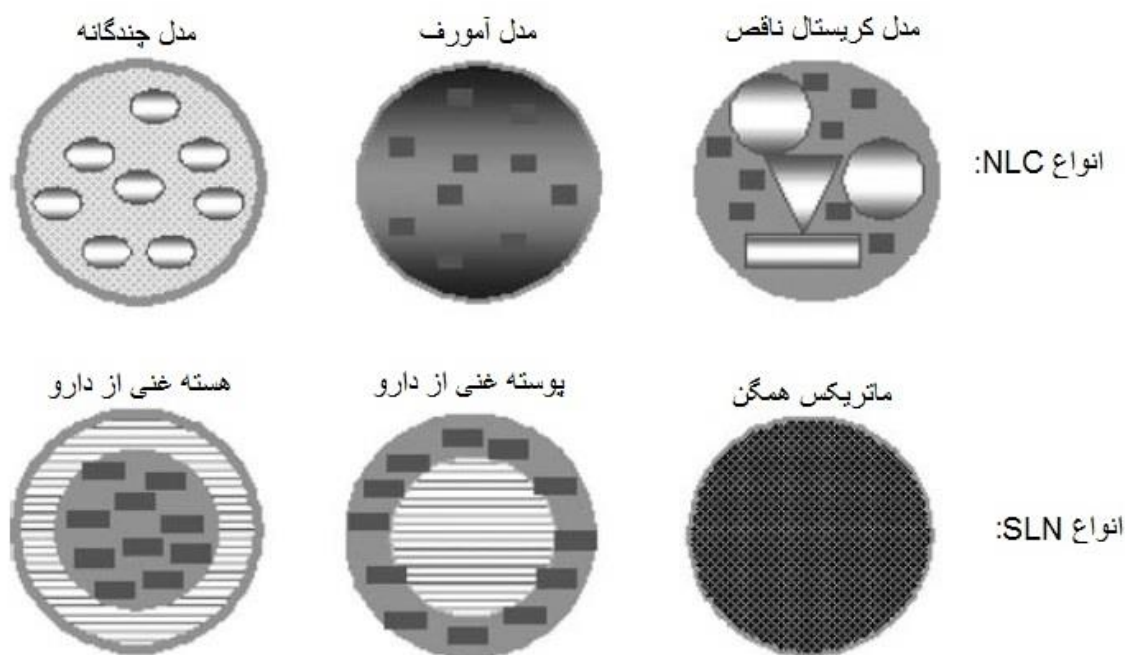
ب) مدل آمورف (amorphous model): این مدل نیز هنگامی که از لیپیدهای خاص مانند ایزوپروپیل میریستات

(isopropylmyristate) استفاده شود حاصل می‌گردد زیرا این نوع لیپیدها نمی‌توانند بعد از هموژنایز و خنک شدن مجدداً به

ساختار کریستالی تبدیل شوند.

ج) مدل چندگانه (multiple model): این مدل نیز هنگامی ایجاد می‌شود که مخلوط لیپیدهای مایع و جامد به صورتی

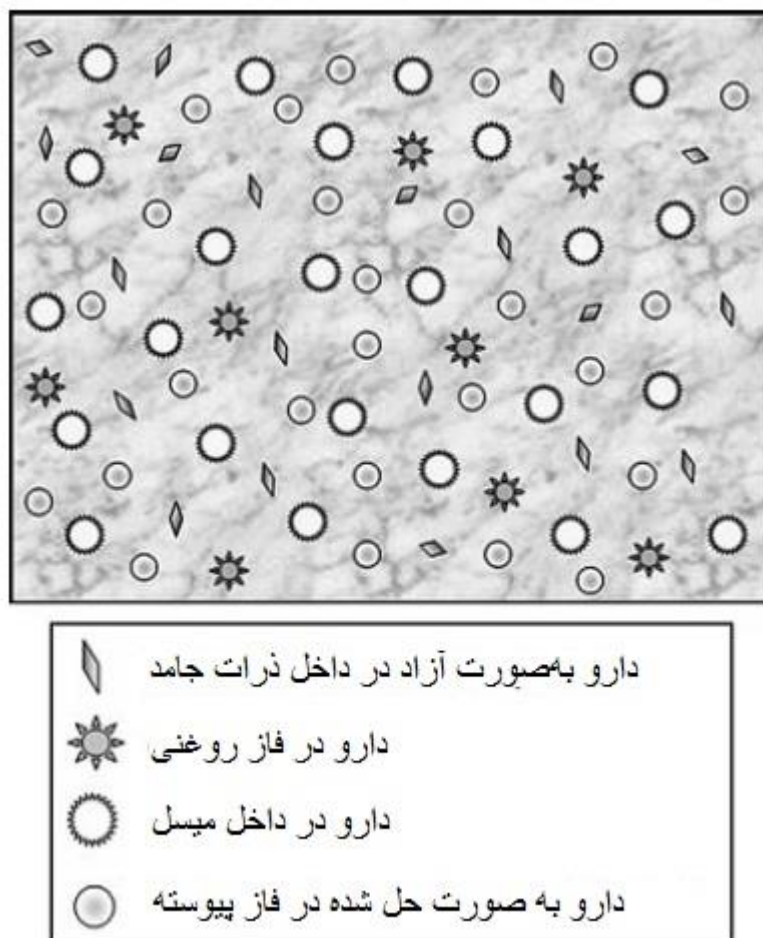
است که میزان محلولیت لیپید جامد افزایش می‌یابد. از این ساختار برای بارگیری چندگانه داروها استفاده می‌شود.



انواع مدل‌های بارگیری دارو در NLC و SLN از منبع

## نانوذرات میسلی (Micellar nanoparticles, MNP)

در یک توضیح کلی، MNP یک نانوامولسیون چندفازی است. در یک سیستم MNP پنج ترکیب پایه وجود دارد: ماده‌ی دارویی حلال پایدارکننده روغن و محیط مایی. هنگامی که این ترکیبات با هم مخلوط شوند ماده‌ی فعال دارویی در یک یا چند قسمت می‌تواند قرار گیرد: ذرات جامد، داخل میسل، در فاز روغنی و حل شده در محیط مایی یا حلال (شکل زیر).



انواع محل های قرارگیری دارو در داخل میسل ها

این ساختارها هم داروهای محلول در آب و هم داروهای کم محلول را بارگیری می‌کنند. بسته به ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی دارو و دوز مورد نیاز، تا حدود ۲۰ درصد بارگیری توسط این ساختارها گزارش شده است. حلال رایج در تهیه‌ی MNP اتانول است، گرچه از حلال‌های دیگری نظیر پروپیلن گلیکول، پلی اتیلن گلیکول‌های با وزن کم و متیل پیرولیدینون نیز استفاده می‌شود. فاز روغنی در حقیقت فاز داخلی امولسیون است که بسته به نوع دارو می‌توان از این فاز نیز برای افزایش انحلال دارو استفاده نمود. فاز مایی نیز معمولاً آب یا بافر با pH معین است. جدول زیر به برخی از داروهایی که با کمک فرمولاسیون MNP تهیه شده‌اند، اشاره می‌کند. ترکیبی با نام تجاری Estrasorb که حاوی داروی استرادیول است یک نمونه تجاری شده از میسل‌های حاوی دارو است که برای هورمون‌درمانی از آن استفاده می‌شود. این فرمولاسیون موجب آزادسازی تدریجی دارو در بدن شده و در مقایسه با فرمولاسیون‌هایی نظیر ژل و قرص خوراکی استرادیول نیمه عمر طولانی‌تری دارد.

برخی از داروهای بارگیری شده در ساختار میسل ها و فاز تحقیقاتی آنها

| دارو         | فاز بالینی                          | نتایج                                                   |
|--------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Testosterone | فاز ۱                               | غلظت وابسته به دوز در خون                               |
| Nicotine     | فاز پیش بالینی استفاده شده در خرگوش | شروع اثر سریع، طول اثر متوسط برای درمان علائم ترک سیگار |
| Oxybutynin   | فاز پیش بالینی استفاده شده در خرگوش | امکان استفاده ی یک بار در روز از دارو                   |
| Clonidine    | فاز پیش بالینی استفاده شده در خرگوش | امکان استفاده ی یک بار در روز از دارو                   |
| Raloxifene   | برون تن                             | افزایش ورود دارو به بدن                                 |

#### نانوذرات پلیمری

کاربرد این دسته از نانوذرات به اندازه ی نانوذرات لیپیدی مانند SLN و NLC نیست. پلیمرهای طبیعی مانند پروتئین ها و پلی ساکاریدها نیز چندان برای ساخت مورد توجه نیستند زیرا برای خلوص آنها مشکلاتی وجود دارد. به علاوه برای ساخت نانوذرات پلیمری گاه از فرآیندهایی استفاده می شود که باعث تخریب دارو می گردد.

اغلب پلیمرهای بکار رفته سنتزی هستند و بیشتر از polyalkylcyanoacrylates، poly(glycolic acid)، poly(lactic acid) یا کوپلیمرهای آنها مثل (poly lactide-co-glycolide) استفاده می شود. با کمک این ساختارها می توان دارو را به عنوان یک مخزن در داخل نانوذرات پلیمری نگهداری کرد و از آنها برای انتقال دارو استفاده نمود.

یک نمونه ی استفاده ی پوستی از نانوذرات پلیمری تولید کرم های ضد آفتاب با این فناوری است. اکتیل متوکسی سینامات (octyl methoxycinnamate, OMC) با کمک پلیمرهایی نظیر سلولز استات فتالات و پلی کاپرولاکتون به صورت نانوذرات درمی آید و موجب افزایش میزان ماندگاری و اثرگذاری ضد آفتاب می گردد.

در تحقیقی دیگر با کمک نانوذرات پلیمری حاوی پلیمر polycaprolactone-poly ethyleneglycol و داروی ماینوکسیدیل مقدار غلظت بافتی به میزان ۱٫۵ برابر افزایش یافته است. ساختارهای دیگری از نانوذرات مانند لیپوزوم ها نیز در حال تحقیق برای بارگیری داروها به منظور دارورسانی به پوست هستند.

#### عبور نانوذرات از پوست

در بسیاری از تحقیقات نشان داده شده است که ذراتی در حد ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانومتر قابلیت عبور از پوست را ندارند. با توجه به آنکه اندازه ی منافذ پوست برای عبور بسیار کوچکتر است (در حدود ۱۰ نانومتر) در نتیجه باید به فکر عوامل دیگری برای بهبود عبور نانوذرات به داخل پوست باشیم. البته ذرات یاد شده توانایی جذب از راه ضمام پوستی نظیر فولیکول های مو را دارند. یکی از این عوامل سورفاکتانت های استفاده شده در فرمولاسیون های نانوذرات مثل میسل ها است. سورفاکتانت ها می توانند به عنوان بهبود دهنده عمل کرده و باعث افزایش نفوذ داروها به داخل پوست شوند. به علاوه روشی دیگر برای عبور ذرات از سد پوست، میزان آب موجود در فرمولاسیون ها است که موجب ایجاد یک گرادیان آب از خلال لایه شاخی و ورود ذرات به لایه های بعدی پوست می گردد.

#### بحث و نتیجه گیری

موفقیت یک فرمولاسیون جدید بستگی به میزان انتقال دارو به بافت هدف مورد نظر به همراه عوارض کم و سهولت مصرف برای بیمار دارد. مصرف موضعی داروها دارای مزیت های زیادی نظیر کنترل آزادسازی دارو، همکاری بیشتر بیمار و سطح



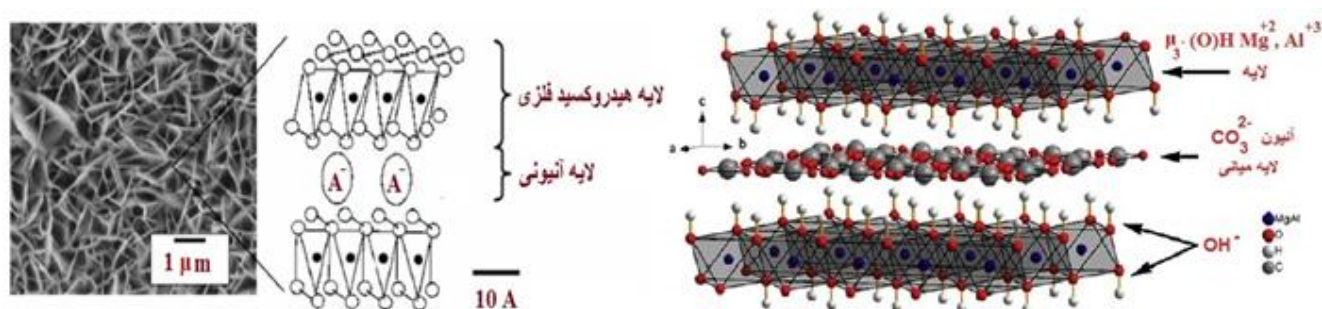
جذب بالا است. البته انتقال پوستی دارو نیازمند توجهات خاص به طبیعت و عملکرد محل اثر می‌باشد. باید به خاطر داشت که عملکرد اصلی پوست محافظت در برابر ورود مواد بیگانه است. در نتیجه ورود نانوذرات به پوست نیز مشکل خواهد بود. اما با بهینه سازی فرمولاسیون های نانوذرات می توان باعث انتقال آنها به پوست و دارورسانی مناسب به بافت ها شد.

## ۶-۱۹ لایه هیدروکسیدهای مضاعف و کاربرد در دارورسانی

ترکیب مواد لایه ای دوبعدی و تکنیک میان لایه سازی دوران تازه ای در توسعه نانو هیبریدها ایجاد کرده است. لایه هیدروکسیدهای مضاعف، (Layered double hydroxides = LDH) موادی معدنی و ساخته شده با بار مثبت و از لایه هایی از نوع brucite (بروسیتها: مواد معدنی شامل هیدروکسید منیزیم آبدار و به رنگهای سفید، خاکستری و سبزرنگ) و مخلوط هیدروکسیدهای فلزی، تشکیل می شوند. چون بیشتر بیو مولکولها دارای بار منفی هستند، می توانند در فواصل LDHs قرار بگیرند. انواعی از داروها نیز میتوانند با LDHs به منظور رهایش کنترل شد، حمل شوند.

### مقدمه

نانو کومپوزیت های آلی - معدنی یکی از زمینه های امیدوار کننده تحقیقاتی در شیمی مواد است. اخیرا لایه آلی هیدروکسید مضاعف، به عنوان موضوعی مهم در حوزه نانو کومپوزیت های آلی - معدنی، شیمیدانها را مجذوب خواص بی نظیرش کرده است. هیدروکسیدهای مضاعف لایه ای LDHs، که به شنهای آنیونی نیز مشهوراند، نوعی جامد لایه ای میهمان-میزبان با فرمول کلی  $M(II)_{1-x}M(III)_x(OH)_2(A^n)^- \times yH_2O$  هستند که (M(II)، و: M(III) کاتیون ۲ و ۳ ظرفیتی،  $A^n^-$  آنیون میان لایه ای، n: بار یون میان لایه و x, y ثابتهای جزئی، هستند (شکل). طیف وسیعی از LDH ها با تغییر کاتیونهای  $M^{2+}$  و  $M^{3+}$  و آنیونهای  $A^-$  به دست می آیند که از میان آنها، برخی زیست سازگار خواهند بود. به دلیل خصلت میان لایه سازی در LDH ها، بیومولکولها و ترکیبات آنیونی سودمند مثل DNA، آمینواسید، حشره کشها، تنظیم کننده های رشد گیاهان و داروها در میان LDH قرار گرفته اند. مخصوصا به دلیل ویژگیهای برجسته ای چون افزایش خصلت انحلال، افزایش پایداری دمایی و سرعت رهاسازی کنترل شده، توجه زیادی به هیبرید LDH دارو شده است. گروه آمورگی، دیکلوفناک میان لایه سازی شده در-Mg LDHs و مراحل رهاسازی آن را بررسی کردند. مقدار رهایش دیکلوفناک در بافر فسفات در pH 7.4، بعد از ۱۰ ساعت کمتر از ۷۰٪ بود. آنالیز سنتیکی اهمیت تراوش از طریق ذره را در رهایش کنترل شده دارو نشان می دهد. گروه وی آی ناپاروکسین را در Mg-Al-LDHs لایه سازی کرده و خصلت گرمایی و پتانسیل ذخیره سازی آن را، بررسی کردند.



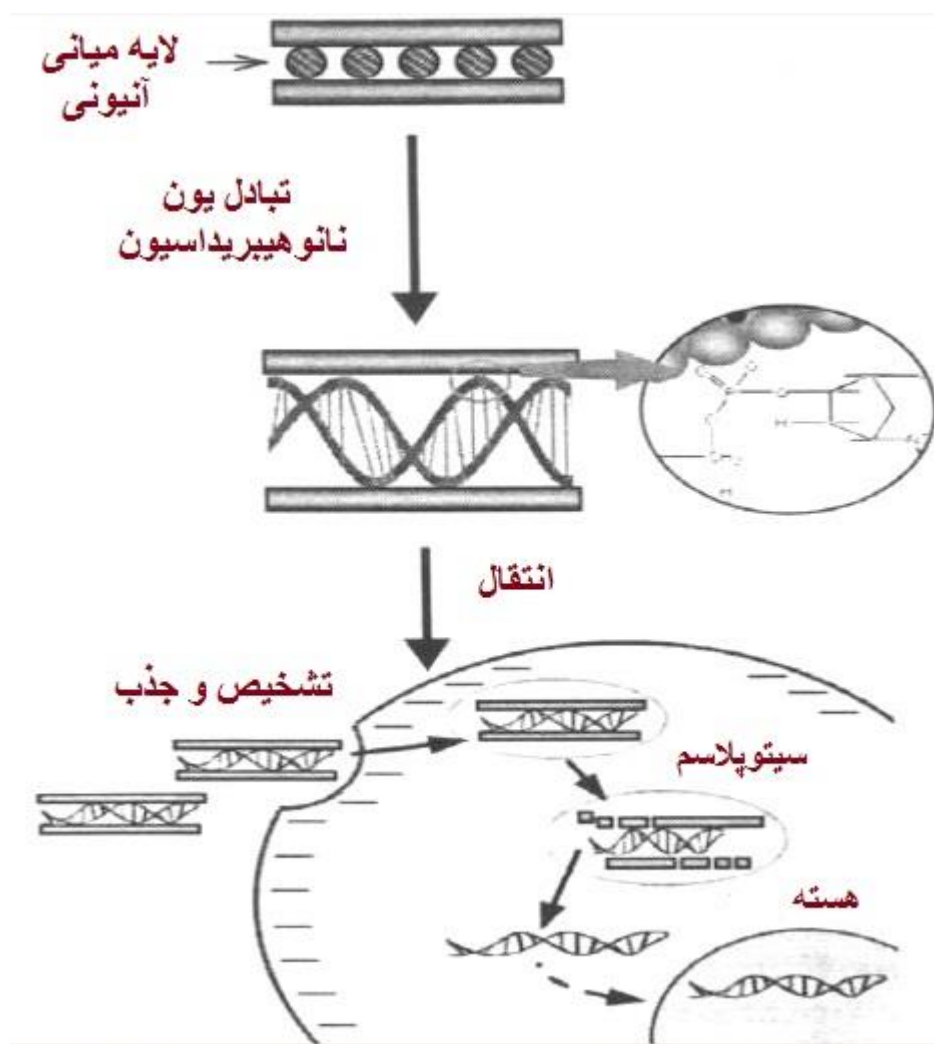
شمایی از ساختار LDH، لایه های فلزی در بالا و پایین لایه آنیونی که در وسط قرار گرفته و مدل سه بعدی از

LDH (راست)

نحوه بارگیری مواد میانی و چگونگی انتقال آنها به بدن

دارو با روشهای تبادل یون یا ترسیب در بین لایه هیدروکسید قرار می گیرد. LDH ها به عنوان ناقلهای معدنی محلول برای ژنها، DNA و دارو عمل می کنند. LDH ها هدفدار تهیه شده و کاربردهای وسیعی در اهداف کاتالیتیکی و بیوفارماکوتیکال دارند. از دیدگاه فارماکوتیکال توجه زیادی به LDH ها شده و آنها به عنوان عاملهای ضد اسید در فرمولهای تجاری کاربرد دارند. علاوه براین هیبریدهای LDH با داروهای ضد التهاب، آنتی بیوتیک، ضد فشارخون و ضد سرطان، به عنوان وسیله ای با

ویژگی رهایش کنترل شده دارو از طریق موضعی، روده ای یا از طریق تزریق درون رگی یا ماهیچه ای مورد بررسی قرار گرفته است. به طور کلی مکانیسم رهاسازی هم از طریق تعویض یون در محیط اصلی یا با انحلال در محیط اسیدی رخ می دهد LDH. می تواند از میان غشاء مخاطی روده گذشته و وارد جریان خون شود. سپس هیبرید می تواند بدون مزاحمت برهمکنش های تدافعی الکتروستاتیکی که می تواند برای مولکول آنیونی تنها ایجاد شود، با عبور از غشاء سلولی با بار منفی، وارد سلول شود. درون سلول، LDH توسط لیزوزومها، تخریب شده و رهاسازی رخ می دهد (شکل). مواد تشکیل دهنده LDH در محیط اسیدی ناپایدارند و بنابراین برای مدت طولانی نمی توانند در معده دوام داشته باشند. ولی پوشش مناسب و رهاسازی آهسته دارو به درون روده کوچک می تواند موجب تحویل موثر به درون سلولها شود. در مسیر روده ای به علت اسیدی بودن سیال معده ( $\text{pH}=2,1$ )، تخریب LDH حیاتی است و استفاده از پوششی برای دست یابی به رهایش کنترل شده در روده لازم است. از سوی دیگر انحلال LDHها در لیزوزوم با ( $\text{pH} = 5,0-7,4$ ) مکانیسم رهاسازی در روش تزریق، برای تحویل درون سلولی DNA و داروهای ضدسرطان است. این مثالها بیان می کنند که تخریب LDH فاکتوری کلیدی در بهینه کردن عملکرد آن در سرعت رهاسازی و انحلال پذیری، به عنوان ابزار دارورسانی تلقی می شود.

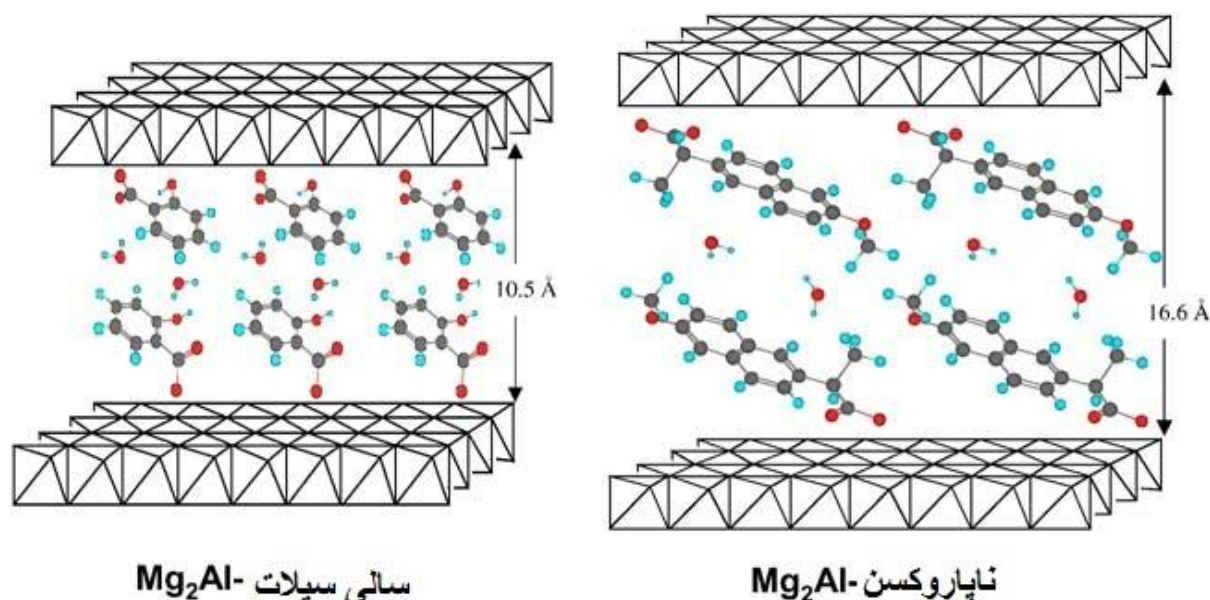


مکانیسم انتقال نانوهیبرید bio LDH به سلول

دارورسانی کنترل شده با استفاده از LDH ها

افزودن LDH به محلولی آبی داروی هدف در دمای اتاق، منجر به قرارگیری دارو بین صفحات میزبان می شود LDH. ها خاصیت ضد اسیدی و ضد پپسینی داشته و قادرند برای پذیرش مولکولهای جدید به ابعادی بیش از  $20\text{\AA}$ ، متورم شوند. محصولات ضداسیدی انحصاری مثل TALCID<sup>TM</sup> و ALTACITE<sup>TM</sup> حاوی LDH،  $[\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}]\text{CO}_3$  هستند.

داروهای نام آشنای دیکلوفناک ((Diclofenac(DIC)، ایبuprofen، ناپروکسن، جم فیروزیل، ۲- پروپیل پنتانوئیک اسید، ۴- بی فنیل استیک اسید و تولفنامیک اسید، به طور برگشت پذیر درون LDH لایه سازی شدند. تعدادی از عاملهای ضدالتهابی قلبی عروقی که کربوکسیلیک اسید یا مشتقات آن هستند نیز میتوانند به منظور رهاسازی کنترل شده، در LDH لایه سازی شوند. علاوه بر وجود پتانسیل اینگونه مواد در دارورسانی به بدن، با انتخاب یونهای فلزی در لایه های میزبان (LDH)، امکان کنترل مکان رهاسازی و پروفایل فارماکوستتیک نیز وجود خواهد داشت. پایداری در pH نیز با انتخاب لایه های فلزی، که از برهمکنشهای مولکولی ممانعت می کنند، قابل کنترل است. میان لایه سازی کردن در هیدروتالسیت (hydrotalcite(HTlc) رهاسازی DIC را تغییر می دهد. ناحیه درون لایه ای این ماتریکس می تواند میکرو رگی در نظر گرفته شود که دارو در آن ذخیره شده و توسط مراحل حذف لایه ها در نتیجه یونهای موجود در روده کوچک، رها می شود. رهاسازی DIC به تراوش از میان ذره و نه به غلظت دارو، بستگی دارد. مطالعات آزمایشگاهی نشان می دهد که دارو با از بین رفتن لایه سازها، رها شده و با یونهای موجود در محیط تعویض می شود. در pH=۵٫۷، رهایش دارو از HTlc-DIC آهسته تر از رهایش از مخلوط فیزیکی است و بعد از ۹ ساعت کامل می شود. آنالیزهای سنتیکی نشان دهنده اهمیت نفوذ از ذرات در سرعت رهاسازی کنترل شده دارو است. در نتیجه میان لایه سازی معکوس تعدادی از عاملهای ضد التهابی قلبی عروقی در LDH ها، می تواند منجر به سیستم دارورسان قابل تنظیم جدید شود.



شمایی از موقعیت های ممکن برای سالی سیلات و ناپاروکسن در فضای بین لایه ای  $Mg_2Al$  هیدروتالسیت

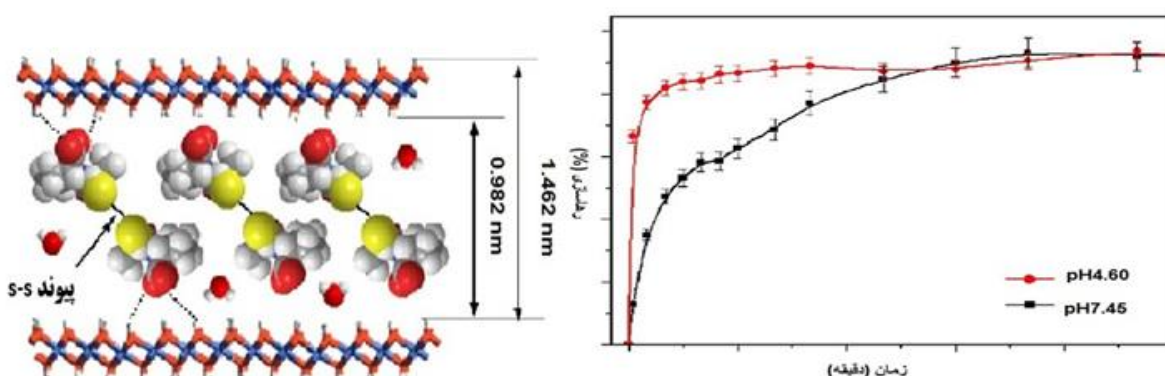
دارو درمانی سرطان با استفاده از LDH ها

مشتقات فولیک اسید (فولیک اسید و متوترکسات (methotrexate(MTX)، با روش تعویض یون با LDH هیبرید شدند. در درمان سرطان های مختلف رایج است. از معایب آن نیمه عمر بسیار کوتاه در پلاسما است و لذا با تجویز دوزهای زیاد همراه است که منجر به ایجاد مقاومتهای دارویی و سمیت در سلولهای طبیعی در حال تکثیر می شود. میان لایه سازی MTX درون LDH، MTX را از تخریب در حین انتقال محافظت می کند. احتمالاً LDH نفوذپذیری MTX از طریق سد سلولی را تحت تاثیر قرار می دهد. تفرق پرتو X و آنالیزهای طیف سنجی نشان دهنده قرارگیری مولکولها درون لایه داخلی هیدروکسیدی است. تست جذب سلولی از هیبرید MTX-LDH در فیروبلاست (تاندون انسان) و سلول ۲-SaOS (اوستئوسارکوما، انسان)، انجام شد. تکثیر اولیه سلول ۲-SaOS نسبت به MTX تنها، به شدت توسط هیبرید MTX-LDH سرکوب می شود. بنابراین LDH به عنوان ماتریکس زیست سازگار تحویل دارو عمل می کند و بازده تحویل را به طور عمده

افزایش می دهد. داروی دیگر کامپتوسین است. (Camptothecin(CPT))، کامپتوسین، یکی از بازدارنده های توپوایزومراز I (آنزیم درگیر در تکثیر DNA)، در معالجه برخی از انواع سرطانها، مورد بررسی قرار گرفت CPT. ایندول الکالتیدی پنج حلقه ای با حلقه ای انتهایی است که به سرعت در محیط اسیدی ( $pH < 5$ )، به لاکتون و در ( $pH < 8$ ) به فرم کربوکسیلات تبدیل می شود. برای فعال شدن CPT می بایست فرم لاکتونی غالب شود. فرم فعال، تنها کمی در آب محلول است که منجر به پراکندگی ضعیف در محلولهای فیزیولوژی شده و مشکلاتی را در کارایی دوزهای تحویلی ایجاد می کند. بررسی ها شیوه های تحویلی جدیدی را برای داروهای غیریونی نامحلول نظیر CPT، شرح می دهند. دارو درون مایسل بارگیری شده و سپس درون فضای نانومتري LDH لایه سازی می شود. این کمپلکس ویژگیهای سمیتی مشابهی با داروی آزاد ایجاد می کند اما نانو هیبریدها در مدل های دوزهای کنترل شده هستند و در نتیجه پراکندگی کمپلکس در آب، به خوبی انجام می شود. همچنین افزایش ۳ برابری انحلال پذیری در مقایسه با داروی آزاد ملاحظه می شود. با توجه به توانایی اتصال به بیومولکولهای هدف، سطح خارجی هیبرید و پتانسیل رهاسازی کنترل شده، این هیبریدها می توانند برای تحویل ویژه داروهای غیریونی با انحلال پذیری ضعیف، مورد استفاده قرار گیرند.

#### انتقال کاپتوپریل با LDH

کاپتوپریل (captopril (Cpl))، بازدارنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین است که برای پرفشاری خون استفاده می شود. این دارو به عنوان مدل انتخاب و درون Mg-Al-LDHs با موفقیت لایه سازی شد. شمایی از ساختار سوپرا مولکولی cpl-LDH در شکل زیر (چپ)، نشان داده شده است.



مدل ساختار سوپرمولکولی cpl-LDHs (چپ) پروفایل رهاسازی cpl از cpl-LDHs در محلول بافر در pH مختلف (راست)

ویژگی دارو با افزودن ترکیبات میان لایه ای به نمونه شبیه سازی شده مایع روده ای و روده ای - معده ای، در آزمایشگاه بررسی شد. شکل (راست)، پروفایل رهاسازی cpl-LDHs، را در محلولی با ۷,۴۵ و ۴,۶۰ pH، نشان می دهد. رهاسازی دارو در ۴,۶۰ pH، در ۱ دقیقه اول خیلی سریع است که احتمالاً به دلیل انحلال جزئی لایه LDH در محلول اسیدی ضعیف است. در ۷,۴۵ pH، رهاسازی cpl-LDHs، آهسته است و بعد از گذشت ۱، ۱۰ و ۱۴۰ دقیقه درصد رهاسازی به ترتیب، ۴,۴۷٪، ۸,۱۲٪، ۴,۴۷٪، ۴,۹۲٪ خواهد بود. قابل ذکر است که رهایش انفجاری در آغاز تست، اتفاق نیافتاد. رهاسازی دارو از سیستم دارو LDH - هم می تواند با انحلال ذرات LDH و یا از طریق تراوش دارو از میان LDH کنترل شود.

#### انتقال فن بوفن با LDH

Fenbufen، دارویی غیراستروئیدی ضد التهابی است که برای کاهش علائم آرتریت روماتیسمی و استئوآرتریت، تجویز می شود. استفاده از این دارو به دلیل وجود اثرات جانبی بر معده - روده و سیستم قلبی عروقی، محدود است. انتظار می رود که رهایش کنترل شده بتواند این اثرات ناخوشایند را کاهش دهد. حضور گروه کربوکسیلات، قرارگیری فن بوفن در LDH را



آسان میکند. داروی میان لایه سازی شده در LDH پوشیده شده با پلیمر Eudragit، در شرایط آزمایشگاهی، رهاسازی آهسته دارد و تنها ۶۷٪ دارو بعد از ۵ ساعت در pH ۴، آزاد می شود.

سودمندهای مهم LDHs: اجتناب از اثرات جانبی دارو و بهبود پایداری ویتامینها

جاذبههای آلی پرتو UV مورد استفاده در محصولات حفاظت از پرتوخورشید با جذب پوستی در غلظتهای بالای مصرف، مشکلاتی را برای سلامتی ایجاد می کنند. این مشکل می تواند با لایه سازی جاذب پرتو UV در نانوفضاهای LDH، برطرف شود. داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی مورد استفاده در معالجات روماتیسمی، اثرات جانبی مثل ایجاد زخم معده-اثنی عشری ایجاد می کنند. لایه سازی اندومتاسین با LDHها آسیب های گوارشی را کاهش می دهد. ویتامینها (رتینوئیک اسید (ویتامین A)، آسکوربیک اسید (ویتامین C) و توکوفرول (ویتامین E)) که خیلی به نور، دما، اکسیژن و.. حساس اند، با لایه سازی شدن در LDHها پایدار خواهند ماند.

بحث و نتیجه گیری

هیریداسیون دارو یا بیومولکول با LDH موجب راندمان قابل توجهی در انتقال و پایداری آنها می شود. بنابراین هیریدهای LDH می توانند به عنوان ذخیره کننده و حامل مفیدی برای ژنها، داروها و سایر مولکولها باشند. LDH به بسیاری از بیماریها اجازه ردیابی، تشخیص و معالجه در کمترین روشهای تهاجمی را می دهد و بنابراین LDH می تواند امیدهای زیادی را ارتقاء سلامتی و زندگی طولانی مدت، ایجاد کند. در این مقاله ضمن شناخت LDH، به میان لایه سازی دارو، ورود هیرید دارو-LDH به بدن، حمل دارو و چند داروی حمل شده با LDH، پرداخته شد.

## ۶-۲ نفت و گاز و پتروشیمی

### ۶-۲-۱ کاربرد در اکتشاف نفت و گاز

طبق بررسی های محققان در پنجاه سال آینده میزان تقاضای جهانی انرژی دو برابر خواهد شد. بنابراین نیاز به استفاده از تکنولوژی های جدید و نوعی بازنگری در نوع تولید و مصرف منابع انرژی به شدت احساس می شود. در این میان علم نانوفناوری با نگرشی جدید که در ساختار و چینش مواد بوجود آورده، روش های بسیار مناسبی را در جهت استفاده از فرآیندهای مختلف در حوزه انرژی ایجاد کرده است. در حقیقت نانوفناوری می تواند با کمک به یافتن منابع هیدروکربوری بصورت دقیق تر و با جزئیات بیشتر به خصوص در فواصل عمیق تر و نیز اندازه گیری ابعاد مخزن با استفاده از روش های لرزه نگاری و مغناطیسی پیشرفته، نقش عمده ای را در بهبود فرآیند بهره برداری و تولید سیال از چاه ایفا کند. در این مقاله به بررسی تاثیرات نانوفناوری در عملیات اکتشاف مخازن نفتی و گازی پرداخته شده و مزایای آن در مقابل روش های سنتی ارائه خواهد شد.

مقدمه

در بخش بالا دستی نفت اولین مرحله برای دست یابی به نفت و بهره برداری از آن، اکتشاف مخازن است. با بدست آوردن مجموعه ای از اطلاعات از لایه های مختلف زمین با استفاده از روشهای زمین شناسی، ژئوفیزیکی و ژئوشیمی، محل و کیفیت نفت خام یا گاز کشف می شود و بدین ترتیب با تشخیص محل صحیح نفت و گاز موجود در اعماق زمین می توان به حفاری و استخراج این مواد اقدام کرد. در حقیقت ابتدا با توجه به مطالعات سطحی و صحرایی محیط، مجموعه ای از اطلاعات اولیه بدست می آید و اولویت های سایر روش های اکتشافی مشخص می شود. این روش ها شامل روش های سطحی، ثقل سنجی و مغناطیسی سنجی، لرزه نگاری، ژئوشیمی آلی و حفر چاه های اکتشافی می باشد.

روش های سطحی

گاه مطالعه برخی از نشانه ها در سطح زمین می تواند راهنمای ما برای کشف مخازن احتمالی باشد. بخشی از لایه هایی که هزاران متر زیر زمین هستند، ممکن است در اثر عوامل مختلفی به سطح زمین رسیده باشد و ما آن بخش از لایه را که



برونزد (outcrop) آن نامیده می شود، مشاهده کنیم. ابتدایی ترین کار در اکتشاف مخازن نفت این است که با مطالعه برونزدها (outcrops) و نشانه های سطحی، اطلاعاتی در مورد سازندهای نفت بدست آورد و یا با مطالعه ساختارهای زیرزمینی که آثار آن ها در روی زمین قابل مشاهده و بررسی است، تا حدودی به وجود تله های نفتی پی برد و همچنین اگر در سطح، چشمه های نفتی (oil spring) وجود داشت با مطالعه آن ها به سنگ منشأ (source rock) آن پی برد و از این طریق مخازن احتمالی را شناسایی کرد.

#### روش های ثقل سنجی و مغناطیسی سنجی

این دو روش برای شناسایی مخازن نفتی که ساختارهای مشخص و معینی (مثل طاقدیس) در اعماق کم دارند به کار می روند. در روش ثقل سنجی اساس کار این گونه است که تغییر شتاب جاذبه ثقل در نقاط مختلف را می توان به تغییر ماهیت سنگ یا تغییر ساختار، مخصوصا ساختارهای طاقدیس نسبت داد. اساس کار روش مغناطیس سنجی بر این است که میدان مغناطیسی طبیعی زمین را می سنجد، اما اگر سنگی وجود داشته باشد که خود میدان مغناطیسی اضافی ایجاد کند، با استفاده از دستگاه های مغناطیس سنج شناسایی می شود. از آن جایی که برخی از سنگ های رسوبی خود مغناطیسه هستند و میدان مغناطیسی اضافی ایجاد می کنند، به کمک این دستگاه می توان ضخامت این لایه ها را تا حدودی مشخص کرد. باید توجه داشت که جنس سنگ مخزن و منشأ از سنگ های رسوبی است.

#### مطالعه لرزه نگاری (seismic):

در روش لرزه نگاری امواج لرزه ای در اثر انفجار به صورت موج های مکانیکی در لایه های درون زمین منتشر می شوند. برای این که بازتاب این امواج از لایه های مختلف دریافت شود، گیرنده هایی (Geophone) بر روی زمین تعبیه شده اند که بازگشت این امواج را ثبت می کنند. منابعی که برای ایجاد این لرزه ها بکار می رود می تواند چاله هایی که از مواد منفجره پر شده و یا دستگاه vibrosizer باشد. این دستگاه کامیونی است که یک صفحه در زیر خود دارد. به هنگام ایجاد لرزه این صفحه روی زمین قرار می گیرد و وزن کامیون بر روی صفحه می افتد و با لرزه هایی که این صفحه ایجاد می کند امواجی پدید می آید. اساس کار این گونه است که با توجه به این که سازندهای مختلف قابلیت های مختلفی برای عبور موج از درون خود دارند، سرعت امواج درون این لایه ها با هم متفاوت است و به این وسیله می توان سطوح بین لایه ای را تشخیص داد البته به این شرط که این لایه ها دارای چگالی و سرعت انتشار متفاوتی باشند این تفاوت اساس شناسایی لایه ها و سازندهای مختلف است. لرزه نگاری بصورت یک بعدی، دو بعدی، سه بعدی و اخیرا چهار بعدی انجام می گیرد. لرزه نگاری چهار بعدی همان لرزه نگاری سه بعدی است که بعد چهارم آن زمان بوده و نحوه پیشروی سیالات مخزن را ارائه می دهد. از اطلاعات لرزه نگاری، ساختار کلی لایه های زمین، محدوده مخزن، نوع سیال اعم از گاز، آب یا نفت و ... را می توان به دست آورد.

#### ژئوشیمی آلی (organic Geochemistry)

امروزه از روش ژئوشیمی آلی (organic Geochemistry) برای اکتشافات مخازن، سنگ منشأ و تحلیل این سنگ ها استفاده می شود.

#### حفر چاه های اکتشافی

روش های پیش گفته اطلاعات اولیه را برای حفر اولین چاه در اختیار متخصصین اکتشاف قرار می دهند این متخصصین برای دست یابی به دقت بیشتر در اطلاعات خود باید چاه های اکتشافی را در مخزن حفر کنند. از یک چاه اکتشافی می توان به اطلاعاتی دست یافت از جمله: ترتیب قرار گرفتن سازندهای مختلف در عمق زمین، عمق واقعی مخزن در زیر زمین، ضخامت مخزن، خصوصیات سنگ و سیال های درون مخزن (گاز، نفت و آب) که با نمونه برداری از سنگ و سیال و انجام آزمایش های مربوطه

مطالعه می شود، مرز لایه های زمین شناختی، جنس و شیب هر لایه، برخی از ویژگی های سنگ مخزن از جمله میزان تخلخل و درجه ی اشباع آن از سیال های مختلف و دمای مخزن با انجام عملیات چاه پیمایی شناسایی می شود.

کاربرد نانوفناوری در اکتشاف مخازن نفتی و گازی

کاربرد نانومواد در زمینه اکتشاف سیالات هیدروکربنی را می توان اینگونه در نظر گرفت:

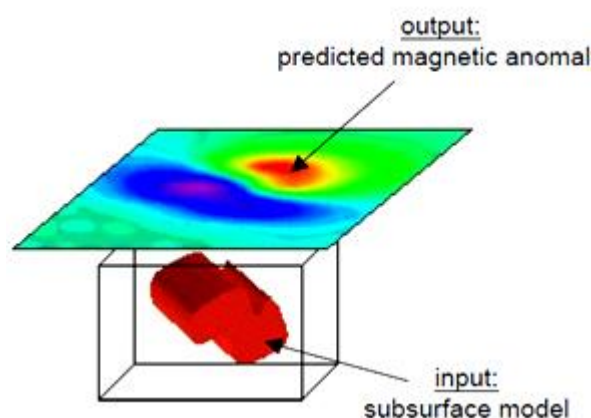
(۱) کشف هیدروکربن ها

(۲) اندازه گیری سائز مخزن

امروزه محققان بر این باور هستند که صنعت اکتشاف مخازن زیرزمینی نیازمند تحولی است تا بتوان هیدروکربن ها را در نقاط مختلف زمین شناسائی نمود. زیرا گاهی حتی لرزه نگاری های دو و سه بعدی نیز قادر به ارائه اطلاعات روشنی از ساختار زمین شناسی برخی نواحی خاص نمی باشند. محققان بر این باورند که نانوتکنولوژی قادر است تمامی این مشکلات را به خوبی حل کند. زیرا علم نانو می تواند با تولید نانوذرات یا نانوحسگرهای قوی، اطلاعات بسیار باارزشی را از ساختار مخزن جمع آوری نموده و ارائه دهد. طبق مطالعات، نانوفناوری دارای تاثیرات مهمی در بهبود فرآیند اکتشاف با استفاده از لرزه نگاری و چاه پیمایی و نیز روش مغناطیس سنجی می باشد.

کاربرد نانوفناوری در روش مغناطیس سنجی

اکتشاف مغناطیسی نوعی روش جستجوی ژئوفیزیکی است که در آن از آهنرباهای بسیار دقیق جهت مکان یابی و مشخصه یابی اشیاء و پدیده های زمین شناسی استفاده می شود. اساساً دلیل تشخیص اشیاء طی این روش به دلیل میدان مغناطیسی ساطع شده از خود آنها می باشد. هرچند این میدان تشکیل شده بسیار ضعیف می باشد اما می تواند تغییرات قابل اندازه گیری در توزیع میدان مغناطیسی زمین ایجاد کند. به چنین تغییری، نابهنجاری مغناطیسی (magnetic anomaly) اطلاق می شود. در شکل تاثیر شیء مدفون در زیر سطح زمین بصورت یک نابهنجاری نشان داده شده است. همچنین اغلب اجسامی که خاصیت غیرمغناطیسی نیز دارند مانند سنگ مخزن نیز با قرار گرفتن در میدان مغناطیسی زمین حالت مغناطیسی پیدا می کنند. دستگاهی که جهت اندازه گیری میدان مغناطیسی بکار می رود مغناطیس سنج نام دارد و شامل دو قسمت می باشد: BEarth که میدان مغناطیس زمین و BAnomaly که میدان مغناطیسی شیء مدفون شده را می سنجد. پرکاربردترین نوع مغناطیس سنج ها در زمینه اکتشاف از نوع مغناطیس سنج پروتونی (Proton Processing Magnetometer) و مین مغناطیسی (Fluxgate magnetometer) می باشد.



تاثیرات شیء مدفون در داخل زمین بر روی میدان مغناطیسی

با تفسیر داده های بدست آمده با استفاده از یک مغناطیس سنج به سوالات زیر پاسخ داده می شود:

(۱) نابهنجاری های مغناطیسی در داده های جمع آوری شده کدام هستند؟

(۲) کدام شیء مصنوعی و/یا ساختار زمین شناسی سبب پیدایش این نابهنجاری شده است؟

۳) عمق این شیء و / یا ساختار زمین شناسی چقدر است؟

۴) اندازه و شکل شیء و / یا ساختار زمین شناسی به چه صورتی است؟

برای تعیین میزان مغناطیس موجود در سنگ می توان از دو نوع ابزار مغناطیسی استفاده نمود:

۱) نقشه برداری هوایی که در آن از یک مغناطیس سنج متصل به یک هواپیما استفاده میشود.

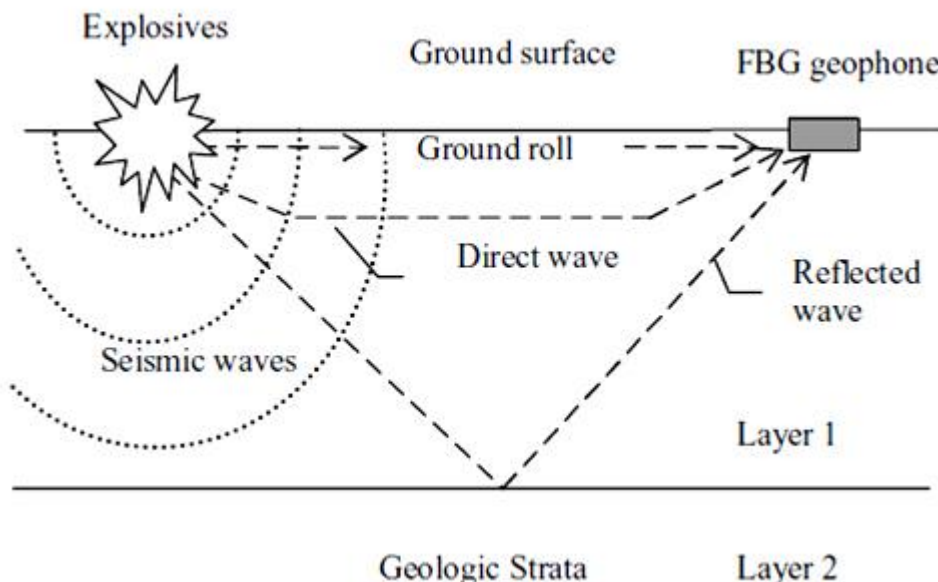
۲) نقشه برداری زمینی که در آن از یک مغناطیس سنج قابل حمل استفاده می گردد .

استفاده از نانو تکنولوژی در ساختار مغناطیس سنج ها امروزه در مرحله تحقیق و بررسی قرار دارد و همانگونه که پورافشاری و همکارانش نشان داده اند، استفاده از نانو کامپوزیت ها می تواند آغازگر ایجاد تحول در این روش باشد.

کاربرد نانوفناوری در روش نمودار گیری و لرزه نگاری

کاربرد نانو حسگرها در لرزه نگاری

اصولا کشف یک منبع زیرزمینی بدون مانیتور کردن حرکت سیال درون مخزن بسیار دشوار است. در این راستا زمین شناسان با استفاده از ابزارآلات حسگر از راه دور توانسته اند تصاویری را از منابع زیرزمینی آورند. در طول سال های اخیر تلاش های بسیاری در جهت تولید تصویربرداری زیرزمینی از منابع هیدروکربوری انجام گرفته است. محقق کانادایی Reginlad Fessenden برای اولین بار استفاده از روش لرزه نگاری را در زمین شناسی در سال ۱۹۱۷ ثبت اختراع نمود. یک دهه بعد شرکت شلمبرژه (Schlumberger) اولین ابزار الکتریکی چاه پیمائی را به درون چاه وارد نمود. امروزه پیشرفت های حاصل در داده های لرزه نگاری و الکترومغناطیس، پردازش سیگنال ها و مدلسازی با محاسبات پیشرفته و نیز انقلاب نانو تکنولوژی سبب ایجاد بهبودهای چشمگیری در تصویربرداری از مخازن گردیده است. چنانچه امروزه با استفاده از حسگرهای کنترل از راه دور میتوان تصاویر بهتر و با جزئیات بیشتر از تغییرات عمودی و عرضی لایه های سازند زیرزمینی و نیز تخلخل و تراوایی آن بدست آورد. اغلب موانعی که بر سر راه کنترل از راه دور این حسگرها وجود دارد ناشی از ساختار و فیزیک خاص سنگ مخزن است. برای مثال با افزایش عمق، ضخامت بستر و اندازه عرضی نسبت به طول موج سیگنال سبب تضعیف انرژی و چگالی و سرعت متغیر سنگ سبب پخش یا پیچیدگی سیگنال ورودی می شود. عموما منبع و گیرنده های سیگنال در فاصله دوری بر روی سطح زمین قرار دارند و همین امر سبب کاهش کیفیت تصاویر دریافتی می گردد. لرزه نگاری انعکاسی پرکاربردترین نوع استفاده از حسگرهای از راه دور در زمین شناسی می باشد. داده های ناشی از لرزه نگاری میزان سرعت سیال زیرزمینی و تغییرات چگالی آن را تعیین می کنند و حتی اگر سنگ مخزن دارای ویژگی های مناسبی باشد این ابزار توانائی تشخیص هیدروکربن ها از آب مخزن را نیز دارند. در حقیقت انرژی لرزه ای که از لایه های درونی زمین بازتابش می شود در سطح زمین توسط ژئوفون ها دریافت می گردد. برای افزایش حساسیت این گیرنده ها لازم است تا امواج رسیده از داخل زمین به خوبی جمع آوری گردند. ژئوفون های معمولی اغلب از نوع سیم پیچ الکترومغناطیسی متحرک می باشند و اساس کار آنها بدین صورت است که زمانیکه بدنه بصورت عمودی حرکت می کند، سیم پیچ ثابت مانده و آهنربا متحرک می گردد. حرکت نسبی بین سیم پیچ و میدان مغناطیسی سبب تولید ولتاژ نهائی ژئوفون می گردد. ولی در این نوع گیرنده ها عموما مشکل تداخل الکترومغناطیسی و کم بودن محدوده فرکانس پاسخ وجود دارد و محققان در حال بررسی روش های نوین در جهت بهبود این معایب می باشند.



استفاده از ژئوفون ها در لرزه نگاری

امروزه ایجاد نانوحسگرها جدید برای ثبت لرزه ها بصورت دقیق تر و پربازده تر توانسته این بخش ها از صنایع بالادستی نفت را متحول کند، چرا که امکان وارد کردن نانوحسگرها در لایه های مختلف زمین و ثبت لرزه ها از موقعیت های متنوع تر بوجود آمده است. همچنین نانوتکنولوژی می تواند با نانو ساختار نمودن ژئوفون ها (گیرنده ها) به عملکرد سریع و ثبت اطلاعات صوتی دقیق تر منجر گردد. در این راستا آزمایش های زیادی انجام پذیرفته و توانایی نانوفناوری را در این بخش به اثبات رسانده است. از نتایج این آزمایش ها می توان به تولید ده برابر ضریب طول و دریافت اطلاعات از اعماق دورتر اشاره کرد. آقای جونگ کیم از دانشگاه تگزاس در کنفرانس نانوفناوری انجمن مهندسين برق آمریکا، فناوری "شناوری مغناطیسی با دقت بالا" را که در بسیاری از زمینه های تحقیقاتی نانوفناوری و سایر فناوری هایی که براساس اندازه گیری دقیق حرکات و نیروها کار می کنند کاربرد دارد، مورد بررسی قرار داده است. این فناوری ها شامل ساختن ساختارهای نانومقیاس، کاربری در مقیاس اتمی، سرهم بندی میکروقطععات و آشکارسازهای حرکات لرزه ای می باشند. شرکت های نفتی BP و Shell برای کشف و استخراج میدان جدید نفت و گاز از نانوفناوری در تصویربرداری لرزه ای و لرزه نگاری چهار بعدی استفاده می کنند.

همچنین شرکت آمریکائی IncInput/Output از میکرومکانیکال سیستم ها (MEMS) و نانومکانیکال سیستم ها (NEMS) جهت تهیه داده های لرزه نگاری چاه های نفت و گاز استفاده می کند. این ابزارها داده ها را بصورت دقیق تر و کم حجم تر از ژئوفون های معمولی ثبت می کنند. به طور خلاصه کاربرد نانوفناوری در ابزار آلات مربوط به عملیات اکتشاف نفت و گاز می تواند به دریافت اطلاعات دقیق تر و به خصوص ارائه اطلاعات اعماق بسیار زیاد و به تبع آن شناخت جامع تر از مخزن کمک نماید.

#### کاربرد نانوحسگرها در نمودار گیری دقیق تر از چاه

بطور کلی در این رویکرد، ابتدا در آزمایشگاه پرتوهای مختلفی نظیر گاما، ایکس، نوترون و همچنین انواع مختلف امواج صوتی و میدان های مغناطیسی یا الکتریکی در مقابل ساختارهای سنگی مختلف اعمال، بازتابش های مربوطه ثبت و نمودارها رسم می شود (کالیبراسیون). سپس ابزار نمودار گیری در میدان نفتی یا گازی به درون یک چاه رانده شده و فرآیند تاباندن پرتوها، امواج و میدان ها و ثبت بازتابش ها صورت می پذیرد. نهایتاً از مقایسه نمودارهای بدست آمده با نمودارهای استاندارد، جنس لایه ها (لیتولوژی) تعیین می گردد. همچنین با استفاده از تئوری های موجود، تخلخل و درجه اشباع سیالات نیز مشخص می شود. در این قسمت از نانوحسگرها برای تحلیل دقیق پرتوها و نیز به دلیل سطح ویژه بالای آنها، جهت تحلیل پرتوها در همه جهات استفاده می شود. علاوه بر آن از این نانوحسگرها می توان جهت تعیین جنس لایه ها و خواص سیال نیز استفاده نمود. همچنین چون بخشی از

نمودارگیری درون چاه مربوط به بررسی تخلخل ها می شود، می توان با وارد نمودن یک سری نانوپودرها به داخل مخزن و دانستن مقدار و سطح ویژه آنها، میزان تخلخل سازند را تخمین زد. در این راستا می توان نانوحسگرها را به اعماق بیشتری درون سازند نفوذ داده و تحلیل های دقیق تر و در نقاط متنوع تر را انجام داد. این حسگرها به دلیل مزایائی مانند اندازه کوچک، ایمنی در قبال تداخل الکترومغناطیسی، قابلیت کارائی در دما و فشار بالا و محیط های دشوار در صنعت نفت بسیار مورد توجه قرار گرفته اند. محققان در دانشگاه صنعتی ویرجینیا در حال تولید نانوحسگرهایی ارزان و قابل اعتماد از فیبرهای نوری جهت اندازه گیری فشار، دما، جریان نفت و امواج اکوستیک در چاه های نفت می باشند. همچنین Benischek و همکارانش نشان دادند که با استفاده از نانوذرات و/یا نانوحسگرها بعنوان نانواپزارها (nano devices) و بررسی انرژی برگشت داده شده از آنها در نقاط مختلف درون چاه می توان مکان و مورفولوژی آنها را شناسائی و به اطلاعات مفیدی دست یافت. در حقیقت این محققین، یک سیستم انتقال و دریافت امواج الکترومغناطیسی را که از دسته ای از آنتن ها تشکیل شده است بکار گرفتند. این امواج به نانواپزارهای موجود در داخل چاه نفت برای شارژ منبع قدرت تعبیه شده در داخل این ابزارها و کنترل و ایجاد ارتباط با آنها فرستاده می شود. این نانواپزارها بخشی از این انرژی الکترومغناطیسی را منعکس می کنند نهایتاً با دریافت این امواج برگشت داده شده و تحلیل آنها، نقشه سه یا چهار بعدی از ساختار داخلی مخزن بدست می آید.

#### بحث و نتیجه گیری

در این مقاله مروری بر کاربرد ها و نقش فناوری نانو در زمینه اکتشاف مخازن هیدروکربوری انجام گرفته است. همانگونه که اشاره شد تا کنون کاربردهای نانوفناوری در حیطه استفاده از نانوکامپوزیت ها طی روش مغناطیس سنجی (که هنوز در مرحله تحقیق و بررسی قرار دارد) و نیز استفاده از نانوحسگرها در لرزه نگاری و چاه پیمائی مورد بررسی و تحقیق محققان قرار گرفته است. با توجه به منابع معتبر ارائه شده اکتشاف مخازن هیدروکربوری که اولین قدم در دسترسی به سیال داخل مخزن می باشد با استفاده از نانوفناوری بهبود بسیار مناسبی از خود نشان می دهد. این امر بدان معنی است که مشکلات موجود در صنایع، به ویژه صنعت نفت را با استفاده از فناوری نانو که نگرشی نوین در چالش و ساختار ماده بوده و سبب بهبود خواص آن می گردد، می توان تا حدود زیادی مرتفع نمود.

#### ۶-۲-۲ کاربرد در مدیریت مخازن نفت و گاز

مخازن نفتی و گازی در حقیقت منابع عظیمی از سیالات هیدروکربوری هستند که دارای شرایط فیزیکی و شیمیائی خاص خود بوده و در طول کل فرآیند اکتشاف، استخراج، تولید و افزایش بهره برداری نیاز است تا رفتار و نیز ساختار زمین شناسی و درونی آنها تا حد امکان به خوبی شناسائی و عملیاتی که بر روی آنها انجام می گیرد، با دیدی باز و علمی تعیین گردد. مدیریت مخازن به اصطلاح به بررسی و پایش، دریافت اطلاعات صحیح از خصوصیات و رفتار مخزن و همچنین کنترل فرآیندهای ناخواسته که بعنوان مانعی بر سر راه تولید قرار می گیرند، اطلاق می شود. از آنجائیکه نانوفناوری بعنوان رویکردی جدید در جهت برطرف نمودن معایب و مشکلات در صنایع مختلف از جمله صنایع بالادستی نفت و گاز می باشد، این مقاله به بررسی مفاهیم بکار رفته در مدیریت مخازن در دو حیطه پایش وضعیت چاهها با استفاده از نانوحسگرها و نیز کنترل شن و ذرات نامطلوب درون چاه با استفاده از نانوغشاءها و نانوذرات می پردازد.

#### مقدمه

امروزه محققان به دنبال پاسخی برای این پرسش هستند که در آینده در زمینه مدیریت مخازن چه روش هایی مورد توجه قرار خواهد گرفت و فناوری های جدید چه تغییراتی در روش مدیریت مخازن ایجاد خواهد کرد. در طول دو دهه گذشته پیشرفت های زیادی در زمینه توانایی های کاوش، جمع آوری اطلاعات و توانائی های محاسباتی صورت گرفته است. همچنین با کاهش جهانی تولید نفت سبک، افزایش تمرکز بر تولید نفت سنگین، گاز طبیعی چالش های جدیدی را ارائه خواهد کرد. لذا تعداد



حسگرها و میزان داده ها در حال افزایش است همچنین استفاده از داده های لحظه ای و آنالیز خودکار داده ها متداول شده است. با پیشرفت فناوری های و با ورود نانوفناوری به این حوزه، تغییرات وسیعی در تبدیل داده های جمع آوری شده به اطلاعات و از آنجا افزایش توان تصمیم گیری درست بر پایه این اطلاعات، و نیز بهبود فرآیندهای تولید سیال هیدروکربوری ایجاد شده است. برای مثال محققان نشان داده اند که با استفاده از نانوحسگرها می توان به اطلاعات دقیقی از خواص فیزیکی و شیمیایی و نیز ساختار داخلی مخازن دست پیدا نمود، که این امر در کنترل وضعیت چاه ها، افزایش میزان سیال برداشت شده و کنترل کیفیت آن بسیار موثر است. همچنین طبق بررسی ها و مشاهدات، مهاجرت ذرات درون سازند در طول فرآیند تولید سیال هیدروکربونی همواره مشکل زا بوده و این ذرات می توانند از فواصل دور درون سازند حرکت نموده، با تجمع در نواحی دیواره چاه سبب ایجاد اختلال در فرآیند تولید شده و نیز به شکل توده ای به یکدیگر چسبیده و سبب مسدود شدن غربال های کنترل شن، فرسایش موضعی آنها و نیز آسیب رسانی به پمپ ها شوند. لذا به منظور غلبه بر این معایب لازم است تا ذرات مهاجر تا حد امکان دور از دیواره چاه نگاه داشته شوند. در این زمینه نانوذرات و نانوسیالات ویژگی های بسیار مناسبی در تثبیت این ذرات ریز و بهبود فرآیند تولید نشان داده اند. در این راستا این مقاله به بررسی روش های مدیریت مخزن از جمله کنترل تولید ماسه و ذرات ریز با استفاده از نانوذرات و نانوغشاء ها و نیز پایش چاهها با استفاده از نانوحسگرها می پردازد.

### کاربرد نانوفناوری در مدیریت مخازن نفت و گاز

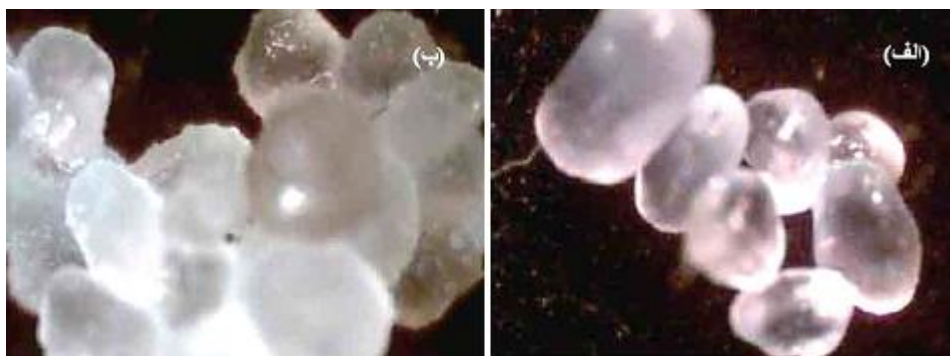
#### کنترل شن و ذرات

بر اساس منابع مطالعاتی، ذرات ریز سازندی به عنوان ذرات سست یا ذرات جامد رها شده شناخته می شوند که در خلل و فرج ماسه سنگها وجود دارند. اندازه این ذرات کمتر از ۳۷ میکرون می باشد و شامل ذرات رسی و غیر رسی و ذرات باردار و بدون بار هستند. این ذرات به راحتی با هر سیالی که از بین ماسه سنگها جریان یابد، انتقال یافته و در نتیجه با تولید سیالات هیدروکربنی یا آب از چاه و در محیط متخلخل از فواصل دور و از تمامی جهات تا فواصل نزدیک دیواره چاه حرکت می کنند. زمانی که تولید از چاه ادامه می یابد، مقدار زیادی از ذرات ریز در نزدیکی چاه تولیدی تجمع یافته، فعل و انفعال انجام داده و ذرات بزرگتری را تشکیل می دهند که می تواند موجب بسته شدن حفره ها و انسداد غربال ها گردد. که خود این عمل سبب کاهش شدید تولید می گردد. همچنین عامل نگران کننده دیگر خوردگی غربال های موجود در چاه و نقص پمپ های بهره برداری می باشد. امروزه مطالعات بسیاری برای کنترل حرکت ذرات ریز سازندی انجام گرفته و برخی از مهمترین روش ها بر پایه استفاده از نانومواد مورد بحث قرار می گیرد.

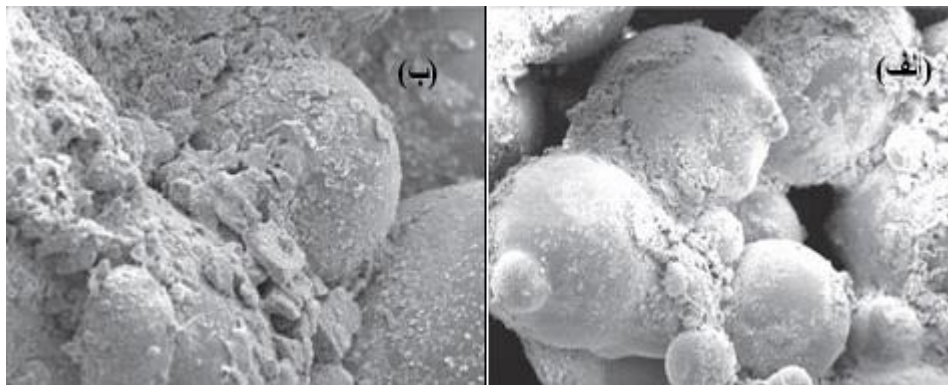
#### استفاده از نانوذرات و نانوسیالات

پروپانت ماده ای است که شکست هیدرولیکی ایجاد شده در سنگ را باز نگاه داشته و از مسدود شدن مجدد آن جلوگیری می کند. به منظور بهبود فرآیند تثبیت و توزیع ذرات ریز سازندی می توان از پروپانت های پوشش داده شده با نانوذرات استفاده نمود. به این منظور محققان از بستر پروپانت پوشش داده شده توسط نانوکریستال های خاص که دارای نیروهای سطحی قابل توجهی مانند نیروی واندروالس و الکترواستاتیک هستند و سبب چسبیدن این ذرات به سطح پروپانت ها می شود استفاده می کنند. در طول عملیات شکاف هیدرولیکی سازند و تزریق پروپانت، زمانیکه ذرات ریز سازندی به سمت منطقه پوشش داده شده با پروپانت حرکت می کنند، توسط نیروهای سطحی نانوذرات به دام افتاده و از نزدیک شدن به دیواره چاه باز می مانند. در شکل (الف) بستر پوشش داده شده با نانوذرات قبل از عبور ذرات سازندی و در شکل (ب) همان بستر پس از عبور ذرات سازندی نشان داده شده است. طبق شکل ها می توان ذرات ریز سازندی جذب شده توسط نانوذرات را مشاهده نمود. در این راستا Huang و همکارانش نشان دادند که استفاده از سیال شکاف دهنده که حاوی ذراتی مانند پروپانت ها و شن و ماسه می باشد، با افزایش میزان موثری از افزایه های حاوی نانوذرات می تواند سبب تثبیت و یا کاهش مهاجرت ذرات ریز گردد. در این حالت این افزایه های

خاص می توانند اکسیدهای فلزات قلیائی، هیدروکسیدهای فلزات قلیائی، اکسیدهای فلزات واسطه، هیدروکسیدهای فلزات واسطه و غیره باشند.



بستر پوشش داده شده با نانوذرات، قبل از عبور جریان ذرات ریز سازندی (الف) و پس از عبور جریان ذرات ریز سازندی (ب) به این منظور این افزایه های خاص با ابعاد نانومتری، توسط یک عامل پوشش دهنده مانند یک روغن، به پروپانت میچسبند. برای مثال زمانی که از نانوذرات اکسید منیزیم یا غیره استفاده می شود، اندازه ریز این نانوذرات سبب ایجاد بارهای خاصی می شود که به ثابت نمودن ذرات ریز کمک می نماید. در این حالت نشان داده شده که نانوذرات اکسید منیزیم توانائی بالائی در تثبیت ذرات ریز سازندی مانند خاک رس و کوارتز دارند. همچنین نانوذرات مورد استفاده در این حالت نه تنها دارای سطح ویژه و فعالیت زیاد می باشند بلکه به دلیل بار سطحی زیادی که دارند قادر به چسبیدن و جمع نمودن ذرات دارای بار و حتی بدون بار نیز می باشند. علاوه بر این نانوذرات، نانوذرات دیگری نیز مانند زیرکونیوم دی اکسید، تیتانیا، کبالت اکسید، نیکل اکسید و نیز کریستال های پیزوالکتریک و پیروالکتریک نیز دارای این قابلیت ها می باشند. به منظور انجام عملیات، نانوذرات توسط سیال حامل (carrier fluid) با استفاده از پمپ به درون چاه تزریق شده و نیز می توانند بر روی پروپانت ها و یا ماسه پوشش دهی شوند تا طی عملیات دیگر مانند شکافت هیدرولیکی و غیره مورد استفاده قرار گیرند. چنانچه ماسه ها توسط نانوذرات پوشش دهی شوند، ذرات ریز سازندی نهایتاً درون بسته شنی (gravel pack) به دام خواهند افتاد. سیال حامل در این عملیات نیز می تواند پایه آبی، پایه الکلی و یا پایه روغنی باشد ولی در اکثر عملیات از سیالات پایه آبی استفاده می شود. همچنین چنانچه از محلول های نمکی بعنوان سیالات حامل استفاده شود، نمک های مورد استفاده می توانند سدیم کلرید، پتاسیم کلرید، کلسیم دی کلرید، منیزیم دی کلرید و غیره باشند. عوامل پوشش دهنده مناسب نیز می توانند روغن های معدنی و یا سایر هیدروکربن هائی که شرایط مناسب عملیاتی را ایجاد کنند باشند. طبق بررسی های محققان، نانوسیالات دارای اکسیدهای فلزی دارای خواص بسیار مناسبی می باشند. همچنین نانوذرات اکسید منیزیم یکی از بهترین جاذب های ذرات ریز در ماده متخلخل می باشند. نانوسیالات حاوی نانوذرات دارای خواص بسیار مناسبی مانند تمایل زیاد به جذب از خود نشان داده و به دلیل ذرات بسیار ریزی که دارند انتخاب مناسبی جهت تزریق به منطقه نزدیک دیواره چاه به شمار می روند. در این راستا حبیبی و همکارانش به بررسی کاهش مهاجرت ذرات ریز سازندی در ماده متخلخل سنتز شده با استفاده از یک برج پر شده و نانوذرات اکسید منیزیم، سیلیس و آلومینا پرداختند. نتایج بیانگر آن است که زمانی که ماده متخلخل در محلول نانوذرات خیسانده می شود، ذرات ریز می توانند به بازدارنده دانه ها (grain hinders) چسبیده و حرکتشان محدود گردد. طبق نتایج، افزودن ۰.۱٪ وزنی از نانوذرات اکسید منیزیم و سیلیس می تواند تا ۱۵٪ مهاجرت ذرات ریز را محدود نماید. در این حالت محققان توانسته اند نشان دهند که نانوذرات اکسید منیزیم زمانی که در غلظت های بالا و نرخ تزریق سیال بالا مورد استفاده قرار می گیرند دارای تاثیر بیشتری در این زمینه هستند. در شکل تصویر مربوط به دانه های شیشه ای (glass beads) پوشیده شده با نانوذرات اکسید منیزیم قبل (الف) و پس از عبور ذرات ریز (ب) نشان داده شده است. تصاویر بیانگر شدت جذب ذرات ریز توسط نانوذرات می باشد.



دانه های شیشه ای پوشیده شده با نانوذرات اکسید منیزیم قبل (الف) و پس از عبور ذرات ریز (ب)

#### نانوغشاها

اصولا غشاء نوعی لایه نازک و نیمه تراوا است که با استفاده از نیروی محرکه اعمال شده می تواند مواد را جداسازی نماید. انواع روش های جداسازی ذرات توسط غشاء را می توان به میکروفلتراسیون (MF)، اولترافیلتراسیون (UF)، نانوفیلتراسیون (NF) و اسمز معکوس (RO) تقسیم بندی نمود. در عملیات نانوفیلتراسیون از نانوغشاها استفاده می شود که دارای اندازه حفراتی در حدود یک هزارم میکرون می باشد. مهمترین کاربرد نانوغشاها در مدیریت مخازن، مربوط به تزریق آب دریا به مخازن در عملیات سیلاب زنی و تثبیت فشار می باشد. در این حالت آب دریا حاوی ترکیبات یونی فروانی مانند  $Na^+$ ،  $Ca^{2+}$ ،  $Mg^{2+}$ ،  $Cl^-$  و  $SO_4^{2-}$  بوده و رسوب این ترکیبات بر روی تجهیزات درون چاهی سبب ایجاد آسیب و خوردگی در آنها می گردد. یکی از مهمترین خوردگی های ایجاد شده در تجهیزات درون چاهی بر اثر ترکیبات سولفات است و به این منظور محققان از روش نانوفیلتراسیون جهت تولید آب تقریباً فاقد سولفات به منظور کاربرد در عملیات تزریق آب استفاده نمودند. همچنین در روش دیگر محققان به بررسی پایداری مقاومت این نانوفیلترها پرداختند آنها از یک کامپوزیت سه لایه ای که قابلیت کاربرد تا دمای ۷۵ درجه سانتیگراد را داشته و فاز عبوری از آن حاوی غلظت های مطلوب از یونها است استفاده نمودند. آب تصفیه شده با این نانوفیلتر مستقیماً در عملیات سیلاب زنی فشار بالای لایه های زیرزمینی تراوا بکار برده شد. فرایند سیلاب زنی جهت عملیات ازدیاد برداشت، نیاز به آبی دارد که عاری از ترکیبات خاص جامد آلی و معدنی و نیز یونهای دوظرفیتی باشد تا از مسدود شدن حفرات تراوای سازند تا حد امکان جلوگیری شود. همچنین ترکیبات یونی آب تزریقی باید حتی الامکان مشابه آب موجود در لایه های تولیدی باشد تا تغییر در سختی یونها سبب ایجاد تورم در ذرات خاک رس و از آنجا کاهش تراوایی سازند نگردد.

#### فیبر-رزین ها

امروزه استفاده از روش کنترل تولید ماسه با استفاده از پوشش های فیبر-رزینی در مخازن ماسه سنگی بسیار رو به افزایش است. بر اساس آنالیز مکانیسم کنترل تولید ماسه در میدان نفتی Guado و میدان گازی Sebei، که از مهمترین میادین ماسه سنگی می باشند، مکانیسم کنترل تولید ماسه از این دو میدان با استفاده از فیبر-رزین ها بهبود زیادی پیدا کرده است. مقایسه کنترل تولید ماسه در این میادین نشان می دهد که استفاده از فیبر-رزین ها نتایج بسیار مناسبی دارد و از آنجا پیش بینی می شود که استفاده از نانومواد جهت بهبود دادن ساختار کمپلکس فیبر-رزین، تاثیرات بهتری نیز در این فرآیند بر جای می گذارد. در این بررسی از کمپلکس های فیبر-ذرات نانومتری تهیه شده به روش اختلاط همزمان توسط امواج اولتراسونیک استفاده شده و بهبود مکانیسم با استفاده از مواد نانومتر توسط روش های طیف نگاری مادون قرمز و تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی روبشی تایید شد. طبق گزارشات استفاده از روش کنترل تولید شن با استفاده از پوشش های فیبر-رزینی در ۲۸ چاه از میادین فوق الذکر و نیز میدان نفتی Xinjiang نتایج بسیار موفقیت آمیزی داشته است.

#### پایش وضعیت چاه ها

#### نانوحسگرها

اصولاً نانوحسگرها عوامل الکترونیکی یا غیر الکترونیکی هستند که دارای ابعاد نانومتری بوده و در فرآیندهای دریافتی مورد استفاده قرار می گیرند. در حقیقت نانوحسگرها توانائی اندازه گیری جابجائی ها و تغییرات بسیار کوچک در ابعاد مولکولی را دارا بوده و حساسیت آنها نسبت به حسگرهای معمولی فوق العاده بیشتر است. کاربرد عمده نانوحسگرها در صنایع نفت و گاز مربوط به تعیین مکان دقیق مخازن و نیز تشخیص گازهای سمی از چاه ها و معادن و بررسی وضعیت درون چاه مانند دما، فشار و غیره می باشد. در این راستا نانوحسگرها با استفاده از ابعاد بسیار ریزی که دارند می توانند به درون حفرات سازند نفوذ کرده و اطلاعات مناسبی را از ساختار آن در اختیار قرار دهند.

امروزه شرکت های بزرگ نفتی و گازی دنیا به دنبال استفاده از میکرو و نانوحسگرهایی هستند که می توانند به دیواره چاههای نفتی و گازی تزریق شده، در داخل شکست ها و حفرات مهاجرت کرده و اطلاعات لحظه ای از خواص فیزیکی، شیمیائی و خصوصیات مکانی سنگها، مواد معدنی و سیال درون چاه جمع آوری نمایند که به اصطلاح به آن روشن سازی مخزن (illuminating the reservoir) اطلاق می شود. نانوعامل های بهبود دهنده کنتراست (contrast enhancing nanoagents)، حسگرهای آشکارساز بر پایه نانوذرات هستند که بصورت اختصاصی به شکلی طراحی می شوند که میل پیوستگی با هدف مطلوب را دارا هستند و از دور تصویربرداری می شوند. با بهره گیری از خواص فیزیکی و شیمیایی بی نظیری که برخی از ترکیبات در مقیاس نانو ارائه می دهند این عامل های کنتراست برای افزایش پاسخ و/یا بهبود رزولوشن تصاویر دریافتی از حسگرهای فعلی دارای قابلیت کنترل از راه دور مورد استفاده در صنعت نفت و گاز، نوید بخش هستند. حسگرهای نانومواد به حسگرهای مولکولی و مبتنی بر ماده (material-based sensors) اطلاق می شود و بیشتر آنها نیاز به بازیابی و بازرسی دارند. این حسگرها زمانیکه در معرض تغییرات ناپیوسته شرایط فیزیکی و شیمیائی مخزن قرار می گیرند، یک تغییرحالتی که قابل شناسایی است بروز می دهند. همچنین ابزارهای میکرو و نانوالکترونیک خواص مخزن را اندازه گیری نموده و اطلاعات را به سر چاه انتقال می دهند. محققان دانشگاه رایس، نانوگزارشگرهایی (nano reporter) را طراحی نموده اند که در حقیقت حسگرهای نانومواد بر پایه نانومواد کربن (خوشه های کربنی آبدوست یا HCCs) و سیلیکا می باشند. این نانوگزارشگرها می توانند شرایط محیطی موضعی که در آن قرار دارند را احساس و ثبت کنند و حتی ممکن است این نانوگزارشگرها دارای قابلیت جداسازی ردیاب های شیمیائی، رادیواکتیو باشند و غلظت آنها را بر اساس دما، زمان و نیز خصوصیات محلول (آبی و یا هیدروکربنی) که به آن وارد می شوند تغییر دهند و بدین ترتیب نوعی پروفایل از محیط داخل مخزن تهیه می شود. محققان دانشگاه Boston نیز در حال بررسی حسگرهای نانومواد آستانه فشار بر پایه غشاهای گرافن می باشند. در حقیقت گرافن یک تک لایه از جنس کربن است که در برابر نفوذ گاز ناتراوا می باشد. لایه های گرافن از لحاظ نوری، الکتریکی و مکانیکی در محیط های بازی پایدار بوده و می توانند به گونه ای تنظیم شوند که در برابر آستانه فشارهای متفاوت تغییر شکل دهند.

همچنین از آنجائیکه فرآیند ازدیاد برداشت نفت (EOR) یکی از مهمترین عملیات در افزایش برداشت از مخازن به شمار میرود، محققان در تلاش هستند تا با استفاده از حسگرهای جدید که نقشه مناسبی از ساختار درونی مخزن بدست می دهند، افزایش تولید را به گونه ای مناسب و علمی بهبود بخشند. عملیات سیلاب زنی به مخازن یکی از روش های بکار رفته در افزایش بهره برداری است که موفقیت آن به شدت تابع محیط درونی مخزن است که بر روی جریان آب تاثیر می گذارد. شکل گیری مسیرهای ترجیحی و مناسب برای حرکت آب درون مخزن، نیاز به دانستن شرایط فیزیکی و شیمیائی زیر زمین داشته و بر بازده عملیات سیلاب زنی موثر است. در گذشته مسیرهای جریان توسط ردیاب های ایزوتوپ تعیین می شدند که بصورت مستقیم در عملیات سیلاب زنی به مخزن تزریق می شدند. محدودیت این روش در آن است که تنها مشخصه های جریان را بدست می دهد در حالیکه دانستن خصوصیات فیزیکی و شیمیائی مخزن نیز اهمیت بسیار دارد و علاوه بر این زمانیکه مخزن دارای شرایط سختی از لحاظ دما و فشار باشد، کارآئی این ردیاب ها پائین می آید. در این راستا مطالعات نشان می دهد که استفاده از نانومواد غیر آلی با

خصوصیات حسگری پیشرفته می تواند این مشکل را برطرف نماید. برای مثال Turkenburg و همکارانش نوعی نانوحسگر بر اساس نقاط کوانتومی Inp/ZnS و خوشه های اتمی نقره توزیع شده در محلول آبی طراحی نمودند که علاوه بر خاصیت شفافیت و نورانی بودن، دارای خواص بهینه یک حسگر در فرآیند سیلاب زنی مخازن نیز می باشد. زمانیکه از نانوحسگر مبتنی بر نقاط کوانتومی و نانوذرات نقره در شرایط شبیه سازی شده مخزن (دارای میزان زیادی از نمک،  $Ca^{2+}$ ، pH بالا، دمای بالا، نفت و جامدات) استفاده شد، نتایج بسیار مثبتی از قدرت حسگرها در تعیین خصوصیات مخزن دریافت گردید.

#### بحث و نتیجه گیری

در این مقاله مروری بر کاربردها و نقش نانوفناوری در زمینه مدیریت مخازن در دو محور اصلی پایش چاه ها با استفاده از نانوحسگرها و نیز کنترل ماسه و ذرات ریز با استفاده از نانوذرات و نانوغشاءها انجام گرفته است. همانگونه که در متن و با اشاره به منابع معتبر ذکر شد، استفاده از نانوفناوری توانسته است مشکلات عدیده ای را که تولید ناخواسته ماسه و وجود ذرات ریز بر سر راه تولید از مخازن ایجاد می نماید تا حد چشمگیری بهبود بخشد. همچنین کنترل عملیات سرچاهی و درون چاهی با استفاده از نانوحسگرها موجب ایجاد تحول در زمینه مانیتور کردن ساختار و شرایط درونی مخزن گردیده که با استفاده از آن می توان عملیات درون چاهی را با دیدی بازتر و با استناد به داده های حقیقی از وضعیت واقعی مخزن انجام داد. این امر بدان معنی است که مشکلات موجود در صنایع، به ویژه صنعت نفت را می توان با استفاده از نانو فناوری که نگرشی نوین در چینش و ساختار مواد بوده و سبب بهبود انجام فرآیندها می گردد، تا حدود زیادی مرتفع نمود.

#### ۳-۲-۶ کاربرد در تولید مواد و تجهیزات با خواص فیزیکی، مکانیکی، شیمیایی و حرارتی بهبود یافته

در اکثر صنایع به ویژه صنعت نفت و گاز نیاز است تا از تجهیزاتی مناسب و مقاوم در برابر عوامل مخرب استفاده گردد. امروزه با استفاده از نانو مواد می توان شرایط این تجهیزات را به نحو بسیار مناسبی بهبود بخشید و نیز میزان استفاده از مواد و هزینه و زمان را بهینه نمود. در این حالت نانو مواد مورد استفاده اغلب بعنوان یک سد مقاوم در برابر خوردگی عمل کرده و علاوه بر این می توانند سبب افزایش استحکام ماده و تولید موادی با پایداری بالا و طول عمر بیشتر گردند. این مقاله به بررسی اثرات استفاده از نانوفناوری در بهبود خواص مواد و فرآیندهای صنایع بالادستی نفت و گاز پرداخته و نشان می دهد که به دلیل داشتن ساختارهای نانومتری و منظم، استفاده از نانوکامپوزیت ها، پوشش های نانوکامپوزیتی، نانوروان کننده ها و نانوذرات تا چه اندازه می تواند مقاومت مواد در برابر عوامل سایشی و فرسایشی را بهبود بخشد.

هزینه کلی ناشی از خوردگی که بصورت سالانه به صنعت نفت و گاز جهان تحمیل می شود در حدود ۱,۳۷۲ بلیون دلار می باشد که ۵۸۹ میلیون دلار از آن صرف خوردگی لوله کشی های سطحی و تجهیزات، ۳۲۰ میلیون برای خوردگی های اساسی و ۴۶۳ میلیون دلار آن صرف لوله های درون چاهی می گردد. از آنجاییکه یکی از بزرگترین نگرانی ها در صنعت نفت و گاز، خوردگی لوله ها می باشد، پوشش دهی و ساخت این قطعات با استفاده از نانوذرات و نانوکامپوزیت ها می تواند سبب افزایش استحکام و پایداری تجهیزات و کاهش استهلاک آنها گردد. در این حالت لوله های دارای نانوپوشش می توانند سبب بهبود فرآیند انتقال مواد خام از طریق افزایش مقاومت لوله در برابر دمای های پایین و افزایش مقاومت آنها در برابر شکل گیری پارافین ها، می گردد. همچنین از آنجاییکه پیش بینی می شود تقاضای انرژی جهانی طی ۳۰ سال آینده تا ۶۰٪ افزایش پیدا کند، لزوم افزایش تولید و بهره برداری از منابع نفتی و گازی و استخراج بیشتر سیالات هیدروکربنی احساس می شود. همچنین امروزه عملیات اکتشاف بیشتر در نواحی دور از دسترس و دارای شرایط سخت انجام می شود که همین امر کنترل فرآیند خوردگی تجهیزات را مشکل تر می سازد و نیاز به تولید مواد و تجهیزات با خواص فیزیکی، مکانیکی، شیمیایی و حرارتی بهبود یافته را ملموس تر می کند. نانوفناوری می تواند طی بخش های ذکر شده به فرآیند تولید کمک کند:

(۱) افزایش کارآئی و پایداری در تجهیزات حفاری، مواد لوله ای و بخش های دوار



(۲) بهبود کشپارها (elastomers) که در فرآیند حفاری عمیق در محیط های دارای دما و فشار بالا کاربرد دارند

(۳) بهبود پایداری تجهیزات سخت در شرایط دما و فشار بالا

(۴) افزایش طول عمر تجهیزات با افزایش مقاومت خوردگی، افزایش چسبندگی و مقاومت سایشی

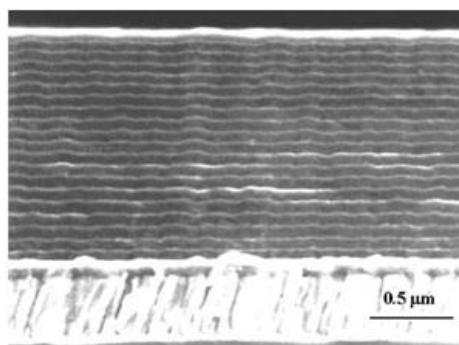
(۵) افزایش توانمندی، طول عمر و انعطاف پذیری مته حفاری، واشرها، کلاهک و لوله ها

استفاده از مواد نانو ساختار در این حیطه را می توان به بخشهای استفاده از نانو کامپوزیت ها، پوشش های نانو کامپوزیتی، نانوذرات و نانوروان کننده ها تفکیک نمود که در ادامه به آنها اشاره خواهد شد.

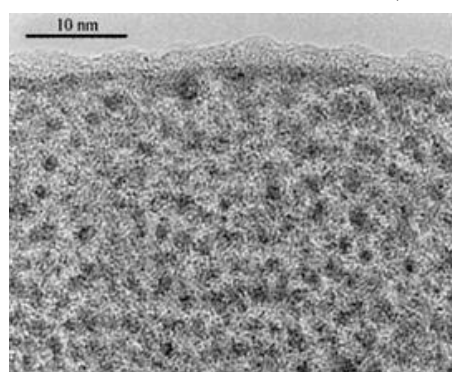
استفاده از نانوفناوری در تولید موادی با خواص بهبود یافته مکانیکی، شیمیایی، حرارتی و غیره؛ قابل استفاده در صنایع بالادستی نفت و گاز.

پوشش های نانو کامپوزیتی

استفاده از پوشش های نانو کامپوزیتی منجر به ظهور نوآوریهای مناسبی در زمینه مهندسی سطح شده که در جهت بهبود معایب فیزیکی و شیمیایی مواد ایجاد گردیده است. در این زمینه انواع روشهای مختلف پوشش دهی جهت کاهش اصطکاک، بهبود خواص حرارتی و الکتریکی، افزایش مقاومت خوردگی و سایش و غیره در شرایط سخت عملیاتی مورد استفاده قرار گرفته اند. اغلب ترکیباتی که در گذشته توسط روش های معمولی تحت پوشش دهی قرار می گرفتند، امروزه توسط فیلم های نانو کامپوزیتی و نانو ساختار به دلیل پایداری بالا و سختی مکانیکی مناسب، مقاومت در برابر اکسایش و خوردگی و نیز دارا بودن سطوح لغزنده قابل انطباق در محیط های گوناگون جایگزین شده اند. به دلیل دارا بودن اندازه دانه های (grain size) بسیار کوچک، سطح نانو کامپوزیت ها و یا مواد پوشش دهی شده توسط نانولایه ها بسیار صاف تر از سطوح معمولی است و این مواد دارای صفحات کریستالی منظم و بدون عدم یکنواختی می باشند. همچنین به دلیل طبیعت نانو ساختاری و کامپوزیتی، اینگونه پوشش ها می توانند در گستره وسیعی از خواص فیزیکی، شیمیایی، حرارتی، مکانیکی و غیره تولید شوند. اکثر تکنیک های لایه نشانی و پوشش دهی نانو کامپوزیت ها امروزه توسط فرآیند کند و پاش (sputtering) و یا رسوب دهی فیزیکی بخار (PVD) انجام می گیرد. دو نمونه از نتایج این نوع لایه نشانی در شکل های زیر نشان داده شده است.



تصویر میکروسکوپ الکترون عبوری (TEM) از نانولایه های Ti/C



تصویر میکروسکوپ الکترون عبوری (TEM) از فیلم نانو کامپوزیتی W/C:H

امروزه محققان تلاش های بسیاری در جهت استفاده از پوشش دهی توسط نانوساختار ها انجام داده اند. برخی از این پوشش های نانوساختار دارای چندین فاز فلزی و سرامیکی بوده و برخی نیز از لایه های چندگانه نانومتری و یا ابرشبکه های (superlattices) نانومتری تشکیل شده اند. این فرآیند پوشش دهی غالباً توسط رسوب دهی فیزیکی بخار (PVD) صورت می گیرد و به دلیل ساختار نانومتری و خواص منحصر بفرد شیمیائی، پوشش ایجاد شده می تواند کارآئی های متفاوتی داشته باشد. به گونه ای که برخی فازهای ایجاد شده داخل پوشش می توانند خاصیت ابر سختی (super hardness) را ایجاد نماید و فازهای دیگر سبب کاهش اصطکاک و افزایش هدایت حرارتی و الکتریکی شوند. همچنین افزایه های شیمیائی اضافه شده به این مواد می توانند به گونه ای انتخاب گردند که با محیط های مختلف انطباق پذیری بالائی داشته باشند. همچنین طی جدیدترین تحقیقات محققان توانسته اند با استفاده از لیزر بر روی پوشش های سختی مانند TiN و TiCN، الگوهایی با ابعاد میکرون تا نانومتری ایجاد نمایند.

همچنین کاهش خوردگی در تجهیزات نفتی و گازی یکی از مهمترین دغدغه های محققان می باشد که می تواند منجر به توقف عملیات تولید و در نتیجه اعمال هزینه گردد. نوع خاصی از خوردگی که خوردگی زیر عایق (under insulation corrosion) نام دارد، یکی از مهمترین و هزینه برترین انواع خوردگی در تجهیزات نفتی و گازی می باشد که به دلیل سختی تشخیص می تواند بسیار خطرناک نیز باشد. زیرا در ابتدا لازم است تا عایق جهت بازرسی فلز برداشته شود. در اغلب فرآیندهای خوردگی وجود رطوبت، اکسیژن و انواع یونها سبب خوردگی شده و نیز جنس عایق نیز ممکن است سبب تشدید خوردگی شود. همانگونه که noveiri و torfi نشان داده اند استفاده از نوعی پوشش نانوکامپوزیتی شامل ۳۰٪ اکریلیک رزین پایه آبی و ۷۰٪ نانوکامپوزیت جهت پوشش دهی کامل سطح، سبب جلوگیری از نفوذ هوا به روی سطح و ایجاد خوردگی می گردد و نیز به دلیل خواص آبگریز ایجاد شده، رطوبت را نیز از سطح عایق شده دور می سازد. بنابراین این پروسه عایق سازی با استفاده از نانوپوشش ها از رسیدن رطوبت به سطح لوله های تجهیزات نفتی و گازی جلوگیری نموده و نوع ایزولاسیون بکار برده شده نیز از نوع نیمه شفاف (semi-transparent) می باشد و می توان سطح زیر آن را در لحظه مشاهده نمود.

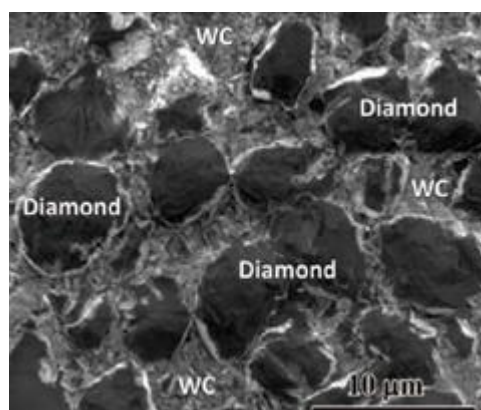
#### نانوروان کننده ها

امروزه روان کننده ها (lubricants) کارائی زیادی در صنایع مختلف دارند. بهر حال استفاده از روان کننده های مایع یا گریسی به دلیل مشکلاتی که ایجاد می کنند بویژه مشکلات زیست محیطی، محدود شده است. گزینه بسیار مطلوب در این زمینه این است که پوشش ها و روان کننده ها باهم سازگار شده و مکمل نقش یکدیگر باشند. برای مثال در یک پوشش نانوکامپوزیتی با طراحی ویژه، در حالیکه یک فاز مقاومت بسیاری در برابر سایش و تغییر شکل ایجاد می کند، فاز دوم یا سوم می تواند بصورت ترجیحی با افزایه های موجود واکنش داده و روان کنندهی بالائی جهت محافظت در برابر سایش ایجاد نماید. همچنین امکان طراحی پوشش های نانوکامپوزیتی که بتواند عملکرد روان کننده های مایع موجود را بهبود بخشد وجود دارد. روش دیگر افزودن نانو ذرات به روان کننده ها (نانوروان کننده ها) می باشد. نانوروان کننده ها دارای میلیاردها نانوذره کروی شکل هستند که بصورت قابل توجهی میزان اصطکاک و سایش و نیز خواص فشاری ماده روان کننده را بهبود می بخشند. از مزایای استفاده از این مواد بسته به نوع عملیات می توان به افزایش سرعت و کاهش انرژی مورد نیاز، افزایش طول عمر مواد و کاهش مضرات زیست محیطی با توجه به غیرخورنده بودن مواد اشاره نمود. روان کننده های جامد در حالت بالک یا توده ای طی سالیان متمادی در صنایع مختلف به منظور کاهش اصطکاک و افزایش مقاومت سایشی در شرایط سخت مانند خلا بالا، فشار و دمای زیاد بکار رفته اند. امروزه چندین نمونه از روان کننده های جامد (هم به شکل بالک و هم به شکل فیلم نازک) مانند مولیبدن دی سولفید، بوریک اسید، گرافیت و غیره موجود است که می توان جهت کنترل اصطکاک و مقاومت سایشی در سطوح لغزنده استفاده نمود. امروزه محققان توانسته اند روان کننده های جامد را بر روی انواع سطوح مختلف با ضخامتی در محدوده چندین نانومتر تا چندین

میکرومتر ایجاد نمایند. در این حالت فیلم روان کننده جامد تشکیل شده بر روی سطح می تواند ظرفیت تحمل بار و روان بودن سطح را بهبود داده و بعنوان یک پشتیبان بخصوص در شرایط سخت سطوح اغزنده عمل نماید. روان کننده های جامد و لایه لایه از قبیل مولیبدن دی سولفید، گرافیت، هگزاگونال بورون نیتريد در گذشته جهت ایجاد لغزش مناسب بر روی سطوح بکار رفته اند و امروزه تلاش محققان بر استفاده از نانوپودرهای مولیبدن دی سولفید، تنگستن دی سولفید و گرافیت می باشد. زمانیکه از این مواد در روغن یا گریس روان کننده استفاده می شود، کاهش شدیدی در اصطکاک و مقاومت سایشی سطوح لغزنده مشاهده می شود. در حالت کلی مواد دارای ساختار لایه لایه، مانند گرافیت، مولیبدن دی سولفید و تنگستن دی سولفید می توانند هم بعنوان روان کننده جامد و هم بعنوان افزایه در ساختار روان کننده های مایع بکار برده شوند. مهمترین مزایای استفاده از نانوذرات تنگستن دی سولفید را می توان به کاهش اصطکاک در فرآیند نورد (rolling) و استفاده از این ذرات بعنوان جداساز (spacer) که سبب برطرف نمودن تماس سطحی بین دو فلز می گردد برشمرد.

#### نانوکامپوزیت ها

اکثر صنایع مانند حفاری نیاز به موادی با سختی فوق العاده زیاد و مقاومت فراوان در برابر سایش دارند. در صنعت حفاری نفت و گاز نیز استفاده از موادی مانند الماس فشرده پلی کریستال (polycrystalline diamond compact) در ساختار مته حفاری رو به افزایش است. اما این مواد دارای معایبی مانند کم بودن پایداری حرارتی می باشند. امروزه محققان توانسته اند با استفاده از نانوکامپوزیت های الماس / سیلیکون کریید و الماس / تنگستن کریید که سختی فوق العاده زیادی (در حدود ۶۰-۴۰ گیگاپاسکال) ایجاد می کنند این معایب را برطرف نمایند. تصویر میکروسکوپ الکترون روبشی نانوکامپوزیت الماس / تنگستن کریید در شکل نشان داده شده است. تولید این گونه نانوکامپوزیت ها سبب ایجاد بهبود در عملیات حفاری و بازده آن و نیز کاهش هزینه و انرژی و بخصوص معایب زیست محیطی و تولید کربن می گردد. در حالت کلی می توان گفت مته حفاری مورد استفاده در صنایع نفت و گاز که سخت (hard) است ولی سفت (rough) نیست می تواند در اثر برخورد با سنگ سخت سازند خرد شود. در حالیکه مته سفت و غیر سخت می تواند به سرعت ساییده شود. این فرآیند می تواند سبب ایجاد هزینه و زمان اضافی در عملیات شود. الماس ماده ای است که به دلیل سختی فوق العاده زیادی که دارد (super hardness) در اکثر عملیاتی که ساینده گی بالائی دارند مورد استفاده قرار می گیرد. ولی متأسفانه به دلیل ترد بودن در معرض شکستگی قرار دارد. این مشکل را می توان با استفاده از قرار دادن ذرات الماس در ماتریس نانو کریستالی سیلیکون کریید برطرف نمود.



تصویر میکروسکوپ الکترون روبشی (SEM) نانوکامپوزیت الماس / تنگستن کریید

این ماتریس روند شکل گیری ترک هائی که منجر به شکست می شود را متوقف می سازد. در حقیقت این از نوع نانوکامپوزیت ها، سخت ترین و پایدارترین انواع موجود هستند. مکانیسمی که منجر به شکل گیری چنین سختی در نانوکامپوزیت ها می گردد در حقیقت هنوز ناشناخته است، ولی در حالت کلی محققان بر این باورند که نانوکریستال های کوچک که شامل هزاران اتم هستند در لحظه شکل گیری ترک ها از انتشار آنها جلوگیری می کنند. کریید سیلیکون نوعی ماده سرمایه کی بسیار

سخت می باشد که گرچه به سختی الماس نیست، با سطح آن پیوندهای شیمیایی قوی تشکیل داده و ذرات الماس را مانند یک چسب قوی در کنار یکدیگر نگاه می دارد. اغلب دانه های الماس دارای ابعادی در حدود میکرومتر هستند و در هر سانتی متر مکعب از نانو کامپوزیت تشکیل شده میلیاردها دانه الماس وجود دارد (شامل نانو کریستال های کریید سیلیکون واقع شده در میان الماس هائی که از آنها صدها بار بزرگتر هستند). در این حالت ترک های ایجاد شده در دانه های الماس نمی توانند تمام کامپوزیت را بشکنند، زیرا ماتریس کریید سیلیکون نانو کریستالی که ترک ها را پوشش می دهد و به نانو کامپوزیت حاصل، خاصیت مقاومت فوق العاده در برابر شکست می بخشد.

#### نانوذرات

نانوذرات به دلیل برخورداری از سطح تماس بالا قادرند نفوذ عوامل خوردنده به داخل پوشش را سخت کنند. برای مثال پژوهشگران دانشگاه های امیر کبیر و صنعت نفت با استفاده از نانوذرات اکسید روی، به پوشش های اپوکسی/پلی آمیدی با خواص بهبود یافته ضد خوردگی و فیزیکی-مکانیکی دست پیدا کردند. پوشش اپوکسی یک پوشش آلی پر کاربرد با خواص منحصر به فرد فیزیکی-مکانیکی و ضد خوردگی است. از این پوشش جهت کاهش نرخ خوردگی فلزات در معرض محیط های خوردنده استفاده می گردد. نانوذرات اکسید روی به دلیل اندازه ذرات پایین و سطح ویژه بالا قادرند تا یک سد فیزیکی در برابر نفوذ عوامل خوردنده به درون پوشش و به سطح فلز ایجاد نموده و زمان رسیدن این عوامل خوردنده را به سطح فلز طولانی تر نموده و طول عمر سازه فلزی را افزایش دهند. نانوذرات همچنین با کاهش چگالی اتصالات شیمیایی و افزایش چگالی اتصالات فیزیکی پوشش، باعث بهبود مقاومت یونی و مقاومت در برابر تخریب هیدرولیتیکی (تخریب در حضور آب) شده و دوام پوشش را افزایش می دهند. همچنین با این مکانیزم بهبود خواص فیزیکی-مکانیکی از جمله کاهش شکنندگی پوشش و افزایش چقرمگی آن نیز حاصل می شود کاربرد عمده این پوشش ها بر روی سازه های فلزی نظیر لوله های انتقال نفت، گاز و آب است.

همچنین یکی دیگر از کاربردهای بسیار مهم نانوذرات در صنایع بالادستی نفت و گاز را می توان استفاده از آنها بعنوان افزایه در ساختار ماده لحیم کننده در فرآیند جوشکاری تجهیزات در نظر گرفت. در محیط های سخت عملیاتی، شکست ناشی از خستگی تجهیزات (fatigue failure) در مقاطع لحیم شده یکی از معضلات اساسی می باشد. در این حالت افزایش استحکام منطقه لحیم شده با استفاده از افزودن نانوذرات و پایدار نمودن ساختار دانه ها سبب بهبود پایداری قطعات می گردد. امروزه محققان از دو نوع خاص نانوذرات جهت بهبود لحیم استفاده می کنند. نوع اول آنها از عناصر واکنشگر مانند نیکل یا نقره تشکیل شده اند. ولی نقطه ضعف این ذرات آن است که این مواد در نهایت و بخصوص در دماهای بالا با لحیم وارد واکنش شده و پایداری جوش را پائین می آورند. نوع دوم از ذراتی که مورد استفاده قرار می گیرد از مواد پایدار و غیر واکنشی شامل تیتانیا ( $\text{TiO}_2$ ) تشکیل شده است که حتی در دماهای بالا نیز پایدار می باشند. بهر حال پخش این نوع ذرات در لحیم مشکل می باشد. امروزه محققان به این نتیجه رسیده اند که استفاده از نانوذرات هسته - پوسته ای شامل یک هسته خنثی و یک پوسته ای که می تواند لحیم را تر کند (solder wettable) موثر خواهد بود. در این حالت از سیلیکا بعنوان هسته و از فلزات نجیبی مانند طلا، نقره و پالادیوم نیز بعنوان پوسته استفاده می شود.

#### بحث و نتیجه گیری

در این مقاله مروری بر کاربردها و نقش فناوری نانو در زمینه بهبود خواص تجهیزات صنایع بالادستی نفت و گاز انجام شده است. همانگونه که در متن و با اشاره به منابع معتبر ذکر شد، در هر صنعتی مانند صنعت نفت و گاز، استفاده مناسب و نیز پایداری تجهیزات مورد استفاده که در معرض انواع تخریب ها قرار دارند امری حیاتی است و امروزه فناوری نانو با پیشرفت هائی که در این زمینه حاصل نموده کمک شایانی به ذخیره زمان و انرژی و نیز هزینه نموده است. در این راستا استفاده از پوشش های نانو کامپوزیتی، نانو کامپوزیت ها، نانوروانسازهای جامد و نانوذرات سبب کاهش اصطکاک، بهبود خواص حرارتی و الکتریکی،

افزایش مقاومت خوردگی و سایش و غیره در شرایط مختلف عملیاتی که دارای سختی زیاد بوده گردیده و بازده عملیات اکتشاف، استخراج، تولید و بهره برداری از مخازن را بهبود چشمگیری می بخشد. این امر بدان معنی است که مشکلات موجود در صنایع، به ویژه صنعت نفت را می توان با استفاده از نانو فناوری که نگرشی نوین در چینش و ساختار مواد بوده و سبب بهبود خواص فیزیکی، شیمیایی، حرارتی و مکانیکی آنها می گردد، تا حدود زیادی مرتفع نمود.

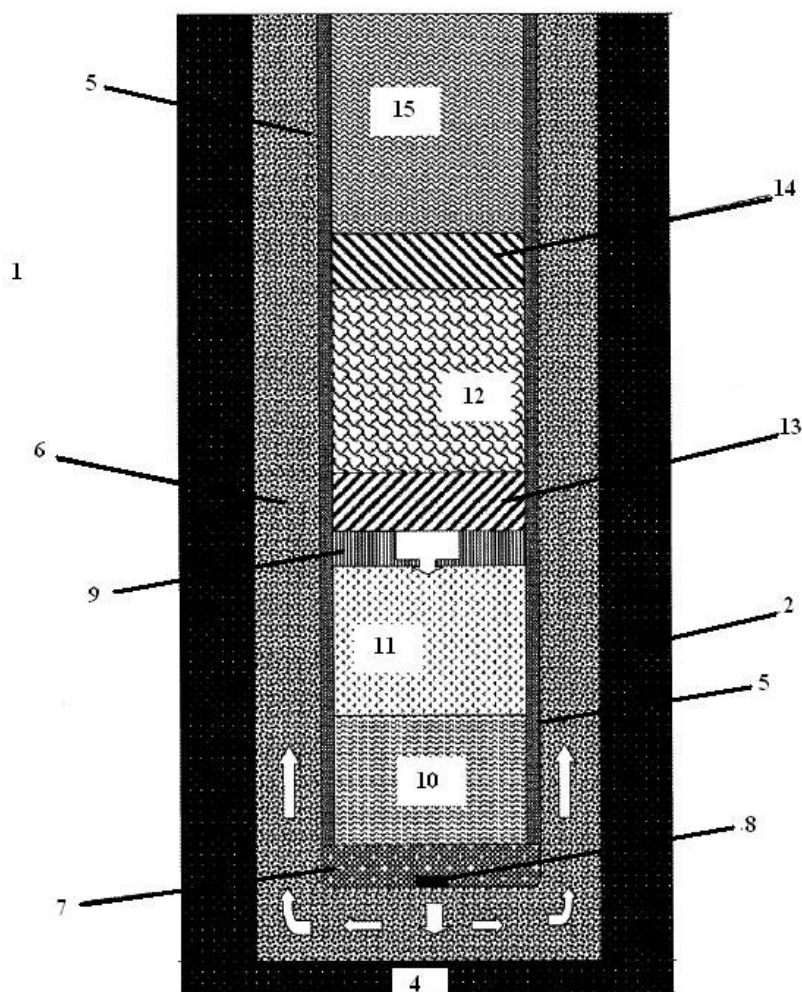
#### ۴-۲-۶ کاربرد در بهبود سیمان و سیال حفاری

امروزه نانوفناوری سبب ایجاد انقلابی در علوم مهندسی شده و به دلیل گستره وسیع این علم، صنعت حفاری را نیز مانند سایر صنایع تحت تاثیر قرار داده است. در این میان استفاده از علم نانو در بهبود خواص سیال حفاری به سبب بازده بالا، پایداری زیاد و روش های متنوع اعمال روی چاه، یکی از مهمترین جنبه های مورد بررسی توسط محققین می باشد. استفاده از نانوذرات در سیال حفاری، محققان را قادر می سازد تا با تغییر ترکیب، اندازه و توزیع نانوذرات، به سرعت خواص سیال حفاری را تصحیح نمایند. همچنین در عملیات سیمانکاری چاه نیز با استفاده از ترکیبات پیشرفته می توان بازده و بهره وری و نیز هزینه عملیات را با استفاده از نانوفناوری به میزان بسیار زیادی بهبود بخشید. در این مقاله به بررسی تاثیرات نانوفناوری بر بهبود خواص سیال حفاری و همچنین سیمان پرداخته و جنبه های مهم و موفقیت آمیز علوم نانو در عملیات حفاری تشریح خواهد شد.

##### مقدمه

در حالت کلی عملیاتی که به منظور تولید سیال هیدروکربوری انجام می گیرد را می توان به اکتشاف، حفاری، تولید و استخراج و نیز فرآیندهای ازدیاد برداشت تقسیم بندی نمود که هر کدام از آنها دارای روش های متعددی جهت بهبود فرآیند می باشند. عملیات حفاری در حقیقت بخش اولیه دسترسی به سیال درون مخزن می باشد و توسعه مناسب این عملیات، نقش چشمگیری را در افزایش بازده تولید ایفا می کند. در این میان سیالات حفاری موسوم به *drilling fluids* و یا *drilling muds* شاهرگ اصلی یک عملیات موفقیت آمیز حفاری می باشند. هزینه یک سیستم سیال حفاری بخش عمده ای از هزینه حفر یک چاه جدید را تشکیل می دهد و به همین دلیل استفاده از سیالات مفیدتر و بهبود یافته بخش مهمی از مطالعات محققان را تشکیل می دهد. سیال حفاری باید توانائی مناسبی در خنک کردن مته حفاری، روانسازی لوله های گردان حفاری، پاکسازی مناسب چاه و غیره داشته باشد. در غیر اینصورت مشکلاتی از قبیل هرزروی، آسیب سازند، چسبندگی لوله ها، نیروهای دراگ و تنش بالا پدید می آید. این مشکلات بخصوص در چاه هایی با دما و فشار بالا بیشتر دیده شده است. بنابراین دستیابی به سیالی که مقاومت بالائی در شرایط دما و فشار بالا نشان می دهد در این حیطه بسیار مهم است. اصولاً ویسکوزیته، دانسیته سیال حفاری فاکتورهای کلیدی هستند که رفتار سیال را کنترل می کنند و باید در طول عملیات ثابت باقی بمانند. همچنین در عملیات سیمانکاری چاه نیز با استفاده از ترکیبات پیشرفته در ساختار سیال حفاری و سیمان، می توان بازده و بهره وری چاه را تا حدود زیادی بهبود بخشید. اغلب از سیمانکاری جهت ثابت سازی و استحکام دیواره چاه حفر شده استفاده می گردد. در این حالت سیمان سبب چسبیدن سطح خارجی لوله درون چاه به دیواره می گردد و بدنه چاه را نیز محکم نموده و از ورود سیالات ناخواسته موجود در لایه های مختلف زمین به درون چاه جلوگیری می کند. همچنین جلوگیری از خوردگی بدنه خارجی لوله ها و نیز ورود سیالات اضافی به قسمت های سیمانکاری شده از مزایای استفاده از سیمان در دیواره چاه می باشد. همانگونه که در شکل نشان داده شده است، عملیات حفاری و سیمانکاری چاه دارای اجزای ذیل می باشد.





شمای کلی چاه در حین عملیات حفاری و سیمانکاری

۱: چاه ۲: سازند ۳: سر چاه (wellhead) ۴: کف چاه (bottom-hole) ۵: لوله جداری (casing) ۶: فضای حلقوی بین دیواره خارجی لوله جداری و سازند ۷: کفشک راهنما ۸: روزنه ۹: طوقه شناور ۱۰: سیال حفاری ۱۱: سیال جدا کننده ۱۲: دوغاب سیمان ۱۳: پلاگ پائینی ۱۴: پلاگ بالائی ۱۵: سیال جابه جایی

طبق شکل، عملیات حفاری از سر چاه (wellhead) شروع شده و تا رسیدن به سازند ادامه می یابد. پس از هر مرحله حفاری، رشته های حفاری (drill string) برداشته شده و لوله جداری (casing) به درون چاه رانده می شود. در این حالت نوعی ناحیه حلقوی بین سطح خارجی لوله جداری و دیواره داخلی چاه ایجاد می گردد. معمولاً نوعی کفشک راهنما و متمرکز کننده (centralizer) به انتهای رشته های لوله جداری متصل می کنند این کفشک راهنما دارای یک روزنه است بطوریکه جریان سیال در داخل لوله جداری و به سمت پایین حرکت کرده و از طریق این روزنه بیرون می آید و به درون منطقه حلقوی و به سمت بالا جریان می یابد. به علاوه نوعی طوقه شناور می تواند در لوله جداری و در نزدیکی کف چاه قرار داده شود تا از برگشت جریان تا به داخل لوله جداری جلوگیری نماید. همچنین سیال حفاری موجود در چاه در حین قرار دادن لوله جداری را می توان با استفاده از سیال حفاری (یا سیال جایگزین مناسب دیگر) با حرکت دادن به سمت پایین از درون رشته های لوله جداری، از داخل طوقه شناور و روزنه کفشک راهنما و نهایتاً با حرکت دادن به سمت بالا در ناحیه حلقوی، از چاه خارج نمود. از آنجائیکه دوغاب های سیمان اغلب با سیالات حفاری ناسازگار هستند، در حین عملیات سیمانکاری می توان پس از سیال حفاری از سیال جدا کننده (spacer fluid) استفاده نمود. در این حالت پس از سیال جدا کننده، دوغاب سیمان با قرار گرفتن در بین دو پلاگ

جامد بالائی و پلاگ نفوذپذیر/تخریب پذیر پایینی وارد لوله جداری می شود. سپس سیال جایگزین (بطور مثال سیال حفاری) - که گاهی اوقات سیال جدا کننده نیز پشت سر آن است - سبب اعمال نیرو به سیستم پلاگ بالایی - دوغاب سیمان - پلاگ پایینی و حرکت آن به سمت پائین لوله جداری می شود تا جائیکه پلاگ پایینی به طوقه شناور برسد. در این نقطه پلاگ پایینی دچار شکست شده و دوغاب سیمان از درون طوقه شناور، از آنجا به داخل روزنه و نهایتاً به داخل ناحیه حلقوی جریان می یابد، تا زمانیکه پلاگ بالائی به پلاگ پایینی بچسبد.

کاربرد نانوفناوری در بهبود سیال حفاری و سیمانکاری چاه

استفاده از نانوذرات و نانو سیال در بهبود خواص سیال حفاری

محققینی چون Abdo و Haneef نشان داده اند که استفاده از نانوذرات سبب بهبود خواص سیال حفاری می گردد. طبق مطالعات ایشان، استفاده از سیال حفاری بر پایه نانوذرات علاوه بر بهبود خواص عملیات سبب کاهش هزینه ها به نحو چشمگیری می شود. در این حالت به این سیالات اصطلاحاً سیال حفاری بهبود یافته از طریق نانوفناوری (Nano Enhanced Drilling Fluids) یا (NEDF) اطلاق می شود. اصولاً مزایای استفاده از NEDF را می توان در چندین مورد برشمرد:

هزینه

استفاده از سیالات حفاری در حالت معمولی نیاز به اضافه نمودن افزایه هائی دارد که اغلب گران بوده مقادیر زیاد و شرایط خاصی را نیز می طلبند. در حالیکه با استفاده از نانوذرات، کنترل پذیری سیال و میزان استفاده، بهینه شده و هزینه ها نیز به نحو چشمگیری کاهش می یابد. همچنین با استفاده از این نوع سیالات پیشرفته، میزان برداشت از مخازنی که دارای شرایط خاص مثل عمق زیاد هستند افزایش می یابد و با کاهش زمان غیر مفید در طول پروسه حفاری به دلیل رفع مشکلات، در زمان و هزینه ها صرفه جوئی خواهد شد.

فنی

از لحاظ فناوری نیز با استفاده از NEDF ها می توان حفاری های نوین مانند افقی/جهت دار را نیز بهبود بخشید و حفاری زیر تعادلی (under-balanced drilling) را کنترل کرد.

رفع مشکل چسبندگی لوله ها (pipe sticking)

استفاده از NEDF ها در عملیات حفاری سبب شکل گیری یک نانو فیلم بر روی سطح رشته های حفاری شده و از این رو باعث کاهش تمایل چسبندگی گل کبره (mud cake) به سطوح شده و مشکلات چسبندگی لوله ها را تا حدود زیادی کاهش می دهد.

رفع مشکل هرزروی گل حفاری (lost circulation)

در حین استفاده از گل حفاری مقداری از سیال آن به دلیل وجود کانال ها، شکست ها و غیره به درون سازند رفته و سیال رفته رفته سنگین تر شده و گردش آن در چاه و انتقال ذرات داخل چاه به سطح زمین سخت تر می گردد، در حالیکه معمولاً کنترل خاصی روی این مسئله وجود ندارد. با استفاده از نانوذرات، میزان توانائی حمل ذرات درون چاه توسط سیال بهینه شده و امکان تثبیت فشار و دانسیته سیال تحت شرایط متنوع عملیاتی بوجود می آید که در نهایت سبب کاهش هرزروی سیال می گردد .

رفع مشکل فرسایش دیواره چاه

زمانیکه سیال در چاه با موانع برخورد می کند ممکن است دچار چرخش شده و در این حین بدنه چاه را دچار فرسایش کند. به منظور کاهش این اثرات باید گرانروی و سرعت سیال بهینه باشد که با استفاده از نانوذرات می توان به این هدف دست یافت. به گونه ای که مقایسه یک سیال پایه معمولی و بدون افزایه، یک سیال پایه دارای افزایه و یک سیال پایه دارای نانوذرات

(نانو سیال)، نشان دهنده این است که در نانوسیال، فرسایش دیواره چاه همزمان با افزایش گرانشی سیال و کاهش سرعت آن، کمترین مقدار را دارد.

کاهش نیروی کشش و گشتاور درون چاه

اغلب به دلیل نیروی اصطکاک مابین رشته های حفاری و دیواره چاه، نیروهای کششی و گشتاوری مشکل سازی در چاه پدید می آید که سیالات حفاری معمولی قادر به کاهش آنها نمی باشند. در حالیکه NEDF ها یا نانوسیال ها به دلیل توانایی تشکیل فیلم های نانومتری بر روی سطوح، قادر به کاهش مقاومت اصطکاکی بین لوله ها و دیواره چاه می باشند. پایداری حرارتی

همانگونه که می دانیم گرانشی یک سیال حفاری و از آنجا توانایی آن در پیشروی درون چاه با افزایش دما کاهش می یابد. در حالیکه سیال حفاری مناسب باید در شرایط دما و فشار بالای درون چاه، قابلیت ها و خواص خود را تا حد ممکن حفظ کند. در این حالت نانوذرات که دارای هدایت حرارتی فوق العاده می باشند، در انواع، ترکیبات و اندازه های متنوع می توانند منجر به تولید نانوسیالاتی شوند که دارای گرانشی مشخص و از لحاظ دمایی پایدار می باشند.

همچنین Lee و همکارانش توانستند نشان دهند که استفاده از سیالات حفاری هوشمند دارای قابلیت کنترل مغناطیسی به صورت درجا (in-situ)، می تواند سبب کنترل گرانشی سیال تحت یک میدان مغناطیسی گردد. در این راستا نشان داده شده است که با استفاده از نانوذرات مغناطیسی (اکسید آهن) و بنتونیت، می توان سیال حفاری بسیار مناسبی که دارای خواص رئولوژیکی و انتقال حرارت چشمگیری است تولید نمود. در این حالت دو نوع سیال حفاری متفاوت مورد بررسی قرار گرفته اند:

(۱) سیالاتی بر پایه ذرات هیبریدی که در آنها نانوذرات مغناطیسی در فضاهای بین لایه ای ذرات بنتونیت قرار گرفته اند.

(۲) سیالاتی بر پایه مخلوط های ساده نانوذرات و ذرات بنتونیت

بررسی مغناطیسی این سیالات نشان می دهد که ویسکوزیته آنها می تواند با افزایش شدت میدان مغناطیسی به طرز چشمگیری تحت تاثیر قرار بگیرد. طبق مطالعات، زمانیکه سیال مغناطیسی بر پایه ذرات بنتونیت و نانوذرات آهن تحت تاثیر یک میدان مغناطیسی قرار می گیرد، ذرات دچار بازآرایی شده، برهمکنش نیروهای دور برد (long-range)، نیروهای جاذبه و اندروال و سایر نیروها مجدداً به تعادل رسیده و امکان کنترل وسیعی روی پارمترهای مختلف از جمله گرانشی سیال، دانسیته و هدایت حرارتی آن بوجود می آید.

استفاده از نانو کامپوزیت ها در ساختار سیال حفاری

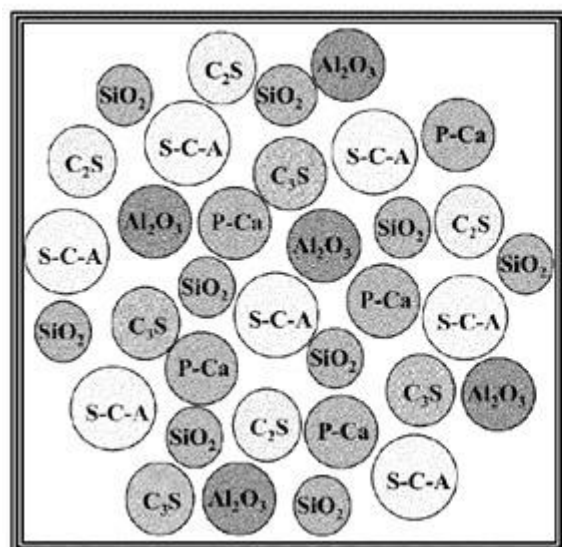
همانگونه که Bicerano در پتنت خود ثبت نموده است، می توان با استفاده از نانو کامپوزیت های گرماسخت (Thermoset) و افزودن آنها به سیالاتی مانند سیال حفاری از هرزروی سیال به درون سازند جلوگیری کرده و نیز مقاومت دیواره چاه را نیز افزایش داد. هرزروی سیال به اصطلاح به معنای تمایل فاز مایع سیال حفاری جهت عبور کردن از میان فیلتر کیک تشکیل شده، و ورود به داخل سازند می باشد. در این حالت اغلب هرزروی پائین و شکل گیری لایه نازکی از فیلتر کیک که دارای تراوایی کمی است از نشانه های عملکرد مثبت یک سیال حفاری می باشد. این نوع افزایه های سیال حفاری را اغلب بصورت چندکاره انتخاب می کنند. برای مثال به گونه ای که هم هرزروی و هم افزایش مقاومت دیواره چاه بهینه گردد. ذرات نانو کامپوزیتی گرماسخت مورد استفاده در این روش می توانند دارای شکل های متفاوت پودری، گلوله ای، دانه ای، فیبرهای کوتاه، میله ای، سیلندری و غیره و نیز دارای اندازه های متنوع باشند. این گونه نانوذرات مقاومت حرارتی و تجزیه ای و سختی مناسبی در شرایط نامناسب از خود نشان می دهند. همین خواص منحصر به فرد آنها را تبدیل به مواد مناسبی برای استفاده در شرایطی با دما و فشار بالا می گرداند. این ذرات می توانند دارای وزن مخصوصی بین ۰,۷۵ تا ۱,۷۵ بوده و با افزایه های دیگری نظیر کلسیم کربنات، لیتیم کربنات، سنگ آهک، سنگ مرمر و برخی اکسیدهای فلزی مورد استفاده قرار گیرد.

## استفاده از نانوذرات در بهبود خواص سیمان

اصولا عملیات سیمانکاری چاه به منظور بهره برداری موثر و ایجاد ارتباط مابین سر چاه و سیال موجود در مخزن انجام می گیرد. در این میان عملیات سنتی سیمانکاری با مشکلاتی مانند پائین بودن مقاومت مکانیکی سیمان، پائین بودن مقاومت مکانیکی سازند، مهاجرت گاز و سیال ناخواسته و نیز برخورد با گاز ترش درون مخزن، رو به رو می باشد. همچنین سیمانکاری اولیه در چاه ممکن است به دلیل تنش های ایجاد شده در اثر فشار و دمای بالا و نیز حرکت لوله ها دچار نقصان شود. این گونه تنش ها اغلب در اثر دما و فشار بالای سیال درون چاه و نیز عملیات آزمایش، مشبک کاری، تزریق سیال یا تولید سیال ایجاد می گردند. برای مثال زمانی که از بخار داغ برای افزایش تولید از چاه استفاده می گردد و یا خود سازند دارای دمای بالایی است، شرایط موجود در چاه سبب انبساط لوله ها هم در جهت شعاعی و هم در جهت طولی و در نهایت ایجاد تنش در ماده سیمانی بین دیواره چاه و لوله ها می گردد. بنابراین تلاش های محققان در جهت تولید موادی است که استفاده از آنها در ساختار سیمان سبب افزایش سختی و نیز مقاومت گردد و همچنین در برابر شرایطی که منجر به ایجاد ترک خوردگی در دیواره چاه و نیز در خود سیمان می شود مقاومت کند. این شرایط می تواند حرکت سازند (formation shifting)، فشار لایه های فوقانی (overburden pressure)، نشست خاک (subsidence)، خزش زمین ساختی (creep tectonic)، حرکت لوله (movement pipe)، حفاری (drilling) و سایر عملیات درون چاهی باشد. همچنین یکی دیگر از مشکلات مهمی که بر سر راه فرآیند سیمانکاری بهینه در چاه وجود دارد، مهاجرت ناخواسته گاز از سازند زیرزمینی به درون ترکیات سیمانی می باشد. این مشکل ممکن است در حین سیمانکاری و قرار دادن مواد سیمانی در داخل چاه و در اثر برخورد سیالات پر فشار درون چاه با این مواد صورت گیرد. این پدیده ممکن است سبب ایجاد تونل هایی درون ماده اولیه و نرم سیمانی شود که پس از سخت شدن مقاومت آن را کاهش می دهند. مشکل مهم دیگر می تواند در خصوص برخورد سیالات خورنده با مواد سیمانی باشد. برای مثال وجود مواد اسیدی داخل چاه و یا گاز دی اکسید کربن که جهت ازدیاد برداشت مورد استفاده قرار می گیرد و در اثر تماس با آب اسید کربنیک تولید می کند سبب ایجاد آسیب در ساختار سیمان می گردد. همچنین اسید کربنیک موجود در چاه می تواند سبب تغییر سطح سیمان به کلسیم کربنات شود، پروسه ای که از آن به کربناسیون (carbonation) یاد می شود. سپس کلسیم کربنات تشکیل شده با اسید کربنیک موجود در محیط واکنش داده و درون آن حل می شود. این مشکل بخصوص در سیمان هایی که دارای تراوایی زیاد هستند (قبل از سخت شدن درون چاه در اثر برخورد با سیالات پر فشار، ساختار درونی آنها دارای حفرات و تونل های ریز و درشت شده است) شدیدتر است و نیاز به استفاده از ماده ای که به ترکیبات اولیه سیمان اضافه شده و این نقائص را کاهش دهد به شدت احساس می گردد. امروزه محققان دریافته اند که استفاده از نانوذرات در ساختار سیمان حفاری می تواند مشکلات موجود در مسیر سیمانکاری چاه را تا حدود زیادی کاهش دهد. چنانچه Roddy و همکارانش توانستند نشان دهند که استفاده از نانورس هایی (nano-clays) مانند نانو- بنتونیت (nano-bentonite) و نانو- مونت موریلونیت (montmorillonite)-(nano) سبب بهبود ساختار سیمان مورد استفاده در عملیات حفاری چاه می گردد. نانو- مونت موریلونیت دارای ساختاری لایه ای شکل است و ابعاد طولی و عرضی آن بسیار بیشتر از ضخامتش می باشد. در حقیقت این ماده دارای ساختار سه لایه ای از آلومینا است که در بین دو لایه از سیلیکون به حالت ساندویچی قرار گرفته است. این ماده یکی از اجزای اصلی خاکسترهای آتشفشانی است که دارای قابیبت تورم تا چندین برابر وزن و حجم اولیه در اثر جذب آب می باشد. همانگونه که Roddy و همکارانش ذکر کرده اند، استفاده از نانو- کلی ها در ساختار سیمان سبب بهبود خواص آن می گردد. برای مثال استفاده از نانو- رس ها در ساختار سیمان نسبت به ذرات کلی بزرگتر، سبب بهبود خواص مکانیکی مانند مقاومت فشاری و مقاومت کششی شده و نیز میزان تراوایی و ریسک پذیری سیمان در اثر مهاجرت گاز و یا خوردگی را به نحو چشم گیری کاهش می دهد. نانو رس ها را می توان به اشکال مختلفی مانند نانو ذرات خشک و پودری شکل و یا سوسپانسیون های کلوئیدی در ساختار سیمان بکار برد. همچنین Mercado و



همکارانش به بررسی نانو-افزایه ها (nano-additives) در ساختار سیمان بکار رفته در عملیات سیمانکاری چاه پرداخته و نشان داده اند که استفاده از ترکیب نانوذرات  $\text{SiO}_2$ - $\text{CaO}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  و حداقل یکی از نانوذرات  $\text{SiO}_2$ ،  $\text{CaO}$ ،  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ،  $\text{P-Ca}$  و ترکیبی از آنها، به نحو چشمگیری خواص مکانیکی و شیمیایی سیمان تشکیل شده را بهبود می دهد. ترکیب افزایش های مورد استفاده در این زمینه در شکل نشان داده شده است.



**$\text{C}_2\text{S}$**  - nano dicalcium silicate  
 **$\text{C}_3\text{S}$**  - nano tricalcium silicate  
 **$\text{SiO}_2$**  - nano silica (silicon dioxide)  
 **$\text{Al}_2\text{O}_3$**  - nano alumina (aluminium oxide)  
**P-Ca** - nano phosphorous/calcium  
**S-C-A** - nanostructured material (Silicium-Calcium-Aluminium)

یک ترکیب خاص از نانو-افزایه های بکار رفته جهت بهبود خواص سیمان در عملیات سیمانکاری چاه

استفاده از نانوذرات در بهبود خواص سیال جدا کننده (spacer)

یکی از نکاتی که همواره می تواند در عملیات سیمانکاری مد نظر قرار گیرد، مسئله عدم تناسب دوغاب های سیمان و سیالات حفاری می باشد. زیرا اغلب این دو ماده از لحاظ شیمیایی با هم نامتناسب می باشند. در حقیقت اختلاط چنین سیالات نامتناسبی می تواند سبب شکل گیری ژل های با ویسکوزیته بالا گردند که جابه جا کردن آنها درون چاه مشکلات بسیاری را ایجاد می کند. از این جهت و به منظور جلوگیری از اختلاط دو سیال نامتناسب از سیال جدا کننده (spacer) استفاده می شود. از این رو یکی از مهمترین خصوصیات سیال جدا کننده باید تناسب این ماده با سیالات حفاری و دوغاب سیمان باشد. همچنین این ماده باید دارای خواص رئولوژیکی و گرایشی مناسب باشد تا بتواند به جداسازی جامدات گرانوله و گل کبره های موجود در دیواره چاه کمک کند. معمولاً ماده جا به جا کننده شامل یک سیال بر پایه محلول آبی و یک عامل متراکم کننده است. در این راستا Koons و توانست نشان دهد که افزودن نانوذرات به منظور بهبود خواص سیال جدا کننده و تصحیح دانسیته و تراکم این ماده به گونه ای که هم با سیال حفاری و هم با دوغاب سیمان در تناسب باشد، دارای کارآئی بسیار مناسبی می باشد. در این حالت ماده نهائی از یک سیال پایه و مجموعه ای از نانوذرات با خصوصیات زیر تشکیل می شود :

(۱) دارای خلوص بالا باشند

(۲) قطر آنها بین ۱۰۰-۱ نانومتر باشد.

(۳) در سیال پایه به خوبی توزیع شده باشند.

(۴) توانائی افزایش تراکم مخلوط نهائی جداکننده سیمان را داشته باشند، به گونه ای که وزن نهائی مخلوط به دست آمده

تابعی از اندازه نانوذرات، میزان آنها و وزن مخصوص آنها باشد.

بحث و نتیجه گیری

در این مقاله مروری بر کاربرد ها و نقش نانوفناوری در زمینه بهبود خواص سیال و سیمان حفاری صورت گرفته است. همانگونه که با اشاره به منابع معتبر در متن نشان داده شد، استفاده از نانوذرات در ساختار سیال حفاری و سیمان منجر به افزایش مقاومت مکانیکی، خواص رئولوژیکی، هدایت حرارتی، بهبود گردش سیال، کاهش هزینه ها و بهینه نمودن بسیاری از پارامترهای



مهم دیگری می گردد. این امر بدان معنی است که مشکلات موجود در صنعت نفت، به ویژه در بخش حفاری را با استفاده از نانوفناوری که نگرشی نوین در چینش و ساختار ماده بوده و سبب بهبود خواص آن می گردد، می توان تا حدود زیادی مرتفع نمود.

## ۵-۲-۶ کاربرد در مشبک کاری چاه

قسمت عمده تکمیل یک چاه، مشبک کردن لایه تولیدی آن در صورت نیاز است. این عمل، یعنی برقرار کردن ارتباط بین لایه تولیدی و داخل چاه، با سوراخ کردن جداره پوششی چاه به چند روش صورت می پذیرد مانند: گلوله های خاصی که با یک روش مشخص از داخل چاه به سمت دیواره فلزی آن در عمق مورد نظر پرتاب می شود و یا به وسیله ی شهاب فلزی که با استفاده از باروت به وجود می آید. انجام عملیات مشبک کاری به نوع مواد منفجره، جنس گلوله، نوع سنگ و غیره بستگی دارد. امروزه با استفاده از نانو ساختارها، مواد جدیدی تولید شده اند که علاوه بر طرف نمودن نقائص روش های قدیمی، روش های جدیدی را نیز در جهت بهبود فرآیند مشبک سازی دیواره چاه ارائه می کنند. در این مقاله به بررسی ابزار مشبک کاری چاه، فرآیند مشبک کاری و پیشرفت های موجود آمده در آن با استفاده از نانوفناوری پرداخته شده است.

### مقدمه

### نمائی از چاه در حال مشبک کاری

همانگونه که در شکل نشان داده شده است، مشبک کاری (Perforation) عملی است که در صنعت حفاری استفاده می شود. این عمل جهت سوراخ کردن لوله جداری برای عبور جریان سیال از مخزن به درون ستون چاه می باشد و بر اساس نوع مشبک کننده، به روش های مختلفی صورت می گیرد.

### انواع مشبک کننده ها

### گلوله های مشبک کننده

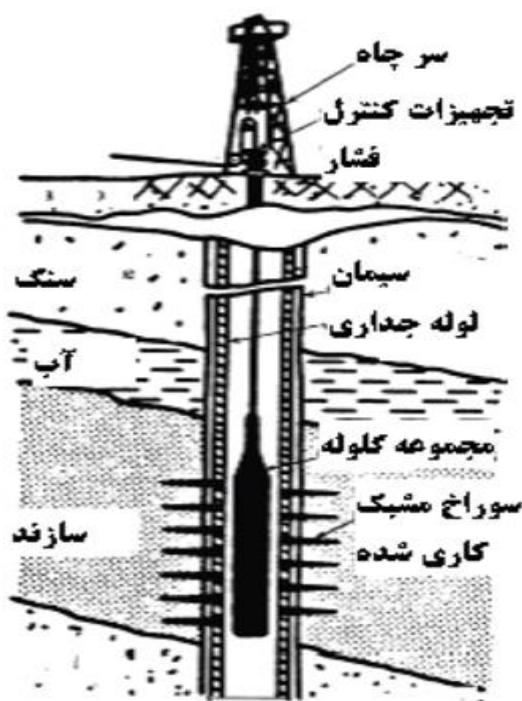
در این روش چندین گلوله روی یک تفنگ مخصوص که شبیه به لوله است بسته شده و با رسیدن به عمق مورد نظر، با شوک الکتریکی که از روی چاه اعمال می شود بطرف دیواره فلزی چاه شلیک می شوند گردد. در حقیقت در این روش - که دیگر کاربرد ندارد - مشابه گلوله های تفنگ، پس از انفجار گلوله فلزی از تفنگ خارج و به سمت دیواره فلزی چاه پرتاب می گردد.

### لیزر

این روش کاملاً جدید می باشد بطوریکه فناوری آن در دنیا در اختیار شرکت های محدودی قرار دارد. در این روش با استفاده از اشعه قدرتمند لیزر، لوله جداری چاه سوراخ می گردد.

### شهاب فلزی (جت) مشبک کننده

همانطور که قبلاً گفته شد عملیات مشبک کاری در ابتدا با استفاده از گلوله های معمولی انجام می گرفت لیکن با پیشرفت تکنولوژی در حال حاضر بیشتر از گلوله های مخصوص یا شهاب فلزی (جت) بدلیل اندازه (قطر سوراخ) و عمق نفوذ بیشتر استفاده می شود. تفنگ مشبک کاری به شکل های مختلفی می تواند فعال گردد، مانند ایجاد یک سیگنال، استفاده از یک خط نوری فیبری، یک خط کنترل هیدرولیکی و یا با استفاده از یک رسانا. در این حالت در حقیقت گلوله از دهانه تفنگ خارج نمی گردد، بلکه در اثر انفجار دیواره



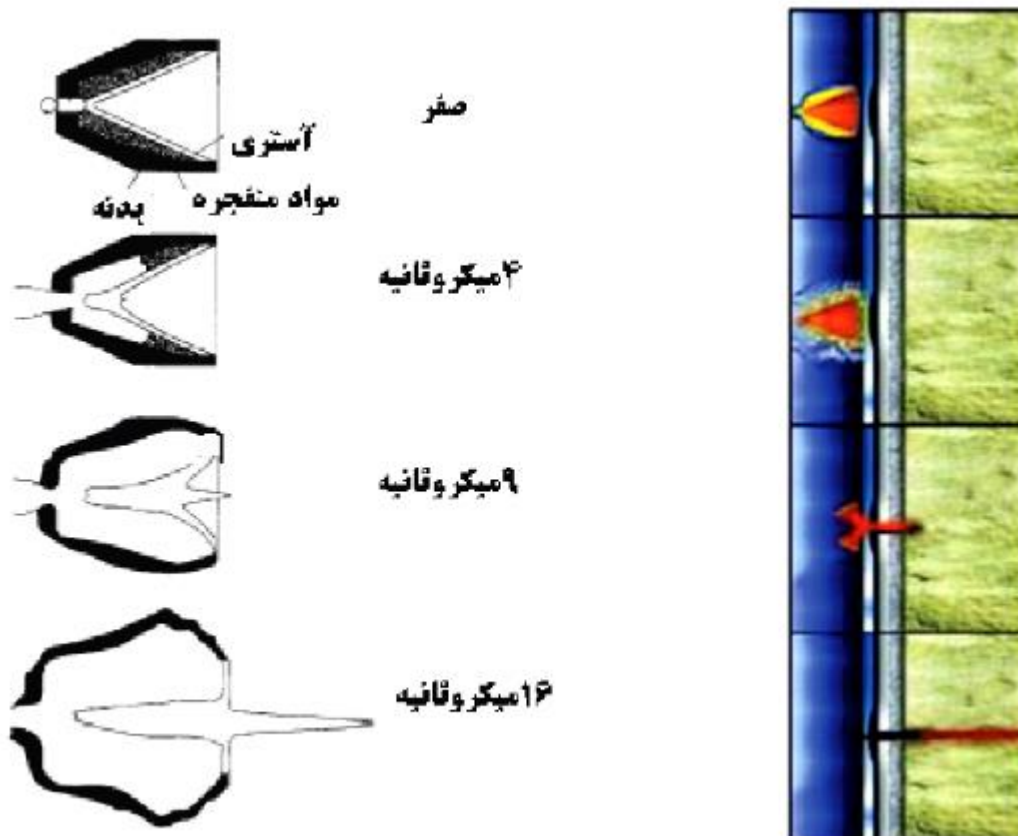
فلزی به حالت ذوب در آمده و تغییر شکل داده و در اثر فشار زیاد بصورت جت به خارج از فشنگ راه یافته و بصورت یک شعاع گازی به سمت پوشش جداری چاه حرکت می کند و با سرعت تقریبی ۶۵۰۰ متر در ثانیه با آن برخورد می نماید و با ایجاد فشاری معادل ۵ میلیون پوند بر اینچ مربع و حرارت تولیدی جداره پوششی را سوراخ می کند و از داخل آن و دیواره سیمانی به داخل سنگ مخزن نفوذ کرده و ارتباط چاه با سنگ مخزن را ایجاد می نماید که عمق آن به طول و پهنای این شعاع گازی بستگی دارد. نحوه مشبک کاری، نوع و اندازه تفنگ انتخاب شده تأثیر مستقیم بر بازده و کیفیت عملیات خواهد داشت. در حال حاضر انواع مشبک کننده ها از این نوع با استاندارد های جهانی وجود دارند که توسط شرکت های سرویس دهنده در حال استفاده می باشند. خوشبختانه در ایران نیز از سال ۱۳۷۴ این نوع گلوله ها توسط صنایع دفاع تولید و توسط شرکت سرویس دهنده ایرانی (ملی حفاری) در چاه های مختلف بکار گرفته شده و نتایج خوبی در بر داشته است.



اجزای اساسی یک خرج گود

#### ساختار خرج گود (shaped charge)

مشبک کاری توسط ریل ها (carriers) که مجهز به گلوله ها (perforator guns) هستند صورت می گیرد. گلوله های مشبک کاری توسط ریل درون لوله جداری قرار می گیرد و سپس ولتاژ به چاشنی اعمال و سبب انفجار فتیله انفجاری می شود. گلوله های مشبک کاری در اثر انفجار ناشی از فتیله، منفجر و جت های کوچکی با سرعت بالا ایجاد می کنند. در واقع گلوله های مذکور نوعی خرج گود (shaped charge) می باشند. شکل بالا نشان دهنده اجزای اصلی یک خرج گود می باشد. در حقیقت خرج گود، استوانه ای متشکل از ماده منفجره است با حفره ای توخالی در یک انتهای آن و یک چاشنی در انتهای دیگر آن بطوریکه حفره توخالی خرج با یک لایه نازک فلزی آستری یا (liner) پوشانده می شود. پس از شروع انفجار، از نقطه شروع انفجار یک موج کروی به بیرون گسترش می یابد که با سرعت بسیار زیاد حرکت کرده و با رسیدن به آستری جامد، در اثر فشار بالای انفجار به ماده آستری شتاب داده و باعث انهدام آن می شود. مواد تشکیل دهنده آستری که به شدت تغییر شکل یافته اند به طرف محور خرج گود شتاب گرفته و در آنجا پس از برخورد با یکدیگر جریانی از ذرات پر سرعت بوجود می آورند که به آن جت گفته می شود. جت های ایجاد شده در داخل لوله جداری، سیمان و سازند چاه نفوذ کرده و دیواره چاه را مشبک می کنند. در شکل بعد، نحوه تشکیل جت در زمان های مختلف و فرایند مشبک کاری نشان داده شده است. امروزه محققان تلاش های بسیاری را در جهت افزایش بازده این عملیات انجام داده اند که از مهمترین آنها می توان به استفاده از مواد پر انرژی در ساختار ماده آستری اشاره نمود.



تشکیل جت در زمان های مختلف و فرایند مشبک کاری

کاربرد نانوفناوری در زمینه مشبک کاری چاه

استفاده از نانو مواد

جنس مواد بکار رفته در ابزار مشبک کاری اهمیت حیاتی در انجام این فرایند دارد و در این میان نانو مواد در این حیطه پتانسیل خوبی جهت بکار گرفته شدن دارد.

استفاده از نانو پوشش ها

در حقیقت نانو پوشش ها گونه ای از لایه های نازک هستند که یا ابعاد آن ها در حد نانو می باشد، و یا زمینه ای (سل) دارند که ذرات ریز در ابعاد نانو در آن پراکنده شده اند و خواص ویژه ای را به آن می بخشند. یکی از مواردی که در حال حاضر فناوری نانو در آن به طور گسترده و مؤثری مورد استفاده قرار گرفته است، فرآیندهای پوشش دهی و به دنبال آن تولید مواد نانو ساختار است. بررسی های انجام گرفته بر روی نانو پوشش ها نشان می دهد که خواص آن ها در بسیاری موارد نسبت به پوشش های معمولی بهبود چشمگیری دارد. نانو پوشش ها در مقایسه با پوشش های میکرومتری از ضریب انبساط حرارتی، سختی و چقرمگی بالاتر و مقاومت بیشتر در برابر خوردگی، سایش و فرسایش برخوردار هستند. تاکنون عمده تحقیقات انجام شده بر روی نانو پوشش ها مربوط به پوشش های با سختی بالا و فوق سخت (Super hard) است. پوشش های فوق سخت پوشش هایی هستند که سختی آن ها بیشتر از ۴۰ گیگا پاسکال است.

انواع نانو پوشش ها

چهار گروه مهم از نانو پوشش ها عبارتند از:

- (۱) پوشش های دانه ای (nano grade)
- (۲) پوشش های شبکه ای و چند لایه ای (super lattice)
- (۳) پوشش های لایه نازک (Thin films)
- (۴) پوشش های نانو کامپوزیتی

## پوشش های نانو کامپوزیتی

در بین چهار نوع از پوشش های نانو ساختار، پوشش های نانو کامپوزیتی بیشترین کاربرد را دارند، زیرا با استفاده از آن ها می توان خواص منحصر به فرد شیمیایی و فیزیکی را بر روی سطح قطعات ایجاد نمود. در این پوشش ها که از دو فاز زمینه و تقویت کننده تشکیل شده اند، فاز نانو کریستالی (تقویت کننده) در فاز آمورف (ماده ی زمینه) جاسازی شده است. در این دسته از نانوپوشش ها اندازه ی فاز نانو کریستال و نحوه توزیع آن به درون فاز آمورف بسیار حائز اهمیت می باشد. هرچه اندازه مواد نانو کریستالی کاهش یابد، تشکیل نابجایی ها به تأخیر افتاده و تغییر شکل پلاستیکی کمتر رخ می دهد. توزیع ذرات نیز باید به نحوی باشد که فاصله بین دو ذره نانو کریستالی در حدود نانومتر باشد. چنانچه این فاصله زیاد باشد باعث ایجاد ترک و گسترش آن در ماده زیر لایه می گردد. فاصله بیش از حد کم بین این ذرات نیز امکان ایجاد واکنش بین صفحات اتمی دانه های نانو کریستال را به وجود می آورد. لذا در طراحی و ساخت این پوشش های نانو کامپوزیتی، اندازه، درصد حجمی و توزیع این ذرات فاکتورهای مهمی هستند و تغییر هر یک از این موارد روی چقرمگی و سختی پوشش تأثیر خواهد گذاشت. روش های مختلفی برای پوشش دهی نانو کامپوزیت ها وجود دارد اما اغلب از روش کندوپاش مغناطیسی، پاشش حرارتی و رسوب شیمیایی بخار استفاده می شود.

## استفاده از نانو کامپوزیت ها در ساختار تفنگک مشبک کننده

معمولاً در چاه هائی با دما و فشار بالا نیاز است تا از تفنگک های مشبک کننده با استحکام بیشتری استفاده گردد و یا برای مثال بدنه تفنگک مشبک کننده با ضخامت بیشتری تولید گردد. در عین حال از آنجا که ضخامت سیستم مشبک کننده دارای محدودیت هائی می باشد و نباید از یک مقدار خاص بیشتر گردد، این افزایش ضخامت در تعداد گلوله های مشبک کننده تأثیر می گذارد و سبب می شود که به دلیل محدودیت فضا لاجرم از خرج گودهای (shaped charges) کوچکتري استفاده گردد. در این حالت امکان نفوذ گلوله ها به داخل سازند کاهش می یابد. از این رو محققان به بررسی روش های ساخت تفنگک هائی با قابلیت کاربرد در چاه های با دما و فشار بالا، بدون افزایش ضخامت بدنه پرداخته اند. در این راستا استفاده از پوشش های نانو کامپوزیتی با قابلیت استحکام بسیار بالا در ساختار لایه بیرونی و درونی تفنگک های مشبک کننده بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در این حالت می توان تمام بدنه تفنگک و یا بخش بیرونی آن را از نانو کامپوزیت هائی بر پایه آهن تهیه کنند. سایر مواد مورد استفاده نیز می توانند بور، کربن، کروم، منگنز، مولیبدن، نیکل، سیلیکون، تنگستن و غیره باشد.

## استفاده از مواد نانو ساختار

## استفاده از مواد نانو ساختار در ماده آستری خرج گود

در صنعت نفت و گاز، اغلب با فشرده سازی، پودر فلز آستری را به فرم مخروطی شکل تبدیل می کنند. زمانیکه ماده منفجره دچار انفجار می شود، نیروی ایجاد شده سبب فروپاشی آستری شده و از انتهای خرج با سرعت بسیار زیادی بصورت توده مواد خارج می شود. این جت می تواند ماده هدف را سوراخ کند. در بسیاری از صنایع، هدف این است که جت به عمق بیشتری از ماده هدف نفوذ کند. برای رسیدن به این هدف، یکی از روش ها می تواند افزایش میزان ماده منفجره درون خرج گود باشد. ولی مشکل این روش در این است که مقداری از انرژی آزاد شده توسط انفجار در جهات مختلف و متفرق از جهت اصلی جت پراکنده می گردد و ممکن سبب ایجاد صدمات ناخواسته گردد. در صنعت نفت نیز استفاده از این روش می تواند سبب ایجاد صدمه در دهانه چاه و تجهیزات درون چاهی گردد.

روش دیگر جهت افزایش میزان عمق نفوذ، ایجاد تغییر در مواد مورد استفاده در ساختار آستری می باشد. در گذشته اغلب از فلز مس در ساختار این ماده استفاده شده است ولی امروزه مواد جدیدتری در این حیطه مورد استفاده قرار می گیرند. در حقیقت هدف تولید نوعی ماده آستری واکنش پذیر و دارای ترکیباتی است که در اثر فعال شدن، قابلیت تولید یک واکنش گرمازا را

داشته باشند. به منظور دستیابی به این نتایج، ترکیب آستری را اغلب حداقل از دو نوع ماده انتخاب می کنند به گونه ای که با تامین انرژی کافی (میزان انرژی که بیشتر از انرژی فعالسازی واکنش گرمازا است) وارد واکنش شده و میزان بسیار زیادی انرژی تولید می کند که معمولاً بصورت حرارت نمایان می شود. برای ایجاد واکنش گرمازا، نوعاً ماده آستری از مخلوط استوکیومتری حداقل دو فلز ساخته می شود بطوریکه هنگام فعال سازی، این فلزات قابلیت تولید ترکیب بین فلزی (intermetallic product) و حرارت را دارند. همچنین می توان آستری را از ترکیب حداقل یک فلز و یک غیر فلز که می تواند اکسید فلزی باشد، مثل اکسید مس، اکسید مولیبدن یا اکسید نیکل و یا هر ترکیب غیر فلزی از گروه سه یا چهار اصلی، مثل سیلیکون، بور یا کربن انتخاب کرد. زمانی که این مواد با یکدیگر مخلوط شده و به دمائی بالاتر از دمای فعالسازی می رسند، میزان زیادی انرژی تولید می کنند و دمای جت تولیدی می تواند به ۲۰۰۰ کلوین برسد. ولی اغلب مواد انتخاب شده نمی توانند قابلیت های مناسبی مانند دانسیته و مقاومت مکانیکی مناسب از خود نشان دهند. در این حالت به منظور بهبود خواص و بازده فرآیند، تاثیر اندازه ذرات فلزات تشکیل دهنده ماده آستری بر روی خواص جت تولیدی نیز مبحث بسیار مهمی است. زمانی که از یک ترکیب خاص استفاده می شود، اندازه ذرات (grain size) نقش مهمی را در استحکام مواد و در نتیجه دانسیته فشاری ماده آستری ایفا می کند و مطلوب ترین حالت، دستیابی به بیشترین دانسیته جهت تولید جت سوراخ کن موثرتری است. در گذشته معمولاً از پودرهائی با اندازه ذرات در حدود ۱ تا ۱۰ میکرومتر استفاده می شده است ولی ذراتی با ابعاد کمتر و نانوذرات نیز جدیداً مورد استفاده قرار گرفته و به آنها "nano-crystalline material" اطلاق می شود. زمانی که ابعاد ذرات فلزات کاهش یافته و به زیر میکرومتر می رسد، واکنش پذیری و از آنجا گرمادهی آنها بسیار افزایش می یابد، زیرا با کاهش ابعاد، میزان سطح فعال ذرات افزایش پیدا می کند. بنابراین ترکیبی که بر اساس این ذرات شکل می گیرد سبب بهبود انرژی سینتیکی جت ایجاد شده می گردد.

امروزه استفاده از ذرات نانومتری در ساختار ماده آستری به دلیل انرژی و حرارت بسیار زیاد تولیدی و نیز سطح فعال بسیار بالا مورد توجه ویژه قرار گرفته است. خواص تنگستن و مس بعنوان آستری، به دلیل دانسیته بالا و انعطاف پذیری بالا مشهور است و همین امر آنها را تبدیل به فلزات مناسبی جهت تولید این ماده می گرداند. برای مثال محققان نشان داده اند که استفاده از آستری های فشرده شده حاوی پودر تنگستن می تواند سبب افزایش چشمگیر عمق نفوذ در عملیات مشبک کاری گردد. طبق مطالعات، عمق نفوذ با حاصلضرب طول جت در دانسیته ماده آستری نسبت مستقیم دارد. بنابراین افزایش دانسیته ماده آستری سبب افزایش عمق نفوذ جت میگردد. زیرا تنگستن دارای دانسیته بالائی است و استفاده از آن با مقدار بالاتر از ۹۰٪ وزنی، سبب افزایش عمق نفوذ در عملیات مشبک کاری می گردد. علاوه بر آن طول جت نیز بر روی عمق نفوذ موثر می باشد. برای رسیدن به یک جت طولانی باید آستری به گونه ای طراحی گردد که زمان تجزیه جت طولانی باشد. در این حالت مطالعات نشان می دهد که زمان تجزیه جت نیز با اختلاف سرعت ذرات (plastic particle velocity) رابطه عکس دارد و خود این پارامتر نیز دارای تابعیت یکنواخت از اندازه ذرات تشکیل دهنده ماده آستری می باشد. در نتیجه هر چه اندازه ذرات ماده ریزتر باشد، مدت زمان تجزیه جت (jet break up time) افزایش یافته و از آنجا میزان عمق نفوذ نیز بیشتر می شود. نتایج تحقیقات نشان می دهد که با استفاده از ذراتی با ابعاد کوچکتر از یک میکرون، قابلیت نفوذ ذرات آستری از جنس تنگستن افزایش چشمگیری می یابد. زمانی که ابعاد ذرات تنگستن مورد استفاده به حدود ۲۵ نانومتر رسید، این قابلیت به بیشترین مقدار خود افزایش پیدا می نماید. در حقیقت با داشتن ذراتی با ابعاد زیر ۱۰۰ نانومتر، به دلیل بهبود چشمگیر پلاستیسیته دینامیک، ذرات نانوکریستالی تنگستن بعنوان نوعی آستری بسیار مناسب عمل می کنند. این ذرات را می توان به روش های مختلفی از جمله رسوب دهی فیزیکی (PVD) و نیز توسط plasma arc reactor تولید نمود. در این رابطه Bourne و Graham موفق به تولید نوعی ماده آستری شدند که بیشتر از ۹۰٪ وزن آن از تنگستن و ۱۰٪ آن نیز پودر binder است و بصورت مخروطی شکل داده شده و ابعاد ذرات آن بین ۲۵ نانومتر تا ۱ میکرون می باشد.



## بحث و نتیجه گیری

در این مقاله مروری بر کاربردها و نقش فناوری نانو در زمینه مشبک کاری چاه های نفتی و گازی انجام شده است. در ابتدا به اختصار روش ها مرسوم مشبک کاری لایه مورد نظر توضیح داده شده و اصول و چگونگی فرآیند مشبک کاری در دو حالت استفاده از تفنگ های معمولی و استفاده از خرج گود ها بعنوان نسل جدیدی از ابزارهای مشبک کاری مورد بررسی قرار گرفته است. سپس ساختار ماده آستری بعنوان یکی از مهمترین اجزای این سیستم تشریح شده و با نتایج علمی نشان داده شده است که مواد بکار رفته در ساختار آستری به چه صورت بر عملکرد این ماده در تولید یک جت پر انرژی و متمرکز تاثیر می گذارد. همچنین بر اساس روابط مستدل نشان داده شد که زمانیکه ابعاد ذرات سازنده ماده آستری در محدوده نانومتری قرار می گیرد، قابلیت نفوذ و نیز استحکام به میزان چشمگیری افزایش می یابد. این امر بدان معنی است که مشکلات موجود در صنایع، به ویژه صنعت نفت را با استفاده از نانو فناوری که نگرشی نوین در چینش و ساختار ماده بوده و سبب بهبود خواص آن می گردد، می توان تا حدود زیادی مرتفع نمود. همانگونه که با اشاره به منابع معتبر در متن ذکر شد، نتایج آزمایش های انجام شده توسط محققان نشان می دهد که با استفاده از نانوذرات، نانو ساختار ها و نانو پوشش ها می توان فرآیند مشبک کاری چاه های نفت و گاز را بهبود بخشید.

## ۶-۲-۶ کاربرد در تولید و استخراج نفت و گاز

امروزه نفت و گاز بعنوان حیاتی ترین نیاز بشر به شمار آمده و فرآیند تولید و استخراج بهینه سیال از مخازن هیدروکربوری یکی از دغدغه های جهان کنونی در زمینه تامین سوخت می باشد. حال آنکه با در نظر گرفتن محدودیت منابع نفتی و گازی در جهان و نیز توانایی محدود بشر در اکتشاف، تولید و بهره برداری از منابع هیدروکربوری، نیاز به توسعه فناوری های جدید در جهت توسعه علمی و عملی استخراج و تولید احساس می شود. در این میان، فناوری جدید و منحصر به فرد نانو این پتانسیل را دارد که تغییرات چشم گیری را در حوزه های متنوع نفت و گاز ایجاد نماید. در این مقاله تاثیرات و عملکرد نانو فناوری بر تولید و استخراج از مخازن نفت و گازی بیان خواهد شد و با اشاره به منابع معتبر، کارآئی استفاده از نانو فناوری در این عرصه مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

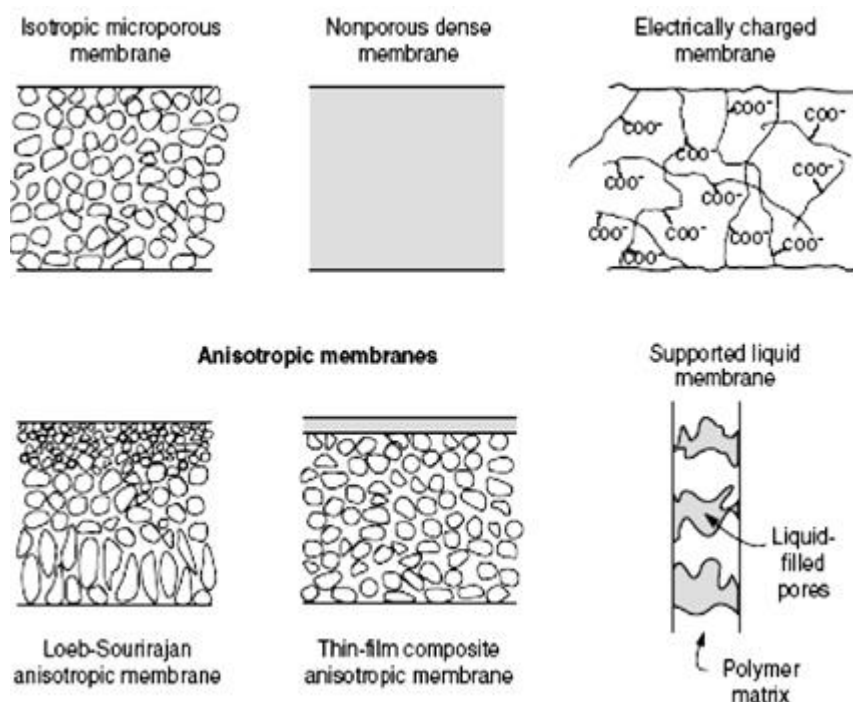
بصورت کلی پروسه تولید و استخراج نفت و گاز را می توان در دو قالب کلی جداسازی و ازدیاد برداشت مورد بررسی قرار داد. پروسه جداسازی شامل تفکیک سیالات از یکدیگر و همچنین از آلودگی ها و سیالات نامطلوب بوجود آمده در حین فرآیند استخراج و تولید از چاه می باشد. پروسه ازدیاد برداشت نیز شامل انواع عملیاتی می گردد که سیال تولیدی از مخزن را مورد بهره برداری بیشتر قرار می دهد. امروزه ثابت شده است که علم نانو توانایی بهبود فرآیند ها در مقیاس مولکولی را دارا می باشد و تاثیر آن در حیطه فرآیندهای جداسازی و ازدیاد برداشت از مخازن نفتی و گازی نیز بسیار چشمگیر است. به گونه ای که با استفاده از نانوسورفکتانت ها، نانوغشاها، نانوذرات، نانوذله ها، نانو سیالات و هیدروژل های نانوکامپوزیتی، تحول عمده ای در جهت بهبود فرآیند استخراج و تولید سیال از مخازن نفتی و گازی بوجود آمده است. در این مقاله به بررسی فرآیند جداسازی با استفاده از نانوفناوری پرداخته و جزئیات مربوط به کاربرد و تاثیرات نانوفناوری در عملیات ازدیاد برداشت در یک مقاله مجزا مورد بررسی قرار می گیرد.

## کاربرد فناوری نانو در بهبود فرآیند تولید و استخراج چاه های نفتی و گازی:

امروزه با استفاده از نوآوری های عرصه نانوفناوری، روش های متعدد و بسیار مناسبی جهت بهبود فرآیند استخراج و تولید نفت و گاز صورت گرفته است. در این زمینه می توان به موارد زیر اشاره نمود:

استفاده از نانوغشاها: در حالت کلی غشا به ماده ای اطلاق می شود که بعنوان یک سد عمل کرده و سبب جداسازی دو فاز و همچنین محدود کردن انتقال اجزای شیمیائی معین بصورت گزینش شده می گردد. ضخامت غشاها می تواند از مقداری به

کوچکی ۱۰ میکرون تا مقادیری در محدوده چند صد میکرومتر متغیر باشد. در سالهای ۱۹۷۰ تا ۱۹۸۰، استفاده از غشاء جهت جداسازی کاربرد وسیعی پیدا کرد و در پایان سال ۱۹۸۰، نانوغشاءها متولد شدند. از نانوغشاءها معمولاً در فرآیند نانوفیلتراسیون استفاده می‌شود. این پروسه بصورت کلی در مورد مواد حل شده در مایعات و نه مواد توزیع شده در آنها کاربرد دارد. در این حالت پروسه جداسازی شامل نفوذ مولکول‌های حلال در جرم ماده غشائی بوده که توسط فشار انتقالی بالای غشاء، و نه حفرات آن صورت می‌گیرد. در حقیقت نانوفیلتراسیون نوعی پروسه جداسازی در فاز مایع است که جامدات حل شده را جدا می‌سازد. امروزه نانوفیلتراسیون کاربرد‌های بسیاری در صنایع مختلف از جمله صنعت نفت دارد. برای مثال نمک زدائی، تصفیه آب زائد، جداسازی مواد آلی و غیره. قطر حفرات در نانوفیلتر از نیم تا یک نانومتر می‌باشد.



### انواع غشاء

پروسه جداسازی و انتقال ماده در نانوفیلترها توسط نفوذ، جابجائی و مهاجرت الکترونی صورت می‌گیرد. در این حالت بارهای منفی روی سطح قرار گرفته و یون‌های مثبت جذب می‌شوند (بعلافت تفاوت بین ثابت دی‌الکتریک در حفرات نانوفیلتر، ماده نانوغشاء و حلال) [۳]. همچنین جداسازی گازهای تولیدی پروسه مهمی در صنعت تولید و استخراج به شمار می‌رود. در این حالت استفاده از غشاء به دلیل سادگی و هزینه پائین بسیار مناسب می‌باشد. ولی رابطه معکوس بین گزینش پذیری اجزای یک گاز و تراوانی آنها سبب کاهش تاثیر استفاده از غشا می‌گردد. در این حالت استفاده از غشاهای نانوکامپوزیت پلیمر-ماده غیرآلی که بصورت هماهنگ گزینش پذیری و تراوانی را بهبود می‌بخشند بسیار مناسب است. نانوکامپوزیت‌های پلیمری-ماده غیرآلی از دو ماتریس یعنی یک پلیمر و یک ماده غیرآلی تشکیل شده است. در این حالت، فاز غیرآلی در مقیاس نانومتری درون فاز پلیمری توزیع می‌شود. به دلیل ساختار مناسب ایجاد شده، خاصیت جداسازی گازی غشاهای نانوکامپوزیت پلیمر-ماده غیرآلی نسبت به پلیمرهای خالص بهبود می‌یابد.

### استفاده از نانوزل‌ها

نانوزل‌ها ذراتی با ابعاد کمتر از میکرومتر هستند که در حضور آب متورم می‌شوند. در حقیقت این ذرات از یک شبکه سه بعدی از زنجیره‌های پلیمری آبدوستی که توسط پیوندهای پایدار کوالانسی متصل شده، تشکیل شده است. همچنین از آنجائیکه اندازه و شکل این مواد مشابه تک‌ماکرومولکول‌های خطی با ساختار مارپیچی می‌باشد، می‌توان آنها را در زمره زنجیره‌های پلیمری که به صورت درونی اتصال عرضی پیدا کرده اند در نظر گرفت. این ترکیب خاص از لحاظ ساختار و اندازه، این مواد را

تبدیل به مبحث مورد علاقه محققان نموده است. بیشتر مخازن موجود در ایران بصورت کربناته بوده و پس از عملیات سیلاب زنی و تزریق گاز، بسیاری از نفت موجود در آنها در شکاف ها باقی می ماند. میزان اشباع زیاد نفت در این شکاف ها به دلیل کم بودن ضریب جاروب در مخازن شکافدار است. عامل مهم دیگر در اشباع بالای نفت در مخازن شکافدار، این است که بدلیل فشار موئینگی آن، نفت درون حفرات نفت دوست باقی می ماند. دلیل اصلی استفاده از سیلاب زنی پلیمری در بهره برداری از چاه، کاهش روانروی آب تزریق شده به مخزن و از آنجا افزایش احتمال جاروب مخزن توسط آب می باشد. زیرا آبی که سرعت حرکت بیشتری دارد با سرعت بیشتری وارد نواحی با تراوایی بالا می شود و تاثیر کمتری در افزایش نسبت آب/نفت دارد. ولی در عین حال استفاده از پلیمر ها دارای معایب خاص خود نیز می باشد که می توان با افزودن ژل و در حقیقت استفاده از ژل پلیمرها تا حدودی این معایب را برطرف نمود. علاوه برآن استفاده از ژل پلیمر ها نیز معایبی مانند تخریب ژل در اثر صدمات حرارتی، مکانیکی، میکروبی، تنش و غیره به همراه دارد. در نهایت به منظور غلبه بر محدودیت های موجود در استفاده از ژل پلیمرهای موجود، نانوذلهای جدیدی بر پایه پلی اکریل آمید- خاک رس (MMT) توسعه پیدا کردند و خواص آنها بصورت آزمایشگاهی تست شده و جهت استفاده در سیلاب زنی پلیمری مورد استفاده قرار گرفتند. اینگونه نانوذلهای در مقایسه با ژل پلیمرهای معمولی نتایج مناسبی در تست های حرارتی، مقاومتی و مکانیکی از خود نشان دادند. این نانوذلهای می توانند از محلول آبی با غلظت کم تا یک جامد الاستیک طبقه بندی شوند و یا بعنوان عامل مسدود کننده شکاف ها و یا انواع منحرف کننده ها مورد استفاده قرار گیرند.

#### استفاده از نانوذرات

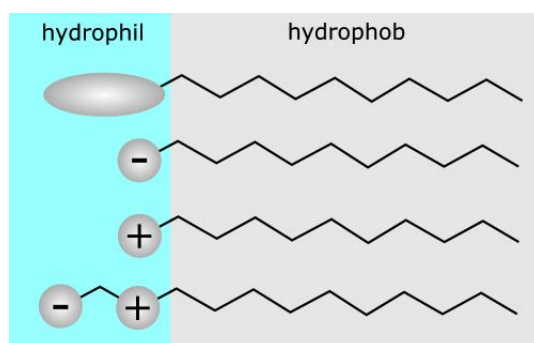
کنترل جریان سیال، یکی از مهمترین فاکتورها در استخراج سیالات هیدروکربنی می باشد. در این حالت جبهه جلویی سیال تزریق شده باید تا حد امکان یکنواخت حرکت کند تا بتواند بصورت مناسب به درون سازند نفوذ کند. محققان به منظور بهبود این پروسه موفق به تولید عوامل سطحی و غیر نفوذ کننده بر پایه نانوذرات شده اند که می توانند میزان جریان را در عملیات استخراج و تولید بهبود دهند. در این حالت به نانوذراتی نیاز است که:

(۱) به هیچ وجه به بدنه ماتریس سازند نچسبد. (۲) در غلظتهای بسیار پائین نیز قابل شناسائی باشد (۳) بتوانند سبب تغییر شکل سیال درون حفره شود (۴) بتوانند سبب تغییر کشش سطحی بین هیدروکربن و آب شور و یا مابین سیال و سطح سنگ مخزن گردد. همچنین محققان دانشگاه MIT به تازگی کشف کرده اند که افزودن نانوذرات مغناطیسی که آب را دفع می کنند میتوانند در صورت مخلوط شدن با نفت، و در نهایت با استفاده از یک آهنربای قوی، سبب جداسازی آسان مخلوط نفت و آب شوند و این امر در پروسه تولید و بهره برداری از مخازن نفتی نقش بسیار مهمی را ایفا می کند. این پروسه باید خارج از مخازن بازیافت نفت صورت گیرد تا از آلودگی محیط توسط نانوذرات جلوگیری شود. مطابق تحقیقات دکتر Zhan، این پروسه که در آن از ferrofluidها استفاده می شود- سیالاتی که دارای نانوذرات مغناطیسی هستند- نتایج بسیار مثبتی نشان داده است. در این پروسه مخلوط آب و سیال را از درون کانال عبور داده و در خارج از کانال نیز از یک آهنربای مناسب جهت هدایت به درون مکان مورد نظر قرار می دهند تا عملیات جداسازی به شکل بسیار مناسبی انجام گیرد. از جمله کاربردهای مهم دیگر نانوذرات می توان به استفاده از نانو مواد جهت تسهیل جدایش نفت و گاز در داخل مخزن و استفاده از نانوردیاب ها در داخل سنگ مخزن اشاره نمود. این نانو ذرات هنگامی که با سنگهای حاوی نفت خام تماس پیدا می کنند، محموله های خود را رها کرده و باعث رهایش نفت خام می شوند.

#### استفاده از نانو سورفکتانت ها

مواد فعال سطحی یا همان سورفکتانت در سال ۱۹۵۰ از واژه surface active agent به معنای فعال کننده سطحی استخراج شده و به موادی اطلاق می شود که سبب کاهش کشش سطحی می شوند. این مواد را میتوان بر اساس ساختار و روش

تولید به انواع سورفکتانت‌های زیستی (بیوسورفکتانت)، سورفکتانت با ابعاد نانو (نانوسورفکتانت) و سورفکتانت‌های پلیمری تقسیم بندی نمود. در حالت کلی سورفکتانت‌ها را اینگونه تعریف می کنند که مواد فعال سطحی و دارای یک سر آبدوست و یک دم آبگریز می باشند. این مواد با توجه به خصوصیت آبدوستی یا آبگریزی سایر مواد، از جهت مناسب خود به آنها متصل شده و از سر دیگر آزاد باقی می مانند و سبب تغییر خواص سطحی آنها می گردند. در حقیقت زمانی که این مواد در حلال حل می شوند، ساختارهایی با ابعاد نانو تا میکرومتری پدید می آورند. این مواد اغلب از یک سر (head) آبدوست و یک دم (tail) آبگریز تشکیل شده اند و بر اساس خاصیت سر خود به دسته های: غیر یونی (nonionic) یا بدون بار، آنیونی (anionic) یا دارای بار منفی، کاتیونی (cationic) یا دارای بار مثبت و آمفوتریک (amphoteric) که هم بار مثبت و هم بار منفی دارد، تقسیم بندی می شوند. در غلظت های نسبتا بالا، مولکول های سورفکتانت در حالت توده ای یا بالک تجمع می کنند تا به کمترین میزان نسبت حجم به سطح رسیده و از لحاظ ترمودینامیکی پایدارتر شوند. در این حالت کره هایی به شکل گلوله تشکیل می شوند که مایسل نام دارند. در مایسل ها، سرهای آبدوست سورفکتانت ها به سمت سطح کره و سرهای آبگریز یا نفت دوست به سمت مرکز کره جهت گیری شده اند.



انواع سورفکتانت بر اساس نوع دم

بنابر این سطح مایسل تشکیل شده آبدوست، و درون آن آبگریز می باشد. در حالت عادی ابعاد و جهت گیری اغلب سورفکتانت ها به گونه ای است که مایسل هایی با ابعاد نزدیک به ۱۰-۲۰ نانومتر ایجاد می کنند. معمولا این پدیده در سورفکتانت های غیر یونی رخ می دهد. همچنین زمانی که از سورفکتانت های آنیونی استفاده شود، سطح مایسل تشکیل شده دارای بار منفی و زمانی که از سورفکتانت های کاتیونی استفاده گردد، سطح مایسل تولیدی دارای بار مثبت می باشد. در محلول هایی که دارای آلودگی باردار خاصی بوده و یا نیاز است در آنها جداسازی صورت پذیرد از مایسل های با بار متضاد استفاده می شود. بنابراین سورفکتانت های کاتیونی برای جداسازی آلودگی های آنیونی، و سورفکتانت های آنیونی برای جداسازی آلودگی های کاتیونی بکار می روند. در خصوص آلودگی های غیر یونی نیز این مواد می توانند درون هسته آبگریز مایسل حل شوند. مایسل های با ابعاد بزرگتر نیز به اصطلاح نانوکلوئید نامیده می شوند. هدف اولیه از استفاده از سورفکتانت ها در عملیات استخراج و تولید از مخازن، کاهش کشش سطح و بهبود عملیات جداسازی سیال، تصحیح ترشوندگی سنگ مخزن و تبدیل آن از حالت نفت دوست به آبدوست که خود سبب تسهیل فرآیند جداسازی سیال هیدروکربوری از سازند می گردد، و نیز کاهش ویسکوزیته نفت می باشد. در عین حال این امر سبب متورم شدن و افزایش قطر و فضای بین لایه ها با استفاده از عرض زنجیره های طویل سورفکتانت می شود که به نوبه خود مسیر های فیلتراسون سیال را مسدود می کند. همچنین سورفکتانت های با ابعاد بزرگ به دلیل ساختار نامناسب در فواصل ابتدائی سازند جذب شده و یا تاثیر معکوسی بر ترشوندگی دارند. بنابراین برخی خصوصیات این مواد سبب کاهش تاثیر آنها در پائین آوردن فشار موئینگی می گردد. در حالیکه هدف، کاهش فشار موئینگی و افزایش تراوایی سازند در ازدیاد برداشت می باشد. امروزه استفاده از نانوسورفکتانت ها به دلیل اندازه کوچکتر و سطح فعال بیشتر سبب بهبود فرآیند استفاده از این مواد گردیده است. زمانی که ابعاد این مواد در محدوده نانومتری قرار می گیرد، توانائی آنها برای نفوذ به درون حفرات سازند و نیز سطح فعال آنها افزایش چشمگیری می یابد. این مواد بصورت گسترده ای بر روی کشش سطحی سیال مخزن اثر گذاشته و

میزان گرانروی آن را کاهش می دهند. در این حالت سیالی که گرانروی آن در داخل مخزن و چاه کاهش یافته باشد، سبکتر شده و بهتر در مسیر خروج از چاه جریان یافته و از سایر مواد موجود در چاه جدا می گردد. مطالعات نشان می دهند که سورفکتانت ها بر روی نانوکمپلکس ها و ترکیبات پیچیده موجود در چاه تاثیر گذاشته و ساختار مخزن را تغییر می دهند. در این حالت توانایی نفوذ سورفکتانت در بین لایه های سازند امری بسیار مهم می باشد.

#### بحث و نتیجه گیری

در این مقاله مروری بر کاربرد ها و نقش فناوری نانو در زمینه استخراج و تولید مخازن هیدروکربوری انجام گرفته است. در ابتدا به اختصار روش ها مرسوم جداسازی مورد بررسی قرار گرفت و در هر زمینه نیز جنبه های بهبود هر روش توسط فناوری نانو شرح داده شد. این امر بدان معنی است که مشکلات موجود در صنایع، به ویژه صنعت نفت را با استفاده از نانو فناوری که نگرشی نوین در چینش و ساختار ماده بوده و سبب بهبود خواص آن می گردد، می توان تا حدود زیادی مرتفع نمود. همانگونه که با اشاره به منابع معتبر در متن ذکر شد، نتایج آزمایش های انجام شده توسط محققان نشان می دهد که می توان با استفاده از نانوذرات، نانوسورفکتانت ها، نانوغشاء ها و نانوذل ها میزان بازده فرآیند جداسازی در مخازن را تا حد زیادی بهبود بخشید.

#### ۶-۲-۷ کاربرد در ازدیاد برداشت نفت و گاز

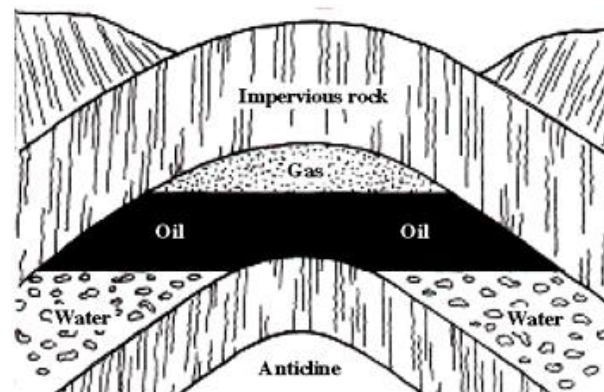
امروزه و در جهان کنونی، نفت و گاز بعنوان حیاتی ترین نیاز سوختی جوامع انسانی به شمار می آیند. حال آنکه با در نظر گرفتن محدودیت منابع نفتی و گازی در جهان و نیز توانایی محدود بشر در اکتشاف، تولید و بهره برداری از منابع هیدروکربوری، نیاز به توسعه فناوری های جدید در جهت توسعه علمی و عملی ازدیاد برداشت (Enhanced Oil Recovery) یا EOR احساس می شود. در این میان، فناوری جدید و منحصر به فرد نانو این ظرفیت و پتانسیل را دارد که تغییرات چشم گیری را در حوزه های متنوع نفت و گاز ایجاد نماید. در این مقاله تاثیرات و عملکرد فناوری نانو بر روی عملیات ازدیاد برداشت از مخازن نفت و گاز در چهار بخش اصلی: استفاده از نانوسیال ها، نانوذرات، نانوسورفکتانت ها و هیدروژل های نانوکامپوزیتی و کارآئی استفاده از فناوری نانو در هر زمینه مورد بررسی قرار گرفته است.

مطابق پیش بینی های به عمل آمده، افزایش تقاضای جهانی برای انرژی همچنان ادامه خواهد داشت و اگر چه استفاده از انرژی های جایگزین مانند انرژی های هسته ای و انرژی های تجدید پذیر در سال های آتی افزایش می یابد، ولی این افزایش در مقایسه با انرژی های فسیلی کم بوده و نقش اصلی منابع انرژی تجدید پذیر حداقل تا دو دهه آینده نقش تکمیلی و حامی خواهد بود. با درک این واقعیت که میزان تقاضا انرژی جهانی در سال های آتی به بالاترین میزان خود خواهد رسید، نیاز به ایجاد یک تحول علمی و عملی در هسته اصلی علوم مهندسی نفت و گاز، جهت افزایش میزان بهره وری بیش از پیش احساس می شود. در این میان، علم نانو بعنوان علمی که هدف آن بازنگری در ساختار تولیدی مواد و بهینه کردن فرآیند تولید و بهره برداری از آنهاست، این پتانسیل را دارد که انقلابی عظیم در تمامی فناوری های حال حاضر بشری از جمله بهره برداری از منابع هیدروکربوری ایجاد نموده و با استفاده از قابلیت های گسترده خود فناوری هائی پر بازده تر و سالم تر نسبت به آنچه امروزه شاهد هستیم، معرفی نماید. بصورت کلی علم نانو از طریق کنترل ساختار ماده در ابعاد اتمی و ایجاد ساختار بهینه برای مواد، سبب بهبود بسیاری از خواص مانند سطح مفید، استحکام، صرفه جوئی در میزان ماده مصرفی و غیره می گردد. در صنعت نفت و گاز نیز از آنجا که قدرت، پایداری و ابعاد تجهیزات مورد استفاده از اهمیت به سزائی برخوردار است می توان با استفاده از فناوری نانو به تحولات چشمگیری دست یافت. چنانچه در یکی از مقالاتی که به تازگی چاپ شده به این نکته اشاره شده است که انتظار می رود با کمک فناوری نانو ضریب برداشت جهانی نفت و گاز تا حدود ۱۰٪ افزایش پیدا کند. به منظور پاسخگوئی به روند رشد روز افزون تقاضای جهانی جهت تامین منابع نفت و گاز، یا باید منابع جدید هیدروکربنی کشف شده و مورد بهره برداری قرار گیرند و یا با استفاده از فناوری های گوناگون، نفت و گاز در جا و بدون استفاده درون مخزن تحت فرآیند های ازدیاد برداشت مورد بهره



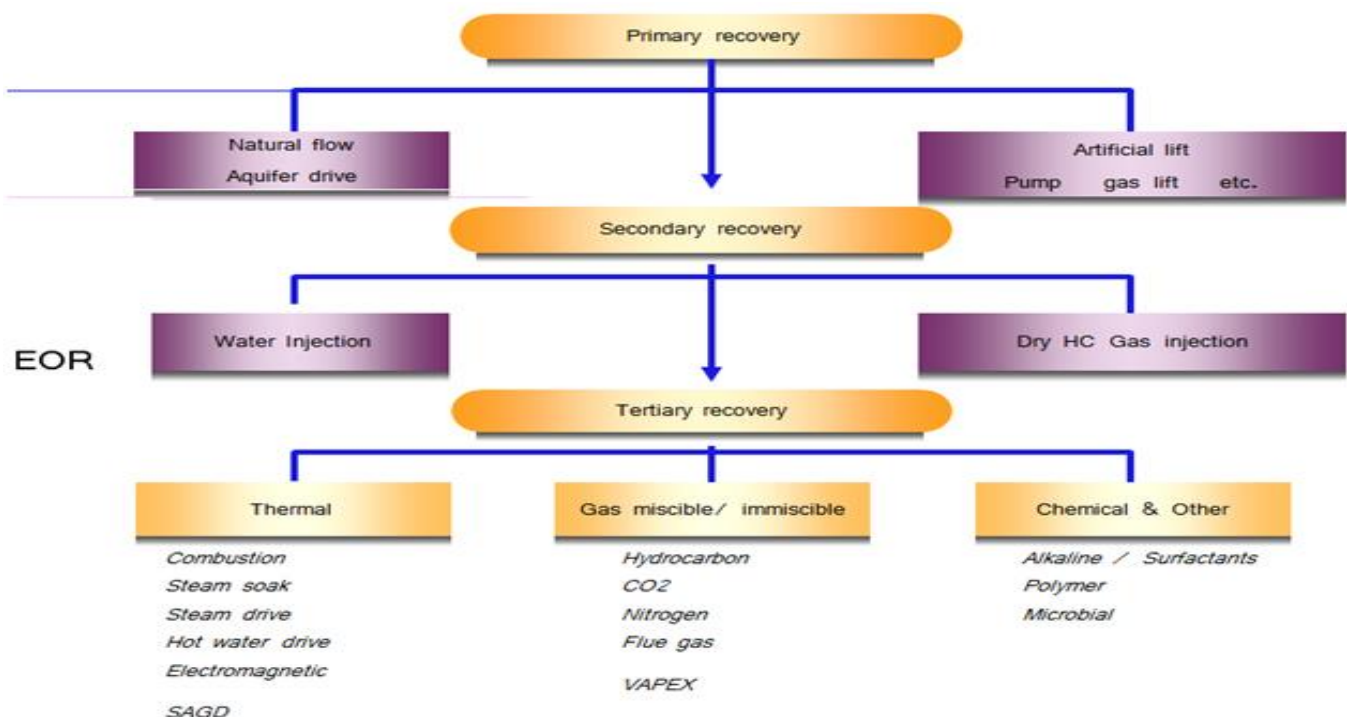
برداری قرار گیرد. در این حال و با توجه به شرایط سخت اکتشاف و نیز صیانت از منابع هیدروکربوری موجود، استفاده از روش دوم منطقی تر و اصولی تر می باشد. امروزه فناوری نانو در زمینه ازدیاد برداشت از مخازن نفتی و گازی، پیشرفت های اساسی را ایجاد نموده است. برای مثال استفاده از سیالات هوشمند یا نانوسیالات که سبب تغییر در خاصیت ترشوندگی سنگ مخزن شده و نیروی کششی دراگ و اتصال دهنده ها را در جهت پیوستگی شن کاهش می دهند و یا استفاده از نانو مواد فعال سطحی (Surfactants) که سبب افزایش میزان برداشت از مخازن به نسبت کاملاً کنترل شده می گردد.

مراحل بهره وری و تولید از مخازن هیدروکربوری



ذخیره شدن نفت و گاز درون مخزن

در مرحله بازیافت اولیه (Primary Recovery)، سیال با فشار طبیعی و یا با استفاده از فراآوری مصنوعی (Artificial) (Lift)، از درون مخزن خارج می شود. طبیعتاً فشار طبیعی درون مخزن پس از مدتی دچار کاهش می شود و یا از همان ابتدا نیاز به عملیات کمکی جهت بیرون راندن سیال دارد که در این مرحله با استفاده از تزریق گاز به کلاهک بالائی و یا تزریق آب به سفره زیرزمینی، میزان برداشت از مخزن افزایش می یابد. اما چنانچه افت فشار مخزن در اثر مدت طولانی بهره برداری محسوس بوده و سیال بصورت درجا و راکد مانده باشد، نیاز است تا از روش های موسوم به ازدیاد برداشت نفت یا همان EOR استفاده گردد. در این حالت روش های ازدیاد برداشتی که از نظر تجاری موفق بوده اند، در حالت کلی به سه دسته تقسیم می شوند که در هر دسته، می توان از روش های مختلفی استفاده نمود.



مراحل تولید و بهره برداری از مخزن [EOR]

روش های کلی ازدیاد برداشت

ازدیاد برداشت حرارتی

این روش شامل اعمال حرارت به مخزن توسط تزریق انواع بخار، آب داغ، روش الکترومغناطیس و غیره می باشد و سبب کاهش ویسکوزیته نفت سنگین و خروج آن از مخزن می گردد.

ازدیاد برداشت با استفاده از تزریق گاز

در این روش با استفاده از تزریق گازهای نامحلول مانند گاز طبیعی، دی اکسید کربن و نیتروژن که در مخزن منبسط شده و باعث حرکت سیال به دهانه چاه می گردند و نیز با استفاده از تزریق گازهای محلول در نفت که سبب کاهش ویسکوزیته آن می گردند، سبب افزایش ازدیاد برداشت از چاه می شوند.

ازدیاد برداشت با استفاده از تزریق مواد شیمیایی

در این روش که به (CEOR=Chemically Enhanced Oil Recovery) نیز شهرت دارد، با استفاده از تزریق مواد و ترکیبات شیمیایی سعی می شود تا میزان برداشت از مخازن افزایش یابد. از آنجائیکه علم نانو توانایی بهبود بخشیدن به خواص ماده و ایجاد ترکیبات نوین شیمیایی را دارا می باشد، تاثیرات چشمگیر آن را می توان در CEOR مشاهده نمود.

ازدیاد برداشت با استفاده از نانو مواد

در این حالت بصورت کلی استفاده از نانوسیالات، نانوذرات، نانوسورفکتانت ها و هیدروژل های نانو کامپوزیتی سبب بهبود فرآیند بهره وری از چاه می گردد.

ازدیاد برداشت با استفاده از نانوسیالات

امروزه نسل جدیدی از سیالات مورد توجه محققین در صنایع نفت و گاز قرار گرفته اند که نانوسیالات و یا سیالات هوشمند نام دارند و از افزودن نانوذرات با غلظت های حجمی کم به سیالات به منظور افزایش و بهبود خواص آنها بدست می آید. از مهمترین خواص نانوسیالات می توان به این امر اشاره نمود که خواص آنها شدیداً تابع ابعاد نانوذرات موجود در آنهاست. چنین سیالات هوشمندی می توانند با تغییر ترشوندگی، کاهش نیروی کششی و نیز استحکام ماسه، فرآیند ازدیاد برداشت از مخازن را بهبود دهند. برای مثال Soleimanov و همکارانش توانستند نشان دهند که استفاده از نانوذرات باعث افزایش خواص رئولوژیکی و نیز افزایش تاثیر محلول سورفکتانت در پروسه برداشت نفت شده و در وهله اول موجب ایجاد تغییر در ضریب کشش سطحی مخلوط نفت و سورفکتانت می گردد.

ازدیاد برداشت با استفاده از نانوذرات

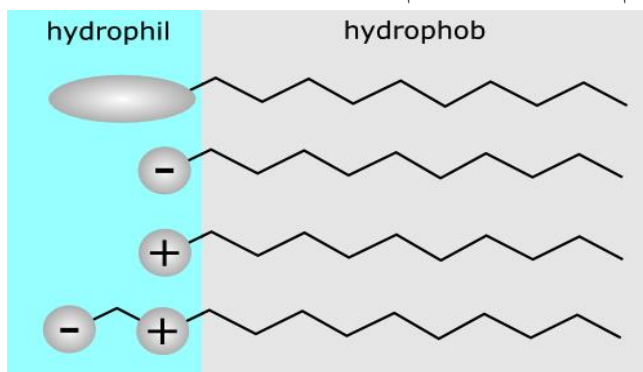
از جمله کاربردهای مهم نانوذرات در این زمینه می توان به استفاده از نانو مواد جهت تسهیل جدایش نفت و گاز در داخل مخزن و استفاده از نانوذرات در داخل سنگ مخزن اشاره نمود. این نانو ذرات هنگامی که با سنگهای حاوی نفت خام تماس پیدا می کنند، محموله های خود را رها کرده و باعث بازیافت نفت خام می شوند.

شرکت نانو تکنولوژی "جی پی" در هنگ کنگ یکی از پیشگامان توسعه کریید سیلیکون، یک پودر سرامیکی در ابعاد نانو می باشد. با استفاده از این پودرها می توان مواد بسیار سختی تولید نمود. این مخلوط آسیب های وارده به دیواره مخزن در چاه را حذف نموده و قابلیت استخراج نفت را افزایش می بخشد. همچنین طبق مطالعات انجام شده، یکی از کاربردهای اساسی نانوذرات، تغییر دادن میزان ترشوندگی (Wettability) سنگ مخزن می باشد. ترشوندگی یک سیستم سیال-سنگ مخزن به صورت توانایی پخش شدن یک سیال بر روی سطح سنگ در حضور سیال دیگر تعریف می شود. ترشوندگی نه تنها تعیین کننده توزیع اولیه سیال است بلکه یک فاکتور اصلی در نحوه ی جریان سیال در مخزن می باشد و نقش مهمی در تولید نفت و گاز دارد. در حالت کلی سنگ مخزن آب دوست نسبت به نفت دوست ارجحیت دارد. زیرا در صورت نفت دوست بون سنگ مخزن، نفت

تمایل دارد که به آن بچسبد و میزان تولید کاهش یابد. زمانیکه چاه مورد بهره برداری قرار می گیرد در اثر صدماتی که به سازند وارد می شود ممکن است سنگ مخزن حالت نفت دوست پیدا کند که در این حالت با استفاده از نانوذرات می توان به خوبی ترشوندگی سنگ مخزن را اصلاح نمود. به این منظور اثر نانوسیالات بر روی ترشوندگی سنگ کربناته به عنوان یکی از عوامل اصلی در ازدیاد برداشت در مطالعات مورد بررسی قرار گرفته و از نانوذرات  $\text{SiO}_2$  و  $\text{CaCO}_3$ ،  $\text{TiO}_2$ ،  $\text{ZrO}_2$  در این راستا استفاده می شود. همچنین Ju و همکارانش توانستند نشان دهند که استفاده از نانوذرات پلی سیلیکون می تواند سنگ مخزن را از حالت نفت دوست به آبدوست تغییر دهد. طبق تصاویر میکروسکوپ الکترون عبوری، نانوذرات پلی سیلیکون بر روی دیواره حفرات مشاهده شدند.

ازدیاد برداشت با استفاده از نانوسورفکتانت ها

مواد فعال سطحی یا همان سورفکتانت در سال ۱۹۵۰ از واژه surface active agent به معنای فعال کننده سطحی استخراج شده و به موادی اطلاق می شود که سبب کاهش کشش سطحی می شوند. این مواد را میتوان بر اساس ساختار و روش تولید به انواع سورفکتانتهای زیستی (بیوسورفکتانت)، سورفکتانت با ابعاد نانو (نانوسورفکتانت) و سورفکتانتهای پلیمری تقسیم بندی نمود. در حقیقت زمانی که این مواد در حلال حل می شوند، ساختارهایی با ابعاد نانو تا میکرومتری پدید می آورند. این مواد اغلب از یک سر (head) آبدوست و یک دم (tail) آبگریز تشکیل شده اند و بر اساس خاصیت دم خود به دسته های: غیر یونی (nonionic) یا بدون بار، آنیونی (anionic) یا دارای بار منفی، کاتیونی (cationic) یا دارای بار مثبت و آمفوتریک (amphoteric) که هم بار مثبت و هم بار منفی دارد، تقسیم بندی می شوند.



انواع سورفکتانت بر اساس نوع دم

اگر سورفکتانت شامل یک زنجیره هیدروکربن با کمتر از دروازه اتم کربن باشد، حلال در آب نامیده می شود. به این دلیل که سرگروه های قطب مغناطیسی تمام مولکول را در آب می کشند. به هر حال، وقتی که طول زنجیره هیدروکربن بزرگتر از چهارده اتم کربن است این ترکیبها سورفکتانت غیر حلال در آب نامیده می شوند. به این دلیل که آنها در آب به دلیل دارا بودن زنجیره بلند هیدروکربن حل نمی شوند. زمانی که ابعاد مواد اشاره شده در محدوده کمتر از ۱۰۰ نانومتر قرار می گیرد، به آنها نانوسورفکتانت اطلاق می شود. طبق بررسی های انجام شده توسط محققان، فعالیت مواد با اندازه آنها و نیز میزان سطح فعال آنها رابطه دارد. این پدیده می تواند بیانگر این امر باشد که خواص سورفکتانت ها (که همان فعالیت های سطحی آنها می باشد) نیز با کاهش ابعاد به گونه بسیار چشمگیری افزایش می یابد. در حالت عادی می توان گفت که پوشاندن یک سطح با سورفکتانت های کلاسیک، نسبت به نانوسورفکتانت ها حدود ۱۰۰ برابر ماده بیشتری می طلبد! همچنین خودآرایی مولکول ها در نانوسورفکتانت ها به گونه بسیار بهتری صورت می پذیرد. یکی از مهمترین خواص سورفکتانت ها، محو امولسیون ها یعنی قطرات و حباب های کوچکی است که از یک مایع در مایع دیگر تشکیل می شود. برای مثال زمانیکه از عملیات سیلاب زنی با سورفکتانت و پلیمر در مخازن استفاده می شود، امولسیون های آب- روغن شکل می گیرند که برای جداسازی آنها مجدداً از انواع سورفکتانت ها استفاده می گردد. هدف اولیه از استفاده از سورفکتانت ها در ازدیاد برداشت از مخازن، کاهش کشش سطحی، تصحیح تر

شوندگی سنگ مخزن و کاهش ویسکوزیته نفت می باشد. با اینحال بسیاری از این مواد در فواصل ابتدائی سازند جذب شده و یا تاثیر معکوسی بر ترشوندگی دارند. بنابراین سبب کاهش تاثیر آنها در پائین آوردن فشار موئینگی می گردد. در حالیکه هدف، کاهش فشار موئینگی و افزایش تراوایی سازند در ازدیاد برداشت می باشد. تحقیقات نشان می دهند که نانوسورفکتانت ها سبب کاهش فشار موئینگی در ناحیه شکست مخزن شده و جریان یافتن سیال مخزن را در این ناحیه بهبود می بخشند. زیرا زمانیکه ابعاد این مواد در محدوده نانومتری قرار می گیرد، توانائی آنها برای نفوذ به درون حفرات سازند و نیز سطح فعال آنها افزایش چشمگیری می یابد.

#### ازدیاد برداشت با استفاده از هیدروژل های نانو کامپوزیتی

طبق مطالعات چنانچه مقدار تولید آب همراه نفت به دلیل شکاف طبیعی مخزن یا افزایش تزریق آب برای ازدیاد برداشت، افزایش یابد و چاه به مرحله آب دهی برسد در این صورت، تأسیسات روزمینی (سطح الارضی) قادر به جداسازی آب از نفت نخواهد بود. لذا باید پس از شناسایی منشأ شکاف ها، از ژل ها یا روش های دیگر برای مدیریت آب مخزن استفاده شود. در این روش، ترک ها (شکاف ها) و سطح مخروطی آب مخزن با استفاده از ژل پوشیده شده و در نتیجه از افزایش و بالا آمدن بیش از اندازه آب در مخازن جلوگیری می شود. در حقیقت هیدروژل ها، پلیمرهای سه بعدی آبدوستی هستند که در تماس با آب متورم شده ولی حل نمی شوند. امروزه از انواع این مواد که در فرآیند ازدیاد برداشت استفاده می شود می توان به ژل های نانو کامپوزیتی با پایه پلی اکریل آمید (Polyacrylamide-based nanocomposite gels) اشاره نمود. امروزه در جهت افزایش مقاومت شبکه ژل های پلیمری، از هیدروژل های نانو کامپوزیتی استفاده می گردد که به اختصار به آنها NC gels اطلاق می شود. این ژل ها تمایل زیادی به جذب آب دارند در حالیکه مقاومت مکانیکی و پایداری حرارتی بالائی نیز از خود نشان می دهند. در حقیقت نانو کامپوزیت های پلیمری نسل جدیدی از مواد هستند که حاوی یک زمینه (ماتریس) پلیمری و درصد کمی (کمتر از ۱۰ درصد وزنی) از یک تقویت کننده نانومتری می باشند که با یک روش مناسب با هم آمیخته شده اند. ذرات نانو به علت داشتن ابعاد بسیار کوچک و سطح تماس بسیار بالا در میزان بارگذاری (Loading) متری باعث بهبود خواص مورد نظر گردیده و مسائل مربوط به تقویت کننده های رایج، نظیر افزایش وزن، نقایص سطحی و مشکلات فرآیندپذیری در آنها کمتر دیده می شود. این سیستم های ژل شونده شامل یک پلیمر محلول در آب و یک یا چند عامل اصلی اتصال عرضی هستند، همچنین این نوع پلیمرها به دلیل ویسکوزیته مشابه آب با پمپ های معمولی قابل تزریق به مخازن هستند، این مواد با رسیدن به محل مورد نظر به یک توده سفت تبدیل می شوند و نقش خود را به عنوان عامل تغییر دهنده مسیر یا مسدود کننده ایفا می کنند. در این روش به علت تشابه ویسکوزیته آب و ژل های پلیمری هزینه تزریق به چاه بسیار کمتر از سایر روش ها است، همچنین عمق نفوذ این نوع ژل ها به علت تشابه ساختاری با آب بسیار بیشتر از سیمان است؛ از سوی دیگر استحکام و ماندگاری این نوع ژل ها در قیاس با ژل های معمولی و در شرایط مشابه بیش از ده برابر است. همچنین باید توجه داشت که این نوع ژل ها دائمی نیستند و در صورت تزریق اشتباه، می توان با عامل شیمیایی دیگر اثر آنها را خنثی کرد.

#### بحث و نتیجه گیری

در این مقاله کاربرد ها و نقش نانو فناوری در زمینه ازدیاد برداشت از مخازن هیدروکربوری مرور شده است. در ابتدا به اختصار روش های مرسوم تولید و استخراج و نیز ازدیاد برداشت مورد بررسی قرار گرفت و در هر زمینه نیز جنبه های بهبود هر روش توسط فناوری نانو شرح داده شد. این امر بدان معنی است که مشکلات موجود در صنایع، به ویژه صنعت نفت را می توان با استفاده از فناوری نانو - که نگرشی نوین در چینش و ساختار ماده می باشد و سبب بهبود خواص آن می گردد- تا حدود زیادی مرتفع نمود. همانگونه که با اشاره به منابع معتبر در متن ذکر شد، نتایج آزمایش های انجام شده توسط محققان نشان می دهد که در بخش ازدیاد برداشت، می توان با استفاده از نانوذرات، نانوسیال

## ۶-۲-۸ کاربرد در حفظ محیط زیست در فعالیت های صنایع بالا دستی نفت و گاز

تلاش برای استخراج و تولید بهترین جریان هیدروکربنی از مخازن زیرزمینی همواره با آلودگی های محیطی ناخواسته همراه بوده و این امر صنعتگران را ترغیب می کند تا به مطالعه و تحقیق در مورد تکنولوژی های دوست دار محیط زیست بپردازند. با توجه به طبیعت علم نانوفناوری که در آن مواد با ساختار بهتر و در مقادیر بهینه مورد استفاده قرار می گیرند که این فناوری می تواند به کاهش آلودگی های ناشی از انجام عملیات در صنایع نفت و گاز کمک شایانی نماید. برای مثال محصولات نانوفناوری زیست محیط (E-nano) را می توان به گونه وسیعی در فرآیندهای بازسازی و حفظ محیط زیست مورد استفاده قرار داد. این مقاله به بررسی کاربرد نانوفناوری در حفظ محیط زیست در فعالیت های صنایع بالا دستی نفت و گاز با استفاده از نانومواد از جمله نانوسیلیکا، گرافن، نانوذرات اکسید روی و افزایه های پلیمری نانومتری می پردازد و کاربردهای مواد مختلف نانوساختار را در این حوزه مورد بررسی قرار می دهد.

## مقدمه

به دلیل افزایش فعالیت های جهانی در حیطه صنایع بالادستی نفت و گاز، تولید انرژی در آینده همراه با افزایش ضایعات بیشتری خواهد بود. در این زمینه ایده آل ترین حالتی که محققان برای رسیدن به آن تلاش می کنند، کاهش میزان ضایعات و پسماندها به میزان صفر است. در این میان عملیات حفاری یکی از مهمترین بخش های عملیات استخراج و تولید است که سبب ایجاد ضایعات فراوان می گردد. برای مثال قطعات داخل چاه که همراه با گل حفاری به سطح زمین حمل می شوند بخصوص زمانی که آلوده به نفت باشند، برای محیط زیست بسیار خطرناک می باشند. در اولین دوره های حیات صنعت نفت، اهمیت کمی به مقوله مدیریت ضایعات حفاری داده می شد ولی با افزایش تقاضای جهانی انرژی و روند رو به رشد حفاری های پیشرفته، مسئله حفاظت از محیط زیست بیشتر مورد توجه قرار گرفت. بنابراین امروزه دانستن چگونگی تولید ضایعات حفاری و مدیریت آنها به بهترین روش که کمترین اثرات سوء زیست محیطی را به همراه داشته باشد بسیار حائز اهمیت است. برای مثال یکی از مهمترین مواردی که در حفاری های دریائی و عملیات تولید و استخراج باید مد نظر قرار گیرد، حفظ اکوسیستم و تنوع زیستی موجود در خاک و نیز آبها و اقیانوس هاست که همواره در حین عملیات تولید و برداشت در معرض خطر قرار می گیرد. زیرا مسلماً تخلیه و یا نشت ضایعات ناشی از عملیات حفاری و بهره برداری در آبهای آزاد و دریاها اثرات سوء محیط زیستی را در بر خواهد داشت که باید به حداقل برسد. در این راستا محصولات نانوفناوری زیست محیطی (E-nano یا Environmental Nanotechnology) را می توان به گونه وسیعی در فرآیندهای بازسازی و حفظ محیط زیست استفاده نمود. برای مثال از آنجائیکه نانوفناوری علمی است که به کاهش مصرف مواد (کاهش ضایعات) و همچنین اصلاح ساختار و بهبود فرآیندها کمک شایانی می نماید، محققان به این نتیجه رسیده اند که استفاده از نانومواد در ساختار سیالات حفاری می تواند آنها را تبدیل به موادی با مضرات بسیار پایین زیست محیطی گرداند. در این حالت غلظت نانوذرات در سیال بسیار پائین بوده (معمولاً کمتر از ۱٪) و شرایط حفاری را در محیط های نامناسب بسیار بهبود می بخشد. در این راستا این مقاله به بررسی توانائی های نانوفناوری در حفظ محیط زیست در صنایع بالادستی نفت و گاز پرداخته و چگونگی تاثیر نانوساختارها در تبدیل عملیات بالادستی بخصوص حفاری به نوعی فرآیند دوستدار محیط زیست مورد بحث قرار خواهد گرفت.

کاربرد نانوفناوری به منظور حفظ محیط زیست در فعالیت های صنایع بالا دستی نفت و گاز

بهبود سیمان حفاری

نانوسیلیکا

سیمانکاری چاه های عمیق نیاز به موادی دارد که متفاوت از مواد بکار رفته در عملیات معمولی است. بنابراین نانوذرات، بخصوص نانوسیلیکا، نانو اکسید آهن و نانو آلومینا جهت افزایش استحکام و مقاومت سیمان بکار می روند. در این خصوص



نانوسیلیکا ماده ای است که هم در سیمانکاری چاه و هم در عملیات ساختمانی مورد استفاده قرار می گیرد. نانوسیلیکا از ذرات بسیار ریز که در حدود ۱۰۰۰ بار کوچکتر از ذرات معمولی سیمان می باشد تشکیل شده و قابلیت های آن بعنوان افزایه مناسب جهت بالا بردن استحکام، پایداری و کاهش تراوایی سیمان اثبات شده است. استفاده از نانوسیلیکا در ساختار سیمان سبب کاهش نفوذپذیری (permeability) آن و در نتیجه کاهش آلودگی های زیست محیطی می شود.

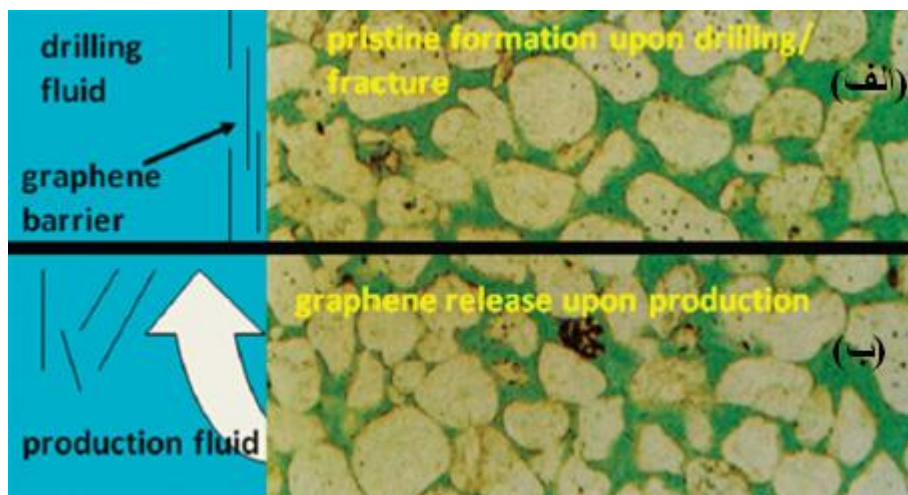
#### بهبود سیال حفاری

امروزه در صنعت حفاری سعی می شود از سیالاتی استفاده شود که کمترین اثرات سوء زیست محیطی را داشته باشند. برای مثال محققان به این نتیجه رسیده اند که حفاری سازندهای ماسه سنگی با استفاده از سیالات پایه آبی دارای فوائد زیست محیطی و اقتصادی فراوان می باشد و در این حالت سیالات حاصل به گونه ای فرموله می شوند که دارای کمترین میزان هزینه باشند. در این راستا Sharma و همکارانش به بررسی استفاده از نوعی سیال حفاری جدید پایه آبی حاوی نانوذرات پرداخته و همچنین نشان دادند که با استفاده از این نوع نانوسیالات، میزان تهاجم آب به درون سازند در کمترین مقدار قرار داشته و مشکلات دهانه چاه به کمترین مقدار خواهد رسید. همچنین بررسی ها نشان می دهد که سیالات پایه آبی با عملکرد بالا (HPWBF) دارای مزایایی از جمله کاهش اثرات سوء محیط زیستی، هزینه های پائین تر و هرزروی کمتر می باشند. برای مثال محققان از HPWBF های دارای پلی اکریل آمید های هیدرولیز شده و افزایه های پلی آمید در عملیات حفاری چندین چاه در خلیج فارس استفاده نموده و به این نتیجه رسیدند که دارای اثرات زیست محیطی مطلوبی می باشد. همچنین نانوموادى مانند نانوگرافن و سایر مواد نانوساختار نیز بعنوان افزایه های سیال حفاری وجود دارند که می توانند سیالات حفاری را به دو دسته: نانوسیالات ساده و نانوسیالات پیشرفته دسته بندی نمایند. استفاده از این نانوذرات میزان مواد شیمیائی و جامدات موجود در سیال حفاری را به میزان چشمگیری کاهش داده و در نتیجه سبب کاهش هزینه کلی و اثرات سوء محیط زیستی عملیات می گردد. در ادامه به برخی از پرکاربردترین نانومواد بکار رفته در ساختار سیال حفاری اشاره می شود.

#### گرافن

سیالات حفاری که اغلب از آنها به گل حفاری یاد می شود سیستم های پیچیده شیمیائی هستند که در عملیات حفاری چاه های نفتی و گازی حیاتی می باشند. این سیالات وظیفه خنک سازی و روانسازی حرکت مته، انتقال برش ها و قطعات داخل چاه به سطح زمین، مقاوم سازی دیواره چاه، محافظت از سازند تولیدی، ایجاد یک لایه نازک و کم تراوا که از سازندهای تولیدی تراوا محافظت می کند و غیره را بعهدہ دارند. هجوم سیال به خلل و فرج سازند، سبب آسیب رساندن به مخزن و کاهش تولید از طریق مسدود کردن مسیر هیدروکربن ها می شود. لذا نیاز است تا از افزایه ها و موادی در ساختار سیال حفاری استفاده گردد که تا حد ممکن از هرزروی آن که سبب آلودگی محیط زیست و نیز وارد نمودن آسیب به سازند میشود جلوگیری گردد. این افزایه ها از طریق تشکیل فیلتر کیک در اطراف دیواره چاه سبب جلوگیری از هرزروی سیال حفاری می شوند. امروزه، گرافن بعنوان یک تک لایه از گرافیت به دلیل خواص مناسبی که دارد مورد توجه محققان قرار گرفته است. یکی از مهمترین خصوصیات این تک لایه داشتن سطح ویژه ای در حدود ۲۹۶۵ مترمکعب بر گرم است که می تواند به عنوان غشایی که حتی در برابر گاز هلیوم ناتراوا است عمل کند. به همین دلیل می تواند بعنوان فیلتر عمل کند. اما از آنجائیکه توزیع قطعات بزرگ این ماده در محیط های آبی مشکلاتی را در گل حفاری پایه آبی ایجاد می کند، محققان پیشنهاد می کنند که از اکسید گرافن در این زمینه استفاده گردد. زیرا این ماده در محیط های آبی پایدارتر است و مورفولوژی صفحه ای خود را که سبب تشکیل فیلتر کیک مطلوب می شود حفظ می کند. یکی از خواص جالب این ماده این است که می تواند از محلول جدا شده و نوعی ماده کاغذی شکل قوی تولید نماید. این امر در تولید یک لایه ناتراوا به منظور جلوگیری از هرزروی سیال به داخل دیواره چاه بسیار موثر است. از آنجائیکه این ذرات ساختار ورقه ورقه ای مناسب و ضخامت نانومتری دارند (نانومواد دو بعدی) می توانند در مقایسه با افزایه های دیگر، مانند خاک

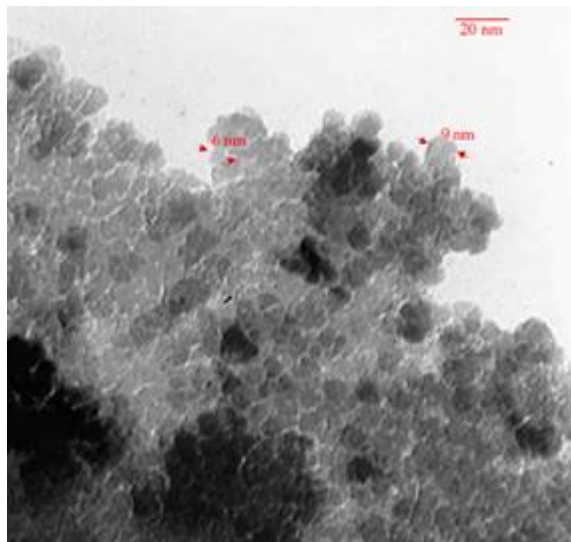
رس، فیلتر کیک های نازک تر و با کارآئی بالاتری ایجاد نمایند. این نکته از این بابت نیز حائز اهمیت است که ضخامت فیلتر کیک تشکیل شده بصورت مستقیم و به شدت با گشتاور دیفرانسیلی مورد نیاز جهت چرخاندن لوله ها در حین عملیات حفاری، با زمان حفاری و با هزینه حفاری همبستگی دارد. همچنین از مزایای مهم دیگر این ماده می توان به این نکته اشاره نمود که خطرات زیست محیطی بسیار پائینی دارد و فناوری آن ارزان است. در شکل عملکرد گرافن در حین عملیات حفاری (الف) و در حین عملیات برداشت (ب) نشان داده شده است. در حین حفاری زمانیکه فشار بالا باشد صفحات گرافن یک فیلمی را تشکیل می دهند تا از نفوذ سیال حفاری به درون سازند جلوگیری نمایند. همچنین زمانی که در حین پروسه بازیافت فشار کاهش می یابد نفت و گاز موجود در سازند صفحات گرافنی را از روی دیواره چاه پس می زنند.



سیال حفاری دارای صفحات گرافن در حین عملیات حفاری (الف) و در حین عملیات برداشت (ب)

#### نانوذرات اکسید روی

هیدروژن سولفید گازی بسیار خطرناک، سمی و خورنده است که می تواند در حین عملیات حفاری از درون سازند به داخل سیال حفاری نفوذ کرده و باعث آلودگی محیط زیست گردد. به منظور حفاظت از محیط زیست، ایمنی کارکنان و نیز جلوگیری از خوردگی خط لوله و تجهیزات نیاز است تا این ماده از سیال حفاری جدا گردد. در گذشته جاذب های متنوعی جهت زدودن این گاز از سیال حفاری استفاده شده است که متداول ترین آنها ترکیبات فلز روی مانند اکسید روی و کربنات روی می باشند. اکسید روی مورد استفاده در این عملیات نیز بعنوان پسماند جامد، بی خطر می باشد. در این راستا Sayyadnejad و همکارانش به بررسی پاکسازی سیال حفاری از هیدروژن سولفید با استفاده از نانوذرات اکسید روی پرداخته اند. از آنجائیکه نانوذرات سطح ویژه بالائی دارند بسیار واکنش پذیر می باشند. آنها توانستند نشان دهند که استفاده از نانوذرات اکسید روی با ابعادی در حدود ۲۵-۱۴ نانومتر و سطح ویژه ۴۴-۵۶ متر مکعب بر گرم که توسط روش پیرولیز پاششی (spray pyrolysis) تهیه شده اند در جداسازی هیدروژن سولفید از سیال حفاری پایه آبی می تواند بسیار موثر باشد. همچنین کارآئی این نانوذرات با ذرات بالک اکسید روی نیز مقایسه گردید و نتایج حاصل بیانگر آن است که در شرایط عملیاتی یکسان، نانوذرات اکسید روی بکار برده شده قابلیت جداسازی کامل هیدروژن سولفید را در مدت ۱۵ دقیقه از سیال حفاری پایه آبی دارا هستند، در حالیکه ذرات بالک در مدت ۹۰ دقیقه تنها قادر به جداسازی ۲,۵٪ از آلودگی هیدروژن سولفید هستند. تصویر میکروسکوپ الکترون عبوری (TEM) نانوذرات اکسید روی بکار رفته در این تحقیق در شکل نشان داده شده است.



تصویر میکروسکوپ الکترون عبوری (TEM) از نانوذرات اکسید روی

#### افزایه های پلیمری نانومتری

پسماند سیال حفاری، جزء اجتناب ناپذیر عملیات حفاری و اکتشافی نفت و گاز است که به نوبه خود یکی از مهمترین منابع آلودگی محیط زیستی به شمار می رود. روش های زیادی برای از بین بردن این نوع سیالات وجود دارد که در میان آنها جداسازی جامد-مایع یکی از پرکاربردترین فرآیندهاست. ولی در حفاری چاه های عمیق ترکیبات سیال حفاری پیچیده تر، دانسته آن بیشتر و پاکسازی نیز سنگین تر می شود. در این راستا Wang و همکارانش به بررسی استفاده از منعقد کننده پلی اکریل آمیدهای نانوبهبود یافته (nano-modified polyacrylamide flocculant) جهت جداسازی فازهای جامد-مایع در پسماند سیال حفاری با دانسته زیاد پرداختند. طبق نتایج بدست آمده زمانیکه منعقد کننده پلی اکریل آمیدهای نانوبهبود یافته در شرایط بهینه جهت تصفیه پسماند گل حفاری با دانسته بالا بکار برده شد، میزان آب موجود در فیلتر کیک تشکیل شده، ۲۴,۳۲ درصد بود که نسبت به سایر منعقد های موجود در بازار بطور قابل توجهی بهتر است. همچنین همانگونه که Manea گزارش نموده است استفاده از افزایه های پلیمری نانومتری در ساختار سیالات حفاری پایه آبی می تواند در اقتصادی کردن فرآیند حفاری و تبدیل آن به یک فرآیند دوستدار محیط زیست موثر باشد. در این تحقیق به بررسی رفتار سیال حفاری از طریق آنالیز تاثیر اندازه ذرات افزایه های موجود در آن در شرایط استاندارد پرداخته شده است. نتایج این بررسی نشان می دهد زمانیکه ابعاد ذرات پلیمری کوچکتر شده و به محدوده نانومتری می رسد، سطح ویژه کل بسیار زیاد شده و از آنجا سطح برهمکنش بین ذرات زیاد شده قدرت تورم پلیمر بالا می رود. در حقیقت نانوپلیمر جدید ایجاد شده توانائی کنترل هرزروی سیال حفاری را داشته و می تواند به عنوان افزایه کاهش دهنده هرزروی گل حفاری در ساختار سیال بکار رود.

#### بحث و نتیجه گیری

در این مقاله مروری بر کاربردها و نقش نانوفناوری در زمینه حفظ محیط زیست در فعالیت های صنایع بالا دستی نفت و گاز انجام شده است. همانگونه که در متن و با اشاره به منابع معتبر ذکر شد، حفاظت از محیط زیست، اصلی ترین فاکتوری است که در هر صنعتی از جمله صنایع نفت و گاز لازم است مد نظر قرار گیرد و امروزه با پیشرفت علم محققان و صنعتگران بیش از پیش به اهمیت این امر واقف شده اند. همچنین محققان نشان داده اند که با استفاده از نانوفناوری که رویکردی در جهت اصلاح ساختار مواد بصورت بهینه و کاهش ضایعات می باشد، می توان فرآیندهای موجود در صنایع بالادستی نفت و گاز بخصوص عملیات حفاری را تا حدود زیادی به فرآیندهای دوستدار محیط زیست تبدیل نمود. در این راستا استفاده از نانومواد، بخصوص نانوذرات نانوسیلیکا در ساختار سیمان و نیز نانوگرافن، نانوذرات اکسید روی و افزایه های پلیمری نانومتری در ساختار سیال حفاری سبب کاهش آلودگی های محیطی و اتلاف و هرزروی مواد به درون سازند شده و اثرات سوء زیست محیطی را کاهش می دهد.

## ۳-۶-۱ کاربرد در لاستیک خودرو

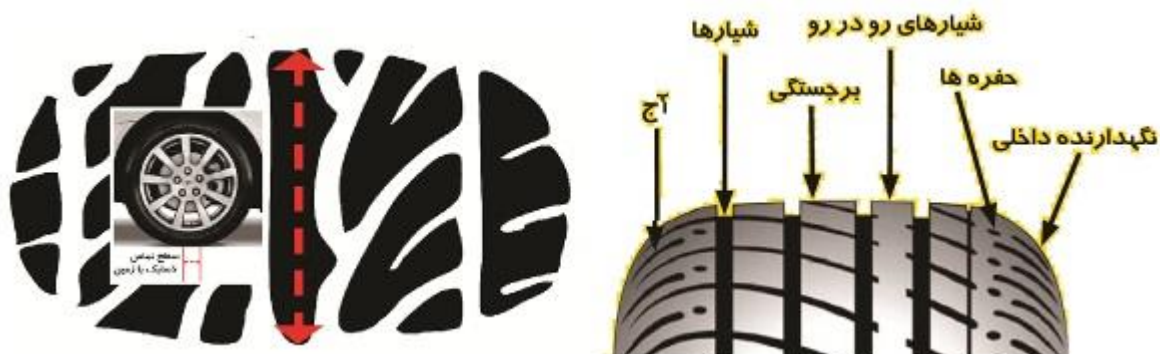
در این مقاله به کاربرد فناوری نانو در لاستیک خودرو اشاره شده است. اهمیت استفاده از نانوذرات و مزایای استفاده از آن ها در صنعت لاستیک به طور خلاصه در ابتدا بیان شده است. سپس به کاربرد نانو ذرات اکسید روی، الماس، نانو رس در لاستیک خودرو اشاره شده است.

برطبق آمارهای ارائه شده صنعت خودروسازی در سال ۲۰۰۴ بازاری حدود ۵۴,۲ میلیارد دلار آمریکا را داشته است که در سال ۲۰۱۵ این رقم به ۱۳۷,۴ میلیارد دلار خواهد رسید. ۸,۶ میلیارد دلار از این حجم معاملات با استفاده از فناوری نانو حاصل می شود که صنعت لاستیک سازی از استفاده کنندگان اصلی این فناوری به حساب می آید.

موارد استفاده از فناوری نانو در لاستیک خودرو اعم از نانوفیلرها و نانوکامپوزیت است که به لاستیک ها خواص ویژه ای می دهد. همچنین صنایع خودرو در دنیا به سمت استفاده از نانو (PP نانوپلی پروپیلن) سوق پیدا کرده است و علت اصلی آن خواص مناسب از جمله سبکی، مقاومت حرارتی و مقاومت ضربه اینگونه مواد است. بنابراین رسیدن به خواص مطلوب ضرورت توجه به آن را بیش از هر چیز دیگر برای ما نمایان می سازد.

## نانوذرات در لاستیک

چنانچه بخواهیم لاستیک ها را مورد مطالعه قرار دهیم خواهیم دید که انواع و اقسام لاستیک ها در کاربردهای مختلف استفاده می شود و هر کدام خصوصیات مربوط به خود را دارد. لاستیک دوجرخه، تراکتور، کامیون، خودروهای سواری، موتورهای و ... همه در خصوصیات با هم متفاوتند. اما در یک بررسی کلی می توان اجزای لاستیک را مورد بررسی قرار داد. لاستیک از آج، شیارها، برجستگی های میانی، شیارهای مقابل هم و سوراخ های کوچک و همچنین نگهدارنده داخلی تشکیل شده است.



هر یک از قسمتهای لاستیک برای کار خاصی در نظر گرفته شده اند و هر کدام ویژگیهای مختص به خود را دارند. در سال های اخیر، افزودن نانو ذرات ترکیبات مختلف به منظور بهبود خواص لاستیک ها و به طور خاص تایرها، کاربرد فراوانی پیدا کرده است. حضور نانو ذرات به دلیل پیوندهایی که در مقیاس اتمی بین آنها و ترکیبات لاستیک صورت می گیرد، علاوه بر این که خواص فیزیکی آنها بهبود می یابد باعث افزایش مقاومت سایشی، افزایش استحکام (بهبود خاصیت مکانیکی)، بهبود خواص حرارتی، افزایش حد پارگی و حد شکستگی و زیبایی ظاهری لاستیک می شوند. همچنین همواری، صافی و ظرافت شکل ظاهری تایر را سبب می شوند. همه این عوامل موجب ایجاد محصولی مرغوب، با کیفیت عالی، زیبا و بازارپسند که توانایی رقابت در بازارهای جهانی را داشته باشد، می شود. بر اساس تحقیقات به عمل آمده چندین ماده نانومتری در صنایع لاستیک سازی کاربرد فراوانی یافته اند که از این جمله می توان به نانوذرات اکسید روی، نانوذرات کربنات کلسیم، نانوذرات آلومینا، نانوذرات الماس، نانورس و فولرین ها اشاره نمود که در این بین، نانو ذرات کلسیم کربنات ( $\text{CaCO}_3$ ) به دلیل صرفه اقتصادی، دسترسی فراوان و نسبت ابعاد به حجم قابل قبول، گسترش بیشتری یافته اند. حضور این مواد در ترکیبات لاستیک با

توجه به ایجاد پیوندهایی که در مقیاس اتمی بین این مواد و ترکیبات لاستیک ایجاد می شود، خواص فیزیکی ترکیبات لاستیک حاصل را بسیار بهبود می بخشد .

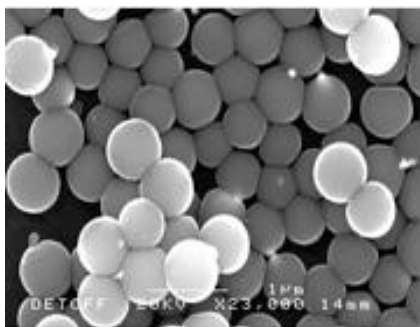
امروزه الاستومرهایی مانند لاستیک های طبیعی (NR) ، پلی ایزوپروپن، لاستیک های بوتادین استایرن، لاستیک های بوتیل، Poly crylic، الاستومرهای فلئوری و ... گستره وسیعی در تولید تایرها، لوله های داخلی، قطعات خودرو، لوازم خانگی و ساختمانی، تجهیزات کشاورزی و روکش مخازن و... دارند. الاستومرها معمولاً با کربن یا سیلیم به عنوان پرکننده ، تقویت می شوند. این تقویت خواص، عمدتاً بر اساس فعل و انفعالات فیزیکی بین زمینه و فیلرها صورت می گیرد.

یکی از بزرگ ترین تولید کنندگان تایر به نام Cabot با موفقیت نانوذرات کاربیدسیلیکا را که توسط Nanoproducts Corporation Colorado، با نام تجاری Pure Nano طراحی شده بود، تست نمود. با افزودن این نانوذرات به تایر، سایش ۵۰٪ کاهش یافت. کمپانیهای آمریکایی مانند Nanocor و Inmat نانوذرات خاک رس تولید می کنند که می تواند با لاستیک مخلوط شود. آنها قراردادی را با Michelin یکی از مهم ترین تولید کنندگان) تایر نیز امضاء کرده اند. با استفاده از این نانوذرات، مقدار لاستیک بوتیل مورد نیاز تایرها کاهش می یابد و تایرها سبک تر و ارزانتر خواهند شد و در حین حرکت خنک تر می مانند. شرکت Mars Lander از آیروژل که از میلیونها نانوحباب هوا تشکیل شده ، در تایر استفاده کرده است که قسمت اعظم آن (۹۸٪) از هوا تشکیل شده است. بنابراین لاستیک تماماً با نانو مواد فوق سبک جایگزین می شود. کمپانی آمریکایی Good Year نیز در این زمینه از آئروژل های سیلیکا در تایرها استفاده کرده است.

#### نانوذرات اکسید روی

اکسید روی عمدتاً در صنعت لاستیک سازی استفاده می شود و باید میزان ناخالصی های مس و منگنز و آهن موجود در آن به حداقل رسیده باشد. مصارف زیاد اکسید روی مربوط به عایق بودن آن در مقابل جریان الکتریسته و هدایت الکتریکی ، ظرفیت حرارتی زیاد، خاصیت چسبندگی خوب، قدرت پوشش عالی، مقاومت کافی در مقابل اشعه مخصوصاً اشعه ماوراء بنفش و داشتن ثابت دی الکتریک متوسط آن است . اکسیدروی در صنعت لاستیک سازی نقش شایانی داشته و یکی از معمول ترین فعال کننده ها است و سبب کاهش زمان پخت شده و از نظر اقتصادی مقرون به صرفه است. و در ضمن فعال کنندگی مقاومت حرارتی را نیز افزایش می دهد.

نانوذرات اکسیدروی (NanoZnO) ذراتی غیرآلی و به دلیل سطح موثر بسیار زیاد از لحاظ شیمیایی بسیار فعال هستند. کوچکی کریستال ها و خاصیت غیرچسبندگی آنها باعث شده که نانوذرات اکسیدروی به صورت پودر زردرنگ کروی و متخلخل باشد. استفاده از این نانوذرات در لاستیک باعث صافی و همواری شکل ظاهری ، زیبایی و ظرافت بخشیدن به آن، افزایش دوام لاستیک و حفظ استحکام در دمای بالا و بهبود حد پارگی، طول عمر زیاد ، مقاومت سایشی(خاصیت ضد اصطکاکی و سایش)، و ... می شود که همگی اینها به صورت تجربی ثابت شده است. بهبود خواص فیزیکی لاستیک در اثر اضافه شدن نانوذرات اکسید روی ، ناشی از پیوند ساختار نانوذرات اکسیدروی (ZnO) با مولکول لاستیک است که در مقیاس اتمی صورت می گیرد .



نانوذرات اکسید روی

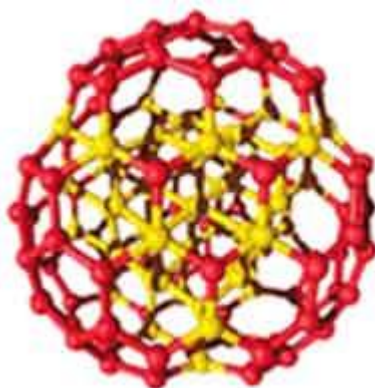


از دیگر خصوصیات استفاده از این تکنولوژی در صنعت لاستیک، می توان به پایین آمدن هزینه ها، بازدهی بالا، ولکانیزاسیون (Volcanization) خیلی سریع و هوشمند و دامنه دمایی گسترده اشاره کرد. اثرات سطحی و فعالیت بالای اکسیدروی نانومتری ناشی از اندازه بسیار کوچک، سطح موثر خیلی زیاد و کشسانی خوب آن است.

نانوالماس

آشنایی با نانو الماس

پودر نانومتری الماس نوع جدیدی از پودرهای سنتزی نانومتری بسیار سخت (SuperHard) محسوب می شود. از بررسی های میکروسکوپی انجام شده بر روی پودر نانومتری الماس مشخص شده است که ذرات پودر نانومتری الماس به صورت یک مجموعه (Cluster) بوده و شکل ذرات نانو الماس کروی است (شکل زیر). در واقع، یک ذره الماس از یک هسته فشرده بلورین از جنس الماس و یک لایه سست خارجی حاوی انواع پیوندهای کربن - کربن و پیوندهای غیرهمجنس (Heterobonds) تشکیل شده است.



ذرات کروی نانو الماس

۳۰ درصد نانو اتم های الماس روی سطح آن قرار گرفته اند و همین مسئله خواص ویژه ای به آن داده است. حداکثر اندازه تک دانه های نانوالماس ۱۰ نانومتر و متوسط اندازه ذرات بین ۴ تا ۶ نانومتر است. همچنین بررسی های انجام شده با استفاده از اشعه ایکس (XRD) بر روی پودر نانومتری الماس نشان می دهد که ذرات موجود در این پودر از جنس الماس با ساختار مکعبی می باشند. مطالعات مربوط به شناسایی کیفیت سطح پودر نشان می دهند که سطح ذرات با گروه های عامل پوشیده شده است که نوع و مقدار این گروه ها در محصولات مختلف متفاوتند. این گروه ها اغلب از نوع گروه های اکسیژن داری هستند که بر روی سطوح ذرات، بار منفی ایجاد می کنند.

پودر نانومتری الماس در هوا تا دمای ۵۰۰ °C و در خلأ یا محیط الکلی تا دمای ۱۰۰۰ درجه سانتیگراد الی ۱۱۰۰ درجه سانتیگراد مقاوم است. دمای ۱۱۰۰ °C دمای شروع تبدیل شدن الماس به گرافیت است. این پودر نانومتری الماس از نظر شیمیایی در برابر محیط های اسیدی، قلیایی، مواد اکسیدکننده و حلال های آلی در شرایط محیطی و دمای بالا مقاوم است. نتایج بررسی وضعیت ناخالصی های احتمالی موجود در پودر نانومتری الماس نشان می دهد که میزان ناخالصی موجود در هر پودر نانومتری الماس به نوع آن پودر بستگی دارد و بر اساس شرایط فنی تولید بین ۱ الی ۳ درصد وزنی متغیر است. ناخالصی های غیر کربنی که معمولاً شامل آهن، مس، کلسیم، سیلیکون، کروم، تیتانیم و همچنین مقادیر جزئی از سایر فلزاتی است که به نحوی در فرآیند تولید و تخلیص نانوالماس حضور دارند، معمولاً بر اساس خاکستر باقی مانده پس از سوزاندن تعیین می شوند. مواد کربنی غیر از الماس، ناخالصی محسوب نشده و ترکیبات مفیدی برای کاربردهای نانوالماس محسوب می شوند. در جدول، برخی از خصوصیات پودر نانومتری الماس ارائه شده است.

## ویژگی های نانوالماس

| اندازه دانه       | ۴-۱۰ نانومتر برای کریستال های اولیه ۳۰-۲۰ نانومتر برای توده ذرات |
|-------------------|------------------------------------------------------------------|
| سطح مخصوص         | $300-400 \text{ m}^2/\text{g}$                                   |
| درصد الماس        | ۸۰-۱۰۰٪                                                          |
| درصد کربن آمورف   | حداکثر ۲۰ درصد                                                   |
| دانشینه بالک      | $0.1-0.3 \text{ g/cm}^3$                                         |
| دانشینه پیکنومتری | $2.6-2.7 \text{ g/cm}^3$                                         |

## نانوالماس در لاستیک

نانوالماس در کامپوزیت ها ، لاستیک ها ، مواد ضد اصطکاک و روان کننده ها به کار می رود. این ساختارهای نانومتری الماس با روش احتراق، تولید می شوند. نانو الماس دارای خواص برجسته ای است که ساختار کریستالی (بلوری)، شکل کاملاً کروی ، قدرت شیمیایی بسیار بالا (سطح شیمیایی کاملاً ناپایدار) ، ساختمان شیمیایی بسیار محکم و فعالیت جذب سطحی بسیار بالا از جمله این خواص هستند. نانوالماس با درصد های ترکیب مختلف به انواع لاستیک ها اضافه می شود. از این لاستیک در صنعت خودرو و لوله های انتقال آب استفاده می گردد. با اضافه کردن ساختارهای نانوالماس به لاستیک ها خواص زیر تغییر می کند:

۱- چهارالی ۵ برابر افزایش خاصیت انعطاف پذیری لاستیک ۲- دو الی ۲/۵ برابر افزایش درجه استحکام ۳- افزایش حد شکستگی تا حدود ۶۲۰-۷۰۰  $\text{Kg/Cm}^2$  ۴- سه برابر شدن قدرت بریده شدن آنها ۵- افزایش خاصیت ضد پارگی در دمای بالا و پایین در روسیه، الماس نانومتری با درصد های مختلف در لاستیک طبیعی، Poly Soprene Rubber Fluorine Rubber با هدف ساخت لاستیک هایی که در صنعت کاربرد دارند (تایر خودروها، لوله های انتقال آب و ...) مورد استفاده قرار می گیرد. نانو کامپوزیت های سیلیکاتی : با به کار بردن نانو کامپوزیت های سیلیکاتی در آمیزه ی لاستیک ها، موجب افزایش طول عمر و کاهش وزن لاستیک می شود. افزایش استحکام لاستیک از اهمیت ویژه ای در صنایع خودروسازی برخوردار است و از دیرباز دوده به عنوان کاربردی ترین تقویت کننده در آمیزه های لاستیکی مطرح بوده است. ولی معایبی مانند رنگ همواره مشکلی، وابستگی به منابع نفتی و کاهش فرآیند پذیری آمیزه با افزایش مقدار آن و افزایش چگالی ماده را به همراه دارد. استفاده از نانو سیلیکات های لایه ای به عنوان تقویت کننده های قدرتمند و چند منظوره برای تهیه نانو کامپوزیت های پلیمری، در سال های اخیر مورد توجه بسیاری قرار گرفته است. استفاده از نانو سیلیکات لایه ای منجر به کاهش مقدار دوده مصرفی در آمیزه ی لاستیک می شود و چگالی آمیزه را کاهش می دهد، به این طریق می توان فراورده هایی با وزن کمتر تولید نمود. با کاهش وزن تایرها، مصرف سوخت در وسیله ی نقلیه کاهش می یابد و موجب کاهش آلودگی محیط و صرفه جویی در مصرف انرژی می گردد. سایر ویژگی ها و خواص نهایی آمیزه هم بهبود می یابد و موجب افزایش طول عمر تایر می شود.

## نانورس

یکی از مواد نانومتری که کاربردهای تجاری گسترده ای در صنعت لاستیک پیدا کرده است و اکنون شرکت های بزرگ لاستیک سازی به طور گسترده ای از آن در محصولات خود استفاده می کنند ، ذرات نانومتری خاک رس است که با افزودن آن به لاستیک خواص آن به طور قابل ملاحظه ای بهبود پیدا می کند، که از جمله می توان به موارد زیر اشاره کرد: (۱) افزایش مقاومت لاستیک در برابر سایش (۲) افزایش استحکام مکانیکی (۳) افزایش مقاومت گرمایی (۴) کاهش قابلیت اشتعال (۵) بهبود بخشیدن اعوجاج گرمایی (۶) پایداری ابعادی در برابر گرما

لاستیک هایی که خاک رس نانویی به آنها افزوده شده به وسیله کمپانی ExxonMobil توسعه پیدا کرده و به صورت تجاری درآمده است. این محصول تا ۵۰ درصد بیشتر از لاستیک های هالوبوتیل توانایی محبوس نگاه داشتن هوا را دارد و به مرور زمان با نرخ کمتری کم باد می شوند.

استفاده از نانومواد به شکل برخی از انواع خاک رس لایه نظیر خاک رس Montmorillonite به وسیله شرکت Pirelli، توسعه یافته است. استفاده از این نانوساختارها منجر به ایجاد رفتار همگن و یکنواخت طولی و عرضی لاستیک خودرو می شود که این خاصیت باعث افزایش استحکام، افزایش پایداری خاصیت ترموپلاستیک و کاهش نرخ پوسیدگی لاستیک میشود.

در این مقاله به کاربرد فناوری نانودر لاستیک خودرو اشاره شده است. در قسمت قبل به کاربرد نانو ذرات اکسید روی، الماس، نانو رس در لاستیک خودرو اشاره شده است و در این قسمت به کاربرد نانو ذرات کربنات کلسیم و دوده و همچنین نانولوله های کربنی در لاستیک اشاره شده. همچنین ایده های مطرح شده در مورد کاربرد های دیگر فناوری نانو در لاستیک خودرو مطرح شده است. در آخر به بررسی لاستیک های سبز و ارتباط بین کاربرد فناوری نانو در لاستیک خودرو و محیط زیست پرداخته شده است.

#### دوده

دوده نیز یکی از مهمترین پرکننده ها در لاستیک سازی محسوب می شود. این ماده به عنوان یک تقویت کننده به لاستیک اضافه می شود. اندازه این ذرات در مقاومت در برابر سایش و خوردگی موثر است. افزودن نانوذرات کربنی به لاستیک به علت افزایش انرژی کششی سطحی بالای نانوذرات، باعث چسبیدن ذرات به هم می شود که نتیجه آن افزایش مقاومت سایشی و طول عمر بیشتر لاستیک است.

#### نانو لوله کربنی

خواص مکانیکی لاستیک های خودرو با افزودن نانولوله های کربنی ارتقاء خواهد یافت. تحقیقات نشان می دهد که خواص مکانیکی لاستیک نظیر استحکام کششی تا ۶۰۰ درصد، استحکام برشی تا ۲۵۰ درصد و سختی ترکیب لاستیک تا ۷۰ درصد با افزودن نانولوله های کربنی در مقایسه با ترکیبات خالص استایرن - بوتادین - لاستیک (SBR) بهبود خواهد یافت.

#### نانو کربنات کلسیم

نانو کربنات کلسیم به طوری گسترده در صنایع لاستیک به کار می رود زیرا اثراتی بسیار خوب در مقایسه با کربنات معمولی بر خواص و کیفیت لاستیک دارد. استفاده از نانو کربنات کلسیم در صنایع لاستیک باعث بهبود کیفیت و خواص ترکیبات لاستیک می شود. از جمله مزایای استفاده از نانو کربنات کلسیم می توان به توانایی تولید در مقیاس زیاد، افزایش استحکام لاستیک، بهبود بخشیدن خواص مکانیکی (افزایش استحکام مکانیکی) و انعطاف پذیر شدن ترکیبات لاستیک اشاره کرد. علاوه بر بهبود خواص فیزیکی، ترکیبات لاستیک در شکل ظاهری آنها نیز تاثیر می گذارد و زیبایی و ظرافت به آنها می بخشد که این خود در مرغوبیت کالا و بازارپسندی آن تاثیری به سزا دارد.

نانو کربنات کلسیم سبک بیشتر در پلاستیک و پوشش دهی لاستیک به کار می رود. برای به دست آوردن مزایای یاد شده، نانو کربنات کلسیم به لاستیک های طبیعی و مصنوعی نظیر NP، EPDM، SBS، BR، SBR اضافه می شود. نتایج به دست آمده نشان می دهند که استحکام لاستیک، بسیار بالا می رود. استحکام بخشی نانو کربنات کلسیم، ناشی از پیچیدگی فیزیکی پیوستگی در پلیمرهای این ماده و واکنش های شیمیایی ناشی از سطح تعمیم یافته آن است. نانو کربنات کلسیم، سختی لاستیک و حد گسیختگی پلیمرهای لاستیک را افزایش داده و حداکثر توانی که لاستیک می تواند تحمل کند تا پاره شود را بهبود می بخشد. همچنین، مقاومت لاستیک را در برابر سایش افزایش می دهد. به کار بردن نانو کربنات کلسیم، هزینه ها را

کاهش داده، سود زیادی را به همراه دارد و باعث به روز شدن تکنولوژی و توانایی رقابت در عرصه جهانی می شود. به طور کلی، نانوکربنات کلسیم در موارد زیادی به طور کلی یا جزئی، با هدف افزایش استحکام ترکیبات لاستیک، به آنها افزوده میشود.

استفاده از نانومواد در لاستیک ماشین شامل موارد زیر نیز خواهد بود:

نانوپایه؛ استفاده از ساختار نانومولکولی در انتهای کلاهیک قوی لاستیک منجر به بهبود خواص چرخش و چسبندگی لاستیک شده و نیز مقدار مقاومت غلتش و در نتیجه گرمای انتشار یافته را کاهش می دهد. از این ماده در تایر Nokian WR A3 استفاده شده است.

NanoPro-Tech: این محصول از نانو ساختارهای جهت یافته برای کنترل خواص استفاده می کند. پوشش های مبتنی بر فناوری نانو آج لاستیک می توانند جهت کاهش حرارت تولید شده به کار روند. از این محصول در تایر های مدل جدید Ecopia کمپانی Bridgestone استفاده شده است.

از نانومواد نظیر Polyhedral Oligomeric Silses quioxanes اکسید آلومینیوم و اکسید سیلیکون نانو ساختاری، نانوفیبرهای کربنی، گرافن و نانوذرات Poly(alkylbenzene)-Poly(diene) در صنعت لاستیک خودرو استفاده شده است.

ایده های مطرح شده در مورد کاربرد فناوری نانو در لاستیک خودرو

افزایش دمای اشتعال لاستیک: تهیه نانو کامپوزیت الاستومرها از جمله (اس بی آر) مقاوم به عنوان مواد پایه در لاستیک سبب بهبود برخی خواص از جمله افزایش دمای اشتعال و استحکام مکانیکی بالا می شود و دلیل اصلی آن حذف مقدار زیادی از دوده است.

کاهش وزن لاستیک: تهیه و بهینه سازی نانو کامپوزیت الاستومرها با وزن کم از طریق جایگزین کردن این مواد با دوده در لاستیک، امکان حذف درصد قابل توجهی دوده توسط درصد بسیار کم از نانوفیلر وجود دارد. به طوری که افزودن حدود ۳ تا ۵ درصد نانوفیلر می تواند استحکام مکانیکی معادل ۴۰ تا ۴۵ درصد دوده را ایجاد کند. بنابراین با افزودن ۳ تا ۵ درصد نانوفیلر به لاستیک، وزن آن به مقدار قابل توجهی کاهش می یابد.

افزایش مقاومت در مقابل نفوذپذیری گاز: نانو کامپوزیت الاستومرها بویژه EPDM به دلیل دارا بودن ضریب عبوردهی کم نسبت به گازها (به ویژه هوا) می توانند در پوشش داخلی تایر و تیوب ها مورد استفاده قرار گیرند. یکی از ویژگی های نانو کامپوزیت EPDM مقاومت بسیار بالای آن در برابر نفوذ و عبور گازهاست. این نانو کامپوزیت ها می توانند جایگزین موادی باشند که امروزه با هدف پیشگیری از نشت هوا استفاده می شوند. نانو کامپوزیت های مورد بحث از جمله الاستومرهای هستند که می توانند در آلیاژهای مختلف با ترموپلاستیک ها، کاربردهای وسیعی را در صنعت خودرو داشته باشند.

قطعات لاستیکی خودرو: نانو کامپوزیت ترموپلاست الاستومرها می توانند به عنوان ماده ای پرمصرف در صنایع ساخت و تولید قطعات خودرو به کار روند. از ویژگی های این مواد، بالا بودن مدول، مقاومت حرارتی، پایداری ابعاد، وزن کم و مقاومت در برابر شعله است. نانو کامپوزیت ترموپلاستیک الاستومرهای پایه EPDM و پلی پروپیلن (PP) می توانند تحولی چشمگیر در ساخت قطعات خودرو ایجاد کنند.

لاستیک سبز

تقاضای روزافزون برای افزایش بازدهی مصرف سوخت و نیز بالا رفتن سطح استاندارد های تعیین شده برای ایمنی، طول عمر و آلودگی صوتی برای لاستیک خودروها، که با برچسب EU لاستیک نشان داده می شود، منجر به آن شده است تا تولید کنندگان خودرو به طور مستمر برای بهبود کیفیت و نیز زیست سازگاری محصولات خود تلاش کنند.

سال هاست که از مواد پرکننده لاستیک ها نظیر کربن سیاه و سیلیکا به عنوان مواد نانو ساختاری برای بهبود کیفیت لاستیک های خودرو استفاده شده است. نوآوریهای جدید در این زمینه با تولید و تأمین نانومواد و افزودنی های جدید به لاستیکها جهت دستیابی هرچه بیشتر به " مثلث سه گانه کیفیت " شامل ایمنی ، طول عمر و آلودگی صوتی است . امروزه "لاستیک های سبز" سهم ۳۰ درصدی بازار فروش را به خود اختصاص داده اند و با رشد بازار خودروهای الکتریکی تقاضا برای تولید لاستیک هایی با مقاومت غلتش کمتر، وزن کمتر و عملکرد بهتر رو به افزایش است.

افزایش آگاهی مصرف کنندگان لاستیک های خودرو بر لزوم زیست سازگاری آن ها و نیز افزایش فشارهای وارده به دلیل افزایش قیمت بنزین و نیز صدور قوانین دقیق برای قابل قبول بودن بازدهی مصرف سوخت -برچسب EU برای لاستیک های خودرو- ، که باعث شده است تولید کنندگان لاستیک های وسایل نقلیه متوجه بازار پرسود " لاستیک های سبز " شوند ؛ استفاده از لاستیک های سبز به دلیل افزایش بازدهی مصرف سوخت می تواند سبب ارتقاء زیست سازگاری این محصول شود . از معروف ترین مدل های لاستیک سبز ۵ ContiEcoContact ، Goodyear UltraGrip Ice ، Michelin Energy Saver ، Pirelli Cinturato P۱ اشاره داشت . گسترش صنعت خودروسازی سال هاست که در جهت دستیابی به مثلث جادویی، که هدف نهایی تولید کنندگان خودرو است، صورت گرفته است .

مثلث جادویی در صنعت لاستیک سازی به معنای ارتقاء عملکرد لاستیک با سه شاخص اصلی شامل موارد کاهش مقاومت غلتش برای افزایش بازدهی مصرف سوخت، افزایش مقاومت سایشی برای افزایش طول عمر لاستیک و کاهش میزان لغزش در رطوبت جهت افزایش ضریب ایمنی است. چالش اصلی که در این زمینه وجود دارد آن است که بهبود بازده مصرف سوخت با کاهش اصطکاک غلتشی عموماً منجر به کاهش ایمنی خودرو خواهد شد. عاملی که منجر به افزایش سرعت تولید محصولات نوآورانه در زمینه لاستیک های خودرو به وسیله کارخانه های تولید کننده می شود ، به دست آوردن برچسب استاندارد EU که با هدف دستیابی به بالاترین کیفیت، که با علامت تجاری «A» و «AA» نشان داده می شود ، است. لاستیک هایی با برچسب «A» و «AA» از لحاظ مقاومت غلتش، مقاومت لغزش و آلودگی صوتی، ویژگی های بهتری نسبت به باقی حالات دارند. قوانین جدید از تاریخ اول نوامبر سال ۲۰۱۲ برای لاستیک ماشین های شخصی ، کامیون های سبک وزن و خودرو های سنگین وزنی که از تاریخ اول ژوئن ۲۰۱۲ ساخته شده اند قابل استفاده است.

این برچسب ها برای نشان دادن کیفیت لاستیک در سه معیار کاهش مصرف سوخت ، ایمنی و کاهش آلودگی صوتی به کار برده می شوند . با این وجود هنوز هم عوامل مهم دیگری برای ارتقاء شرایط عملکرد لاستیک با درجه استاندارد بالا وجود دارند. این عوامل شامل موارد مختلفی نظیر مقاوم بودن خودرو هنگام رانندگی در آب ، ثبات شرایط رانندگی ، کاهش نیاز به رسیدگی ، خوش فرمان بودن اتومبیل در جاده های خشک و مرطوب، دوام خودرو، عملکرد مناسب ترمز در جاده های خشک و قابلیت های ویژه خودرو در شرایط بارندگی است.

در ادامه به برخی محرکها برای نوآوری در صنعت لاستیک سازی که بوسیله مدیران این صنعت تشخیص داده شده اند اشاره شده است.

قابلیت فروش مستقیم به عواملی نظیر ایمنی، میزان مصرف سوخت که متاثر از فشارهای ناشی از افزایش قیمت سوخت از یک طرف و بحران های اقتصادی موجود و درآمدهای کمتر افراد از طرف دیگر است ، میزان انتشار گازهای گلخانه ای و نیز درجه سازگاری با محیط زیست، وابسته است.

در دسترس بودن مواد اولیه و هم چنین هزینه مواد خام ، از جمله عوامل مهم در تولید لاستیک به شمار می روند . با توجه به آنکه اخیراً قیمت لاستیک طبیعی و نفت خام در حال افزایش است و به دلیل آن که بسیاری از مواد خام لاستیک و نیز لاستیک



مصنوعی از محصولات جانبی نفتی به دست می آیند، لذا امروزه تولید محصولات بر پایه توده های زیستی، تولید محصولات جدید با کاهش سهم کربن با کوچک سازی و نیز قابل بازیافت بودن محصولات توجه زیادی قرار گرفته اند. برچسب استاندارد EU لاستیک که کنترل کننده بازده سوخت، ایمنی و آلودگی صوتی به شمار می رود، محرک اصلی برای بهبود بخشیدن به این عوامل است. با این وجود نظارتی به میزان مقاومت سایشی لاستیک در این استاندارد وجود ندارد. ویژگی های محصولات نانو ساختار در لاستیک سبز

آج لاستیک خودروهای مدرن عموماً از لاستیک طبیعی و یا مصنوعی، پرکننده ها و به طور مرسوم از کربن سیاه و یا سیلیکا، افزودنی ها، پیونددهنده ها و تقویت کننده ها نظیر استیل، پوشش ها و یا الیاف نایلونی تشکیل شده است. هر منطقه از لاستیک باید از جنبه مختلفی مورد بررسی قرار گیرد. به عنوان مثال؛ در بدنه لاستیک مقاومت در مقابل پارگی اهمیت دارد، این درحالی است که در ناحیه آج مقاومت غلتش، مقاومت لغزش و ترمز گرفتن نیاز به نوآوری دارد. فناوری نانو به طور کاربردی در لاستیک های مصنوعی و در ساخت مواد شیمیایی ویژه به وسیله کمپانی LANXESS با ساخت نانوذرات لاستیک با نام تجاری Nanoprene آغاز شد.

هدف از ساخت نانولاستیک ها، دست یابی به مثلث جادویی با بهینه کردن مقاومت لغزشی در شرایط آب و هوایی مرطوب و نیز افزایش مقاومت سایشی بدون ایجاد تأثیرات منفی بر روی مقاومت غلتش یا به عبارتی افزایش مصرف سوخت است. Nanoprene در حقیقت متشکل از ذراتی در اندازه نانومتر است که سطح این نانو لاستیک ها از گروه های عاملی هیدروکسیلی پوشیده است. مالکیت فکری Nanoprene به وسیله کمپانی LANXESS ثبت شده است. این گروه های عاملی می توانند با گروه های قطبی در ترکیبات لاستیک نظیر سیلیکا برهم کنشهای دوقطبی و یا پیوندهای هیدروژنی ایجاد کنند. با توجه به اینکه ابعاد نانوذرات پلاستیک بین ۴۰ - ۲۰۰ نانومتر است، بنابراین دارای سطح مؤثر زیادی بوده و منجر به توزیع بهتر و اتصال محکم تر پرکننده های سیلیکونی به بستر پلیمری لاستیک می شوند.

انواع مختلف Nanoprene می توانند برای رفع نیازهای مختلف لاستیک خودرو به کار روند. به عنوان مثال در انواع مختلف لاستیک نظیر لاستیک تابستانی یا زمستانی، لاستیک سبز یا لاستیک هایی با عملکرد ممتاز و یا در نواحی مختلف لاستیک مانند آج، کناره و یا لوله داخلی آن و یا لاستیک هایی با دمای گذار شیشه متفاوت - دمای گذار دمایی که از حالت شکننده و سخت به حالت الاستیک می رود - می توان از انواع مختلف Nanoprene برای بهبود عملکرد استفاده کرد. کمپانی LANXESS به تازگی شروع به تولید و تجاری کردن این ماده نموده است و اولین مشتری آن شرکت تایر و لاستیک Toyo است که از این ماده در ساخت تایرهای زمستانی استفاده کرده است.

یک عامل مهم در عملکرد مناسب خودروهای الکتریکی، کاهش مقاومت غلتشی و در نتیجه کاهش مصرف سوخت است. از جمله راهکارهای پیشنهادی برای رسیدن به این هدف، بهبود توزیع پرکننده ها در داخل لاستیک و یا کاهش گرمای تولید در اثر اصطکاک لاستیک با سطح جاده است. موضوع مهم دیگر در این زمینه، تنظیم فشار هوای داخل لاستیک جهت بهینه کردن مصرف سوخت است. محبوس نگه داشتن هوای داخل لاستیک و عدم کم باد شدن آن مسأله مهم دیگری است که می تواند برای مصرف کنندگان خودرو جالب باشد.

با نگاهی به حلقه تولید لاستیک خودرو متوجه خواهیم شد که بیشترین نوآوریها در تولید ترکیبات جدید لاستیک و مطالعه فرآیندهای شیمیایی مربوطه است. نانومواد جدید در حال توسعه و تزریق به تأمین کنندگان مواد اولیه لاستیک های خودرو است. چشم انداز سال ۲۰۲۰ نشان دهنده آن است که توسعه خودروهای الکتریکی نیاز به تولید لاستیک های خودرو با ویژگی های نوین دارد. لاستیک های موجود باعث اتلاف ۲۰ درصدی سوخت در خودروهای مرسوم می شوند و در نتیجه برای کاهش مصرف سوخت نیاز به جایگزین کردن مواد سنگین با نانومواد سبکتر با مشخصه های مشابه با لاستیک های توسعه یافته است که

این مسأله خود چالشی برای تولیدکنندگان لاستیک به شمار می رود و هنوز هم موضوعی حل نشده باقی مانده است. تاکنون مواد دارای مقاومت سایشی اندکی شناخته شده اند. شناخت این مواد می تواند باعث افزایش بازده انرژی و کاهش نیاز به رسیدگی لاستیک خودرو شود. لاستیک های سبز اولین بار در سال ۱۹۹۰ در صنعت لاستیک معرفی شد. در این زمان مهندسان خودرو به این نتیجه رسیدند که اگر اکسید سیلیکون اصلاح شده با سیلان به عنوان پرکننده های تقویتی در ترکیبات آج لاستیک به جای پرکننده های مرسوم بر پایه کربن سیاه استفاده شوند، مقاومت غلشی چرخش لاستیک کاهش خواهد یافت. ارزیابی چرخه عمر لاستیک بوسیله اتحادیه صنعت لاستیک اروپا در سال های ۲۰۰۱ و ۲۰۰۲ بیانگر این مطلب بود که به کارگیری لاستیک سبز اثرات منفی کمتری بر سلامتی انسان و محیط زیست خواهد داشت. مطالعات نشان دهنده این مطلب است که لاستیک های سبز قابلیت ترمز کردن بهتر در سطوح خیس و سطوح یخ زده ایجاد می کنند و طول خط ترمز را تا ۱۵ درصد کاهش می دهند. همچنین مقاومت غلش این لاستیک ها تا ۲۰ درصد در مقایسه با لاستیک های استاندارد معمولی کاهش می یابد که این اثر باعث کاهش مصرف سوخت خودرو تا ۵ درصد می شود. بدیهی است استفاده گسترده از این نوع لاستیک های سبز می تواند باعث صرفه جویی سالانه میلیونها بشکه نفت و همچنین کاهش قابل توجه نشر گازهای گلخانه ای شود. از آنجایی که در حدود ۲۵ درصد انتشار گازهای گلخانه ای به وسیله خودروها در ترافیک جاده ای تولید می شود و در حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد مصرف خودرو تنها مربوط به لاستیک های خودرو است در نتیجه پیدا کردن راهکارهای مناسب برای کاهش مقاومت غلشی می تواند در صنعت خودرو بسیار حائز اهمیت باشد. علاوه بر مسائل گفته شده فناوری نانو می تواند عملکرد ترمز و فرمان را بهبود دهد و این امر باعث ارتقاء مسأله ایمنی در خودرو خواهد شد. براساس نظر تولیدکنندگان مواد اولیه خودرو، نظیر Continental عامل « ایمنی » هنوز هم به عنوان مهمترین گزینه مطرح بوده و بر روی محصول انتخابی مصرف کنندگان تأثیر عمده ای خواهد گذاشت.

جمع بندی: محصول لاستیک سبز خودرو با بکارگیری کربن سیاه و سیلیکون-سیلان سالهاست که وارد بازار شده و این محصول با ایجاد مقاومت غلشی کمتر امکانافزایش بازده سوخت را فراهم می آورد. فناوری نانو قابلیت ارتقاء عملکرد لاستی کهای خودرو را افزایش داده و امکان رسیدن به مثلث جادویی کیفیت در سه شاخص مقاومت غلش، طول عمر و مقاومت لغزش در رطوبت را فراهم می کند. برچسب استاندارد جدید اروپا محرک اصلی نوآوری بوده و به مشتریان این اجازه را خواهد داد تا محصولات با کارایی بهتر از نظر بهره، ایمنی و آلودگی صوتی را خریداری کنند و در عین حال تحقیقات را در تولید محصولات بهتر تشدید می کند. بسیاری از تولیدکنندگان محصولات اولیه خودرو نظیر Bridgestone، Pirelli، Continental و Toyo هم اکنون از محصولات مختلف مبتنی بر فناوری نانو برای بهبود عملکرد لاستیک ها استفاده می کنند. آنچه فناوری نانو را قادر می سازد تا سبب بهبود کیفیت عملکرد لاستیک وسایل نقلیه شود در موارد زیر خلاصه می شود:

بهبود پخش شدگی پرکننده ها در بستر پلیمری در مقاومت غلشی تأثیر دارد؛ اصطکاک را کاهش داده و نیز از گرم شدن لاستیک که خود عامل اتلاف انرژی است جلوگیری می کند؛ پوشش های مبتنی بر فناوری نانو قادر خواهند بود که هوا را بهتر محبوس کنند در نتیجه از کم باد شدن لاستیک ها ممانعت می کنند؛ با بهره گرفتن از نانومواد سبک تر امکان تولید لاستیک هایی با وزن کمتر وجود دارد؛ فناوری نانو امکان آبریز کردن سطح لاستیک و در نتیجه عملکرد بهتر در سطوح مرطوب را فراهم می کند؛ و امکان دستیابی به لاستیکهایی با طول عمر موثر بیشتر وجود دارد.

### ۳-۶ کاربرد در روانکارها

در این مقاله به کاربرد فناوری نانو در روانکارها به خصوص روانکارهای مورد استفاده در صنعت خودرو اشاره شده است. ابتدا به مقدمه ای در مورد روانکارهای رایج پرداخته شده است. سپس به صورت اجمالی به مزایای استفاده از فناوری نانو در این زمینه اشاره شده است. سپس به طور نمونه دو روانکار با افزودنی نانو مورد بررسی قرار گرفته است.

نانو تکنولوژی یا آرایش اتم‌ها در مقیاس نانومتری، همان کنار هم قرار گرفتن صدها اتم در ابعاد چند نانومتر است که خصوصیات جدید و متمایزی را نتیجه می‌دهد. این تکنولوژی در زمینه‌های مختلف علم وارد شده و در صنایع مختلف نیز، محصولاتی بر این پایه ایجاد شده است. در این میان، افزودنی‌های روغن موتور و سوخت نیز تحت تاثیر نانو تکنولوژی قرار گرفته و محصولات مربوطه وارد بازار شده است. نانو افزودنی‌های روغن به طور اساسی بر صرفه‌جویی سوخت و بازدهی موتور تاثیر دارند. به طور کلی، خواصی که برای این افزودنی‌ها ذکر شده عبارتند از: کاهش ضریب اصطکاک، کاهش میزان ساییدگی در اجزاء موتور، ترمیم سطوح درگیر و بهبود خواص سطحی، افزایش بازده موتور در اثر افزایش فشار در سیلندر، کاهش هزینه تعمیرات و نگهداری، کاهش صدای موتور و گازهای آلاینده، جلوگیری از اکسیداسیون روغن، تمیز کردن سیستم سوخت‌رسانی و افزایش قدرت خروجی موتور و غیره.

روان کننده‌های جامد معمولی، ترکیبات لایه ای مانند گرافیت، سولفید مولیبدوم (MoS) و سولفید تنگستن (WS) هستند که لغزش لایه‌های آنها روی یکدیگر موجب کاهش اصطکاک می‌شود. اما لایه‌ها به تدریج تجزیه شده و در نتیجه باعث چسبیدن آنها به سطح فلز می‌شود. اندازه نسبتاً بزرگ این پولک‌های لایه‌ای، مانع از ورود آنها به حفره‌های سطح فلز شده و لذا این مواد روی سطح فلز انباشته شده و به سطح می‌چسبند و کارایی روان کنندگی خود را از دست می‌دهند. این کار در نهایت موجب فشردن قطعه‌های فلزی به یکدیگر و فرسودگی آنها می‌شود. بنابراین لازم است تا از روان کننده‌های جامد کوچکتر و محکم‌تری استفاده شود.

روانکارهای مایع نمی‌توانند تمامی ویژگی‌های مورد نیاز یعنی کاهش اصطکاک، فشارپذیری بالا، ایجاد مقاومت به خوردگی، خنک کاری و ضد فرسایش بودن در موتور یا ماشین را داشته باشند. این موضوع تولید کنندگان را مجبور کرده تا برای اصلاح خواص از دیرباز افزودنی‌هایی به آنها بیافزایند. از سوی دیگر، نانو فناوری در زمینه‌های مختلف افق‌های جدیدی را پیش روی پژوهشگران باز کرده است. از این منظر، نانو افزودنی‌ها چنان خواص نوید بخشی نشان داده‌اند که منجر به تجاری شدن آنها شده است. داشتن سطح فعال نانومواد چالش‌هایی را هم به وجود می‌آورد که تمایل به تجمع ذرات مهمترین آنها است که برای برطرف کردن آن راهکارهایی اندیشیده شده است. پرداختن به استفاده از نانومواد و ساز و کارهای آنها از آن جهت بیشتر اهمیت پیدا می‌کند که در حال حاضر نتایج خوبی از نانو افزودنی‌ها در عمل حاصل شده است.

پر مصرف‌ترین و معروف‌ترین روغن‌های روانکار، روغن‌های موتور هستند که علاوه بر کاهش اصطکاک بین قطعات و جلوگیری از سائیدگی قطعات موتور، وظایف دیگری چون خنک کردن موتور، گرفتن ضربه، انتقال ذرات ریز فلزات و گرد و خاک از داخل موتور به فیلتر روغن و جلوگیری از رسوب دوده در رینگ‌ها، سوپاپ‌ها و غیره و تمیز نگاه داشتن قطعات موتور را نیز به عهده دارند. به منظور حصول به روانکار با خصوصیات مطلوب و مناسب برای هر کاربرد مشخص، امروزه انواع افزودنی‌ها با عملکردهای مختلف، به روغن پایه افزوده می‌شوند. این افزودنی‌ها می‌توانند هر یک از وظایف بهبود روانکاری، خواص ضد خوردگی و ضد اکسیداسیون، گرانروی، پاک کنندگی و غیره را در ترکیب، به عهده داشته باشند.

امروزه کلیه روانکارها با پایه معدنی و یا با پایه سنتزی، برای داشتن کارایی مناسب و مطلوب، نیازمند مواد شیمیایی دیگر یا در واقع افزودنی‌هایی هستند که بتواند خواص مورد نظر را در آنها ایجاد نماید. این مواد شیمیایی سنتزی، ضمن این که خواص جدیدی به روانکار می‌دهند می‌توانند برخی ویژگی‌های موجود در روانکار را تقویت و از بروز برخی پدیده‌های نامطلوب در سیستم روانکاری جلوگیری کنند.

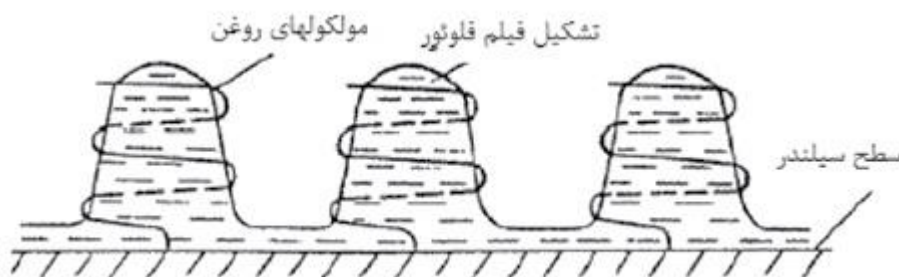
سازوکارهای عملکرد نانو افزودنی‌ها در روانکارهای مایع

افزودنی‌هایی که در قدیم برای روانکارهای مایع به کار می‌رفت، موادی محلول در آن بود که تحت شرایط کاری در دما و فشار بالا دچار تخریب شده و لایه‌ای از فیلم ضد فرسایش بر روی سطوح درگیر به وجود می‌آورد. این مواد دارای عناصر

فعالی (از نظر تریبولوژیکی) بوده که در آنها عناصری مانند P، S، Cl، Zn و N وجود دارد و می توانند در سطوح درگیر در اثر واکنش با ماده سازنده آن، لایه ای محافظ تشکیل دهند. نخستین مرحله عملکرد آنها با جذب فیزیکی و یا شیمیایی در سرتاسر سطح فلز آغاز می شود و واکنش های شیمیایی تنها هنگامی که فرایند فرسایش رخ می دهد آغاز می شود. افزودنی های مونومری فشارپذیر معمولاً یک تا پنج جزء از عناصری که ذکر شد را دارند و تا ۵ درصد وزنی اضافه می شوند. می توان با افزودن ذرات ریز جامد و بهره گیری از موادی چون گرافیت، مولیبدن دی سولفاید ( $\text{MoS}_2$ )، پلی تترافلورو اتیلن (PTFE)، (الماس، فولرین ( $\text{C}_{60}$ )، بورون نترید (BN) و سایر فلزات، اکسیدها و آلیاژهای آنها، کاستی های روانکاری را برطرف کرد.

به طور کلی سه ساز و کار را می توان بیان کرد:

تشکیل لایه انتقال، عملکرد بلبرینگی و تبدیل اصطکاک لغزشی به اصطکاک غلتشی و ساز و کار ترمیم با وارد شدن نانو ذرات به خلل و فرج به وجود آمده بر سطح اجزای درگیر و ایجاد سطحی صاف و صیقلی.



سازوکار تشکیل لایه روانکار در مورد پلی تترافلورو اتیلن

#### سازوکار تشکیل لایه روانکار

با حضور و پیشرفت نانوفناوری، روانسازی شتاب بیشتری گرفت. در این راستا نانوافزودنی هایی مانند بورات تیتانیوم، اکسید تیتانیوم، بورات روی، اکسید آهن، کربنات کلسیم، بورات منیزیم، نفتانات های زمین، نانوذرات آلومینیوم قلع، مواد پلیمری، سیلیکات های معدنی و... نیز مورد استفاده قرار گرفتند. سنتز نانوذرات برای استفاده به عنوان افزودنی در روان کارهای مایع به تنهایی کافی نیست زیرا نانوذرات دارای سطح فعال بسیار بالایی هستند که در آنها تمایل به تجمع ایجاد می کند. برای جلوگیری از تجمع، آماده و پایدارسازی نانوذرات، روش های گوناگونی وجود دارد. این کار با اصلاح و پوشش دهی سطحی و یا قرار گرفتن در یک بستر خنثی انجام می شود. در یک محیط مایع، پایدارسازی دشوارتر است و این کار با کمک واکنش گرهای الکترون دهنده یا الکترون گیرنده انجام می شود. در بستر مایع حرکات کاتوره ای مولکول ها و کوچک بودن ذرات به پایداری آنها کمک می کند اما این مستلزم آن است که پوسته خارجی که سطح با آن اصلاح یا پوشش دهی شده است در مایع محلول باشد و بنابراین باید در یک محیط آبی از مواد آبدوست و در یک محیط آلی از مواد آبگریز استفاده کرد. نانو ذره جامد در هیچ کدام از این مایعات قابل حل نیست و به همین دلیل به جای استفاده از واژه هایی همچون محلول یا پراکنش، از عبارت "سامانه نانو کامپوزیتی مایع" در مورد آنها استفاده می شود.

#### سازوکار عملکرد نانوذرات فلزات نرم در روانکارهای مایع

یکی از کارکردهای مایعات روان کننده به ویژه آنها که در موتور خودرو استفاده می شوند خنک کاری است. روان کننده مایعی که حاوی نانو ذرات است یک نانوسیال است. یکی از خواص مهم نانو سیالات، قابلیت انتقال حرارت بسیار بالای آنها است زیرا ذرات جامد، هدایت حرارتی بهتری نسبت به مایعات دارند. برای مثال هدایت حرارتی آب برابر  $0.613 \text{ Watt/m K}$  است در صورتی که این مقدار در مورد نانوتیوب کربن در راستای طولی  $2000 \text{ Watt/m.K}$  است (یعنی ۳۰۰۰ برابر آب

و ۱۰۰۰۰ برابر روغن). پارامتر کلیدی در هدایت حرارتی، نسبت سطح به حجم است بنابراین ذرات نانو بیشتر از ذرات میکرو بر این قابلیت می افزایند.

با توجه به قیمت بالا و فزاینده انرژی در جهان، استفاده از نانو افزودنی ها می تواند باعث صرفه جویی زیادی در مصرف انرژی، کاهش آلاینده ها و حفظ محیط زیست شود.

در زمینه روانکارهای مایع که در آن از نانو افزودنی ها استفاده شده، سه ساز و کار ترمیم سطح، ایفای نقش بلبرینگ و تشکیل فیلم پیشنهاد شده است. با این حال در مورد سازوکارهایی که این مواد عمل می کنند، نیاز به تحقیقات بیشتری است زیرا نتایج بررسی ها نشان می دهد تطابق کاملی بین سازوکارهای ادعا شده توسط پژوهشگران و تولید کنندگان وجود ندارد. برخی از نانو افزودنی های روغن موتور موجود در بازار به شرح زیر می باشند:

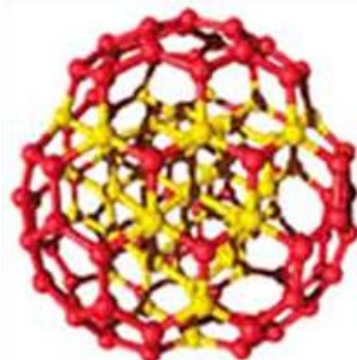
افزودنی حاوی نانوالماس، افزودنی حاوی نانو فلوتور، افزودنی حاوی نانو ذرات طلا، افزودنی روغن موتور حاوی فولرین

عنصر کربن دارای ساختارهای گوناگونی از جمله کربن بی شکل، گرافیت و الماس دارد. فلورین ساختاری جدید از کربن می باشد که به اسم Bucky ball نیز نامیده می شود و ساختاری کاملاً شبیه به توپ فوتبال دارد. فلورین ها مولکول های بسیار پایداری بوده و کاملاً کروی شکل میباشند که این امر سبب می شود بتوان از آنها بعنوان افزودنی در روان کننده ها استفاده نمود. اندازه مولکول های فلورین بسیار کوچک و در حد چند نانومتر می باشد که سبب می شود آنها بتوانند در منافذ ریز سطح اصطکاکی وارد شده و لایه فلز-سرامیکی تشکیل دهند که سبب بهبود خواص اصطکاکی سطح بشود.

مکانیسم عمل بدین صورت است که به علت شکل کروی و پایداری و مقاوم بودن آن، وقتی بین دو سطح درگیر قرار می گیرند به صورت بلبرینگهای کوچک عمل می نمایند و عمل لغزندگی سطح را از حالت لغزیدن دو لایه روان کننده بر روی همدیگر به حالت لغزش چرخشی در می آورند و ضریب اصطکاک را تا حد زیادی بهبود می بخشند.

افزودنی روغن موتور حاوی نانو الماس

نانوالماس نیز به عنوان یکی از جدیدترین و موثرترین این مواد نانو افزودنی روغن مطرح بوده است. ویژگی های منحصر به فرد ذرات نانوالماس، موجب شده انواع و گریدهای مختلف این ماده، کاربردهای متنوعی را در بخش های مختلف صنعت به خود اختصاص دهند. نانوالماس به عنوان افزودنی در پوشش های کامپوزیتی، مواد ضد ساییدگی و ضد اصطکاک، روغن های روان کننده و پلیمرها (ابر، پلاستیک و...) همچنین به عنوان ماده کاربردی در عملیات داروسازی، کاتالیزورها و غیره استفاده می شود. پودر نانومتری الماس نوع جدیدی از پودرهای سنتزی نانومتری بسیار سخت (SuperHard) محسوب می شود. از بررسی های میکروسکوپی انجام شده بر روی پودر نانومتری الماس مشخص شده است که ذرات پودر نانومتری الماس به صورت یک مجموعه (Cluster) بوده و شکل ذرات نانو الماس کروی است (شکل). در واقع، یک ذره الماس از یک هسته فشرده بلورین از جنس الماس و یک لایه سست خارجی حاوی انواع پیوندهای کربن - کربن و Heterobonds تشکیل شده است.



ذرات کروی نانو الماس

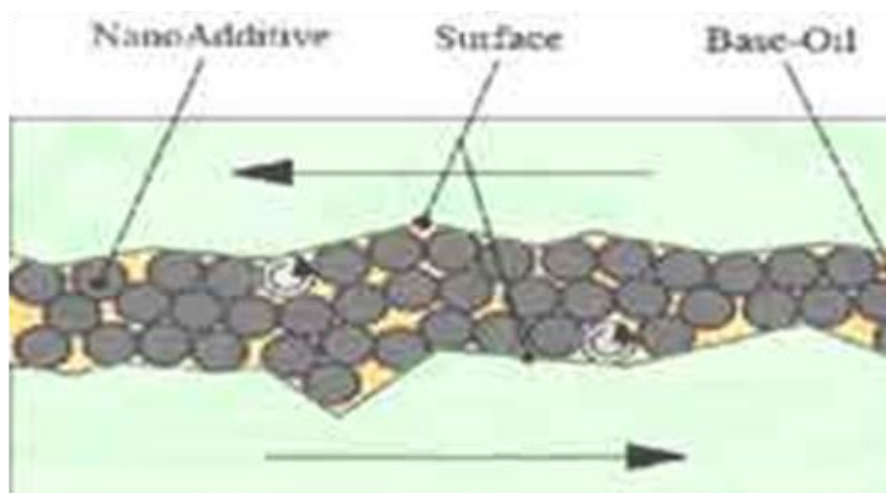


۳۰ درصد نانو اتم‌های الماس روی سطح آن قرار گرفته‌اند و همین مسئله خواص ویژه‌ای به آن داده است. حداکثر اندازه تک دانه‌های نانوالماس ۱۰ نانومتر و متوسط اندازه ذرات بین ۴ تا ۶ نانومتر است. همچنین بررسی‌های انجام شده با استفاده از اشعه ایکس (XRD) بر روی پودر نانومتری الماس نشان می‌دهد که ذرات موجود در این پودر از جنس الماس با ساختار مکعبی می‌باشند. مطالعات مربوط به شناسایی کیفیت سطح پودر نشان می‌دهند که سطح ذرات با گروه‌های عامل پوشیده شده است که نوع و مقدار این گروه‌ها در محصولات مختلف متفاوتند. این گروه‌ها اغلب از نوع گروه‌های اکسیژن‌داری هستند که بر روی سطوح ذرات، بار منفی ایجاد می‌کنند.

پودر نانومتری الماس در هوا تا دمای ۵۰۰ °C و در خلأ یا محیط الکلی تا دمای ۱۰۰۰ °C الی ۱۱۰۰ درجه سانتی گراد مقاوم است. دمای ۱۱۰۰ °C دمای شروع تبدیل شدن الماس به گرافیت است. این پودر نانومتری الماس از نظر شیمیایی در برابر محیط‌های اسیدی، قلیایی، مواد اکسیدکننده و حلال‌های آلی در شرایط محیطی و دمای بالا مقاوم است. نتایج بررسی وضعیت ناخالصی‌های احتمالی موجود در پودر نانومتری الماس نشان می‌دهد که میزان ناخالصی موجود در هر پودر نانومتری الماس به نوع آن پودر بستگی دارد و بر اساس شرایط فنی تولید بین ۱ الی ۳ درصد وزنی متغیر است. ناخالصی‌های غیرکربنی که معمولاً شامل آهن، مس، کلسیم، سیلیکون، کروم، تیتانیم و همچنین مقادیر جزئی از سایر فلزاتی است که به نحوی در فرآیند تولید و تخلیص نانوالماس حضور دارند، معمولاً بر اساس خاکستر باقی‌مانده پس از سوزاندن تعیین می‌شوند. مواد کربنی غیر از الماس، ناخالصی محسوب نشده و ترکیبات مفیدی برای کاربردهای نانوالماس محسوب می‌شوند.

نحوه عملکرد نانو افزودنی الماس در کاربرد بهبود روانکاری

نحوه مصرف و عملکرد نانوالماس (شکل) در این کاربرد به این صورت است که پودر نانو الماس، به روغن موتور افزوده می‌شود و سوسپانسیون پایداری ایجاد می‌کند. نانوالماس موجود در روغن بر روی سطوح در تماس با روغن، لایه‌ای تشکیل می‌دهد و دانه‌های فوق‌العاده ریز آن در خلل و فرج سطح جای می‌گیرند و سطح کاملاً صافی را تشکیل می‌دهند. با اضافه نمودن پودر سیاه نانوالماس (۵،۰ درصد وزنی) در روغن‌های روان‌کننده مایع، ضریب اصطکاک روان‌کننده کاهش می‌یابد. نانوالماس توزیع شده در روان‌کننده، لایه فیلمی بر روی سطح تماس ایجاد می‌نماید و نانوذرات منافذ ریز موجود بر روی سطح را پر می‌نمایند، علاوه بر آن نانوالماس به صورت ذرات کروی شکل و فوق‌العاده سخت می‌باشد که به صورت حرکت چرخشی عمل می‌نمایند. بنابراین با تبدیل حرکت اصطکاکی لایه‌ها بر روی هم به حرکت چرخشی، نانوذرات سبب کاهش قابل توجه اصطکاک میشوند.



نحوه عملکرد نانوالماس

با توجه به تاثیر چشمگیر مصرف این افزودنی در بهبود عملکرد روانکار، کاهش اصطکاک، خوردگی و غیره، اهمیت این محصول در رابطه با مقوله‌های بحث برانگیزی چون کاهش مصرف سوخت و انرژی، بهبود راندمان و کاهش هزینه‌های تولید و

همچنین مباحث کاهش آلودگی های زیست محیطی، امری کاملاً مشخص و انکار ناپذیر می باشد. بررسی های انجام شده نشان می دهد با مصرف افزودنی حاوی نانو الماس در روغن موتور می توان علیرغم صرف هزینه بسیار کم اولیه، در هزینه های جاری مربوط به سوخت و روغن، تعمیرات و نگهداری و تعویض قطعات موتور خودرو صرفه جویی نمود.

### ۳-۳-۶ کاربرد در پوشش خودروها

در این مقاله به کاربرد فناوری نانو در رنگ و پوشش خودروها اشاره شده است. از جمله مزایای به کار گرفته شده فناوری نانو می توان به رنگ های خود تمیز شونده، ضد لک، خود تمیز شونده، ضد خش و ... اشاره کرد، که فناوری نانو علاوه بر زیبایی بخشیدن می تواند عمر محصول را بهبود بخشد. هم چنین در آخر به رنگ هایی که در حقیقت خودرو را به پیل سوختی تبدیل می کند اشاره شده است که البته این موضوع در حال تحقیق می باشد.

#### مقدمه

پوشش در مورد خودروها وقتی اهمیت می یابد که بارها خراشی روی سطوح خودرو ایجاد شده و باد کردن و پوسیدن و زنگ زدن بدنه را منجر می شود. پوششهای نانومتری باعث بهبود خواص مکانیکی روکش خودرو و مقاومت در برابر خش می شوند. افزایش مقاومت محصول در برابر عوامل محیطی، مقاومت به خوردگی، خراش و فرسایش از جمله این موارد به شمار می روند. چون پوشش های مورد استفاده برای اتومبیل تحت فشار و صدمات دائمی روزانه قرار می گیرند، در برابر همه این ناملایمات بایستی استحکام و مقاومت کافی را داشته باشند، از طرفی باید در برابر عوامل احتمالی شیمیایی مانند اسید، فضولات پرندگان و شیر یا رزین های درخت که چسبندگی زیادی از خود نشان می دهند و گرد و خاک و دوده نیز مقاوم باشند و شفافیت خود را حفظ نمایند. صدمات فیزیکی مانند برخورد سنگ و سنگ ریزه، نور آفتاب و عوامل محیطی، رطوبت، درجه حرارت و ... نیز به رنگ وارد می شوند که بایستی رنگ در برابر عوامل ذکر شده نیز مقاومت کافی را از خود نشان دهد. در کنار تمام ویژگیهای ذکر شده جاذبه رنگ خودرو برای جلب توجه مشتری به محصول اهمیت زیادی دارد و بایستی دقت خاصی در اعمال آخرین پوشش بدنه خودرو اعمال شود. به ندرت دیده شده که مجموعه خواص حجمی و سطحی مورد نیاز را بتوان با انتخاب یک ماده تامین کرد. لذا ممکن است ترکیبی از دو یا چند پوشش که پوشش تلفیقی نامیده می شود مطلوب باشد. پوشش ها معمولاً ساختارهای چند لایه ای هستند که متشکل از لایه زیرین و لایه میانی و لایه نازک رویی هستند. در بعضی از موارد به عنوان مثال پوشش خودرو، این ساختارها می تواند از چهار تا شش لایه متغیر باشد. هر لایه پوشش کار خاصی را انجام می دهد و البته کار آن ها توسط لایه های دیگر در ساختار تحت تاثیر قرار می گیرد.



#### لایه های مختلف پوشش خودرو

سطوح، در واقع اجزایی هستند که از نظر شیمیایی فعال بوده و به منظور تقویت ویژگی های سطحی خاص می توان به وسیله سایر عوامل مانند عوامل شیمیایی و پلیمرهای طراحی شده آنها را بهبود بخشید. روش های بهبود دهی می تواند سطوح بی اثر را

به آسانی از نظر شیمیایی فعال نماید و این در واقع هنر فناوری نانو می باشد. برخی نانوروش ها نیز ویژگی های خاصی مانند خود بهبودی و مقاومت در برابر خوردگی و خش را دارا خواهند بود.

اکثر پوشش هایی که امروزه مورد استفاده قرار می گیرند، اصطلاحاً "خاموش" هستند، یعنی تنها قابلیت اعمال خاصیت اولیه خود را دارند بدون اینکه توانایی سازگاری با محیط و اصلاح خواص در اثر تغییر شرایط محیط را داشته و یا بتوانند عیب ها و نقایص بالقوه مانند مشکلات خوردگی را به کاربر اطلاع دهند. پوشش های مبتنی بر فناوری نانو، امکان دسترسی به قابلیت های چند منظوره را فراهم می نمایند؛ بدین معنی که می توانند حداقل دو ویژگی همزمان مانند مقاومت بالا در برابر خوردگی و آب گریزی یا ابرآب گریزی (در زوایای تماس ۱۰۰ تا ۱۷۰) را داشته باشند.

روکش های ضد خراش، ضد خوردگی برای خودروها

ساخت روکش های ضدخراش یا بادوام زیاد در مقابل تابش فرابنفش برای خودروها از جمله زمینه هایی است که کاربرد فناوری نانو در آن افزایش قابل توجه عملکرد محصول را به دنبال خواهد داشت و در همین زمینه تلاشهای مستمری به منظور شناخت راه های جلوگیری از صدمات ناشی از عوامل طبیعی نظیر برف و باران، رسوبات اسیدی و نمکی، تابش ماوراء بنفش خورشید، رطوبت و همچنین لب پریدگی، رنگ رفتگی و خراش در صنعت خودرو صورت می گیرد.

شناخت عملکردهای جدید روکش ها که به واسطه استفاده از نانومواد به دست آمده، امکان توسعه کاربردهای جدید را فراهم کرده است. مزیت ویژه نانوروش ها این است که امکان تنظیم مستقل سختی و ویژگی های سایشی روکش را با ترکیب کردن عناصر و ساخت لایه های نانومتری فراهم می آورد. اصلاح رنگ ها به وسیله نانومتری کردن ساختار آنها منجر به بهبود خواص فیزیکی و شیمیایی آنها شده، مقاومت شیمیایی و مقاومت در برابر ضربه و خراش را در آنها بالا می برد.



خراش های جدید



یک هفته بعد

نانوروش های خود تمیزکن و مقاوم در برابر خراش که به وسیله شرکت Nissan توسعه یافته اند.

شرکت نیسان اولین شرکتی است که مدل های خود را با رنگ های ساخته شده از مواد خودتعمیرکننده پوشش داده است. شرکت تولیدی Daimler Chrysler رنگ جدیدی موسوم به "نانورنگ" را به بازار ارائه نموده است که مقاومت به خراش آن، حداقل سه برابر رنگ های معمولی است.

شرکت فوق، چهارسال برای دسترسی به رنگ جدید تحقیق نموده و شرکت مرسدس بنز، اولین سازنده اتومبیل است که از آن استفاده خواهد نمود. قیمت این رنگ نسبت به انواع قبلی تفاوتی نخواهد داشت. رنگ های اتومبیل معمولی، پوشش براقی دارند که از زنجیره های کربنی طولانی ساخته شده است. اما "نانورنگ" از ذرات سرمایی، معدنی ساخته شده است که می توانند به شدت متراکم شده و مقاومت رنگ در مقابل خراش را بسیار بالا ببرند.



یک در خودرو که سمت چپ آن با نانو رنگ و سمت راست آن با رنگ معمولی رنگ شده است. تفاوت رنگ ها پس از ۶۰ بار شست و شو به وضوح قابل مشاهده است.

استفاده از فناوری نانو در سیستم رنگ اتومبیل های بنز

در کشور های اروپایی ۹۰٪ از خراش های بدنه خودرو ها در کارواش بوجود می آید. از این رو از سیستم رنگ نانویی مرسدس بسیار استقبال شده چون نه تنها در کارواش بلکه این نوع رنگ در مقابل سائیدگی های مختصر نیز مقاوم است. نکته بسیار جالب این تکنولوژی رنگ آمیزی این است که حتی در تصادفات شدید اگر بدنه ضربه ببیند و از فرم اولیه خود خارج شود باز هم این رنگ بسیار مقاوم سالم میماند و نمی تكد! پس شما بعد از تصادف فقط کافست خودروتان را صافکاری کنید و دیگر نیازی به نقاشی مجدد نیست!

شکل بالا تصویر یک مرسدس کلاس M است که در موسسه NCAP معتبر ترین مرکز تست ایمنی خودرو در جهان ( در شرایط شبیه سازی شده تصادف از بغل قرار گرفته است. اگر به طور دقیق به تصویر نگاه کنید خواهید دید که بر اثر این تصادف حتی قسمت کوچکی از رنگ بدنه هم نتکیده!



تصویر یک مرسدس کلاس M است که در موسسه NCAP در شرایط شبیه سازی شده تصادف از بغل قرار گرفته است.

روکش های ضد لک، خود تمیز شونده برای بخش های مختلف فلزی خودرو: این فناوری به منظور جلوگیری از باقی ماندن لک و کثیفی روی فلزات طراحی شده است. در این شیوه از لایه نانو کامپوزیتی نازکی برای حفظ جلوه ظاهری فلز استفاده می شود. به این ترتیب و با عامل دار کردن هوشمند سطح فلز، تمیز کردن آن هم به مراتب آسان تر خواهد بود.

این نوع روکش برای پوشاندن سطح فولاد ضدزنگ، مس، برنج و سایر قطعات فلزی خودرو مناسب است ولی برای سطوح شیشه ای مناسب نیست. از طرفی آن را با روش های ساده ای مانند اسپری کردن یا غوطه ور ساختن به کار می گیرند که علاوه بر حفظ شفافیت یا مات بودن، در برابر اسیدها و بازها مقاومت شیمیایی بالایی دارد و در نتیجه خواص آنتی باکتریال یا



محافظت در برابر خط کشیده شدن را نیز خواهد داشت. بنابراین با این فناوری، اثر انگشت به جای مانده روی فلز به سختی با چشم قابل تشخیص خواهد بود و هیچ ردی هم از اکسید شدن روی فلز مشاهده نخواهد شد و در نتیجه تمیز کردن فلز آسانتر و سریع تر انجام می شود و اثر انگشت ها را به راحتی و حتی با یک دستمال یا حوله خشک می توان پاک کرد، به طوریکه هیچ اثری از آن باقی نماند.

#### رنگ های جلا دهنده

با پوشش دادن بدنه اتومبیل به وسیله نانو ذرات طلا می توان براقیت بدنه اتومبیل را دوام بخشید. این خاصیت که Color-flop (effect) نام دارد، باعث می شود تا ناحیه روشن به دلیل بازتاب نور از ذرات آلومینیوم، قرمز روشن دیده شود و چون در ناحیه سایه تقریباً بازتاب نداریم به همین دلیل تیره رنگ به نظر می رسد. با کمک این فناوری در نانو تکنولوژی، نواحی زاویه دار بدنه اتومبیل مدور به نظر می رسند. ضخامت این ترکیب نانو حدود ۱۰ تا ۳۰ نانومتر است. این ماده خمیری شکل است و از دولایه تشکیل شده است. لایه اول شامل ذرات برگچه ای شکل آلومینیوم که به عنوان آستری بر روی فلز به کار برده می شود. لایه دوم که همان نانو ذرات طلا هستند که بر روی آستری اعمال می شود.

با نانو تکنولوژی بدون آنکه جنس بدنه اتومبیل و قالب های آن را تغییر دهیم، (تنها با Nanolaminate پوشاندن سطح اتومبیل با مواد نانو ذرات طلا) با هزینه ای بسیار اندک جلوه، زیبایی و دوام رنگ اتومبیل را افزایش می دهیم.

#### رنگ های رسانا

نانوذرات با اندازه های مختلف، نورهایی با فرکانس های متفاوت ساطع می کنند. لذا، می توان از آنها برای تولید رنگ های گوناگون استفاده کرد. کاربرد جالب توجه در این بخش، استفاده از نانولوله های کربنی در رنگ است. فیبریل ها، ساختارهای ویژه ای هستند که از نانولوله های کربنی ساخته می شوند (استوانه هایی متشکل از ۸ لایه گرافیتی که از فاز بخار به عمل می آیند) و خاصیت رسانایی بالایی دارند. کاربرد فیبریل ها در رنگ، باعث رسانایی آن می شود و می توان از آن برای رنگ کردن خودرو به روش قطره های باردار شده استفاده کرد (روش رنگ الکترواستاتیکی). در این روش، رنگ و قسمت هایی را که قرار است رنگ شوند، باردار می کنند تا جاذبه الکتریکی بین آنها باعث جذب رنگ شود. به این ترتیب، کارآیی رنگ، چه از لحاظ کیفیت و چه از لحاظ کمیت (میزان رنگ مصرفی) ارتقا می یابد.

#### رنگ محافظ خودرو

شرکت Eurochem Auto Chemicals آخرین توسعه خود در زمینه محافظ رنگ خودرو را اعلام نموده است. سیستم بسیار پیشرفته فناوری نانو P.T.F.E Polyglasplexin یک راه حل منحصر به فرد برای دفع دوده جاده، آلودگی، اسید حشرات، فضله پرندگان، مواد رادیواکتیو جوی، و بدتر از همه، تمام نور ماورای بنفشی است که باعث می شوند رنگ خودرو به تدریج از بین برود. چنین سیستمی قبلاً هرگز در صنعت اتومبیل وجود نداشته است و این شرکت مطمئن است که یک محصول بسیار ضروری برای شبکه بازار و فروشندگان خودرو را تهیه کرده است NanoSeal ۶۶ با دارا بودن یک لایه مولکولی ثابت، علاوه بر بهبود کیفیت ظاهری رنگ، از آن محافظت می نماید. این سیستم پیشرفته محافظتی، از یک پلیمر پیشرفته و نانوذرات پوشاننده آب تشکیل شده است که در ترکیب باهم یک سری ویژگی هایی ایجاد می نمایند که قبلاً در صنعت محافظت از رنگ خودرو دیده نشده است. این روکش، رنگ خودرو را شفاف نگه می دارد، از آسیب های ایجاد شده توسط نور ماورای بنفش و نمک محافظت می نماید، باعث می شود شما یک ماشین زیبا داشته باشید و هرگز نیاز به براق کردن نداشته باشید Eurochem. چنان از کیفیت محصول خود اطمینان دارند که یک گارانتی مادام العمر برای این محصول ارائه می کنند. در حال حاضر، نگهداری اتومبیل بسیار آسان تر از قبل است. آب و صابون به سرعت آلودگی را از روی سطح رنگ شده جذب



کرده و به راحتی می توان با استفاده از شیلنگ آب، آنها را از سطح شست. این شرکت همچنین یک تمیزکننده بدون آب PTFE برای دفع آلودگی و دوده تولید کرده است که استفاده از آن راحت بوده و سازگار با محیط زیست می باشد. نانو رنگ های آینده

از جمله تحقیقاتی که در مورد نانو رنگ ها صورت می گیرد، رنگ هایی است که نور خورشید را به انرژی الکتریکی تبدیل کنند. آقای هارتموت برستینگ، یکی از محققین در آلمان اظهار داشت: "ما در پی یک پوشش خورشیدی هستیم که بصورت رنگ بر روی سطوح پاشیده شود. هدف ما، تبدیل بدنه اتومبیل ها به پیل های خورشیدی بزرگ و متحرک است. طرز کار چنین رنگ هایی بدین صورت است که مولکول های رنگ قرمز، نور خورشید را جذب نموده و الکترون آزاد می کنند. این الکترون ها سپس به نانو ذرات دی اکسید تیتانیوم و یون های یُد، که یک باتری ساده را تشکیل می دهند، متصل می شود. مرکز تحقیقات شرکت فوق اخیراً نشان داده است که ایده فوق بر روی صفحات فلزی کوچک، قابل اجرا است و آقای پرستینگ بیان داشت که دسترسی به اتومبیل هایی با رنگ حساس به نور در چند سال آینده امکان پذیر است. چنین اتومبیل هایی، باعث کاهش فشار وارد بر موتور شده و مصرف سوخت آن را کاهش می دهند. انتظارات بلند مدت صنایع خودرو از نانوتکنولوژی عبارتند از دسترسی به اتومبیل هایی که با یک اشاره انگشت، تغییر رنگ داده یا شکل آنها بر حسب شرایط تغییر یابد. محققین معتقدند که دسترسی به خودرویی که تغییر رنگ داده یا شکل بدنه آن قابل تغییر باشد، امکان پذیر می باشد.

### ۴-۳-۶ کاربرد در منسوجات خودرو

یکی از مهمترین قطعات موجود داخلی خودرو پوششهای پارچه ای می باشد. پارچه های مورد مصرف در خودروها علاوه بر اینکه به عنوان یک قطعه تزئینی باعث جذب مشتری در نگاه اول می شود با اطلاع و به کارگیری از توانمندیهایی که نانو در پارچه های مورد مصرف در خودرو می تواند داشته باشد باعث افزایش رضایت مندی مشتری در طول استفاده از خودرو خواهد شد. که البته هر کدام از این ها در یک مرحله می باشند که یکی از این موارد که وارد بازار هم شده است منسوجات خود تمیز شونده می باشد که در زیر کاربردهای نانو در منسوجات خودرو آورده شده است.

به کار گیری منسوجات نانویی در صنعت خودرو: منسوجات مورد استفاده در یک خودرو بخش هایی از داشبورد، سقف کابین، پوشش و بالشتک صندلی ها، پانل های داخلی برای درها و ستون ها، کمر بند ایمنی، کیسه هوا، فیلتراسیون هوا، طناب تایر، روکش طاقچه عقب، پوشش یا موکت کف و بخش های تزئینی را شامل می شود. از جمله عوامل مؤثر در ایجاد فرسایش این قطعات تزئینی می توان به گرد و غبار، آلاینده های هوا، چربیها، عرق دست، مایعات و غیره اشاره کرد. از طرفی رشد و نمو باکتریها در اثر استفاده روزمره باعث بروز و شیوع بعضی از بیماریها می شود که از میان آنها می توان باکتریهای مولد اسهال، التهاب روده، بیماریهای گوارشی، عفونت سیستم ادراری و عفونتهای ریوی را نام برد. به کمک فناوری نانو، منسوجات خودرو دارای خواص منحصر به فردی می شود که در ادامه به طور خلاصه آورده شده است. منسوجات نانویی در کاهش وزن، جذب سروصدا و عایق کردن بسیار موثر خواهد بود. همان طور که می دانیم ویژگیهای اصلی مورد نیاز برای افزایش ایمنی زیبایی و راحتی داخل خودرو عبارتند از:

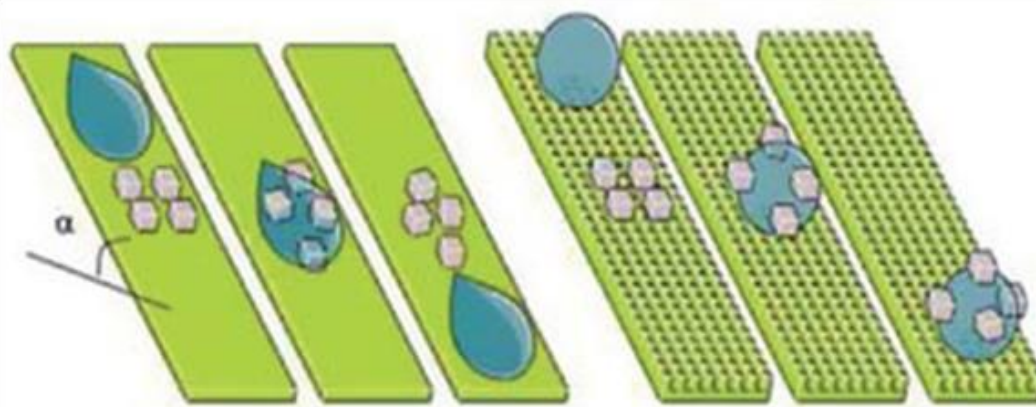
مدیریت خوب انتقال گرما و بخار آب، ضد لک بودن و قابلیت تمیز کردن ساده، ضد حساسیت پیرایش، مقاومت در برابر اشتعال، جذب رطوبت، دافع ذرات خاک، تصفیه و فیلتراسیون هوا، خواص ضد میکروبی و ضد باکتری، ضد بو، ایمن در مقابل امواج، خواص آنتی استاتیک، کاهش نویز، مقاومت در برابر پارگی و سایش، بهبود کارایی صوتی و مقاومت در برابر UV.

به علاوه استفاده از منسوجات، به خصوص مواد طبیعی به دلیل قابلیت بازیافتشان بسیار مطلوب است، منجر به کاهش وزن خودرو با جایگزین کردن بسیاری از ساختارهای دارای سطح سخت متعارف می شود. سهم منسوجات در خودروهایی با وزن

متوسط در حال حاضر حدود ۲۵ کیلوگرم است و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۲۰ به ۳۵ کیلوگرم افزایش یابد که با در نظر گرفتن کاهش وزن در مجموع حداکثر ۳۰ کیلوگرم از وزن خودرو را در بر دارد. پارچه‌های سستی مورد استفاده برای فضای داخلی خودرو با چندین چالش عمده مانند حفاظت از گرد و غبار و خاک، تهویه، دوام و سایش و مقاومت در برابر آتش مواجه هستند که همه آن موارد، پارچه‌های جدید با فناوری بالا و ارائه پیشرفته و یا ویژگی‌های جدید را می‌طلبد. توسعه‌های حاصل از فناوری نانو ممکن است راه‌حل‌های نوینی پیشنهاد کند و ملزومات با کارایی چندگانه را ارائه کند.

#### خاصیت خودتمیزشوندگی

فناوری نانو در پارچه با نانو ذرات دی اکسید تیتانیم خاصیت خود تمیز شوندگی را ایجاد کرده است. پارچه‌های خود تمیزشونده با الهام گیری از برگ لوتوس یا نیلوفر آبی در طبیعت آغاز شد این گیاه در آب گل آلود می‌روید اما برگهای آن پس از بیرون آمدن چند متر بالاتر از سطح آب قرار می‌گیرد قطرات آبی که بر روی یک نیلوفر آبی قرار می‌گیرند تالو عجیبی دارند و آب باران آلودگی‌ها را به سادگی از سطح گیاه می‌زداید ویلیام بارتلات کاشف اثر نیلوفر آبی از دانشگاه بن آلمان می‌باشد ویژگی قابل توجه برگ نیلوفر آبی برای تمیز ماندن، الگویی برای توسعه مواد خود تمیز شونده به شمار می‌رود اثر خود تمیز شوندگی نیلوفر آبی از آبگریزی شدید سطح این گیاه نشأت می‌گیرد آبگریز بودن و آبدوست بودن یک ماده به وسیله زاویه تماس بین ماده مذکور و سطح آب تعیین می‌گردد به عقیده بارتلات این اثر از ترکیب دو خصوصیت در سطح برگ این گیاه مومسانی و برآمدگی‌های میکروسکوپی سطح آن ایجاد می‌شود وی دریافت که تنها ویژگی مومسانی این برگها باعث آب‌گریز بودن آنها می‌گردد در این برگها قطرات آب به شکلی قرار می‌گیرند که کمترین سطح تماس را با سطح برگ داشته باشند آب بر روی یک ماده آب دوست تر بر روی سطح برگ پخش می‌شود تا سطح تماس بیشینه شود برای یک سطح آب دوست زاویه تماس کوچکتر از ۳۰ درجه است در حالی که زاویه تماس یک سطح آب‌گریز، بزرگتر از ۹۰ درجه است علاوه بر این وی کشف کرد که برآمدگی‌های بی شماری این مساله را تشدید می‌کند و موجب می‌شود که سطح نیلوفر آب‌گریز باشد قطرات آب بر روی چنین سطحی به صورت قطرات کوچک تقریباً کروی در می‌آیند که سطح تماس بسیار کوچکی دارند و به سهولت بر روی سطح می‌غلطند آب همانند شخصی که بر روی بستری از میخ دراز کشیده باشد بر روی نوک برآمدگیها می‌نشیند هوای گیر افتاده بین آب و سطح برگ در فضاهای اطراف برآمدگی‌ها زاویه تماس را افزایش می‌دهد و ایجاد یک سطح آب‌گریز بر روی آن می‌کند به همین علت برگ گیاه نیلوفر آبی، پوست سوسک و بال حشرات همیشه تمیز باقی می‌مانند زیرا ناهمواریهای بی نهایت کوچک روی سطوح آنها مانع از چسبیدن ذرات گرد و خاک به این سطوح شده و کوچکترین بارشی سطح آنها را پاکیزه می‌کند.



منسوجات فعال نانویی، از طریق حذف خاک با آب دارای قابلیت خودتمیز کنندگی هستند (اثر لوتوس)

تکنیک‌های نانویی جدید، با استفاده از نانو مواد، نظیر نانو پلیمرهای فلئوئورکربن متصل به سطح پارچه شده، به وسیله‌ی فرایند خشک یا مرطوب (فراوری پلاسما)، از طریق ممانعت از اتصال آلودگی، آب و روغن به پارچه، به تمیز نگه داشتن پارچه

کمک می کند. استفاده از فرایند خشک مزایای افزوده ای چون مصرف انرژی کمتر و سازگاری زیست محیطی بیشتری را نسبت به فرایند مرطوب شامل می شود.

#### خاصیت خود اطفائی یا ضد آتش

بر اساس استاندارد ضد آتش کردن الیاف به معنای شعله ور نشدن در هنگام آتش سوزی است، به عبارت دیگر الیاف ضد آتش در هنگام آتش سوزی بدون شعله ور شدن جمع شده، به صورت پودر درآمده و فرو می ریزد.

در مقایسه با نانو کامپوزیت های ترکیبات هالوژن - آنتیموان و فسفر - برم، که علاوه بر داشتن محدودیت عملکرد دارای پیامدهای زیست محیطی، نانو کامپوزیت های حاوی رس اصلاح شده آلی (montrillonite) توزیع شده در ماتریس پلیمری انتخابی توجه فراوانی به خود جلب کرده اند. آن ها هم چنین در غلظت کم (w/w ۵ درصد یا کم تر) هم موثرند. با وجود این کارشناسان بیان می کنند که در حال حاضر کلئیدال پنتاکسید آنتیموان، خاک رس و کربن نانولوله ها بسیار گرانتر از رو شهای سنتی هستند و به میزان قابل توجهی ویژگی بالاتر از حفاظت را ارائه نمی کنند. بنابراین، حتی اگر آنها سازگارتر با محیط زیست هستند، استفاده از آنها در حال حاضر مختل است. بهبود عملکرد بیشتر و یا کاهش هزینه ها (یا هر دو) به احتمال زیاد این وضعیت را تغییر می دهد.

#### خاصیت مقاومت در برابر نفوذ آب

تار و پود این پارچه ها از فیبرهای پلی استری آغشته شده به میلیونها رشته سیلیکونی ساخته شده است علت اینکه قطرات آب بر روی این پارچه می ماند این است که لایه ای از نانو رشته های سیلیکونی که به لحاظ شیمیایی بسیار هیدروفوبیک هستند وجود دارد ساختار میخ مانند این رشته تارهای ۴۰ نانومتری موجب شده که قدرت غشاء ممانعت کننده از ورود آب، بیشتر شود بنابراین ترکیب سطح هیدروفوبیکی و ساختار نانویی غشاء سیلیکونی زمینه ساز قدرت خارق العاده این پارچه ها در دفع قطرات آب شده است همچنین در تولید این پارچه ها دانشمندان از ساختار بدن برخی از حشرات همچون عنکبوتها که می توانند بدون خیس شدن روی سطح آب قرار گیرند الهام گرفته اند و لایه هایی از هوا در بین نانو رشته های سیلیکونی قرار داده اند که این لایه ها "پلاسترون" نامیده شده و در تقویت خاصیت ضد آبی پارچه نقش به سزایی دارد.

#### خاصیت رسانایی

با استفاده از نانو ذرات نقره، پارچه های رسانایی تولید شده است که قادر است از دمای بدن الکتریسته تولید کند و آنرا به صورت سیگنالهای قلب علائم حیاتی انسان را ثبت کند، این خاصیت در پارچه تولید شده کاربردهایی چون محافظت در برابر سرما و گرمایی را نیز دارد.

خاصیت ضد عفونی کنندگی / ضد میکروبی / ضد باکتری: نانو نقره نیز یکی از موثرترین محصولات نانو تکنولوژی است که به داشتن خصوصیات آنتی باکتریالی مشهور بوده و به عنوان یک کاتالیست قادر است بیش از ۶۵۰ گونه باکتری، ویروس و قارچ را از بین ببرد نانو نقره در عین دارا بودن چنین خصوصیتی در تماس با پوست انسان ایجاد حساسیت نمی کند با استفاده از نانو نقره می توان خصوصیات منحصر به فردی را به منسوجات بخشید ذرات یون نقره در مقیاس نانو خواص ضد عفونی کننده یا آنتی باکتریال دارند خواص ضد عفونی کنندگی نقره از گذشته نیز شناخته شده بود مثلاً قرار دادن ظروف نقره ای بر روی جراحات زخمیان جنگ ها، نگه داری شیر و لبنیات در ظروف نقره ای از نمونه های خواص آنتی باکتریال نقره است. اما کوچک شدن ذرات یون نقره موجب افزایش سطح نقره و افزایش واکنش پذیری آن می شود یعنی با کاهش قطر ذرات از ۷۵ نانومتر به ۳ نانومتر قدرت باکتری کشی آن به شدت افزایش خواهد یافت، پوشش دادن الیاف پارچه ها با نانو ذرات نقره موجب ایجاد خواص ضد عفونی کنندگی در پارچه ها می شود بدین ترتیب باکتریها و قارچها امکان رشد و تکثیر نمی یابند و از به وجود آمدن قارچ پوستی و رشد آنها جلوگیری می کنند این ویژگی در مورد لباسها و پوششهایی که بیشتر در معرض عرق

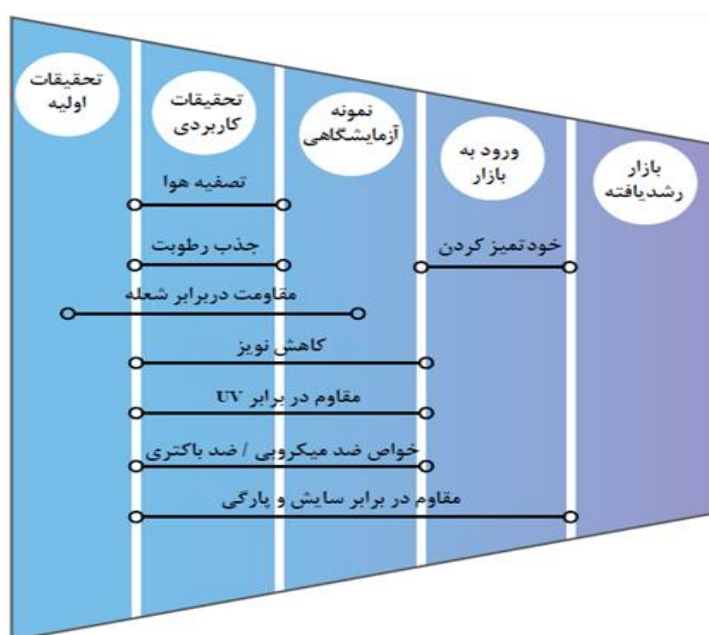
کردن هستند مانند جوراب و کفش موجب می شود که این لباس ها و پوشش ها علیرغم عرق کردن بو نگیرند همچنین چون در تولید آن از هیچ گونه ماده شیمیایی استفاده نشده است برای پوست انسان عوارضی ندارد و حساسیت نمی دهد.

خاصیت محافظت در برابر پرتوهای ماوراء بنفش

پوشش هایی که با یک لایه نازک از نانوذرات اکسید روی پوشیده شده اند بیشترین حفاظت را در مقابل پرتوهای ماوراء بنفش از خود نشان می دهند افزایش و توسعه تجهیزات الکترونیکی و سیستمهای بی سیم در چند دهه اخیر آسیب پذیری را به واسطه تداخل امواج الکترومغناطیسی ایجاد کرده است. استفاده از ابزارهای الکترونیکی در زمینه ارتباطات در حال افزایش است و به همین دلیل فرکانس عملیاتی و تجمع امواج نیز صدمات جبران ناپذیری در زندگی ما انسان ها به همراه خواهد داشت پارچه های ضد امواج الکترومغناطیس با استفاده از نانوذرات آهن باعث کاهش شدت این امواج می شود مواد پارامغناطیس مانند آهن و سرب نقش بسیار مهمی در خنثی کردن اثر امواج الکترومغناطیسی دارند. محققان امیدوارند با تولید پارچه های ضد امواج الکترومغناطیس میزان ابتلا به بیماریهای ناشی از امواج الکترومغناطیسی را در انسان ها کاهش دهند ضمن آنکه منسوجات تولید شده در تولید کیف موبایل ضد امواج و کیف کارت بانکهای اعتباری نیز قابل استفاده است. پوشش پارچه ای فعال شده با نانوآلومینا، سیلیکا و اکسید روی به وسیله صنعت خودرو برای حفاظت پارچه از صدمات ماوراء بنفش آزمایش شده اند. باز هم باید روش کپسوله کردن نانوذرات، برای تضمین اینکه پوشش در بازه عمر خودرو پایدار بماند، پیدا شود.

جذب رطوبت: پارچه هایی با خواص جذب رطوبت و تعرق به ویژه برای رانندگی راحت با ارزش هستند. نتایج موفقی به وسیله ی پوشش پارچه با پوشش آبدوست نانوذرات  $TiO_2$  یا به وسیله ی فرآوری پلاسمای پارچه های نبافته با ارائه سطح مورد نظر با عملکرد مناسب، به دست آمده است. این کاربرد هنوز در نساجی صنعت خودرو استفاده نشده است اگرچه احتمالاً در مراحل تحقیقاتی است.

تصفیه و فیلتراسیون هوا: کیفیت هوای درون ماشین برای راحتی و رفاه راننده و مسافران مهم است. فیلترها باید موادی نظیر گرده ها، هاگ ها، مواد مضر و گرد و غبار، که می تواند منبع بیماری و آلرژی باشند را حذف کنند. فیلترهای جدید با استفاده از نانو الیاف در مقایسه با محصولات معمولی، پتانسیل ارائه قابلیت های برتری را مانند مساحت سطح بزرگ دارند درحالی که تخلخل را برای حذف مواد مضر و تا حد زیادی بهبود کیفیت هوا و ایمنی حفظ کنند. با این حال، در حال حاضر نانو الیاف هزینه های سنگین برای چنین کاربردهایی دارد.



روند ورود منسوجات نانویی به بازار

## مقاومت در برابر پارگی و سایش

نانو ذرات اکسید روی ، آلومینا ، سیلیکا و نانولوله کربنی برای بهبود مقاومت پارگی و سایشی هستند . آنها می توانند با بسیاری از پیش ماده های پلیمرهای الیاف مانند پلی استایرن ، پلی پروپیلن ، و یا پی وینیل الکل قبل از ریسندگی یا متناوباً مخلوط شوند.

این ویژگی ها می توانند با هم ترکیب شده و منسوجاتی با ویژگی های متعدد و مزایایی از نظر هزینه و یا سادگی فرآیند فراهم آورند . بخش عمده ای از این فعالیت در سطح توسعه و تحقیق باقی مانده است اما برخی از منسوجات فعال نانویی به بازار رسیده اند.

## ۵-۳-۶ کاربرد در شیشه و آئینه خودرو

این مقاله به بررسی توانایی هایی که به واسطه استفاده از فناوری نانو در شیشه های خودرو به آن دست پیدا می شود پرداخته است . که کاربرد نانو فناوری در آن ها از خواص ضد مه ، خودتمیزشونده و ... شروع و موارد بسیار پیشرفته را مانند شیشه هایی کاملاً هوشمند که بیشتر در مرحله تحقیقاتی می باشند در بر می گیرد.

روکش های ضد لک و خود تمیز شونده برای شیشه خودرو

بروز تصادفات به علت عدم دید مناسب و کافی، به خصوص در شرایط جوی نامساعد مانند باران و گرد و غبار، نیازمندی صنعت خودرو را به ایجاد شیشه ها و آینه های ضدلک در خودرو ایجاد کرده است. با ظهور فناوری نانو، نه تنها در مورد خودروهای در حال ساخت این امکان فراهم شده است، بلکه روکش های مخصوص این امر نیز برای به کارگیری در مورد خودروهای موجود، ساخته شده است.

این نوع روکش روی شیشه خودروها موجب دفع آب و ذرات گرد و غبار شده و به راحتی می توان سطح آن را تمیز کرد. این روکش همچنین ضدسایش بوده و علاوه بر مقاوم بودن در برابر پرتوهای فرابنفش، از دوامی طولانی برخوردار است. عمر این محصول روی شیشه جلوی خودرو تا پنجاه هزار کیلومتر و روی شیشه پنجره هایی که در جهت حرکت ماشین قرار ندارند تا پنج سال می رسد.

Nanoprotect AG، محصولی است شفاف و منحصر به فرد که در شرایط استفاده معمولی ، این محصول می تواند تا طی کردن یک مسیر ۸۰ هزار کیلومتر، تأثیر خود را بر روی شیشه خودرو حفظ کند. این محصول با ایجاد یک سطح شیشه ای دافع آب و نجسب ، قابلیت دید راننده خودرو را در هوای بارانی یا برفی بهبود می بخشد. این محصول اغلب با کارایی بالای خود، خودرو را از برف پاک کن شیشه جلو بی نیاز می کند. در معمول ترین شرایط محیطی ، Nanoprotect AG معمولاً تا دو سال و یا طی مسافت ۳۰ هزار کیلومتر ، قادر به حفظ کارایی خود بر روی شیشه خودرو است ؛ اما در آزمایشی که اخیراً انجام گرفته ، در بدترین شرایط محیطی موجود در کانادای شرقی ، دوام این محصول ۸۰ هزار کیلومتر است . می توان از Nanoprotect AG برای حفاظت شیشه های بیرونی خودرو؛ یعنی پنجره ها ، شیشه جلو ، آینه های بیرونی ، سقف های شیشه ای و چراغ های جلوی خودرو بهره گرفت.

این محصول هنگام رانندگی در بارندگی، باران و برف را بر روی شیشه خودرو به صورت قطره درآورده، قابلیت دید را به شکل چشمگیری بهبود می دهد . بهبود قابلیت دید راننده در جاده های خیس به معنی افزایش سرعت واکنش راننده در زمان وقوع یک حادثه غیر منتظره است ؛ از این رو به کارگیری این محصول به امنیت بیشتر سرنشینان خودرو خواهد انجامید.

دوام Nanoprotect AG بالاست ؛ زیرا این محصول به صورت شیمیایی به شیشه خودرو اضافه گشته، وضوح بافت سطح را نیز تغییر نمی دهد. شیشه های خودرویی که این محصول را دارند، نجسب هستند ؛ به همین دلیل گرد و خاک ، چربی ، روغن ، قیر ، حشرات مرده و شیرهای گیاهی ای که بر روی شیشه انباشته می شوند ، به آسانی قابل حذف و پاک سازی هستند.



روکش های فتوکرومیک برای شیشه خودرو

عدم دید کافی به هنگام حرکت در خلاف جهت تابش آفتاب، به خصوص در کشورهای آفتاب خیز، از جمله دلایل بروز حوادث جاده ای می باشد. فناوری نانو توانسته است به رفع این مشکل کمک کند.

استفاده از روش های کلونیدی برای تهیه نانوذرات حساس به نور به همراه روش های سل-ژل، توانایی بالقوه زیادی برای طراحی و تهیه مواد فوتوکرومیک دارد به طوریکه با این روش ایجاد هر شکلی از این مواد، از جمله فیلم های نازک برای به کارگیری روی شیشه خودروها امکان پذیر است. خواص نوری پوشش های فتوکرومیک در اثر تابش نور تغییر کرده و برای بهینه سازی مصرف انرژی داخل خودرو مورد استفاده کاربرد دارند. نانو ذرات  $WO_3$  برای ساخت این پوشش ها کاربرد دارد.

لایه های الکتروکرومیک آینه ها و شیشه ها

استفاده از یک حسگر در آینه عقب خودرو برای تشخیص نورهای ضعیف و تنظیم آن به هنگام مورد نیاز برای کنترل نور خیره کننده خودروهای پشتی توسط حسگر از جمله کاربرد این لایه های الکتروکرومیک می باشد.



لایه های الکتروکرومیک در آینه عقب خودرو

بسیاری از اکسیدهای عناصر فلزی واسطه از جمله تنگستن، مولیبدن، وانادیوم، تیتانیوم و ... دارای خاصیت الکتروکرومیک هستند. خاصیت الکتروکرومیک عبارتست از تغییرات برگشت پذیر ویژگیهای اپتیکی مواد در اثر اعمال میدان الکتریکی و یا به عبارتی تجمع و خروج الکترونها یا یونها از درون ماده. به بیان دیگر در طول این فرآیند الکترونها و یونها بسته به ولتاژ اعمال شده به درون مواد الکتروکرومیک وارد شده یا از آن خارج می شوند به نحوی که تعادل بارهای الکتریکی آنها حفظ شود. از آنجا که این پدیده با رسانش الکترونها و نفوذ یونها همراه است؛ رسانش الکتریکی و نفوذپذیری یونی دو عامل مهم و تعیین کننده در مواد الکتروکرومیک به شمار می آیند. در میان مواد اکسید تنگستن به دلیل پاسخ دهی سریع تر و بازده الکتروکرومیک بالا در مقایسه با سایر مواد توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده و کاربردهای متنوعی از جمله در نمایشگرها و یا پنجره های هوشمند پیدا کرده است.

نانوذرات  $WO_3$  برای ساخت پوشش های الکتروکرومیک در صنایع خودرو مورد استفاده قرار گرفته است. خواص نوری پوشش های الکتروکرومیک در اثر اعمال ولتاژ تغییر کرده و برای بهینه سازی مصرف انرژی داخل خودرو مورد استفاده کاربرد دارند.

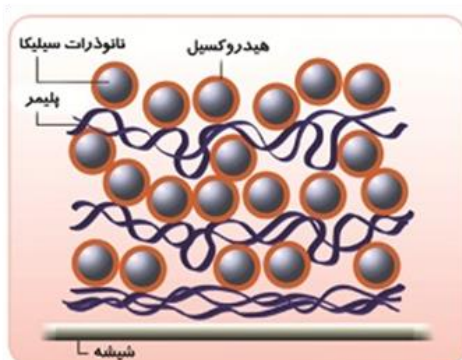
شیشه و آینه ضد مه / ضد بخار

قرار دادن یک سطح خنک در یک محیط گرم تر موجب ایجاد مه می شود. این اثر غیر قابل اجتناب است، مگر اینکه سطح مورد نظر گرم شود. تشکیل مه در اثر ایجاد قطرات کوچک روی سطح آینه ای است که موجب انعکاس ذره ای نور می شود. یک سطح ابرآبدوست می تواند تا یک حد معینی از تشکیل این قطرات جلوگیری کند. این قطرات به سادگی با هم ادغام شده و یک لایه نازک آب را روی سطح آینه ای ایجاد می کنند که در این حالت، انعکاس پذیری سطح تغییر چندانی نمی کند.

زمانی که روکش های فتوکاتالیزوری دی اکسید تیتانیوم در معرض مقدار مناسبی نور ماورای بنفش قرار گیرند، ابرآبدوست می شوند و این در حالی است که پدیده فوتوکاتالیزوری اکسید تیتانیوم ( $TiO_2$ ) اثری کاملاً شناخته شده است و

بسیاری از جزئیات سازوکار آن تاکنون بررسی شده است. با توجه به وابستگی فعالیت نانوذرات اکسید تیتانیوم به مساحت سطحی در دسترس و قطر ذره، این نانوذرات در زمره جالب توجه ترین سیستم ها به شمار می آیند.

یکی از تحولات فناوری نانو استفاده از پوشش های ضد مه و ضد غبار در آینه و شیشه های خودرو است. آینه ها و شیشه های فعالی که همواره تمیزند و به کمک نانومواد که از نور خورشید برای تسریع فعالیتشان استفاده می کنند، عمل می کنند. قطرات بخار آب هرگز روی سطح آینه ها به صورت قطره جمع نمی شود بلکه به واسطه خصوصیت فوق آبدوستی سطح سریعاً روی سطح پخش شده و یک لایه سنگین آب روی سطح ایجاد می کند. این لایه به واسطه افزایش تدریجی وزن تمایل به سقوط دارد. در این کاربرد خاصیت آبدوستی شیشه توسط دو لایه  $\text{SiO}_2$  و  $\text{TiO}_2$  ایجاد می شود. ترکیب  $\text{SiO}_2$  در لایه خارجی قرار دارد و کشش سطحی بین آب و شیشه را کم می کند  $\text{TiO}_2$  در لایه داخلی قرار دارد و نور خورشید را جذب نموده و مواد آلی را متلاشی می کند. با توجه به ساز و کار ذکر شده این لایه از خود خاصیت خودتمیزشوندگی نشان می دهد. با به کارگیری این نانو ذرات در شیشه و آینه خودرو سطح این دو مه آلود نمی شود و دید به جلو و عقب خودرو کامل است. پوشش های ابرآب دوست چندلایه ای ضد مه و ضد بازتابش در شکل نشان داده شده است. لایه های متناوب پلیمر و نانوذرات سیلیس (که گروه های هیدروکسیل به سطح آنها متصل شده اند) پوشش فوق آبدوستی را ایجاد می کنند که قابل استفاده بر روی شیشه و دیگر مواد است. این پوشش در مقیاس نانو ناهموار است؛ اما هیدروکسیل شدیداً آب دوست بوده، به حفرات نانویی موجود در لایه های چندگانه کمک می کند تا همانند یک اسفنج، آب را جذب و در همان لحظه دفع کنند.



پوشش های ضد مه و ضد غبار

پوشش های تیتانیومی در آینه ها با خاصیت ضدانعکاسی حدود ۶۰ درصد از نور آبی را منعکس می نمایند و از انعکاس شدید نور خورشید در طول روز جلوگیری می کنند. این پوشش های فوتوکاتالیستی در برابر اسیدها و بازها و حلالهای آلی مقاوم بوده و پایداری زیادی در برابر پرتو ماوراء بنفش و حرارت های بالا از خود نشان می دهند. همانطور که اشاره شد این پوشش ها ضد مه بوده و یخ روی این آینه ها نسبت به حالت معمول زودتر ذوب می گردد.

در صورت استفاده از پوشش های نانو کامپوزیتی آب دوست، قطرات به صورت فیلمی روی آن سرازیر می شوند که دلیل آن کاهش زاویه تماس قطرات آب در روی پوشش است. بدیهی است هرچه این زاویه کمتر باشد، پوشش شفافیت بیشتری در هنگام مه گرفتگی دارد. به علت قطبیت آب، برای ساخت پوشش های ضد بخار به عوامل قطبی نیاز داریم. هرچه قطبیت پوشش بیشتر باشد، زاویه تماس آب با پوشش بیشتر کاهش می یابد.

دو پوشش نانو کامپوزیتی ضد بخار با روش سل- ژل ساخته شدند: در پوشش اول، از عامل قطبی پلی اتیلن گلیکول (PEG)، و در پوشش دوم از عامل قطبی آمینو اتیل آمینو پروپیل تری متوکسی سیلان (AEA) استفاده شد. در پوشش اول، ابتدا ماده سیلانی گلیسیدوکسی پروپیل تری متوکسی سیلان (GPTMS) در آب، با نسبت استوکیومتری، هیدرولیز شده. سپس، پلی اتیلن گلیکول به سل اضافه شده و به آرامی با بقیه مواد مخلوط شد. برای افزایش آبدوستی پوشش،

سورفکتانت غیر یونی به محتویات محلول افزوده شد. زیرلایه شیشه‌ای به روش غوطه وری (dip coating) با این محلول پوشش داده شد و سپس در کوره، در دمای ۱۳۰ درجه سانتیگراد، تحت عملیات حرارتی قرار گرفت.

پوشش دوم با روشی مشابه همین روش ایجاد شد، ولی عامل قطبی AEA بود. آزمایشات SEM، Si-map نشان دادند که توزیع ذرات به طور یکنواختی در پوشش صورت گرفته است و تصاویر AFM نشان داد که اندازه ذرات حدود ۱۹ نانومتر است؛ که این امر به دلیل کنترل واکنش و جلوگیری از ایجاد کلاستر است.

آزمایش‌های FTIR نشان دادند که عامل قطبی وارد شبکه سیلانی شده است و آزمایش‌های ATR-IR هم حاکی از ایجاد پیوندی بین پوشش و زمینه است.

Clarity Defender این ماده محافظ شیشه است و به گونه ای عمل می کند که باران را دفع کرده و مانع از چسبیدن برف، یخ، حشرات و دوده به شیشه می گردد. این امر موجب افزایش دید راننده تا میزان ۳۴٪ می گردد که منجر به کاهش زمان عکس العمل فرد به میزان ۱ ثانیه گردیده است. این محصول در صنایع خودروسازی در سال ۲۰۰۵ به تولید انبوه رسیده است.

آسان سازی نصب شیشه جلو به کمک فناوری نانو:

در این فناوری جدید چندین منفعت وجود دارد که شامل حذف استرهایی است که دربردارنده ترکیبات آلی فرار (VOCs) هستند. این فرآیند جدید پتنت شده، از پتانسیل‌هایی برای کاهش هزینه‌ها برخوردار است، زیرا برای ایجاد نانو پوشش‌های پیوندی با ضخامت بسیار کم، به مواد کمتری نیاز دارد و فرآیند کاملاً اتوماتیک آن به کار فشرده و نیروی کاری کمتری احتیاج دارد. این فرآیند جدید همچنین استفاده از مواد شیمیایی مثل VOCs را کاهش می‌دهد و این مسئله برای محیط زیست خوب است.

تلاش‌های شرکت فورد برای ایجاد محیطی پایدار به کاهش انتشار VOCs در تاسیساتش می‌انجامد، در حالیکه هنوز باید الزامات ایمنی فدرال را برآورده کند. روش معمول برای نصب شیشه جلوی اتومبیل - که قبلاً توسط فورد و در کل این صنعت به کار می‌رفت - این است که شیشه را اول با یک پاک کننده حلال تمیز می‌کنند، سپس از یک استر و یک چسب برای نصب شیشه جلو به ماشین استفاده می‌کنند. بخشی از مشکل این است که این روش موجب رها شدن مقدار کمی از محتویات بسیار نامطلوب حلال می‌شود.

شیشه های بازتاب پرتو فروسرخ

نمونه ای دیگر از کاربرد های نانوفناوری در صنعت شیشه خودرو، شیشه هایی با قابلیت بازتاب پرتو فروسرخ نور خورشید می باشد. به این گونه که یک لایه بسیار نازک از نانو ذرات بین دو لایه ی شیشه قرار گرفته اند که وظیفه آنها بازتاباندن پرتو فرو سرخ نور خورشید و در نتیجه جلوگیری از گرم شدن زیاد داخل خودرو می باشد.

#### ۴-۶ مواد پیشرفته

#### ۴-۶-۱ معرفی مولکول ها و نانو مواد هوشمند

اصطلاح هوشمند به موادی اطلاق می شود که می توانند با درک (Sense) شرایط محیطی اطراف خود، نسبت به آن واکنش (Response) متناسب را نشان دهند. امروزه کاربرد این مواد (بوژه فلزات و کامپوزیت های هوشمند) در بسیاری از حوزه های صنعت گسترش یافته است. در فناوری نانو، واژه هوشمند به ماده ای گفته میشود که بر روی آن تغییراتی انجام گرفته است تا کارایی خاصی از آن بر آید. این مواد گاه به صورت پویا (Dynamic) عمل می کنند، به طوری که می توانند خواص یا ساختار خود را مبتنی بر یک الگوی خارجی تغییر دهد. تلاش های فناوری نانو در جهت دستکاری اتم ها، مولکول ها و اندازه ذرات با روش هایی دقیق و کنترل شده و با هدف ساخت مواد با ساختاری جدید و در نتیجه خصوصیات جدید می باشد. از جهت دیگر سازه های هوشمند، موادی هستند که شرایط و محرک هایی مانند محرک های مکانیکی، گرمایی، شیمیایی، الکتریکی،

مغناطیسی را درک می کند و به آن ها عکس العمل نشان می دهند. نانو ساختارهای مورد استفاده به عنوان مواد هوشمند، مواردی همچون نانوالیاف کربن، نانوالیاف گرافیت، نانولوله های کربنی تک دیواره و چند دیواره، همچنین نانو الیاف پلی آمیدی (Polyamide Fibers) را شامل می شوند. چنین نانو موادی در حال حاضر به طور گسترده در منسوجات هوشمند، مورد استفاده قرار می گیرند. نانو مواد کربنی، نقشی کلیدی در صنعت مواد هوشمند برای حسگری (Sensor Industry) دارند. امروزه کاربرد عمده الیاف هوشمند در صنایع تولید پوشاک، عایق حرارتی، پزشکی و صنعت هواپیما سازی مشهود است. این مواد می توانند بسیاری از فناوری ها از جمله ارتباطات را نیز متحول نماید. حسگرها، محرک ها و واحد کنترل سه بخش معمول در نانو ساختارهای هوشمند هستند. حسگر یک سیستم عصبی برای تشخیص سیگنال فراهم می کند.

#### مواد هوشمند و فناوری نانو

اگر بتوان چیدمان اتمی مواد آلی و معدنی را در حد نانومتر به طور دقیق تعریف نمود، در آن صورت ساخت مواد هوشمند امکان پذیر می شود. قابلیت کار در مقیاس نانو - یعنی سطح نهایی ظرافت - ما را به ایجاد موادی هوشمند با خواص بهتر و کارایی بیشتر از خواص مواد بزرگ مقیاس توانا می کند. حتی فناوری نانو می تواند تقلید از فرایندهای زیستی در ساخت مواد هوشمند را نیز فراهم می آورد. واضح است که مواد هوشمند از طیف بسیار گسترده ساختارها و فعالیت ها تشکیل می شوند و بسیاری از آن ها در کانون توجه قرار دارند. کنترل ابعاد مواد در حد نانومتر، انتقال انرژی در ابعاد نانو و پردازش اطلاعات را امکان پذیر میسازد.

#### انواع مولکول ها و نانو مواد هوشمند

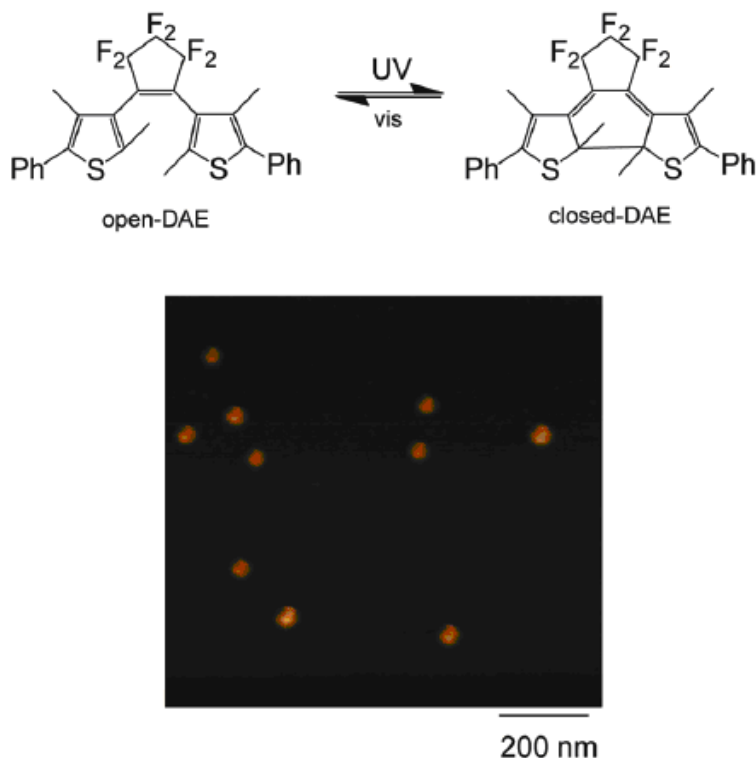
با توجه به تعریف های ارائه شده برای مواد هوشمند و خصوصیات منحصر به فرد مواد، می توان آنها را به دو گروه مجزا تقسیم کرد:

گروه اول را اصطلاحاً "مواد هوشمند نوع اول" یا مواد کرومیک (Chromic) می نامند. این دسته از مواد در پاسخ به محرک های محیط خارجی (خصوصیات شیمیایی، الکتریکی، مغناطیسی، مکانیکی و یا حرارتی) دچار تغییر رنگ می شوند. این تغییر رنگ ناشی از تغییر خصوصیات نوری این مواد مانند ضریب جذب (کمیتی است بیانگر قدرت یک گونه ی شیمیایی در جذب نور در یک طول موج خاص)، قابلیت بازتاب و یا شکست نور است که در نتیجه تغییر در ساختار این مواد ایجاد می شوند. گروه دوم مواد هوشمند، قابلیت تبدیل انرژی را از حالتی به حالت دیگر دارا هستند. برای مثال ترکیبات فتوولتائیک (Photovoltaic) زیر مجموعه مواد هوشمند نوع دوم هستند که انرژی نوری را به انرژی الکتریکی تبدیل می کنند. این ترکیبات امروزه به نحوی گسترده در فناوری های نوین همچون پیل های خورشیدی مورد استفاده اند.

#### مواد هوشمند نوع اول (ترکیبات کرومیک)

#### مواد فتوکرومیک (Photochromic)

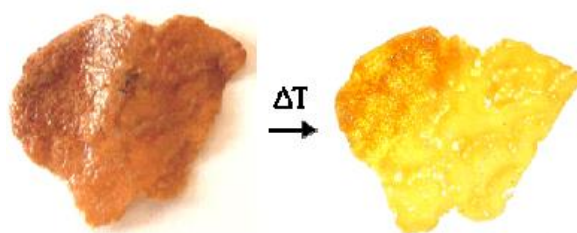
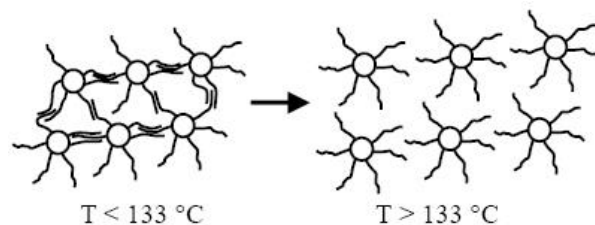
بر اثر جذب انرژی تابشی، در ساختار شیمیایی مواد فتوکرومیک تغییر ایجاد شده و از ساختاری با یک میزان مشخص از جذب نور به ساختاری متفاوت با جذب متفاوت تبدیل می شوند. این بدان معناست که ساختار جدید، می تواند جذب نور را با شدت و/یا در طول موجی متفاوت انجام دهد (در هر حالت طیف های مختلفی از نور می توانند با شدت متفاوتی جذب شوند). به طور معمول از چنین موادی به صورت گسترده در ساخت عینک های طبی محافظ چشم که در مقابل شدت نور بالا تیره میشوند، استفاده می شود. به عنوان مثال، در شکل صفحه بعد نانو بلورهای دی آریل اتن (Diarylethene) و خواص فتوکرومیک آن ها نشان داده شده است. تغییر ساختار این کریستال ها را در حضور نور UV مشاهده می کنید. بیشترین استفاده از این مواد در عینک ها و ساخت شیشه پنجره برخی از ساختمان ها می باشد.



تغییر ساختار یک نانو کریستال های دی آریل اتن در برابر اشعه ماوراء بنفش

مواد ترموکرومیک (Thermochromic)

این مواد در نتیجه جذب گرما یا تغییرات شیمیایی با تغییر فاز مواجه می شوند. تغییرات ایجاد شده برگشت پذیر است و با از بین رفتن عامل ایجاد کننده تغییرات دمایی این مواد به حالت اولیه باز میگردند. همانطور که در شکل زیر نشان داده شده است، بر اثر گرم شدن یا سرد شدن، تغییر ساختاری در این نانوذرات ایجاد شده که همین امر باعث تغییر رنگ در این ترکیبات می شود.



تغییر ساختار نانوذرات نقره پوشیده شده با دودسیل تیول در برابر حرارت و

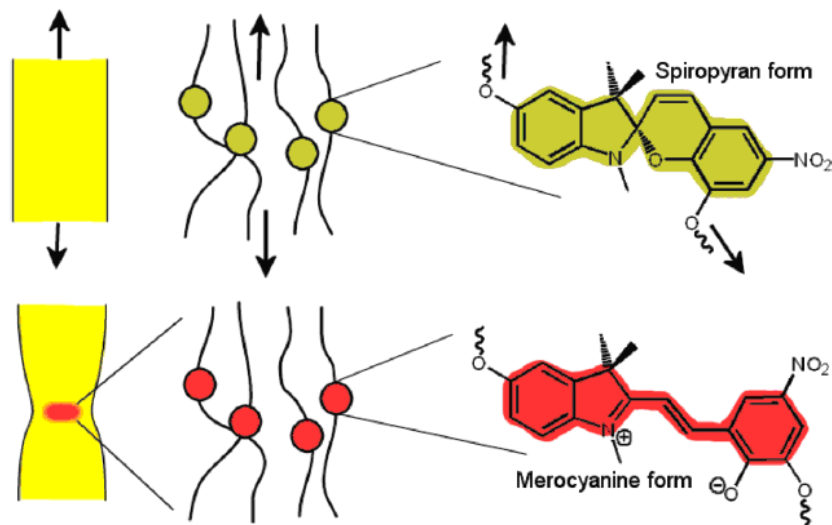
تغییر رنگ در این نانوذرات در اثر حرارت:

مواد مکانوکرومیک (Mechanochromic) و کموکرومیک (Chemochromic)

در برخی از محصولاتی که از این مواد ساخته شده اند با تغییر فشار، نوشته های مخفی شده در سطح به نمایش در خواهند آمد. کاغذهای تورنسل که در محیط های اسیدی و بازی رنگ های متفاوتی دارند نمونه ای از محصولاتی هستند که براساس ویژگی مواد کموکرومیک (Chemochromic) ساخته شده اند. در شکل بعد مثالی از ماده مکانوکرومیک آورده شده است



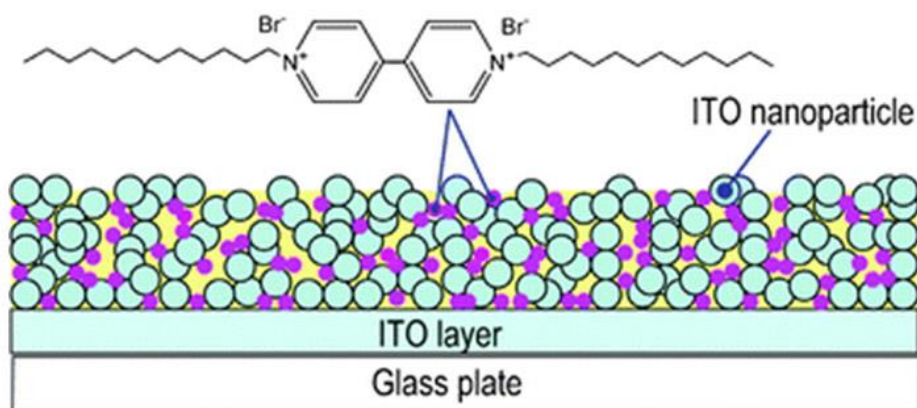
که در اثر کشش دچار تغییر رنگ می شود. از نانومواد دارای خاصیت مکانوکرومیک در ساخت نانوغشاهای و نانو ربات ها استفاده می شود.



تغییر ساختار یک ماده مکانوکرومیک در برابر کشش

#### مواد الکتروکرومیک (Electrochromic)

این گروه از مواد هوشمند، موادی هستند که در نتیجه قرار گرفتن در یک جریان یا اختلاف پتانسیل الکتریکی رنگ آن ها به صورت بازگشت پذیر تغییر می کند. برای مثال در شکل زیر نانوذرات اکسید قلع ایندیم (Indium Tin Oxide- ITO) و ۱، ۴-دی دودسیل-۴-بای پیریدینیوم دی برمید قرار گرفته بر روی شیشه پوشیده شده با ITO نشان داده شده و خواص الکتروکرومیک بررسی شده است.



تغییر رنگ مواد الکتروکرومیک با عبور جریان الکتریسته

مواد هوشمند نوع دوم: گروه دوم مواد هوشمند را گروهی از مواد تشکیل می دهند که دارای قابلیت تبدیل انرژی از حالتی به حالت دیگر هستند. این بدان معنی است که در این دسته از مواد، تحریک و پاسخ در قالب صورت های متفاوتی از انرژی صورت می گیرد. انواع مواد هوشمند دسته دوم در زیر آمده اند .

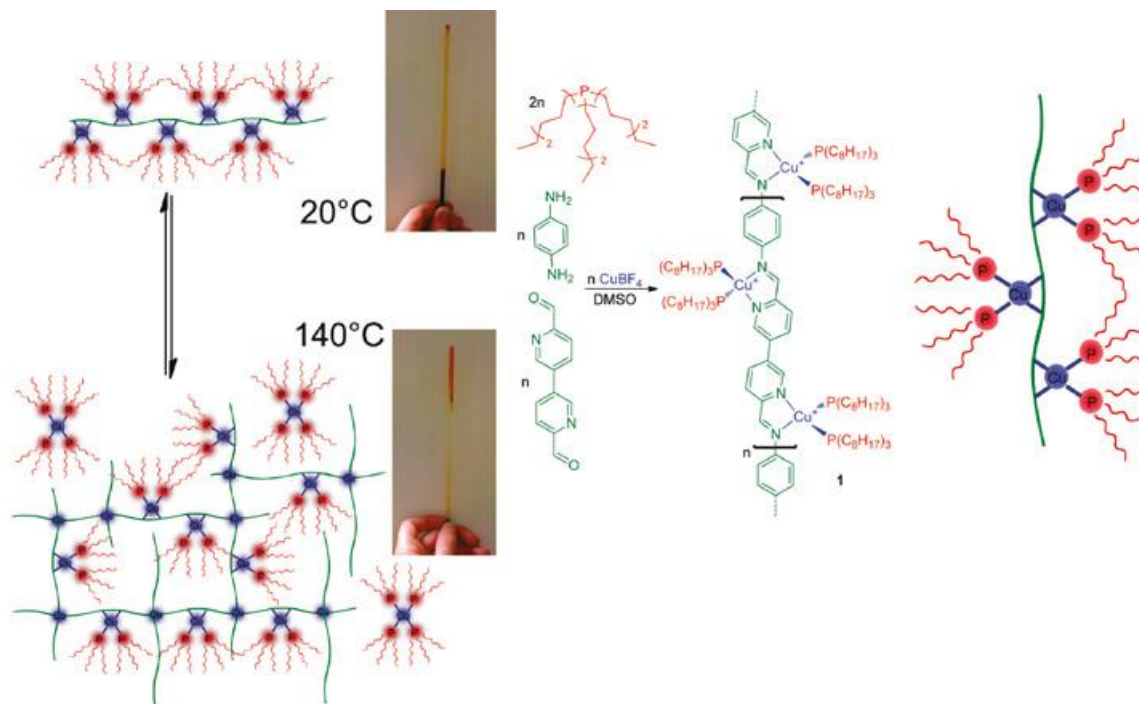
مواد فتوولتائیک (Photovoltaic) : این مواد در پاسخ به محرک نورمرئی جریان الکتریکی ایجاد می کنند. نانوذرات دی اکسید تیتانیوم در حضور نور فرابنفش این خاصیت را نشان می دهند.

#### مواد ترموالکتریک (Thermoelectric)

این مواد در مقابل تغییرات دما توانایی تولید برق دارند. این خاصیت در نوع خاصی از نانو لوله کربنی بررسی شده است و مشاهده شده که در ترکیب شبکه کربن نانو لوله با پلی آنیلین نه تنها باعث بهبود خاصیت ترموالکتریک پلی آنیلین می شود بلکه ساختار انعطاف پذیری نانولوله حفظ می گردد.

### مواد نورتاب (لومینسانس کننده)

لومینسانس به تابش نوری گفته می شود که عامل ایجاد آن همانند لامپ های رشته ای، التهاب ماده نیست. در واقع این مواد انرژی دریافت شده را به صورت نشر نور آزاد می کنند. از خاصیت لومینسانس برخی از نانو ذرات مانند CdTe و نانو ذرات ترکیب شده از ZnS:Mn برای تعیین دما با استفاده از خاصیت لومینسانس استفاده می شود. در این روش ترمومتری (Thermometry) از موادی استفاده می شود که با تغییر دما تغییر لومینسانس می دهند.



تغییر ساختار پلیمر بر اثر حرارت

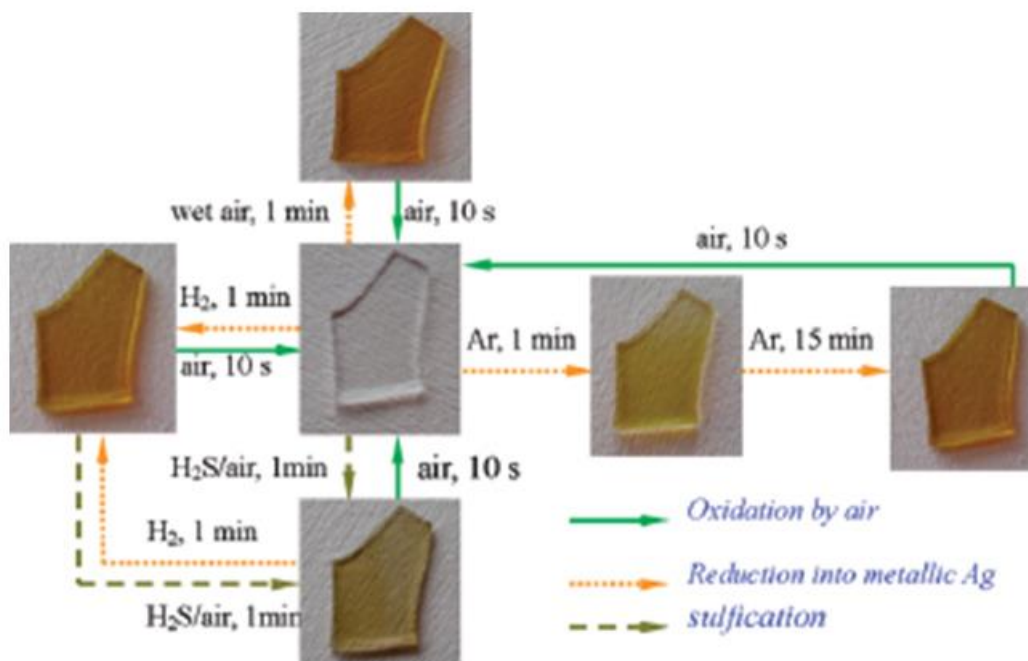
### کاربرد نانو مواد هوشمند

در زیر مثال هایی پژوهشی از کاربرد نانو مواد در ساخت حسگرها، مواد پزشکی هوشمند و منسوجات هوشمند آورده شده است. مثال های موردی دیگری از این قبیل را می توان در مجلات پژوهشی متعدد یافت .

### کاربرد به عنوان حسگر گاز

در گزارشی توسط «هو» متوجه شدند که سیستم  $Ag/SiO_2$  یک سیستم هوشمند، برگشت پذیر است که در اتمسفرهای مختلف رنگ خاص (جذب خاص) از طیف نوری را از خود نشان می دهد. این تغییرات رنگ بر اساس پدیده تشدید سطحی پلاسمون (Surface Plasmon Resonance - SPR) صورت می گیرد. در شکل بعد تغییر رنگ نانو ذرات نقره قرار گرفته شده در سطح سیلیکا را مشاهده می کنید. در حضور اکسیژن هوا نانو ذرات Ag موجود در کامپوزیت  $Ag/SiO_2$  به یون های  $Ag^+$  اکسید می شوند. از آنجا که برخلاف نانو ذرات فلزات نجیب، یون های آنها اثر SPR را نشان نمی دهند، رنگ کامپوزیت به طور کلی محو می شود. در صورت حرارت دادن کامپوزیت فوق در اتمسفرهای خنثی و کاهنده نظیر Ar و  $H_2$ ، رنگ SPR نانو ذرات نقره باز ظاهر می شود. از آنجا که رنگ SPR نانو کامپوزیت کاهش یافته در حضور هوا سریعاً (ظرف ۱۰ ثانیه) مجدداً بی رنگ می شود (بر اثر اکسیداسیون مجدد نانو ذرات نقره)، این کامپوزیت می تواند به عنوان یک کلید (Switch) روشن و خاموش SPR به حساب بیاید. همچنین گزارش شده است که در معرض گاز هیدروژن سولفید ( $H_2S$ )، به دلیل تشکیل ترکیبات سولفید هیدروژن (AgS)، رنگ SPR به سمت طول موج هایی متناسب با گپ انرژی نیمه رسانای AgS سوق داده می شود. از آنجا که  $H_2S$  گازی بی رنگ، آتش گیر و بسیار سمی است، تشخیص آن توسط حسگرهای گازی بسیار

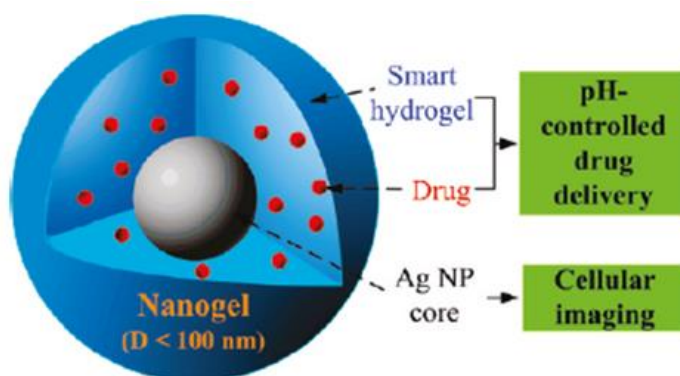
با اهمیت است. لذا به دلیل خاصیت تغییر رنگ سریع و برگشت پذیر نانو کامپوزیت  $\text{Ag/SiO}_2$  در مجاورت اتمسفرهای مختلف (SPR Switch)، می توان از آن جهت ساخت حسگرهای گازی استفاده کرد.



سطح هوشمند برگشت پذیر نانو ذرات نقره قرار گرفته بر روی سیلیکا حساس به اتمسفرهای مختلف

استفاده از نانو مواد هوشمند در پزشکی

در گزارشی برای شناسایی تومورهای سرطانی و تصویربرداری و کنترل رهایشی دارویی به طور همزمان، از نانوذله پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید-CO-آکرلیک اسید) در نقش پوسته و نانوذره نقره به عنوان هسته (نانوساختار هیبریدی پوسته-هسته) استفاده شده است. ماده تشکیل دهنده پوسته از دسته مواد هوشمندی می باشد که با تغییر اسیدیته محیط واکنش نشان میدهد.



نانوژل هیبریدی هسته-پوسته هوشمند

در تماس با محیط اسیدی، پوسته ساخته شده از نانوذله اصطلاحاً در خود جمع می شود. (Shrinkage) همین امر به تغییر در فضای اطراف نانوذره  $\text{Ag}$  به عنوان هسته منجر شده که تغییر در طیف SPR نانوذره را به سمت مقادیر آبی تر نتیجه می دهد. همین تغییر جذب SPR می تواند در تشخیص انتخابی سلول های سرطانی کارآیی داشته باشد. از جهتی این نانوذله است که به نانوذره فلزی اجازه ورود به ساختارهای درون سلول و تغییر رنگ حساس به pH را می دهد. همچنین نانوذله می تواند مقادیر بالای از دارو را در خود ذخیره نموده و در پاسخ به اسیدیته محیط (بر اثر خاصیت جمع شدگی)، دارو را همزمان و به صورت کنترل شده آزاد نماید. با توجه مکانیسم های ذکر شده در بالا، ساختار هیبریدی پوسته-هسته تشکیل شده از نانوذله و نانوذره

نقره، می تواند به طور هوشمند و همزمان وظیفه تصویربرداری و همچنین رهایش کنترل شده دارو را در pH های اسیدی انجام دهد.

#### استفاده نانو مواد هوشمند در نساجی

نانو مواد در حال حاضر بطور گسترده در منسوجات هوشمند، مورد استفاده قرار می گیرند. خواص منحصر به فرد نانوذرات به دلیل تغییر در خواص مواد در مقیاس نانو است. این امر باعث تمایل تولید کنندگان لباس به استفاده از مواد نانو شده است. مواد فیبری نساجی شامل پلی اول ها با اتصالات متقاطع (Cross-linked) از این دسته اند. این مواد دارای خواص چند گانه میباشند که مهمترین آنها سازگاری حرارتی، جذب بالا، قابل انعطاف پذیری و خاصیت ضد میکروبی است. خواص سازگاری دمایی و برگشت پذیری به دلیل تغییر فاز پلی اول هاست که در الیاف مورد استفاده قرار می گیرند. در این راستا الیاف های اصلاح شده با فرمول جدید و وزن مولکولی سنگین با استفاده از کاتالیزورهای اسیدی تهیه می شوند.

کاربرد الیاف هوشمند با قابلیت سازگاری حرارتی (Thermally Adaptable) در درجه اول در تولید پوشاک و عایق های حرارتی قابل توجه است. با این حال، بسیاری طرح های کاربردی بر پایه حافظه حرارتی هوشمند با استفاده از این الیاف بررسی شده است. لباس های استار ساخته شده از این مواد برای ارتش مفید خواهد بود. دمای سطوح مختلف بر روی این لباس توسط سنسورهای مادون قرمز تشخیص داده می شود و متعادل می گردد.

باتغییر ظرفیت تحمل (ظرفیت بافری) حرارتی می توان پارچه هایی را ایجاد کرد که در پزشکی برای درمان سوختگی ها، بهبود گردش خون و تنظیم درجه حرارت در بیماران مبتلا به آرتریت و دیابت استفاده می شوند. تغییرات درجه حرارت سطح پارچه می تواند در ساخت دستگاه های سنجش از راه دور برای تشخیص تغییر درجه حرارت در صنعت، کشاورزی و باغبانی استفاده می شود.

نانو لوله های کربنی (CNT) یکی از نوید بخش ترین بلوک های ساختمانی هستند. قدرت و هدایت بالای الکتریکی آن ها در مقایسه با رسانش ضعیف نانوفیبرهای معمول مورد استفاده در منسوجات، قابل مقایسه نیست. نانو لوله های کربنی جهت ساخت حسگرها در پارچه های هوشمند استفاده می شوند. از آنجا که نانولوله ها توخالی می باشند، قطر آن ها تحت فشار خارجی تغییر می کند. با سنجش این فشار شعاعی می توان فشار وارد شده را تخمین زد. همچنین از نانولوله های کربنی جهت ساخت حسگر حرارتی در پارچه های هوشمند استفاده شده است. با تغییر دما قطر و طول نانولوله تغییر می کند، همچنین ضریب انبساط حرارتی نانو لوله های کربنی تک دیواره در جهت محوری و شعاعی متفاوت هستند.

#### ۲-۴-۶ مایعات یونی (Ionic Liquids): ساختار و کاربرد

استفاده گسترده از حلال های سمی و فرار (Volatile) در صنایع شیمیایی منجر به آسیب دیدگی جدی محیط زیست می شود. لذا یافتن جایگزین مناسبی برای این حلال ها که از نظر زیست محیطی سالم بوده و در عین حال خواص حلال های متداول را داشته باشند، به شدت در صنایع دارویی و شیمیایی حس می شود. از حلال های جدیدی که به عنوان حلال و همچنین کاتالیست سبز شناخته می شوند، دی اکسید کربن فوق بحرانی (Supercritical CO<sub>2</sub>) و مایعات یونی (Ionic Liquids) را می توان نام برد. مایعات یونی شامل ترکیباتی آلی هستند که تماماً از یون ها تشکیل شده اند. معمولاً این ترکیبات در دمای زیر ۱۰۰ درجه سانتی گراد مایع هستند و مهمترین مزیت آنها این است که فشار بخار (Vapor Pressure) قابل ملاحظه ای دارند به همین دلیل غیر فرار بوده (Nonvolatile) و مشکلی برای محیط زیست ایجاد نمی کنند.

مایعات یونی ترکیباتی هستند که در چند سال اخیر انقلابی در مراکز تحقیقاتی و صنایع شیمیایی به پا کرده اند. این ترکیبات که جزء مواد شیمیایی سبز هستند به عنوان حلال، نقش بسیار مهمی در کاهش استفاده از ترکیبات خطرناک، سمی و آسیب زننده به محیط زیست را دارا می باشند. مایعات یونی می توانند جایگزین بسیاری از حلال های معمول در صنایع

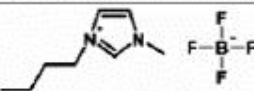
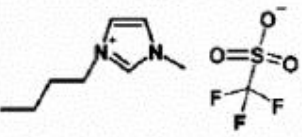
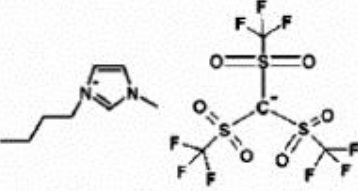
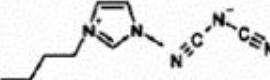
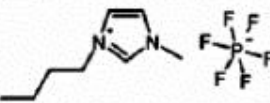
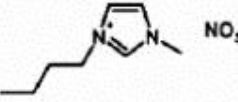
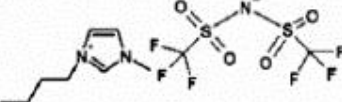
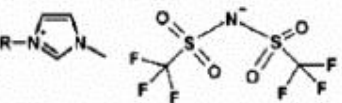
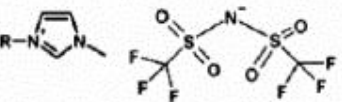
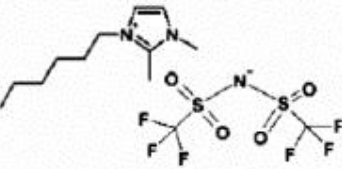
دارویی باشند. امروزه مایعات یونی به ترکیباتی آلی اطلاق می شوند که از یون ها تشکیل شده و در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد به صورت مایع باشند. یکی از دلایلی که امروزه تحقیقات درباره مایعات یونی را شدت داده این است که دانشمندان در پی یافتن یک جایگزین مناسب برای حلال های آلی فرار (Volatile) در صنایع می باشند. حلال های آلی فرار مهمترین منبع ایجاد آلودگی زیست محیطی در صنایع شیمیایی و دارویی می باشند. البته این بدین معنی نمی باشد که مایعات یونی تماما جزء حلال های سبز محسوب می شوند، حتی بعضی از آنها شدیداً سمی هستند. انواع مختلفی از مایعات یونی وجود دارند که می توان از جمله آنان مایعات یونی در دمای اتاق (Room Temperature Ionic Liquids: RTILs)، مایعات یونی کایرال (Chiral ILs)، مایعات یونی آب گریز و غیره را نام برد. RTILs. مایعات یونی هستند که در دمای اتاق مایع شده و کاربرد بسیار گسترده ای در شیمی مایعات یونی دارند.

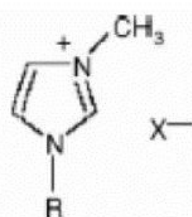
#### ساختار مایعات یونی

ساختار مولکولی مایعات یونی متشکل از کاتیون ها و آنیون های مختلف است. معمولاً نقش کاتیون را یک ترکیب آلی حجیم (با بار مثبت) بازی می کند اما آنیون ها از لحاظ حجم بسیار کوچک تر از کاتیون ها هستند (با بار منفی) و ساختار آنها معدنی است. به دلیل تفاوت اندازه بین آنیون ها و کاتیون، پیوند میان دو جزء تشکیل دهنده مایعات یونی ضعیف است و این ترکیبات در دمای زیر ۱۰۰ درجه سانتی گراد به صورت مایع هستند. ساختار مایع یونی مانند ساختار نمک طعام است ولی نمک طعام به علت پیوند قوی بین کاتیون و آنیون آن (شباهت بالای آنیون و کاتیون از نظر اندازه، بار و ماهیت) ساختار بلورین مستحکم دارد و در دمای ۸۰۰ درجه سانتی گراد به صورت مذاب در می آید. برای دسته بندی مایعات یونی دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد در نظر گرفته شده است. به آن دسته که در دمایی بالاتر از ۱۰۰ درجه سانتی-گراد مایع هستند، مایعات مذاب و دسته ای که در پایین تر از این دما حالت مایع دارند، مایعات یونی گویند. بعضی از مایعات یونی در دمای اتاق مایع هستند که به آنها (Room temperature ionic liquids: RTILs) اطلاق می شود. در جدول صفحه بعد نام و ساختار مایعات یونی متداول آورده شده است. برای مشاهده تصویر و بزرگنمایی به سایت منبع رجوع کنید.

دو گروه عمده از مایعات یونی شامل ترکیباتی می شوند که به ترتیب از مولکول های آلی ایمیدازولیم (کاتیون ترکیب Imidazole با فرمول  $C_3H_4N_2$  و پیریدینیوم (کاتیون ترکیب پیریدین با فرمول  $C_5H_5N$ ) به عنوان کاتیون ساخته شده اند. ساختارهای هر دو گروه در شکل ۱ نشان داده شده است. کاتیون ها و آنیون های متنوعی برای تهیه مایعات یونی به کار می روند که با استفاده از تنوع گسترده می توان مایعات یونی با کاربری های اختصاصی و یا خواص فیزیکی-شیمیایی تقویت شده ساخت (Tuning of Physicochemical Properties) آنیون های متداول شامل  $BF_4^-$ ،  $BF_6^-$ ،  $Br^-$ ،  $Cl^-$  و ... هستند.

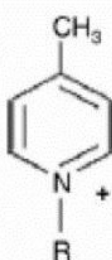


| Ionic liquid                                                              | Structure                                                                            | Short name      |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1-Butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate                             |    | [bmim][BF4]     |
| 1-Butyl-3-methylimidazolium triflate                                      |    | [bmim][TfO]     |
| 1-Butyl-3-methylimidazolium methide                                       |    | [bmim][methide] |
| 1-Butyl-3-methylimidazolium dicyanamide                                   |    | [bmim][DCA]     |
| 1-Butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate                           |    | [bmim][PF6]     |
| 1-Butyl-3-methylimidazolium nitrate                                       |    | [bmim][NO3]     |
| 1-Butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl) imide            |   | [bmim][Tf2N]    |
| 1-Hexyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl) imide; R = C6H17 |  | [hmim][Tf2N]    |
| 1-Octyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl) imide; R = C8H17 |  | [omim][Tf2N]    |
| 2,3-Dimethyl-1-hexylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl) imide        |  | [hmim][Tf2N]    |



R: Methyl  
R: Ethyl  
R: Butyl  
R: Hexyl  
R: Octyl

X: CH<sub>3</sub>OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>  
X: BR<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>  
X: BR<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, CH<sub>3</sub>OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>  
X: Cl<sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>  
X: Cl<sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>



R: Butyl

X: Cl<sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>

مایعات یونی با کاتیون ایمیدازول و پیریدین

## مزایای و ویژگی های مایعات یونی

مهمترین مزیت های مایعات یونی شامل موارد زیر است:

- ۱- این ترکیبات فشار بخار قابل ملاحظه ای ندارند. در نتیجه بر خلاف حلال های آلی معمول موادی غیر فرار هستند و مشکلی برای محیط زیست ایجاد نمی کنند. ۲- تعداد مایعات یونی که امروزه می توان ساخت مشتمل بر ۱۰۶ عدد است (تنوع بسیار بالا و خصوصیات متفاوت). در حالی که تعداد کل حلال های مولکولی از ۶۰۰ عدد تجاوز نمی کند. ۳- مایعات یونی بسیار بیش از ترکیبات آلی رسانا بوده (کاربردهای الکترونیکی و الکتروشیمیایی) و آنزیم های مختلف در آنها به راحتی محلول هستند (کاربردهای بیوتکنولوژی). ۴- این مواد قادر به تشکیل یک سیستم دوفازی مناسب برای جداسازی (Separation Techniques) هستند. در واکنش های دوفازی پس از اتمام واکنش با دوفاز شدن شدن مخلوط واکنش، فاز آلی و فاز آبی حاوی مایع یونی (که معمولاً در نقش کاتالیست یا بستر کاتالیست عمل می کند) از هم جدا شده و عمل جداسازی با سهولت و با بازده بالا انجام می شود. ۵- به راحتی تشکیل پلیمر و ژل می دهند و انواع مختلفی واکنش آلی و معدنی در آنها انجام پذیر است. ۶- اگر از مایع یونی به عنوان کاتالیست استفاده شود، امکان استفاده مجدد و جداسازی کاتالیست از محصولات ساده است. ۷- مایعات یونی قادر هستند ترکیبات مختلف اعم از نمک ها، چربی ها، پروتئین ها، آمینواسیدها، قندها و پلی ساکاریدها را در خود حل کنند. همچنین مولکول های آلی مانند نفت خام، جوهرها، پلاستیک ها و حتی DNA به راحتی در مایعات یونی مختلف محلول هستند. ۸- می توان با تغییر کاتیون یا آنیون، مایع یونی ساخت که خواص فیزیکی تشدید شده مثل حلالیت، ویسکوزیته و ... نسبت به مایعات یونی متداول داشته باشد. ۹- با انتخاب کاتیون یا آنیون خاص می توان کاربری مایعات یونی تهیه شده برای کاتالیز کردن یک واکنش یا استخراج گونه های فلزی را اختصاصی (Specific) کرد. اینگونه ترکیبات را مایعات یونی با کاربری خاص می گویند.

ازجمله مزیت های مایعات یونی نسبت به حلال های معمول مثل حلال های کلردار (Chlorinated Solvent) و آروماتیک را می توان به موارد زیر اشاره کرد:

- ۱- مایعات یونی قادر به حل کردن گستره وسیعی از ترکیبات آلی، معدنی و فلز-آلی (Organometallic) هستند.
- ۲- به شدت قطبی هستند.
- ۳- فشار بخار ناچیز دارند و غیر فرار هستند.
- ۴- در مقابل حرارت تا دمای ۳۰۰ درجه سانتی گراد عموماً پایدار و مقاوم هستند.
- ۵- در گستره وسیعی از دما یعنی تا ۲۰۰ درجه سانتی گراد به صورت مایع روان هستند.
- ۶- هدایت الکتریکی این ترکیبات بسیار بالا است.
- ۷- این ترکیبات با بسیاری از حلال های معمول آلی غیر قابل امتزاج هستند.

خواص مایعات یونی

خواص مایعات یونی با کاربری حلال

وجود حلال های فرار و سمی در صنایع شیمیایی که در مقیاس وسیع استفاده می شود، بزرگترین مشکل زیست محیطی صنایع مزبور است. تلاش برای یافتن جایگزین مناسب برای حلال های فرار صورت گرفته است. مواد زیر جدیداً برای این منظور مناسب تشخیص داده شده اند. در عین حال هر کدام از موارد زیر مزایا، محدودیت و مشکلات خاص خود را دارند.

الف) دی اکسید کربن فوق بحرانی (Supercritical CO<sub>2</sub>)

ب) حلال فلوئوره (Fluorinated Solvents)

ج) مایعات یونی (Ionic Liquids)

در مورد اول، گاز CO<sub>2</sub> را در دما و فشار فوق بحرانی قرار می دهند به نحوی که این گاز به صورت مایع در می آید و اکنون دارای تواما خواص گاز و مایع (هر دو) است. دمای بحرانی برای گاز دی اکسید کربن ۳۱ درجه سانتی گراد و فشار فوق بحرانی آن ۷۴ بار است. دی اکسید کربن فوق بحرانی یک حلال سبز است ولی دو مشکل عمده دارد. برای استفاده از این حلال نیاز به تجهیزات لازم برای اعمال فشار فوق بحرانی است. همچنین دامنه حلالیت در این حلال بسیار محدود است. حلال فلئوره دسته دیگری از حلال جایگزین هستند که مشکلات این حلال ها گران قیمت بودن آنها می باشد و در اثر حرارت مواد سمی متصاعد می کنند.

مایعات یونی دسته ترکیباتی هستند که امروزه به عنوان بهترین جایگزین برای حلال های فرار معرفی می شوند. مایعات یونی علاوه بر سبز بودن قادرند که گستره وسیعی از ترکیبات آلی، معدنی، ترکیبات فلزی-آلی، مولکول های حیاتی و یون های فلزی را در خود حل کنند. بدلیل ساختار یونی، این ترکیبات شدیداً قطبی (Polar) بوده و از این رو با بسیاری از حلال های آلی غیر قابل امتزاج هستند (حلال های آلی معمولاً غیرقطبی بوده یا قطبیت پایینی دارند و معمولاً با فاز آبی مخلوط نمی شوند). با افزایش طول زنجیره آلکیلی متصل به کاتیون می توان مایعات یونی غیر قابل امتزاجی با آب ساخت و این مایعات یونی در نقش فاز آلی کاربرد دارند.

#### خلوص مایعات یونی

ویژگی های فیزیکی و شیمیایی مایعات یونی می تواند با حضور ناخالصی ها تغییر پیدا کند. بنابراین خلوص سازی مایعات یونی ضروری است. مهمترین آلاینده های مایعات یونی آنیون هالیدها یا بنیان های آلی و آب هستند که معمولاً از مواد واکنش نداده (پیش ماده های سنتز مایع یونی که تا آخر تغییر نیافته باقی مانده اند) به وجود می آیند. مایعات یونی تمایل زیادی به جذب رطوبت دارند به طوری مایعات یونی آب گریز هم جاذب الرطوبه هستند. به طور کلی مایعات یونی با حرارت دادن تحت خلأ خشک می شوند ولی خروج کامل آب (به دلیل ایجاد پیوند محکم هیدروژنی) مشکل است. حضور آب باعث کاهش در چگالی و ویسکوزیته شده و خواص شیمیایی را تعدیل می کند.

#### نسل هایی مختلف از مایعات یونی

##### نسل اول

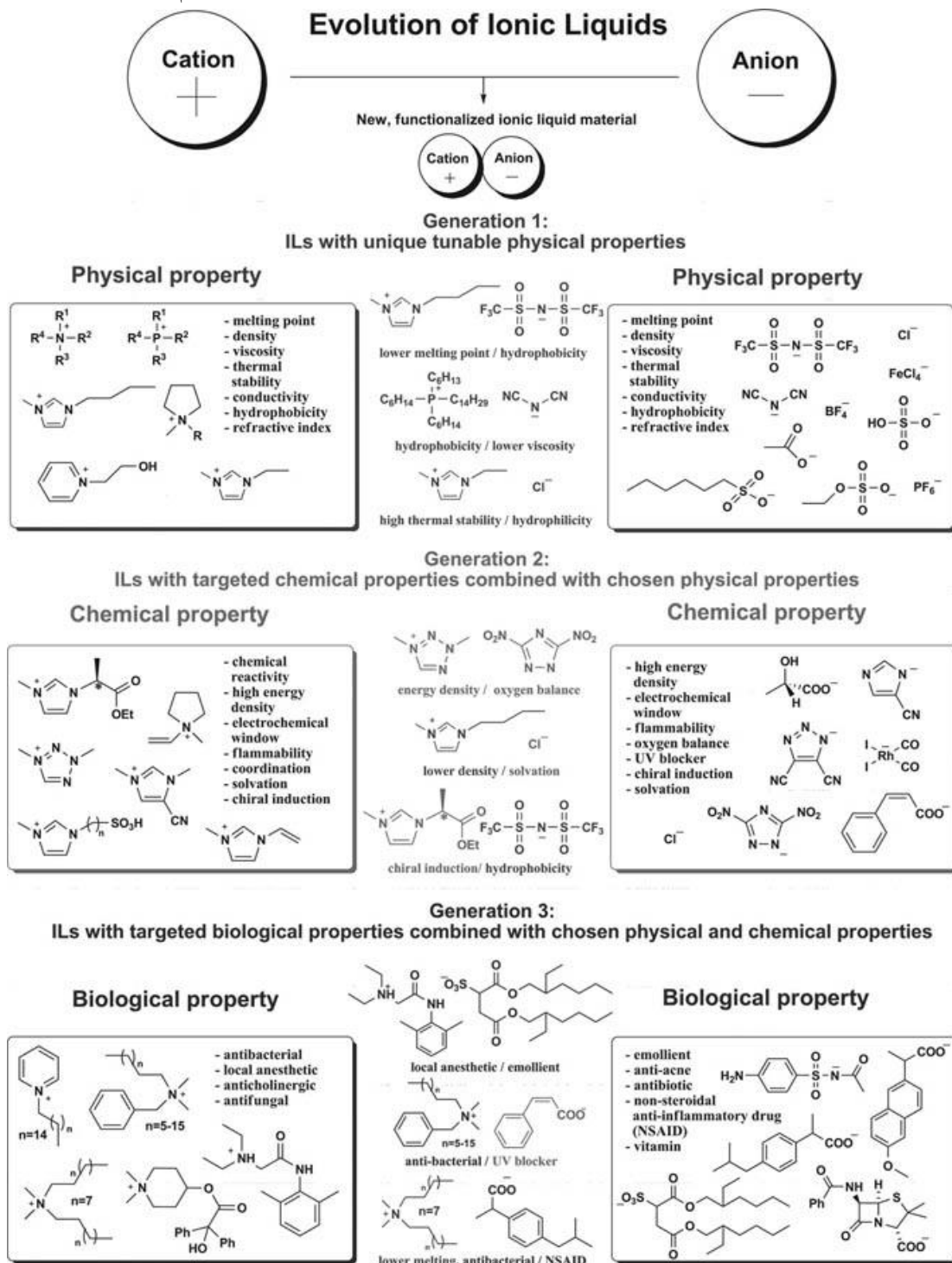
مایعات یونی، ترکیباتی هستند که کاربرد وسیعی به عنوان حلال دارند. این ترکیبات خواص فیزیکی منحصر به فردی دارند که با تغییر کاتیون یا آنیون آنها میتوان این خواص را تقویت کرد. در شکل صفحه بعد این مایعات بعنوان نسل یکم معرفی شده اند.

##### نسل دوم

با رشد روز افزون این ترکیبات دسته ای از مایعات یونی طراحی شدند که به عنوان مایعات یونی با کاربری خاص شیمیایی شناخته می شوند. این ترکیبات دارای یک یا چند گروه عاملی خاص بر روی کاتیون هستند که امکان برهم کنش و ایفای نقش شیمیایی خاص را دارند. به عنوان مثال به عنوان روان ساز و لیگاندهای کمپلکس ساز استفاده می شوند. این ترکیبات علاوه بر خواص فیزیکی ذکر شده کارآیی شیمیایی نیز دارند که با عنوان نسل دوم مایعات یونی شناخته می شوند.

##### نسل سوم

بعضی ترکیبات فعال دارویی، ساختاری مثل ساختار مایعات یونی کلاسیک دارند و از لحاظ بیولوژیکی فعال بوده و سمیت آنها مورد بررسی قرار گرفته است. با استفاده از این ترکیبات دارویی، نسل جدید مایعات یونی نسل سوم جدیداً معرفی شده است این ترکیبات سمیت بسیار کمی دارند و خواص فیزیکی مایعات یونی را نیز دارا می باشند. یعنی می توان از این دسته مایعات یونی به عنوان دارو استفاده کرد.



سه نسل از مایعات یونی با خواص فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی

کاربردهای مایعات یونی

امروزه مایعات یونی کاربرد بسیار گسترده در علوم و فنون مختلف دارد. مهمترین کاربرد مایعات یونی ایفای نقش یک حلال سبز به جای حلال های فرار است. امروزه مایعات یونی کاربردهای گسترده دیگری نیز دارند که به اختصار به بعضی از آنها اشاره می شود.

واکنش های کاتالیستی

اولین بار ۲۰ سال پیش مایعات یونی به عنوان کاتالیز در واکنش آسیلاسیون فریدیل کرافتس استفاده شد. مایعات یونی به عنوان یک کاتالیزت دوفازی یا بستری برای ثابت کردن کاتالیزت های دیگر استفاده می شوند. در حضور مایعات یونی امکان استفاده مجدد از کاتالیزت وجود دارد.

## پایداری نانو کاتالیستها در محیط مایع یونی

نانو کاتالیست های فلزی مانند طلا، پلاتین، پالادیم، رودیم و روتیم کاربرد گسترده ای در واکنش های آلی دارند. مشکل نانو کاتالیست این است که در محیط های واکنش به هم متصل می شوند و به صورت کلوخه ای در می آیند و فعالیت آنها به شدت کاهش می یابد. برای جلوگیری از این مورد، انواع مایعات یونی استفاده می شود. به عنوان مثال نانو کاتالیست رودیم (Rh) در مایعات یونی ذکر شده در واکنش هیدروژناسیون آلکن ها و آرن ها فعالیت بیشتری از خود نشان می دهند.

## حلال

همانطور که ذکر شد کاربری عمده مایعات یونی به عنوان حلال است. از مهمترین مزایای استفاده از مایعات یونی ازدیاد سرعت واکنش ها و بهبود بخشیدن جهت گزینی نسبت به حلال های دیگر است.

## الکتروشیمی

بیشتر از ۲۰ سال قبل اولین بار نمک های مذاب و مایعات یونی توسط الکتروشیمیدانان ها برای استفاده در سیستم های قدرت به کار برده شدند. برخی از مایعات یونی بهترین نمونه برای دستگاه های الکتروشیمیایی مانند ذخیره کننده های قدرت، پیل های سوختی، سلول های فوتوولتایی و آب کاری الکتریکی بودند. این به دلیل پایداری بسیار بالای الکتروشیمیایی، رسانایی بالا و محدوده عملکرد دمایی وسیع است. نیاز به باتری هایی با قدرت بالا برای کاربردهای مختلف (پرتابل های الکترونیکی، ترموپیل های الکتریکی، گوشی تلفن همراه و ...) باعث جستجو برای یافتن محلول های الکترولیتی غیر آبی بیشتر شد. رقابت برای بدست آوردن باتری های قابل شارژ یون لیتیم باعث شناسایی الکترولیت های با قدرت رسانایی بالا شد که از لحاظ الکتروشیمیایی پایدار بوده و ظرفیت زیادی برای استفاده مجدد داشتند.

مایعات یونی به نظر می رسد که الکترولیت های خوبی برای باتری های قابل شارژ یون لیتیم می باشند. گستره وسیع پتانسیل الکتروشیمیایی آنها مانع احیاء یا اکسید شدن الکتروود می شود. این گستره برای مایعات یونی بیش از ۴/۵ ولت و برای الکترولیت های آبی ۱/۲ ولت است. علاوه بر این مایعات یونی پایداری حرارتی بیشتر، رسانایی بالاتر و حلالیت بیشتری نسبت به الکترولیت های معمول دارند. به عنوان مثال رسانایی آنها در باتری های لیتیم ۵ برابر بیشتر از مخلوط و نمک های لیتیم در حلال غیر آبی است.

## استخراج مایع-مایع (Liquid-Liquid Extraction)

یکی از روشهای که برای جداسازی استفاده می شود، استخراج مایع-مایع است. این روش در صنعت کاربرد زیادی دارد زیرا بسیار از منظر انرژی مناسب است. در این روش از دوفاز غیر قابل امتزاج یعنی فاز آلی و آبی استفاده می شود. اکثر حلال های مورد استفاده برای فاز آلی کلروفرم از دسته حلال های فرار می باشند. مایعات یونی آب گریز جایگزین مناسبی برای فاز آلی هستند.

مورد استفاده مایعات یونی عمدتاً در استخراج یون های فلزی ارزشمند مانند طلا، لانتانیدها و اکتینیدها یا یون های فلزی سمی آب آشامیدنی مانند جیوه و کادمیم می باشد. در جدول لیستی از مایعات یونی مورد استفاده در فرایند استخراج یون های فلزی آورده شده است.

جدول مایعات یونی مختلف با کاربری حلال در فرایند استخراج یونهای فلزی در صفحه بعد آورده شده است.



|                              | Substances                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | IL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Extractant/ligand/<br>metal chelator                                                                                          |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alkali metals                | Li <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Rb <sup>+</sup> , Cs <sup>+</sup><br>Na <sup>+</sup> , Cs <sup>+</sup><br>Cs <sup>+</sup><br>Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cs <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | [C <sub>n</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ] (n = 4–9)<br>[C <sub>n</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ] (n = 4, 6, 8)<br>[C <sub>n</sub> MIM][Tf <sub>2</sub> N] (n = 2, 3, 4, 6, 8)<br>[C <sub>n</sub> MIM][Tf <sub>2</sub> N] (n = 2, 4, 6, 8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DC18C6<br>18C6, DC18C6, Dtb18C6<br>BOBCalixC6<br>DC18C6, <i>N</i> -alkyl<br>aza-18-crown-6 ethers                             |
| Alkaline earth metals        | Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Sr <sup>2+</sup> , Ba <sup>2+</sup><br>Sr <sup>2+</sup><br>Sr <sup>2+</sup><br>Sr <sup>2+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | [C <sub>n</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ] (n = 4–9)<br>[C <sub>n</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ] (n = 4, 6, 8)<br>[R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> MeIM][PF <sub>6</sub> ], [R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> MeIM][Tf <sub>2</sub> N]<br>[C <sub>n</sub> MIM][Tf <sub>2</sub> N] (n = 2, 4, 6, 8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | DC18C6<br>18C6, DC18C6, Dtb18C6<br>DC18C6<br>DC18C6, <i>N</i> -alkyl<br>aza-18-crown-6 ethers                                 |
| Heavy and radioactive metals | Pb <sup>2+</sup><br><br>Cu <sup>2+</sup> , Ag <sup>+</sup> , Pb <sup>2+</sup> , Zn <sup>2+</sup> ,<br>Cd <sup>2+</sup> , Hg <sup>2+</sup><br>Cd <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> , Ni <sup>2+</sup> , Fe <sup>3+</sup> ,<br>Hg <sup>2+</sup><br>Ag <sup>+</sup><br><br>Cu <sup>2+</sup> , Cr <sup>6+</sup> , Zn <sup>2+</sup><br><br>Hg <sup>2+</sup> , Cd <sup>2+</sup><br>Lanthanides (Nd <sup>3+</sup> , La <sup>3+</sup> ,<br>Er <sup>3+</sup> , Ce <sup>3+</sup> , Sm <sup>3+</sup> , Eu <sup>2+</sup> ,<br>Gd <sup>3+</sup> , Ho <sup>3+</sup> )<br>Actinides (Th <sup>4+</sup> , U <sup>2+</sup> , Pu <sup>4+</sup> )<br>Al <sup>3+</sup> | [C <sub>n</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ] (n = 4–9)<br><br>[C <sub>4</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ]<br>[C <sub>4</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ], [C <sub>6</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ]<br>[C <sub>n</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ] (n = 4, 6, 8)<br>[C <sub>n</sub> MIM][BF <sub>4</sub> ] (n = 1, 3, 6, 8, 10)<br>[C <sub>n</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ] (n = 6, 10)<br>TSILs<br>[C <sub>4</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ]<br>[C <sub>4</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ], [C <sub>4</sub> MIM][NO <sub>3</sub> ],<br>[C <sub>4</sub> MIM][Tf <sub>2</sub> N], [C <sub>6</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ]<br>[C <sub>6</sub> MIM][PF <sub>6</sub> ] | DC18C6<br><br>Dithizone<br>PAN, TAN<br>Calyx[4]arene-bearing<br>pyridine<br>None<br>None<br>CMPO<br>Dtb18C6, CMPO, TBP<br>n/a |

Note: C<sub>n</sub>MIM = 1-alkyl-3-methylimidazolium; DC18C6 = dicyclohexano-18-crown-6; 18C6 = 18-crown-6; Dtb18C6 = 4,4'-(5')-di-(*tert*-butylcyclohexano)-18-crown-6; BOBCalixC6 = calix[4]arene-bis(*tert*-octylbenzo-crown-6); Tf<sub>2</sub>N = bis[(trifluoromethyl)sulfonyl]amide; R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>MeIM = 1-R<sub>1</sub>-2-R<sub>2</sub>-3-methylimidazolium (R<sub>1</sub> = Bu, Et, or Pr; R<sub>2</sub> = H, or Me); PAN = 1-(2-pyridylazo)-2-naphthol; TAN = 1-(2-thiazolylazo)-2-naphthol; CMPO = octyl(phenyl)-*N,N*-diisobutylcarbamoylmethyl phosphine oxide; TBP = tri-*n*-butylphosphate.

### ۳-۴-۶ سنتز نانوذرات در مایعات یونی

مایعات یونی ترکیباتی هستند که در چند سال اخیر انقلابی در مرکز تحقیقاتی و صنایع شیمیایی به پا کرده اند. این ترکیبات جزء مواد شیمیایی سبز هستند که در تهیه نانو ذرات به عنوان محیط واکنش، تثبیت کننده (Stabilizer)، واکنشگر کاهنده و ... استفاده می شوند. مایعات یونی این قابلیت را دارا می باشند که بتوانند تمام این ویژگی ها را به طور همزمان داشته باشند. استفاده از مایعات یونی به عنوان محیط واکنش برای تهیه نانوذرات معدنی تاکنون به طور عمده به خاطر قطبیت بالای مایعات یونی بوده است. ایجاد پایداری فضایی و الکتروستاتیک برای نانو ذرات و انتقال فاز مناسب نانو ذرات از آب به حلال های غیر قابل امتزاج با استفاده از ساختارهای از پیش طراحی شده مایعات یونی (به عنوان الگو برای تهیه نانو مواد متخلخل) مزیت استفاده از این محیط واکنش می باشد.

تهیه مواد در مقیاس نانو برای مدت طولانی مورد توجه شیمیدانان علم مواد و مهندسين این علم قرار گرفته است. هنگامی که یک ماده در مقیاس نانو تهیه می شود خواص فیزیکی آن تغییر می کند. این خواص وابسته به اندازه نانو ساختارهای مختلف فوق العاده ارزشمند است. در سال های اخیر مایعات یونی به عنوان محیط مناسب برای تهیه نانو ذرات شناخته شده اند. اگرچه تهیه نانوذرات در مایعات یونی هنوز در مرحله ابتدایی است ولی نتایج بسیار خوبی با استفاده از این ترکیبات به دست آمده است که حاکی از استفاده از این ترکیبات برای تهیه نانوذرات می باشد.

مایعات یونی دارای خواص منحصر به فردی می باشند که آنها را جهت استفاده به عنوان محیط واکنش برای سنتز نانوذرات مناسب کرده است. کشش سطحی پایین به عنوان خصوصیت بسیاری از مایعات یونی سبب می شود تا سرعت هسته زایی افزایش یافته که این باعث ایجاد ذرات با اندازه کوچکتر می شود. همچنین مایعات یونی می توانند هم به عنوان گونه الکترونی و هم تثبیت کننده فضایی، رشد نانو ذرات را به تنهایی کاهش دهند.

سه روش معروف سنتزی نانوذرات توسط مایع یونی در زیر آمده اند که از خواص منحصر به فرد این حلال (در مقایسه با حلال های فرار) در این روش ها بهره گرفته شده است. روش اول سنتز مستقیم با استفاده از ریزموج (Microwave Assisted Synthesis) می باشد. خصوصیت یونی و قطبیت بالای مایعات یونی دلیل استفاده از این ترکیبات به عنوان محیط واکنش ریزموج می باشد (قطبیت محیط واکنش جذب انرژی ریزموج را باعث می شود). روش دوم، ترسیب بخار فیزیکی (Physical Vapour Deposition) PVD تحت شرایط خلاء بالاست. به علت اینکه مایعات یونی دارای فشار بخار پایین هستند از این ترکیبات به عنوان محیط واکنش در روش اخیر استفاده می شود. روش سوم سونوشیمی (Sonochemistry) است که یک راه قدرتمند را برای تهیه نانوذرات اکسیدی با استفاده از مایعات یونی فراهم آورده است.

#### مزایای استفاده از مایعات یونی در سنتز نانو ذرات

\* می توان مایعات یونی را به گونه ای طراحی کرد که نمک های معدنی (به عنوان پیش ماده برای سنتز نانو ذرات) را به راحتی در خود حل کنند. \* مایعات یونی را می توان به گونه ای انتخاب کرد که سنتز معدنی با مواد اولیه قطبی/یونی بدون آب (به عنوان یک حلال قطبی) قابل انجام باشد. سنتز در غیاب آب می تواند از تشکیل مواد جانبی نظیر هیدروکسیدها و یا اکسیدهای آبی جلوگیری کند. \* مایعات یونی کشش سطحی پایین دارند که باعث افزایش سرعت تشکیل هسته ها می شود. این امر سبب ایجاد نانوذرات با اندازه کوچک می شود. \* مایعات یونی به خاطر وجود کاتیون و آنیون می توانند یک پوسته الکتروستاتیک در اطراف نانوذرات تشکیل دهند که باعث جلوگیری از انباشتگی نانوذرات می شود. به علاوه نانوذرات با پیوند کئوردینانسی (Coordination Bonding) از طریق کاتیون یا آنیون (پیوند یونی یا کوآلانس) پایدار می شوند. کاتیون یا آنیون با زنجیر آلکیل طولانی باعث پایداری نانوذرات در محلول می شود. \* پراکندگی نیروی کشش سطحی اجزاء موجب افزایش تفاوت هایی بین انرژی سطحی در جهات مختلف بلور می شود. از آنجا که مایعات یونی کشش سطحی پایینی دارند، کنترل مورفولوژی نانوذرات در محیط مایع یونی تضمین می شود. \* مایعات یونی ممکن به صورت گسترده در حالت مایع پیوند هیدروژنی تشکیل دهند. در این موارد مایعات یونی به عنوان حلال های ابرمولکولی (Supramolecular) شناخته می شوند. مایعات یونی می توانند در سنتز نانوذرات با کنترل مورفولوژی استفاده شوند. \* با تغییر کاتیون و آنیون موجود در مایع یونی می توان خواص یا خاصیت های آن را تغییر داد. خواصی همچون آب گریز یا آب دوست بودن مایعات یونی، پیوند هیدروژنی، حلالیت گازها در این مایعات از این دسته است. \* مایعات یونی واکنشگرهای فعالی هستند. برای مثال مایع یونی دارای گروه هیدروکسیل همزمان به عنوان عامل کاهنده، حلال و پایدار کننده نانوذرات استفاده می شوند. \* با توجه به نوع مایع مورد استفاده به عنوان محیط واکنش برای سنتز، نانو مواد سنتز شده میتواند محلول در آب یا غیر محلول باشند. لذا می توان با تغییر خصوصیات مایع یونی، خصوصیات آب دوستی یا آب گریزی را به نانوذرات سنتز شده القا نمود. \* فشار بخار پایین و غیر قابل اشتعال بودن این ترکیبات باعث شده که به راحتی بتوان واکنش را در دمای بالا و تحت خلاء انجام داد. \* مایعات یونی حلال های سبز (Green Solvents) هستند. این ترکیبات غیر فرار، غیر سمی و غیر خورنده هستند. استفاده از حلال کمکی و مواد جدا کننده در محیط مایعات یونی غیر ضروری است و می توان مایعات یونی را طراحی کرد که تمام این قابلیت ها را همزمان داشته باشد.

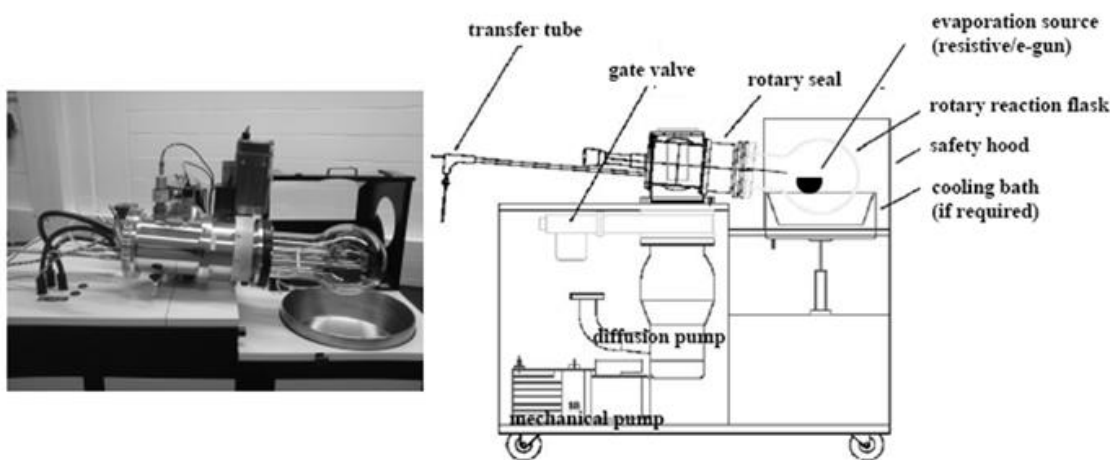
#### استفاده از مایع یونی در سنتز نانو ذرات

استفاده از مایعات یونی به عنوان محیط واکنش برای تهیه نانوذرات معدنی تاکنون به طور عمده به دلیل خصوصیات منحصر به فرد زیر بوده است: بار ذاتی بالا، قطبیت بالای مایعات یونی برای ایجاد پایداری فضایی و الکتروستاتیک برای نانو ذرات، انتقال فاز مناسب نانو ذرات از آب به حلال های غیر قابل امتزاج با استفاده از ساختارهای از پیش طراحی شده و همچنین قابلیت مایعات یونی به عنوان الگو برای تهیه نانو مواد متخلخل.

نانو ذرات فلزی مانند ایریدیوم (Ir)، رودیوم (Rh)، پالادیم (Pd)، پلاتین (Pt)، و نانوذرات طلا (Au) از طریق روش کاهشی استاندارد، که در آن از مایع یونی به عنوان حلال کمکی و تثبیت کننده استفاده می‌شود، تهیه شدند. همچنین نانو ذرات آلایژی از طریق تخریب گرمایی (Thermolysis) در مایعات یونی تهیه می‌شوند. با این حال در اکثر موارد از مایعات یونی به عنوان حلال کمکی استفاده می‌شود. در این حالت تغییرات مشخصی در خواص حلال در مقایسه با حلال تنها (مخلوط نشده) مشاهده می‌شود. همچنین استفاده از مایعات یونی در روند سنتز باعث می‌شود تا تعداد پارامترهای موثر بر واکنش کاهش یابد و باعث قابل فهم تر شدن مکانیسم واکنش می‌گردد. این اجازه می‌دهد که پارامترهای واکنش به خوبی تنظیم شوند و از آنجا که واکنش عاری از هرگونه محصول جانبی می‌شود، به سمت واکنش‌های سبز پیش می‌رود.

روش‌های استفاده از مایع یونی برای تهیه نانو ذرات

سنتز نانوذرات از طریق رسوب بخار فیزیکی: مایعات یونی فشار بخار پایین دارند که این باعث شده بتوان از آنها تحت شرایط خلاء و دمای بالا استفاده کرد. به همین خاطر می‌توان از روش رسوب بخار فیزیکی برای تهیه نانو ذرات با استفاده از مایعات یونی استفاده کرد. دستگاه آزمایشگاهی استفاده شده در این روش دستگاه تبخیر تجاری (Torrova TVP ۸۰۰) می‌باشد. این دستگاه شامل یک ظرف دوار (Rotary Seal) است که منبع بخار کننده در آن سوار شده است (شکل ۱). محفظه واکنش به پمپ خلا متصل بوده (پمپ روغن چرخشی همراه پمپ انتشار روغن) و تحت خلاء بالا قرار می‌گیرد. این سبب می‌شود که مایع یونی در ظرف واکنش در حال چرخش ایجاد یک فیلم مایع بر روی دیواره داخل ظرف کند. سپس خلاء قطع شده و یک فلز یا نمک فلزی از طریق تبخیر با حرارت مقاومتی از یک ظرف تنگستن یا مولیبدن و یا از طریق تفنگ الکترونی در داخل مایع یونی منتشر می‌شود. روش حرارت مقاومتی برای تبخیر در دمای ۲۰۰-۲۵۰ درجه سانتیگراد استفاده می‌شود، در حالی که پرتو الکترونی برای محدوده ۲۵۰۰-۱۰۰۰ مناسب می‌باشد.

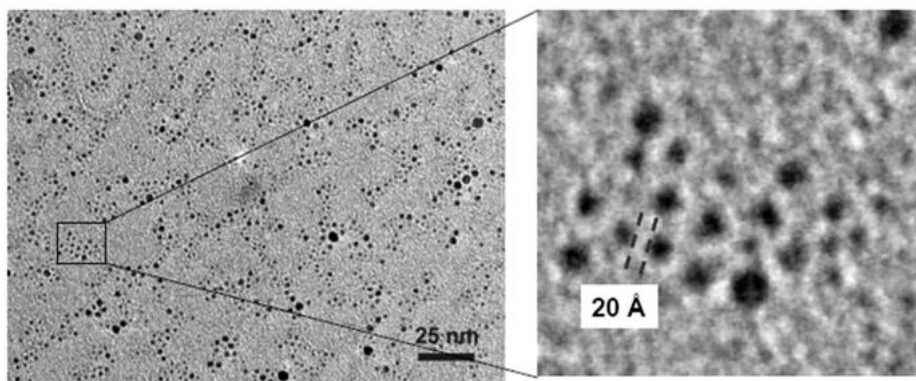


دستگاه آزمایشگاهی برای رسوب بخار فیزیکی از واکنش دهنده در مایع یونی

تفنگ الکترونی بر روی مرکز نمونه متمرکز می‌شود و تنها بخشی از نمونه ذوب می‌شود و سپس تبخیر می‌گردد. این روش برای تبخیر در مقیاس بالا ( $\text{Kg h}^{-1}$ ) از هالیدهای فلزی، کاربیدها، اکسیدها فلزی و الایژها استفاده شود. در این دستگاه همچنین یک ترازوی کریستالی کوارتزی تعبیه شده است که برای نظارت بر پیشرفت تبخیر تعبیه شده است. وقتی مایع یونی در مقدار زیاد در این روش استفاده شود، نانو ذرات تشکیل شده خیلی سریعتر با مایعات یونی واکنش می‌دهند تا با همدیگر و این سبب جلوگیری از تشکیل ذرات حجیم تر می‌شود. در واقع مایعات یونی با مسدود کردن رشد و با تشکیل فیلم از طریق چرخش فلاسک از تشکیل ذرات درشت‌تر جلوگیری می‌کنند.

در شکل زیر تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) ذرات مس در مایع یونی ۱-بوتیل-۳-متیل-ایمیدازلیوم هگزاfluorofosفات به عنوان یک نتیجه متداول از فرآیند تبخیر فلز می‌باشد. این ذرات توسط تبخیر مس تحت تعادل

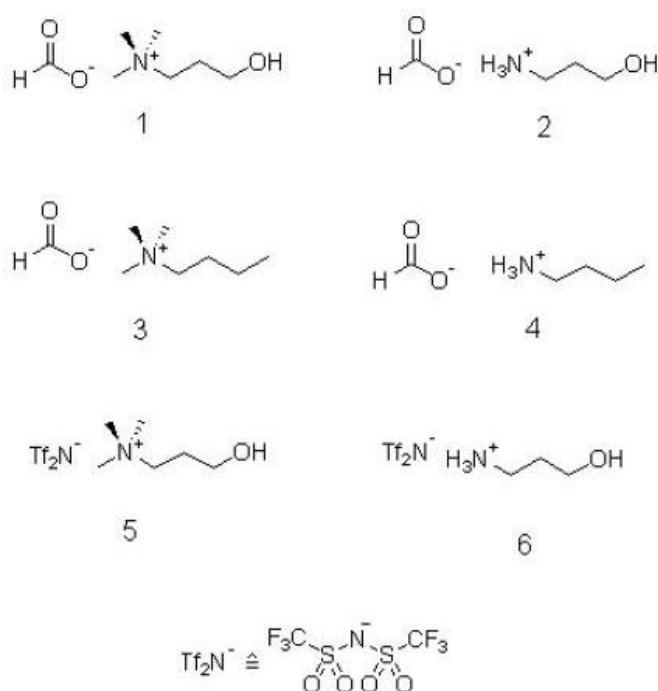
ترمودینامیکی در حلال بالا در مایع یونی تهیه شدند. اندازه ذرات تهیه شده با این روش ۳ نانومتر و ذرات به صورت تک پخش و منظم گزارش شده اند. این نشان دهنده این است که مایعات یونی مانند محافظی نانو ذرات را در بر می گیرد که منجر به تولید نانو ذرات تک پخش می شود.



TEM - ذرات مس در مایع یونی ۱-بوتیل-۳-متیل ایمیدازلیوم هگرافلوروفسفات

روش تبخیر بخار فیزیکی PVD با استفاده از مایعات یونی یک روش مفید و کارآمد برای سنتز نانو ذرات فلزی در مقایسه با سنتز آنها در محلول و حلال های فرار می باشد. در مرحله اول عوامل پایدار کننده به غیر از مایع یونی نیاز نیست و دوم اینکه هیچ واکنش اضافی مانند عوامل کاهنده در محلول وجود ندارد.

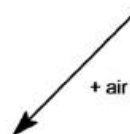
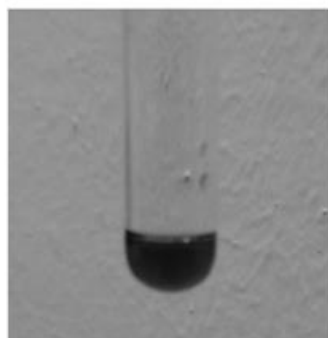
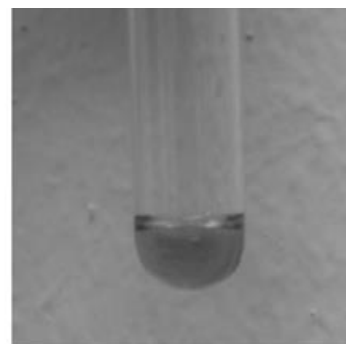
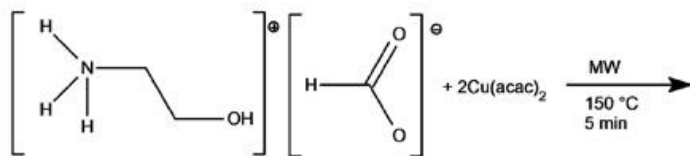
سنتز نانو ذرات از طریق ریز موج: مایعات یونی به علت خصلت یونی بالا قادر به جذب امواج ریز موج (Microwave) هستند و همین امر باعث افزایش تشکیل نانو ذرات تحت شرایط ریز موج می شود. تابش موثر ریز موج باعث کاهش زمان واکنش در حد ثانیه تا دقیقه می شود. همین مزیت باعث می شود از مایعات یونی به عنوان حلال متداول برای تهیه نانو ذرات تحت شرایط ریز موج استفاده شود. اندازه ذرات را می توان با کنترل دما، غلظت واکنش دهنده ها و مایع یونی کنترل کرد. در شرایط ریز موج نمونه به صورت همگن گرما داده می شود که این باعث می گردد تا ذرات به صورت یکنواخت رشد کنند. مایعات یونی می توانند به عنوان عامل کاهنده یون فلز نیز طراحی شوند. برای تهیه نانو ساختارهای فلزی مایعات یونی بر پایه کاتیون کولین سنتز شده اند. این مشتقات در ترکیب با متانوات یا بیس (تری فلورومتان) سولفونیل آمیدها به عنوان آنیون همراه در این مایعات یونی می باشند.



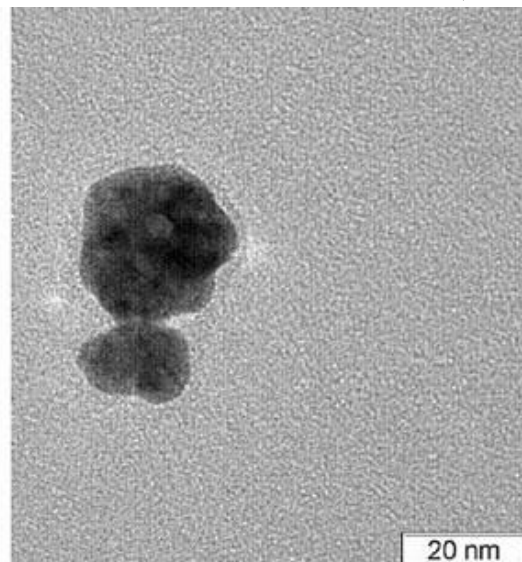
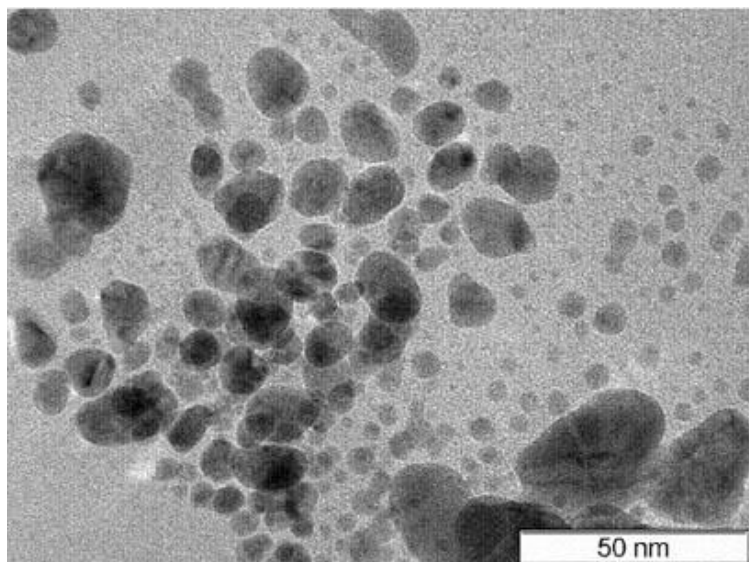
مایعات یونی به عنوان عامل کاهنده استفاده شده برای تهیه نانو ذرات فلزی



هیدروکسی اتیل آمونیوم متانوات عامل کاهنده قوی می باشد که قادر است تا کاتیون مس را کاهش دهد. شکل بعد نتایج حاصل از گرما دادن محلول مس (II) پنتان-۲،۴ دی آن در حضور مایع یونی ۲-هیدروکسی اتیل-آمونیم متانوات برای ۵ دقیقه در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد تحت شرایط ریز موج را نشان می دهد. کلوئیدهای مس تشکیل شده خیلی سریع در مجاورت هوا اکسید می شوند.



سنتز محلول کلوئیدی مس از محلول مس (II) پنتان-۲،۴ دی آنات و ۲-هیدروکسی اتیل آمونیوم متانوات تحت تابش ریز موج همین روش برای تهیه نانو ذرات نقره و طلا استفاده شد. در این روش از مایع یونی ۲-هیدروکسی -N,N,N-تری متیل آمونیوم بیس {تری فلورو متیل} سولفونیل { آمید به عنوان کاهنده نمک نیترات نقره و نمک طلا (II) استفاده شد.

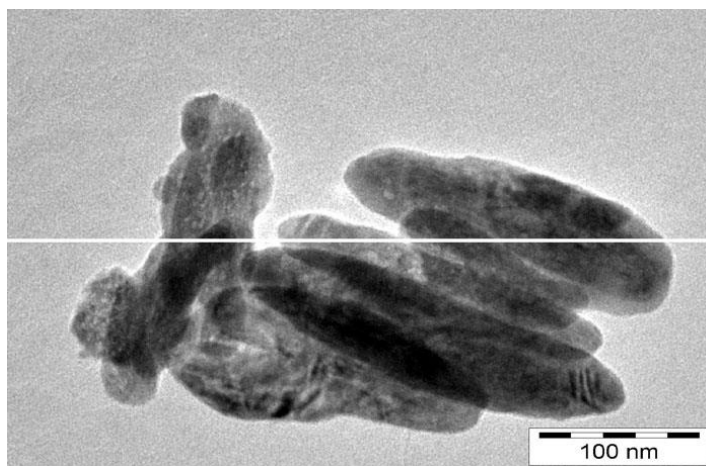


ذرات نقره (چپ) و طلا (راست) سنتز شده توسط ریز موج در حضور مایع یونی ۲-هیدروکسی -N,N,N-تری متیل آمونیوم بیس {تری فلورو متیل} سولفونیل { آمید سنتز نانو ذرات از طریق امواج فراصوت

روش فراصوت می تواند جایگزینی برای روش های ذکر شده ی قبلی باشد. این روش برای تهیه تعداد زیادی از مواد مانند نانو ذرات فلزی، اکسیدها، سولفیدها و کاربیدها استفاده می شود. امروزه به طور گسترده از مایعات یونی به عنوان محیط واکنش در این روش استفاده شده است. در این روش از خاصیت ویسکوزیته قابل تنظیم مایع یونی استفاده می شود .



نانوذرات لانتانید (III) اکسید به راحتی تحت تابش فراصوت در حضور مایع یونی ۲-هیدروکسی N,N,N-تری متیل آمونیوم بیس {(تری فلورو متیل) سولفونیل} آمید تهیه شدند که قطر ذرات ۴۰ نانومتر و طول آنها ۲۰۰-۸۰۰ نانومتر می باشد (شکل زیر).



شکل ۶-TEM-نانوذرات Tb<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

#### ۴-۴-۶ نانوذرات اصلاح شده با مایعات یونی و کاربرد آنها

ذرات با اندازه نانو، مواد امید بخشی در بسیاری از کارایی های مختلف هستند. اصلاح سطح نانو مواد یک تکنولوژی مهم برای توسعه این کارایی ها می باشد. در سال های اخیر اصلاح مواد با مایعات یونی (Ionic Liquids) از طریق قرار دادن آنها بر روی سطح مواد سیلیکا و پلیمرها و یا با استفاده از سطوح جامد دیگری صورت گرفته است. در این مقاله روش انجام اصلاح سطوح با مایعات یونی از طریق اتصالات کوالانسی، جذب فیزیکی، پلیمریزاسیون و یا روش سل-ژل مرور خواهد شد. همچنین کاربرد این سطوح اصلاح شده در زمینه های مختلف شیمی بررسی شده است.

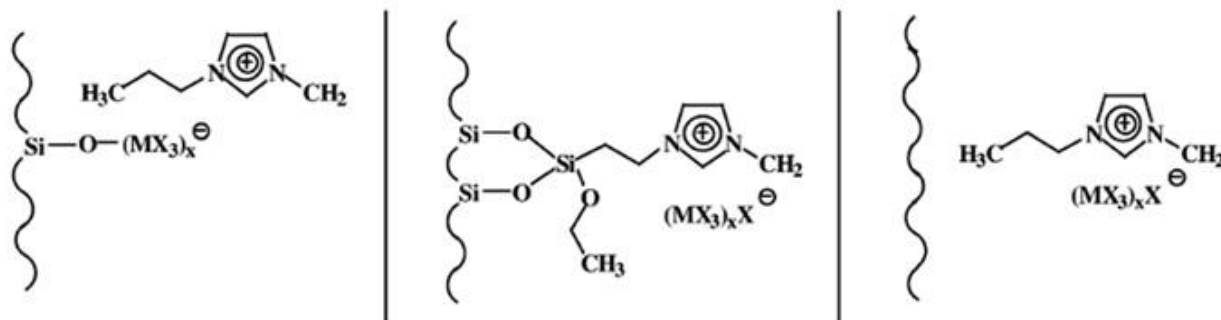
سطوح اصلاح شده با مایعات یونی در زمینه های مختلف شیمی مانند شیمی آلی، معدنی، الکتروشیمی و شیمی تجزیه کاربرد دارند. مایعات یونی با قطبیت زیادی که دارند محیط های مناسبی برای نگهداری (Immobilization) گونه های کاتالستی همچون کمپلکس های فلزی می باشند. کاربرد این مواد در شیمی تجزیه بیشتر در استخراج (استخراج مایع-مایع، استخراج میکروفاز-مایع، استخراج میکروفاز-جامد) و جداسازی (کروماتوگرافی مایع، الکتروفورز موئن) می باشد.

در سال های اخیر اصلاح مواد با مایعات یونی از طریق قرار دادن آنها بر روی سطح مواد سیلیکا و پلیمرها و یا توسط سطوح جامد دیگری صورت گرفته است. اصلاح سیلیکا و زئولیت یا آلومینا با مایعات یونی دارای مزیت های زیادی است. قدرت اسیدی این سطوح به آسانی قابل تنظیم می باشند. همچنین با تغییر اندازه زنجیره جانبی کاتیون می توان خواص آب گریز و آب دوست بودن این سطوح را نیز تغییر داد. اصلاح سطح با مایعات یونی با روش های اتصالات کوالانسی، جذب فیزیکی، پلیمریزاسیون و یا سل-ژل انجام می گیرد. وقتی که به عنوان کاتالیست از این مواد استفاده می شود، اصلاح سطح باعث افزایش انتخاب پذیری و واکنش پذیری می گردد (برای اطلاعات بیشتر می توانید به مقاله نانو کاتالیست ها مراجعه بفرمایید). در سال های اخیر اصلاح سطح نانوسیلیکا از طریق پیوند کوالانسی با مایعات یونی صورت گرفته است. هرچند قرار دادن مایعات یونی بر سطح باعث می شود که برخی از خواص این ترکیبات همچون گستره مایع بودن آنها (Liquid Range) تغییر کند، ولی خواص منحصر به فرد مایعات یونی همچون قطبیت و فشار بخار بسیار پایین با قرارگیری بر سطح حفظ می شود.

روشهای اصلاح سطح توسط مایع یونی

اصلاح سطح با مایعات یونی می تواند از طرق مختلف انجام گیرد که با توجه به برهمکنش های بین مایع یونی و سطح دسته بندی می شوند. در شکل این دسته بندی نشان داده شده است. مایع یونی می تواند از طریق پیوند کوالانسی بین گروه

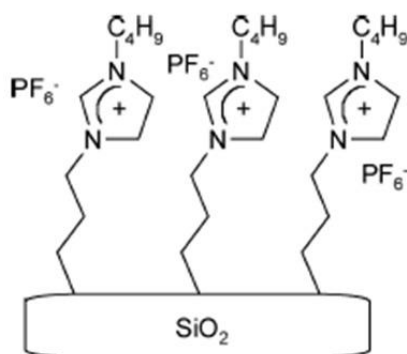
سیلانول (Si-OH) سطح و آنیون و یا کاتیون از مایع یونی صورت پذیرد. همچنین مایع یونی بدون پیوند کوالانسی به شکل فاز مایع بر سطح قرار داده شده (Supported Liquid Phase- SLPs) مورد استفاده قرار می گیرد.



اصلاح مایع یونی به طریق آنیون، کاتیون یا فاز مایع بر سطح قرار داده شده

اتصال کوالانسی

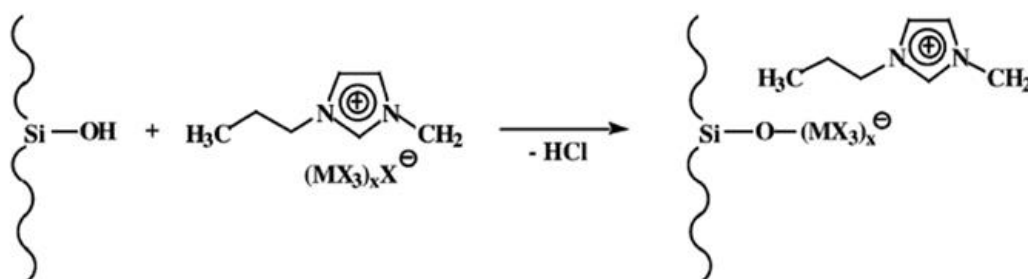
در این روش اصلاح سطح، مایع یونی توسط پیوند کوالانسی با سطح اتصال برقرار کرده و بر آن قرار می گیرد. در شکل ۲ قرار گرفتن ایمیدازول بر سطح از طریق پیوند کوالانسی نشان داده شده است.



اصلاح سطح سیلیکا با استفاده از اتصال کوالانسی با ایمیدازول

اصلاح سطح با اتصال آنیون

یک روش آسان برای اصلاح سطح با یک مایع یونی به روش Incipient Wetness معروف است. در این روش اتصال مایع یونی به سطح جامد از طریق آنیون آن صورت می گیرد. مایع یونی به حدی به فاز جامد افزوده می شود که ترکیب حالت پودری و خشک خود را از دست بدهد. شکل زیر ژئولیت اصلاح شده با مایع یونی را توسط این روش نشان می دهد. در این روش مایع یونی از طریق پیوند یونی با سطح اتصال برقرار می کند.

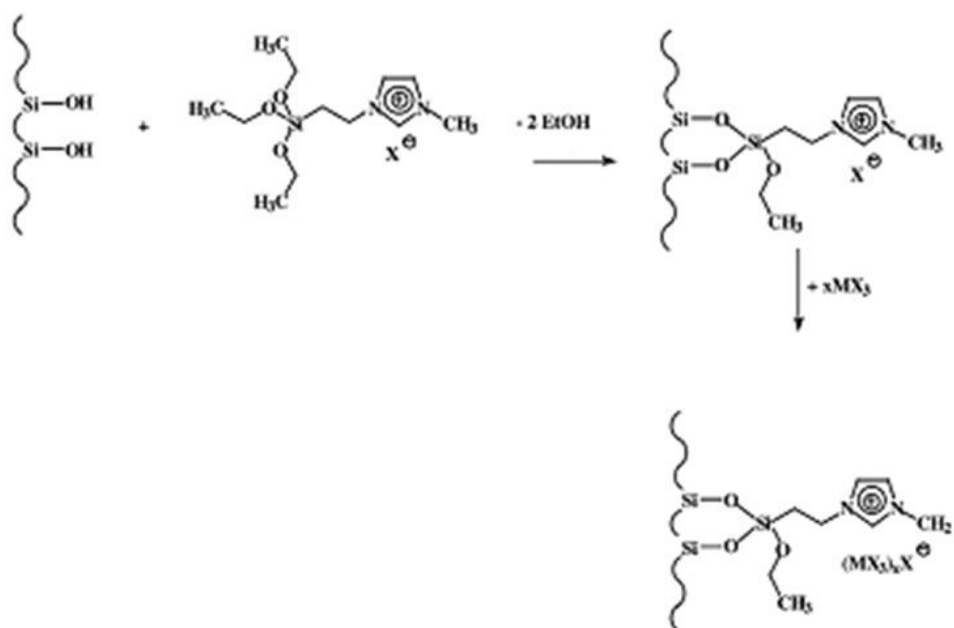


اصلاح مایع یونی به طریق آنیون

اصلاح سطح با اتصال کاتیون (Grafting)

همانطور که قبلاً ذکر شد، اصلاح مایعات یونی از طریق پیوند کوالانسی بین آنیون مایع و گروه سیلانول (Si-OH) بر روی سطح انجام می گیرد. معایب این روش این می باشد که خاصیت اسیدی مایع یونی افزایش می یابد. برای رفع این مشکل

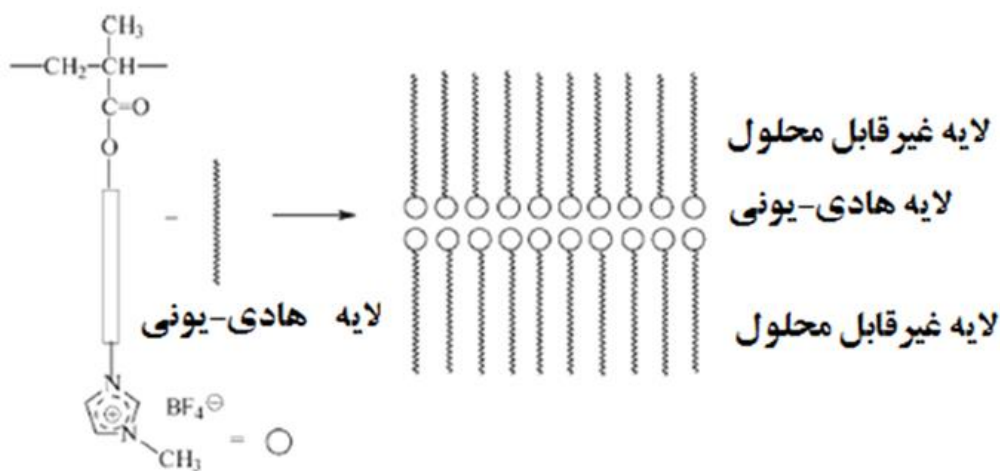
به جای افزایش مایع یونی به سطح سیلیکا، هالیدهای آلی شامل کاتیون در مایع یونی بر روی سطح قرار می گیرند و در مرحله بعد هالیدهای فلزی اضافه می گردد. در این روش در واقع مایع یونی را روی سطح با تعویض آنیون همراه ایجاد می کنیم .



اصلاح از طریق کاتیون (روش پیوند)

#### پلیمریزاسیون

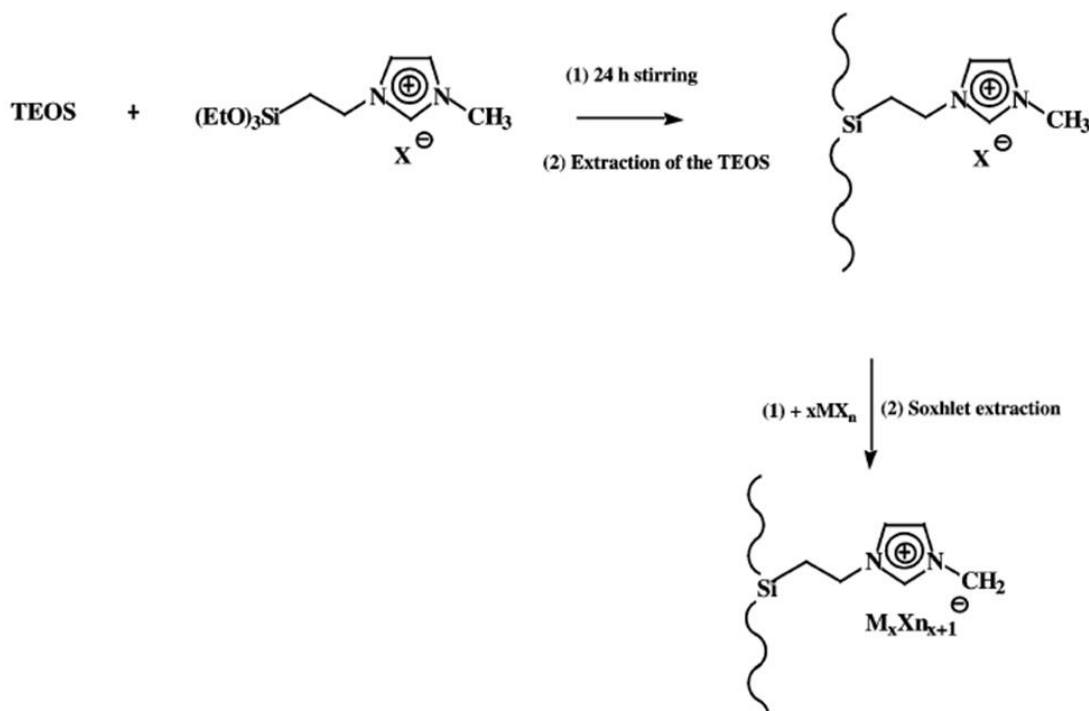
در این روش مایع یونی از طریق پیوند کوالانسی بر روی سطح پلیمر قرار گرفته است. مایع یونی قرار گرفته شده بر روی پلیمر از طریق گروه پلیمری (معمولا توسط یک متصل کننده) به ایمیدازول و یا آنیون مایع یونی متصل می شود. معمولا با اتصال پلیمر به مایع یونی هدایت پلیمر افزایش می یابد. در شکل زیر اصلاح سطح پلیمر با استفاده از مایع یونی ایمیدازولیوم نشان داده شده است که باعث افزایش هدایت پلیمر شده است.



اصلاح سطح پلیمر با مایع یونی

#### روش سل-ژل

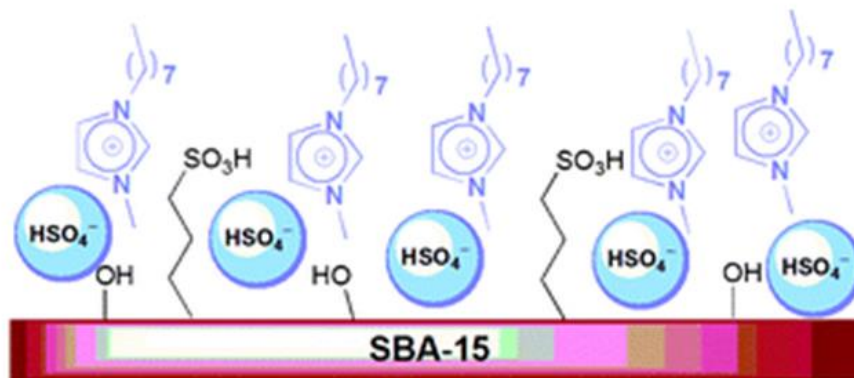
در این روش سطح اصلاح شده با مایع از طریق روش سل-ژل تهیه می شود. ۱-(تری اتوکسی سایلایل پروپیل)-۳-متیل ایمیدازولیوم کلرید به مخلوطی از منبع سیلیکا و ماده متخلخل از سیلیکا تشکیل می شود. سپس با افزایش آلومینیوم کلرید کمپلکس یونی ایجاد می شود.



اصلاح سطح توسط مایع یونی از طریق سل-ژل

جذب فیزیکی

در این روش مایع یونی از طریق پیوندهای ضعیف وان دروالس بر روی سطح قرار می گیرد و در این مورد اتصال کووالانسی خاصی مطرح نیست. برای مثال شکل زیر سطح نانوذره SBA-15 اصلاح شده توسط مایع یونی از طریق جذب فیزیکی را نشان می دهد.



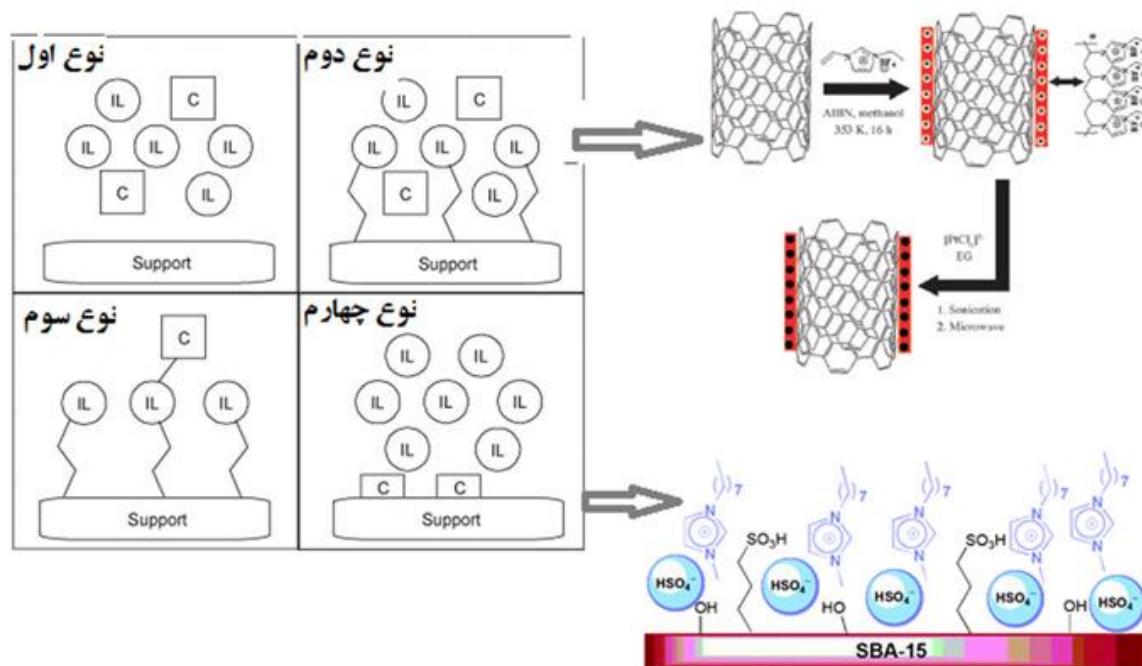
جذب فیزیکی مایع یونی در سطح نانو ذرات

روش های القاح کاتالیستهای مولکولی در فاز مایع یونی قرار گرفته بر سطح

مزیت مایعات یونی اصلاح شده بر سطح نسبت به مایع یونی خالص این است که به راحتی قابل بازیافت (Recovery) می باشند. کاتالیست، مایع یونی و فاز جامد به روش های مختلفی می توانند با هم ترکیب شوند. در شکل بعد ساختار (SILP=Supported Ionic Liquid Phase) نشان داده شده است.

آ) در نوع اول، اصلاح سطح فاز جامد با مخلوط کاتالیست و مایع یونی از طریق پیوندهای نسبتاً ضعیف واندروالسی می باشد. در این حالت کاتالیست به صورت همگن (Homogeneous) عمل می کند. ب) در نوع دوم مایع یونی به طور مستقیم به فاز جامد متصل شده و به صورت تک لایه (Monolayer) بر روی سطح قرار میگیرد. این نوع سطوح از طریق روش پیوند کووالانسی سل-ژل تهیه می شوند و کاتالیست بر روی این سطح کپسوله میشود. در شکل اصلاح سطح نانو لوله کربنی با

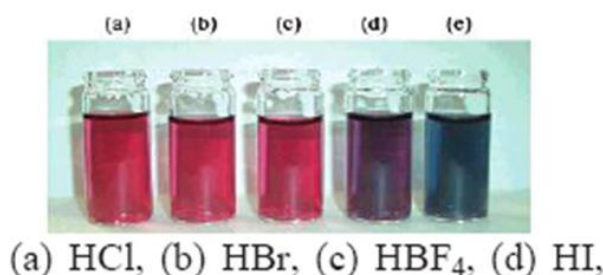
مایع یونی نشان داده شده است و سپس کاتالیست پلاتین بروی سطح پخش میشود. (ج) در نوع سوم، مایع یونی از طریق پیوند کوالانسی بروی سطح جامد قرار گرفته و کاتالیست نیز از طریق پیوند کوالانسی به مایع یونی متصل می شود. (د) در نوع چهارم، کاتالیست بروی سطح از طریق پیوند کوالانسی قرار می گیرد و سپس مایع یونی بروی این سطح از طریق پیوند ضعیف واندروالسی قرار داده می شود. در شکل پخش شدن مایع یونی ایمیدازولیوم روی سطح نانوذره SBA-15 که کاتالیست بروی سطح آن قرار دارد نشان داده شده است.



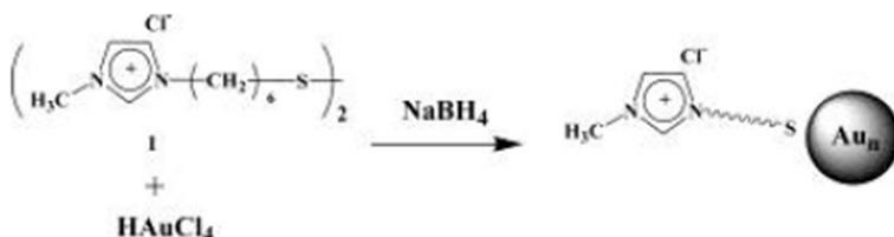
انواع مختلف کاتالیت/مایع یونی/فاز جامد

کاربردهای سطوح اصلاح شده با مایع یونی: استفاده به عنوان حسگر:

خواص آب دوستی و آب گریزی سطح با تغییر آنیون در مایع یونی تغییر می کند. در گزارشی نانوذرات اصلاح شده با مایع یونی بر پایه کاتیون ایمیدازولیوم تهیه شد. سطح نانو ذره طلا اصلاح شده با مایع یونی در محلول آبی به عنوان حسگر رنگ سنجی برای گونه های آنیونی مختلف به کار رفت. این حسگر از طریق مکانیسم تغییر آنیون (Anion Exchange) مربوط به گونه مایع یونی عمل می کند. در شکل بعد تغییر رنگ این حسگر در حضور آنیون های کلرید ( $\text{Cl}^-$ )، برمید ( $\text{Br}^-$ )، یدید ( $\text{I}^-$ ) و تترافلوروبورات ( $\text{BF}_4^-$ ) نشان داده شده است.



(a) HCl, (b) HBr, (c) HBF<sub>4</sub>, (d) HI,

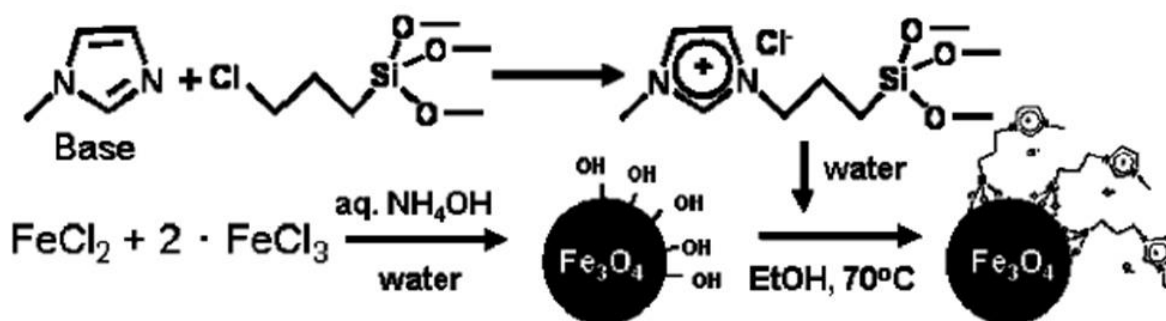


حسگر نوری برای آنیون سطح نانو ذره طلا اصلاح شده با مایع یونی



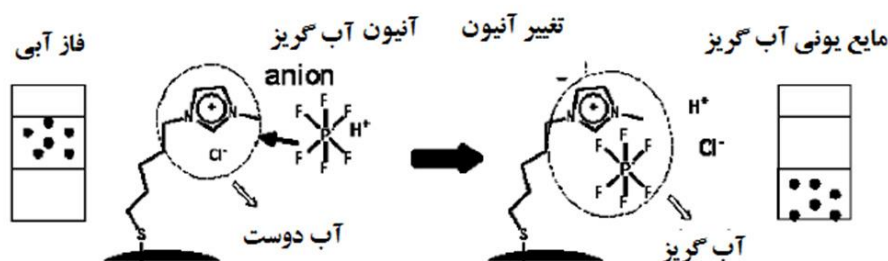
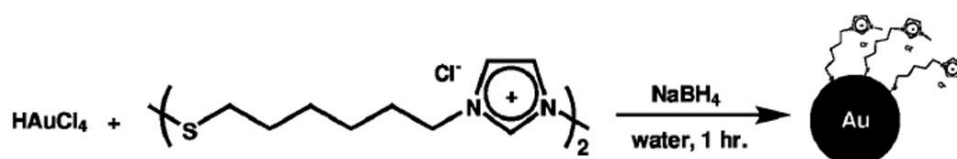
## کاربرد در پزشکی

نانوذرات معدنی اکسید آهن اصلاح شده با N-متیل ایمیدازولیوم کلرید طبق روش نشان داده در شکل زیر تهیه شدند و خواص زیست-دارویی آن‌ها بررسی شد. این مواد در بدن و در محیط آزمایشگاه سمیت کمی نشان می‌دهند. محلول آبی از این نانوذرات معدنی اصلاح شده، سیگنال قوی در تصویر برداری رزونانس مغناطیسی (MRI) در مقایسه با محصولات تجاری نشان می‌دهد. علاوه بر این با مولکول‌های زیستی مانند DNA نیز برهمکنش می‌کند.



N-متیل ایمیدازولیوم کلرید، اصلاح بر روی سطح نانوذرات اکسید آهن

همچنین نانوذرات طلا اصلاح شده با متیل ایمیدازولیوم کلرید همین رفتار را نشان می‌دهد. تغییر خواص فیزیکی و شیمیایی برای کاربرد های زیست-دارویی حائز اهمیت می‌باشد. ویژگی‌های آب دوستی یا آب گریزی نسبت به اینکه آنیون همراه مایع یونی آب دوست و یا آب گریز باشد تغییر می‌کند. در شکل زیر با تغییر آنیون مایع یونی باعث ایجاد مایع یونی با خواص متفاوت می‌شود.



تغییر آب گریزی نانوذرات از طریق تغییر آنیون

کاربرد در شیمی تجزیه: این مواد در شیمی تجزیه بیشتر در استخراج (استخراج مایع-مایع، استخراج میکروفاز مایع، استخراج میکروفاز جامد) و جداسازی (کروماتوگرافی مایع، الکتروفورز موئین) می‌باشد.

سطوح اصلاح شده با مایع یونی با تغییر کاتیون و آنیون ها در جداسازی به عنوان فاز ساکن (Stationary Phase) با قطبیت کم برای ترکیبات غیرقطبی و در رفتار متضاد (با ساختار قطبی) برای ترکیبات که پروتون دهنده قوی هستند استفاده می‌شود. این رفتار به مکانیسم جداسازی که شامل برهمکنش های الکتروستاتیک، آب گریز و  $\pi$  است بستگی دارد.

ویژگی های منحصربه فرد مانند رفتار دو گانه، پایداری حرارتی و طراحی سطوح با مایعات یونی دارای خواص مختلف باعث شده است که برای گستره وسیعی از گونه های تجزیه ای (Analyte) استفاده شوند. به همین دلیل این مواد به عنوان فاز

ساکن در کروماتوگرافی گازی (Gas Chromatography)، کروماتوگرافی مایع (Liquid Chromatography) و الکتروفورز موئینه (Capillary Electrophoresis) استفاده می شود و به عنوان جاذب در استخراج فاز جامد و میکرواستخراج فاز جامد (Solid Phase Microextraction) استفاده می شود. همچنین به عنوان افزودنی به فاز متحرک در کروماتوگرافی مایع استفاده می شود.

معمولاً از کاتیون ایمیدازولیوم برای اصلاح سطح به خاطر خواص عالی اش در استخراج و جداسازی در حالت مایع استفاده می شود. به علاوه آروماتیک بودن حلقه باعث می شود که سطح برهمکنش  $\pi-\pi$  با گونه تجزیه ای داشته باشد. به همین خاطر برای جداسازی و استخراج ترکیبات آروماتیک استفاده می شود. دیگر کاتیون ها مانند پیریدینیوم و تری آلکیل فسفونیوم به ندرت استفاده شده اند. آنیون های همراه برای این مایعات یونی کلرید، برمید، هگزا فلورو فسفات ( $PF_6^-$ ) و تترا فلورو بورات می باشند.

مشکل سطوح اصلاح شده با مایعات یونی در کاربرد استخراج و جداسازی این می باشد که وقتی در مجاورت محلول نمکی قرار می گیرند واکنش تغییر آنیون در این سطح رخ داده و خواص سطح تغییر می کند. موادی همچون سیلیکا و پلیمرها با مایعات یونی اصلاح می شوند. این مواد برای استخراج و جداسازی گستره وسیعی از مواد (اسیدی، بازی، طبیعی، قطبی و غیر قطبی) استفاده می شوند.

### کروماتوگرافی گازی (GC)

سطح های اصلاح شده با مایع یونی در کروماتوگرافی گازی به عنوان فاز ساکن به کار می روند. پایداری حرارتی (در GC معمولاً از شرایط دمایی بالا استفاده می شود) و انتخاب پذیری بالا علت استفاده از سطوح در کروماتوگرافی گازی می باشد. مایعات یونی دارای پیوند هیدروژنی و اسیدی، انتخاب پذیری بالایی نسبت به سطح سیلان و پلی اتیلن گلیکول دارند. این نشان می دهد که در کروماتوگرافی به خاطر گستره دمایی بالا و نیاز به ستون قطبی از این سطوح استفاده می شود. در جدول گونه های تجزیه ای جدا شده با استفاده از ستون های برپایه سطوح اصلاح شده با مایع یونی نشان داده شده است.

ستون های ساخته شده از سطوح اصلاح شده در کروماتوگرافی گازی

| Sample matrix                                                      | Analytes                                                                                                               | Column set                                                                                                                                                                                                           | Special notes                                                                   | Detection  |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Diesel fuel                                                        | Saturated hydrocarbons, monoaromatics, and diaromatics<br>32 phosphorus-oxygen compounds of various functional classes | Trihexyl(tetradecyl)phosphonium bis(trifluoromethane)sulfonamide $\times$ 5% diphenyl/95% dimethyl polysiloxane                                                                                                      | Self synthesized IL phase                                                       | Dual FID   |
| Aroclor 1242 and Aroclor 1260                                      | 209 PCBs                                                                                                               | 5% Diphenyl/95% dimethyl polysiloxane $\times$ triflate (trifluoromethylsulfonate)<br>Poly(5% phenyl-95%-methyl) siloxane $\times$ IL-36 (1,12-di(tripropylphosphonium)dodecane bis(trifluoromethanesulfonyl) imide) | Self synthesized IL phase, df 0.08 $\mu$ m<br>Commercial IL phase, 0.24 $\mu$ m | FID<br>FID |
| Aroclor 1242 and Aroclor 1260                                      | 209 PCBs                                                                                                               | Poly(50%-n-octyl-50%-methyl)siloxane $\times$ 1,12-di(tripropylphosphonium) dodecane bis(trifluoromethylsulfonyl) imide (SLB-IL59)                                                                                   | Commercial IL phase, 0.24 $\mu$ m                                               | TOF-MS     |
| Diesel                                                             | Phosphonated compounds                                                                                                 | 5% Phenyl-methyl polysiloxane $\times$ 1,9-di(3-vinylimidazolium)nonane bis[(trifluoromethyl)sulfonyl] imidate (= triflate IL) $\times$ polyethylene glycol                                                          | Self synthesized IL phase, df 0.08 $\mu$ m, GC <sup>3</sup> instrument          | FID        |
| Perfume                                                            | 24 allergens                                                                                                           | Silphenylene polymer $\times$ 1,12-di(tripropylphosphonium) dodecane bis(trifluoromethylsulfonyl) imide (SLB-IL59)                                                                                                   | Commercial IL phase, 0.08 $\mu$ m                                               | qMS        |
| Algae <i>Cylindrotheca closterium</i> and <i>Seminavis robusta</i> | Fatty acid methyl esters                                                                                               | Polydimethyl siloxane $\times$ SLB-IL 82 and SLB-IL 100                                                                                                                                                              | Commercial IL phase, 0.24 $\mu$ m                                               | FID and MS |
| Gasoline                                                           | Hydrocarbons                                                                                                           | Poly(50%-n-octyl-50%-methyl)siloxane $\times$ 1,12-di(tripropylphosphonium) dodecane bis(trifluoromethylsulfonyl) imide (SLB-IL59)                                                                                   | Commercial IL phase, 0.25 $\mu$ m                                               | TOF-MS     |

## کروماتوگرافی مایع

مایع یونی به عنوان فاز ساکن (Stationary Phase) و متحرک (Mobile Phase) در کروماتوگرافی مایع استفاده می شود. ویژگی منحصر به فرد این سطوح موارد زیر می باشد.

آ-اصلاح سطح توسط مایع یونی باعث می شود که با تغییر کاتیون و آنیون و یا گروه آلکیل و یا اضافه کردن گروه های عامل دار خواص سطح را تغییر داد.

ب- با استفاده از مایع یونی به عنوان فاز ساکن می توان از آب به عنوان فاز متحرک استفاده کرد (بدون احتیاج به حلال آلی).

در جدول نمونه های از سطوح اصلاح شده با مایع یونی به عنوان فاز ساکن در کروماتوگرافی مایع آورده شده است.

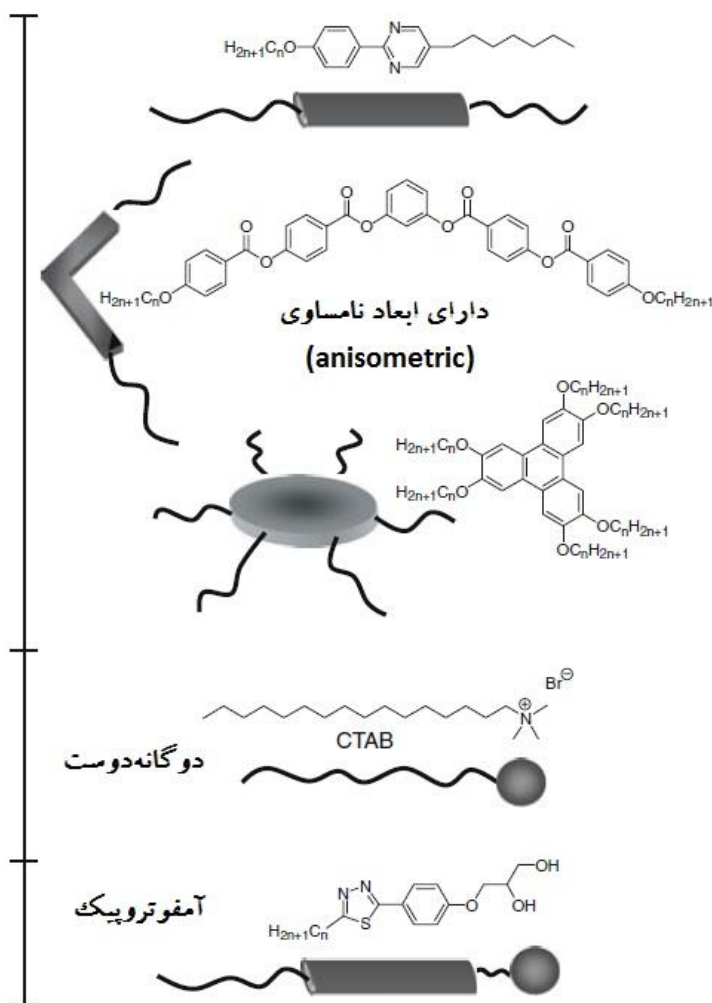
| IL                                                                                               | Structure | Mobile phase                                                                                                                                                                                                                                   | Analyte                                                                                                   | Sample            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| N-Hexylimidazolium tetrafluoroborate                                                             |           | 0.05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 1% MeOH (pH 3)                                                                                                                                                                                                 | Ephedrine                                                                                                 | Standard solution |
| N-Hexylimidazolium tetrafluoroborate ( $\text{BF}_4^-$ )/hexafluorophosphate ( $\text{PF}_6^-$ ) |           | $\text{BF}_4^-$ :<br>(a) 0.05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 1% MeOH (pH 3)<br>(b) MeOH:0.05 M $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (10:90)<br>$\text{PF}_6^-$ :<br>(a) 0.02 M $\text{KH}_2\text{PO}_4$<br>(b) MeOH:0.02 M K $\text{H}_2\text{PO}_4$ (10:90)  | (a) Ephedrine<br>(b) Tropane alkaloids                                                                    | Standard solution |
| N-Methylimidazolium chloride                                                                     |           | (a) 20 mM $\text{KH}_2\text{PO}_4$ (pH 4.6)<br>(b) 20 mM $\text{KH}_2\text{PO}_4$ (pH 6.6):MeOH (80:20, v/v)<br>(c) 50 mM $\text{KH}_2\text{PO}_4$ (pH 4.6):MeOH (80:20, v/v)<br>(d) 20 mM $\text{KH}_2\text{PO}_4$ (pH 5.5):MeOH (80:20, v/v) | (a) Inorganic anions<br>(b) Organic anions<br>(c) Amines<br>(d) Nucleotides                               | Standard solution |
| Imidazolium chloride                                                                             |           | (a) 200 mM $\text{KH}_2\text{PO}_4$ (pH 3.4)<br>(b) 200 mM $\text{KH}_2\text{PO}_4$ (pH 3.4):MeOH (80:20, v/v)<br>(c) Water                                                                                                                    | (a) Inorganic anions<br>(b) Organic anions and neutral compounds<br>(c) Hydroxybenzenes, bases and amines | Standard solution |

## ۴-۵ سنتز و خودآرایی نانوذرات در بلورهای مایع

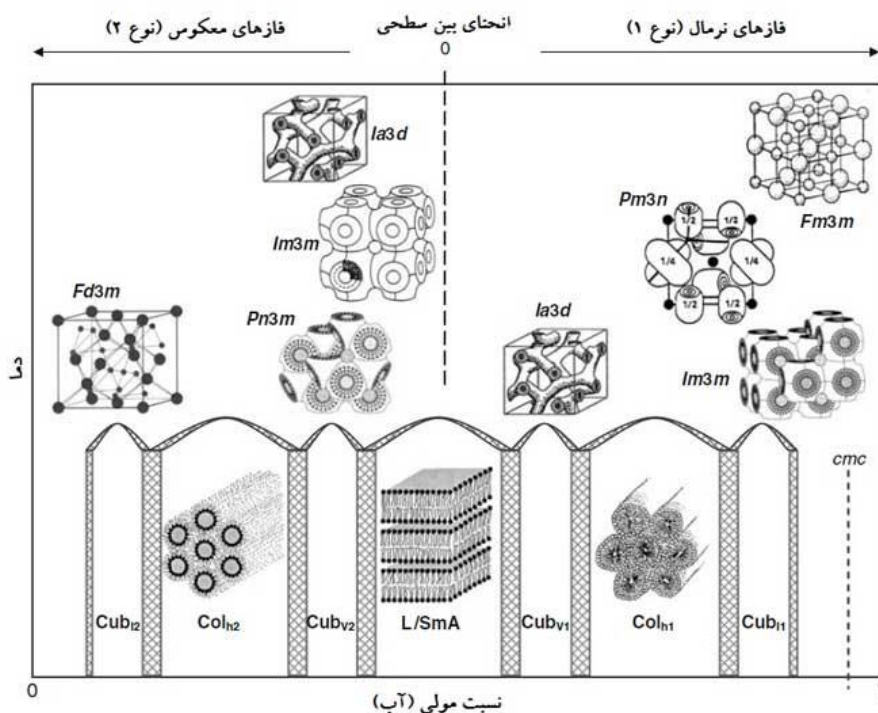
مواد بلور مایع (Liquid Crystal) به سبب دارا بودن نظم و در عین حال تحرک در سطح مولکولی، محیطی مناسب برای سنتز نانوساختارهای دارای اندازه و شکل یکنواخت به شمار می آیند. فازهای بلور مایع متراکم امکان خودآرایی نانوذرات را فراهم می کنند و به این ترتیب منجر به تولید نانوساختارهای سازمان یافته ی بزرگتر می شوند. هرچند هر دو نوع بلورهای مایع لیوتروپیک و ترموتروپیک برای سنتز و خودآرایی نانوذرات مورد استفاده قرار گرفته اند، اما کاربرد انواع لیوتروپیک بیشتر در سنتز نانوذرات است در حالی که استفاده از فازهای ترموتروپیک عمدتاً مربوط به خودآرایی نانوذرات می باشد.

در مورد بسیاری از مواد (ترکیبات خالص یا مخلوط ها) فازهای بلور مایع که فازهای مزو نیز نامیده می شوند در فرآیندی چند مرحله ای به وجود می آیند. حالت بلور مایع هنگام تبدیل حالت بلوری منظم به حالت مایع (یا برعکس) از طریق تشکیل یک یا چند فاز حد واسط روی می دهد. اساساً موادی که قادر به تشکیل فازهای بلور مایع هستند به دو گروه اصلی تقسیم می شوند: (۱) مزوژن های غیر دوگانه دوست با ابعاد غیر مساوی (Anisometric) که فازهای بلور مایع ترموتروپیک (Thermotropic) را ایجاد می کنند و (۲) مزوژن های دوگانه دوست که فازهای بلور مایع لیوتروپیک (Lyotropic) را تشکیل می دهند. گروه سوم

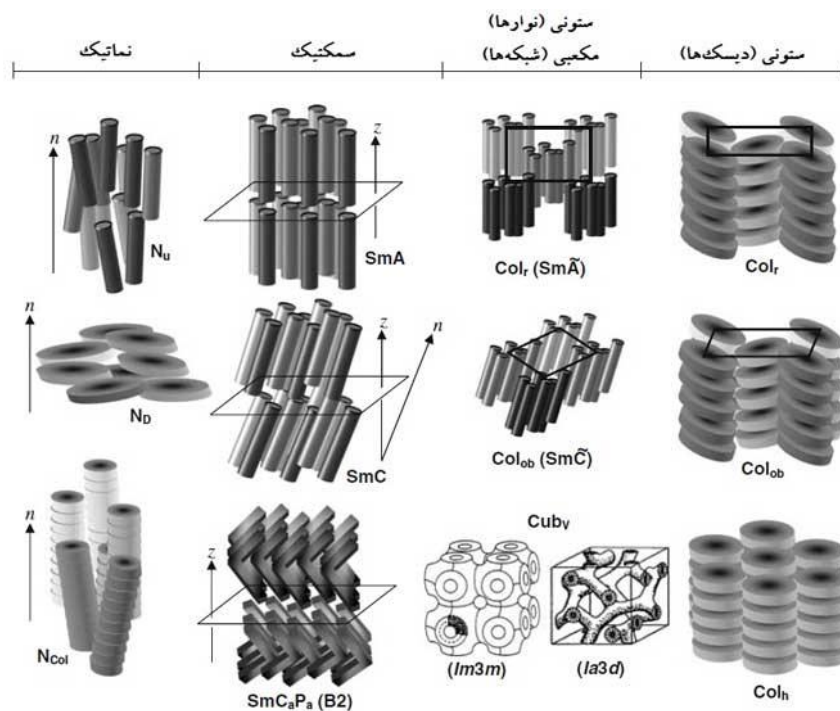
که جزء طبقه بندی اصلی به حساب نمی آیند، بلورهای مایع آمفوتروپیک (Amphotropic) نامیده می شوند که همه ی مواد بلور مایعی را که قادر به تشکیل هر دو فاز لیوتروپیک و ترموتروپیک هستند پوشش می دهند (شکل زیر).



نمونه هایی از انواع اصلی مولکول های تشکیل دهنده ی فازهای بلور مایع



انواع اصلی فازهای بلور مایع لیوتروپیک بر اساس انحنای بین سطحی (شکل یا غلظت مولکولی در آب به عنوان متداول ترین حلال مورد استفاده



انواع اصلی فازهای بلور مایع ترموتروپیک،  $N_u$  فاز نماتیک تک‌محور،  $N_d$  فاز نماتیک دیسک مانند،  $N_{col}$  فاز نماتیک ستونی،  $L_a$  فاز لایه‌ای یا سمکتیک A،  $SmA$  فاز سمکتیک A،  $SmC$  فاز سمکتیک C،  $SmC_aP_a$  فاز سمکتیک C-قطبی آنتی فروالکتریک،  $Col_r$  فاز ستونی مستطیلی،  $Col_{ob}$  فاز ستونی مایل،  $Col_h$  فاز ستونی شش‌گوش،  $Cub_v$  فاز مکعبی پیوسته،  $Cub_l$  فاز مکعبی میسلی بلورهای مایع ترکیبات مناسبی برای سنتز و خودآرایی مواد نانومقیاس به شمار می‌آیند چرا که فاز بلور مایع نظم و تحرک را در سطح مولکولی با هم ادغام می‌کند. یکی از چالش‌های اساسی فراوری فناوری نانو یافتن روش‌های جدید برای آرایش و تبدیل واحدهای سازنده نانومقیاس به ترکیبات توده‌ای عامل‌دار است.

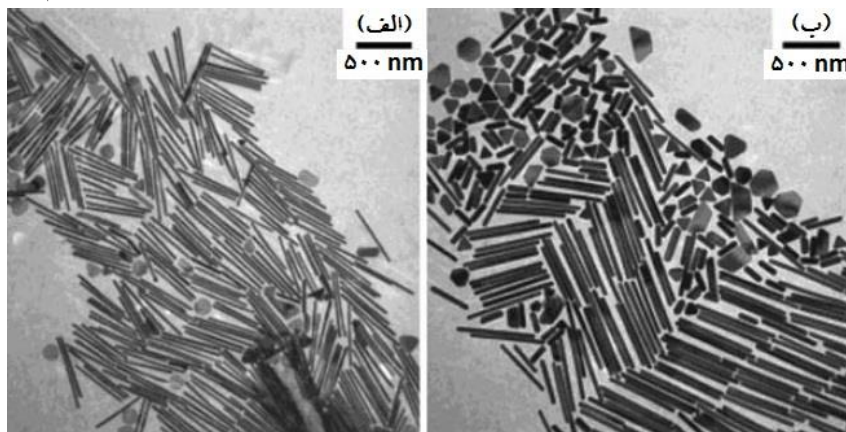
سنتز با استفاده از بلورهای مایع و قالب‌های بلور مایع

از آنجا که ویژگی‌های مواد نانومقیاس وابسته به اندازه و شکل آنها است، برای تهیه‌ی چیدمان‌های نانومواد عامل‌دار پیش از هرچیز به نانو واحدهای سازنده با اندازه و شکل یکنواخت نیاز است. بلورهای مایع نظم و تحرک را در سطح مولکولی (نانومقیاس) با هم ادغام می‌کنند و از این رو گزینه‌های ایده‌آلی برای سنتز کنترل شده‌ی نانوذرات می‌باشند.

بلورهای مایع لیوتروپیک به عنوان سورفاکتانت و عوامل انتقال فاز

موضوع قابل توجه در سنتز نانوذرات، تهیه‌ی ذرات پایدار در برابر هوا و حرارت با اندازه و پخش کنترل شده می‌باشد؛ به گونه‌ای که امکان مخلوط کردن و جداسازی مجدد آنها در حلال‌های آلی بدون انبوه شدن (Aggregation) برگشت ناپذیر و تجزیه وجود داشته باشد. نانومیل‌های طلا و نقره از طریق روش رشد دانه (Seed-Mediated Growth) سنتز شده‌اند. در این روش نانوذرات کروی با قطر حدود  $5/3$  nm (دانه‌ها) طی فرآیند احیای هیدریدی نمک طلا یا نقره در حضور سدیم سترات تهیه می‌شوند. سپس این نانوذرات به محلول حاوی سیل‌تری‌متیل‌آمونیم برمید (CTAB) و مقدار مازاد از نمک طلا یا نقره افزوده می‌گردند. ذرات میله‌ای حاصل با استفاده از سانتریفیوژ جمع‌آوری می‌شوند. CTAB یک ترکیب دوگانه دوست یونی می‌باشد که قادر است نوعی فاز بلور مایع لیوتروپیک تشکیل دهد. این روش سنتزی خاص به این دلیل تشکیل ساختار میله‌ای را ترجیح می‌دهد که CTAB با ایجاد یک ساختار دولایه روی نانومیل‌های طلا به عنوان یک عامل هدایت‌کننده عمل می‌نماید. CTAB با برقراری اتصال محکم‌تر با لبه‌های کناری نسبت به انتهای نانومیل‌ها، فقط اجازه‌ی رشد در یک جهت را به آنها می‌دهد. به این صورت CTAB نقش مهمی در تشکیل نانو ساختارهای یک بعدی ایفا می‌کند (شکل بعد).



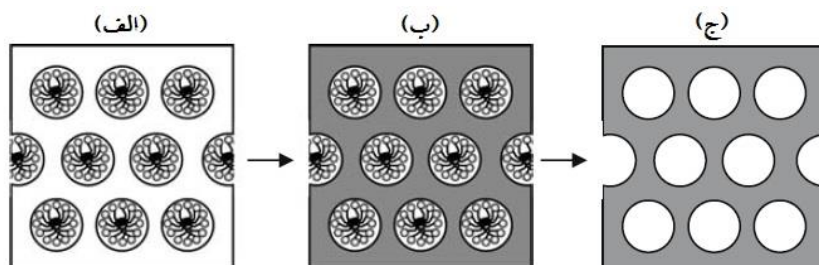


تصاویر TEM نانومیل‌های طلای سنتز شده از (الف) دانه‌های ۸ نانومتری و (ب) دانه‌های ۱۶ نانومتری که CTAB روی هر دو نمونه مستقر شده است.

علاوه بر نانومیل‌های طلا و نقره، نانومیل‌های تلوریم و نانوسیم‌های سلیوم نیز با روش رشد به کمک سورفاکتانت بلور مایع لیوتروپیک تهیه شده‌اند.

#### قالب‌گیری مستقیم بلور مایع

با در نظر گرفتن تنوع ساختاری بلورهای مایع لیوتروپیک، به راحتی می‌توان دریافت که چگونه این ترکیبات به عنوان قالب برای سنتز نانو ساختارهای متخلخل مورد استفاده قرار می‌گیرند. این روش منجر به تولید موادی با اندازه ی خلل و فرج، مورفولوژی و توزیع سه بعدی یکنواخت می‌گردد و علاوه بر این امکان کنترل ویژگی‌ها و شکل ساختار نیز وجود دارد. مزیت دیگر قالب‌گیری با بلور مایع لیوتروپیک این است که می‌توان با افزودن یک جزء آبگریز و به دنبال آن انبساط قسمت داخلی میسل، اندازه ی خلل و فرج‌ها را افزایش داد. از این رو این تکنیک مفهوم اصطلاح "قالب‌گیری مستقیم بلور مایع" یا "نانوقالب‌گیری (Nanocasting)" را نشان می‌دهد و در حال حاضر به طور گسترده در سنتز محیط‌های متخلخل با کاربری کاتالیزوری یا جذب مورد استفاده قرار می‌گیرد (شکل زیر).



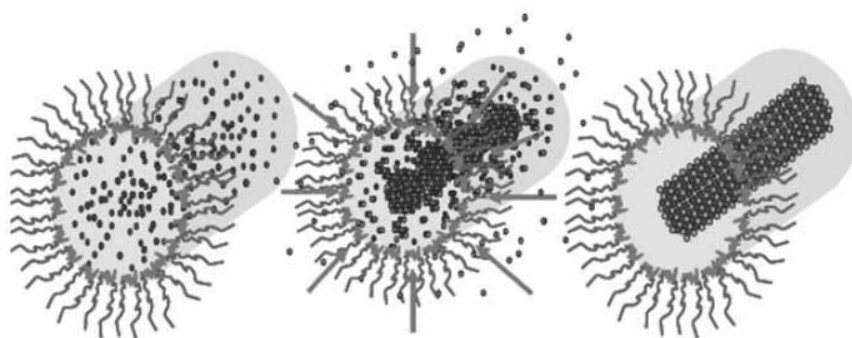
نانوقالب‌گیری، (الف) فاز بلور مایع لیوتروپیک اصلی، (ب) افزودن فاز مایع پیوسته، (ج) ترسیب فاز بلور مایع لیوتروپیک اصلی و تشکیل ماده‌ی متخلخل

انواع نانو مواد متخلخل سیلیکایی و غیر سیلیکایی از طریق قالب‌گیری با بلور مایع لیوتروپیک و با استفاده از سیستم‌های سورفاکتانت بسپاری (Polymeric) یا الیگومری سنتز شده‌اند. از جمله ساختارهای متخلخل غیر سیلیکایی می‌توان به اکسیدهای فلزی، کامپوزیت‌های CdS و CdSe، آلیاژ Pt/Ru و آلیاژ Ni/Co اشاره کرد.

#### قالب‌گیری معکوس

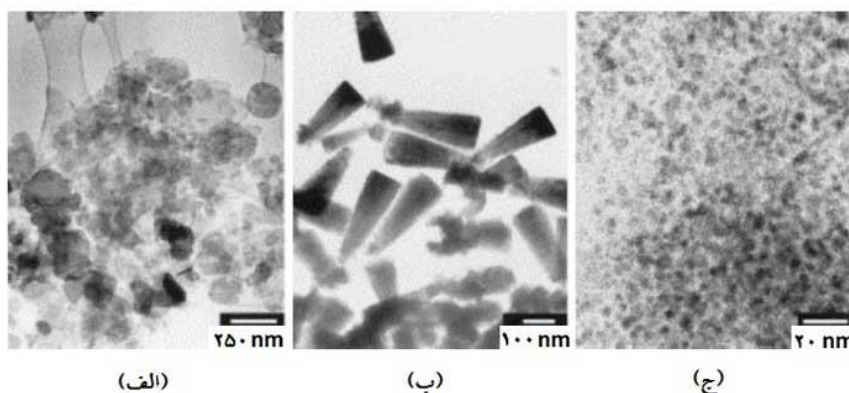
فاز بلور مایع لیوتروپیک خود می‌تواند برای تولید چیدمانی منظم از نانوذرات که در بخش‌های آبگریز میسل‌های معکوس یا بخش‌های آبدوست میسل‌های معمولی تولید شده‌اند، مورد استفاده قرار گیرد. در این حالت بلور مایع لیوتروپیک به عنوان نانوساپورت یا نانوراکتور عمل می‌کند و به همین دلیل با کنترل نوع فاز بلور مایع می‌توان اندازه و شکل نانوذراتی را که درون آن رشد می‌کنند کنترل نمود. مزیت دیگر این روش آن است که تهیه ی این نانوراکتورها به سادگی در مقیاس زیاد امکان‌پذیر است.

بلورهای مایع لیوتروپیک که مورفولوژی‌های لایه لایه یا ستونی شش گوش تشکیل می‌دهند برای تهیه ی نانوذرات فلزی یا بسپارهای نانوساختار رسانا مورد استفاده قرار می‌گیرند. محلولی از نمک فلز با مقدار کافی از میزبان بلور مایع مخلوط می‌شود به گونه ای که فاز بلور مایع لیوتروپیک مورد نظر تشکیل گردد. در ادامه رسوب دادن نانوذرات انجام می‌شود که ابتدا به صورت خوشه‌هایی تجمع پیدا کرده و سپس یک نانوساختار منفرد را تشکیل می‌دهند. از آنجا که این نانوساختارها عموماً شکل نانوراکتور را به خود می‌گیرند، فازهای ستونی نانوساختارهای میله‌ای و فازهای مکعبی و لایه ای معمولاً به ترتیب نانوساختارهای کروی و دیسک مانند تشکیل می‌دهند (شکل زیر). پس از پخش نمودن فاز بلور مایع لیوتروپیک، نانوساختارهای حاصل به وسیله ی سانتریفیوژ یا صاف کردن جمع آوری می‌شوند.



سنتز نانوذرات با استفاده از بلورهای مایع لیوتروپیک به عنوان نانوراکتور

شکل زیر نانوساختارهای  $\text{BiOCl}$  را که به روش‌های مختلف تهیه شده‌اند نشان می‌دهد. در حالی که فاز بلور مایع لیوتروپیک لایه‌ای ذرات تقریباً کروی با قطر  $5 \text{ nm}$  و فاز شش گوش میله‌هایی پیکان‌مانند با طول  $250 \text{ nm}$  و عرض  $100 \text{ nm}$  تولید می‌کنند، در محلول معمولی مجموعه‌ای از دیسک‌ها با قطر  $50$  تا  $250$  نانومتر ایجاد می‌شوند.



(الف)

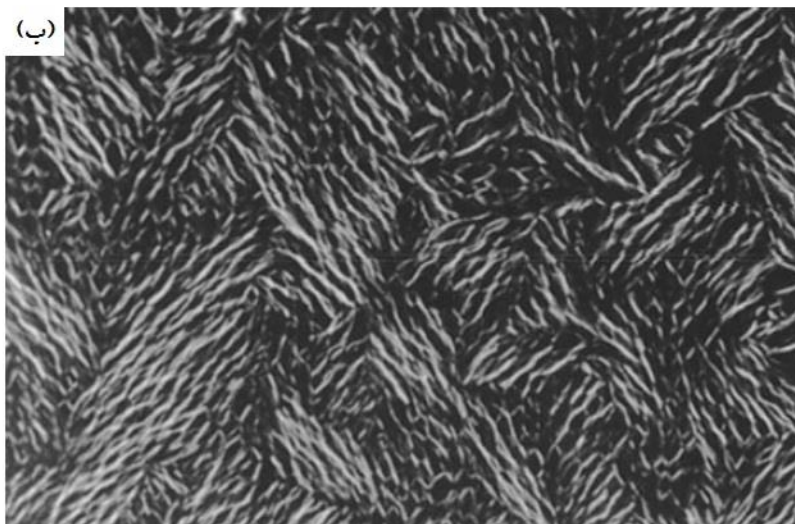
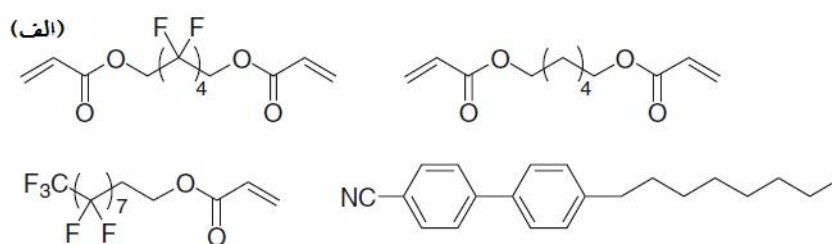
(ب)

(ج)

تصاویر TEM ترکیب  $\text{BiOCl}$  در (الف) محلول معمولی، (ب) بلور مایع شش گوش، (ج) بلور مایع لایه‌ای انواع نانوساختارها مانند نانوسیم‌های نقره، مس،  $\text{ZnS}$ ،  $\text{CaSO}_4$  و  $\text{BaCO}_3$  و نانوذرات کروی بیسموت، پالادیم،  $\text{PbS}$ ،  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  و  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  و نیز نانوذرات کروی آهن که درون فیلم نازکی از طلا کپسوله شده‌اند، با این روش تهیه شده است. فازهای بلور مایع ترموتروپیک در سنتز نانوذرات

بلورهای مایع ترموتروپیک که همانند مزوفازهای بلور مایع لیوتروپیک بدون نیاز به افزودن حلال به ساختارهای منظم خودآرایی می‌کنند، شرایطی را فراهم می‌آورند که در فاز لیوتروپیک وجود ندارد. از جمله‌ی این شرایط می‌توان به فازهای سمکتیک مایل ( $\text{SmC}$ )، فازهای دومحوری یا قطبی سمکتیک A- و فازهای ستونی غیر شش گوش (مانند  $\text{Colr}$  اشاره کرد. به عنوان یک نمونه، فاز سمکتیک متراکم برای سنتز نانوساختارهای بسپاری آکریلات‌های فلئوردار مورد استفاده قرار گرفته است. این روش شامل مخلوط کردن تکپار (Monomer) با بلور مایع ترموتروپیک میزبان و به دنبال آن بسپارسازی در دمای مناسب است. نتایج نشان می‌دهد که استفاده از تکپارهای فلئوردار سبب تشکیل ساختارهای بسپاری منظم می‌گردد در حالی که

این پدیده در همانندهای غیر فلئوئوردار این ترکیبات مشاهده نمی‌شود. دلیل این امر به دام افتادن تکپارها درون فاز بلور مایع طی فرآیند بسپارسازی است که منجر به تشکیل نانوساختارهای بسپاری منظم می‌گردد (شکل زیر).



(الف) ساختار تکپار و بلور مایع مورد استفاده برای تهیه‌ی نانوساختارهای بسپاری، (ب) نمایش بافت بسپار حاصل ( $200\times$ ) هرچند فازهای بلور مایع ترموتروپیک کارایی قابل توجهی برای سازمان‌دهی نانوساختارها از طریق کمک به فرآیند خودآرایی دارند با این وجود، پژوهش‌های اندکی مبنی بر سنتز نانوذرات فلزی، نیمه‌رسانا یا مغناطیسی در فاز متراکم این ترکیبات گزارش شده است. از این رو تحقیقات بیشتری برای توسعه‌ی روش‌های بکارگیری فاز بلور مایع ترموتروپیک متراکم به منظور سنتز نانوذرات مورد نیاز است.

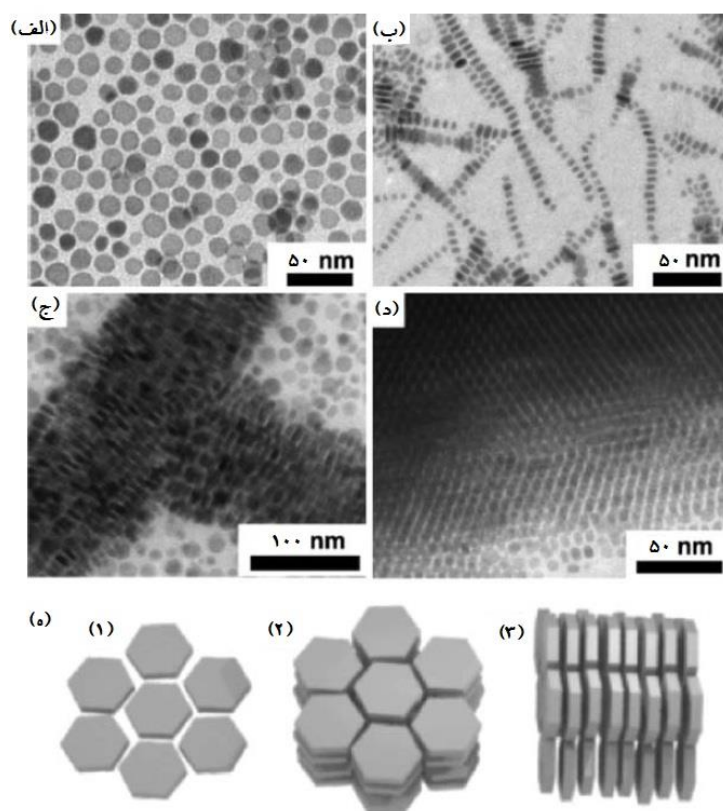
#### آرایش و سازمان‌دهی با استفاده از بلورهای مایع

خودآرایی نانوذرات فلزی، مغناطیسی یا نیمه‌رسانا تکنیکی مناسب برای تهیه‌ی ساختارهای سازمان یافته‌ی بزرگتر محسوب می‌شود چرا که هزینه‌ی کم و راندمان بالایی دارد و امکان دست یافتن به ویژگی‌های بسیار خاص را فراهم می‌سازد. خودآرایی نانوذرات که هدفی مهم در زمینه‌ی پیشرفت‌های فناوری نانو به شمار می‌آید، برای کاربرد نانومواد در وسایل فوق پیشرفته ضروری است. بیشتر روش‌های خودآرایی به چیدمان‌های محصور شده‌ای از نانوذرات می‌انجامد که امکان دستکاری ساختار توده را ایجاد نمی‌کند. ویژگی‌های خاص نانوذرات وابسته به این است که آیا آنها از ساختارهای منظم متناوب مانند فیلم‌های تک‌لایه یا چند لایه تشکیل شده‌اند یا محلول‌هایی از مواد منظم یا دارای پخش تصادفی هستند. برای تهیه‌ی چیدمان‌های متناوب نانوذرات، انواع روش‌های خودآرایی شامل مستقر کردن روی تکیه‌گاه جامد با استفاده از تکنیک‌های نقش‌گذاری (Imprinting) مولکولی، ایجاد فیلم در منطقه‌ی بین سطحی هوا-آب (فیلم‌های لانگمویر-بلاگت (LB) و تهیه‌ی ماتریکس‌های بسپاری پر شده با نانوذرات مورد استفاده قرار گرفته است. کاربرد مفاهیم شیمی ابرمولکولی و تشخیص مولکولی بلورهای مایع دارای جرم مولکولی پایین در سازمان‌دهی نانوذرات، روش‌هایی را برای کنترل خودآرایی سیستم‌های نانومقیاس به ساختارهای گسترده‌تر فراهم می‌کند. در سال‌های گذشته خودآرایی با اصلاح نانوذرات به وسیله‌ی مولکول‌های زیستی مانند DNA و پروتئین‌ها با موفقیت انجام شده است. از جمله روش‌های دیگر می‌توان به کمپلکس‌های میزبان-مهمان، گروه‌های

عاملی قابل بسپار شدن، تشکیل کمپلکس فلزی، پیوند هیدروژنی و برهمکنش های  $\pi-\pi$  اشاره کرد که دو مورد آخر از مهم ترین عوامل بروز خودآرایی در بسیاری از فازهای بلور مایع لیوتروپیک و ترموتروپیک می باشند.

تشکیل فاز بلور مایع از نانو مواد

نانو بلورهای کلونیدی آنیزوتروپی (anisotropic) مانند نانومیلها و نانودیسکها نه تنها با استفاده از فازهای بلور مایع سنتز می شوند بلکه می توانند مبنایی برای دسته ای جدید از مواد بلور مایع با اساس معدنی باشند که ویژگی های منحصر بفرد و مهمی نظیر پایداری حرارتی زیاد، ساختار منظم انعطاف ناپذیر با برهمکنش های ضعیف بین ذره ای و رانش اندک از خود نشان می دهند. نظم موجود در بلورهای مایع در انواعی از نانو ذرات میله ای مشاهده شده است. به عنوان مثال، پخش متراکم نانومیلها های CdSe نظم هر دو فاز نماتیک و سمکتیک را نشان می دهد. در مورد نانو ذرات دیسک مانند نیز وضعیت مشابهی وجود دارد. نانودیسکهای CuS کلونیدی با قطر ۱۴-۲۰ nm و ضخامت حدود ۵ nm ساختارهای ستونی خودآرا تشکیل می دهند.



تصاویر TEM نانودیسکهای CuS و (Cu<sub>2</sub>S الف) نانودیسکهای CuS در حالت تک لایه، (ب) زنجیره های خطی از نانودیسکهای Cu<sub>2</sub>S، (ج) نانودیسکهای CuS که به ساختاری T شکل بلوری شده اند، (د) خودآرایی نانودیسکهای Cu<sub>2</sub>S که موازی با بستر جهت گیری کرده اند، (ه) خودآرایی های گوناگون نانودیسکها (۱) یک تک لایه، (۲) خودآرایی ستونی شش گوش با جهت گیری عمود بر بستر، (۳) خودآرایی ستونی با جهت گیری موازی با بستر

نانو ذرات آراسته شده با بلور مایع

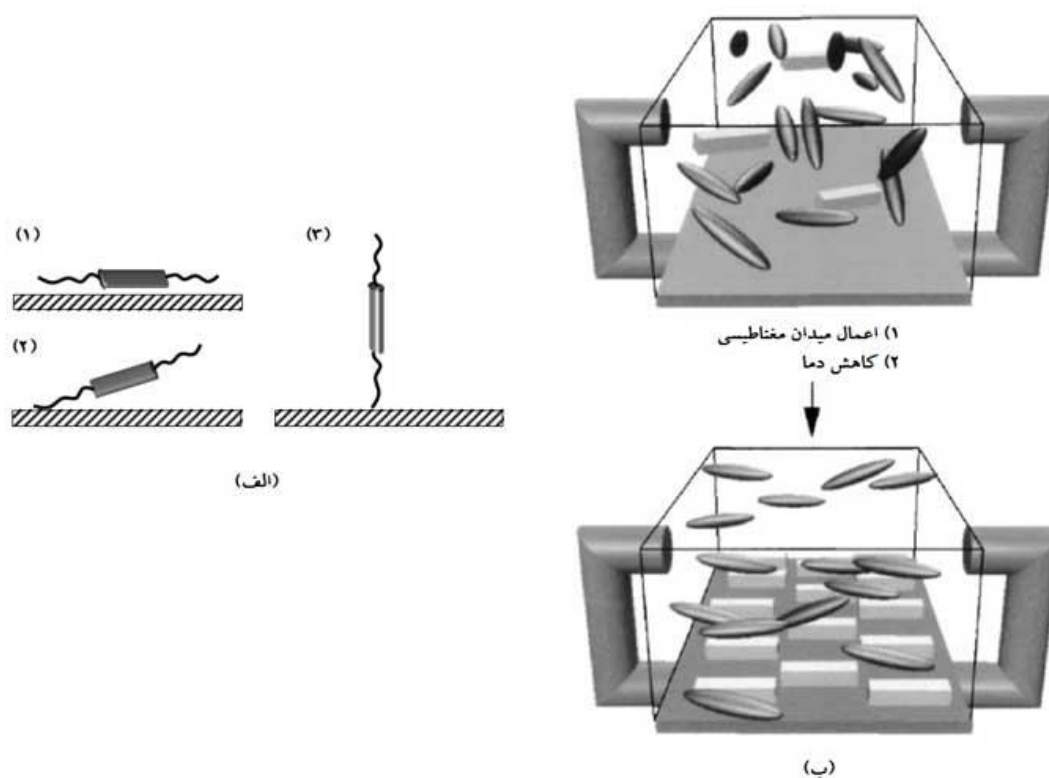
نانو مواد فلزی، نیمه رسانا و دارای منشا معدنی بدون نیاز به مزوژن های آلی قادر به تشکیل فازهای بلور مایع هستند. واضح است که این پدیده محدود به نانو موادی است که شکلی با ابعاد نامساوی دارند. برای به دست آوردن خصلت بلور مایع در نانو ذرات کروی که متقارن و دارای ابعاد تقریباً یکسان در تمام جهات هستند، یک روش آراستن نانو خوشه های کروی کوچک با مولکول های ترموتروپیک مزوژن یا پیش مزوژن است. به ویژه در مورد نانو ذرات شبه کروی طلا نمونه های بسیاری وجود دارد که نشان دهنده ی خودآرایی این ذرات با استفاده از عوامل پوشاننده ی بلور مایع ترموتروپیک و ایجاد فاز نماتیک یا سمکتیک می باشد.



علاوه بر نانوخوشه‌های فلزی کروی، تشکیل فازهای نماتیک با پوشاندن ذرات  $\text{TiO}_2$  سوزنی شکل و نانومیل‌ها یا نانوصفحه‌های  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  و  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  پوشیده شده با  $\text{SiO}_2$  نیز گزارش شده است.

سوسپانسیون نانومواد یک بعدی در بلورهای مایع ترموتروپیک

سازمان‌دهی و جهت‌گیری نانوساختارهای یک بعدی دارای ابعاد نامساوی با استفاده از بلورهای مایع ترموتروپیک به ویژه به دلیل امکان کنترل نظم و ترتیب در این سیستم‌ها که به کاربردهای نوری و الکترونی جدیدی می‌انجامد، مورد پژوهش بسیاری قرار گرفته است. بلورهای مایع ترموتروپیک به ویژه انواعی که جرم مولکولی کمی دارند، دارای مزایای قابل توجهی نسبت به محیط مایع معمولی برای سازمان‌دهی نانومواد یک بعدی هستند. علاوه بر ویژگی‌های آنیزوتروپی درونی (مانند آنیزوتروپی دی‌الکتریک)، بلورهای مایع ترموتروپیک به دلیل برهمکنش‌های خاص با سطح دارای نظم جهت‌دار هستند که این ویژگی می‌تواند در حضور میدان‌های الکتریکی یا مغناطیسی خارجی با زمان پاسخ نسبتاً کوتاه مورد استفاده قرار گیرد (شکل ۱۰-الف). شکل ۱۰-ب نخستین نمونه‌ی استفاده از بلورهای مایع ترموتروپیک برای تولید چیدمان‌های سازمان یافته از نانومواد بر روی سطح را نشان می‌دهد. در این روش که نقش‌گذاری بلور مایع (liquid crystal imprinting, LCI) نامیده می‌شود، نانواحدهای سازنده تحت تاثیر میدان مغناطیسی در بلور مایع نماتیک غیر کایرال حل می‌شوند. به این شکل فاز بلور مایع نماتیک هم‌تراز کننده جهت‌گیری یکنواخت خود را بر روی نانواحدهای سازنده‌ی یک بعدی اعمال می‌کند (نقش‌گذاری می‌کند) و منجر به تولید فیلم‌های نازک سازمان یافته‌ای می‌شود که روی تکیه‌گاه رسوب می‌نمایند.



(الف) برهمکنش‌های خاص مولکول‌های بلور مایع با سطوح اصلاح شده (۱) مسطح، (۲) مایل و (۳) هوموتروپیک (homeotropic)، (ب) اصول تشکیل فیلم‌های مولکولی تک‌محور با استفاده از نقش‌گذاری بلور مایع در میدان مغناطیسی کاربردها

یکی از موادی که در آینده مورد پژوهش زیادی قرار خواهد گرفت، فاز نماتیک انباشته (filled nematics) است که از سوسپانسیون ذرات ریز (لزو ما ذرات نانومقیاس مد نظر نیست) مانند ذرات دی‌اکسید تیتانیوم در ماتریکس بلور مایع نماتیک به وجود می‌آید. تفرق نور (light scattering) شدید این فازهای نماتیک انباشته در شرایط عدم اعمال میدان (field-Off) به دلیل تعداد زیاد نواقص جهت‌گیری است که به وسیله‌ی ذرات پخش شده ایجاد می‌گردد. با اعمال میدان (field-On) فیلم



ساندویچی فاز نماتیک انباشته به دلیل جهت گیری مولکول‌های بلور مایع نماتیک با میدان الکتریکی خارجی شفاف می‌گردد. یک ویژگی خاص فازهای نماتیک انباشته باقیماندن خصلت عبور نور و شفافیت پس از خاموش کردن میدان است که به آن اثر حافظه (memory effect) گفته می‌شود. عملکرد الکترونوری این فازهای نماتیک انباشته شدیداً به ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی بلور مایع و ذرات پرکننده، غلظت و خصوصیات میدان الکتریکی اعمال شده بستگی دارد.

#### ۶-۴-۶ نانو سلولز

الیاف سلولزی با داشتن عرض در محدوده نانومتر، موادی مبتنی بر طبیعت با ویژگی‌های مفید و منحصر به فرد هستند. مهم‌تر از همه، نانو سلولزهای جدید که از الیاف سلولزی نانو ساختار با یک بعد نسبتاً وسیع (نسبت طول به عرض) و با خواص معین تهیه می‌شوند، کاربردهای متعددی پیدا کرده‌اند. ترکیبات الیاف نانو ساختار در فشار بالا، دمای بالا و شتاب بالا مجزا شده و منجر به ایجاد یک سطح وسیع می‌شوند و از این رو بر هم کنش‌های قوی با گونه‌های اطراف مانند آب، مواد پلیمری، مواد آلی، نانو ذرات و سلول‌های زنده ایجاد می‌کنند. روش‌هایی از قبیل میکروسکوپ الکترونی عبوری (Transmission Electron Microscopy- TEM) و میکروسکوپ الکترونی روبشی (Scanning Electron Microscopy-SEM) و ... برای شناسایی ساختار بکار می‌روند. سلولز یکی از مهم‌ترین پلیمرهای طبیعی است و به عنوان یک ماده خام پایان‌ناپذیر، ماده‌ای زیست‌سازگار در مقیاس صنعتی است. این ماده سال‌هاست که در قالب چوب و الیاف گیاهی به عنوان یک منبع انرژی، مصالح ساختمانی و پوشاک بکار برده می‌شود. نانو سلولز، متشکل از فیبرهای سلولز با ابعاد نانو است، که نوعاً دارای ابعاد عرضی ۲۰-۵ نانومتر و ابعاد طولی در محدوده گسترده‌ای از ده‌ها نانومتر تا چند میکرون است. نانو سلولز دارای ظاهری بسیار چسبناک بوده و نواری ژل مانند و شفاف است.

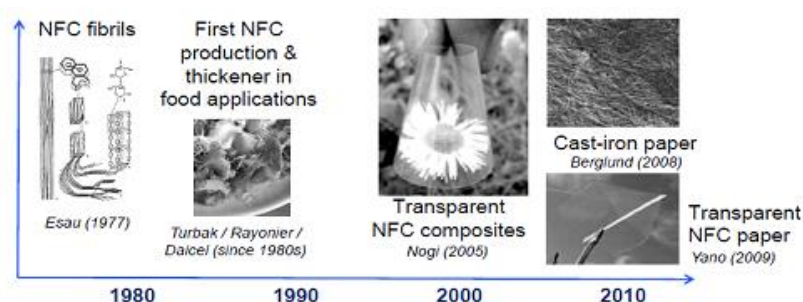


ساختار شفاف ژل نانو سلولز

تاریخچه: اولین بار اصطلاح میکرو فیبر (میکروالیاف) نانو سلولز توسط توربک (Turbak)، سنایدر (Synder) و سندبرگ (Sendberg) در اواخر دهه ۱۹۷۰ به کار گرفته شد. این ترکیب ژل ماندی بود که از خمیر چوب در دمای بالا و فشار زیاد ایجاد می‌شد. اصطلاح MFC (Microfibrillated Cellulose) برای اولین بار در اوایل دهه ۱۹۸۰ ظهور کرد، و تعدادی از اختراعات ثبت شده روی این ترکیب نانو سلولزی جدید به نام ریونیر (Rayonier) معرفی گردید. در کارهای بعدی، هریک (Herrick) پودر خشک این ژل را تهیه کردند. توربک و همکارانش کاربردهای جدیدی برای MFC/Nanocellulose یافتند. از این جمله می‌توان به استفاده از این ترکیبات به عنوان عوامل تغلیظ کننده و چسبناک کننده در صنایع غذایی، لوازم آرایشی، فرآیندهای تولید کاغذ، منسوجات و الیاف نبافته اشاره کرد. تحقیقات بر روی میکرو/نانو الیاف‌های سلولزی (NFC/MFC) (Nanofibrillated Cellulose) و نانو بلورهای سلولز از سال ۲۰۰۰ افزایش یافت که از جمله این تحقیقات می‌توان به نمونه‌های زیر اشاره کرد:

• کامپوزیت‌های شفاف NFC توسط نوگی (Nogi) در سال ۲۰۰۵ • صفحه‌هایی در قالب آهن توسط برگ لند (Berglund)

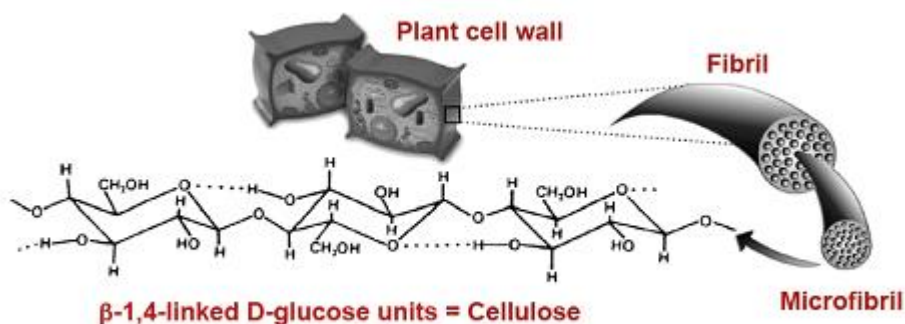
در سال ۲۰۰۸ • صفحه‌های شفاف NFC توسط یانو (Yano) در سال ۲۰۰۹



تاریخچه تولید و ساخت انواع نانو سلولز

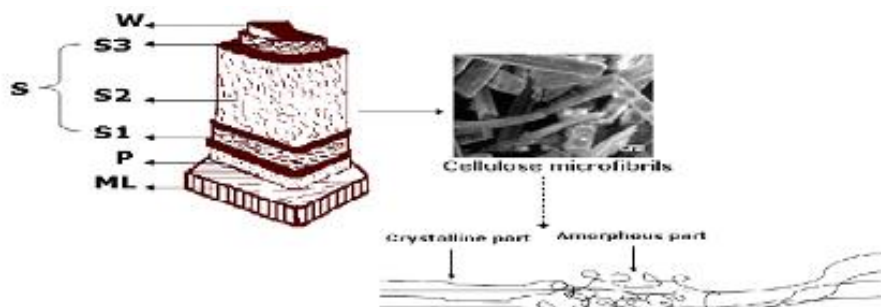
ساختار و خواص نانو سلولز:

سلولز یک هوموپلیمر خطی (دارای مونومرهای مشابه) از واحدهای  $\beta$ -D-گلیکوپیرانوزی که با پیوندهای گلیکوزیدی (۱ به ۴) از طریق نیروهای وان دروالس و پیوندهای هیدروژنی درون و برون مولکولی به یکدیگر متصل شده اند. طول یک مولکول سلولز طبیعی حداقل ۵۰۰۰ نانومتر است و مربوط به زنجیره ای دارای حدود ۱۰۰۰۰ واحد گلیکوپیرانوزی است.



سلولز از دیواره سلولی گیاه تا پیوندهای گلیکوزیدی

در سلول چوبی یک گیاه، زنجیره سلولز خطی به عنوان میکروفیبریل در حدود ۳۵ نانومتر به صورت ابعاد متقاطع و دارای دو ناحیه بلوری و آمورف است (شکل زیر).



ترکیب دیواره سلول چوبی و میکروفیبریل های سلولزی شامل مناطق کریستالی و آمورفی W: دیواره برجسته، S: دیواره دومی

سلولی، P: دیواره اولیه سلولی، ML: لاملای میانی (Middle Lamell)

انواع نانو سلولز: نانوسلولزها بر اساس ابعاد، عملکرد و روش تهیه که به نوبه خود وابسته به منابع سلولزی و شرایط تولید است، عمدتاً در سه شاخه طبقه بندی می شوند.

جدول انواع نانو سلولزها را در زیر می بینید.

| نانوسلولز                        | مشابه                                              | منابع                                                           | روش تولید                                                                                                                                    |
|----------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MFC                              | نانو/میکرو فیبریل و نانو سلولز فیبریل شده          | چوب، چغندر قند، سیب زمینی، کف و کنان                            | لایه لایه شدگی خمیر چوب با فشار مکانیکی قبل و/یا بعد از فراوری شیمیایی یا آنزیمی<br>قطر: ۵-۶۰ نانومتر و طول چند میکرومتر                     |
| NCC<br>Nanocrystalline Cellulose | میکروسلولزهای سلولز میله مانند، کریستال منفرد کوچک | چوب، چنه، کنان، کاه گندم، پوست درخت توت، سلولز جلبک و باکتری ها | هیدرولیز اسیدی از منابع بسیاری<br>قطر: ۵-۷۰ نانومتر و طول: ۱۰۰-۲۵۰ نانومتر (سلولز گیاهی) و ۱۰۰ نانومتر تا چند میکرومتر (سلولز جلبک و باکتری) |
| BNC<br>Bacterial Nanocellulose   | سلولز میکروبی و بیوسلولز                           | قندها و الکل های با وزن مولکولی پایین                           | سنتز باکتریایی<br>قطر: ۱۰۰-۲۰۰ نانومتر و با انواع شبکه های مختلف نانوالیاف                                                                   |

هر یک از خصوصیات ترکیبات نانو سلولزی توسط روش های دستگاهی خاص مورد مطالعه قرار می گیرد که در زیر آورده شده است:

- ۱- قطر AFM (Atomic Force Microscopy) / TEM (Transmission Electron Microscopy) :
- ۲- طول: الکترون میکروسکوپ Rheology ۳- خواص سطح IR :
- ۴- تیتراسیون ۵- (Infrared Spectroscopy) / NMR (Nuclear Magnetic Resonance) و BET : سطح مقطع
- ۵- تبلور WAXS (Wide Angle X-ray Scattering) :

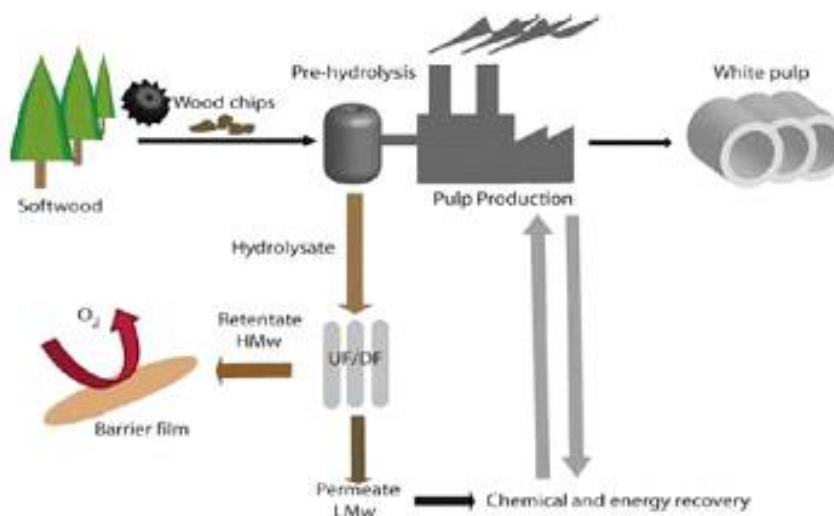
خواصی از این ترکیبات همچون ویسکوزیته بالا و سختی سلولز بلوری (۲۲۰-۱۴۰ گیگاپاسکال) نیز مورد بررسی قرار گرفته است. الیاف نانوسلولزی به عنوان جایگزین برای کولار (Kevlar) و الیاف شیشه ای جهت تقویت پلاستیک معرفی شده اند. فیلم های متشکل از الیاف نانوسلولز، سدّی نفوذناپذیر در برابر یون ها ایجاد می نمایند. همچنین خصوصیات ترکیبات می تواند با اضافه نمودن افزودنی ها تغییر یابد که مواردی در جدول آورده شده است:

جدول مواد افزودنی به نانو سلولز و عملکرد آن ها.

| عملکرد             | مواد افزودنی          |
|--------------------|-----------------------|
| افزایش اندازه حفره | $\beta$ -سیکلودکسترین |
| کاهش اندازه حفره   | پلی اتیلن گلیکول      |
| افزایش چسبندگی     | زایلو گلوکان          |
| افزایش کشش         | کربوکسی متیل          |
| کاهش فیبرها        | دی تیو تریتال         |

روش های تهیه : به طور کلی فیبر های نانو سلولزی از پیش ماده های چوبی با استفاده از یک ماده همگن کننده (Hemogenizer) در فشار بالا تهیه می شود. این فرآیند منجر به ورقه ورقه شدن دیواره های سلولی الیاف ها گیاهی شده و فیبریل های سلولزی نانوساختار به صورت مجزا به دست می آیند.

حالت بلوری نانو سلولز توسط هیدرولیز اسیدی (Acidic Hydrolysis) فیبر های سلولزی طبیعی با استفاده از محلول های غلیظ نمک معدنی و اسید سولفوریک و اسید هیدروکلریک بدست می آید. حالت آمورف سلولز طبیعی نیز از محصول هیدرولیز شده، پس از زمان بندی دقیق و جداسازی از بخش های بلوری و مزاحل شستشو قابل استحصال است [۸]. در شکل بعد خلاصه ای از روش تهیه نشان داده شده است :



خلاصه ای از روش تهیه

روش های تهیه نانوسلولزها به تفصیل در جدول زیر بیان شده است.

| روشها         | انواع                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| روش مکانیکی   | ۱- روش های مکانیکی-شیمیایی<br>تغییر و تبدیلات طی واکنش مکانیکی-شیمیایی و تشکیل ماکرورادیکالها، پیشرفت واکنش و پایداری ماکرورادیکالها تا بازترکیب آنها                                                                              |
|               | ۲- خرد کردن<br>غوطه‌پوری مواد سلولزی متورم شده با آب در نیتروژن مایع و فشردن و شکست مواد با هاون و پودر کردن                                                                                                                       |
| روش فیزیکی    | ۱- Ultrasonication<br>نانو فیبرهایی با اندازه ۲۳-۲۱ نانومتر با عملکرد Ultrasonic به همراه هیدرولیز اسیدی                                                                                                                           |
|               | ۲- Microvawe<br>تجزیه فیبرهای سلولزی تا مقیاس نانو                                                                                                                                                                                 |
|               | ۳- Gama Rays Irradiation<br>جداسازی نانوفیبرهای سلولزی در مخلوطی از گازها به علت دهیدروژنه شدن، دپلیمره شدن و تخریب زنجیره گلیکوزیدی                                                                                               |
| روش شیمیایی   | ۱- هیدرولیز اسیدی<br>استفاده از اسیدهای معدنی مانند اسید سولفوریک، هیدروکلریک و اسید فسفریک که موجب جداسازی میکرو/نانوفیبرها با درجه بالایی از بلورینگی با برطرف کردن نواحی آمورفی مواد خام سلولزی                                 |
|               | ۲- هیدرولیز بازی<br>به کار بردن ۴ عمل قلیایی متفاوت (محلول قلیایی پراکسید، قلیایی پراکسید-اسی هیدروکلریک، محلول ۵ درصد وزنی پتاسیم هیدروکسید و ۱۸ درصد وزنی پتاسیم هیدروکسید) برای بدست آوردن فیبر سلولزی با قطر متوسط ۵-۳ نانومتر |
|               | ۳- عملکرد حلال آلی<br>تورم فیبرهای سلولزی در یک سیستم حلال (N,N-دی-متیل استامید و لیتیم کلرید) تا جداسازی نانوفیبرهای سلولزی در فیبرهای نازک یا فیلمتها                                                                            |
|               | ۴- عملکرد مایعات یونی (Ionic Liquids)<br>حل شدن سلولز با مایعات یونی آبدوست مانند ۱- بوتیل-۳-متیل ایمیدازولیوم کلرید و ۱-آلیل-۳-متیل ایمیدازولیوم کلرید                                                                            |
| روش بیولوژیکی | عمل آنزیمی مواد سلولزی و تخریب ساختار اولیه و اجزاء سلولزی مثل لیگنین در حضور میکروارگانیسمها (قارچ و باکتری)                                                                                                                      |
| روش ترکیبی    | ترکیبی از روشهای شیمیایی و تصفیه مکانیکی و هموزنه کردن و فشردن مواد خیس شده با آب در حضور نیتروژن مایع تا بدست آوردن فیبرهای سلولزی                                                                                                |

کاربردها :

خواص نانوسلولز (مانند خواص مکانیکی، خواص لایه نازک، ویسکوزیته و غیره) آن را ماده ای جالب برای بسیاری از برنامه های کاربردی می سازد. در صنایع کاغذ و مقوا از نانوسلولز به دلیل اثر تقویتی قوی بر روی مواد کاغذ بهره می برند. در صنایع غذایی، پزشکی، آرایشی و دارویی این مواد به دلیل مصرف در ابرجاذب های آب و فیلم های ضد باکتری کاربرد دارند. از جمله دیگر کاربرد های این مواد می توان به ساخت کامپوزیت ها، تجهیزات الکترونیکی، صنایع چوب و مواد ساختمانی، بازیافت نفت (در شکست زنجیره های هیدروکربنی) و خودروسازی اشاره کرد.



جدول کاربرد ها

| زمینه کاربردی          | کاربرد                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| کاغذ و مقوا            | ۱- افزایش استحکام پیوند فیبر-فیبر و تقویت کاغذ<br>۲- سد ضد چربی<br>۳- به عنوان افزودنی به منظور افزایش نگهداری                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| صنایع غذایی            | ۱- یک جایگزین کم کالری برای مکمل های کربوهیدرات<br>۲- قوام دهنده<br>۳- حامل های عطر و طعم<br>۴- تثبیت کننده سوسپانسیون<br>۵- برای محصولات نرم وله و به عنوان پرکننده چیپس، ویفر، سوپ ها، سبزی ها، سس ها و دسر ها                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| پزشکی، آرایشی و دارویی | ۱- یخ خشک آنروژل های نانوسلولز در دستمال های بهداشتی، تامپون، پانسمان زخم و پوشک بچه<br>۲- عامل پوششی کامپوزیت در لوازم آرایش مانند مو، مژه، ابرو و ناخن<br>۳- ماسک بیونانو سلولز دارای اسانس ها و ویتامین های مختلف برای شادابی و درمان بیماری های پوستی<br>۴- ترکیب خشک جامد نانو سلولز به صورت قرص برای درمان بیماری های روده ای<br>۵- فیلم های نانو سلولزی برای غربالگری ترکیبات بیولوژیکی و رمز گذاری اسید های نوکلئیک<br>یک ترکیب بیولوژیکی<br>۶- فیلتر نانوسلولزی در انتقال آزاد گلبول سفید خون<br>۷- یک فرمولاسیون برای حلق و دهان شامل نانو سلولز و ترکیب پلی هیدروکسه شده آلی<br>۸- ژل های ساختاری الاستیک برای کاربردهای زیست پزشکی و بیوتکنولوژی<br>۹- ساخت رگ های مصنوعی<br>۱۰- ارتوپدی در شکستگی استخوان به عنوان کامپوزیت<br>۱۱- درمان سوختگی درجه دوم و سوم با غشاء نانو سلولزی ( انطباق با سطح زخم، کاهش درد، تسریع تشکیل پوست مخاطی و بافت جدید و کاهش جای زخم |
| کامپوزیت               | پوشش ها، فیلم های رنگ، فوم و بسته بندی (ممانعت از ورود اکسیژن و رطوبت)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| الکترونیک              | ۱- (Organic Light-emitting Diode FOLED) OLED<br>(Flexible Organic Light-emitting Diode) و نانو کامپوزیت با انتقال نوری بهبود یافته در نور مرئی<br>۲- تقویت کننده در پلاستیک های شفاف و برای ساخت صفحه نمایش های قابل خم شدن                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| چوب و مواد ساختمانی    | ۱- افزودن نانوسلولز به لاک و افزایش استحکام ۳ برابری آن و مقاومت بالا در برابر خراش و سایش، استحکام و چسبندگی خوب نسبت به لاک های معمولی<br>۲- افزودن به بتن و افزایش مقاومت آن و افزایش ۵۰ درصدی انرژی شکست<br>۳- افزودن نانو سلولز به رنگ جهت رفع بوی آزاردهنده و ریزش و هدر رنگ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| بازیافت نفت            | جهت بازیابی نفت به عنوان یک مایع شکست هیدروکربن تشکلی های نفتی                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| خودروسازی              | ۱- استفاده از نانو پوشش ها در جلوگیری از خوردگی داخل لوله های فلزی مصرفی در صنعت کشتی رانی مقاوم به ترکیبات محلول در آب های شور<br>۲- جایگزینی قطعات پلی آمید (مانند پروانه فن رادیاتور، قالیاق، قطعات برف پاک کن و...) با نانو کامپوزیت پلی پروپیلن<br>۳- جایگزین لاستیک با نانو کامپوزیت به منظور استفاده در قطعات نواری و پرسی خودرو<br>۴- استفاده از نانو کامپوزیت در بخش های داخلی و خارجی خودرو و کاهش وزن ده درصدی خودرو                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



## ۱-۵-۶ نانو کاتالیست و نانو ذرات کاتالیستی

کاتالیست، گونه ایست که سرعت واکنش را افزایش میدهد. هدف شیمی دانان، تولید کاتالیستی با فعالیت (Activity) و بازده (Yield) بالا، گزینش پذیری کامل (Selectivity)، قابلیت جداسازی و بازیابی از مخلوط واکنش، مصرف انرژی کم و عمر بالا است. عملکرد کاتالیست با کنترل متغیرهایی همچون اندازه، ساختار، توزیع فضایی و الکترونی، ترکیب سطح، پایداری گرمایی و شیمیایی می تواند تعیین شود. بازده بالا، صرفه ی اقتصادی، هدر رفت کم مواد شیمیایی، مصرف گرما و انرژی پایین، ایمنی بالا و استفاده ی بهینه از مواد شیمیایی اولیه، از مزایای نانوکاتالیست است. برای صرفه جویی اقتصادی و استفاده ی بهینه از نانو کاتالیست، معمولاً آن را به صورت کامپوزیت می سازند و سطح آن را مورد اصلاح شیمیایی قرار می دهند. تحقیقات در حوزه ی نانو کاتالیست، همواره یکی از بحث های جذاب در نانوشیمی و شیمی سبز (Green Chemistry) بوده است. شیمی سبز به واکنش های شیمیایی سالم با محصولات بی خطر و با حداکثر بازده (حداقل مصرف ماده و انرژی) می پردازد و نانو کاتالیست می تواند ما را به سوی این آرمان سوق دهد.

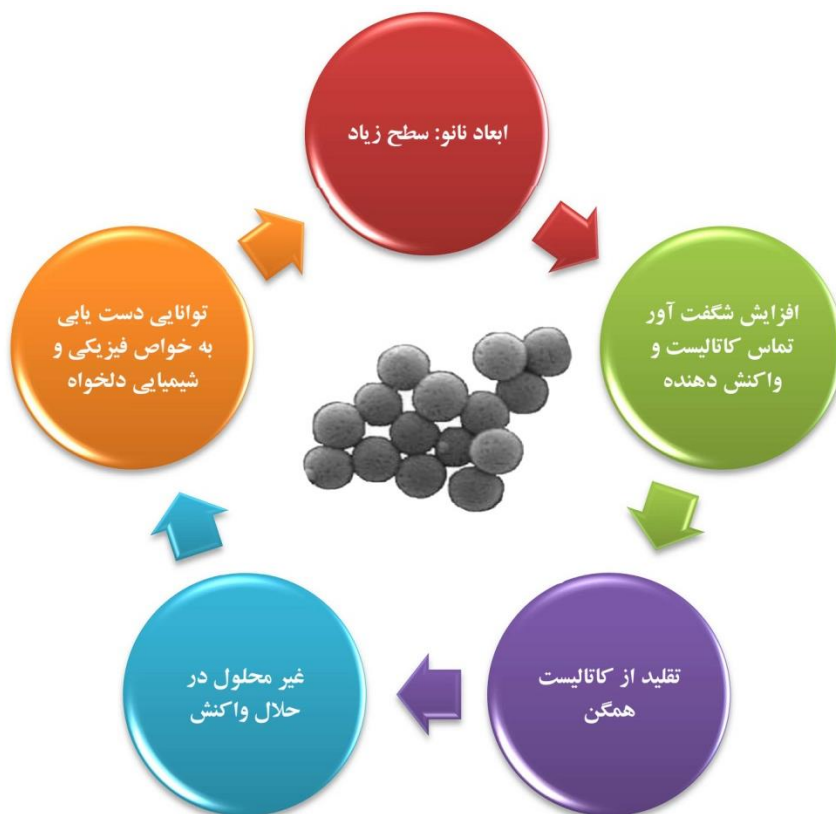
کاتالیست، گونه ای است که انرژی فعال سازی واکنش (انرژی اولیه برای انجام واکنش) را کاهش داده و در نتیجه سرعت واکنش را افزایش میدهد. فلزات واسطه جدول تناوبی عناصر، رایج ترین کاتالیستها هستند. کاتالیست ها به دو دسته ی همگن (Homogeneous) و ناهمگن (Heterogeneous) تقسیم می شوند. کاتالیست همگن، تک اتم، یون یا مولکول است و با واکنش دهنده ها هم فاز می باشد. به بیان دیگر، ذرات کاتالیست همگن می توانند به راحتی در مخلوط واکنش حل شوند. کاتالیست همگن در واکنش مصرف شده و مجدداً تولید (بازیابی، Recovery) می شود. فعالیت بسیار بالا، گزینش پذیری و بازده خوب، از محاسن این گونه از کاتالیست می باشد. بهبود در عملکرد کاتالیست های همگن می تواند با اتصال گروه های متفاوت آلی و معدنی به ذره اصلی فراهم شود. مشکل اصلی در فناوری کاتالیست های همگن در آنجاست که پس از اتمام واکنش، جداسازی کاتالیست حل شده از مخلوط نهایی کار ساده ای نیست. این مشکل به ویژه در زمانی که کاتالیست در مقادیر کم مصرف می شود، خود یک چالش بزرگ است. کاتالیست ناهمگن، با واکنش دهنده ها در یک فاز نیست. اندازه و خصوصیت ذرات کاتالیست ناهمگن به صورتی است که به راحتی در محیط واکنش حل نمی شود؛ از این رو فعالیت آن محدود می گردد (بازده کل واکنش کاهش می یابد). برخلاف کاتالیست های همگن، کاتالیست های ناهمگن به راحتی (با صرف هزینه، زمان و مواد کمتر) از مخلوط واکنش جدا می شوند و موجب ناخالصی محصولات نمی گردند. برای آنکه کمبود سطح فعال در این گونه ترکیبات جبران شود، استفاده از یک بستر (Support) در نقش تکیه گاه کاتالیست، ضروری است. بستر معمولاً یک ساختار متخلخل (Porous) با سطح فعال بالاست.

کاتالیست مناسب، باید سطح فعال زیاد داشته و قابل جداسازی باشد. فناوری نانو، می تواند سطح فعال بسیار زیادی را برای کاتالیست فراهم آورد. با آنکه سطح فعال نانو کاتالیست ها بسیار بالاتر از کاتالیست های معمولی است، سطح فعال یک نانو کاتالیست همواره از یک کاتالیزور همگن پایین تر است (کاتالیزور همگن با انحلال خود در تماس کامل با محتویات واکنش قرار دارد). در مقابل، نانوذرات کاتالیستی به دلیل ابعاد بزرگ تر نسبت به ذرات کاتالیست همگن، در محلول واکنش حل نشده و به سادگی قابل جداسازی هستند. سطح فعال زیاد به همراه قابلیت جداسازی کاتالیست در پایان واکنش، از نانو کاتالیست ها پلی میان کاتالیست های همگن و ناهمگن ساخته است. ممکن است فرآیند پیچیده تولید برخی از نانو کاتالیست ها هزینه بر به حساب بیاید، اما از آنجا که فناوری نانو مقدار کاتالیست، انرژی و زمان مورد نیاز برای انجام واکنش را تقلیل می دهد، این مورد قابل چشم پوشی است.

## نانوکاتالیست

| کاتالیست همگن                                                                                                                                                                  |                                                                                                                            | کاتالیست ناهمگن                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| مزایا                                                                                                                                                                          | معایب                                                                                                                      | مزایا                                                                                                                            | معایب                                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>نیاز به شرایط عادی و ملایم برای واکنش</li> <li>فعالیت و گزینش پذیری بالا</li> <li>انتقال گرما و انرژی مناسب برای انجام واکنش</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>خالص سازی بسیار مشکل محصول</li> <li>بازیابی مشکل کاتالیست از مخلوط واکنش</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>جداسازی آسان کاتالیست از محصولات</li> <li>قابلیت استفاده به طور متوالی و مداوم</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>تماس کم تر بین مادهی اولیه و کاتالیست</li> <li>عملکرد کاتالیستی ضعیف (برخلاف کاتالیست همگن)</li> <li>جداسدن گونه های فعال از سطح کاتالیست</li> <li>مشکل انتقال انرژی و گرما برای انجام واکنش</li> </ul> |

نانوکاتالیست پلی بین کاتالیست همگن و ناهمگن با حفظ مزایای هر دوی آنها است



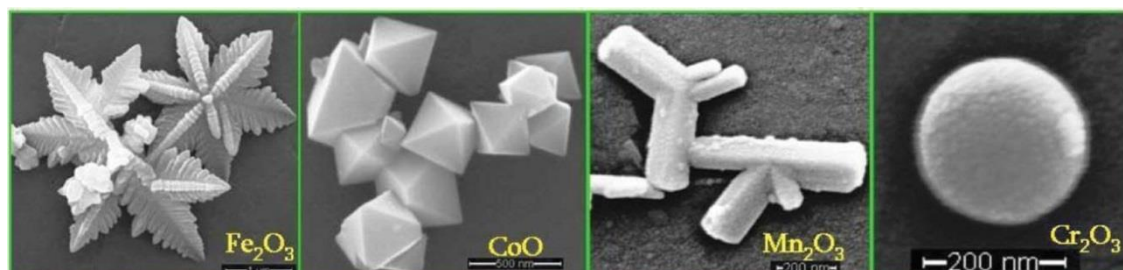
ویژگی های اصلی نانوکاتالیست

انواع نانوکاتالیست

دسته بندی نانوکاتالیست ها را براساس نوع نانوماده ی به کار رفته در جدول صفحه بعد می بینید:

| نانوکاتالیست  | فلزات  | اکسید فلزات       | اکسید مخلوط فلزات                           | نانومواد کربنی   | سیلیکا                     | نانولوله های معدنی | سایر نانوکاتالیست ها |
|---------------|--------|-------------------|---------------------------------------------|------------------|----------------------------|--------------------|----------------------|
| امثال و انواع | طلا    | اکسید آهن         | اکسید آهن                                   | نانولوله ی کربنی | سیلیکای بی-شکل (amorphous) | تنگستن             | نانوذرات رس          |
|               | پلاتین | دی-اکسید تیتانیوم | مگنتیت $Fe_3O_4$ (مخلوط $Fe_2O_3$ و $FeO$ ) | فولرین           | سیلیکای متخلخل             | نیترید بور         | نقاط کوانتومی        |
|               | نقره   | آلومینا           | ...                                         | گرافن            | ...                        | ...                | ...                  |
|               | آهن    | دی-اکسید سریم     | ...                                         | ...              | ...                        | ...                | ...                  |
|               | روی    | ...               | ...                                         | ...              | ...                        | ...                | ...                  |

نانوذرات و خصوصاً نانوذرات فلزی و اکسید فلزی از اصلی ترین و پرکاربردترین کاتالیست های نانوساختار هستند. لذا این ترکیبات محور این مقاله را تشکیل می دهند و بحث بیش تر بر آن ها متمرکز است.



برخی از نانوذرات اکسید فلزی به عنوان نانوکاتالیست

نوع دیگر دسته بندی نانوکاتالیست ها، براساس رفتار آنها است و به دو دسته ی همگن و ناهمگن تقسیم میشوند:

نانوکاتالیست با رفتار همگن

در رویکرد نانوکاتالیست همگن، نانوذرات تهیه شده از فلزات واسطه را به صورت کلئید (ذرات معلق) در مخلوط واکنش پخش می کنند. معمولاً برای پیشگیری از تجمع نانوذرات، از یک ماده پایدارکننده (Stabilizer) استفاده می شود. یک پایدار کننده خوب، نه تنها نانوکاتالیست را در فرایند کاتالیتیکی (واکنش کاتالستی) حفظ کرده، در عین حال فعالیت آن را کاهش نمی دهد. در پایان نیز می توان نانوذرات را از محصول نهایی واکنش جداسازی نمود. روش کاهش (Reduction) یا همان احیاء فلزات - یعنی الکترون گرفتن کاتیون فلزی و تبدیل آن به اتم فلز خنثی - روشی معمول برای سنتز کنترل شده ی نانوذرات به صورت کلئید در محلول است. فرآیند کاهش به دو صورت شیمیایی و الکتروشیمیایی اجرا می شود:

۱- کاهش شیمیایی: معمول ترین روش کاهش است که در آن، نمک فلز مورد نظر در محلول با عوامل کاهنده مثل الکل ها و سدیم بوروهیدرید ( $NaBH_4$ ) به اتم فلزی کاهش یافته و تبدیل به نانوذره ی فلزی می شود.

۲- کاهش الکتروشیمیایی: در این روش در ازای یک عامل کاهنده شیمیایی، از الکترون های انباشته شده بر سطح الکتروود استفاده می شود. در فرآیند کاهش الکتروشیمیایی از یک پیل متشکل از آند (محل اکسایش)، کاتد (محل کاهش) و الکتrolیت (محلول نمکی دارای هدایت الکتریکی) استفاده می شود.

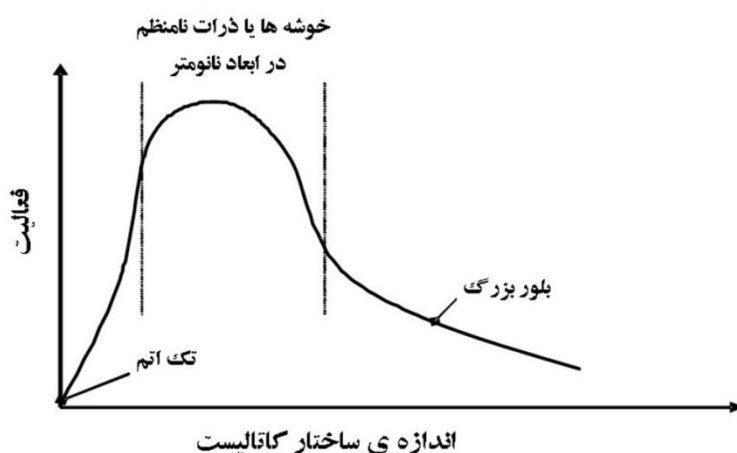
نانوکاتالیست با رفتار ناهمگن

کاتالیست ناهمگن به بستر نیاز دارد؛ در نانوکاتالیست ها، بستر و کاتالیست، با هم تشکیل یک نانوکامپوزیت می دهند که برای رسیدن به بهترین عملکرد مناسب است. به عنوان مثال می توان به قرار گرفتن کاتالیست طلا بر سطح بستر دی اکسید تیتانیوم

یا اکسید آهن اشاره کرد. این نانوکاتالیست ها به ترتیب به صورت  $\text{Au/TiO}_2$  و  $\text{Au/Fe}_2\text{O}_3$  نشان داده می شوند. این ها کاتالیست های بسیار خوبی برای اکسایش منوکسید کربن (آلاینده ای بسیار مضر و خطرناک) به دی اکسید کربن هستند. از آنجا که دی اکسید کربن خطر کم تری دارد، استفاده از این نانوکاتالیست می تواند خطرات زیست محیطی مونواکسید کربن را کاهش می دهد.

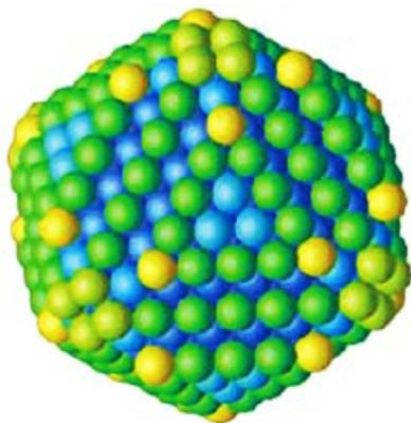
#### ویژگی های نانوکاتالیست

۱- حداکثر سطح فعال به ازای واحد جرم و حجم: هر چه سطح فعال (سطح در دسترس برای انجام واکنش) به خصوص برای یک کاتالیست ناهمگن بیشتر باشد، جایگاه های فعال واکنش پذیر افزایش یافته و بازده کاتالیست بالا می رود. با فراهم آوردن سطح بیشتر برای یک ساختار کاتالیستی، در مقدار مصرفی نانوکاتالیست صرفه جویی شده و با افزایش واکنش دهنده های درگیرشونده در واکنش، سرعت (Rate) واکنش نیز بیش تر می شود.



بیشینه فعالیت شیمیایی کاتالیست ناهمگن، در ابعاد نانو است

۲- شکل و اندازه ی قابل کنترل: برای رسیدن به بیشینه ی (Maximum) فعالیت، باید بهترین و مناسب ترین اندازه ی نانو ذره مشخص شود؛ در روش های تولید نانوذرات، راه های زیادی برای کنترل ابعاد وجود دارد. براساس محاسبات رایانه ای و شبیه سازی (Simulation) می توان به اندازه مناسب برای یک نانو ذره با بیش ترین فعالیت و در عین حال بیشترین پایداری دست یافت. بهترین کاتالیست ها از فلزات گران بها (Precious Metals) مثل پلاتین (Pt)، طلا (Au) و پالادیوم (Pd) تشکیل یافته اند. تخمین دقیق تر بهترین اندازه ی این نانوذرات در جهت دستیابی به بالاترین فعالیت کاتالیستی، به صرفه جویی در مصرف این ترکیبات کمک زیادی می کند.



براساس محاسبات رایانه، خوشه ی پلاتین با ۶۱۱ اتم (با قطر حدود ۳ نانومتر)، بیش ترین فعالیت را دارد

۳- قابلیت جداسازی از مخلوط واکنش: نانوکاتالیست ها، چه همگن و چه ناهمگن، می-توانند به راحتی از محصولات و باقی مانده ی اضافی واکنش گرها جدا شوند. همان گونه که ذکر شد، به دلیل بزرگی نانوذرات در مقایسه با اتم ها و مولکول ها، این ترکیبات در محیط واکنش قابل حل نبوده و معلق می مانند. به عنوان مثال، نانوذرات مغناطیسی (Magnetic Nanoparticles) کاربرد بسیار زیادی در حوزه ی کاتالیست دارند. زمانی که نانوذرات مغناطیسی به عنوان کاتالیست در واکنش به کار می روند، در پایان می توانند توسط اعمال یک میدان مغناطیسی مناسب از محیط جداسازی و بازیابی شوند. ۴-گزینش پذیری و بازدهی بالا: یک نانوکاتالیست، واکنش را در یک مسیر خاص و با گزینش مواد اولیه پیش می برد. این به آن معنی است که ترکیبات ناخواسته کمتر واکنش های فرعی را باعث می شوند و از تولید محصولات جانبی در طول فرایند جلوگیری می شود. همچنین نانوکاتالیست با سطح فعال بسیار بالای خود، بازده واکنش را در مسیر اصلی خود افزایش می دهد. به عبارت دیگر می توان گفت که حجم بالاتری از مواد اولیه به محصول نهایی تبدیل می شوند. مخلوط نهایی واکنش در این حالت بیشتر متشکل از محصول اصلی است و در صد کمی از محصولات جانبی و واکنشگرهای باقی مانده (آن هایی که در واکنش شرکت نکرده اند) وجود دارد. این فرآیند، روند خالص سازی و استخراج محصول (برای مثال یک دارو) را آسان و کم هزینه می کند.

۵- استعداد کلوخه ای شدن: (Aggregation) نانوذرات در پایدارترین حالت ساختاری خود نیستند، فعالیت سطحی بسیار بالا داشته و از این رو مستعد به هم چسبیدن، کلوخه ای شدن و در نتیجه از دست دادن ابعاد نانو می باشند. اگر فرآیند کلوخه ای شدن برای یک نانوکاتالیست اتفاق بیفتد، فعالیت آن کاهش چشم گیری پیدا می کند و به اصطلاح، غیرفعال می شود. ۶- تنوع بالا و قابلیت اصلاح شیمیایی: به علت فعالیت سطحی بالا، گروه های مختلف آلی می توانند به سطح نانوکاتالیست ها متصل شوند. از جهتی فعالیت سطحی بالا باعث می شود تا نانوکاتالیست ها با مواد معدنی نیز کامپوزیت تشکیل دهند. اصلاح شیمیایی نانوکاتالیست ها با اتصال گروه های مختلف تنوع زیادی را در عملکرد آن ها به وجود می آورد. ۷- منبع تهیه: نانوکاتالیست های طبیعی در طبیعت وجود دارند و در دسترس هستند. از این دسته می توان به نانوذرات خاک رس (Nanoclay) و نانوزئولیت ها (Zeolite) اشاره کرد. دسته دیگر نانوکاتالیست های سنتزی هستند که توسط بشر تولید می شوند و تنوع زیادی دارند؛ برای مثال نانوذرات اکسید فلزی از این دست هستند.

در جدول زیر، ویژگی های فوق در قالب مزایا و معایب نانوکاتالیست بررسی شده است:

| ویژگی ها | مزایا                                  | معایب                      |
|----------|----------------------------------------|----------------------------|
| فیزیکی   | حداکثر سطح فعال به ازای واحد جرم و حجم | استعداد اتصال به هم و تجمع |
|          | شکل و اندازه ی قابل کنترل              |                            |
| شیمیایی  | قابلیت جداسازی از مخلوط واکنش          | -                          |
|          | گزینش پذیری و بازدهی بالا              |                            |
|          | تنوع بالا و قابلیت اصلاح شیمیایی       |                            |
|          | طبیعی و سنتزی                          |                            |

روش های استفاده از نانوکاتالیست فلزی: همانگونه که در بالا ذکر شد، مواد فعال کاتالیستی معمولاً ترکیبات نادر و گران بهایی هستند. فلزات گروه پلاتین (Platinum Group Metals) که به PGM معروفند، شش فلز اوسمیوم (Os)، ایریدیوم (Ir)، رودیوم (Rh)، روتنیوم (Ru)، پالادیوم (Pd) و پلاتین (Pt) را شامل می شود. فلزات PGM گران بها بوده و معروفترین عناصر کاتالیستی هستند. از این رو ارائه روش هایی برای صرفه جویی اقتصادی مناسب همراه با بهبود عملکرد برای چنین کاتالیست هایی ضروری است. روش های زیر در برگیرنده چنین رویکردهایی هستند:



۱- ساختارهای پوسته-هسته (core-shell) در یک نانو ساختار، این اتم ها ی سطح هستند که نقش اصلی را بازی می کنند. معمولا اتم هایی که در مرکز یک نانوتوده قرار می گیرند، نقش عملکردی خاصی ندارند. در طراحی یک نانو ساختار پوسته-هسته، فلز کاتالیستی گران بها نقش پوسته را بازی کرده و از یک ماده ارزان همچون سیلیکا در هسته استفاده می شود (مثل  $\text{SiO}_2@\text{Pt}$ ). همچنین می توان از نانوذرات مغناطیسی به عنوان هسته استفاده نمود. در روش پوسته-هسته نه تنها فعالیت کاتالیست تا حد زیادی حفظ می شود، بلکه در مصرف فلزات پرمیتم نیز تا حد زیادی صرفه جویی می گردد.

۲- استفاده از مواد متخلخل به عنوان بستر: از مواد متخلخلی مثل سیلیکا یا سیلیکاژل (آیروژل سیلیکا که از روش سل ژل به دست می آید)، آلومینا (Alumina) و زئولیت (Zeolite) به عنوان بستر کاتالیست ها استفاده می شود. نانوذرات فلزی به صورت یکنواخت روی بستر متخلخل نشاندن می شوند تا سطح فعال افزایش یابد. کاتالیست  $\text{Pt/SiO}_2$  از این دسته است.

۳- نانوذرات دوفلزی (Bimetallic Nanoparticle): در این رویکرد، نانوکاتالیست به صورت آلیاژی از فلز گران به همراه فلز ارزان قیمت مورد استفاده قرار می گیرد. یکی از موارد پر کاربرد در این زمینه نانوذرات  $\text{PtFe}$  آلیاژ آهن و پلاتین است.

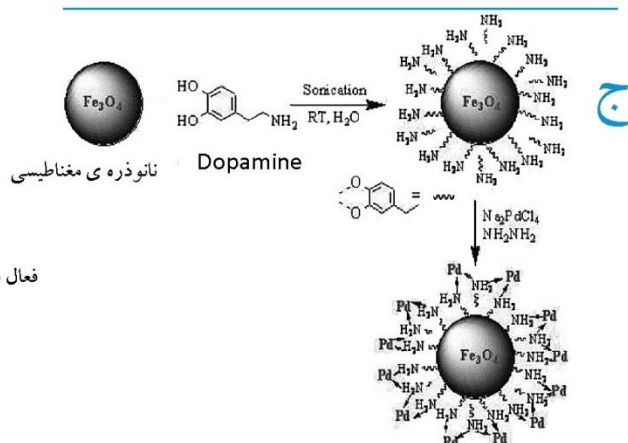
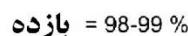
۴- نانوخوشه های دوفلزی (Bimetallic Nanoclusters) در نانوخوشه هایی دوفلزی، فلز ارزان در مرکز و فلز گران قیمت کاتالیستی بر سطح وجود دارد. برای مثال نانوخوشه با مرکز  $\text{Ni}$  و سطح  $\text{Pt}$  به عنوان یک نانوخوشه دوفلزی مطرح است.

۵- استفاده از بستر اکسید فلزی: یکی از معمول ترین اکسید های فلزی که به عنوان بستر برای کاتالیست های گران بها مورد استفاده قرار می گیرد دی اکسید تیتانیوم است. کاتالیست  $\text{Au/TiO}_2$  نمونه ای از این دسته است. اگر اکسیدهایی از فلزات با ساختاری شبکه ای فلوریت (Fluorite) مثل  $\text{CeO}_2$ ،  $\text{ZrO}_2$  و  $\text{ThO}_2$  با ناخالصی هایی از جنس اکسید فلزات قلیایی یا قلیایی خاکی بهبود یابند، به عنوان بستر کاتالیست مورد استفاده قرار می گیرند. در ساختار فلوریت، آنیون ها در گوشه های یک مکعب کوچک داخل یک مکعب بزرگ از کاتیون ها هستند که کاتیون ها در گوشه ها و وسط وجه های مکعب بزرگ قرار دارند.

۶- استفاده از گروه های آلی: ترکیبات آلی می توانند همچون پل، یک نانوذره ی مغناطیسی را به یک نانوذره کاتالیست نادر متصل کنند. این ساختار ترکیبی (کاتالیست مغناطیسی) می تواند پس از انجام واکنش به راحتی با اعمال میدان مغناطیسی خارجی جداسازی شود. برای مثال ترکیب آلی دوپامین (Dopamine) که یک ماده شیمیایی طبیعی در سامانه عصبی است، اتم های پالادیوم (کاتالیست) را به نانوذره ی مگنتیت ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) متصل می کند.

۷- استفاده از ترکیبات کمپلکس (Complex): بسیاری از فلزات در یک عدد اکسایش خاص (به صورت یون) دارای فعالیت کاتالیستی می باشند. از آن جهت که یون ها به تنهایی در محیط واکنش ناپایدار می باشند، برای ایجاد پایداری و یا حفظ عملکرد، آن ها را به یک ترکیب کمپلکس تبدیل می کنند. ترکیب کمپلکس، یک ترکیب شیمیایی است که در آن ترکیبات آلی الکترون دهنده به نام لیگاند (Ligand) به مراکز فلزی (دارای کمبود و پذیرنده الکترون) الکترون می دهند. لیگاندها معمولا حاوی اتم های الکترون دهنده و یا اتم های دارای زوج الکترون تنها (غیر پیوندی) هستند و از این رو می توانند الکترون های خود را در اختیار یون یا اتم های فلزی (که دارای کمبود الکترون هستند) قرار دهند و آن ها را پایدار نمایند. ترکیبات کمپلکس نیز معمولا چون یون فلزی در محیط واکنش محلول بوده و بسیاری از کاتالیست های همگن ساختار کمپلکسی دارند. از جهت دیگر نانوذرات مغناطیسی می توانند به اتم های آزاد لیگاند متصل شوند. از این رو ترکیبات کمپلکس از یک یون فلزی کاتالیستی می توانند بر سطح یک نانوذره مغناطیسی قرار گیرند. در این صورت کاتالیست کمپلکس شده می تواند با اعمال یک میدان مغناطیسی همچون یک کاتالیست ناهمگن در انتهای واکنش جداسازی شود. برای مثال اتصال کمپلکسی از فلز کاتالیستی و گران بهای روتنیوم (Ru) توسط اکسیژن های لیگاند آن به نانوذره ی فریت ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) در شکل ب آورده شده است.

الف



ज

### ۶-۵-۲ کاتالست های انتقال فاز

206

های انتقال فاز، انتقال گونه از درون فازها آسان شده و باعث می شود واکنش بین دو واکنش دهنده در دو فاز غیرقابل امتزاج انجام شود. کاتالیست های انتقال فاز به طور گسترده ای در سنتز مواد شیمیایی هم در سیستم های مایع-مایع و هم در سیستم های مایع-جامد استفاده می شوند. یک روش عملی استفاده از PTC، که امکان جداسازی آن را فراهم می کند، ثابت نگه داشتن کاتالیست روی سطح جامد می باشد.

اصل PTC توسط سجویر و رابن در سال ۱۹۸۱ عنوان شد. علت این نامگذاری برای کاتالیست ها انتقال فاز را در روش عملکرد آن ها می توان درک کرد. کاتالیست های انتقال فاز PTC، عاملی که در مسیر معینی در رفت و آمد (مانند یک شاتل) برای انتقال آنیون ها و ترکیبات طبیعی از فاز آبی (Aqueous) یا جامد به فاز آلی (Organic) یا ناحیه ما بین دو فاز هستند. در آنجا واکنشگر آلی تجمع یافته و واکنش با سرعت نسبتاً یا بسیار زیاد صورت می گیرد. این افزایش سرعت به دلیل کاهش آپوشی یا تجمع حلال با آنیون ها یا ترکیبات طبیعی در فاز آلی و در نتیجه کاهش انرژی اکتیواسیون در حضور PTC برای واکنش با واکنش گر می باشد.

مشکل واکنش هایی که در آن ها دو گونه که یکی نوکلئوفیل (Nucleophile) قابل حل در آب و یکی الکتروفیل (Electrophile) غیر قابل حل در آب است به طور ابتدایی با افزایش حلال هایی که مشابه آب و حلال های آلی هستند مثل اتانول حل می شود. اما میزان افزایش سرعت کم است که علت آن هم حلالیت زیاد نوکلئوفیل است. هم چنین حلال های قطبی غیرپروتیک (Aprotic) گران قیمت مانند دی متیل فرماید یا دی متیل سولفوکساید می توانند استفاده شوند، اما عیب آن ها جداسازی سخت و پرهزینه از مخلوط واکنش است. یک روش کارآمد و آسان استفاده از عامل های انتقال فاز است که در مقادیر کاتالیتیکی به کار می روند و آنیون های واکنش پذیر را از محلول آبی یا فاز جامد به درون فاز آلی انتقال می دهند.

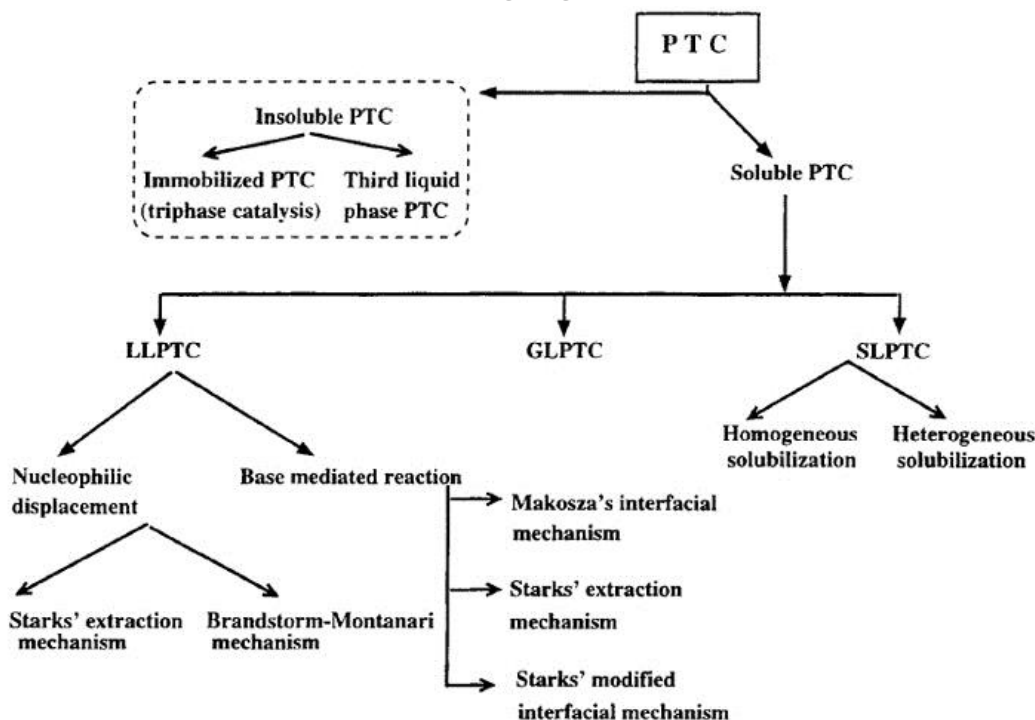
#### انواع کاتالیست های انتقال فاز

عامل هایی که به عنوان کاتالیست انتقال فاز استفاده می شوند شامل: نمک های آمونیوم و فسفونیوم، اترهای تاجی (Crown Ether)، اترهای بزرگ حلقه آزا (Aza Crown)، کریپتان ها (Cryptand)، پلی اترهای زنجیر باز مانند پلی اتیلن گلیکول و دی متیل اترها، نمک های آمونیوم و فسفونیوم نوع چهارم بیشترین استفاده را به عنوان کاتالیست انتقال فاز دارند. زمانی که کاتالیست انتقال فاز مانند نمک های چهارتایی آمونیم و فسفونیوم (برای مثال تترا بوتیل آمونیوم) باشد به آنها quat هم گفته می شود و در واکنش ها با علامت اختصاری  $Q^+$  و یا به صورت جفت یون  $Q^+X^-$  (X- آنیونی که با آن واکنش داده بوده است) نشان داده می شود. همچنین این نمک ها بیشترین کاربرد صنعتی را نیز دارند. لیگاند های چند دندانه مشابه اترهای تاجی و کریپتاندها نیز به طور گسترده ای به عنوان کاتالیست های PT استفاده می شوند. به ویژه در سیستم های جامد-مایع، که این به علت توانایی بالای آن ها برای کمپلکس شدن و حل کردن کاتیون های فلزی است. اما علی رغم فعالیت بالای آن ها به عنوان کاتالیست انتقال فاز برای کاربردهای صنعتی به علت هزینه های بالا و سمیت آن ها مناسب نیستند. پلی اترهای زنجیر باز مانند پلی اتیلن گلیکول و مشتقات آن ها نیز به طور گسترده ای به عنوان کاتالیست PT استفاده می شوند. اگر چه فعالیت کمتری نسبت به نمک های نوع چهارم آمین و اترهای تاجی دارند اما امنیت زیست محیطی بیشتری دارند. از جمله ویژگی های پلی اتیلن گلیکول پایداری، بازیافت آسان، غیر سمی بودن، زیست تخریب پذیری و در دسترس بودن آن می باشد. امروزه کاتالیست های PT مختلف دیگری نیز توسعه یافته اند که کاربردهای ویژه ای در انواع خاصی از واکنش ها دارند. که از آن جمله می توان مشابه های پلیمری حلال های دی پلار آپروتیک مانند N,N-دی متیل فرماید، N-متیل-۲-پرولیدون، تترا متیل اوره و... را نام برد که در فرم محلول و یا ثابت نگه داشته روی فاز جامد استفاده شده اند (۱-TDA. تریس (۳-۶-دی اکساهلپتیل) آمین) نیز یک کاتالیست سنتزی و پایدار برای واکنش های جامد-مایع است که هم تحت شرایط بازی قوی و هم دماهای بالا پایدار است. نمک N-آلکیل آمینوپیریدین نیز کاتالیست انتقال فازی است که برای سنتز پلیمرها و مونومرها در دمای بالا می توان

استفاده کرد. همچنین کاتالیست های انتقال فاز چند سایتی می توانند در فرم های غیر پلیمری محلول از بستر های پلی هالوژنه سنتز شوند، مانند کاتالیست دی آمونیوم دی کلرید که در واکنش افزایشی دی کلروکاربن به استایرن گزارش شده است. از مزایای کاتالیست انتقال فاز چند سایتی فعالیت کاتالیتیکی بالا در هر گرم کاتالیست استفاده شده، شرایط ملایم و آلودگی کم محصول است.

دسته بندی سیستم های کاتالیست انتقال فاز

واکنش های PTC می توانند به دو دسته طبقه بندی شوند PTC: قابل حل و PTC غیر قابل حل (شکل ۱). در هر دسته بسته به فازهای واقعی، واکنش ها بیشتر به صورت PTC مایع-مایع (LLPTC (Liquid-Liquid PTC)، PTC گاز-مایع (GLPTC (Gas-Liquid PTC) و PTC جامد-مایع (SLPTC (Solid-Liquid PTC) دسته بندی می شوند. در LLPTC نوکلئوفیل ( $M^+Y^-$ ) در یک فاز آلی حل می شود، در حالیکه در SLPTC نوکلئوفیل یک جامد معلق در فاز آلی است. به طور متداول، بیشترین کاربرد PTC در سیستم های مایع-مایع گزارش شده است،



دسته بندی واکنش های PTC

انتخاب یک کاتالیست PT

دو نیاز اساسی یک کاتالیست انتقال فاز:

- ۱- عامل PT باید کاتیونی باشد و باید به اندازه کافی ساختار آلی داشته باشد تا شرکت آنیون نوکلئوفیلی را به درون فاز آلی میسر سازد.
- ۲- پیوند آنیون- کاتیون باید به اندازه کافی سست باشد تا واکنش پذیری بالای آنیون را تضمین کند.

فاکتورهای مناسب در انتخاب یک کاتالیست PT

- ۱- پایداری شرایط واکنش
- ۲- تهیه آسان و در دسترس بودن کاتالیست
- ۳- جداسازی و بازیافت آسان
- ۴- فعالیت بالا و

سمیت کم

مکانیسم های واکنش های انتقال فاز

واکنش های آنیونی که در آنها کاتالیست انتقال فاز به کار برده می شود به دو دسته مهم می توان تقسیم کرد:

- ۱- واکنشهایی که آنیون بصورت نمک در فاز آبی در دسترس میباشد (مانند سدیم سیانید، سدیم آزید، سدیم استات و...)
- ۲- واکنشهایی که آنیونها باید بصورت همزمان تهیه شوند مانند الکو کسیدها، فنولات ها، -N آنیونها از آمیدها یا هتروسیکلها و...

توجه به این نکته ضروری است که پیوند ما بین جفت یون  $Q^+X^-$  بسیار سست تر از پیوند جفت یون می باشد. این سست بودن پیوند  $Q^+X^-$  - کلید اصلی برای افزایش فعالیت و نهایتاً افزایش محصول دلخواه، کاهش زمان واکنش، افزایش گزینش پذیری در واکنش های شیمیایی می باشد. در پایان واکنش یک گروه ترک کننده آنیونی معمولاً تولید می گردد که این ترکیب به راحتی به فاز آبی یا جامد انتقال می یابد. پس با استفاده از PTC محصولات به راحتی از مواد آلوده کننده جدا شده، به این مکانیسم، مکانیسم استخراج با استفاده از PTC گفته می شود. منافع استفاده از این مکانیسم می توان:

- ۱- فعالیت بالا (به دلیل وجود واکنشگرهایی با حداقل حلال پوشی در یک فاز و داشتن پیوند سست با جفت یون)
- ۲- نهایت انعطاف پذیری در انتخاب و حذف حلال (با انتخاب یک کاتالیست مناسب انتقال فاز تقریباً تمام آنیون ها در هر محیط آلی را می توان استخراج کرد، چه آنیون حاصل از محصولات و چه آنیون حاصل از واکنشگرهای آلی باشد نتیجتاً استخراج فقط توسط کاتالیست و در شرایط بدون حلال صورت می گیرد.
- ۳- کاهش مقدار زیاد از واکنشگرهای نفوذپذیر آبی (مانند فسژن) گاز بیرنگ و سمی ( $COCl_2$ )، بنزوئیل کلراید، استرها و دی متیل سولفات زمانی که آنها در فاز آلی از فاز آبی به وسیله کشش بین دو فاز محافظت شده اند).
- ۴- گزینش پذیری بالا (کاهش انرژی اکتیواسیون و به دنبال آن کاهش دما و زمان واکنش).
- ۵- استفاده از بازهای ارزان و کم خطر (هیدروکسید به راحتی به فضای بین دو فاز انتقال داده شده و با واکنشگر آلی واکنش داده).

#### مکانیسم های PTC

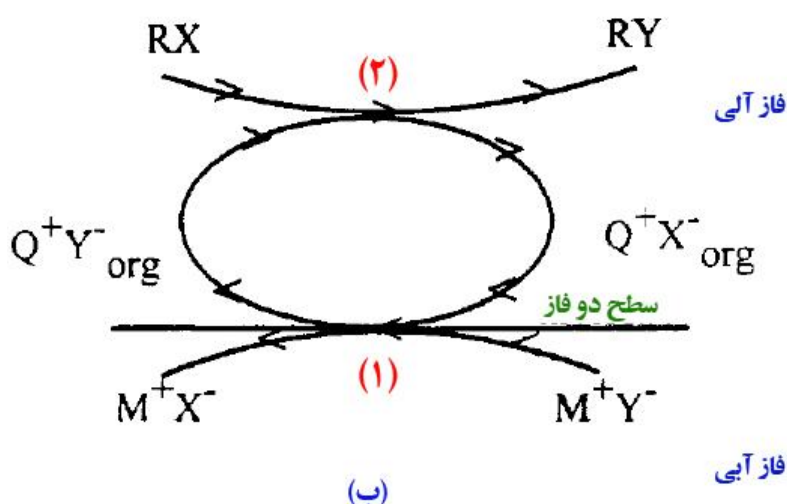
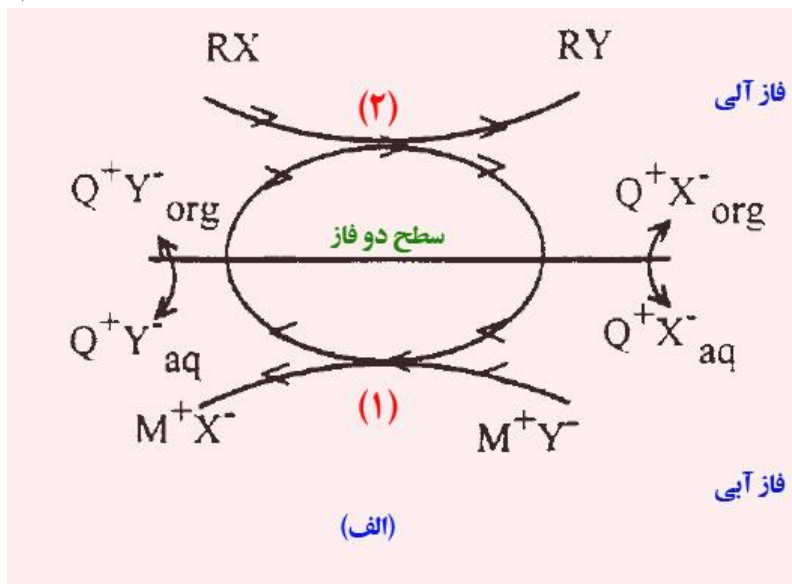
##### PTC تحت شرایط خنثی

تعداد زیادی از واکنش های کاتالیز شده با PT واکنش های جایگزینی ساده تحت شرایط خنثی هستند. به طور کلی نقش کاتالیست ( $Q^+X^-$ ) PT این است که به عنوان حامل عمل کند تا آنیون ( $Y^-$ ) نمک فلزی ( $M+Y^-$ ) را از فاز آبی یا فاز جامد به درون فاز آلی انتقال دهد که با این روش با سبستریت آلی RX واکنش و محصول دلخواه RY را میدهد و دوباره QX را تولید میکند که می تواند به چرخه PTC ادامه دهد.

##### مکانیسم PTC در سیستم مایع-مایع تحت شرایط خنثی

در شکل a۲ یک چرخه عادی LLPTC را در یک واکنش جانشینی نوکلئوفیلی تحت شرایط خنثی نشان می دهد. مکانیسم استخراج Stark برای واکنش جانشینی نوکلئوفیلی پیشنهاد می دهد که نمک نوع چهارم باید در فاز آبی حل شود تا نوکلئوفیل از فاز آبی برداشته شود و سپس  $Q+Y^-$  به درون فاز آلی یعنی جاییکه واکنش اتفاق می افتد برود، بنابراین در اینجا مرحله تبادل یون بین PTC و نوکلئوفیل در فاز آبی اتفاق می افتد و بعد انتقال جفت آنیون واکنش پذیر PTC به درون فاز آلی انجام می شود. اما مطابق با مکانیسم موازی دیگری، مکانیسم برانداستورم-ماتانارا، شکل b۲، تجزیه quat در فاز آبی لازم نیست. در این مورد، کاتالیست PT به طور منحصر به فردی در فاز آلی مستقر می شود و تبادل آنیون در نزدیکی سطح اتفاق می افتد. تمایز بین دو مکانیسم با استفاده از غشاهای مایع یا فشارسنج ممکن است.



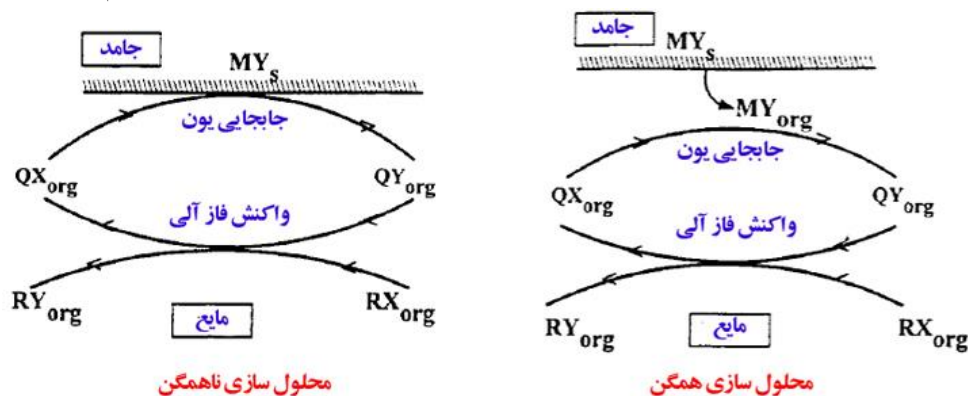


الف)  $Q^+$  محلول در فاز آبی  
 ب)  $Q^+$  محلول در فاز آلی  
 (۱) جابجایی یون (۲) واکنش فاز آلی

مکانیسم LLPTC

مکانیسم PTC در سیستم جامد-مایع تحت شرایط خنثی

علی رغم کاربردهای زیاد SLPTC در سنتز آلی تنها مطالعه اندکی درباره مکانیسم و سینتیک چرخه SLPTC گزارش شده است. در انجام یک واکنش جانشینی در سیستم جامد-مایع،  $Q+Y^-$  به سطح جامد نزدیک می شود و با نمک نوکلئوفیلی جامد در نزدیکی سطح یا در بعضی موارد درون سطح تحت تبادل یون قرار می گیرد تا  $Q+Y^-$  را تشکیل دهد و سپس واکنش  $Q+Y^-$  با سابستریت RX انجام می شود. در کل واکنش تنها در فاز مایع (فاز آلی) اتفاق می افتد. بسته به محل و مکانیسم واکنش تبادل یون و نیز حلالیت جامد در فاز آلی دو مکانیسم کلی برای SLPTC ارائه شده است که یا به صورت همگن و یا به صورت ناهمگن است. مکانیسم در شکل بعد نشان داده شده است.



### PTC تحت شرایط بازی

علی رغم کاربردهای گسترده واکنش های PTC در حضور باز، مکانیسم این واکنش ها واضح نیست. کاتالیست های PTC از طریق مکانیسم های مختلفی در حضور بازها عمل می کنند، اما واقعیاتی که وجود دارد این است که در بیشتر موارد انتقال -OH توسط quat به صورت کمپلکس  $Q^{+}-OH$  نیست، چون  $Q^{+}-OH$  بسیار آب دوست (هیدروفیل) است و حلالیت بسیار کمی در فاز آلی دارد. در واکنش های آلکیلایسیون که حدواسط  $Q^{+}-OH$  را ارائه کرده اند احتمالاً واکنش بین  $Q^{+}-OH$  و سابسטרیت آلی در سطح مایع-مایع است. بهترین مکانیسم پذیرفته شده مکانیسم سطحی ماکوزا است که در این مکانیسم پروتون زدایی سابسטרیت آلی (ROH) در سطح توسط یون هیدروکسید در فاز آبی انجام می شود که به این طریق  $Na^{+}-OR$  در سطح تشکیل می شود. در این حالت لازم است  $Na^{+}-OR$  در یکی از دو فاز نامحلول باشد و در سطح ثابت نگه داشته می شود. کاتالیست PT وارد عمل می شود و آنیون آلی را به صورت  $Q^{+}-OR$  به درون فاز آلی هدایت می کند و  $Na^{+}X^{-}$  به درون فاز آبی آزاد می شود، سپس  $Q^{+}-OR$  با سابسטרیت آلی RY واکنش می دهد تا R-OR را تشکیل دهد.

### کاربردهای PTC

واکنش هایی که با استفاده از PTC انجام می شوند شامل: اکسیداسیون، کاهش، پلیمریزاسیون، واکنش های کربن ها، واکنش های افزایشی، تراکمی و غیره، که اغلب قسمتی از فرآیندهای سنتزی چند مرحله ای برای تولیدات شیمیایی هستند. برای اولین بار صنعت داروسازی لهستان در دهه ی ۱۹۶۰ از تکنولوژی کاتالیست انتقال فاز برای الکیلایسیون نیتریل ها استفاده نمود بعد از آن بسیاری از کمپانی های بزرگ دنیا از این روش استفاده کردند. کاتالیست های انتقال فاز سالیانه بالغ بر ۱۰ بیلیون دلار سوددهی برای تولید مواد شیمیایی در صنایع جهان دارند.

کاتالیست های انتقال فاز در صنعت می تواند جایگزینی برای تکنولوژی های قدیمی برای سنتز ترکیبات آلی باشد اما عیب اصلی PTC، به ویژه در کاربردهای صنعتی این است که به جداسازی کاتالیست از محصول فاز آلی نیاز است. روشی برای غلبه بر مشکلات مرتبط با بازیافت کاتالیست این است که PTC را روی سطح جامد قرار دهند.

### ۳-۵-۶ نانو زیست کاتالیست ها

در حقیقت دنیای نانو زیست کاتالیست ها به بررسی و مطالعه عملکرد آنزیم ها در محیط یا ساختارهای نانو می پردازد. از جمله نانو ساختارهای استفاده شده می توان به محیط های نانو متخلخل، نانوفیبرها، نانولوله های کربن و نانوذرات اشاره نمود که این محیط ها کارایی مناسب و متنوعی را در تعداد زیادی از زمینه های کاتالیستی دارا می باشد. به همین منظور سعی شده تا در این مقاله به موضوعاتی مانند ساختار آنزیم ها، اجزای ساختاری، نحوه عمل کرد آنزیم ها، نحوه تثبیت کردن آنزیم ها اشاره شود و همچنین به معرفی روشهای تثبیت کاتالیست ها در نانوذرات از پرداخته شده است. آنزیم ها کاتالیزورهایی هستند که سرعت واکنش های بیوشیمیایی را در سلولهای زنده افزایش می دهند. از این رو آنها را کاتالیزورهای حیاتی (Bio catalyst) گویند. آنزیم ها به عنوان کاتالیزورهای سبز در شیمی اهمیت پیدا کرده اند. مزایای استفاده از آنزیم ها در مقایسه با کاتالیست های

شیمیایی عبارتند از: گزینش پذیری بالا در مخلوط پیچیده، خلوص بالای محصولات و عدم تولید محصول جانبی، شرایط ملایم واکنش، هزینه تولید پایین محصول، و انتخاب گری خاص دنیای نانو زیست کاتالیست‌ها به بررسی و مطالعه عملکرد آنزیم‌ها در محیط یا ساختارهای نانو می‌پردازد.

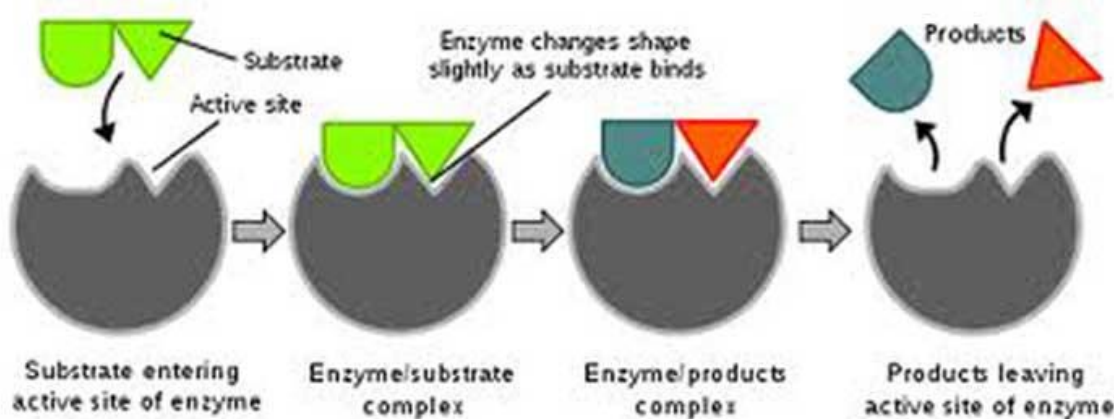
ساختار آنزیم‌ها: آنزیم‌ها پروتئین‌هایی هستند که واکنش بیولوژیکی درون سلول زنده را کاتالیز می‌نمایند. ساختار آنزیم‌ها مانند سایر پروتئین‌ها از ترتیب با توالی مختلف ۲۰ نوع اسید آمینه تشکیل شده است. در واقع پروتئین‌ها آنزیم‌های خطی می‌باشند که در آن آمینواسیدها بصورت متوالی از طریق پیوند پپتیدی به هم متصل شده‌اند. نیز این دسته ترکیبات زیستی دارای جرم مولکولی نسبتاً بالایی هستند و با وجود زنجیر طولانی جهت کاهش فضای اشغال شده در خود پیچ و تاب خورده‌اند. نحوه عمل آنزیم‌ها: خواص کاتالیتیکی آنزیم‌ها قبل از شناخت ساختار آنها مورد توجه قرار گرفته است. در حیطه شیمی آلی، آنزیم‌ها کاتالیست‌های قدرتمندی برای انجام واکنش‌های فضا گزین (Stereo selective) و مکان گزین (Regio selective) هستند. آنزیم‌ها مانند هر کاتالیست دیگری در شیمی عمل می‌کنند. یعنی تغییری در انرژی آزاد ایجاد نمی‌کنند. بلکه مانند سایر کاتالیست‌های شیمی، یا منجر به تغییر مکانیسم انجام واکنش خواهند شد و یا غلظت موثر ماده اولیه را از طریق پیش تغلیظ آن بر سایت‌های فعال خود افزایش می‌دهند. یعنی انرژی فعال سازی کل واکنش را کم می‌کنند.

در بررسی عملکرد کاتالیستی آنزیم‌ها بایستی اینگونه بیان نمود که آن‌ها از طریق سایت‌های فعال خود به ماده اولیه از طریق پیوندهای غیرکوالانسی (Noncovalent) متصل خواهند شد. این نوع اتصال از طریق پیوندهای هیدروژنی، برهم کنش‌های دوقطبی-دوقطبی، نیروهای واندروالسی، برهم کنش پای ( $\pi$ )، اثرات هیدروفوبیک و برهم کنش‌های الکتروستاتیک به آن متصل می‌شود. در همه این برهم‌کنش‌ها، واکنش‌های آنزیمی در طی سه مرحله کلی شامل ثابت شدن ماده اولیه بر روی آنزیم، انجام واکنش و در نهایت جداسازی محصول یا محصولات می‌باشد که در زیر به آن اشاره شده است.

ثابت شدن ماده اولیه روی آنزیم: "سایت فعال" به موقعیت خاص درون آنزیم، که ماده اولیه در آن قرار گرفته و عمل کاتالیز شدن در آنجا انجام می‌شود اطلاق می‌شود. سایت فعال آنزیم مانند یک شکاف عمل می‌نماید. این سایت ماده اولیه خاص و مورد نظر خود را شناسایی کرده و به صورت گزینشی واکنش مربوط به آن گروه از مواد را کاتالیز می‌کند. در بیان ساده تر می‌توان کارکرد آنزیم و مواد اولیه را به یک مدل قفل و کلید تشبیه نمود که با ورود ماده اولیه به سایت فعال آنزیم، واکنش مورد نظر انجام می‌گیرد.

انجام واکنش: با توجه به نوع واکنش و قابلیت آنزیم مانند اکسید و احیا و هیدرولیز، واکنش در زمان مشخصی انجام شده و واکنشگر از سطح آنزیم جدا می‌گردد.

جداسازی محصول یا محصولات: در شکل بعد این مرحله به خوبی نشان داده شده است.



نحوه عمل آنزیم‌ها

## انواع آنزیم ها و نامگذاری آنها

به طور کلی آنزیم ها با توجه به نوع واکنش خاصی که کاتالیز می کنند نامگذاری می شوند و بر همین اساس به شش دسته به شرح زیر طبقه بندی شده اند.

### اکسیدورداکتازها (Oxidoreductase)

این دسته از آنزیم ها واکنش های اکسید و احیا را کاتالیز می کنند.

دهیدروژناز: (Dehydrogenase) انتقال هیدرید

پراکسیداز: (Peroxidase) انتقال الکترون به پراکسیدها

اکسیژناز: (Oxygenase) انتقال الکترون از مولکول اکسیژن

ترانسفرازها (Transferase)

انتقال گروه های عاملی را انجام می دهند. اکثر آن ها به حضور کوآنزیم نیاز مند هستند و یک قسمت از مولکول اولیه

(پیش ماده) به آنزیم یا کوآنزیم آن به صورت کووالانسی متصل می شود.

هیدرولازها (Hydrolase)

این دسته از آنزیم ها واکنش های هیدرولیز را کاتالیز می کنند. دسته ای از ترانسفرازها هستند که در آن آب به عنوان

گیرنده گروه منتقل شده عمل می کند. بسته به نوع پیوندی که می شکنند به پروتئاز، آمیلازها، آسیلازها، لیپازها و استرازها تقسیم

بندی می شوند.

لیازها: (Lyase)

واکنش های حذفی غیراکسنده و غیرهیدرولیتیک را کاتالیز می کنند. همچنین علاوه بر واکنش حذفی می توانند شکست

ماده اولیه یا تولید پیوند دوگانه را نیز انجام دهند. به بیان دیگر واکنش های حذفی برای تولید پیوند دوگانه را کاتالیز می کنند.

همچنین لیاز می تواند افزایش یک گونه به پیوند دوگانه در ماده اولیه را کاتالیز نماید که این نوع لیاز "سیتاز" نامیده می شود.

ایزومرازها (Isomerase)

واکنش های ایزومریزاسیون را کاتالیز می کنند. چون این دسته واکنش ها ماده اولیه و محصول یکی هستند ساده ترین

واکنش های آنزیمی را شامل می شوند.

لیگازها (Ligase)

اتصال دو ماده اولیه را کاتالیز می کنند. در این واکنش ها انرژی پتانسیل شیمیایی به صورت یک نوکلئوزید تری فسفات یا

ATP خارج می شوند. لیگازها تحت سینتتاز هم نامیده می شوند.

اجزای ساختاری آنزیم

آنزیم نیاز به مولکول های افزودنی دارند که به عملکرد آنها کمک می کنند. این مولکول ها از جنس پروتئین نبوده و

کوآنزیم یا کوفاکتور نامیده می شوند. کوآنزیم معمولاً یک مولکول آلی کوچک و کوفاکتور یون های معدنی می باشند.

کوآنزیم یا کوفاکتور به فعالیت کاتالیتیکی آنزیم کمک می کند. کوفاکتورها از طریق حمله نوکلئوفیلی یا الکتروفیلی به ماده

اولیه واکنش را آغاز می کنند. به بخش پروتئینی آنزیم بدون کوفاکتور، آپوآنزیم گویند.

عوامل محیطی مختلفی عمل آنزیم را تحت تاثیر قرار می دهد: دما، سرعت حرکت مولکولی را افزایش می دهد. همچنین

میتواند باعث تغییر شکل آنزیم شود. افزایش دما بیش از حد خاص فعالیت بیولوژیکی آنزیم را از بین برده و آنزیم غیر فعال می

شود. هر آنزیم با توجه به ساختار خود یک دمای بهینه دارد.

pH: ساختار سه بعدی آنزیم دارای زنجیرهای جانبی زیادی است که یون هیدروژن با آنها پیوند داده است. پس شکل بهینه آنزیم از طریق تعداد یون های هیدروژن متصل شده به آن مشخص می شود. در نتیجه هر آنزیم در یک pH مشخص فعال می باشد.

#### منبع آنزیم ها

آنزیم ها در سلول های گیاهان، جانوران یا میکروارگانیسم ها سنتز می شوند. آنزیم ها می توانند از منابع میکروبی (سلول های یوکاریوت و پروکاریوت که به راحتی در محیط کشت رشد کرده در مقیاس وسیع تهیه می شوند، باکتری ها، قارچ ها و کپک ها) گیاهی یا حیوانی بدست آیند. بیش از ۹۰ درصد آنزیم ها از تخمیر میکروارگانیسم ها به دست می آیند.

#### تثبیت نمودن آنزیم (Immobilization)

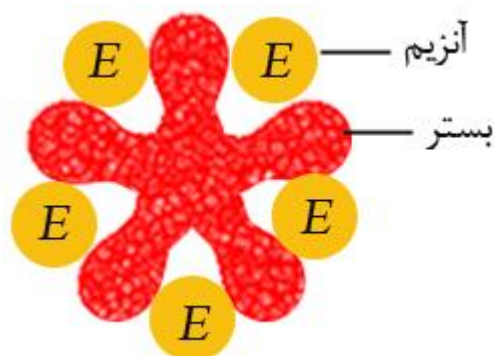
از مزایای تثبیت نمودن آنزیم می توان به تکرار پذیری و استفاده مکرر، جداسازی بهتر و راحت تر آنزیم از مواد اولیه، افزایش سطح تماس آنزیم با مواد اولیه، جلوگیری از تجمع آنزیم، افزایش پایداری ساختار سه بعدی و جلوگیری از غیر فعال شدن فعالیت آنزیم در شرایط محیطی مانند دما و pH بالا و یا حضور اکسیدان ها اشاره کرد.

اما تثبیت کردن آنزیم بر روی بستر معایی نیز به همراه خواهد داشت که از جمله آنها می توان به قیمت بالای حامل، کاهش راندمان پیوند پروتئین یاد کرد. در این روش احتمال کاهش فعالیت آنزیم به دلیل تغییرات شیمیایی پروتئین، ممانعت فضایی و محدودیت انتقال جرم نیز وجود دارد. همچنین نسبت آنزیم به نگهدارنده به ۵ تا ۱۰ درصد وزنی خواهد بود که این مقدار موجب کاهش فعالیت کاتالیتیکی آنزیم می گردد.

روش های تثبیت نمودن آنزیم بر بستر

جذب غیر کووالانسی آنزیم روی بستر

در این روش پروتئین و سطح جامد به صورت غیر کووالانسی و برگشت پذیر پیوند می دهند. این پیوندها شامل پیوندهای قوی یونی و هیدروژنی تا پیوندهای ضعیف تر واندروالسی و برهمکنش های آب گریز می باشد. اگر پیوند بین آنزیم و بستر خیلی ضعیف باشد ساختار نوع سوم آنزیم نسبت به محلول پایداری کمتری دارد و میتوان با تغییر pH آنزیم جذب شده را از سطح بستر جدا کرد. در این روش می توان آنزیم خراب شده را با آنزیم سالم روی بستر تعویض نمود که یک مزیت به شمار می آید. همچنین اگر فرایند اتصال به صورت گزینشی روی سطح بستر انجام شود تثبیت کردن می تواند روش مناسبی برای خالص سازی آنزیم باشد.

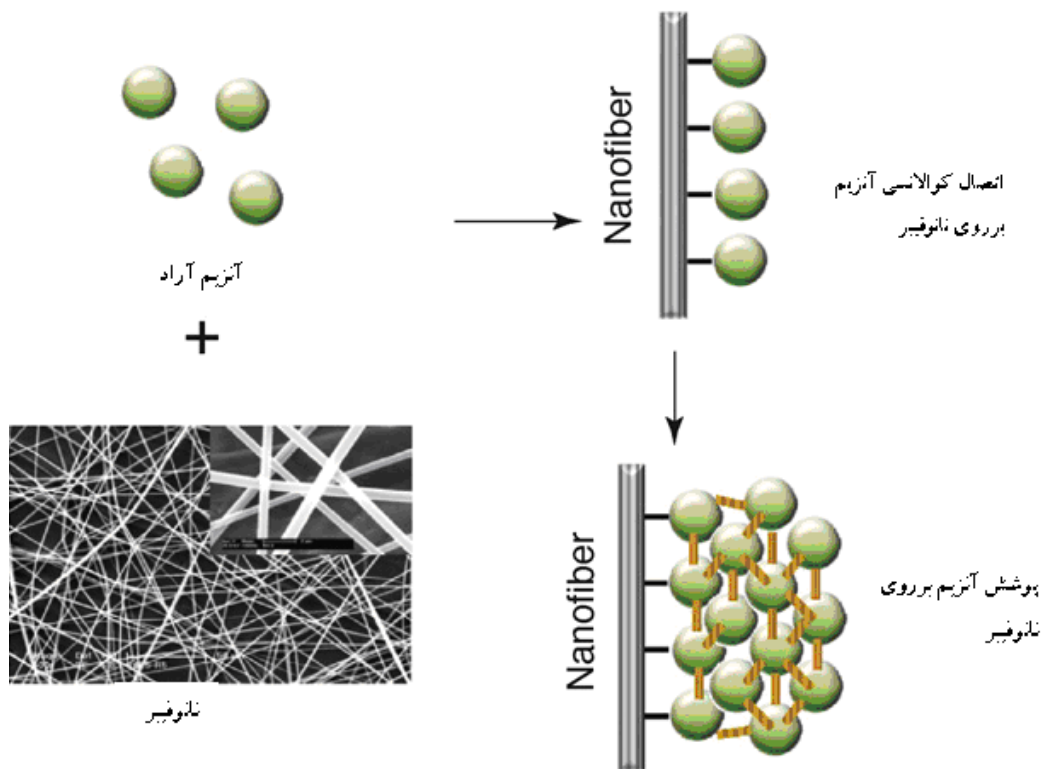


جذب غیر کووالانسی آنزیم روی بستر

اتصال کووالانسی آنزیم بروی بستر جامد

این پیوند کووالانسی بین باقیمانده زنجیر جانبی آمینو اسید آنزیم و گروه های فعال سطح بستر انجام می شود و به دلیل پیوند کووالانسی قوی زیست کاتالیست با بسترهای ناهمگن پایداری زیادی خواهند داشت.

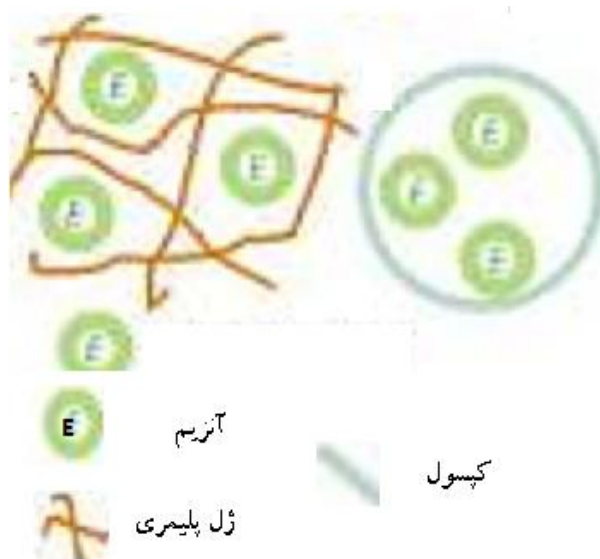




برهم کنش بین آنزیم و سطح نانوفیبر

به دام افتادن آنزیم در ژل پلیمری غشا یا کپسول (Encapsulation)

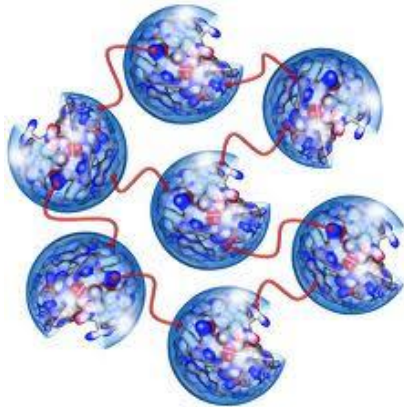
در این روش آنزیم یا کل سلول به صورت فیزیکی در یک پلیمر به دام انداخته می شود. اما در این روش محدودیت نفوذ (Diffusion Limitation) وجود دارد. ژل های پلی آکریل آمید و پلی آکریلات که هیدروفیل های مناسبی می باشند توانایی به دام اندازی آنزیم ها را دارند. شایان ذکر است در مورد کپسوله شدن، پروتئین با دیواره کپسول برهمکنش کووالانسی ندارد.



به دام افتادن آنزیم در ژل پلیمری غشا یا کپسول

اتصال متقاطع آنزیم به ماده ای با چند گروه عاملی (Crosslinking)

در این روش اتصال متقاطع شیمیایی بدون افزایش حامل بی اثر یا ماتریکس انجام می شود. معمولاً جامد بی شکل با کارایی مکانیکی و فعالیت پایین از آنزیم تولید می گردد که این به عنوان یک محدودیت برای این روش معرفی می شود. به همین دلیل استفاده از این روش زیاد متداول نیست.



اتصال متقاطع آنزیم به ماده ای با چند گروه عاملی

عوامل موثر در فرایند تثبیت کردن: انتقال جرم (Mass Transfer)

این اثر به معنی انتقال مواد اولیه به کاتالیزور آنزیمی و جدا شدن محصولات ماتریکس از کاتالیزور می باشد و به طور معمول دو نوع انتقال جرم درونی و بیرونی خواهیم داشت. در انتقال جرم درونی، ماده اولیه درون سوراخ های ماتریکس به دام می افتد در حالی که در انتقال جرم بیرونی، مواد اولیه از محلول اولیه به سطح آنزیم تثبیت شده متصل خواهند شد. در هر حال انتقال جرم باعث کاهش فعالیت کلی کاتالیزور می شود.

تقسیم (Partition): تقسیم یعنی چه مقدار از مواد اولیه، محصولات و فلزات بین آنزیم ناهمگن و محلول اولیه پخش شده اند.

روش های جدید تثبیت کردن آنزیم: در عمل تثبیت کردن علاوه بر روش های بیان شده که دارای معایبی چون: قیمت بالای حامل، غیرفعال شدن پروتئین در اثر اتصال، نفوذ محدود ماده اولیه و غیر فعال شدن آن می باشند، روش های جدیدی ابداع و معرفی شده اند که بطور خلاصه در زیر ارائه شده است.

کریستال های آنزیم با اتصال متقاطع: در این روش یک ماده اولیه با چند گروه عاملی که توانایی اتصال متقاطع را دارد به درون کریستال پروتئین افزوده میشود. در این حالت هر مولکول آنزیم با مولکول دیگر اتصال متقاطع داده به این معنی که آنزیم هر دو نقش کاتالیز و حامل را ایفا می کند. پس در این روش پروتئین اول باید کریستاله شود و برای هر آنزیم یک روش کریستاله کردن خاص وجود دارد.

سل-ژل: در این روش یک ژل سیلیکا از آنزیم تهیه می شود.

پلیمرهای هوشمند

پلیمر با تغییر یکی از پارامترهای محیطی مثل pH، قدرت یونی یا دما به صورت محلول در می-آید. در حالت کلی آنزیم های تثبیت شده غیر محلول هستند.

روشهای تثبیت آنزیم ها بر نانوذرات

به دام انداختن نانو

به دام انداختن نانو (Nanoentrapment) با استفاده از سیستم میکروامولسیون آب در روغن، که منجر به جدا شدن نانوذرات از میان پلیمر در فاز آبی-روغن یا فاز آبی می شود روش متداولی برای تهیه نانوذرات حاوی آنزیم است. اما یکی از معایب این روش کنترل اندازه ذرات میسل معکوس ایجاد شده است. در سال ۲۰۰۳ روش سنتزی جدیدی تحت عنوان نانوذرات آنزیمی واحد گزارش شد. روش سنتزی نانوذرات آنزیمی واحد سه مرحله می باشد: الف) سطح آنزیم توسط آکرلیشن در آب بهینه می شود. ب) پلیمر وینیل از سطح آنزیم رشد می کند. ج) زنجیره پلیمری تحت پلیمریزاسیون ارتوگونال متصل می شود.

## ۴-۵-۶ کاربرد کاتالیزورهای نوری

فرایند کاتالیز کردن نوری امروزه به یک کلمه پر استفاده تبدیل شده است و محصولات مختلفی بر پایه‌ی عملکرد کاتالیزورهای نوری ساخته شده است. وقتی یک کاتالیزور نوری تحت تابش نور قرار می‌گیرد، زوج الکترون-حفره در آن ایجاد می‌شود. انرژی حاصل از الکترون‌ها و حفره‌های برانگیخته به سه طریق مورد استفاده قرار می‌گیرند. الکترون‌های برانگیخته به طور مستقیم می‌توانند برای تولید الکتریسیته به کار روند و یا در سلول‌های ولتاییک نوری استفاده شوند (کاربرد الکتریکی)، و یا این که واکنش‌های شیمیایی را پیش برند (کاربرد شیمیایی)، که کاتالیز کردن نوری نام دارد. تیتانیوم دی اکسید ( $\text{TiO}_2$ ) به دلیل خواص منحصر به فردش مهمترین کاتالیزور نوری شناخته شده است و از آن جا که کاربردهای عملی آن مستلزم استفاده از هیچ ماده شیمیایی نیست، مواد پوشیده شده با آن، در دسته مواد دوستدار محیط قرار می‌گیرند. تصفیه‌ی آب و هوا، ضد عفونی کردن، تخریب و تجزیه مواد آلی، تهیه‌ی سبز مواد شیمیایی مهم صنعتی، اثر ضد بخار و کاربرد در سطوح خود تمیز شونده از مهمترین کاربردهای کاتالیزور نوری تیتانیوم دی اکسید است. در این مقاله سعی شده به کاربردهای گوناگون زیستی، شیمیایی، محیطی، صنعتی و ساختمانی کاتالیزور نوری تیتانیوم دی اکسید پرداخته شود.

## کاتالیز کردن نوری

کاتالیز کردن نوری ناهمگن (Heterogeneous) فرایند پیچیده‌ای است و مسیر انجام آن چندان شناخته شده نیست، هرچند پیرکانیمی (Pirkanniemi) در سال ۲۰۰۲ پیشنهاد داد که این فرایند شامل ۵ مرحله است.

نفوذ واکنشگرها به سطح کاتالیزور نوری - اتصال واکنشگرها به سطح کاتالیزور - انجام واکنش در سطح کاتالیزور - واجدبی محصولات از سطح کاتالیزور - جدایی محصولات از کاتالیزور

## تجزیه یا شکافت آب (Water Splitting)

به دلایل امنیتی و زیستی نیاز به یافتن جایگزین برای سوخت‌های فسیلی کاملاً مشهود است. هیدروژن یک منبع انرژی جایگزین مناسب و بالقوه برای سوخت‌های فسیلی به شمار می‌رود. در روش‌های معمول برای تهیه هیدروژن، مقدار زیادی گاز گلخانه‌ای دی‌اکسید کربن تولید می‌شود. استفاده از کاتالیزورهای نوری و نور خورشید روشی مطلوب برای شکافت آب و تولید هیدروژن است. در این روش آب به عنوان ماده‌ی اولیه و نور خورشید به عنوان منبع انرژی به کار می‌رود. تولید الکتروشیمیایی نوری هیدروژن به کاتالیزور نوری نیاز دارد که به طور همزمان دارای ویژگی‌های زیر باشد:

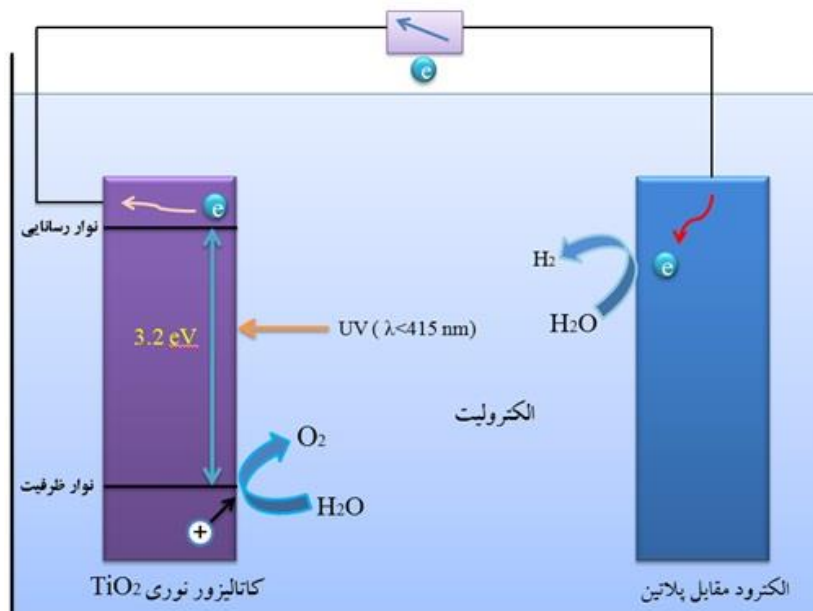
## شکاف انرژی (Energy Gap) مناسب دارا باشد

انرژی نوار رسانایی و نوار ظرفیت آن پتانسیل کاهش و اکسایش آب / هیدروژن و آب / اکسیژن را دربر داشته باشد (سطح پایین نوار رسانایی باید منفی‌تر از پتانسیل کاهش  $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$  و سطح بالای نوار ظرفیت باید مثبت‌تر از پتانسیل اکسایش  $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$  باشد)

انتقال بار در سطح مشترک مایع و کاتالیزور به سرعت انجام شود

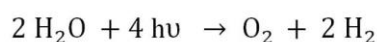
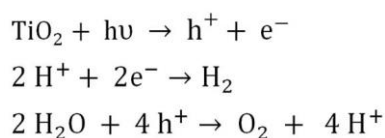
سطح آن از نظر شیمیایی در محیط آبی و تحت تابش پایدار باشد

با توجه به خصوصیات فوق، تیتانیوم دی اکسید مناسب‌ترین کاتالیزور نوری برای شکافت آب است. تولید الکتروشیمیایی نوری هیدروژن ابتدا توسط فوجی شیما و هوندا در سال ۱۹۷۲ معرفی شد. آن‌ها از تیتانیوم دی اکسید به عنوان آند و از الکتروکاتود به عنوان کاتد (الکتروکاتود شمارشگر) استفاده کردند. وقتی تیتانیوم دی اکسید تحت تأثیر نور فرابنفش قرار گرفت، ضمن جذب انرژی، جفت الکترون-حفره در آن ایجاد شد، الکترون‌های تولید شده در الکتروکاتود مقابل، سبب کاهش آب به هیدروژن شدند و حفره‌ها آب را به اکسیژن اکسید کردند.



پیل الکتروشیمیایی نوری (اثر فوجی شیما- هوندا)

شمای زیر مراحل شکافت آب را نشان می‌دهد. در فرایند شکافت آب مشابه فتوسنتز در گیاهان انرژی فوتون‌ها به انرژی شیمیایی تبدیل می‌شود، به همین خاطر این فرایند فتوسنتز مصنوعی (Artificial Photosynthesis) نیز نامیده می‌شود.

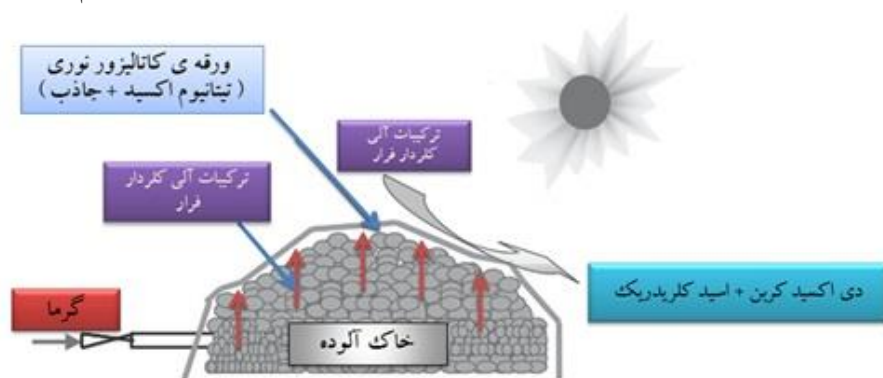


#### تخریب آلودگی‌ها

آلودگی‌های محیطی مشکل عمده جوامع مدرن است. فعالیت‌های صنعتی، نظامی و کارهای روزانه مقدار زیادی آلاینده آلی و غیر آلی در آب، خاک و هوا منتشر می‌کند، که مشکلات زیادی از قبیل انواع بیماری‌های تنفسی، تغییرات آب و هوایی، گرم شدن زمین و نقصان لایه‌ی ازن را در پی خواهد داشت [۶ و ۵]. دفع آلودگی‌ها با استفاده از کاتالیزورهای نوری به دلایل زیر بر سایر روش‌ها ارجحیت دارد.

\* مواد ارزان قیمتی به عنوان کاتالیزور نوری استفاده می‌شود \* واکنش‌ها سریع و در شرایط ملایم (دما و فشار محیط) قابل انجام هستند \* طیف وسیعی از آلودگی‌های آلی را می‌توان به آب و دی اکسید کربن تبدیل کرد \* در این روش از نور خورشید و اکسیدان غیر سمی اکسیژن استفاده می‌شود و هیچ واکنشگر شیمیایی و واکنش جانبی نیاز نیست.

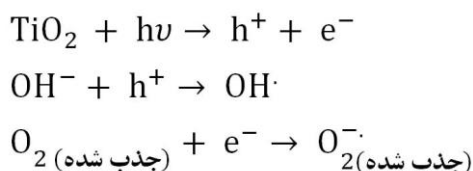
تصفیه‌ی خاک: ترکیبات آلی فرار کلردار (Volatile Chlorinated Organic Compounds, VOCs) از جمله تری کلرواتیلن و تتراکلرواتیلن به طور گسترده در صنایع خشکشویی و به عنوان حلال در شستن نیمه رساناها به کار می‌روند و سبب آلودگی آب‌های زیرزمینی و خاک می‌شوند. این آلاینده‌ها سرطان زا هستند. روش‌های معمول برای حذف این آلودگی‌ها، از جمله جایگزینی خاک آلوده با خاک غیر آلوده و یا گرم کردن خاک برای تبخیر این آلودگی‌ها، دردسرساز است و به طور کامل سبب پاک سازی خاک نمی‌شوند. می‌توان از کاتالیزورهای نوری ورقه‌ای برای تصفیه خاک با استفاده از نور خورشید استفاده کرد. خاک آلوده را انباشته کرده و روی آن را با ورقه‌ای از پودر تیتانیوم دی اکسید جذب شده روی کربن فعال می‌پوشانند. پس از گرم شدن خاک، آلاینده‌ها تبخیر شده و توسط کربن فعال جذب شده و تیتانیوم دی اکسید آن‌ها را کاملاً تجزیه می‌کند. ترکیبات آلی کلردار اولین آلودگی‌های آلی نابود شده توسط کاتالیزورهای نوری هستند.



تصفیه خاک آلوده با استفاده از نور خورشید و کاتالیزور نوری

#### تصفیه ی هوا

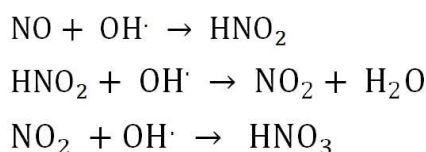
بهبود کیفیت هوای اتاق بسیار مورد توجه است، چرا که نقش مهمی در سلامتی انسان ایفا می کند. کنترل منبع آلودگی، افزایش سرعت مبادله ی هوا و استفاده از پالاینده های هوا از جمله روش های معمول کنترل آلودگی هوای اتاق به شمار می روند. هر کدام از این روش ها معایبی دارند؛ به عنوان مثال کنترل منبع آلودگی در بسیاری از مکان ها دشوار است و افزایش تبادل هوا ممکن است سبب انتقال بیشتر آلودگی از محیط بیرون به اتاق شود. همچنین پالاینده های معمولی از مواد جاذب سطحی مثل کربن فعال و یا فیلتر استفاده می کنند که آلودگی ها را حذف نمی کنند، بلکه فقط به فاز دیگری منتقل می کنند (صرفاً آن ها را جمع آوری می نمایند). اما پالاینده هایی با فیلتر کاتالیزور نوری بوهای نامطبوع و آلودگی های جذب شده را تخریب می کنند. همچنین این پالاینده ها می توانند باکتری های موجود در هوای اتاق را نیز حذف کنند و به همین دلیل برای استفاده در بیمارستان ها، مراکز نگهداری سالمندان و مدارس بسیار مفید هستند. اکسیدهای نیتروژن ( $NO_2$ ) و ( $NO$ ) و ترکیبات آلی فرار از مهمترین آلاینده های محیطی به شمار می روند که با اکسایش از طریق کاتالیز کردن نوری (Photocatalytic Oxidation, PCO)، قابل حذف هستند. شمای زیر مراحل ایجاد رادیکال هیدروکسیل ( $OH^\cdot$ ) که سبب اکسایش آلاینده های آلی فرار به دی اکسید کربن و آب می شود را نشان می دهد.



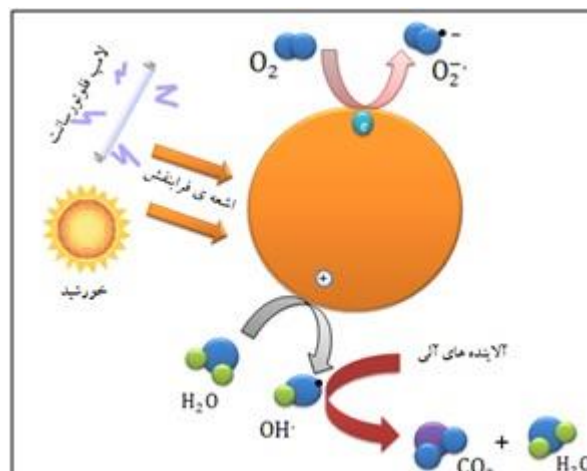
رادیکال هیدروکسیل که از اکسایش آب یا آنیون هیدروکسیل جذب شده روی سطح کاتالیزور نوری بدست می آید، طبق معادله سبب تخریب آلودگی ها می شود. آنیون- رادیکال سوپر اکسید ( $O_2^{\cdot-}$ ) نیز اکسنده ی فعالی است و می تواند مواد آلی را اکسید کند. علاوه بر این حضور اکسیژن از باز ترکیبی الکترون و حفره جلوگیری می کند.



نیتروژن اکسید ( $NO$ ) جذب شده روی سطح تیتانیوم دی اکسید، با رادیکال هیدروکسیل واکنش داده و ضمن تشکیل حدواسط اسید نیتروزو ( $HNO_2$ ) و نیتروژن دی اکسید ( $NO_2$ ) در نهایت به نیتریک اسید تبدیل می شود. از آنجا که نیتریک اسید در آب محلول است، به آسانی با آب باران شسته می شود.







تبدیل آلودگی های آلی به آب و دی اکسید کربن

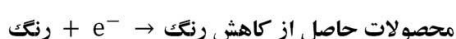
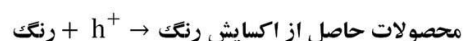
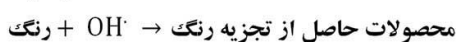
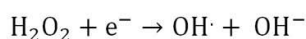
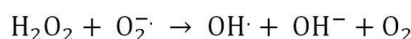
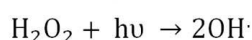
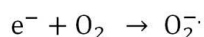
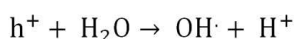
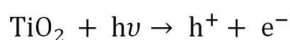
شکل زیر دو مورد از تصفیه کننده های هوا، بر پایه ی استفاده از کاتالیزورهای نوری را نشان می دهد.



تصفیه ی آب و پساب ها

در دسترس بودن آب آشامیدنی سالم اهمیت بالایی برای حیات و کیفیت زندگی بشر دارد. متأسفانه منابع آب به علت رشد جمعیت، استعمال مفرط و آلوده شدن رو به کاهش است. ۸۸۴ میلیون نفر در جهان به منابع آبی دسترسی ندارند و بسیاری دیگر مجبورند به منابع آبی که از نظر میکروبیولوژیکی غیر سالم است، تکیه کنند که پیامد آن بیماری های مثل حصه، وبا و مرگ ۲/۲ میلیون نفر در هر سال است. در سال ۱۹۷۷ بارد و فرانک کاهش یون سیانید ( $CN^-$ ) در آب را با استفاده از تیتانیوم دی اکسید انجام دادند، که اولین گزارش از تصفیه ی محیط توسط کاتالیزور نوری به شمار می رود. در ابتدای استفاده از تیتانیوم دی اکسید برای فرایندهای تصفیه آب، پودر ریز آن به صورت سوسپانسیون در مایع پخش شد که کار کردن با چنین سیستمی سخت است. این از آن روست که پس از انجام فرایند تخریب، عملیات جمع آوری پودرهای معلق کاتالیزور، گران و ناکارآمد است. امروزه رآکتورهایی طراحی شده که تیتانیوم دی اکسید را روی شیشه، سرامیک و یا فلز تثبیت می کنند، فاضلاب ها از روی این مواد پوشیده شده با تیتانیوم دی اکسید عبور داده می شوند. کاتالیزورهای نوری برای حذف انواع آلودگی های آلی، میکروارگانیسم ها، آفت کش ها، رنگ ها، مولکول های غیر آلی و فلزاتی مثل جیوه و کرم از پساب های خروجی کارخانه ها، فاضلاب ها و آب های محیطی از قبیل آب های زیرزمینی و رودخانه ها به کار می روند. در ادامه به مراحل حذف برخی از این آلاینده ها اشاره می شود. فاضلاب های تولید شده در صنعت رنگ سازی و نساجی حاوی رنگ های تثبیت نشده، بخصوص رنگ های آزو هستند، که روش های معمول برای حذف آن ها چندان کارآمد نیست. بارهای ایجاد شده در سطح کاتالیزور نوری (الکترون و حفره)، می توانند به صورت مستقیم با آلودگی های جذب شده واکنش دهند، اما واکنش با آب محتمل تر است چرا که مولکول های آب پرجمعیت تر از مولکول های آلودگی هستند. الکترون های ایجاد شده در اثر تابش قرار گرفتن

کاتالیزور نوری، سبب کاهش این رنگ‌ها می‌شوند و یا با سایر پذیرنده‌های الکترون مثل اکسیژن که بر روی سطح کاتالیزور جذب شده یا در آب محلول هستند، واکنش می‌دهند و آن را به آنیون- رادیکال سوپراکسید کاهش می‌دهند. این آنیون رادیکال‌ها با یون هیدروژن حاصل از شکافت آب واکنش داده و  $\text{HO}_2\cdot$  ایجاد می‌شود که در نهایت هیدروژن پراکسید ایجاد می‌کنند. شکست هیدروژن پراکسید، رادیکال هیدروکسیل ایجاد می‌کند. حفره‌های ایجاد شده نیز مواد آلی موجود در این فاضلاب‌ها را اکسید می‌کنند و یا با یون هیدروکسید یا آب واکنش داده و رادیکال هیدروکسیل می‌دهند. این رادیکال نیز یک اکسنده‌ی قوی است و اکثر رنگ‌های آزو را اکسید می‌کند.

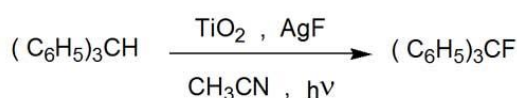


به علت استفاده وسیع از کرم (Cr) در صنایعی از قبیل آب کاری، دباغی چرم و رنگ سازی، آلودگی‌های کرمی در آب سبب نگرانی شده‌اند. کرم شش ظرفیتی مسبب سرطان دستگاه گوارش و شش‌ها است و به طور کلی صد بار سمی‌تر از کرم سه ظرفیتی است. الکترون‌های تولید شده پس از تابش تیتانیوم دی اکسید سبب کاهش Cr (VI) به Cr (III) می‌شود که راحت‌تر نیز تصفیه می‌شود [۱۵]. از سال ۱۹۵۰ آفت‌کش‌ها در آب دیده شدند. این آلودگی‌ها غیرقابل تجزیه به روش زیستی هستند. آفت‌کش‌ها دارای نیتروژن، فسفر، کلر و سولفور هستند؛ که باید به مشتقات بی ضرر، دی اکسید کربن و آب تبدیل شوند. طی معدنی سازی به کمک تجزیه با کاتالیزور نوری این عناصر به فسفریک اسید، یون‌های نترات و آمونیوم و سولفات تبدیل می‌شوند. ترکیبات دارویی و داروهای دفع شده از بدن حیوانات و انسان، فعالیت‌های صنعتی و زباله‌های بیمارستانی، سبب آلوده شدن آب و آبزیان می‌شوند. انواع گسترده‌ای از ترکیبات دارویی از قبیل آنتی بیوتیک‌ها، مسکن‌ها و تب برها توسط تیتانیوم دی اکسید از طریق کاتالیز کردن نوری تخریب شده‌اند.

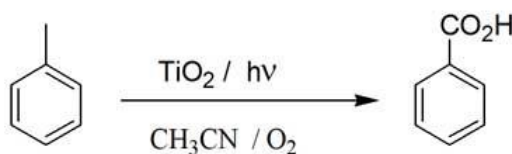
استفاده در تهیه‌ی ترکیب‌های آلی

استفاده از نور خورشید به عنوان انرژی مورد نیاز برای شروع واکنش‌های شیمیایی امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته است. تهیه ترکیبات آلی به کمک واکنش‌های نوری شامل واکنش‌های اکسایش، شکست اکسایشی، کاهش، ایزومریزاسیون، جانشینی و پلیمریزاسیون است. در ادامه چندین مورد از استفاده‌ی کاتالیزور نوری در تهیه‌ی ترکیبات آلی شرح داده شده است.

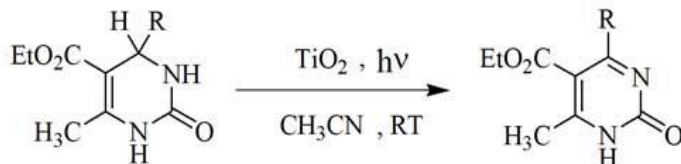
فعال کردن پیوند کربن-هیدروژن در آلکان‌ها :



اکسایش استخلاف‌های حلقه‌ی بنزن:



اکسایش دی هیدروپیریمیدینون:



تخریب میکروارگانسیم‌ها

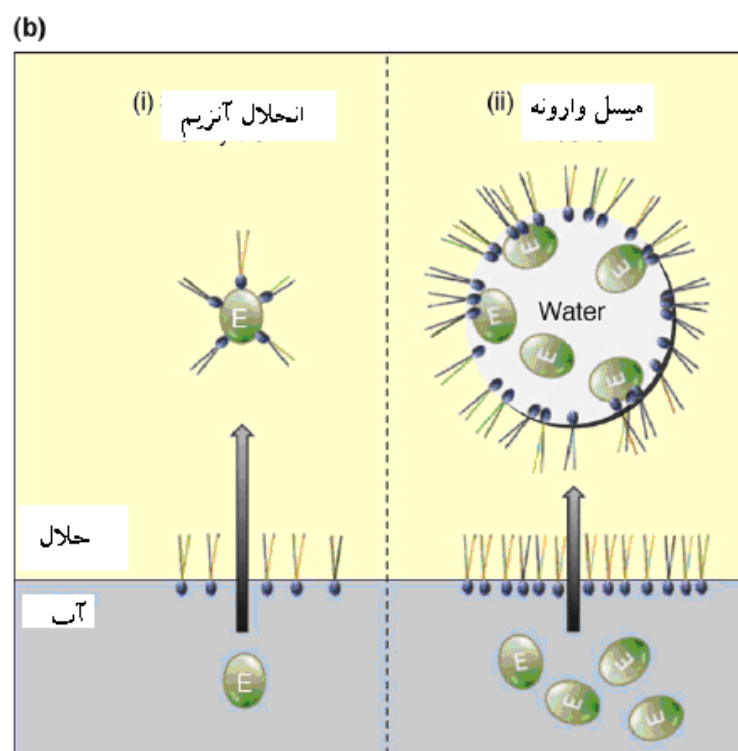
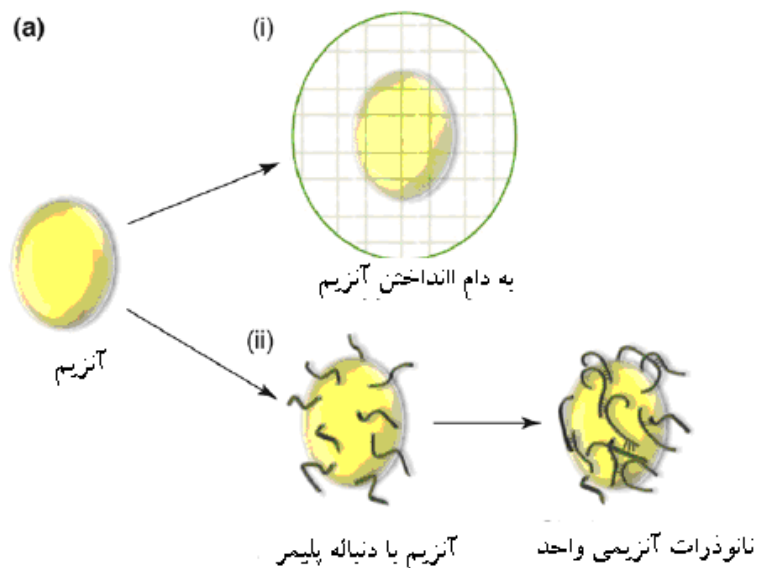
در سال ۱۹۸۵ گزارشی مبنی بر خاصیت باکتری کشی تیتانیوم دی اکسید توسط ماتسوناگا (Matsunaga) منتشر شد [۱۸]. فوجی شیما در سال ۱۹۸۶ از تیتانیوم دی اکسید برای کشتن سلول‌های سرطانی استفاده کرد. از آن‌جا که استفاده از شیمی درمانی و پرتودرمانی اثرات جانبی مضر زیادی برای بدن دارند، اثر کشندگی کاتالیز شده‌ی نوری نانو ذرات تیتانیوم دی اکسید روی سلول‌های بدخیم بسیار مورد توجه است. از خاصیت میکروب کشی مواد دارای پوشش تیتانیوم دی اکسید در ساخت کاشی و سرامیک‌های به کار رفته در بیمارستان‌ها، مدارس و سرویس‌های بهداشتی، تجهیزات پزشکی و وسایل جانبی رایانه از قبیل صفحه کلید و موش‌واره استفاده می‌شود. تیتانیوم دی اکسید به دو صورت بر میکروارگانسیم‌ها اثر دارد:

\*ضد عفونی کردن مستقیم: کاتالیزور نوری تابش دیده به طور مستقیم با سلول‌ها واکنش می‌دهد. یعنی جفت الکترون-حفره ایجاد شده بر دیواره سلولی اثر کرده و غشا را از بین می‌برد. پس از آسیب دیدن غشای سلولی، راه برای حمله‌ی اکسایشی به درون سلول باز می‌شود و بدین ترتیب تنفس سلول در اثر آسیب به سیستم تنفسی متوقف شده و سرانجام سلول می‌میرد.

\*ضد عفونی کردن غیر مستقیم: الکترون و حفره ایجاد شده در آب حل شده و اکسیژن فعال و رادیکال هیدروکسی می‌دهد. با نفوذ این گونه‌های فعال به درون سلول، چربی‌های سلولی پراکسیده شده که به از دست رفتن فعالیت تنفسی و مرگ میکروارگانسیم منتهی می‌شود.

کاتالیزورهای نوری علاوه بر کشتن سلول‌های میکروارگانسیم‌ها، خود سلول را هم تجزیه می‌کنند.

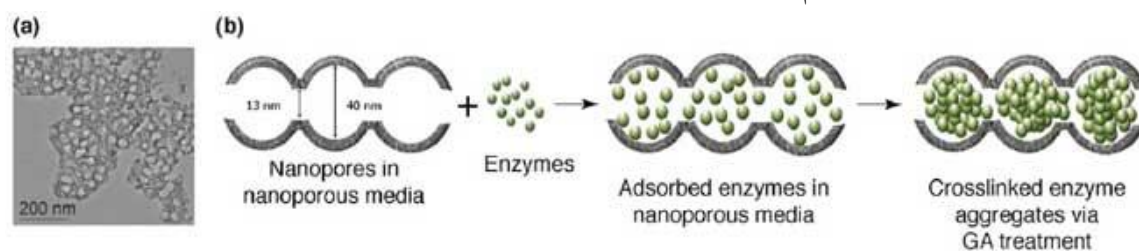
در شکل بعد روش a روش‌های به دام انداز نانو آنزیم‌ها آورده شده است- i روش استفاده میسل معکوس بدون تشکیل هیچ پیوند کووالانسی بین آنزیم و کره به دام انداز- ii شامل دو قسمت در ابتدا پلیمر بروی سطح آنزیم و سپس دنباله‌های پلیمری به همدیگر متصل می‌شوند. روش b به صورت شماتیک پایداری آنزیم برای سنتز نانوذرات آنزیمی واحد i- در غیاب میسل معکوس، هر مولکول آنزیم جفت یون می‌شود با با تعداد کمی مولکول‌های سورفکتانت که دارای بار مخالف با سطح آنزیم هستند- ii. مانع از قرار گرفتن سطح آنزیم با حلال آلی می‌شود. مولکول‌های آنزیم به صورت میسل وارونه توسط آب احاطه میشوند.



روش های مختلف برای به دام انداختن آنزیم

کشتی در بطری (Ship-in-a-bottle)

روش کشتی در بطری (Ship-in-a-bottle) روشی برای تثبیت آنزیم ها در محیط نانو ذرات با ساختار گردن-بطری می باشد. در شکل av تصویر TEM مزوپروس سیلیکا نشان داده شده است در قسمت b اولین مرحله از این روش جذب آنزیم بر روی سطح نانوپروس می باشد که با اتصال آنزیم ها به همدیگر همراه است .

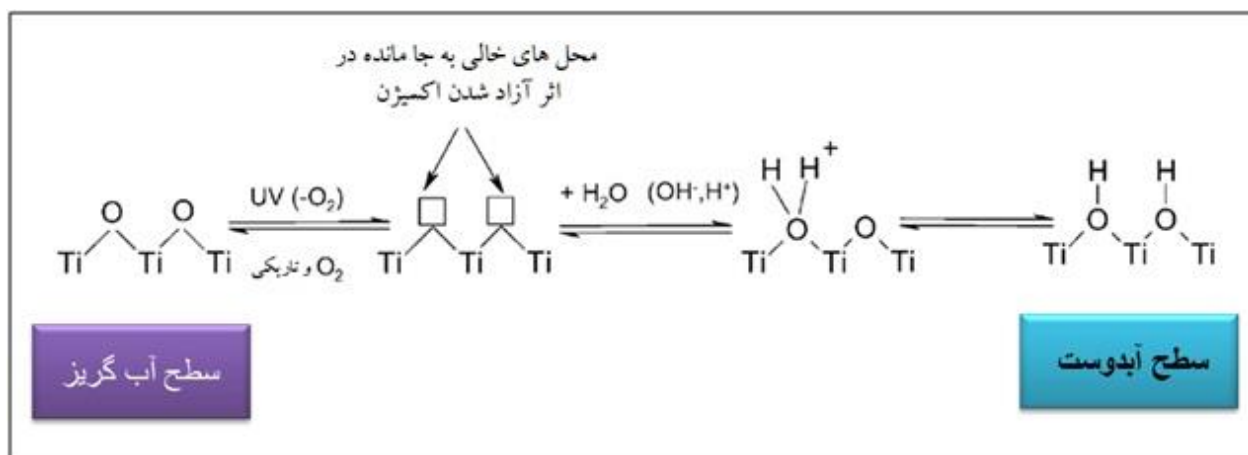


روش تثبیت آنزیم کشتی در بطری (Ship-in-a-bottle)

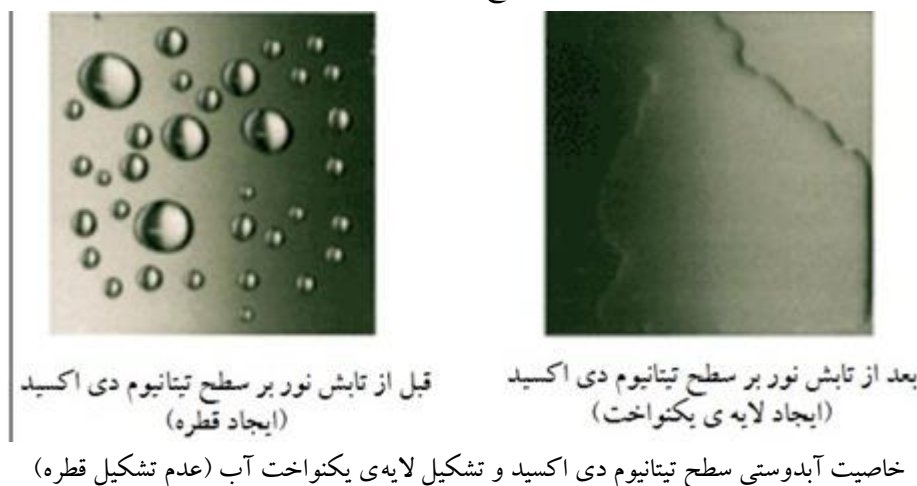
در سطح کاتالیزور نوری مثل تیتانیوم دی اکسید، دو نوع واکنش شیمیایی نوری قابل انجام است. اولین واکنش شامل واکنش‌های اکسایش - کاهش القا شده‌ی نوری و دومی آب دوستی القا شده‌ی نوری در خود سطح تیتانیوم دی اکسید است. ترکیب این دو واکنش، مسبب کشف کاربردهای زیادی بویژه در زمینه‌ی مصالح ساختمانی شده است. با تابش اشعه‌ی ماورای بنفش به سطح پوشیده شده با تیتانیوم دی اکسید، آبدوستی القا شده‌ی نوری ایجاد می‌شود که از شکل‌گیری قطره‌های آب جلوگیری می‌کند. خصلت فوق آبدوستی باعث می‌شود که آب به طور کامل روی سطح پخش شود و زیر آلودگی‌ها نفوذ کند. خود تمیز شونده‌ی و ضد مه‌گرفتگی از خصوصیات سطوح فوق آبدوست است. در ادامه‌ی معرفی کاربردهای کاتالیزورهای نوری به کاربردهای مبتنی بر خاصیت فوق آبدوستی و همچنین کاربردهای جدید این کاتالیزورها اشاره خواهد شد.

#### فوق آب دوست شدن القا شده‌ی نوری

خاصیت فوق آب دوستی تیتانیوم دی اکسید در سال ۱۹۹۵ به طور اتفاقی کشف شد. قابلیت خیس شدن سطح با زاویه‌ی تماس آب و سطح سنجیده می‌شود. هرچه زاویه کمتر شود، چسبندگی آب به سطح بیشتر بوده و به اصطلاح سطح آب دوست‌تر است. بعد از تابش بر کاتالیزور نوری، زاویه‌ی تماس کاتالیزور با آب به تدریج کاهش می‌یابد تا این که سطح خاصیت فوق آب دوستی پیدا می‌کند. حفره‌های ایجاد شده پیوند تیتانیوم - اکسیژن را سست می‌کنند و اکسیژن آزاد می‌شود. در مجاورت آب، در محل‌های خالی ایجاد شده گروه‌های هیدروکسی قرار می‌گیرند. افزایش گروه‌های هیدروکسیل منجر به جذب هرچه بیشتر مولکول‌های آب و ایجاد پیوند هیدروژنی بین آن‌ها می‌شود و در نتیجه آب به آسانی به صورت یکنواخت روی سطح پخش می‌شود. چنین سطحی نمی‌تواند آب را دفع کند و آب روی سطح قطره تشکیل نمی‌دهد، بلکه یک لایه‌ی یکنواخت از آب روی سطح ایجاد می‌شود. خاصیت فوق آب دوستی سبب خاصیت خود تمیز کنندگی و ضد بخار بودن سطوح پوشیده شده با تیتانیوم دی اکسید می‌شود که در سال ۱۹۹۸ توسط وانگ معرفی شد.



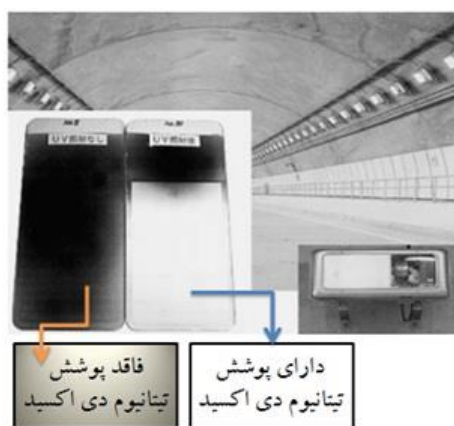
#### ایجاد سطح فوق آبدوست



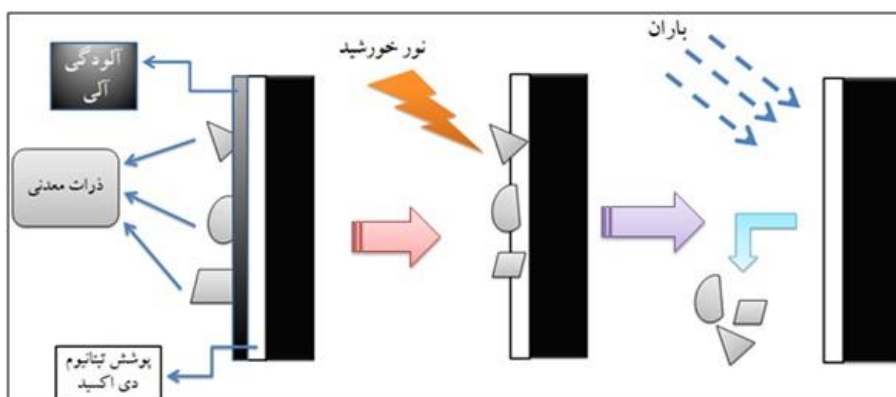


خاصیت خود تمیز شوندگی: نمای خارجی ساختمان‌ها در اثر آلودگی‌های حاصل از گرد و غبار و یا دود خودروها زیبایی خود را از دست می‌دهند. روش‌های مرسوم تمیز کردن در این موارد مستلزم مصرف مواد شیمیایی، وقت، انرژی و هزینه‌ی بسیار است. مواد پوشیده با کاتالیزورهای نوری در معرض نور و رطوبت، عملکرد خود تمیز کنندگی نشان می‌دهند. اولین محصول تجاری که از این اثر بهره گرفت، شیشه‌های پوشاننده‌ی لامپ‌های تونل بود. مواد حاصل از دود آگروز خودروها، از شدت نور لامپ‌های تونل می‌کاهند. در تونل از لامپ سدیم استفاده می‌شود، که اشعه‌ی فرابنفش نیز ساطع می‌کند و اگر شیشه‌ی لامپ با تیتانیوم دی اکسید پوشیده شود، خصلت خود تمیز شوندگی ایجاد می‌شود. استفاده از سیمان‌های شامل تیتانیوم دی اکسید از سال ۱۹۸۰ در ایتالیا آغاز شد. سطوح پوشیده شده با تیتانیوم دی اکسید چون قطبی هستند با مولکول‌های آلودگی که معمولاً غیرقطبی هستند، پیوند ضعیف برقرار می‌کند. در نتیجه چسبندگی آلودگی‌ها به این سطوح کم است و به همین دلیل سطوح پوشیده شده با کاتالیزور نوری کمتر آلوده می‌شوند. از طرفی تیتانیوم دی اکسید فعال شده توسط نور، در حضور اکسیژن و کمی رطوبت، رادیکال‌هایی تولید می‌کنند که قادر هستند ترکیب‌های آلی را به مواد معدنی با چسبندگی کمتر تبدیل کنند. همچنین به خاطر خاصیت فوق آب دوستی این سطوح، آب یک لایه هموار تشکیل می‌دهد که زیر آلودگی‌ها نفوذ می‌کند و به سهولت آن‌ها را از روی سطح جابجا و حذف می‌کند. هرگاه مصالح پوشیده شده با تیتانیوم دی اکسید در بیرون از ساختمان که در معرض باران است قرار گیرند، آلودگی‌های آلی تجزیه شده و ذرات معدنی باقی مانده به آسانی توسط باران شسته می‌شوند، بنابراین نمای خارجی تمیز می‌شود. استفاده از مصالح کاتالیزور نوری در مکان‌هایی که تمیز کردن دشوار است، بسیار مرسوم شده است. از جمله کاربردهای مصالح و مواد کاتالیزور نوری می‌توان به موارد زیر اشاره کرد.

\* نمای خارجی ساختمان‌ها، بخصوص در مورد مصالح با رنگ روشن مثل سیمان سفید \* نماهای داخلی از قبیل سرامیک و کاغذ دیواری \* مصالح و تجهیزات جاده سازی مثل دیواره‌های عایق صدا، دیواره و چراغ تونل‌ها، چراغ راهنمایی \* پارچه و پوشاک



خاصیت خود تمیز شوندگی پوشش لامپ تونل



استفاده از خصلت خود تمیز شوندگی کاتالیزور نوری برای تمیز کردن نمای خارجی ساختمان‌ها

### خاصیت ضد مه گرفتگی

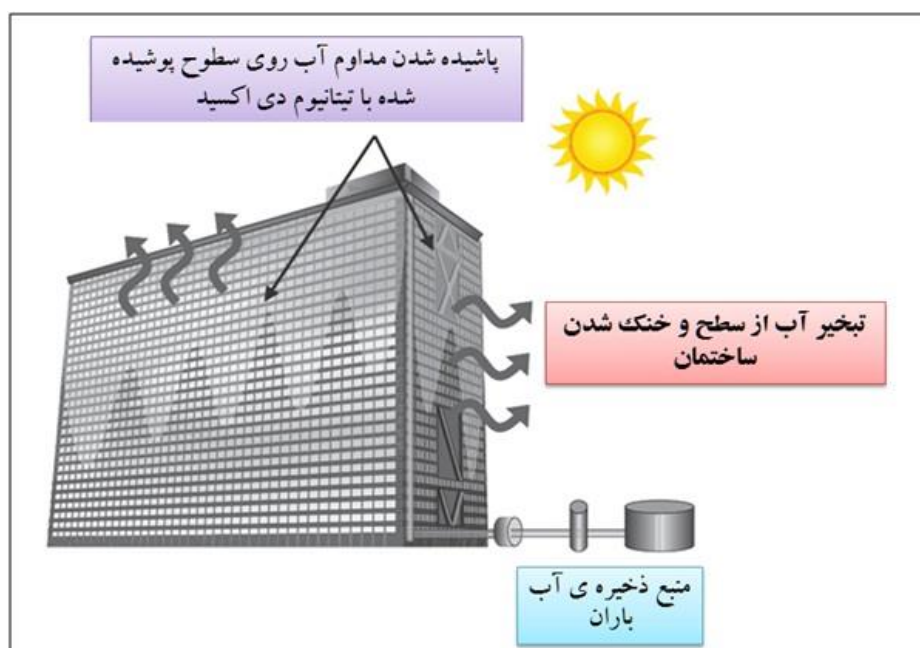
یکی از عملکردهایی که با استفاده از خصلت آب دوستی قوی کاتالیزورهای نوری ایجاد می‌شود، خاصیت ضد بخار بودن سطوح پوشیده شده با این کاتالیزورها است. این پدیده از سال ۱۹۹۷ معرفی شد. بخار یا مه گرفتگی زمانی رخ می‌دهد که بخار سرد روی سطح می‌نشیند و قطره‌های آب تشکیل می‌شود. روی یک سطح فوق آب دوست هیچ قطره آبی تشکیل نمی‌شود و به جای آن، فیلم نازک یکپارچه‌ای از آب روی سطح تشکیل می‌شود و این لایه یکنواخت از تشکیل مه (که متشکل از هزاران قطره کوچک است) جلوگیری می‌کند. بدین ترتیب با این تکنولوژی با فرایندی ساده و کم هزینه تجهیزات آینه‌ای، شیشه‌ای و عینک‌های با خاصیت ضد بخار، بخصوص برای کاربرد در آینه جاده‌ها، ویتترین یخچالی مغازه‌ها و داخل پنجره خودروها ساخته می‌شود.



استفاده از خاصیت ضد بخار گرفتگی تیتانیوم دی اکسید در آینه‌ی خودرو و آینه‌ی منحنی جاده

### کاهش دمای ساختمان

یکی از راه‌های مقرون به صرفه برای کاهش دمای یک ساختمان، پاشیدن آب روی دیواره‌ی خارجی آن است. البته ساختمان با آب خنک نمی‌شود، بلکه با تبخیر آب، کاهش دما رخ می‌دهد. برای کاهش مقدار آب استفاده شده، روی سطح خارجی ساختمان را با کاتالیزور نوری می‌پوشانند. فوق آب دوست بودن این سطوح، سبب می‌شود که یک لایه‌ی خیلی نازک آب به ضخامت ۰٫۱ میلی‌متر بتواند همه‌ی سطح را پوشش دهد و بدین ترتیب مقدار آب کمی برای مرطوب نگاه داشتن سطح، مصرف خواهد شد. سطح مرطوب به سهولت زنگ می‌زند، اما چون تیتانیوم دی اکسید، فعالیت اکسیدکنندگی نیز دارد، این مشکل هم برطرف می‌شود. با این تکنولوژی در مصرف الکتریسیته‌ی مصرفی برای بهبود دمای هوا، صرفه جویی می‌شود. در مقیاس واقعی مصرف الکتریسیته تا چند ده درصد کاهش خواهد یافت.



استفاده از تیتانیوم دی اکسید، آب باران و نور خورشید برای خنک کردن ساختمان

## کاربردهای نوین

## لباس‌های محافظ

آلوده شدن به مواد شیمیایی ممکن است در طول جنگ‌ها، حمله‌های تروریستی و حوادث تصادفی اتفاق افتد. سربازان انتظار دارند که از لباس‌هایی سبک‌تر که تحمل شرایط محیطی را نیز برای آن‌ها بهبود می‌بخشد، استفاده کنند. هرچند قدرت حفاظت لباس‌های محافظ معمولی در برابر بسیاری از عوامل شیمیایی مناسب و مطلوب است، اما این لباس‌ها دارای معایبی از جمله وزن زیاد، حجیم بودن و عدم تبادل هوا که موجب گرم شدن می‌شود نیز هستند. همچنین این لباس‌ها فقط یک سد فیزیکی در برابر عوامل شیمیایی هستند و در صورت آلوده شدن، ماده‌ی شیمیایی در آن باقی می‌ماند و باید روشی برای حذف و تخریب مواد شیمیایی به کار گرفته شود. به این دلایل، نیاز برای پوشش محافظی که نه تنها سدی در برابر ماده‌ی شیمیایی باشد، بلکه بتواند این عوامل را تجزیه کند احساس می‌شود. این نوع از محصولات، منسوجات هوشمند نام دارند. استفاده از نانوذرات تیتانیوم دی اکسید در بافت منسوجات، پوشش‌هایی با توانایی تخریب عوامل شیمیایی را ایجاد خواهد کرد. لباس‌های محافظ هوشمند کاتالیزور نوری، دارای خواص بهبود یافته‌ی دیگری چون محافظت در برابر اشعه‌ی ماورای بنفش، ضد باکتری بودن و ضد چروک بودن نیز دارند.

## رنگ‌های کاتالیزور نوری

رنگ‌های کاتالیزور نوری، شامل پودر کاتالیزور هستند که برای سطوح داخل و خارج از ساختمان قابل استفاده‌اند. در مکان‌های از قبیل بیمارستان‌ها و مدارس که نیاز است فضای داخل ساختمان عاری از آلاینده‌ها باشد، از این نوع رنگ استفاده می‌شود. مزایای استفاده از رنگ‌های کاتالیزور نوری در خارج ساختمان عبارت از پایداری رنگ تحت شرایط جوی، کاهش دمای ساختمان و خود تمیز کنندگی است. این رنگ‌ها به خاطر فعالیت اکسایشی کاتالیزور نوری، ضد قارچ و ضد باکتری نیز هستند. رنگ کاتالیزور نوری توسط نور خورشید یا لامپ ماورای بنفش فعال شده و آلودگی‌ها را تخریب می‌کنند و بدین ترتیب این رنگ‌ها همواره تمیز باقی می‌مانند.



دیوار رنگ شده به تناوب توسط رنگ معمولی و رنگ کاتالیزور نوری

## ۶-۶-۱ معرفی باتری‌های لیتیم-یون (Li-Ion Battery)

توسعه وسایل الکترونیکی مانند گوشی‌های تلفن همراه و لب‌تاپ‌ها تقاضا را برای باتری‌های قابل شارژ افزایش داده است که در این میان باتری‌های لیتیم-یون از دیگر انواع باتری‌ها عملکرد و بازده مناسب‌تری را از خود نشان داده و بیشترین تولید را در میان دیگر انواع باتری‌ها دارند. این باتری‌ها مانند انواع دیگر باتری‌ها از پیل‌های الکتروشیمیایی با دو الکترود و ماده الکترولیت تشکیل شده‌اند. در فرایند شارژ باتری‌های لیتیومی، در الکترود مثبت لیتیم به یون لیتیم مثبت و در الکترود منفی یون لیتیم به لیتیم فلزی تبدیل شده و در بین لایه‌های الکترود قرار می‌گیرد. تحقیقات زیادی در جهت توسعه هر یک از الکترودها و الکترولیت باتری‌های لیتیم یون صورت گرفته است و با ورود نانومواد در این تحقیقات تحولات شگرفی در عملکرد این نوع باتری‌ها به وجود آمده است. این سیر تکاملی با ساخت نانومواد جدید همچنان ادامه دارد. در این مقاله تلاش شده با زبانی ساده این نوع باتری‌ها معرفی شده و مختصری در مورد استفاده از نانومواد در آن‌ها توضیح داده شده است.

در عصر حاضر صنعت الکترونیک پیشرفت چشمگیری نموده است و به دلیل گسترش ارتباطات و فناوری اطلاعات وسایل الکترونیکی قابل حمل همچون گوشی‌های تلفن همراه، لب‌تاپ‌ها و ... توسعه یافته‌اند. تامین انرژی به صورت آسان و مطلوب برای توسعه این وسایل یک ضرورت مهم و انکارناپذیر است. این تا به حدی است که می‌توان باتری را قلب وسایل الکترونیک قابل حمل دانست. همچنین امروزه به دلیل مشکلات ایجاد شده به دلیل آلودگی هوا شرکت‌های بزرگ خودروسازی سالانه هزینه‌های زیادی را صرف ساخت خودروهای الکتریکی و هیبریدی می‌نمایند که از مهمترین چالش‌ها در ساخت این خودروها تامین انرژی الکتریکی مورد نیاز آن‌ها می‌باشد. بهترین گزینه برای رفع این مهم استفاده از باتری‌های قابل شارژ جهت ذخیره‌سازی انرژی الکتریکی در این خودروها می‌باشد.

با توجه به موارد ذکر شده در بالا تحقیقات وسیعی در زمینه باتری‌ها قابل شارژ در مراکز تحقیقاتی دنیا صورت می‌پذیرد که باعث پیشرفت بسیار سریع باتری‌های قابل شارژ در چند دهه اخیر شده است. در حال حاضر، باتری‌های لیتیم-یون در نوک قله این پیشرفت قرار دارند؛ به طوری که در اغلب وسایل الکترونیکی امروزی از باتری‌های لیتیم-یون استفاده می‌شود و گروه‌های تحقیقاتی زیادی در سراسر دنیا در حال تحقیق جهت بهبود عملکرد این نوع باتری‌ها هستند. شکل زیر نمونه‌ای از چند باتری لیتیومی ساخته شده در ابعاد مختلف جهت کاربردهای گوناگون را نمایش می‌دهد. ورود فناوری نانو به تحقیقات باتری‌های لیتیم-یون باعث جهش در روند پیشرفت این باتری‌ها گردیده و تحولات بارزی را در عملکرد آنها ایجاد نموده است. در این مقاله مختصری به توضیح عملکرد این باتری‌ها پرداخته شده است.



نمایی از چند باتری لیتیومی

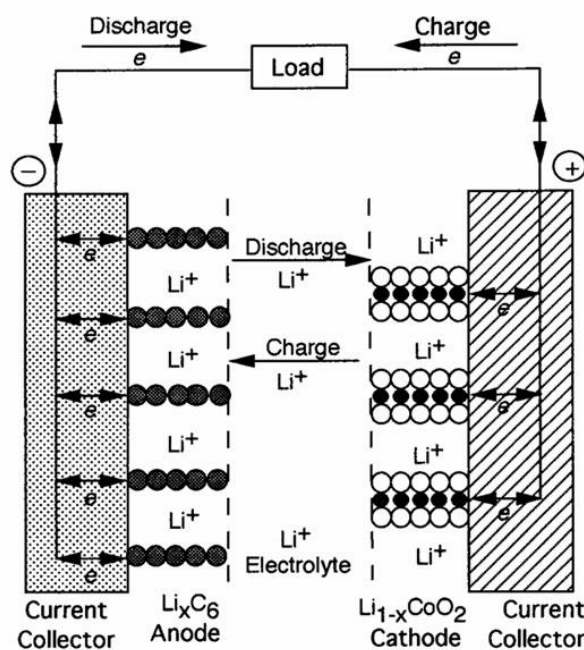
باتری‌های قابل شارژ: اولین بار در سال ۱۷۸۶ گالوانی شیوه جدیدی برای تولید الکتریسیته به وسیله مواد شیمیایی کشف کرد که بعدها این پیل‌ها به پیل‌های گالوانی (Galvanic Cell) مشهور شدند. از سال ۱۸۰۰ به بعد پیشرفت زیادی در زمینه باتری‌ها صورت گرفت اما اولین باتری‌های قابل شارژ سرب اسید که امروزه نیز در خودروها از آن‌ها استفاده می‌شود در سال ۱۸۵۹ ساخته شد. تحول بعدی در باتری‌های قابل شارژ در سال ۱۹۶۰ با ساخت باتری‌های نیکل-کادمیوم (Ni-Cd) رخ داد اما این باتری‌ها نیز در سال ۱۹۹۰ جای خود را به باتری‌های جدید نیکل-هیدرید فلز (Nickel-Metal Hydride) دادند. چرخه

پیشرفت باتری‌های قابل شارژ با اختراع اولین باتری‌های لیتیم-یون در سال ۱۹۹۱ و باتری‌های پلیمر-لیتیم یون در سال ۱۹۹۹ کامل گردید. در سال‌های اخیر با به کارگیری نانوذرات مختلف در این باتری‌ها بازده آن‌ها به مقدار قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است. در ادامه عملکرد آن‌ها معرفی و بررسی شده است.

معرفی باتری‌های لیتیم-یون: باتری وسیله‌ای است که انرژی شیمیایی را به طور مستقیم به انرژی الکتریکی تبدیل می‌کند. در واقع یک باتری شامل یک یا چند پیل ولتایی (Voltaic Cell) است که بر اثر واکنش‌های شیمیایی اکسید و احیا مولد جریان الکتریسته هستند. هر پیل ولتایی از دو الکترود تشکیل شده است که بین آن‌ها با الکترولیت پر می‌شود. الکترولیت محلولی رسانا شامل یون‌ها است. معمولاً ترکیبات الکترولیت درون الکترولیت حل می‌شوند که می‌توانند با الکترودها واکنش شیمیایی بدهند و انرژی شیمیایی را با انتقال بار در سطح مشترک الکترود-الکترولیت به انرژی الکتریکی تبدیل کنند.

ولتاژ خروجی یک باتری به طور مستقیم با ماهیت شیمیایی واکنش الکترولیت-پیل در ارتباط است. به عنوان مثال در باتری‌های سرب-اسید، واکنش شیمیایی هر پیل ۲ ولت جریان را تولید می‌نماید. در باتری‌های لیتیمی واکنش الکترولیت-پیل صورت گرفته ولتاژ تقریبی ۳ ولت را تولید می‌نماید که تولید این ولتاژ یکی از ویژگی‌های مهم این نوع باتری‌ها است. بنابراین با بهره‌گیری از واکنش‌های لیتیمی می‌توان با به کارگیری تعداد پیل کمتر به ولتاژ بالاتر دست یافت.

اجزای باتری‌های لیتیم-یون: به طور کلی هر باتری از ۳ بخش اصلی الکترود مثبت، الکترود منفی و الکترولیت تشکیل شده است. در باتری‌های لیتیم-یون، الکترود مثبت یا کاتد از یک ترکیب لیتیم مانند لیتیم کبالت اکسید و الکترود منفی یا آنود از کربن ساخته شده و یک لایه جدا کننده در بین آن‌ها قرار دارد. نمایی از یک پیل باتری لیتیمی در شکل بعد نمایش داده شده است. الکترولیت در باتری‌های لیتیمی نیز از نمک لیتیم در یک حلال آلی ساخته شده است. استفاده از حلال آلی در نقش الکترولیت به دلیل اشتعال‌زا بودن نیازمند انجام پاره‌ای از اقدامات ایمنی است. اقدامات ایمنی و همچنین موارد دیگری که برای بهبود عملکرد باتری‌های لیتیمی به کار گرفته می‌شوند، مهندسی ساختار الکترولیت را بسیار پیچیده می‌نماید. الکترولیت در این باتری‌ها از مجموعه‌ای از مواد تشکیل شده که هر کدام وظیفه خاص خود را دارند. نقص در عملکرد هر یک از اجزای الکترولیت باعث نقص در عملکرد کل باتری می‌شود. در بخش‌های بعد هر یک از این اجزا به طور کامل شرح داده می‌شوند. علاوه بر موارد بالا، باتری‌های لیتیمی مجهز به مدارهای الکترونیکی محافظ و فیوزهای جهت جلوگیری از عکس شدن قطبیت، اعمال ولتاژ بیش از حد، گرم شدن بیش از حد و موارد ایمنی دیگر هستند.

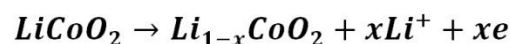


نمای شماتیک از یک سل باتری لیتیم یون

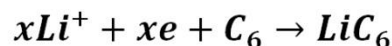


### عملکرد باتری‌های لیتیم یون

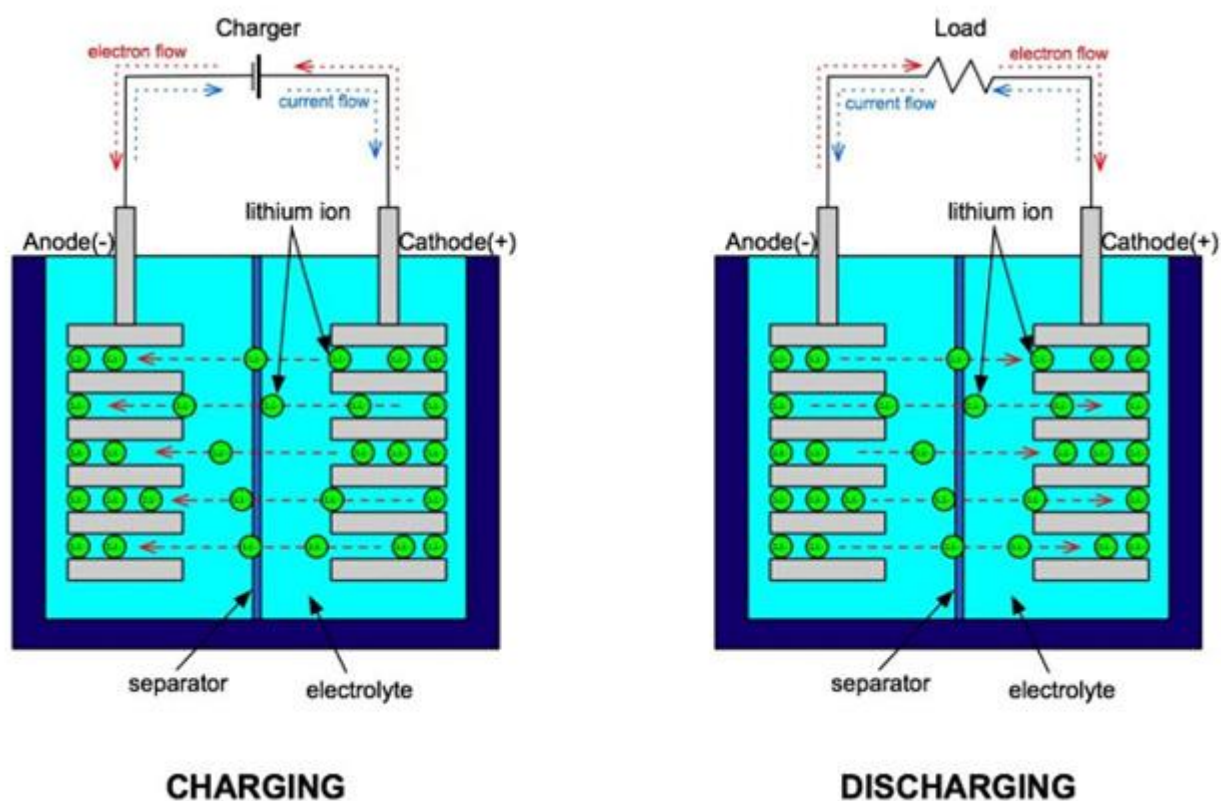
با توجه به موارد ذکر شده در بالا اگر فرض کنیم که یک نمونه از باتری لیتیمی دارای الکترود مثبت لیتیم-کبالت اکسید و الکترود منفی گرافیتی باشد، در فرایند شارژ (Charging) در الکترود مثبت نیم واکنش:



و در الکترود منفی نیم واکنش:



رخ می‌دهد. در مجموع می‌توان گفت که در فرایند شارژ، لیتیم فلزی موجود در ساختار الکترود مثبت به یون لیتیم تبدیل شده و یون‌های لیتیم موجود در الکترولیت در بین لایه‌های کربن (گرافیت) ذخیره می‌شود. چنین فرآیندهایی که در کل شارژ باتری را باعث می‌شوند، نیازمند صرف انرژی (الکتریکی) هستند. در فرایند تخلیه شارژ (Discharging) عکس واکنش‌های فوق صورت گرفته و انرژی الکتریکی ذخیره شده آزاد می‌شود. شکل زیر فرایند شارژ و تخلیه شارژ را نمایش می‌دهد.



فرایند شارژ و تخلیه شارژ در باتری‌های لیتیمی

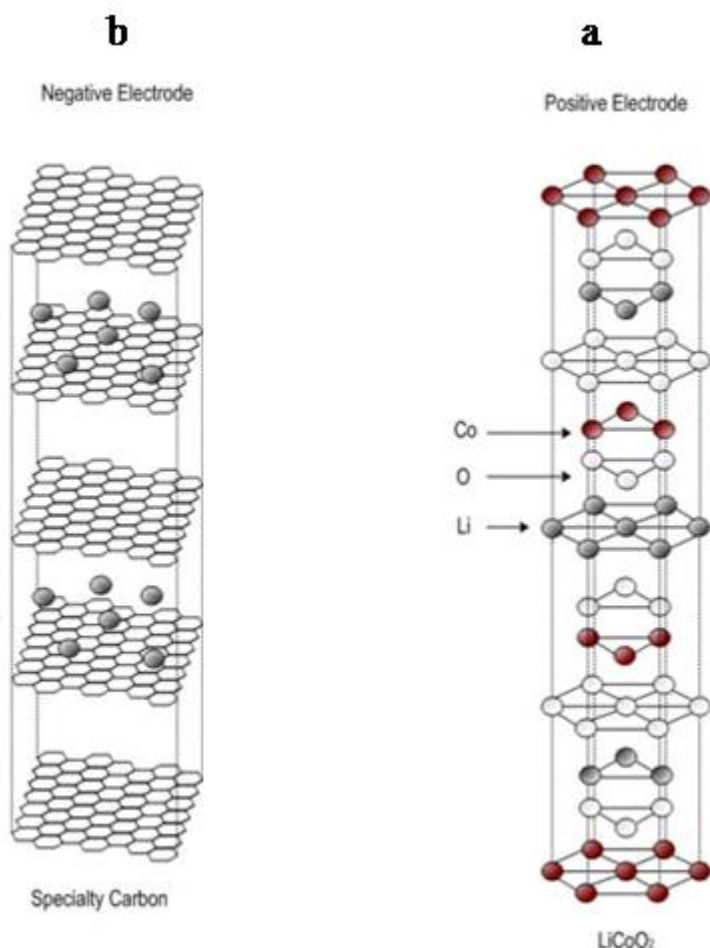
### الکترودهای باتری‌های لیتیم-یون الکترود مثبت

الکترودهای مورد استفاده در باتری‌های قابل شارژ باید دارای واکنش برگشت‌پذیر، هدایت الکتریکی بالا و واکنش الکتروشیمیایی سریع باشند. همچنین الکترودها باید ساختاری پایدار داشته و در چرخه‌های مختلف شارژ و تخلیه شارژ دستخوش تغییر نشوند.

تحقیقات زیادی برای دستیابی به الکترودی با ویژگی‌های مناسب انجام گرفته و گستره وسیعی از الکترودها طراحی و ساخته شده است. یکی از انواع الکترودهای مورد استفاده لیتیم-کبالت اکسید است. این نوع الکترود به صورت تجاری در دسترس است و باتری‌های ساخته شده با این الکترود دارای ظرفیت مناسب (ظرفیت یک باتری مقداری از الکتریسیته است که باتری می‌تواند ذخیره کند)، انرژی و توان بالا و طول عمر نسبتاً مناسب است.

در ابتدا برای سنتز این ماده از ترکیب کردن اکسیدها و کربنات‌های مناسب و سپس حرارت دادن تا دمای بالای ۹۰۰ درجه سانتیگراد استفاده می‌شد. در نهایت مواد سنتز شده به یکدیگر سایید شده و پرس می‌شدند که باعث تولید الکترودهایی با ساختار غیریکنواخت می‌گردید. با پیشرفت روش‌های جدید سنتز نانو مواد مانند سل-ژل (Sol-gel) الکترودهای جدید با ذرات همگن و یکنواخت ساخته شده‌اند که عملکردی بسیار مطلوب‌تر دارند. امروزه تحقیقات زیادی برای ساخت نانو مواد جدید جهت استفاده در باتری‌های لیتیومی در سراسر دنیا انجام می‌شود که هر روز باتری‌هایی با طول عمر بیشتر و بازده بالاتر تولید می‌شود. شکل الف نمای کلی یک الکتروود مثبت را نمایش می‌دهد.

دسته دیگری از مواد که می‌توانند نامزد استفاده به عنوان الکتروود مثبت باتری‌های لیتیوم یون باشند، نانو لوله‌ها و نانو سیم‌ها در اندازه‌های مختلف هستند. به عنوان مثال نانو لوله اکسید وانادیوم ( $V_2O_5$ ) و نانو سیم‌هایی که در بین ساختار لایه‌ای خود پذیرنده لیتیوم هستند از این دسته‌اند. ساختارهایی مانند نانو سیم  $LiCoO_2$  و  $Li(Ni_{1/2}Mn_{1/2})O_2$  تهیه شده و به عنوان میزبان بین لایه‌ای در الکتروود مثبت باتری‌های لیتیوم یون مورد استفاده قرار گرفته است. این دسته از الکتروودها قابلیت بسیار خوبی را از جمله افزایش بازده، افزایش قدرت و سرعت نسبت به مواد توده‌ای از خود نشان می‌دهند.



نمای کلی الف) الکتروود مثبت، ب) الکتروود منفی

الکتروود منفی: ترکیبات کربنی می‌تواند ساختارهای متفاوت و در نتیجه خصوصیات متفاوت داشته باشند. گرافیت که یکی از متداولترین ساختارهای کربن است، دارای لایه‌های کربنی با هیبرید  $Sp^2$  می‌باشد. گرافیت دارای هدایت الکتریکی بالا در درون لایه‌ها می‌باشد که به دلیل تحرک الکترون‌های  $\pi$  (الکترون‌های غیر مستقر) می‌باشد. در مقابل هدایت الکتریکی گرافیت در بین لایه‌ها کم می‌باشد. این ساختار ویژه کربن در گرافیت باعث می‌شود که لیتیوم بتواند به راحتی در بین لایه‌های آن قرار گیرد و واکنش تبادل الکترون را انجام دهد. شکل ب نمای کلی یک الکتروود منفی را نمایش می‌دهد.

## الکترولیت و افزودنی‌ها

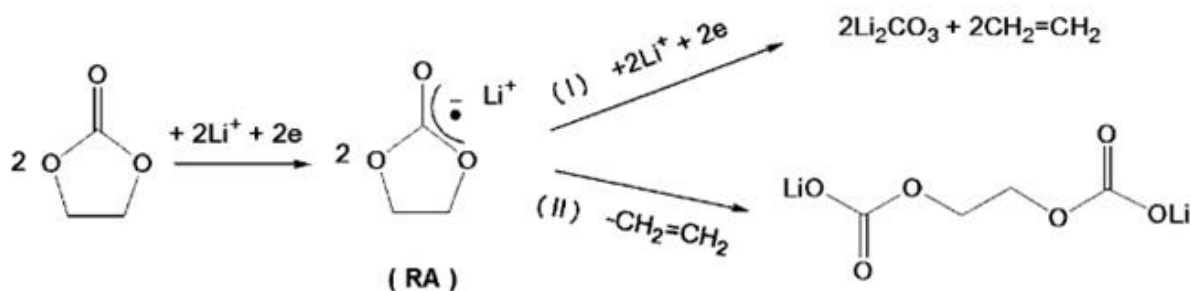
مهمترین تفاوت بین پیل‌های معمولی و باتری‌های لیتیم استفاده از حلال‌های آلی بجای آب به عنوان پایه الکترولیت است. در باتری‌های لیتیمی یون  $Li^+$  ارتباط الکتریکی بین دو الکترود را برقرار می‌نماید و در دو الکترود تبادل الکترون انجام می‌دهد. برای حصول پایداری و یکنواختی در خروجی باتری و همچنین برای محافظت الکترودها و عوامل دیگر، علاوه بر نمک لیتیم، مواد دیگری نیز به الکترولیت اضافه می‌شود. از این مواد تحت عنوان افزودنی‌ها (Additive) یاد می‌شود. البته این مواد کمتر از ۵ درصد از کل محلول الکترولیت را تشکیل می‌دهند اما همین مقدار کم نقش حیاتی در عملکرد باتری داشته و عدم وجود آن‌ها موجب از کار افتادن سریع باتری می‌شود. الکترولیت مایع معمولاً محلول استاندارد لیتیم هگزاfluorophosphate (LiPF<sub>6</sub>) در مخلوطی از آلکیل کربنات‌ها (Alkyl Carbonates) مثل اتیلن کربنات، دی اتیل کربنات و ... می‌باشد.

در باتری‌های لیتیم-یون با الکترولیت مایع، لایه الکترولیت جامد (SEI Solid Electrolyte Interface) در سطح مشترک الکترولیت و الکترود تشکیل می‌شود. در واقع بعد از ساخت پیل این لایه الکترولیتی جامد به طور خود بخود بر سطح الکترود تشکیل می‌شود. تشکیل یک لایه پایدار و مقاوم از اهمیت بالایی برخوردار است. تشکیل SEI با ساختاری نارسا، ناپایدار و ... می‌تواند کارایی باتری را تضعیف نماید. همچنین با مصرف برگشت ناپذیر یون‌های الکترولیت، طول عمر باتری را کاهش داده و باتری را غیرقابل شارژ می‌کند. استفاده از افزودنی‌ها، برگشت ناپذیری پیل را کاهش داده، از تشکیل گاز در مسیر تشکیل SEI ممانعت نموده و باعث طولانی‌تر شدن عمر باتری شوند. همچنین افزودنی‌ها باعث بهبود پایداری دمایی LiPF<sub>6</sub> در حلال‌های آلی شده و از حل شدن مواد کاتد در مواقعی که باتری بیش از حد شارژ می‌شود محافظت می‌نمایند. برخی از افزودنی‌ها خواص فیزیکی الکترولیت مثل هدایت یونی، ویسکوزیته، توانایی ترش‌دگی برای جداکننده‌های پلی‌الفینی و ... را بهبود می‌دهند. برخی دیگر با کاهش آتشگیری الکترولیت آلی، ارتقا تحمل باتری در مقابل شارژ شده‌گی بیش از حد (Overcharge) موجب امنیت بیشتر باتری‌ها می‌شوند. در این حالت افزودنی باعث ختم عملکرد باتری در مواردی که از باتری به طور نامناسب استفاده می‌شود می‌گردد. این مواد به طور موثری باعث تشکیل SEI با ساختارهای بهبود یافته می‌شوند که تأثیرات مخرب کمتری بر عملکرد کل باتری می‌گذارد. بر این اساس افزودنی‌ها را می‌توان به طور کلی به ۵ دسته تقسیم نمود که عبارتند از:

## ۱- بهبود دهنده‌های سطح SEI

تحقیقات وسیع و گسترده‌ای که با استفاده از روش‌های طیف سنجی مختلف صورت گرفته مشخص نموده است که SEI از تجزیه حلال‌ها و نمک‌های الکترولیت تولید می‌گردد. این اجزا شامل Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>، لیتیم آلکیل کربنات، لیتیم آلکوکسید، بخش‌های نمکی دیگر مثل LiF برای الکترولیت‌های با پایه LiPF<sub>6</sub> می‌باشند.

اگر بخواهیم به طور ساده نحوه تشکیل SEI را توضیح دهیم به طور کلی دو مکانیسم برای کاهش الکتروشیمیایی حلال‌های با پایه کربنات می‌توان در نظر گرفت. به عنوان مثال برای حلال اتیلن کربنات مکانیسم‌های پیشنهاد شده در شکل ۵ می‌تواند رخ دهد.



دو مکانیسم پیشنهادی برای تشکیل SEI

در اینجا RA نشان دهنده رادیکال آنیون (Radical Anion) است. هر دو مکانسیم در فرایند تشکیل SEI حضور داشته و در رقابت با یکدیگر می‌باشند. وقتی که فرایند یک بیشتر اتفاق افتد کاهش حلال آلی محصولات گازی بیشتری را تولید نموده (گاز اتیلن)، SEI تشکیل شده شامل مقادیر فراوان  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  بوده و ناپایدار می‌باشد. برعکس در مکانسیم دوم محصولات گازی کمتری ایجاد شده و تولیدات حاصل به طور مناسبی در الکترولیت نامحلول می‌باشند و در نتیجه تشکیل SEI پایدار و متراکم می‌نمایند. بنابراین در پیل‌های لیتیم-یون مطلوب این است که مکانسیم دوم بیشتر رخ دهد زیرا تولید گاز در مکانسیم اول باعث کاهش پایداری و یکنواختی SEI می‌شود.

این نوع از افزودنی‌ها در فرایند تشکیل SEI دخالت نموده و این فرایند را با مکانسیم دوم شرح داده شده در بالا (شکل ۵) پیش می‌برند. تحقیقات زیادی بر روی عوامل موثر بر این دو مکانسیم انجام شده است که به عنوان یک نتیجه ریخت شناسی (Morphology) و شیمی سطح گرافیت و فعالیت کاتالیزوری آن بر مسیر مکانسیم بسیار موثر هستند. اثر کاتالیزوری گرافیت به شدت به موقعیت گرافیت وابسته است و جنس SEI تشکیل شده را تغییر می‌دهد به طوری که SEI تشکیل شده در لبه‌های (Edges) یک گرافیت پیرولیتی (Pyrolytic Graphite) غنی از مواد معدنی است در حالی که SEI در قاعده‌های صفحه‌ای (Basal Plane) غنی از مواد آلی می‌باشد. اصلاح سطح گرافیت با روش‌های مختلف فیزیکی و شیمیایی باعث بهبود پدیده کاتالیزوری می‌شود. به عنوان مثال اکسیداسیون ملایم و پوشش فیزیکی بعضی مواد بر روی سطح گرافیت به طور موثری تشکیل SEI را تسهیل نموده و تولید گاز را در مراحل اولیه قرارگیری لیتیم در بین لایه‌های گرافیت کاهش می‌دهد.

عوامل محافظت کننده کاتد: زوال و کاهش بازده کاتد از نقطه نظر الکترولیت از دو فاکتور منشا می‌گیرد: اول وجود آب و ناخالصی‌های اسیدی و دوم اکسیداسیون برگشت ناپذیر حلال‌های الکترولیت. از آنجایی که میزان آب و ناخالصی‌های اسیدی (HF) در الکترولیت قبل از ساخت پیل به دقت کنترل می‌شود اساساً این ناخالصی‌ها در طول فرایند شارژ و به ویژه در مواقع فراشارژ (Overcharging) تولید می‌شوند. یک مکانسیم پیشنهادی برای تولید آب این است که حلال به طور الکتروشیمیایی با اکسیژن آزاد شده از کاتد اکسید شده و تولید آب و  $\text{CO}_2$  می‌نماید. آب حاصل نیز موجب هیدرولیز  $\text{LiPF}_6$  به محصولات اسیدی مثل HF و  $\text{POF}_3$  می‌شود. از آنجایی که HF منبع اصلی انحلال مواد کاتد است، در سال‌های اخیر تلاش‌های زیادی در جهت گسترش افزودنی‌های تمیز کننده آب و اسید صورت گرفته است. از مواد قابل استفاده برای این منظور ترکیبات آلی با پایه آمین مانند بوتیل آمین برای جذب ناخالصی اسید می‌باشد. همچنین می‌توان از ترکیبات با پایه کربودی آمید مانند  $\text{N,N}$  دی سیکلو هگزیل کربودی آمید که با آب واکنش داده و از تولید اسید جلوگیری میکند هم استفاده کرد. نمک‌های پایدار کننده  $\text{LiPF}_6$ : ناپایداری گرمایی الکترولیت‌هایی که بر پایه  $\text{LiPF}_6$  هستند به دلیل دو فاکتور مهم می‌باشد: اولاً ثابت تعادل واکنش تولید  $\text{PF}_5$  بزرگ بوده  $(\text{LiPF}_6 \rightleftharpoons \text{LiF} + \text{PF}_5)$  و ثانیاً واکنش پذیری  $\text{PF}_5$  حاصل با حلال‌های آلی بسیار بالا می‌باشد. بر این اساس  $\text{PF}_5$  قادر خواهد بود تا یک سری از واکنش‌ها را با اکثر اجزای SEI مثل  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{ROCO}_2\text{Li}$ ,  $\text{RCO}_2\text{Li}$  انجام دهد. در این صورت حتی در غیاب آب و اسیدهای ناخالص دیگر می‌تواند پایداری سطح گرافیت را از بین ببرد. اولین تلاش‌ها برای حل کردن دو مشکل بالا انحلال کمتر از ۰٫۰۵ درصد وزنی  $\text{LiF}$  درون الکترولیت با پایه  $\text{LiPF}_6$  بود که تولید گاز را کاهش می‌دهد. این بهبود بخشیدن را می‌توان به ممانعت از واکنش تجزیه‌ای به وسیله مقدار زیادی از  $\text{LiF}$  بر اساس اصل تعادلات شیمیایی نسبت داد (اصل لو شاتلیه). (Le Chatelier's Principle - مشکل دوم یعنی واکنش پذیری بالای  $\text{PF}_5$  را با اضافه کردن مقادیر کم باز لوئیس می‌توان حل نمود. باز لوئیس ساختاری الکترون دهنده است که کمبود الکترونی ( $\text{PF}_5$  اسید لوئیس) را جبران نموده و واکنش پذیری آن را کاهش می‌دهد.

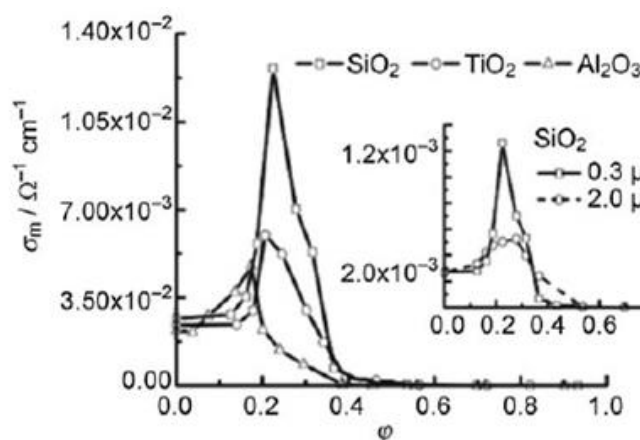
عوامل محافظت کننده امنیت: نگرانی امنیت مانع اصلی در بکارگیری باتری‌های لیتیم یون هنگام استفاده در وسایل نقلیه و وسایل الکترونیکی است. این نگرانی از حضور الکترولیت‌های مایع کاملاً اشتعال پذیر در باتری‌ها نشأت است. بنابراین تحقیقات

وسیع بر روی افزودنی‌های بازدارنده آتش انجام شده است. ترکیبات آلی فلورینه شده فسفات یکی از مهمترین بازدارنده‌های آتش در باتری‌های لیتیم یون هستند که به دلیل وجود فسفر در ساختار با به دام اندازی رادیکال‌های ناشی از فرایندهای زنجیره ای احتراق مانع از گسترش احتراق می شوند.

بهبود دهنده‌های رسوب Li: این نوع افزودنی‌ها برای بهبود بازده چرخه‌ای لیتیم فلزی (تبدیلات متناوب لیتیم فلزی به یون در واکنش‌های بین کاتد و آنود) در باتری‌های قابل شارژ مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این نوع افزودنی‌ها اهمیت زیادی در پیشرفت باتری‌های با قدرت بالا دارند. در حقیقت کاهش قدرت باتری‌های لیتیم مربوط به رسوب صفحات لیتیم در آنود گرافیتی است. رشد نامطلوب این ساختارها در SEI در مواقع شارژ در زمان‌های طولانی با جریان ثابت یا در سرعت‌های بالا و دماهای پایین رخ می‌دهد. اصولاً چرخه پذیری ضعیف لیتیم فلزی به دو فاکتور نسبت داده می‌شود: ۱- واکنش پذیری بالای لیتیم با حلال‌های الکترولیت ۲- ریخت شناسی ضعیف لیتیم صفحه‌ای شده مثل تشکیل دندریت‌های سوزن مانند و لیتیم اسفنجی متخلخل. مورد اول به خواص ذاتی لیتیم مربوط است و بنابراین بیشتر تحقیقات در بخش دوم یعنی اصلاح مرفولوژی لیتیم تمرکز یافته است. یک ایده مناسب بر این است که یک لایه سطحی یون-هادی و یا یک لایه آلیاژی لیتیم-فلز تشکیل گردد تا رسوب یکنواخت لیتیم را تسهیل نماید.

تحقیقات نشان داده است که غلظت‌های پایین در حد ppm ترکیبات آلی مثل، پلی سولفیت‌ها،  $\text{CO}_2$ ،  $\text{SO}_2$  در بهبود اثر چرخه‌ای لیتیم موثر هستند. همچنین سورفاکتانت‌های (Surfactants) یونی و غیر یونی برای بهبود بازده چرخه‌ای باتری‌های لیتیمی پیشنهاد می‌شود.

تحولات الکترولیت‌ها: الکترولیت‌ها نیز دستخوش تحولات بسیاری شده و سیر تکاملی سریعی را طی نموده‌اند. در ابتدا در ساختار باتری‌های لیتیومی از الکترولیت‌های مایع استفاده می‌شده که بعد با افزودن نانومواد به آن‌ها عملکردشان بهبود داده شده است. در تحول بعدی از الکترولیت‌های پلیمری استفاده شد و در مراحل بعد نیز، الکترولیت‌های پلیمری با افزودن نانومواد تکامل یافتند. در نگاه اول ممکن است شگفت‌انگیز به نظر برسد که چگونه نانومواد می‌توانند بر خواص متعارف الکترولیت‌های مایع مورد استفاده در باتری‌های لیتیم یون تاثیر بگذارند. این در حالی است که شواهد و مدارک زیادی در بهبود عملکرد باتری‌ها با استفاده از این مواد وجود دارد. به عنوان مثال اضافه کردن نانوپودرها از ترکیباتی مانند  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ،  $\text{SiO}_2$  و  $\text{ZrO}_2$  به الکترولیت غیرآبی می‌تواند هدایت الکتریکی را تا ۶ برابر افزایش دهد. شکل نمودار افزایش هدایت الکترولیت را با اضافه کردن نانومواد نمایش می‌دهد.



هدایت کامپوزیت‌های مختلف بر اساس کسر حجمی ( $\Phi$ ) از اکسیدهای مختلف

بحث در مورد هر یک از انواع الکترولیت‌ها و افزودنی‌ها بسیار وسیع است به طوری که هر کدام از آن‌ها به عنوان یک زمینه تحقیقاتی قابل بررسی است. در اینجا تنها به معرفی پرداخته شده است و توضیح درباره ساختار و نحوه عملکرد هر سامانه به دلیل گستردگی و پیچیدگی بحث در مقالات بعدی ارائه می‌گردد.

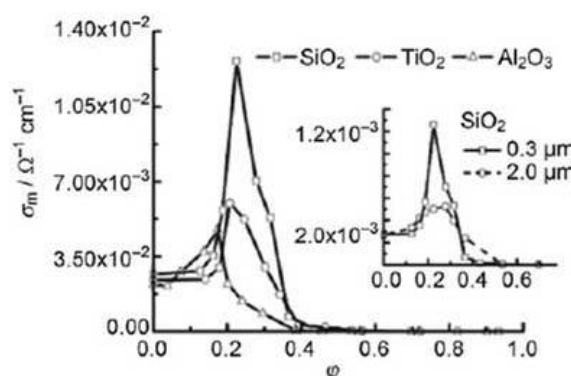


## ۶-۶-۲ کاربرد نانومواد در ارتقای عملکرد الکترولیت‌های باتری‌های لیتیوم یون

ساخت باتری‌های لیتیومی تحول عظیمی در زمینه ذخیره انرژی الکتریکی ایجاد نمود و نقش این تحول در رشد و توسعه وسایل الکتریکی قابل حمل انکارناپذیر است. به عبارت دیگر وسایل قابل حمل الکتریکی امروزی گسترش خود را مدیون باتری‌های لیتیومی هستند. باتری‌های لیتیومی ساختار و اجزا فوق پیشرفته‌ای دارند که عملکرد آن‌ها تحت تاثیر هر یک از این اجزا می‌باشد بطوری که هر نقص جزئی در هر یک از این موارد باعث اختلال در عملکرد باتری می‌شود. برای ساخت یک باتری با کیفیت باید نسبت به تمام اجزا آن شناخت کافی و دقیق داشت. همان طور که در مقاله پیشین بیان شد، هر باتری از دو الکترود و یک الکترولیت تشکیل شده است. در این مقاله تلاش شده است تا سیر تکاملی الکترولیت‌های (Electrolyte) باتری‌های لیتیومی به عنوان یکی از مهمترین اجزا در این وسیله مورد بررسی قرار گیرد.

مقدمه، انواع الکترولیت‌ها: باتری‌های لیتیوم یون به دلیل ساختار فوق پیشرفته‌ای که دارند دارای اجزا با پیچیدگی خاص خود می‌باشند که بررسی دقیق هر یک از این اجزا برای درک نحوه عملکرد و بهبود خواص آنها ضروری است. در یک نگاه اجمالی یک باتری لیتیوم یون از دو الکترود (مثبت و منفی) و الکترولیت تشکیل شده است که بسته به نوع باتری هر یک از اجزا ساختار مخصوص به خود را دارند. بحث در مورد الکترودها را به مقالات آینده موکول می‌کنیم و به بحث در مورد الکترولیت‌ها می‌پردازیم. به طور کلی الکترولیت قلب یک باتری محسوب می‌شود و در عملکرد آن نقش اساسی را ایفا می‌نماید. همان طور که در مقاله قبلی گفته شد، مهمترین تفاوت بین پیل‌های معمولی و باتری‌های لیتیوم استفاده از حلال‌های آلی بجای آب در نقش حلال الکترولیت است. در باتری‌های لیتیومی یون  $Li^+$  ارتباط الکتریکی بین دو الکترود را برقرار می‌نماید و در دو الکترود تبادل الکترون انجام می‌دهد. الکترولیت هم مانند دیگر اجزای باتری‌های لیتیوم یون سیر تکاملی خود را با سرعت نسبتاً بالایی طی نموده و با پیشرفت‌های جدید به طور کلی متحول گردیده است. در باتری‌های لیتیومی اولیه از الکترولیت‌های مایع استفاده می‌گردید و طی سالیان زیادی تحقیقات گسترده‌ای برای بهبود و رفع مشکلات آن صورت گرفت تا اینکه نسل جدید الکترولیت‌ها که شامل پلیمرهای بی شکل (Amorphous Polymers) بودند ساخته شد. تحقیقات بر روی الکترولیت‌های پلیمری بی شکل جهت بهبود خواص و یافتن پلیمر مناسب منجر به ساخت الکترولیت‌های پلیمرهای بلوری (Crystalline Polymers) گردید که در ادامه مختصری در مورد انواع این الکترولیت‌ها توضیح داده می‌شود.

الکترولیت‌های مایع: الکترولیت‌های مایع از حلال‌های آلی تشکیل شده‌اند که نمک‌های لیتیوم در آن‌ها حل شده است. به عنوان مثال الکترولیت‌هایی با پایه  $LiPF_6$ ، عمدتاً از لیتیوم آلکیل کربنات، لیتیوم آلکوکسید، بخش‌های نمکی دیگر مثل  $LiF$  تشکیل شده‌اند. یکی از مشکلات عمده الکترولیت‌های مایع هدایت پایین و به عبارت دیگر مقاومت الکتریکی بالا به دلیل استفاده از حلال‌های آلی است که بررسی‌های زیادی برای رفع این مشکل صورت گرفته است. یکی از بهترین عملکردها در استفاده از نانومواد در این الکترولیت‌ها مشاهده گردیده است. در نگاه اول ممکن است شگفت‌انگیز به نظر برسد که چگونه نانو مواد می‌توانند بر خواص متعارف الکترولیت مایع مورد استفاده در باتری‌های لیتیوم یون تاثیر بگذارند در حالی که شواهد و مدارک زیادی در بهبود عملکرد باتری‌ها با استفاده از این مواد وجود دارد. اضافه کردن پودرها به ویژه در شکل نانوذره، از ترکیباتی مانند  $Al_2O_3$ ،  $SiO_2$  و  $ZrO_2$  به الکترولیت غیرآبی می‌تواند هدایت را تا ۶ برابر افزایش دهد شکل هدایت کامپوزیت‌های مختلف بر اساس کسر حجمی از اکسیدهای مختلف را نمایش می‌دهد. آشکار است که در یک کسر وزنی بهینه هدایت افزایش یافته و بعد از آن دوباره کاهش می‌یابد.



هدایت کامپوزیت‌های مختلف بر اساس کسر حجمی ( $\phi$ ) از اکسیدهای مختلف (قطر ذرات تقریباً ۰٫۳ میکرومتر)

بی شک برهمکنش های سطح مشترک الکترولیت مایع و ذرات جامد در استفاده از مواد با اندازه های متفاوت (نانومواد و مواد توده ای) بسیار متفاوت است. بار فضایی و تاثیرات دوقطبی (Dipole) که در سطح مشترک وجود دارد منجر به تغییر در تعادلات بین یون های آزاد و زوج یونها شده و بنابراین بر هدایت تاثیر می گذارد. به طور کلی چنین اثراتی با جذب ویژه (جذب شیمیایی) افزایش می یابد. به عنوان مثال آنیونها در سطح باعث تفکیک زوج یونها می شوند و حتی جابجایی و تحرک یونها (Ion Mobility) نیز در سطح تحت تاثیر قرار می گیرد. با بزرگ تر شدن نسبت سطح به حجم که در اثر کوچک شدن ذرات حاصل می شود، تاثیرات به ازای واحد جرم پودر ذره افزایش می یابد. تحقیقات نشان داده است که باید نسبت مناسبی از پودر نانوذره مورد استفاده قرار گیرد تا تراوش و نفوذ از یک سطح به سطح دیگر اتفاق افتد و در واقع هدایت منطقه ای زیاد شود و هدایت منطقه ای منجر به افزایش هدایت محدوده وسیع در سراسر الکترولیت شود. به لحاظ مقدار پودر مورد استفاده و خواص مکانیکی حاصل بعد از اضافه کردن پودر نانوذره به این مواد "ماسه تر" (Soggy Sands) گفته می شود.

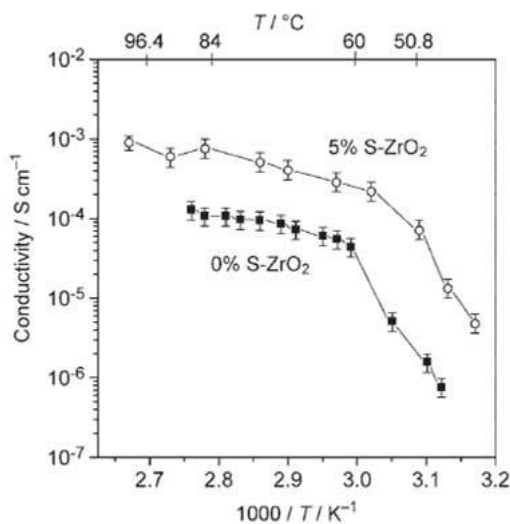
#### الکترولیت های پلیمری بی شکل: (Amorphous Polymer Electrolytes)

پیشرفت در تکنولوژی باتری های لیتیم یون با جایگزینی الکترولیت های مایع متداول با الکترولیت های پلیمری جامد (Solid Polymer Electrolytes - SPEs) بسیار متحول شد. تحقیقات زیادی بر روی پلیمرهای هادی یون لیتیم که برای این منظور ساخته شده بودند صورت گرفت و خواص آن مورد بررسی قرار داده شد تا پلیمری مناسب جهت استفاده به عنوان الکترولیت بدست آمد. اما بیشتر توجهات به الکترولیت های پلیمری جامد با پایه پلی (اتیلن اکسید-Polyethylen Oxide) (PEO-Based) معطوف است. این نوع از پلیمرها اغلب به عنوان الکترولیت های پلیمر واقعی جامد محسوب می شوند زیرا شامل حلال های پلاستیک کننده نیستند و زنجیره پلیمری آنها هم به عنوان ساختار و هم به عنوان عامل حل کننده حلال عمل می نماید. از برتری های الکترولیت های پلیمری با پایه پلی اتیلن اکسید قیمت پایین، پایداری شیمیایی خوب و ایمنی بالا است اما هنوز مشکلاتی در مورد این مواد وجود دارد. از این می توان گفت که هدایت این پلیمرها نسبت به لیتیم تنها در دماهای بالاتر از ۷۰ درجه بالاست و بعلاوه هدایت در این پلیمرها بیشتر به دلیل حرکت آنیونها است و تعداد لیتیم انتقال یافته توسط این پلیمرها پایین است که این امر موجب محدود در قدرت باتری های لیتیم یون می شود. تلاش های زیادی برای حل این مشکل به عمل آمده است که یکی از راهکارهای جالب که منجر به افزایش قابل توجهی در خواص انتقالی الکترولیت های پلیمری جامد با پایه پلی اتیلن اکسید شد، استفاده از نانوذرات پرکننده سرامیکی مانند  $\text{TiO}_2$ ،  $\text{SiO}_2$  و  $\text{Al}_2\text{O}_3$  درون ماتریس پلیمر است. اگرچه الکترولیت های مایع و الکترولیت های پلیمری جامد تفاوت اساسی دارند، اضافه کردن نانوذرات به الکترولیت های پلیمری جامد تشابه آشکاری با اضافه کردن نانو ذرات به الکترولیت مایع وجود دارد. در واقع می توان پلیمرهای آمورف را مایعات با گرانیوی (Viscosity) بسیار بالا نامید. این مخلوط جدید الکترولیت های پلیمری جامد و نانوذرات تحت عنوان الکترولیت های پلیمری نانو کامپوزیتی (Nanocomposite Polymer Electrolytes, NCPEs) شناخته شده اند.

یکی از نقش هایی که برای پرکننده های نانو متصور شده این است که این مواد با ممانعت از از بلوری شدن زنجیره های پلیمری تحت بازپخت (Annealing) در دمای ۷۰ درجه در پلیمر به عنوان نرم کننده مورد استفاده قرار می گیرند. این عمل باعث پایداری فاز آمورف در دمای پایین تر شده و بنابراین موجب افزایش گستره مفید هدایت الکترولیت می گردد. به علاوه پرکننده های سرامیکی، انتقال تعداد یون لیتیم را با برهمکنش اسید و باز لوئیس (Lewis Acids and Bases) که بین سطح سرامیک و هر دو آنیون  $X^-$  از نمک و بخش های زنجیره پلی اتیلن اکسید اتفاق می افتد افزایش می دهند.

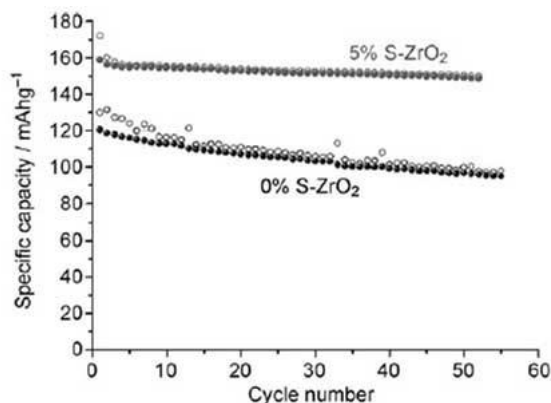
میزان افزایش هدایت توسط پرکننده های سرامیکی بیشتر به نوع پرکننده و تا حدودی به سطح فعال آن وابسته است. این مطلب با نتایج به دست آمده از پرکننده های سرامیکی سوپر اسید سولفات اکسید زیر کونیوم ( $S\text{-ZrO}$ ) ثابت شده است. اکسید زیر کونیوم فرآوری شده یک اسید بسیار قوی است که با بیش از ۲ عدد  $\text{H}_2\text{SO}_4$  با کاتیون های  $\text{Zr}^{4+}$  غیراشباع کوردینه شده که

توانایی الکترون گیرندگی بسیار قوی ای دارد. به علت این اسیدیته بالا، مواد سرامیکی کاندیدای مناسبی برای اضافه کردن به الکترولیت‌های پلیمری آمورف جهت بهبود خواص می‌باشند. در واقع پخش کردن این مواد در الکترولیت معمول  $\text{PEO-LiBF}_4$  باعث ایجاد خواص منحصر به فرد در NCPE شده است. عدد انتقال (که بیانگر قابلیت جابجایی یون های لیتیم و هدایت بیشتر است)  $(\text{TLi}^+)$ ، با روش کلاسیک Buce & Vincent تعیین شد که مقدار  $\text{TLi}^+$  حاصل از روش  $0.81 \pm 0.05$  است که این مقدار تقریباً دو برابر بزرگ‌تر از الکترولیت بدون سرامیک است. نکته مهم که باید مد نظر قرار داده شود این است که الکترولیت‌های پلیمری باید تنها هادی کاتیون‌ها باشند و ماهیت حلال بودن آن‌ها چندان تاثیری در عملکرد باتری‌ها ندارد. بعلاوه آنیون‌ها باید حداقل جابجایی را در درون حلال داشته باشند. این به آن معنی است که بخش عمده ای از رسانش در الکترولیت باید توسط کاتیون های لیتیم (و نه آنیون های همراه آن) صورت گیرد. تلاش‌های زیادی در جهت کاهش و یا جلوگیری از تحرک آنیون‌ها صورت گرفته است اما آنچه که در مقالات گذشته مشاهده شده، کاهش تحرک بسیار کم بوده و به طور عمومی با کاهش هدایت الکترولیت همراه بوده است. استفاده از نانو کامپوزیت به عنوان یک روش موثر شناخته شده که حتی پخش کردن مقدار کمی از پرکننده‌های سرامیکی نانو تاثیر بسیار خوبی را بر هدایت الکترولیت می‌گذارد. این تاثیر در شکل با مقایسه نمودار آرنیوس (Arrhenius) الکترولیت شامل پرکننده  $\text{S-ZrO}_2$  و الکترولیت یکسان بدون پرکننده نشان داده شده است. آشکار است که هدایت الکترولیت همراه با پرکننده در گستره دمایی مورد نظر بسیار بالاتر است.



نمودار هدایت آرنیوس

بهبود بازده باتری‌های لیتیم یون ساخته شده از الکترولیت پلیمری محتوی نانوپرکننده در شکل زیر نمایش داده شده است. در این نمودار پیل‌های محتوی الکترولیت  $\text{PEO}_7\text{LiClO}_4$  همراه با نانوپرکننده و بدون نانوپرکننده مقایسه شده است. در این مقایسه به وضوح مشخص است که باتری‌های بهینه شده نانو کامپوزیت پلی اتیلن اکسید ظرفیت چرخه‌ای بالاتر، کاهش ظرفیت چرخه‌ای پایین‌تر، افزایش تعداد چرخه‌های باتری و به طور جزئی پایداری بیشتر بازده شارژ و دشارژ را نمایش می‌دهند. به این نوع از الکترولیت‌ها الکترولیت‌های پلیمری پلی نیز گفته می‌شود.

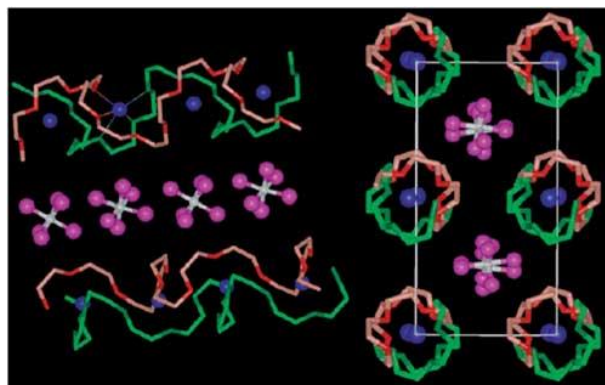


نمودار ظرفیت در مقابل تعداد چرخه‌های شارژ و دشارژ در حضور و عدم حضور نانو مواد

### الکترولیت پلیمرهای بلوری:

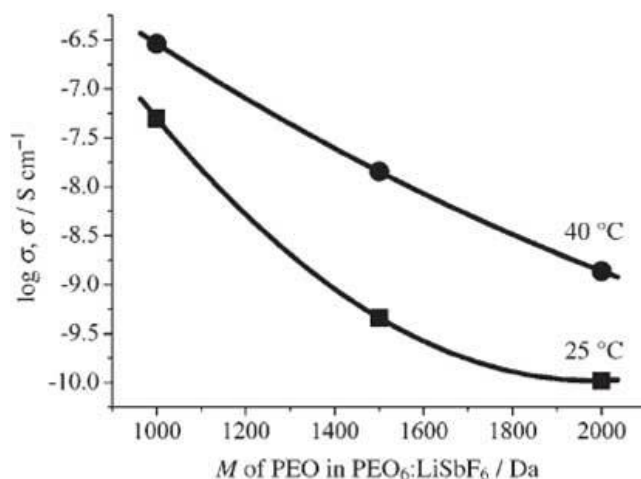
مطالعات اخیر نشان داده است که نمک‌هایی مانند  $\text{LiX}$  که  $(X=\text{P, As, Sb})$ ، در پلیمرهای جامد مانند پلی (اتیلن اکسید) حل شده و تشکیل کمپلکس‌های بلوری می‌دهند که توانایی هدایت یون‌های لیتیم را دارا می‌باشد. در ابتدا برای مدت ۲۵ سال تصور می‌شد که الکترولیت‌های پلیمری بلوری نارسا هستند و هدایت تنها در پلیمرهای آمورف و در بالای دمای انتقال شیشه‌ای (Glass Transition Temperature) رخ می‌دهد. چنین تصویری باعث شد که کمتر به این نوع الکترولیت‌ها توجه شود و الکترولیت‌های شرح داده شده در بخش قبل گسترش یابند.

کمپلکس‌های بلوری از ۶ اتم اکسیژن اتری (Ether) به ازای هر اتم لیتیم ساخته شده‌اند. به عنوان مثال پلی (اتیلن اکسید)  $\text{LiX}$ : (که  $X=\text{P, As, Sb}$ ) دارای یک ساختار بلوری است که زنجیره پل (اتیلن اکسید) تشکیل تونلی را می‌دهد که یون‌های لیتیم می‌توانند درون آن مهاجرت نمایند. شکل بعد ساختار شماتیک این نوع پلیمرها را نمایش می‌دهد. در این شکل یون‌های لیتیم با کره‌های کوچک آبی نمایش داده شده است.



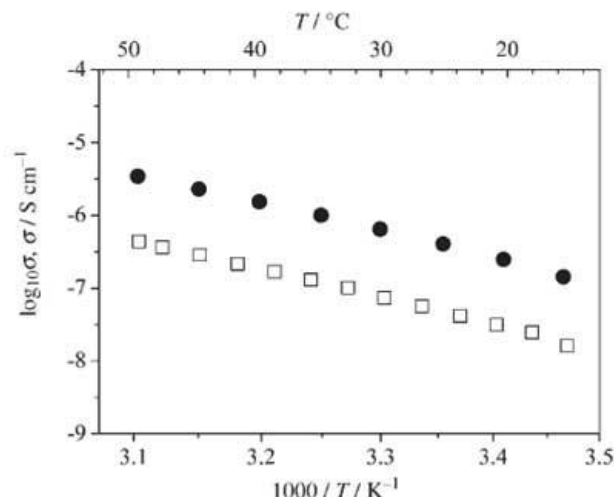
ساختار  $\text{PEO}_6:\text{LiAsF}_6$

استفاده از پلی اتیلن اکسید زنجیره کوتاه و در محدوده اندازه نانو مواد جهت جلوگیری از گیر افتادن زنجیره‌های پلیمری ضروری است. در واقع اگر از پلیمرهای در خارج از گستره نانو استفاده شود، زنجیره‌ها در هم گیر کرده و مانع از بلوری شدن مناسب می‌شوند. از دیگر برتری‌های مشاهده شده در استفاده از نانو مواد، افزایش قابل توجهی در هدایت الکترولیت است. به طوری که کاهش طول زنجیره‌ها از متوسط با واحدهای ۴۴ تایی اتیلن اکسید (جرم مولی تقریباً ۲۰۰۰ و متوسط طول زنجیره تقریباً ۹۰ A) به واحدهای ۲۲ تایی اتیلن اکسید (جرم مولکولی ۱۰۰۰ و متوسط طول زنجیره ۴۵ A) هدایت در دمای اتاق را تا سه مرتبه بزرگی افزایش می‌دهد که این مطلب را به وضوح در شکل ۵ می‌توان مشاهده نمود. در شکل هدایت با نماد  $\sigma$  در شکل نمایش داده شده است.



هدایت ایزوترم به عنوان تابعی از جرم مولکولی

نه تنها کنترل طول متوسط زنجیره در محدوده نانو مواد مهم است، دیسپرسیته میزان پخش بودن (Dispersity) نیز اهمیت خاص خود را دارد. طول زنجیره‌های Polydisperse به طور طبیعی در مرحله انتشار در فرایند پلیمریزاسیون حاصل می‌شود. پلیمرها با زنجیره‌های Polydisperse هدایت بالاتری را نسبت به مواد Monodisperse فراهم می‌نماید. در شکل ۶ هدایت یونی کمپلکس‌های Monodisperse و Polydisperse نمایش داده شده است. به این نوع الکترولیت‌ها الکترولیت‌های پلیمری نوع خشک نیز گفته می‌شود.



هدایت یونی کمپلکس کریستالی PEO<sub>6</sub>-LiPF<sub>6</sub> منو- (مربع باز) و پلی دیسپرس (دایره بسته)

بحث و نتیجه گیری:

از مهمترین بخش‌های باتری‌های لیتیم یون الکترولیت آن می‌باشد و تحقیقات زیادی جهت بهبود عملکرد آن انجام شده است. نسل اول باتری‌های لیتیم یون دارای الکترولیت‌های مایع بودند. الکترولیت‌های مایع علاوه بر نمک لیتیم و حلال شامل مجموعه‌ای مواد مختلف دیگر نیز بودند که هر کدام وظیفه خاص خود را به عهده دارند و تحت عنوان افزودنی‌های الکترولیت در بحث‌های قبلی توضیح داده شدند. با وجود اینکه الکترولیت‌های مایع عملکرد نسبتاً مناسبی داشتند اما روند تحقیقات گسترده منجر به ساخت الکترولیت‌های پلیمری گردید که به نوبه خود دارای ویژگی‌های بهتری از جمله بازده بالاتر و تعداد چرخه بیشتر نسبت به الکترولیت‌های مایع بودند. از مهمترین برتری‌های باتری‌های پلیمری می‌توان به کاهش احتمال تراوش الکترولیت به بیرون، افزایش مقاومت در برابر آتشگیری و در نتیجه افزایش ایمنی نام برد. همچنین طراحی و ساخت باتری‌های پلیمری بسیار ساده‌تر از باتری‌های با الکترولیت مایع می‌باشد. از دیگری برتری‌های باتری‌های پلیمری کاهش تراوش مواد الکترولیت‌ها به درون الکترولیت به دلیل ضربه یا لرزش می‌باشد. در مجموع برتری‌های ذکر شده موجب گردیده نسل جدید باتری‌های لیتیمی تجاری تماماً از نوع پلیمری باشند. استفاده از نانومواد به عنوان پرکننده و یا فرایندهای تولید پلیمرهای نانویی موجب بهبود قابل ملاحظه‌ای در کارایی این ترکیبات شده است.

### ۳-۶-۶ سلول‌های خورشیدی، مقدمه‌ای بر خواص اساسی نیمه رساناها

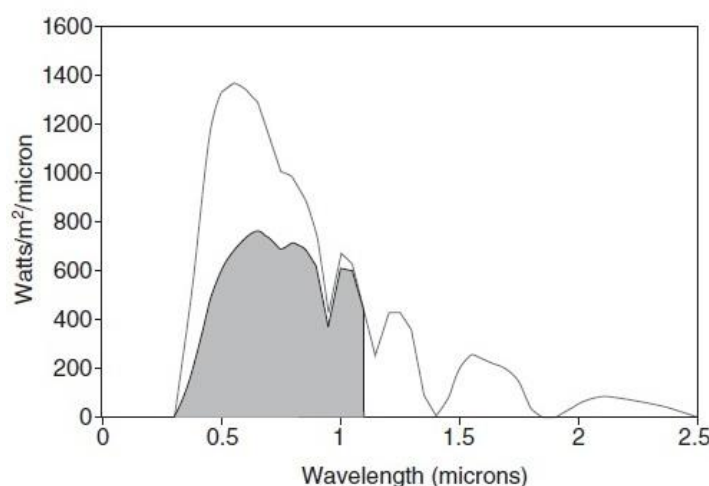
رشد مصرف جهانی انرژی در قرن اخیر و همراه با آن افزایش انتشار گازهای گلخانه‌ای، با آلودگی بیش از پیش محیط زیست و خسارات جبران ناپذیر برای منابع حیاتی همراه بوده است. به منظور کاهش اتکا جهانی به منابع طبیعی پایان پذیر و سوخت‌های مخرب محیط زیست، تلاش‌های علمی فراوانی برای کاهش هزینه‌های تولید انرژی از منابع تجدید پذیر صورت گرفته است. از جمله، تلاش برای تولید انرژی الکتریکی با استفاده از نور خورشید، که با استفاده از خاصیت ذاتی نیمه رساناها انجام شده است. نخستین سلول‌های خورشیدی بر پایه نیمه رساناها، که بازده آن‌ها به بیش از ۱۰٪ می‌رسید در سال‌های ۱۹۶۰-۱۹۵۰ ساخته شدند. هم اکنون ۸۵-۹۰٪ قطعات فوتوولتایی خورشیدی در سراسر جهان بر پایه قرص‌های نازک بلوری سیلیکون ساخته می‌شوند. امروزه استفاده از نیمه رساناها تحول عظیمی در صنایع اپتیکی و الکترونیکی بوجود آورده است. بررسی خواص اساسی نیمه رساناها مانند ساختار نواری و نیز توضیح پدیده‌هایی مانند اثر فوتوولتایی از اهداف این مقاله است.



امروزه رشد اقتصادی کشورها وابسته به تأمین منابع انرژی است. در بیشتر کشورها این منابع شامل زغال سنگ، نفت، گاز طبیعی و همچنین انرژی هسته‌ای می‌باشد. با این وجود، استفاده از این منابع با چالش‌های مختلفی رو به رو است، از جمله پایان پذیر بودن منابع سوخت‌های فسیلی. بین سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۳۰ میلادی، مصرف جهانی انرژی، سالانه با رشدی بیش از ۵۰٪ تخمین زده می‌شود. افزایشی به همین نسبت در انتشار ( $\text{CO}_2$ ) یک گاز گلخانه‌ای شاخص) حاصل از سوخت‌های فسیلی احتراقی، پیش بینی می‌شود. به منظور کم کردن اتکا جهانی به منابع طبیعی پایان پذیر و سوخت‌های مخرب محیط زیست، تلاش‌های علمی فراوانی برای کاهش هزینه‌های تولید انرژی از منابع تجدید پذیر، از قبیل: انرژی خورشیدی، آب، باد و غیره، صورت گرفته است. از آنجا که مجموعه بزرگی از پدیده‌های حالت جامد، شامل تبدیل انرژی از شکلی به شکل دیگر هستند، مطالعه تبدیل انرژی در مواد، با استفاده از قطعات حالت جامد، زمینه‌ای گسترده برای پیشرفت تکنولوژی انرژی‌های تجدید پذیر، خواهد بود [۱]. بسیاری از نیمه‌رساناها می‌توانند الکتریسیته را از نور خورشید تولید کنند. سلول‌های فوتوولتایی، که اغلب سلول‌های خورشیدی نامیده می‌شوند، از جمله قطعات حالت جامد هستند که بر اساس تبدیل انرژی خورشید به الکتریسیته، کار می‌کنند. از مزایای این روش تبدیل انرژی این است که مواد غیر دوستدار محیط زیست تولید نمی‌کند و منبع نامحدودی از انرژی در اختیار ما قرار می‌دهد. متداول ترین و بهترین سلول‌های خورشیدی توسعه یافته، از سیلیکون ساخته می‌شوند. از آنجا که سیلیکون ۲۷,۷٪ پوسته زمین را تشکیل می‌دهد، به نظر می‌رسد سلول‌های خورشیدی سیلیکونی به طور بالقوه ارزان باشند، اما تبدیل سیلیکون به سلول خورشیدی، فرآیندی پرهزینه است که به الکتریسیته قابل توجهی نیاز دارد.

طیف خورشید و فوتون‌ها (Photons): سؤال این است که نور خورشید چگونه توصیف می‌شود؟ مشاهده رنگ‌های طیف نشان می‌دهد که نور خورشید می‌تواند به رنگ‌های مختلفی تقسیم شود. همچنین، استفاده از خطوط موازی بسیار نزدیک، به عنوان توری پراش، نشان می‌دهد که رنگ‌ها می‌توانند با فاصله خطوط مرتبط باشند. بدین معنی که طول موجی مربوط به هر رنگ وجود دارد. از این رو نور یک موج الکترومغناطیسی است و می‌توان یک طول موج به آن نسبت داد. از سوی دیگر، با مشاهده پدیده‌هایی چون اثر فوتوالکتریک انشتین توضیح داد که نور به صورت بسته‌های کوچک انرژی حرکت می‌کند، که مانند ذره رفتار می‌کنند و فوتون نامیده می‌شوند. در شکل بعد طیف خورشیدی نشان داده شده است.

در یک سلول خورشیدی، نیروی الکتریکی در نتیجه جذب فوتون، تولید جفت‌های الکترون-حفره (Electron-hole) و عبور آن‌ها از یک ولتاژ، بوجود می‌آید. نیمه‌رساناها به طور ذاتی، یک انرژی جذب آستانه دارند که با آن ولتاژی که الکترون در نیمه‌رسانا می‌بیند، تعیین می‌شود. انرژی‌های فوتونی و جذب آستانه با واحد الکترون‌ولت داده می‌شود. برای مثال در شکل (۱) انرژی آستانه جذب برای سیلیکون ۱,۱eV است که مساوی با ۱,۱ میکرون می‌باشد. فوتون‌هایی با انرژی کمتر از ۱,۱eV جذب نمی‌شوند و انرژی خورشید با طول موج بزرگ‌تر از ۱,۱ میکرون تلف می‌شود.



طیف خورشید در AM1,۵، ناحیه خاکستری انرژی فوتونی قابل استفاده برای سلول خورشیدی سیلیکونی است

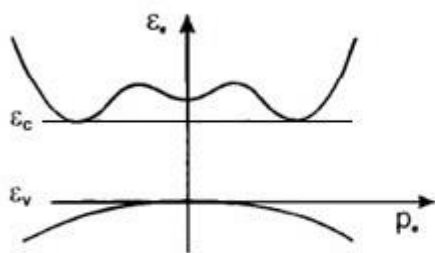
خواص اساسی نیمه‌رساناها: برای وارد شدن به بحث سلول‌های خورشیدی، درک برخی مفاهیم و خواص اساسی نیمه‌رساناها از اهمیت برخوردار است.

#### ساختار نواری

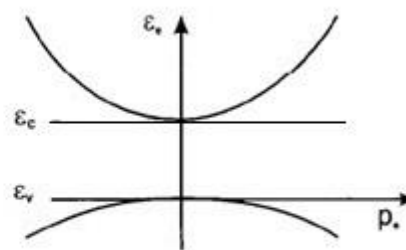
الکترون‌های یک اتم منزوی، ترازهای انرژی مجزایی دارند. هنگامی که اتم‌ها، برای تشکیل بلور، به هم نزدیک می‌گردند، بایستی ترازهای انرژی از هم شکافته باشند، اما به دلیل برهم‌کنش اتمی، ترازها بسیار نزدیک به هم قرار می‌گیرند، که منجر به یک نوار پیوسته انرژی می‌شود. دو نوار متمایز انرژی در نیمه‌رساناها وجود دارد. در دمای صفر کلوین، نوار پایین‌تر، که نوار ظرفیت نامیده می‌شود، پر از الکترون است (در دماهای متناهی این نوار می‌تواند با جابه‌جایی حالت‌های تهی، رسانایی را موجب شود). بار الکتریکی در یک جامد مانند یک سیال است و حالت‌های تهی مانند حباب در سیال رفتار می‌کنند، از این رو حفره نامیده می‌شوند. در نیمه‌رساناها نوار بالایی، تقریباً خالی از الکترون است و در بردارنده حالت‌های الکترونی برانگیخته است (الکترون‌ها از پیوند کووالانسی جایگزیده، به حالت‌های گسترده در بدنه بلور می‌روند). چنین الکترون‌هایی، با به کارگیری یک میدان الکتریکی شتاب می‌گیرند و در شار جریان شرکت می‌کنند، بدین جهت این نوار، نوار رسانش نامیده می‌شود. اختلاف انرژی دو نوار، گاف نواری نامیده می‌شود که ناحیه ممنوع انرژی است.

#### گاف نواری مستقیم و غیرمستقیم در نیمه‌رساناها

می‌توان نمودار نوار انرژی الکترون در مقابل اندازه حرکت را رسم کرد. مینیمم نوار رسانش و ماکزیمم نوار ظرفیت، نسبت به هم، به دو صورت واقع می‌شوند. در حالت اول مینیمم نوار رسانش و ماکزیمم نوار ظرفیت، مطابق شکل الف، در اندازه حرکت یکسانی قرار می‌گیرند و وقتی الکترون از نوار ظرفیت به نوار رسانش جهش می‌کند، تغییری در اندازه حرکت آن به وجود نمی‌آید. گالیم آرسنید و اکسید روی مثال‌هایی از این مورد هستند. چنین موادی نیمه‌رسانای مستقیم نامیده می‌شوند. در مقابل ممکن است، مینیمم نوار رسانش و ماکزیمم نوار ظرفیت، مطابق شکل ب در اندازه حرکت یکسان قرار نگیرند. بنابراین برانگیختگی یک الکترون از نوار ظرفیت به نوار رسانش، نه تنها نیاز به صرف انرژی زیادی دارد، بلکه، تغییری در اندازه حرکت آن به وجود خواهد آورد. با چنین موقعیتی در سیلیکون رو به رو هستیم. این مواد را نیمه‌رساناهای غیر مستقیم می‌نامیم.



(b)



(a)

نمودار نوار انرژی الکترون بر حسب اندازه حرکت برای نیمه‌رسانای (a) مستقیم و (b) غیرمستقیم

در نیمه‌رساناهای مستقیم، یک فوتون با انرژی  $E_g = h\nu$ ، می‌تواند یک الکترون را از نوار ظرفیت به نوار رسانش برانگیخته کند (عبور مستقیم). اما در نیمه‌رساناهای غیرمستقیم، این نوع عبور، امکان پذیر نمی‌باشد. به دلیل آن که فوتون‌ها اندازه حرکت بسیار کوچکی دارند، در حالی که الکترون باید دستخوش تغییر بزرگی در اندازه حرکت شود. در این موارد، عبور الکترون از نوار ظرفیت به نوار رسانش، می‌تواند با اتلاف یک فونون شبکه (انرژی گرمایی) رخ دهد، در این صورت اندازه حرکت مورد نیاز، تأمین می‌شود (عبور غیرمستقیم؛ به دلیل برهم‌کنش بین اتم‌ها، یک جامد مدهای ارتعاشی دارد. کوانتوم انرژی ارتعاشی، فونون نامیده می‌شود، در برهم‌کنش فونون-الکترون انرژی و اندازه حرکت پایسته می‌مانند). البته عبورهای مستقیم نیز امکان پذیر هستند، اما یک انرژی فوتونی مینیمم برای برانگیخته کردن الکترون مورد نیاز است که بزرگتر از گاف انرژی باشد.

انتقال حامل در نیمه‌رسانا

تحرک (Mobility) در یک نیمه‌رسانا، الکترون‌ها، بوسیله انرژی گرمایی، به صورت تصادفی در همه جهات، حرکت می‌کنند. پس از طی مسافت کوتاهی، الکترون‌ها به یک اتم شبکه یا یک اتم ناخالصی و یا یک مرکز پراکندگی دیگر برخورد می‌کنند. این فرآیند پراکندگی موجب می‌شود الکترون مقداری از انرژی خود را از دست بدهد. متوسط زمان بین برخوردها، زمان آزاد میانگین،  $\tau_c$ ، نامیده می‌شود. هنگامی که میدان الکتریکی کوچکی،  $E$ ، بر نیمه رسانا اعمال شود، نیروی  $-qE$ ، به الکترون‌ها وارد می‌شود و به آنها شتابی در خلاف جهت میدان می‌دهد ( $q$  واحد بار الکتریکی است). مؤلفه حرکت تولید شده بوسیله میدان الکتریکی، سرعت سوق،  $v_n$ ، نامیده می‌شود. تغییر اندازه حرکت الکترون در یک زمان آزاد میانگین، با رابطه زیر داده می‌شود.

$$\Delta \vec{p} = \vec{F} \Delta t \longrightarrow m_n v_n = -qE\tau_c \quad (1)$$

$$v_n = -\frac{q\tau_c}{m_n} E = -\mu_n E \quad (2)$$

$\mu_n$  تحرک الکترون نامیده می‌شود و هم ارز با  $\mu_p$ ، تحرک حفره است. هنگامیکه میدان الکتریکی به یک نیمه‌رسانا اعمال می‌شود، الکترون‌ها و حفره‌ها، برای کاهش انرژی پتانسیل، جریان پیدا می‌کنند. هنگامی که نیمه رسانای نوع  $n$  با مساحت سطح مقطع  $A$  در میدان الکتریکی واقع شود و جریان الکترون،  $I_n$  باشد، چگالی جریان الکترونی با رابطه زیر داده می‌شود.

$$J_n = \frac{I_n}{A} = -nqv_n = nq\mu_n E \quad (3)$$

به همین ترتیب چگالی جریان حفره،  $J_p$ ، تعریف می‌شود. چگالی جریان نهایی، ناشی از میدان الکتریکی، که از جمع چگالی جریان الکترون‌ها و حفره‌ها حاصل می‌شود، جریان سوق (Drift current) نام دارد:

$$J = J_n + J_p = (nq\mu_n + pq\mu_p)E = \sigma E \quad (4)$$

$\sigma$  رسانایی نامیده می‌شود. باید توجه داشت که اگرچه الکترون‌ها و حفره‌ها در خلاف جهت یکدیگر حرکت می‌کنند، اما با توجه به اینکه علامت آنها نیز مخالف هم است جهت جریان ناشی از آنها یکسان است. هنگامی که یک تغییر فضایی در تراکم الکترون‌ها در نیمه رسانا بوجود می‌آید، الکترون‌ها از ناحیه با تراکم بالا به سمت تراکم کمتر جریان پیدا می‌کنند. این جریان، جریان پخش (Diffusion Current) نام دارد. با فرض یک بعدی بودن، الکترون‌ها از راست به چپ جریان پیدا می‌کنند و آهنگ چگالی جریان الکترونی بر مساحت واحد به صورت زیر داده می‌شود.

$$F = -D_n \frac{dn}{dx} \quad (5)$$

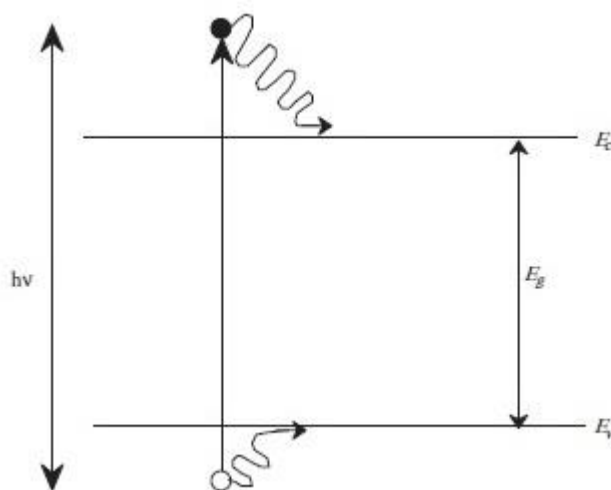
$D_n$  ضریب پخش الکترونی است و با رابطه انشتین (Einstein) داده می‌شود ( $D_n = (kT/q)\mu_n$ ) و  $dn/dx$  گرادینان تراکم الکترون‌ها در یک بعد است. بنابراین چگالی جریان پخش الکترون از رابطه زیر بدست می‌آید.

$$J_n = qD_n \frac{dn}{dx} \quad (6)$$

جریان پخش حفره‌ها ( $J_p = qD_p(dn/dx)$ ) نیز، به همین صورت تعریف می‌شود.

اثر فوتوولتایی: پدیده تبدیل پرتو نوری به انرژی الکتریکی، اثر فوتوولتایی، PV، نامیده می‌شود. دو قطعه مهم که بر اساس اثر فوتوولتایی کار می‌کنند، سلول خورشیدی و آشکارساز نوری می‌باشند. هنگامی که یک فوتون با انرژی  $h\nu$  ثابت

پلانک  $h$  و فرکانس نور  $\nu$  است) که بزرگتر یا مساوی با گاف نواری  $E_g$  است، با یک نیمه رسانا برخورد می کند، جذب نور و در نتیجه تولید یک جفت الکترون-حفره (EHP) می تواند رخ دهد (شکل ۳). به عبارت دیگر، به منظور تولید جفت ها در یک نیمه رسانای خاص، طول موج تابش برخوردی، باید کمتر از یک مقدار ویژه به نام طول موج قطع (Cutoff wavelength) یا  $\lambda_c$ ، برای آن ماده باشد. همچنین، توانایی مواد برای جذب نور، به پارامتر دیگری به نام ضریب جذب (Absorption coefficient) یا  $\alpha$  وابسته است.  $\alpha$  واحد عکس طول دارد، به طوری که  $\alpha^{-1}$  طول جذب مؤثر، نامیده می شود و اندازه ای از ضخامت ماده است که در آن فوتون برخوردی بوسیله نیمه رسانا جذب می شود. در واقع کسری از تابش برخوردی که در فاصله  $x$  از سطح جذب می شوند، با  $[1 + \exp(-\alpha x)]$  داده می شود. اگر  $\alpha$  بزرگتر شود، مقدار بیشتری از تابش برخوردی در فاصله  $x$  جذب می شود. برای نیمه رساناهای با گاف نواری غیرمستقیم، مقدار  $\alpha$ ، در یک انرژی فوتونی خاص (معمولاً برای مواد با  $E_g$  بزرگتر)، کمتر از نیمه رساناهایی با گاف نواری مستقیم است. این نشان می دهد، در یک انرژی فوتونی داده شده، برای جذب نور لایه نازک تری از نیمه رسانای مستقیم، مانند ZnO، نسبت به نیمه رسانای غیرمستقیم، مانند Si لازم است.



جذب اپتیکی در نیمه رسانا

#### بازترکیب (Recombination):

هنگامی که نیمه رسانا در معرض منبع نور قرار می گیرد با تولید جفت الکترون-حفره، خاصیت رسانایی آن افزایش می یابد. این پدیده اثر فوتورسانایی (Photoconductive Effect) نامیده می شود. حامل های بار اضافی تولید شده در نیمه رسانا، پس از خاموش شدن منبع نور، نابود می شوند. این فرآیند بازترکیب نامیده می شود. در جامدات حجیم، پدیده بازترکیب به صورت بازترکیب مستقیم، غیرمستقیم (از طریق ترازهای انرژی جایگزیده در گاف انرژی ممنوع) و بازترکیب اوژه (Photoconductive Effect) انجام می شود. بازترکیب مستقیم معمولاً در نیمه رسانای مستقیم غالب است. در یک نیمه رسانای مستقیم، هنگامی که یک الکترون از نوار رسانش سقوط می کند تا یک جای خالی در نوار ظرفیت را پر کند، انرژی به صورت یک فوتون نوری باز پس داده می شود. در حالی که در مورد نیمه رسانای غیرمستقیم، این نوع عبور، علاوه بر تغییر در انرژی، شامل تغییری در اندازه حرکت می باشد و اختلاف انرژی، به جای یک فوتون نوری، معمولاً به صورت گرما به شبکه بلوری داده می شود. بنابراین قطعات گسیل نوری عموماً از نیمه رساناهای مستقیم ساخته می شوند [۷]. همچنین، بازترکیب اوژه هنگامی رخ می دهد که یک الکترون انرژی اضافی خود را به الکترونی دیگر در نوار رسانش یا ظرفیت می دهد که منجر به برانگیخته شدن الکترون به سطح بالاتری از انرژی می شود. فرآیند اوژه هنگامی که تراکم حامل زیاد باشد، اهمیت پیدا می کند؛ بویژه در نیمه رساناهایی با گاف نواری کوچک.

انرژی خورشیدی از جمله منابع تجدید پذیر انرژی است که در کاهش وابستگی به سوخت های فسیلی مؤثر خواهد بود. شناخت نحوه عملکرد سلول های خورشیدی نیازمند درک اصول حاکم بر رفتار نیمه رساناها می باشد. دو نوار متمایز انرژی

الکترونی (نوار رسانش و نوار ظرفیت) و تحرک الکترون‌ها بین آن‌ها، منشأ بسیاری از خواص نیمه‌رساناها می‌باشد. هنگامی که نیمه‌رسانا در معرض نور قرار می‌گیرد، حامل‌های بار اضافی در آن تولید می‌شود. بازده یک سلول وابسته به تولید و جدایی حامل‌های بار است. از این رو، شناخت عوامل مؤثر در تولید، تفکیک و نیز بازترکیب حامل‌ها حائز اهمیت است.

به دلیل اهمیت شناخت خواص نیمه‌رساناها برای درک نحوه عملکرد سلول‌های خورشیدی و راه‌های بهبود عملکرد و افزایش بازده تبدیل سلول‌ها، در این مقاله بحث گذشته درباره خواص نیمه‌رساناها را ادامه می‌دهیم. به منظور وجود آوردن نیروی الکتریکی، یک سلول خورشیدی نیاز به تولید جریان و ولتاژ دارد. تولید جریان نیازمند حامل‌های بار متحرک است و تولید ولتاژ به یک گاف بین ترازهای انرژی الکترونی نیاز دارد. فلزات حامل بار آزاد و عایق‌ها گاف نواری بین ترازهای انرژی الکترونی دارند، اما نیمه‌رساناها هر دو خصوصیت را باهم دارند. اکنون می‌توان به این سؤال پاسخ داد که چرا برای ساخت سلول خورشیدی به نیمه‌رساناها نیاز داریم. برای افزایش بازده تبدیل سلول، بایستی تفکیک مؤثر بار صورت گیرد، که وابسته به عواملی مانند طول پخش الکترون‌ها و حفره‌ها می‌باشد. برای یک سلول خورشیدی فرآیندهای تولید الکترون‌ها و حفره‌ها و بازترکیب آن‌ها از بیشترین اهمیت برخوردار است، از این رو آن‌ها را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

در نیمه‌رساناها، در دمای صفر کلین همه ترازهای انرژی در نوار ظرفیت بوسیله الکترون‌ها اشغال شده‌اند و در نوار رسانش، این ترازها خالی هستند. در دماهای بالاتر، برخی از پیوندها با ارتعاشات گرمایی شکسته می‌شوند زیرا گاف نواری در محدوده ۳-۵/۰ است. این منجر به خلق الکترون‌ها در نوار رسانش و حفره‌ها در نوار ظرفیت می‌شود. الکترون‌ها در نوار رسانش و حفره‌ها در نوار ظرفیت می‌توانند در رسانش سهم داشته باشند. در مقابل، در یک عایق، گاف نواری به اندازه‌ای بزرگ است که نوار رسانش حتی در دمای اتاق، خالی است. در یک رسانا، نوار رسانش به طور جزئی بوسیله الکترون‌ها پر شده یا با نوار ظرفیت هم‌پوشانی دارد. در نتیجه، گاف نواری وجود ندارد و مقاومت بسیار کم است. این اهمیت نیمه‌رساناها برای ساخت سلول خورشیدی را نشان می‌دهد.

نیمه‌رساناهای ذاتی و غیرذاتی: هنگامی که الکترون‌ها و حفره‌های تولید شده در اثر ناخالصی در نیمه‌رسانا، بسیار کمتر از الکترون‌ها و حفره‌های تولید شده گرمایی باشد، آن را نیمه رسانای ذاتی (intrinsic semiconductors) می‌نامیم. تعداد الکترون‌ها در نوار رسانش و حفره‌ها در نوار ظرفیت در واحد حجم، به ترتیب با  $p$  و  $n$  نشان داده می‌شود و می‌توان آن‌ها را از چگالی حالت‌ها (density of state) و تابع توزیع (probability that an electron state is occupied) بدست آورد.

$$n = \int_0^{E_{\text{top}}} (\text{density of state}) \times (\text{probability that an electron state is occupied}) dE \quad (1)$$

که انرژی پایین نوار رسانش و انرژی بالای نوار رسانش است. چگالی حالت‌ها از رابطه ۲ بدست می‌آید و احتمال اشغال یک تراز انرژی، بوسیله تابع توزیع فرمی-دیراک (رابطه ۳) داده می‌شود (خواننده می‌تواند برای مطالعه بیشتر درباره چگالی حالت‌های الکترونی و تابع توزیع فرمی-دیراک می‌تواند به کتاب فیزیک حالت جامد اشکرافت-مرمین، فصل دوم، مراجعه کند). بنابراین از رابطه (۴) محاسبه می‌شود.

$$4\pi(2m_n/h^2)^{3/2} E^{1/2} \quad (2)$$

$$\frac{1}{1 + e^{(E-E_F)/kT}} \quad (3)$$

$$n = 2 \left( \frac{2\pi m_n kT}{h^2} \right)^{3/2} \exp \left( -\frac{E_C - E_F}{kT} \right) = N_C \exp \left( -\frac{E_C - E_F}{kT} \right) \quad (4)$$



که سطح فرمی (Fermi level)، ثابت بولتزمن، دمای مطلق، جرم مؤثر الکترون، ثابت پلانک و چگالی مؤثر حالت‌های الکترونی در نوار رسانش است.

به طور مشابه، تعداد حفره‌ها در نوار ظرفیت بدست می‌آید (جرم مؤثر حفره‌ها و چگالی مؤثر حفره‌ها در نوار ظرفیت خواهد بود). پس می‌توان رابطه زیر را محاسبه کرد.

$$np = N_v N_c e^{\frac{E_v - E_c}{kT}} = N_v N_c e^{\frac{E_g}{kT}} = n_i^2 \quad (5)$$

که در آن، از این مطلب استفاده کردیم که اختلاف انرژی دو نوار ظرفیت و رسانش، گاف نواری، نامیده می‌شود. برای نیمه‌رسانای ذاتی ایده‌آل، در یک دمای متعادل، تعداد الکترون‌ها در نوار رسانش برابر با تعداد حفره‌ها در نوار ظرفیت است، که تراکم حامل ذاتی است. با استفاده از معادلات (۲) و (۳) می‌توان سطح فرمی (سطح فرمی به طور عام به عنوان انرژی بالاترین تراز اشغال شده بوسیله الکترون‌ها تعریف می‌شود) نیمه‌رسانای ذاتی را محاسبه کرد.

$$E_F = \frac{E_c + E_v}{2} + \frac{kT}{2} \ln \frac{N_v}{N_c} \quad (6)$$

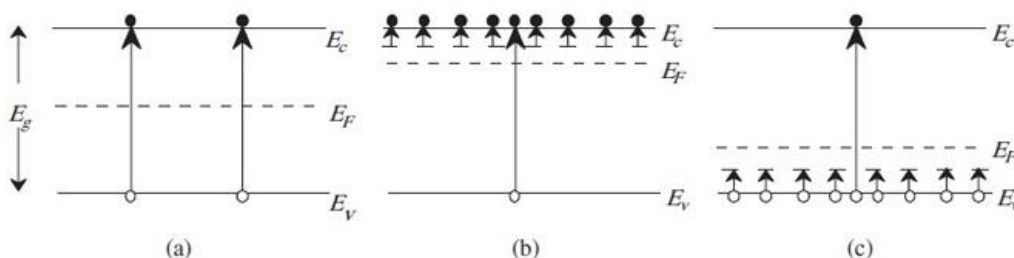
از آن جا که جمله دوم، بسیار کوچکتر از اولی است، سطح فرمی نزدیک به میانه گاف نواری قرار می‌گیرد. هنگامی که الکترون‌ها و حفره‌های تولید شده در اثر ناخالصی غیر قابل چشم‌پوشی باشند، نیمه‌رسانا را غیر ذاتی می‌نامیم. به عنوان مثال، تراکم حامل در سیلیکون، Si، را مورد بررسی قرار می‌دهیم. هنگامی که اتم‌های گروه پنجم (مانند فسفر) به عنوان ناخالصی به سیلیکون اضافه شوند، اتم فسفر با چهار اتم Si مجاور خود پیوند کووالانسی تشکیل می‌دهد. الکترون پنجم، پیوندی بسیار آزادانه با فسفر دارد و حتی در دمای اتاق یونیزه می‌شود، بنابراین یک الکترون رسانش با بار منفی محسوب می‌شود. در این مورد، Si نیمه‌رسانای نوع n و اتم فسفر، دهنده نامیده می‌شود. دهنده، یک اتم ثابت با بار مثبت است. تحت شرایط یونیزاسیون کامل، تراکم الکترون (حامل اکثریت) با، نشان داده می‌شود، که تراکم دهنده است. از آنجا که معادله برای نیمه‌رسانای غیر ذاتی در شرایط تعادل گرمایی معتبر است، تراکم حفره (حامل اقلیت) با نشان داده می‌شود و سطح فرمی از رابطه زیر بدست می‌آید.

$$E_c - E_F = kT \ln \frac{N_c}{N_D} \quad (7)$$

در این مورد، سطح فرمی بوسیله تراکم دهنده‌ها کنترل می‌شود و نزدیک به انتهای نوار رسانش است. به طور مشابه هنگامی که اتم‌های گروه سوم (مانند بور) به عنوان ناخالصی به Si اضافه شوند، پیوندهای کووالانسی که اتم بور با چهار Si همسایه تشکیل می‌دهد، یک حفره رسانش با بار مثبت بوجود می‌آورد. در این مورد Si نیمه‌رسانای نوع p و اتم بور، پذیرنده نامیده می‌شود. تراکم حفره (حامل اکثریت) با نشان داده می‌شود، که تراکم اتم‌های پذیرنده است. پذیرنده، یک اتم ثابت با بار منفی است. تراکم الکترون (حامل اقلیت) با نشان داده می‌شود. سطح فرمی از رابطه زیر بدست می‌آید.

$$E_F - E_v = kT \ln \frac{N_v}{N_A} \quad (8)$$

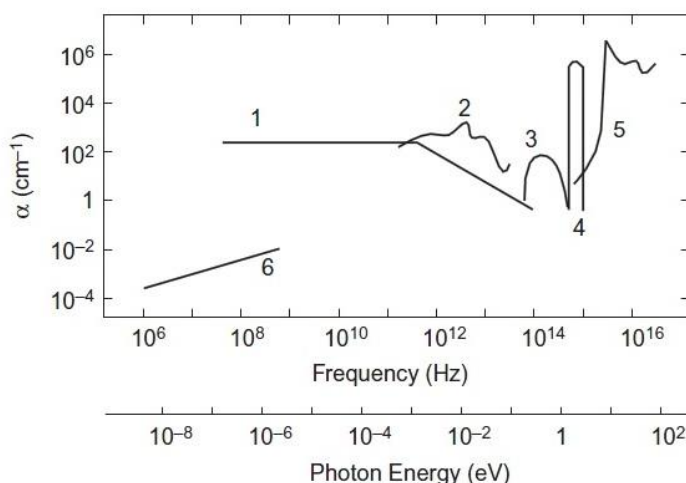
در اینجا، سطح فرمی به بالای نوار ظرفیت جابه‌جا می‌شود. شماتیکی از نوار انرژی نیمه‌رسانای غیر ذاتی با دهنده و نیمه‌رسانای غیر ذاتی با پذیرنده در شکل نشان داده شده است.



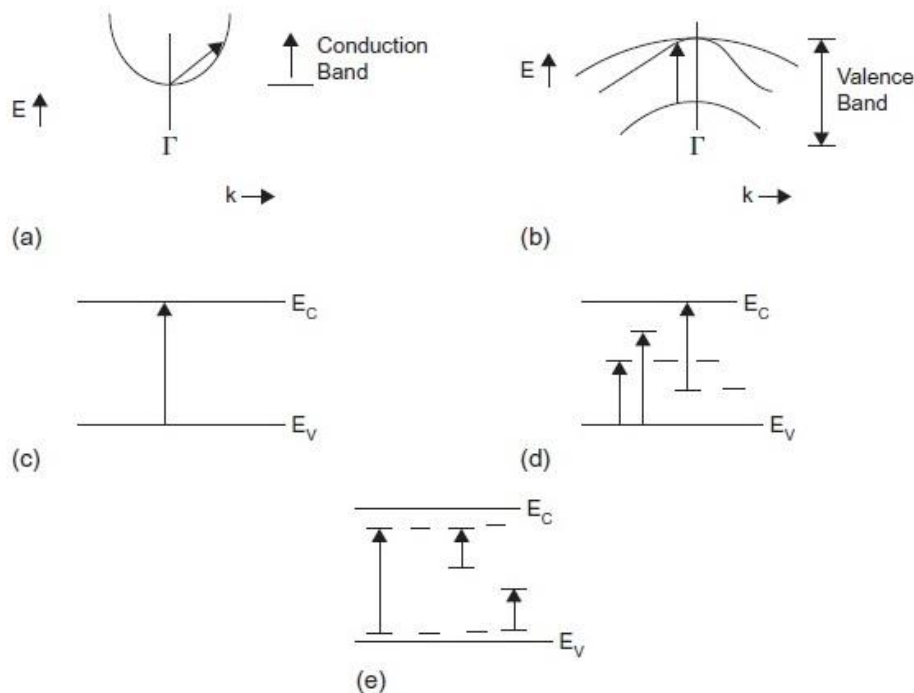
نمایش نوار انرژی (a) نیمه‌رسانای ذاتی، (b) نیمه‌رسانای غیر ذاتی با دهنده‌ها، (c) نیمه‌رسانای غیر ذاتی با پذیرنده‌ها.

### فرآیندهای جذب اپتیکی

در این بخش برهم کنش‌های فوتون با یک جامد را بررسی می‌کنیم. فرض کنید یک نیمه‌رسانا در معرض نور خورشید واقع شود، هنگامی که انرژی فوتون کوچکتر از گاف نواری نیمه‌رسانا باشد، نور از ماده عبور خواهد کرد و نیمه‌رسانا برای نور شفاف خواهد بود. البته در چنین شرایطی بازتاب نیز امکان پذیر است. هنگامی که انرژی فوتون، بزرگتر از گاف نواری باشد، فوتون برخوردی به صورت‌های گوناگون جذب خواهد شد. احتمال جذب فوتونی با انرژی، با ضریب جذب تعیین می‌شود (خاصیت ماده و مستقل از هندسه جسم است). در شکل نموداری از فرآیندهای مختلف جذب تابش الکترومغناطیس در جامدات و محدوده اثر آن‌ها بر حسب ضریب جذب ماده و فرکانس نور نشان داده شده است. فرآیند ۱ در شکل مربوط به گذارهای الکترون (یا حفره) درون یک نوار، در نتیجه جذب انرژی فوتونی می‌باشد. نموداری از این گذارهای درون نوری (intraband transitions) در شکل (b) و (۳a) نشان داده شده است. این نوع گذار در فلزات و نیمه‌رساناهایی که تراکم حامل‌ها در یک نوار، قابل ملاحظه باشد از اهمیت برخوردار است. فرآیند ۲ در شکل (۲) مربوط به جذب فوتونی است؛ بدین معنی که نور با برانگیختن مدهای فوتونی در ماده جذب می‌شود. الکترون‌ها در این فرآیند درگیر نمی‌شوند. به دلیل انرژی‌های کمی که فوتون‌ها دارند، این فرآیند جذب در محدوده فروسرخ طیف نور رخ می‌دهد. فرآیند ۳ همه انواع گذار ناشی از جذب فوتون، بین ترازهای موجود در گاف نواری و همچنین بین ترازهای موجود در گاف و یک نوار را شامل می‌شود (شکل (e) و (۳d) ترازهای انرژی در گاف نواری نیمه‌رسانا می‌تواند به دلیل وجود ناخالصی‌ها در نیمه‌رسانا بوجود آید. به این ترازهای انرژی الکترونی، حالت‌های جایگزیده ناشی از اتم‌های دهنده یا پذیرنده می‌گویند). فرآیند ۴ مربوط به جذب فوتون همراه با تولید اکسایتون‌ها (جفت‌های الکترون-حفره مقید (exciton)) است. جذب در مواد ارگانیک، از قبیل مولکول‌های کوچک رنگ‌ها در سلول‌های خورشیدی رنگدانه‌ای (dye-sensitized solar cells) و جاذب‌های پلیمری در سلول‌های خورشیدی ارگانیک، عموماً یک فرآیند اکسایتونی است. همچنین در نانوذرات، اکسایتون‌ها نقش کلیدی در جذب دارند.



نمودار شماتیک از گستره فرآیندهای جذب اپتیکی در جامدات.



نمودار گذار الکترون بین حالت‌های تک الکترونی در نتیجه جذب نور

فرآیند ۵ در شکل مربوط به گذار بین دو نوار (band-to-band transitions) است، که در شکل (۳c) نشان داده شده است. فرآیند ۶ در برخی از جامدات آمورف (amorphous) مشاهده می‌شود و احتمالاً ناشی از الکترون‌هایی است که از یک مکان جایگزیده به حالت جایگزیده دیگری می‌روند. فرآیندهای ۳، ۴ و ۵ مورد توجه ما هستند، زیرا این مکانیسم‌ها می‌توانند منجر به تولید الکترون‌ها و حفره‌های آزاد شوند. همچنین، ضریب جذب نقش مهمی در عملکرد سلول خورشیدی دارد. تاکنون، با در نظر گرفتن نور به صورت ذرات فوتون، برهم‌کنش فوتون‌ها با ماده را مورد بحث قرار دادیم. اما خواص موجی نور نیز در بحث سلول‌های خورشیدی جالب توجه است. تابشی با طول موج ممکن است در عبور از فصل مشترک‌ها در یک سلول، متحمل بازتاب یا تداخل شود. همچنین در ساختارهای کوچک پراکندگی نیز می‌تواند رخ دهد. به عنوان مثال ساختارهایی در مقیاس نانومتر پدیده بازتاب را به صورت قابل توجهی نشان می‌دهند و با افزایش ابعاد تا اندازه میکرومتر، بازتاب از سلول کاهش یافته و گیراندازی نور به طور مؤثرتری صورت می‌گیرد.

تفکیک حامل‌های بار در نیمه‌رسانا

برای این که یک سلول خورشیدی کار کند، نیاز به حامل‌های بار آزاد دارد. نخست، با تابش نور، الکترون‌ها به نوار رسانش برانگیخته می‌شوند و حفره‌های متناظر، در نوار ظرفیت وجود می‌آیند، که تفکیک اکسایتون‌ها (جفت‌های الکترون-حفره) نامیده می‌شود. به هر حال، الکترون‌های برانگیخته به حالت پایه خود برمی‌گردند، که این عمل به چند طریق می‌تواند صورت گیرد. هنگامی که الکترون یک گذار از نوار رسانش به نوار ظرفیت انجام می‌دهد، یک جفت الکترون-حفره نابود می‌شود. بازترکیب ممکن است با گسیل یک فوتون همراه باشد. این نوع بازترکیب، غیر تابشی گفته می‌شود. البته بازترکیب‌های غیر تابشی مانند بازترکیب اوره نیز امکان پذیر هستند [۵]. در شرایط تعادل گرمایی، آهنگ بازترکیب برای نیمه‌رسانای نوع  $n$  برابر است و با آهنگ تولید (تعداد جفت الکترون-حفره‌های تولید شده در واحد حجم در واحد زمان) برابر می‌باشد (ثابت تناسب و به ترتیب تراکم الکترون و حفره در نیمه‌رسانای نوع  $n$  - در شرایط تعادل گرمایی است). هنگامی که حامل‌های اضافی با تابش نور بوجود آمدند، آهنگ بازترکیب به افزایش می‌یابد زیرا بازترکیب متناسب با تعداد الکترون‌ها در نوار رسانش و حفره‌ها در نوار ظرفیت است. آهنگ بازترکیب خالص (در شرایط تزریق کم (low-injection)) از رابطه زیر بدست می‌آید.

$$U = \beta np - \beta n_{n0} p_{n0} = \beta (n_{n0} + \Delta n)(p_{n0} + \Delta p) - \beta n_{n0} p_{n0}$$

$$\cong \beta n_{n0} \Delta p = \frac{\Delta p}{1/\beta n_{n0}} = \frac{\Delta p}{\tau_p} \quad (9)$$

که در آن و تراکم الکترون و حفره اضافی تولید شده با تابش نور است. این بدین معنی است که آهنگ بازترکیب خالص متناسب با تراکم حامل اقلیت اضافی است. طول عمر حامل اقلیت (حفره) نامیده می شود. طول عمر حامل اقلیت در نیمه رسانای نوع p (الکترون) به طور مشابه تعریف می شود ( ). برای یک نیمه رسانای نوع n - طول عمر حامل اقلیت و آهنگ بازترکیب خالص با عبارات زیر داده می شود.

$$\tau_p = \frac{1}{v_{th} \sigma_p N_t} \quad ; \quad U = \frac{\Delta p}{\tau_p} \quad (10)$$

که سرعت گرمایی متوسط حفره و سطح مقطع گیراندازی دام حفره (capture cross section of the hole trap.) است. از آنجا که نیمه رسانا به تندی پایان می پذیرد، قطع تابع پتانسیل دوره ای منجر به حالت های انرژی در گاف نواری، در سطح می شود. این حالت های سطحی، بازترکیب در نزدیک سطح را افزایش می دهند و با کاهش اندازه بلور اهمیت زیادی پیدا می کنند، زیرا تعداد حامل هایی که در سطح (به ازای واحد حجم) بازترکیب می شوند، افزایش می یابد. برای نیمه رسانای نوع - n، در شرایط تزریق کم، تعداد نهایی حامل هایی که در سطح بازترکیب می شوند، در واحد سطح در واحد زمان برابر است با :

$$U_s = S(p_s - p_{n0}) \quad (11)$$

که سرعت بازترکیب سطحی و تراکم حفره در سطح است .

هنگامی که یک نیمه رسانای نوع n -، به طور یکنواخت در معرض تابش نور قرار می گیرد تا حامل های اضافی تولید شوند، گرایان تراکم حفره، یک جریان پخش بوجود می آورد که با جریان بازترکیب سطحی برابر است.

$$qD_p \left. \frac{dp_n}{dx} \right|_{x=0} = qU_s = qS(p_s - p_{n0}) \quad (12)$$

معادله پیوستگی

تاکنون با پدیده های جریان سوق، جریان پخش، تولید و بازترکیب به صورت جداگانه برخورد کردیم، اما در یک نیمه رسانای واقعی، این فرآیندها همزمان صورت می گیرند. برای استنتاج ارتباط بین این پدیده ها (در یک بعد) یک برش بسیار کوچک با ضخامت و مساحت انتخاب کرده و فرض می کنیم در چگالی جریان الکترون است، افزایش خالص الکترون ها در واحد زمان در این حجم از جمع روی جریان خالص ورودی به آن و تولید حامل بدست می آید.

$$\frac{\partial n_p}{\partial t} A dx = \left[ \frac{J_n(x)}{-q} - \frac{J_n(x+dx)A}{-q} \right] + (G_n - R_n) A dx \quad (13)$$

که و به ترتیب آهنگ های تولید و بازترکیب الکترون هستند. با استفاده از سری تیلور (Taylor series) معادله پیوستگی برای الکترون ها در نیمه رسانای نوع p - بدست می آید.

$$\frac{\partial n_p}{\partial t} = \frac{1}{q} \frac{\partial J_n}{\partial x} + (G_n - R_n) \quad (14)$$

با استفاده از چگالی جریان کل (جمع چگالی جریان‌های سوق، و پخش، برای الکترون‌ها و به همین صورت برای حفره‌ها) معادلات پیوستگی به صورت زیر بدست می‌آید.

$$\frac{\partial n_p}{\partial t} = n_p \mu_n \frac{\partial E}{\partial x} + \mu_n E \frac{\partial n_p}{\partial x} + D_n \frac{\partial^2 n_p}{\partial x^2} + G_n - \frac{n_p - n_{p0}}{\tau_n} \quad (15)$$

$$\frac{\partial p_n}{\partial t} = -p_n \mu_p \frac{\partial E}{\partial x} + \mu_p E \frac{\partial p_n}{\partial x} + D_p \frac{\partial^2 p_n}{\partial x^2} + G_p - \frac{p_n - p_{n0}}{\tau_n} \quad (16)$$

می‌توان به طور ساده، تراکم حامل اضافی حالت پایا را بدست آورد. فرض کنید که تولید اضافی در در یک نیمه‌رسانای نوع  $n$  رخ می‌دهد که همگن و نامحدود است، معادله پیوستگی هنگامی که میدان الکتریکی صفر باشد، از رابطه زیر بدست می‌آید:

$$D_n \frac{\partial^2 p_n}{\partial x^2} - \frac{p_n - p_{n0}}{\tau_n} = 0 \quad (17)$$

از آنجا که تراکم حامل بار بایستی بتدریج کاهش یابد، جواب نهایی این معادله برابر است با:

$$p_n - p_{n0} = \Delta p(0) e^{-x/\sqrt{D_p \tau_p}} = \Delta p(0) e^{-x/L_p} \quad (18)$$

که طول پخش حفره‌ها نامیده می‌شود و تراکم حامل اضافی در است. طول پخش الکترون‌ها نیز به طور مشابه تعریف می‌شود. طول پخش فاصله متوسطی است که یک حامل اقلیت می‌تواند، بدون بازترکیب، پخش شود. در آینده، از معادله پیوستگی برای استنتاج رابطه چگالی جریان پخش الکترون‌ها و حفره‌ها استفاده خواهیم کرد.

بحث و نتیجه‌گیری: در نیمه‌رساناها گاف نواری در محدوده ۰/۵-۳ است، که منجر به خلق الکترون‌ها در نوار رسانش و حفره‌ها در نوار ظرفیت می‌شود. در نیمه رساناهای ذاتی که الکترون‌ها و حفره‌های تولید شده در اثر ناخالصی، بسیار کمتر از الکترون‌ها و حفره‌های تولید شده گرمایی هستند، تراز فرمی نزدیک به میانه گاف نواری قرار می‌گیرد. در نیمه‌رساناهای غیر ذاتی که الکترون‌ها و حفره‌های تولید شده در اثر ناخالصی غیر قابل چشم‌پوشی می‌باشند، سطح فرمی بوسیله تراکم اتم‌های دهنده یا پذیرنده کنترل می‌شود. جذب انرژی فوتون در نیمه‌رسانا به صورت‌های گوناگون انجام می‌شود. فرآیندهای جذب مورد توجه در بحث سلول‌های خورشیدی عبارتند از: ۱) انواع گذار ناشی از جذب فوتون، بین ترازهای موجود در گاف نواری و همچنین بین ترازهای موجود در گاف و یک نوار، ۲) فرآیندهای مربوط به جذب فوتون همراه با تولید اکسایتون‌ها و ۳) گذار بین دو نوار. زیرا این مکانیسم‌ها منجر به تولید الکترون‌ها و حفره‌های آزاد می‌شوند. هنگامی که الکترون یک گذار از نوار رسانش به نوار ظرفیت انجام می‌دهد، یک جفت الکترون-حفره نابود می‌شود. آهنگ بازترکیب خالص وابسته به تراکم حامل اقلیت اضافی و طول عمر حامل اقلیت است. پدیده‌های جریان سوق، جریان پخش، تولید و بازترکیب به طور همزمان در یک نیمه‌رسانا صورت می‌گیرند که در اینجا از معادله پیوستگی برای استنتاج ارتباط بین این پدیده‌ها استفاده کردیم.

#### ۴-۶-۶ سلول‌های خورشیدی حساس شده با رنگ

سلول خورشیدی حساس شده با رنگ (Dye-sensitized Solar Cell, DSSC)، گونه‌ای از سلول خورشیدی ارزان قیمت متعلق به دسته‌ی سلول‌های خورشیدی لایه نازک (Thin Film Solar Cells) است. اساس کار این سلول یک نیمه رساناست که از یک آند حساس به نور و یک محلول الکترولیت تشکیل می‌شود. جذب نور توسط یک ماده‌ی رنگی سبب برانگیخته شدن الکترون‌های آن می‌شود. مولکول‌های ماده‌ی رنگی بسیار کوچک هستند؛ بنابراین برای جذب میزان قابل توجهی از نور خورشید از ماده‌ای دیگر به عنوان پایه برای نگه داشتن تعداد زیادی از مولکول‌های ماده‌ی رنگی در یک ساختار



سه بعدی استفاده می شود. معمولاً تیتانیوم دی اکسید به عنوان نیمه رسانا این نقش را ایفا می کند و الکترون های برانگیخته شده را از رنگ به الکتروود شمارشگر انتقال می دهد. در نهایت طی یک چرخه ی انتقال الکترون که الکتروولیت در آن نقش مهمی دارد، الکترون ها به مولکول های رنگ برمی گردند. به این ترتیب، نور خورشید توسط این سلول خورشیدی به الکتریسیته تبدیل می شود. در این مقاله، ابتدا به معرفی انواع سلول های خورشیدی می پردازیم و سپس سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ، ساختار و عملکرد آن ها مورد بحث و بررسی قرار می گیرد.

معرفی سلول های خورشیدی و نسل های مختلف آن:

امروزه، تأمین انرژی مورد نیاز بشر توسط منابع گوناگونی انجام می شود که بخش عمده ای از آن را سوخت های فسیلی مانند نفت، زغال سنگ و گاز طبیعی تشکیل می دهد. بنابراین، گسترش منابع انرژی متنوع و تجدیدپذیر برای کاهش نشر کربن دی اکسید، متان و دیگر مواد مضر امری ضروری است. خورشید یکی از منابع تأمین انرژی رایگان، پاک و عاری از اثرات مخرب زیست محیطی است که از دیرباز به روش های گوناگون مورد استفاده ی بشر قرار گرفته است. در سال های اخیر، استفاده از این منبع انرژی باعث به وجود آمدن کوره ها و سلول های خورشیدی مبدل انرژی شده است. سلول خورشیدی، وسیله ای است که انرژی خورشید را به وسیله ی اثر فوتوولتائیک (تبدیل مستقیم انرژی خورشیدی به الکتریسیته) و بدون اتصال به منبع ولتاژ خارجی به برق تبدیل می کند

پدیده ی فوتوولتائیک فقط با برخی از طول موج ها ایجاد می شود. این به آن دلیل است که بسته های نور (فوتون ها) باید یک حداقل انرژی برای برانگیختن الکترون های ماده داشته باشند. بخشی از فوتون ها که انرژی کافی برای برانگیختن الکترون در مولکول یا نیمه رسانا را نداشته باشند، توسط ماده فوتوولتائیک جذب نمی شوند. از سوی دیگر، اگر انرژی فوتون بیشتر از میزان انرژی لازم برای برانگیختن الکترون باشد، انرژی اضافی هدر می رود. این دو پدیده باعث می شود که ۷۰٪ از انرژی خورشید بدون مصرف باقی بماند.

از جمله کاربردهای سلول های خورشیدی می توان به موارد زیر اشاره نمود:

تأمین نیروی حرکتی ماهواره ها و سفینه های فضایی

تأمین انرژی لازم برای دستگاه هایی که نیاز به ولتاژهای کمی دارند (مانند ماشین حساب و ساعت)

تهیه ی برق شهر توسط نیروگاه های فوتوولتائیک

تأمین نیروی لازم برای حرکت خودروها و قایق های کوچک

#### Consumer Electronics



#### Space Applications



#### تصاویری از کاربرد سلول های خورشیدی

مواد گوناگونی تاکنون در ساخت سلول های خورشیدی استفاده شده اند که بازده و هزینه های ساخت متفاوتی دارند. در واقع این سلول ها باید طوری طراحی شوند که بتوانند طول موج های نور خورشید را که به سطح زمین می رسد با بازده بالا به انرژی مفید تبدیل کنند. موادی که برای ساخت سلول های خورشیدی استفاده می شوند در چهار نسل قرار می گیرند که همراه با مزایا و معایب در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول معرفی، مزایا و معایب نسل های گوناگون سلول های خورشیدی

| سلول خورشیدی | ترکیبات تشکیل دهنده (انواع)                                                                                                                                                                                                                   | مزایا                                                                                                                                                                                                                              | معایب                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| نسل اول      | ویفرهای سیلیکون تک بلوری<br>(Single crystal silicon wafers, c-Si)                                                                                                                                                                             | دامنه‌ی طیف جذبی گسترده (۱/۱۲ الکترون‌ولت)<br>سیالیت بالای حامل                                                                                                                                                                    | ۱- هزینه‌های بالا: فناوری‌های تولید پر هزینه مانند الف) استخراج سیلیسیوم از ماسه و خالص‌سازی آن قبل از رشد بلورها، ب) مصرف بالای انرژی به هنگام رشد و برش شمش‌ها<br>۲- هدر رفتن بیشترین مقدار فوتون‌های پر انرژی در انتهای طول موج آبی و بنفش به صورت حرارت<br>۳- مصرف انرژی در حد سوخت‌های فسیلی |
| نسل دوم      | سیلیکون بی‌شکل<br>(Amorphous silicon, a-Si)<br>سیلیکون چند بلوری<br>(Polycrystalline silicon, poly-Si)<br>کادمیوم تلوراید<br>(Cadmium telluride, CdTe)<br>آلیاژ مس ایندیوم گالیوم دی سلناید<br>(Copper indium gallium diselenide alloy, CIGS) | هزینه‌ی پایین تولید<br>نیاز به مواد کمتر به دلیل پایین بودن نسبت هزینه به واحد توان (وات) و نیز سبک بودن<br>انعطاف‌پذیری و تأثیر آن در تطبیق پنل‌ها روی سطوح منحنی شکل یا مواد انعطاف-پذیر و سبک مانند پارچه‌ها<br>قابلیت لوله شدن | - بازده پایین‌تر نسبت به ویفرهای سیلیکونی نسل اول<br>- نقض‌های ذاتی به دلیل کیفیت پایین‌تر روش کنترل عدم پایداری سیلیکون بی‌شکل<br>- سمیت بالا                                                                                                                                                    |
| نسل سوم      | سلول‌های نانو بلور<br>(Nanocrystal solar cells)<br>سلول‌های فوتو الکتروشیمیایی<br>(Photoelectrochemical cells, PEC)<br>سلول‌های پلیمری<br>(Polymer solar cells)<br>سلول‌های خورشیدی حساس شده با رنگ<br>(Dye sensitized solar cells, DSSC)     | فناوری‌های کم انرژی جهت تولید انبوه<br>قابل کنترل بودن سلول‌های پلیمری از نظر سنتز شیمیایی و همچنین هزینه‌ی پایین سنتز<br>کار کردن در شرایط نوری کم، بهبودپذیری و قابل شارژ بودن سلول‌های خورشیدی حساس شده با رنگ                  | - بازده پایین در مقایسه با ویفرهای سیلیکونی<br>- سلول‌های خورشیدی پلیمری: تخریب‌پذیری و کاهش کارایی در طول زمان به دلیل اثرات محیطی، گاف انرژی بالا<br>- تخریب الکترودها توسط الکترولیت در سلول‌های فوتو الکتروشیمیایی                                                                            |
| نسل چهارم    | بلورهای معدنی هیبرید داخل ماتریکس پلیمری<br>(Hybrid-inorganic crystals within a polymer matrix)                                                                                                                                               | بلورهای معدنی هیبرید شده داخل ماتریکس پلیمری<br>لایه‌ی پلیمری بازده تبدیل انرژی بهبود یافته                                                                                                                                        | - بازده کمتر نسبت به ویفرهای سیلیکونی<br>- تخریب‌پذیر همانند سلول‌های پلیمری<br>- بهینه‌سازی مطابق با پلیمرهای رسانا و نانو بلورها                                                                                                                                                                |

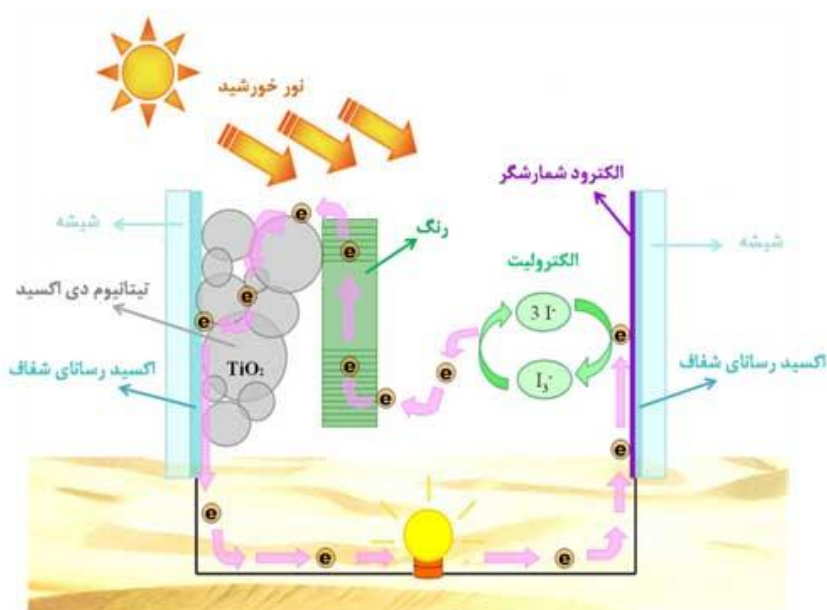
امروزه، بیشترین سلول های خورشیدی تجاری از سیلیکون (بیش از ۸۶٪) ساخته شده اند، در حالی که استفاده از سیلیکون در دستگاه فوتولتائیک ممکن است به دلیل قیمت بالای تولید محدود شود. به طور کلی، از ویژگی های سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ در مقایسه با سلول های خورشیدی معدنی می توان به هزینه ی پایین تولید، تنوع رنگ و شکل، انعطاف-پذیری و سبک وزنی اشاره کرد (شکل زیر). این در حالی است که سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ نسبت به سلول های خورشیدی معدنی بازده پایین تری نشان می دهند که لازم است به طور قابل توجهی بهبود داده شو. سلول خورشیدی حساس شده با رنگ از دسته سلول های لایه نازک به شمار می آید و تنها نمونه ای از فناوری نسل سوم سلول های خورشیدی است که تاکنون به مرحله ی تجاری سازی رسیده است.



ویژگی های سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ

تاریخچه و معرفی سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ: تاریخچه ی حساس سازی با رنگ به قرن نوزدهم یعنی زمان اختراع عکاسی برمی گردد. کار ووگل (H. W. Vogel) در برلین بعد از سال ۱۸۷۳ را می توان به عنوان اولین مطالعه ی مهم حساس سازی مواد نیمه رسانا با رنگ بررسی کرد که در آن امولسیون های نقره هالید برای تولید فیلم های عکاسی سیاه و سفید توسط رنگ ها سنتز شدند. به هر حال، استفاده از اثر فوتولتائیک در حساس سازی با رنگ، نسبتاً ناموفق باقی ماند تا زمانی که یک پیشرفت غیر قابل انتظار در اوایل دهه ی ۱۹۹۰ در دانشگاه صنعتی فدرال در لوزان سوییس توسط مایکل گرتزل و برایان اورگان به دست آمد. پروفیسور گرتزل (Greatzel) و همکارانش با ترکیب موفق الکترودهای نانو ساختار و رنگ های تزریق کننده ی بار (Charge Injecting Dye)، یک سلول خورشیدی با بازده تبدیل انرژی بیش از ۷٪ را تهیه کردند. این سلول خورشیدی نانو ساختار حساس شده با رنگ "یا سلول گرتزل" نامگذاری شد. با توجه به هزینه ی پایین، عدم پیچیدگی ساختاری، بازده خوب و پایداری طولانی مدت سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ، پژوهش ها در این فناوری به سرعت در طول دو دهه ی اخیر پیشرفت کرده است.

ساختار سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ: اجزای تشکیل دهنده ی سلول خورشیدی حساس شده با رنگ شامل بخش های مهمی همچون شیشه ی پوشیده شده با اکسید رسانای شفاف، نانو ذرات تیتانیوم دی اکسید (Titanium dioxide,  $\text{TiO}_2$ )، رنگ های حساس به نور، الکترولیت اکسایش-کاهش، الکتروود شمارشگر (کاتد) و مواد ضد نشت (شکل ۳) می باشد که در زیر به طور خلاصه و مفید به نقش آن ها اشاره شده است.



اجزا و عملکرد کلی سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ

شیشه ی پوشیده شده با اکسید رسانای شفاف:

شیشه پوشیده شده با اکسید رسانای شفاف (Transparent Conducting Oxide, TCO) به عنوان بستر برای فوتوالکتروکود تیتانیوم دی اکسید استفاده می شود. برای عملکرد بالای سلول خورشیدی، بستر باید مقاومت صفحه ای پایین و شفافیت بالا داشته باشد. به علاوه، مقاومت صفحه ای در دمای بالای ۵۰۰ درجه باید مستقل از دما باشد؛ زیرا رسوب کردن الکتروکود تیتانیوم دی اکسید در دمای ۴۵۰-۵۰۰ درجه انجام می شود. ایندیم-قلع اکسید (Indium-Tin Oxide, ITO) یکی از مشهورترین اکسیدهای رسانای شفاف است که دارای مقاومت پایینی در دمای اتاق می باشد. با این وجود مقاومت آن در دمای بالا در مجاورت هوا افزایش می یابد. معمولاً، قلع دی اکسید آلاینده شده (Dopped) با فلورنور (Fluorine-doped  $\text{SnO}_2$ ,  $\text{F:SnO}_2$ ,  $\text{SnO}_2\text{:F}$ ) به عنوان بستر رسانای شفاف در سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ کاربرد دارد.

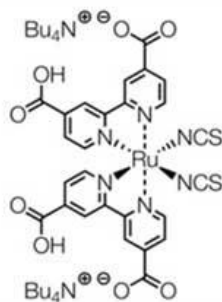
فوتوالکتروکود تیتانیوم دی اکسید:

فوتوالکتروکودهایی که از موادی مانند سیلیکون، گالیم آرسنید، ایندیوم فسفید و کادمیم سولفید ساخته می شوند، تحت تابش نور در محلول بر اثر خوردگی نوری تجزیه می شوند. در مقایسه، اکسیدهای نیمه رسانا به ویژه تیتانیوم دی اکسید، تحت تابش مرئی در محلول پایداری شیمیایی خوبی دارند. به علاوه این مواد غیر سمی و ارزان هستند. فوتوالکتروکود لایه نازک تیتانیوم دی اکسید طی یک فرایند بسیار ساده تهیه می شود. در این فرایند به منظور افزایش بازده سلول، از نانو ذرات تیتانیوم دی اکسید استفاده می شود. مساحت سطح به حجم بسیار بالا برای نانو ذرات، امکان جذب مقدار بیشتری از رنگ را روی سطح فراهم می سازد. محلول کلوییدی نانو ذرات تیتانیوم دی اکسید (خمیر) روی بستر اکسید رسانای شفاف لایه نشانی شده و سپس در دمای ۴۵۰-۵۰۰ درجه ی سانتیگراد رسوب داده می شود که به این ترتیب، تیتانیوم دی اکسید تک لایه ای با ضخامت ۱۰ میکرومتر به دست می آید. تخلخل این لایه نیز نکته ی مهمی است. این به آن دلیل است که الکترولیت باید به راحتی داخل این لایه نفوذ کرده و بتواند سرعت انتشار یون های یدید / تری یدید (یون های موجود در الکترولیت) به داخل لایه را کنترل کند. به منظور ایجاد تخلخل مطلوب، ترکیب های پلیمری مانند پلی اتیلن گلیکول و اتیل سلولز به داخل محلول کلوییدی تیتانیوم دی اکسید در فرآیند رسوب گیری افزوده می شود.

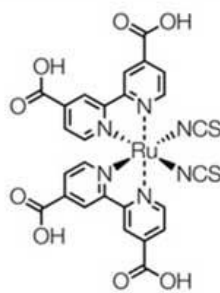
رنگ های حساس به نور:

معمولاً در بیشتر بررسی ها روی سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ، کمپلکس های روتنیوم پلی پیریدین (Ruthenium Polypyridine) به عنوان رنگ حساس به نور انتخاب می-شوند. دلیل این انتخاب شناخت گسترده ی ویژگی های فیزیک نوری و اکسایش- کاهش نوری این کمپلکس ها و هم چنین آسان بودن تغییر سطح مزدوج شدگی (Conjugation) لیگندهای پلی پیریدین و معرفی گروه های مناسب در اطراف لیگاند به منظور بهبود خواص طیفی و اکسایش- کاهش آن ها می باشد. کمپلکس های روتنیوم بر پایه ی کربوکسی بی پیریدین و کربوکسی ترپیریدین مانند  $\text{N}^3$  یا رنگدانه ی قرمز (سیس - دی ایزو تیوسیاناتو- بیس(۲،۲'- بی-پیریدیل -۴،۴'- دی کربوکسیلیک اسید) روتنیوم(II) (و  $\text{N}^719$  سیس - دی ایزو تیوسیاناتو- بیس(۲،۲'- بی پیریدیل -۴،۴'- دی کربوکسیلاتو) روتنیوم (II) بیس(ترابوتیل آمونیوم) (و  $\text{N}^749$  یا رنگدانه ی سیاه (تری ایزو تیوسیاناتو-۶"،۶'،۲'- ترپیریدیل -۴"،۴'- تری کربوکسیلاتو) روتنیوم (II) تریس(ترابوتیل آمونیوم) (و  $\text{Z}907$  سیس - دی ایزو تیوسیاناتو-۲'،۲'- بی پیریدیل -۴'،۴'- دی کربوکسیلیک اسید)-(۲،۲'- بی پیریدیل -۴'،۴'- دی نونیل) روتنیوم(II) ، مؤثرترین حساس کننده های تیتانیوم دی اکسید هستند که به دلیل بازده تبدیل انرژی بالا در سراسر جهان به عنوان رنگ های شاهد در سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ استفاده می شوند. شکل بعد ساختار مولکولی و بازده بالای تبدیل انرژی را برای هر رنگ نشان می دهد.

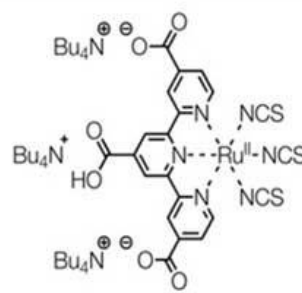




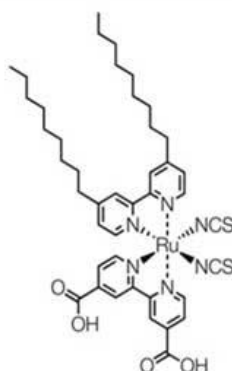
**N719**  
 $\eta = 11.18\%$



**N3**  
 $\eta = 11.03\%$



**N749**  
 $\eta = 11.10\%$



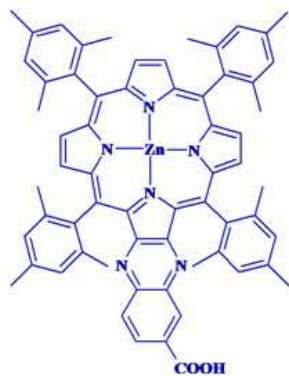
**Z907**  
 $\eta = 9.50\%$

$\eta$ : بازده تبدیل انرژی

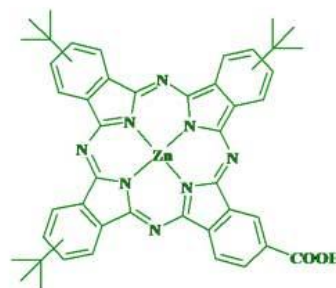
ساختارهای مولکولی و بازده تبدیل انرژی مهم ترین رنگ های حساس به نور

رنگ های N719، N3 و Z907 می توانند دامنه ی گسترده ای از منطقه ی مرئی از ۴۰۰ تا ۸۰۰ نانومتر را جذب کنند؛ در حالی که رنگ N749 در ناحیه ی مادون قرمز نزدیک تا ۹۰۰ نانومتر جذب دارد [۸۱۰، ۸]. جذب در نواحی مادون قرمز نزدیک و مرئی در این رنگ ها، به انتقال بار از فلز به لیگاند در کمپلکس کمک می کند. بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده (Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO) و پایین ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO)، به طور عمده از اوربیتال های d فلز روتنیوم و اوربیتال  $\pi^*$  لیگاند مشتق می شود. لیگاند ایزوتیوسیانات سطح LUMO را کاهش داده و منجر به یک جابجایی قرمز (Red Shift) در خواص جذبی کمپلکس و هم چنین پذیرش آسان تر الکترون از یون های یدید موجود در الکترولیت می شود. در کمپلکس های روتنیوم، گروه های کربوکسیل برای اتصال محکم تر به سطح تیتانیوم دی اکسید وجود دارند. این اتصال محکم باعث برهم کنش الکترونی بزرگ بین لیگاند و نوار رسانایی تیتانیوم دی اکسید شده و به تزریق مؤثرتر الکترون از کمپلکس روتنیوم به تیتانیوم دی اکسید کمک می کند. کمپلکس روتنیوم روی سطح تیتانیوم دی اکسید از طریق کوئوردیناسیون دو دندانه ای کربوکسیلات یا پیوند استری لایه نشانی می شود. علاوه بر رنگ های ذکر شده، رنگ های دیگری مانند پورفیرین، فتالوسیانین، پرلین و مشتق های آن ها (شکل بعد) نیز در ساختار سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ استفاده می شود که بازده آن ها در مقایسه با رنگ های پلی پیریدینی پایین تر است.

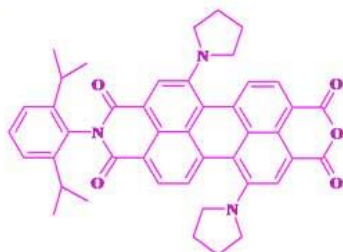




مشتق پورفیرین



مشتق فتالوسیانین



مشتق پرلین

تعدادی از رنگ های استفاده شده در ساختار سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ

الکترولیت اکسایش - کاهش:

الکترولیت استفاده شده در سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ شامل یون های اکسایش - کاهش یدید / تری یدید (T/I<sub>3</sub>) می باشد که الکترون ها را بین فوتو الکتروود تیتانیوم دی اکسید و الکتروود شمارشگر جابجا می کند. مخلوط هایی از نمک های یدید (لیتیم یدید، سدیم یدید، پتاسیم یدید، تترا آلکیل آمونیوم یدید و مشتق های ایمیدازولیوم یدید با غلظت ۰٫۱ تا ۰٫۵ مولار) و ید (غلظت ۰٫۰۵ تا ۰٫۱ مولار) در یک حلال غیر پروتونی (مانند استو نیتریل، پروپیو نیتریل، متوکسی استو نیتریل، پروپیلن کربنات یا مخلوط هایی از آنها) حل می شوند. عملکرد سلول خورشیدی حساس شده با رنگ به کاتیون های مخالف یدید مانند لیتیم، سدیم، پتاسیم و تترا آلکیل آمونیوم وابسته است؛ به این دلیل که قابلیت رسانایی یون مخالف در الکترولیت یا در فرایند جذب سطحی روی سطح تیتانیوم دی اکسید، منجر به جابجایی سطح نوار رسانایی الکتروود تیتانیوم دی اکسید می شود. گرانیوی حلال ها به طور مستقیم روی رسانایی یون در الکترولیت و در نتیجه عملکرد سلول اثر می گذارد. برای بهبود عملکرد سلول باید از حلال هایی با گرانیوی کم استفاده کرد. ترکیب های بازی مانند ترشیری بوتیل پیریدین نیز به محلول الکترولیت اضافه می شود تا عملکرد سلول را بهبود دهد. برمید / برم و هیدروکینون نیز به عنوان الکترولیت اکسایش - کاهش برای سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ استفاده شده اند، اما الکترولیت اکسایش - کاهش ید عملکرد بهتری ارائه می دهد .

الکتروود شمارشگر (کاتد):

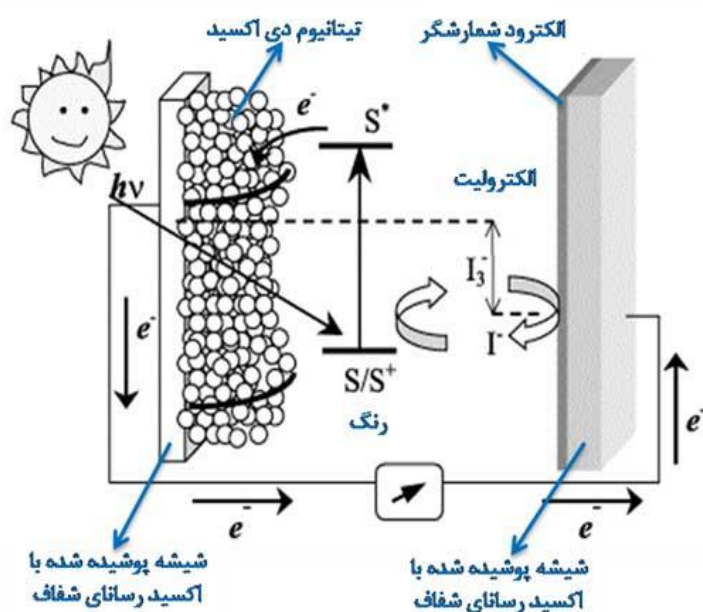
یون های تری یدید در الکتروود شمارشگر به یدید کاهش پیدا می کنند. برای کاهش یون های تری یدید، الکتروود شمارشگر باید فعالیت الکتروکاتالیزوری بالایی داشته باشد. پلاتین پوشش داده شده روی سطح اکسید رسانای شفاف (ضخامت ۱۰-۵ میکروگرم بر سانتیمتر مربع یا تقریباً ۲۰۰ نانومتر) یا کربن معمولاً بعنوان الکتروود شمارشگر در این سلول ها استفاده میشود . مواد ضد نشت:

یک ماده ی ضد نشت برای جلوگیری از نشت الکترولیت و تبخیر حلال مورد نیاز است. پایداری شیمیایی و فوتوشیمیایی ماده ی ضد نشت در مقایسه با جزء الکترولیت و حلال باید مورد توجه قرار گیرد. سورلین (کوپلیمر اتیلن و متاکریلیک اسید) سازگاری خوبی با این شرایط دارد.

عملکرد سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ:

به طور کلی با نگاه اجمالی در ساختار سلول های خورشیدی حساس شده با رنگ، باید این سلول ها را مشابه با یک باتری قلیایی تجاری دانست که در آن یک آند و یک کاتد در دو طرف الکترولیت مایع قرار می گیرند. به این ترتیب که نور خورشید از طریق الکترود شفاف وارد لایه ی رنگ شده و الکترون های آن را برانگیخته می کند. سپس این الکترون ها به نانو ذرات تیتانیوم دی اکسید نیمه رسانا با نوار ممنوعه حدود ۵,۳ الکترون ولت، منتقل خواهد شد. با جذب الکترون ها در این نوار ممنوعه، میدان الکتریکی و سپس جریان ایجاد می شود. این جریان وارد مدار شده و به کاتد انتقال می یابد. کاتد هم چنین نقش یک کاتالیزور را دارد و الکترون ها را وارد محلول الکترولیت (یدید/ تری یدید) می کند تا از طریق واکنش شیمیایی در الکترولیت، الکترون ها دوباره وارد مولکول رنگ شوند. در سلول خورشیدی حساس شده با رنگ دو فرآیندی که در سلول های قدیمی سیلیکونی توسط سیلیکون انجام می شد تفکیک شده اند. در سلول های قدیمی، سیلیکون هم به عنوان منبع فوتو الکترون به کار می رود و هم میدان الکتریکی لازم برای جداسازی بارها و ایجاد جریان را تولید می کند؛ در حالی که در سلول خورشیدی حساس شده با رنگ، نیمه رسانا تنها برای انتقال بار به کار می رود و فوتو الکترون ها توسط یک ماده ی رنگی حساس به نور فراهم می شوند. اما در نگاه دقیق تر در یک سلول خورشیدی حساس شده با رنگ، جهت بررسی مرحله به مرحله، فوتون های نور خورشید طی مراحل زیر به جریان الکتریکی تبدیل می شوند.

۱- رنگ نشانده شده روی سطح تیتانیوم دی اکسید، شار فوتون گسیل شده را جذب می کند (معادله ی ۱). ۲- به دلیل انتقال بار از فلز مرکزی به لیگاند، رنگ از حالت پایه (S) به حالت برانگیخته ( $S^*$ ) می رسد. الکترون های برانگیخته شده به نوار رسانایی الکترود تیتانیوم دی اکسید تزریق شده و منجر به اکسایش رنگ می شوند (معادله ی ۲). ۳- الکترون های تزریق شده در نوار رسانایی تیتانیوم دی اکسید بین نانو ذرات تیتانیوم دی اکسید انتشار یافته و میدان الکتریکی و سپس جریان را ایجاد می کنند. جریان به اکسید رسانای شفاف انتقال داده می شود تا از طریق سیم کشی خارجی به الکترود شمارشگر و سپس محلول الکترولیت برسد. ۴- یون تری یدید موجود در محلول الکترولیت، الکترون ها را از الکترود شمارشگر گرفته و به یون یدید کاهش پیدا می کند (معادله ی ۳). ۵- رنگ اکسید شده ( $S^+$ ) در تماس با محلول الکترولیت، الکترون ها را از یون یدید پذیرش کرده و به حالت پایه (S) برمی گردد (معادله ی ۵). یون یدید نیز پس از انتقال الکترون به حالت اکسید شده ی خود یعنی یون تری یدید تبدیل می شود (معادله ی ۴).



- 1)  $S + h\nu \rightarrow S^*$
- 2)  $S^* \rightarrow S^+ + e^- (\text{TiO}_2)$
- 3)  $I_3^- + 2e^- \rightarrow 3I^-$
- 4)  $3I^- \rightarrow I_3^- + 2e^-$
- 5)  $S^+ + e^- \rightarrow S$

نحوه ی عملکرد دقیق یک سلول خورشیدی حساس شده با رنگ

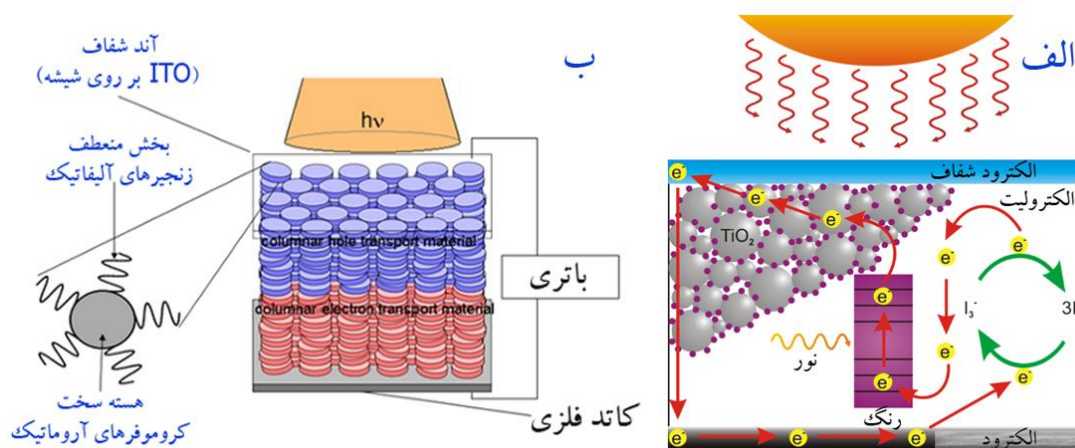
## ۵-۶-۶ سلول های خورشیدی پلیمری

پلیمرهای مزدوج (Conjugated Polymers) اخیرا به دلیل قابلیت های کاربردی شان در ابزارهای الکترونیکی انعطاف پذیر از قبیل دیودهای نشر نور (LEDs)، سلول های خورشیدی پلیمری و ترانزیستور های لایه نازک آلی و همچنین فراوری در محلول و قیمت ارزان آنها مورد توجه ویژه قرار گرفته اند. ضخامت لایه فعال در سلول های خورشیدی آلی پلیمری ۱۰۰nm می باشد که این مقدار تقریباً ۱۰۰۰ مرتبه نازکتر از سلول های خورشیدی سیلیکون کریستالی و ۱۰ مرتبه نازکتر از فیلم های معدنی است. با این حال این نوع از سلول های خورشیدی در مقایسه با سلول های معدنی کارایی ۲ تا ۳ مرتبه کمتری را دارا می باشد. به همین دلیل، جهت افزایش و بهبود قابلیت این سلول های پلیمری تاکنون مواد نیمه هادی بسیاری تهیه شده اند اما دانشمندان برای ساخت ماده ی ایده آل در این زمینه تلاش گسترده ای را دنبال می کنند.

در منابع مختلف انواع گوناگونی از تقسیم بندی ها در زمینه سلولهای خورشیدی دیده میشود. سلولهای خورشیدی را از نظر فناوری ساخت می توان به سه دسته تقسیم کرد، که سلولهای خورشیدی آلی یکی از این موارد است. در این قسمت سلولهای خورشیدی بر پایه مواد آلی که جز نسل سوم سلولهای خورشیدی هستند مورد بررسی قرار می گیرد.

سلولهای خورشیدی بر پایه نیمه رساناهای آلی جدیدترین گروه سلولهای خورشیدی شامل ملکولهای کوچک، اجزاء پلیمری و هیبرید آلی / معدنی می باشند. با وجود مقدار کارایی کم بدست آمده (۵,۱۵٪) ( $\eta_e$ : Energy Conversion Efficiency) و مشکلات پایداری، این نوع از سلولهای خورشیدی مزیت های متعددی از قبیل فراوری آسان، انعطاف پذیری، سبک وزنی و هزینه ساخت کم را دارا می باشند. نمونه هایی از سلولهای خورشیدی مبتنی بر مواد آلی: انواعی از سلولهای خورشیدی مبتنی بر مواد آلی شامل:

- سلولهای خورشیدی حساس شده با رنگ
- سلولهای خورشیدی پلیمری
- سلولهای خورشیدی مبتنی بر بلورهای های مایع (Liquid Crystals) می باشند (شکل ۱).



(الف) شمای سلول خورشیدی حساس شده با رنگ، (ب) ساختار ایده آل ابزار خورشیدی پایه بلور مایع

## سلول های خورشیدی پلیمری

از ویژگی های بارز سلول های خورشیدی می توان به مواردی مانند: هزینه کم، وزن سبک و ساخت راحت اشاره نمود. اما آنچه بر اهمیت آنها می افزاید، قابلیت حل شدن مواد مورد استفاده در حلالهای آلی می باشد که تهیه سلولهای خورشیدی انعطاف پذیری را امکان پذیر می سازد.

مقایسه سلول های فتوولتائیک آلی و معدنی

فن آوری فتوولتائیک باید پایدار، کارا و کم هزینه باشد. فتوولتائیک سیلیکون بلوری خیلی پایدار و طول عمر موثر تخمینی بالغ بر ۲۵ سال و کارایی تبدیل انرژی ۲۰٪ را دارد. با این حال فتوولتائیک پلیمری در این زمینه ارزش و قابلیت خود را

در مقایسه با سلول‌های سیلیکونی به خوبی نشان داده و در جایی که فن آوری فتوولتائیک معدنی عملکرد موفقی به همراه نداشته است (مانند: هزینه، سازگاری با محیط زیست و تهیه سخت) به عنوان فن آوری مکمل مناسب برای سلول‌های خورشیدی سیلیکونی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این در حالی است که سلول‌های فتوولتائیک آلی پایداری و بازده کمی را از خود نشان می‌دهند (جدول ۱).

جدول مقایسه سلول‌های فتوولتائیک آلی و معدنی

| نوع            | مزایا                                                                                                     | معایب                        |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| سلول‌های آلی   | هزینه پایین، فرآوری راحت، وزن کم، انعطاف پذیری زیاد، سازگاری با محیط زیست، روش ساخت سریع، هزینه حرارتی کم | پایداری و بازده کم           |
| سلول‌های معدنی | پایداری زیاد، کارایی بالا                                                                                 | هزینه بالا، فرآیند ساخت مشکل |

- اجزای سلول‌های خورشیدی آلی

اجزاء معمول تشکیل دهنده سلول‌های خورشیدی آلی در شکل زیر آمده است (شکل بعد).

۱- شیشه ۲- ماده شفاف رسانا مثل (Indium-Tin Oxide, ITO) ۳- پلیمر شفاف هادی مثل PEDOT:PSS

۴- لایه فعال ۵- لایه متصل کننده ۶- فلز



اجزای سلول‌های خورشیدی آلی

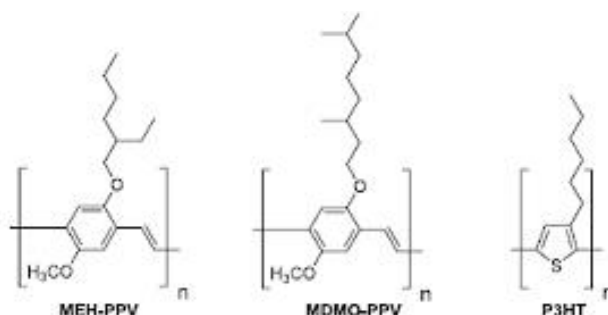
پلیمرهای مزدوج زیادی به عنوان ماده فعال برای سلول‌های خورشیدی مورد امتحان قرار گرفتند. اما رایج ترین پلیمرهای

مزدوج آلی عبارتند از: پلی (۳- هگزیل تیوفن (P3HT)، پلی (۳- متوکسی - ۵- (۲- اتیل هگزیل اکسی) - ۱- فنیل وینیل (MEH-PPV) و پلی (۲- متوکسی - ۵- (۳- دی متیل اکتیل اکسی) - ۱- فنیل وینیل (MDMO-PPV) (که دارای یک

هسته پلی فنیل وینیل (PPV) مزدوج هستند (شکل ۳ PPV). (به تنهایی ماده نامحلولی است و افزایش گروه های آلکیل یا

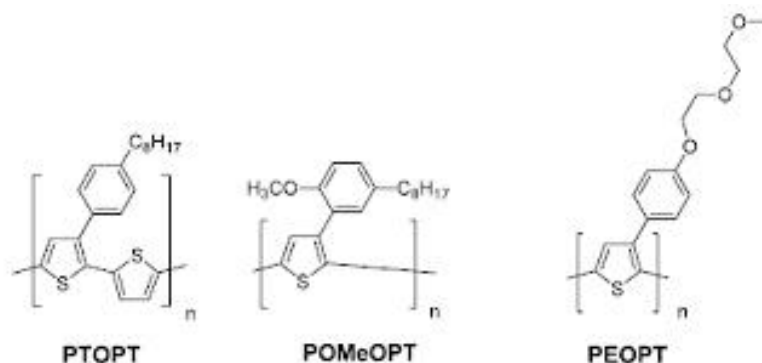
آلکوکسی روی حلقه فنیل در MDMO-PPV و MEH-PPV این مواد را فرایند پذیر و محلول در بعضی از حلال های آلی

از قبیل کلروفرم، کلروبنزن یا ۱،۲- دی کلروبنزن می کند.



پلیمرهای مزدوج رایج به کار رفته در سلول‌های خورشیدی

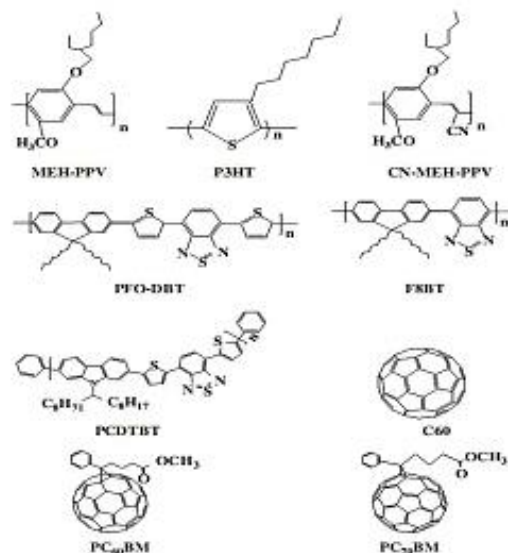
مواد پلی تیوفنی دیگر که به طور وسیعی در سلول های خورشیدی آلی استفاده می شوند شامل PEDOT:PSS یا پلی (۳ و ۴-اتیلن اکسی تیوفن) (پلی استیرن سولفونات) است. یک لایه نازک از PEDOT:PSS معمولاً به عنوان مواد هادی حفره به طور مستقیم بالای الکتروکود (Indium Tin Oxide, ITO) به کار برده می شود [۳]. نمونه هایی از پلی تیوفن ها که در سلول های خورشیدی استفاده می شوند در شکل بعد نمایش داده شده است.



مواد پلی تیوفنی به کار رفته در سلول های خورشیدی

#### پلیمرهای هادی

ایده استفاده از پلیمرها به جهت خواص رسانایی الکتریکی شان در سال ۱۹۷۷ با یافته هیگر (Hegger)، مک دی آرمید (McDiarmid) و شیراکاوا (Shirakawa) با کشف اینکه پلی استیلن ترانس دوپه شده (Doped) دوپانت ها ی اکسیداسیونی پذیرنده الکترون یا دهنده الکترون هستند که به پلیمر افزوده شده و باعث رسانا شدن آنها می شوند، رسانایی فلزی از خود نشان می دهد پدیدار شد. از آن موقع به بعد پلیمرهای رسانا به عنوان مواد جدیدی که خواص الکتریکی فلزات یا نیمه رساناها را با حفظ کردن خواص سودمند پلیمر نشان میدهند معرفی شدند (شکل بعد).



نمونه هایی از نیمه رساناهای آلی استفاده شده در سلولهای خورشیدی پلیمری

مطالعات اخیر مشخص کرد که بزرگی گاف انرژی و موقعیت لبه های نوار رسانش و والانس فاکتورهای مهمی در کنترل

خواص رسانایی پلیمر دارد.

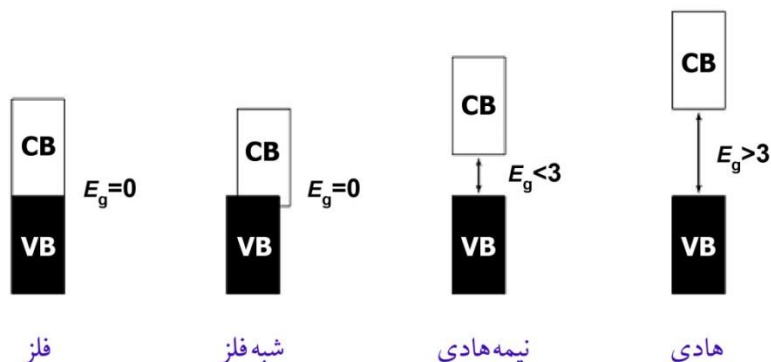
تئوری نوار (Band theory)

پلیمرهای رسانا از نظرمیزان رسانایی شان در دسته نیمه رساناها قرار میگیرند. بر طبق تئوری نوار، یک فلز دارای گاف

انرژی صفر است چون نوار رسانش و ظرفیت با هم همپوشانی کرده و یک نوار تشکیل میدهند و حرکت حاملهای بار (الکترونها)



به طور آزادانه در نوارهای جزئی پر شده منجر به رسانایی فلز می شود. از سوی دیگر انتقال الکترون از نوار ظرفیت به نوار رسانش به خاطر گاف انرژی بالا، برای عایقها امکان پذیر نمی باشد. در یک نیمه رسانا یک نوار ظرفیت پر شده و یک نوار رسانش خالی بوسیله گاف انرژی از هم جدا می شوند که در آنجا سطوح انرژی وجود ندارند. نوار رسانش نیمه رساناها به میزان کمی بوسیله الکترونهای تحریک شده از طریق گرمایی یا فتوشیمیایی در دمای محیط اشغال می شود و این برانگیختگی حاملهای بار، برای جریان بار الکتریکی در نیمه رساناها در دسترس خواهد بود (شکل بعد).



مقایسه گاف انرژی بین عایق ها، نیمه رساناها و فلزات

### پلیمرهای گاف کوچک

گاف انرژی پلیمر ( $E_g$ ) که تفاوت انرژی بین (HOMO=Highest Occupied Molecular Orbital) و (LUMO=Lowest Unoccupied Molecular Orbital) است توسط عوامل متفاوتی کنترل می شود. پلیمرهای با گاف کوچک، پلیمرهایی تعریف می شوند که جذب نور با طول موج بالای ۶۰۰ nm را داشته باشند. پلیمرهای تجاری استفاده شده در فتولتاییک آلی از قبیل MEH-PPV دارای جذبی است که تا طول موج ۵۵۰ nm قابل گسترش است و P3HT که به طور معمول استفاده می شود دارای جذبی است که تا ۶۵۰ nm گسترش می یابد. اگر از یک پلیمر با گاف انرژی پایین استفاده شود این عدم تطابق طیفی تقلیل می یابد که نشان از همپوشانی بهتر با طیف نشری خورشید دارد. به منظور بدست آوردن سلول خورشیدی با کارایی بالا یافتن مواد دهنده که محدوده جذب نوری و همپوشانی بهتر با نور خورشید دارند (دارای گاف انرژی پایین) ضروری می باشد. گاف انرژی می تواند عملاً برای تعیین انرژی که می توان از سلول بدست آورد استفاده شود.

### طراحی پلیمرهای با گاف انرژی کوچک

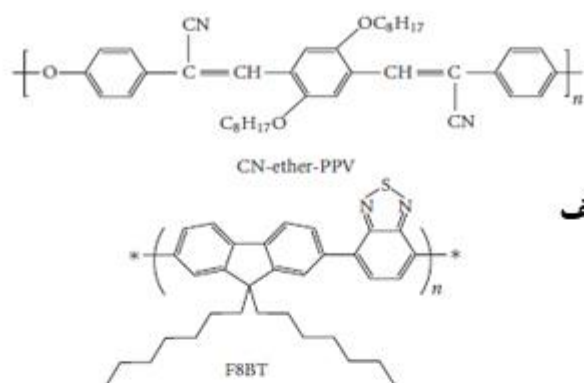
همانطور که گفته شد فاکتورهای متعددی روی گاف انرژی پلیمرها موثر است برای مثال: طول مزدوج شدگی، تناوب طول پیوند، انتقال بار درون زنجیری، برهمکنش های بین مولکولی، آروماتیسیت (Aromaticity) و استخلافها. یک ادغام از بخشهای غنی از الکترون (دهنده) و دارای کمبود الکترون (گیرنده) در زنجیر پلیمر، روش خیلی موفق جهت سنتز پلیمرهای با گاف انرژی پایین می باشد. این تناوب در زنجیر اصلی پلیمر منجر به انتقال بار درون ملکولی (ICT= Intra Molecular Charge Transport) از دهنده به گیرنده شده و نوار جذبی در انرژی کمتر را منجر می شود. منطق پشت مفهوم دهنده-گیرنده این است که HOMO بالای دهنده و LUMO پایین گیرنده در پلیمر حاصل، ادغام می شوند و بنابراین در ساختار الکترونیکی پلیمر خصلت پیوند دوگانه افزایش و منجر به گسترش نوارهای رسانش و هدایت و القاء گاف انرژی پایین می شوند.

### رسانایی در مواد آلی - $\pi$ مزدوج

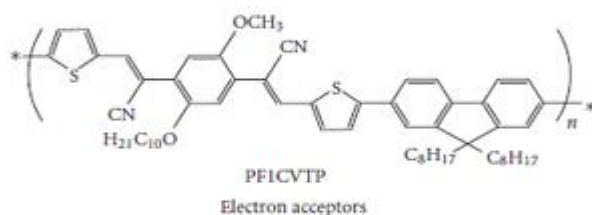
مکانیسم رسانایی در پلیمرهای مزدوج بر پایه وجود حاملهای بار مثبت یا منفی و حرکت این حاملهای بار در طول زنجیر اصلی زنجیر پلیمر است. حاملهای بار مثبت یا منفی از طریق فرایند اکسیداسیون یا کاهش در زنجیر اصلی پلیمر ایجاد می شوند.

### مواد گیرنده (ACCEPTOR)

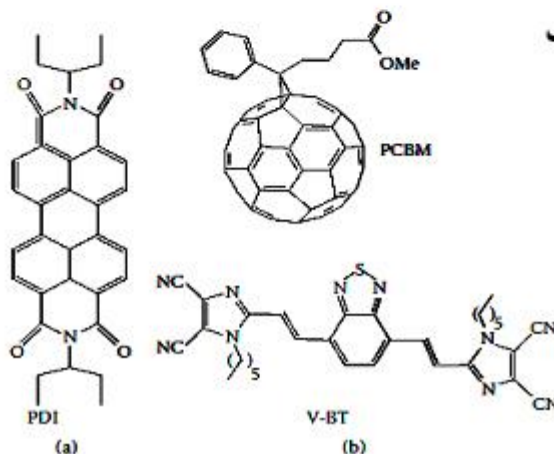
گیرنده یا پذیرنده های الکترون (Acceptors) می توانند پلیمر یا مولکولی کوچک باشند (شکل ۷). مواد گیرنده الکترون با الکترونخواهی بالا (Electron Affinity) و شامل  $C_{60}$  و مشتقات محلول آن می باشند. فولرنها به دلیل الکترونخواهی بالا و توانایی انتقال کارای بار، گیرنده های پرکاربرد هستند و در واقع بهترین گیرنده های الکترونی که تاکنون شناخته شده اند می باشند. مشتقات فولرن با حلالیت خوب برای این منظور استفاده می شوند و PCBM یک مشتق متانوفولرن با حلالیت بالاست ((۶۶) - (فنیل -  $C_{61}$ - بوتریک اسید متیل استر). همچنین قابل ذکر است که افزایش گیرنده گی الکترون در فولرن، بهبودی بیشتری را در کارایی ابزار حاصل می کند.



الف



ب



تعدادی از گیرنده های رایج (الف) گیرنده پلیمری (ب) گیرنده مولکولی کوچک

انواع معماری ها (اتصالات) در سلول های خورشیدی آلی

سلول های فتوولتائیک آلی تک لایه

سلول های فتوولتائیک تک لایه ساده ترین صورت را در بین سلول های فتوولتائیک مختلف دارند. این سلول ها با ساندویچ کردن یک لایه از مواد فتوالکترنیکی آلی بین دو رسانای فلزی که معمولاً یک لایه از ایندیم قلع اکسید (ITO) با تابع کار بالا با یک لایه از فلزات با تابع کار پایین مانند  $Ca$ ،  $Mg$ ،  $Al$  است ساخته میشوند (شکل ۸). تفاوت تابع کار بین دو رسانا، یک میدان الکتریکی را در لایه آلی راه اندازی میکند. موقعی که یک لایه آلی، نور را جذب میکند الکترونها به اوربیتال

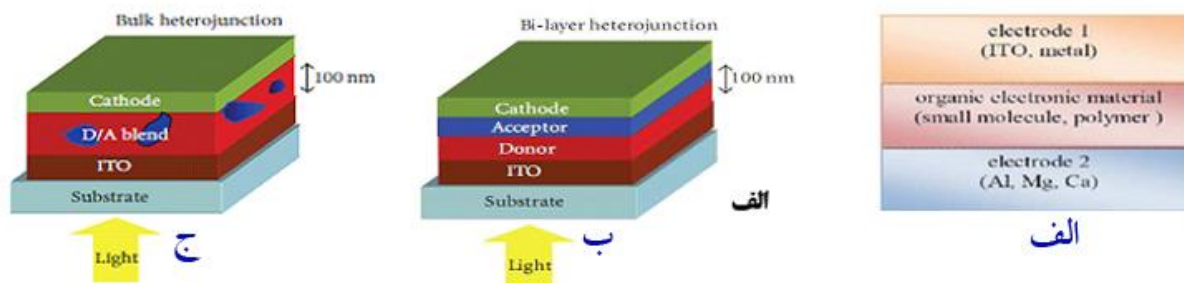
LUMO برانگیخته شده، و تشکیل اکسایتون (Exciton) مترادف حفره-الکترون می کنند. میدان الکتریکی مسئول جدایی پیوندهای الکتروستاتیک اکسایتونها بوده که منجر به کشیدن الکترون به سمت الکتروود مثبت و حفره ها به سمت الکتروود منفی میشود که جریان و ولتاژ حاصل شده از این فرایند می تواند جهت انجام کار استفاده شود.

#### سلولهای فتوولتاییک آلی دولایه

این نوع از سلولهای خورشیدی فتوولتاییک شامل دو لایه متفاوت بین الکترودهای هادی می باشند (شکل بعد). این دو لایه از مواد دارای الکترونخواهی و انرژی یونیزاسیون متفاوت میباشند و بنابراین نیروی الکتروستاتیکی در سطح مشترک بین دو لایه ایجاد میشود و بنابراین این میدانهای الکتریکی محلی هر چه بزرگتر باشند امکان گسست اکسایتونها را نسبت به سلولهای فتوولتاییک تک لایه فراهم میکنند. لایه با الکترونخواهی و پتانسیل یونیزاسیون بالا به عنوان گیرنده الکترون و لایه دیگر دهنده الکترون می باشد. این ساختار به اتصالات نامتقارن دهنده- گیرنده مسطح نیز معروف است. یک لایه پلیمری، به ضخامت حد اقل 100 nm جهت جذب نور کافی نیازمند است و در چنین ضخامت بزرگی فقط بخش کمی از اکسیتونها میتوانند به سطح مشترک دو لایه برسند. برای رفع این مشکل نوع جدیدی از سلولهای فتوولتاییک با اتصالات نامتقارن طراحی شدند که به سلولهای فتوولتاییک با اتصالات نامتقارن پخش شده (توده) موسومند.

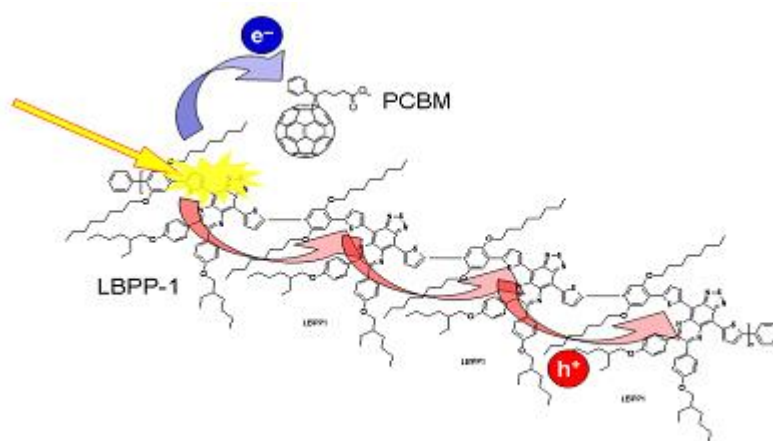
#### سلولهای فتوولتاییک با اتصالات ناهمگن توده ای

در این نوع سلولها، الکترون گیرنده و الکترون دهنده با هم مخلوط شده و تشکیل یک آلیاژ میدهند (شکل بعد). اگر اندازه طول جدایی فاز مشابه طول نفوذ اکسایتون (100 nm) باشد بیشترین مقدار اکسایتون های تولید شده امکان رسیدن به سطح مشترک را دارند که به این ترتیب اکسایتونها به طور کارایی گسست میابند و الکترونها به طرف ناحیه گیرنده الکترون حرکت کرده و سپس در الکتروود مربوطه انباشته میشوند و حفره ها در مسیر مخالف کشیده شده و در الکتروود مقابل جمع میشوند. این نوع پیکربندی باعث افزایش مساحت بین سطحی فاز دهنده و گیرنده و در نتیجه منجر به بهبود کارایی سلول فتوولتاییک میشود.



(الف) اجزاء تشکیل دهنده سلولهای خورشیدی (ب) دو لایه ای (ج) اتصالات ناهمگن توده ای

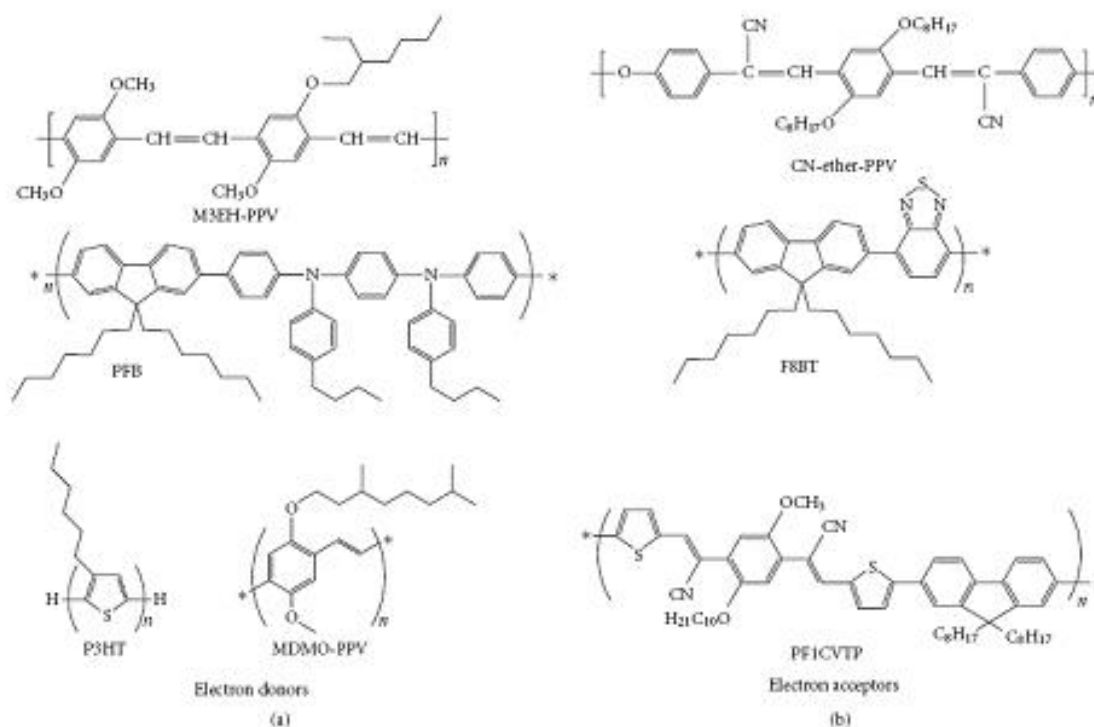
انواع سلول های خورشیدی بر پایه لایه های با اتصالات ناهمگن: سلول های خورشیدی بر پایه پلیمر PCBM یکی از روشهای بدست آوردن جدایی کارایی بار در جاذب نور پلیمری، مخلوط کردن آنها با گیرنده های مناسب است. یکی از امید بخش ترین و کاراترین ابزارها که بیشترین مطالعات تاکنون روی آن صورت گرفته برپایه روش اتصالات ناهمگن توده ای، آمیزه های مواد کامپوزیت پلیمر/ فولرین است که در آن نیمه رساناهای پلیمری به عنوان دهنده و فولرن (مشتقات  $C_{60}$ ) به عنوان گیرنده می باشند و در آن ملکول های فولرن در یک پلیمر با یک حلال واسطه پخش می شود و به تبادل الکترون برای تولید الکتروسیته می پردازند. سپس فیلم فعال نوری نازک بین دو الکتروود با تابع کارهای نامساوی قرار می گیرد. همانطور که گفته شد اتصالات ناهمگن توده ای پلیمر مزدوج PCBM-در حال حاضر بهترین سلول PV برپایه پلیمر مزدوج میباشد (شکل بعد).



### پلیمر مزدوج-PCBM

سلول های خورشیدی بر مبنای پلیمر/پلیمر

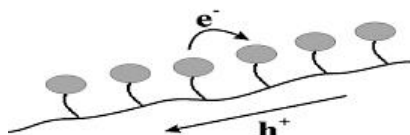
سلول های خورشیدی با اتصالات ناهمگن توده ای، پلیمر/پلیمر دارای بازده های به طور قابل ملاحظه کم هستند و کمتر مورد توجه قرار گرفته شده اند، اگرچه پتانسیل کاربری در سیستم های فتوولتائیک بزرگ مقیاس و ارزان را دارند. اتصالات ناهمگن توده ای دو پلیمر مزدوج دارای مزیت های متعددی است. در یک مخلوط پلیمر مزدوج هر دو جزء ضریب جذب نوری بالایی را نشان می دهند و بخشهای مکمل طیف خورشیدی را پوشش می دهند و به طور نسبی تنظیم و سازگار کردن وبهینه سازی هر کدام از اجزاء آسان است (شکل زیر).



ساختار پلیمرهای آلی به کار رفته در سلول های خورشیدی

سلولهای خورشیدی بر پایه پلیمرهای دهنده-گیرنده (دو کابلی)

اتصال شیمیایی بخش های گیرنده الکترون به طور مستقیم به زنجیره اصلی پلیمر دهنده از جدایی فاز جلوگیری می کند (شکل بعد). الکترون هایی که بوسیله انتقالات تحریک شده ایجاد می شوند بوسیله جهیدن بین بخشهای گیرنده آویزان، انتقال یافته و به حفره باقیمانده در زنجیره پلیمر اجازه انتقال بار مثبت را می دهند.



شماتیک پلیمرهای دو کابلی

کارایی چنین ابزارهایی کم است و این احتمالاً بدلیل بازترکیبی سریع یا انتقال بار بین زنجیری غیر کارای آن باشد.

سلولهای خورشیدی هیبریدی

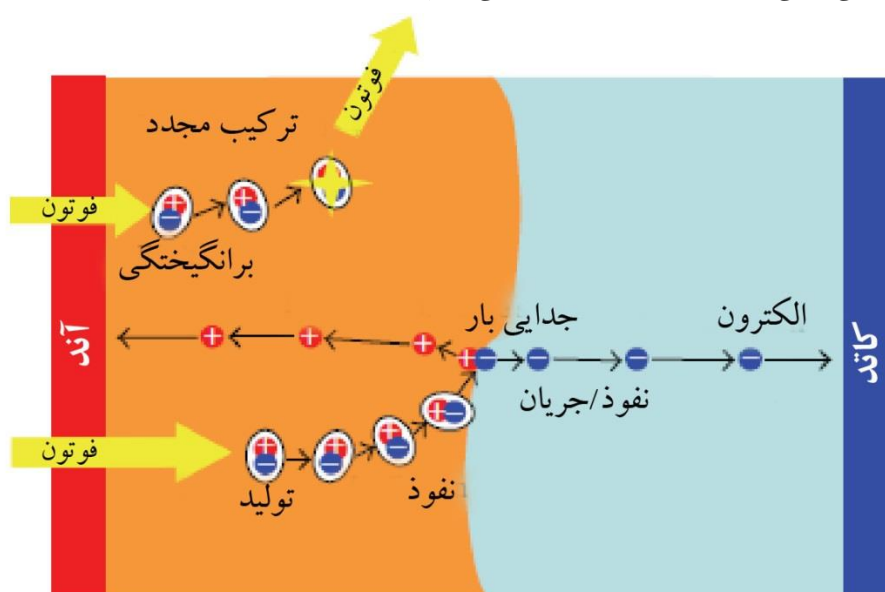
یک سلول خورشیدی هیبریدی شامل ادغام دو ماده نیمه رسانای آلی و معدنی است. در واقع ادغامی از خواص منحصر به فرد نیمه رساناهای معدنی با خواص فیلم ساختی پلیمرهای مزدوج می باشد که شامل مواد آلی یا پلیمرهای مزدوج که نور را جذب و به عنوان الکترون دهنده و انتقال دهنده حفره عمل میکنند و مواد معدنی که در این نوع سلولها به عنوان الکترون گیرنده و انتقال دهنده الکترون ها استفاده می شوند. راهکار موثر برای ساخت سلولهای خورشیدی هیبریدی استفاده از مخلوط هایی از نانو ذره ها با پلیمرهای نیمه رسانا به صورت اتصالات ناهمگن توده ای است.

نحوه عملکرد سلول های خورشیدی پلیمری

فرایند تبدیل نور به الکتریسیته بوسیله سلول خورشیدی آلی به طور شماتیک به صورت مراحل زیر توصیف می شود:

- ۱- جذب فوتون (Photon) که منجر به یک حالت نور تحریکی می شود ۲- تولید یک جفت حفره - الکترون (اکسایتون)
- ۳- جدایی بار با نفوذ اکسایتون به ناحیه هایی که در آنجا تفکیک می شود ۴- انتقال بار از درون نیمه هادی به الکترودهای مربوطه (شکل بعد)

به دلیل گاف انرژی بالا در مواد آلی فقط بخش کوچکی از نور خورشیدی تابش شده جذب می شود. طول نفوذ اکسایتون باید از نظر بزرگی هم اندازه با طول جدایی فاز دهنده - گیرنده باشد. در غیر این صورت تلاشی شدن اکسایتونها از طریق مسیرهای تابشی یا غیر تابشی قبل از رسیدن به سطح مشترک اتفاق می افتد. طول نفوذ اکسایتونها در نیمه رساناهای آلی و پلیمرها معمولاً حدود ۱۰ تا ۲۰ نانومتر است. مخلوط کردن پلیمرهای مزدوج با الکترون گیرنده هایی مانند فولرن ها یک روش خیلی کارا جهت شکافت اکسیتون های نور تحریکی به حاملهای بار آزاد است. مطالعات نور فیزیکی نشان داده است که انتقال بار نور تحریکی در چنین مخلوطهایی خیلی سریعتر از فرایندهای آسایشی رقیب خواهد بود.

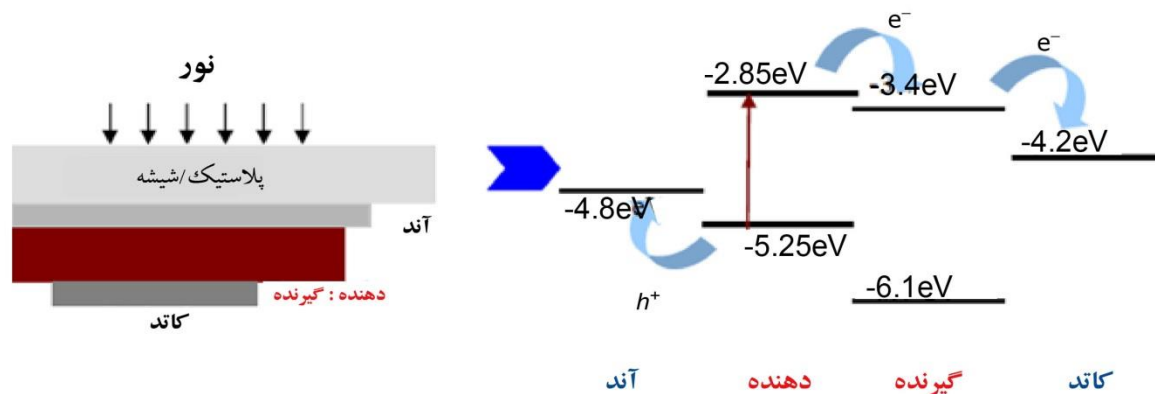


دهنده

گیرنده

مکانیسم کار، برای سلول خورشیدی پلیمری با اتصالات نامتقارن دهنده - گیرنده.





مکانیسم انتقال الکترون و حفره

### نتیجه گیری

از بین انواع متفاوت سلول های خورشیدی، سلول های خورشیدی آلی به دلیل مزایایی هم چون انعطاف پذیری، ارزان بودن و... توجه زیادی را به خود جلب کرده اند. از مهم ترین اجزا سلول های خورشیدی آلی مواد دهنده و گیرنده آن است که از مهم ترین مواد دهنده می توان به پلیمرهای هادی چون (MEH-PPV) و از مواد گیرنده به مشتقات فولرن اشاره کرد. از بین روش های متفاوت اتصالات در سلول های خورشیدی روش اتصالات ناهمگن توده ای (Bulk Heterojunction) به دلیل افزایش سطح تماس گیرنده و دهنده و راحت تر شدن انتقال الکترون بهترین است. تلاشهایی که اخیراً انجام شده برای تهیه گیرنده های الکترونی است که تحرک الکترونی بالایی دارند و بتوانند بجای مشتقات فولرن که گران قیمت هستند، استفاده شوند.

## ۷-۶ نانو حسگرها

### ۶-۷-۱ نانو حسگر

نانو حسگر وسیله ای است بسیار ظریف و در عین حال دقیق و حساس که قادر به شناسایی و ارائه پاسخ به محرک های فیزیکی است. نانو حسگرها کاربردهای متعددی در علوم مختلف از جمله محیط زیست یافته اند. گستره عملکرد این حسگرها در ابعاد نانومتر است، به همین دلیل از دقت و واکنش پذیری بسیار بالایی برخوردارند؛ به طوری که حتی نسبت به حضور چند اتم از یک گاز هم عکس العمل نشان می دهند. از نانولوله ها، نانوذرات فلزی و نانو ذرات مغناطیسی بیشتر برای ساخت حسگر استفاده می شود. نانو حسگرها و حسگرهای توانمند شده با فناوری نانو کاربردهای مختلفی در صنایع گوناگون مانند حمل و نقل، ارتباطات، ساخت و ساز و تسهیلات رفاهی، پزشکی، سلامتی، و دفاعی دارند.

#### مقدمه

حسگرها ابزارهایی هستند که تحت شرایط خاص، از خود واکنش های پیش بینی شده و مورد انتظار نشان می دهند. شاید دماسنج را بتوان جزء اولین حسگرهای که بشر ساخت به حساب آورد. با توجه به وجود آمدن وسایل الکترونیکی و تحولات عظیمی که در چند دهه اخیر و در خلال قرن بیستم به وقوع پیوسته است، امروزه نیاز به ساخت حسگرهای دقیق تر، کوچک تر و با قابلیت های بیشتر احساس می شود.

اندازه گیری دقیق پارامترها در مقیاس بسیار ریز (نانو)، از قبیل تغییرات فیزیکی یا حضور گونه های شیمیایی مستلزم استفاده از حسگرهایی در مقیاس نانو است. نانو حسگرهای از عناصر حسگری در مقیاس نانو استفاده می کنند که حساسیت این نوع از نانو مواد به حد کافی بالا می باشند. همچنین موادی که از نانو حسگرها ساخته می شوند بایستی دوام و استحکام بالا و خواص الکتریکی خوبی داشته باشند. با پیشرفت علم در دنیا و پیدایش تجهیزات الکترونیکی و تحولات عظیمی که در چند دهه ی اخیر و در خلال قرن بیستم به وقوع پیوست، نیاز به ساخت حسگرهای دقیق تر، کوچکتر و دارای قابلیت های بیشتر احساس شد.

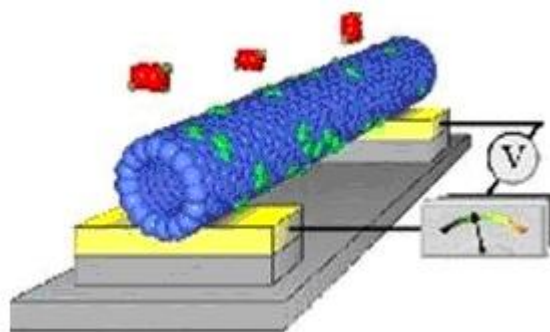
حسگرهایی که امروزه مورد استفاده قرار می گیرند، دارای حساسیت بالایی هستند به طوری که به مقادیر ناچیزی از هر گاز، گرما یا تشعشع حساسند. بالا بردن درجه حساسیت، بهره و دقت این حسگرها نیاز به کشف مواد و ابزارهای جدید دارد. با آغاز عصر نانو فناوری، حسگرها نیز تغییرات شگرفی داشته اند. یکی از نامزدهای ساخت حسگرها، نانو لوله ها می باشد. علاوه بر نانو لوله های از نانو ذرات فلزی و نانوذرات مغناطیسی نیز استفاده می شود. تحقیقات نشان می دهد که نانو لوله ها به نوع گازی که جذب آن ها می شود حساس می باشند؛ همچنین میدان الکتریکی خارجی، قدرت تغییر دادن ساختارهای گروهی از نانو لوله ها را دارد؛ و نیز معلوم شده است که نانو لوله های کربنی به تغییر شکل مکانیکی از قبیل کشش حساس هستند. گاف انرژی نانو لوله های کربنی به طور چشمگیری در پاسخ به این تغییر شکل ها می تواند تغییر کند. همچنین می توان با استفاده از مواد واسط، مانند پلیمرها، نانو لوله های کربنی را برای ساخت زیست حسگرها نیز توسعه داد. تحقیق در زمینه کاربرد نانو لوله ها در حسگرها در حال توسعه و پیشرفت است و مطمئناً در آینده ای نه چندان دور شاهد بکارگیری آن ها در انواع مختلف حسگرها (مکانیکی، شیمیایی، تشعشی، حرارتی و ..) خواهیم بود.

روش های تهیه نانوحسگر: در حال حاضر چند راه برای تولید نانوحسگرها وجود دارد. از این دست لیتوگرافی به عنوان شیوه ای بالا به پایین در اکثر مدارهای مجتمع به کار می رود. این روش شامل شروع از یک بلوک بزرگتر از برخی مواد و کنده کاری کردن و ایجاد فرم مورد نظر است.

راه دیگر برای تولید نانوحسگر روش های از پایین به بالاست که شامل سامان یافتن (Montage) حسگر از اجزای کوچکتر، به احتمال زیاد اتم ها و مولکول ها است. این امر شامل حرکت اتم های یک ماده خاص به موقعیت خاص است که توسط بررسی های آزمایشگاهی با استفاده از ابزارهایی مانند میکروسکوپ اتمی بدست می آید.

راه سوم شامل استفاده از نانو ساختارهای خاص است که بتوان به عنوان حسگر استفاده کرد. یکی از مواد مورد استفاده در ساخت حسگرها، نانو لوله ها خواهند بود. با نانو لوله ها می توان، هم حسگر شیمیایی و هم حسگر مکانیکی ساخت. به خاطر کوچک و نانومتری بودن ابعاد این حسگرها، دقت و واکنش آن ها بسیار زیاد خواهد بود، به گونه ای که حتی به چند اتم از یک گاز نیز واکنش نشان خواهند داد.

جهت ساخت حسگر گاز با پایه ی نانو لوله ی کربنی می توان نانو لوله ها را روی زیر پایه رشد داد یا با استفاده از نانو لوله های آماده و بکار گیری روش هایی مانند اعمال جریان الکتریکی آنها را روی زیر پایه قرار داد. در سال ۲۰۰۲، ویکتور و همکارانش سه نوع الکتروود میکرونی با شکل های مختلف، توسط فرآیندهای متفاوت روی زیر پایه شیشه ای ساختند و با اعمال جریان سعی کردند نانو لوله های کربنی را بین الکتروودها بنشانند. از آنجا که چسبندگی طلا به شیشه کم است از نیکل برای زیرطلا استفاده شد. مقدار ۱۰ میلی گرم نانو لوله های کربن چند دیواره در ۵۰۰ میلی لیتر اتانول پخش شده و ۱۰ میکرولیتر با روش تعلیق به روی شیشه منتقل می گردد. در اثر اعمال جریان AC با فرکانس ۱ مگاهرتز، اتانول در ۲۰ ثانیه تبخیر می شود. نانو لوله های کربن چند دیواره بین دو الکتروود قرار گرفته و مقاومت ۶،۱۲ کیلو اهم را نشان دادند (شکل زیر).



استفاده از نانو لوله ها در تولید نانوحسگرها

قرار گرفتن نانو لوله های کربنی چند جداره بین الکترودهای طلا تشکیل اتصال به فاصله ی بین دو الکتروود بستگی دارد. طبق مشاهدات، در فاصله ی بیشتر از ۲۵ میکرومتر با فرکانس بین ۱۰۰ هرتز تا ۱ مگاهرتز هیچ اتصالی تشکیل نمی شود. برای فاصله ی بین ۱۰ تا ۱۵ میکرومتر، اتصال نانو لوله های کربن چند دیواره در همین محدوده ی فرکانس ایجاد شده است. مقاومت های حاصل نیز ۱۵۸، ۶۰ و ۷۸ کیلو اهم می باشند. شکل الکترودها نیز در تشکیل اتصال مؤثر است. حالت مربعی ایده آل است زیرا فاصله ی بین الکترودها در سرتاسر آن ثابت بوده و میدان الکتریکی یکنواختی اعمال می شود.

### انواع نانو حسگرها

نانوحسگرها انواع مختلفی دارند که شامل حسگرهای شیمیایی و سنتزی می باشد.

### حسگرهای شیمیایی

این حسگرها می توانند دردمای اتاق غلظت های بسیار کوچکی از مولکولهای گازی را با حساسیت بسیار بالا آشکارسازی کنند. حسگرهای شیمیایی گازی برای مثال شامل مجموعه ای از نانولوله های تک دیواره هستند و می توانند مواد شیمیایی مانند دی اکسید نیتروژن و آمونیاک را آشکارکنند. هدایت الکتریکی یک نانولوله نیمه هادی تک دیواره که در مجاورت ۲۰۰ ppm از دی اکسید نیتروژن قرار داده می شود، می تواند در مدت چند ثانیه تا سه برابر افزایش یابد و به ازای اضافه کردن فقط ۲٪ آمونیاک هدایت دو برابر خواهد شد. حسگرهای تهیه شده از نانولوله های تک دیواره دارای حساسیت بالایی بوده و دردمای اتاق هم زمان واکنش سریعی دارند. این خصوصیات نتایج مهمی در کاربردهای تشخیصی دارند. در مقاله ای دیگر به تفصیل در خصوص حسگرهای شیمیایی بحث خواهد شد.

### حسگرهای سنتزی

این نانوحسگرها از طریق اتصال ذرات خاص به انتهای نانولوله های کربنی و محاسبه فرکانس ارتعاشی در حضور یا بدون حضور ذرات تهیه می شوند. این نانوحسگرها اغلب برای شناسایی و کنترل واکنش های شیمیایی توسط ذرات نانو استفاده میشوند.

کاربرد نانوحسگرها: در زیر مثال هایی از کاربرد نانوحسگرها جهت آشنایی بیشتر آورده شده است:

### حسگرها با استفاده از نانوسیم های نیمه هادی برای تعیین عناصر

این حسگرها قادر به تعیین یک گستره وسیع از بخارهای شیمیایی هستند. وقتی که پیوند مولکولی بین گاز مورد تجزیه و نانوسیم های ساخته شده از مواد نیمه رسانا برای مثال اکسید روی (ZnO) ایجاد می شود، هدایت سیم تغییر می کند. مقدار تغییر هدایت نانو سیم به میزان اتصال مولکول به سطح نانوسیم بستگی دارد. برای مثال، گاز دی اکسید نیتروژن هدایت نانو سیم را کاهش می دهد و منواکسید کربن هدایت را افزایش می دهد.

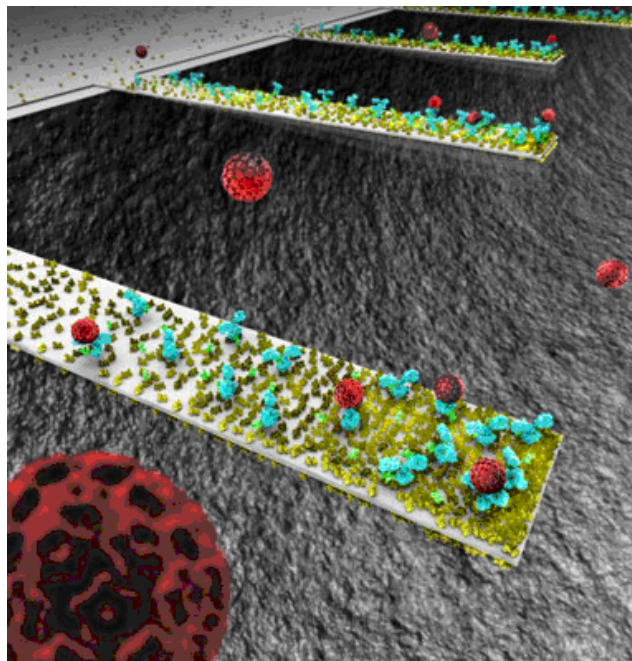
### نانولوله های کربنی و نانوسیم ها برای شناسایی باکتری و ویروس

این مواد اغلب می توانند برای شناسایی باکتری یا ویروس استفاده شوند. ابتدا نانولوله کربنی با اتصالات آنتی بادی (Antibody) عامل دار می شود. وقتی که باکتری یا ویروس با آنتی بادی پیوند برقرار می کند هدایت نانولوله تغییر میابد. در روش دیگر نانولوله به فلز متصل می شود و یک ولتاژ از آن عبور می کند. وقتی یک باکتری یا ویروس با نانولوله پیوند برقرار می کند، جریان تغییر می یابد و یک سیگنال تولید می شود. دانشمندان معتقدند که این روش، یک روش سریع برای تشخیص باکتری می باشد.

### نانوحسگرهای مولکولی مکانیکی

این وسیله جهت توسعه حسگرهایی که قادر به تعیین یک مولکول هستند استفاده می-شوند. در این حسگرها وقتی که مولکول مورد تجزیه بر نوسانگر کانتیور قرار می گیرد، در فرکانس رزونانسی کانتیلور تغییر ایجاد می شود. پوشش دادن کانتیور

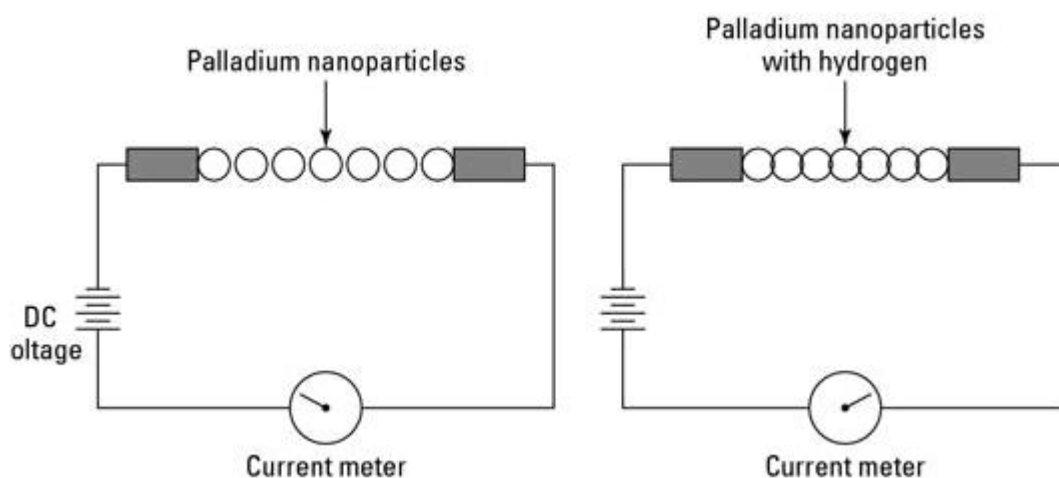
با مولکول‌های پذیرنده‌ای مانند آنتی بادی‌ها (که می‌توانند به صورت اختصاصی با باکتری، ویروس یا برخی زیست‌مولکول‌ها پیوند برقرار کنند)، کارآیی سامانه را افزایش می‌دهد (شکل زیر). جهت مطالعه بیشتر این مبحث می‌توانید به مقالات "حسگرهای زیستی نانومکانیکی" مراجعه فرمایید.



نانوحسگر مکانیکی شامل آرایه‌ای از کانتیلیورها برای شناسایی مولکولی

در شکل بعد نیز مثالی از نانوحسگر برای شناسایی مولکول هیدروژن ارائه شده است. در حضور گاز هیدروژن تغییر ولتاژ

مشاهده می‌شود.



نانوحسگر پالادیم برای شناسایی مولکول هیدروژن

کاربرد نانوحسگرها در پارچه‌های هوشمند

نانو لوله‌های کربنی جهت تهیه حسگرها در پارچه‌ها استفاده می‌شوند. از آنجا که ماهیت نانولوله‌ها توخالی می‌باشد، تحت فشار خارجی قطر نانولوله‌ها تغییر می‌کند. با سنجش این فشار شعاعی، فشار وارد شده بر روی نانو لوله‌ها قابل اندازه‌گیری است. همچنین از نانولوله‌های کربنی جهت ساخت حسگر حرارتی جهت استفاده در پارچه‌های هوشمند استفاده شده است. با تغییرات دمایی قطر و طول لوله تغییر می‌کند. همچنین ضریب انبساط حرارتی نانو لوله‌های کربنی تک دیواره در جهت محوری و شعاعی متفاوت هستند و وابسته به دما می‌باشد.

استفاده در کشاورزی: با استفاده از این حسگرها شناسایی مقادیر بسیار کم آلودگی شیمیایی یا ویروس و باکتری در سامانه‌های کشاورزی و غذایی ممکن است. تحقیقات در زمینه‌ی نانو ابزارها جزء پژوهشهای علمی به روز دنیاست.

استفاده در پزشکی: معروف ترین مثال از نانوحسگرها که در پزشکی استفاده می شود کادمیم سلنید (CdSe) می باشد. این ترکیب برای تشخیص تومورهای سرطانی با استفاده از ویژگی های فلورسانس عمل می کند. همچنین از میان این حسگرها می توان به حسگر برپایه نانوسیم ها اشاره کرد که آسیب های ناشی از تشعشع را در فضاوردان تشخیص می دهد. این نانوحسگرها در سلول های خونی قرار داده می شوند.

نانو لوله های کربنی به عنوان حسگر گاز

برای تشخیص گازهای شیمیایی ابتدا نانولوله کربنی را با پیوند دادن به یک فلز برای مثال طلا عامل دار می کنند. ملکول گاز با با فلز پیوند برقرار کرده و این باعث تغییر در هدایت نانولوله کربنی می گردد. این نوع از حسگرها به صورت تجاری قابل دسترس می باشند.

نانوحسگرهای زیستی

نانوحسگرهای زیستی معمولاً الکترودهای بسیار کوچکی در اندازه نانومتری و ابعاد سلولی هستند که از طریق تثبیت آنزیم های خاصی روی سطح آنها، نسبت به تشخیص گونه های شیمیایی یا زیستی مورد نظر در سلول ها حساس شده اند. از این حسگرها برای آشکارسازی و تعیین مقدار گونه ها در سیستم های زیستی استفاده می شود. این تکنیک، روش بسیار مفیدی در تشخیص عبور بعضی ملکول ها از دیواره یا غشای سلولی است.

نانو حسگرها در تصفیه آب و پساب

از آنجایی که بسیاری از خواصی که انتظار می رود توسط حسگرها اندازه گیری شود در سطح مولکولی یا اتمی هستند، از نانوتکنولوژی در کاربردهای حسگری یا شناسایی استفاده زیادی می شود.

حسگرهایی که در ابعاد نانومتری ساخته شده اند از حساسیت فوق العاده ای برخوردارند و معمولاً عملکرد انتخابی دارند می باشند. بنابراین تأثیر نانو تکنولوژی بر حسگرها فوق العاده عمیق و گسترده است.

به طور کلی به منظور کنترل بوی ناخوشایند، لازم است تا اندازه گیری هایی مبنی بر میزان بوی منتشر شده انجام شود. ترکیبات بسیاری در بوهای ناشی از تصفیه پساب شناسایی شده اند. به طور نمونه این ترکیبات عبارتند از: ترکیبات کاهش یافته گوگرد یا نیتروژن، اسیدهای آلی، آلدئیدها یا کتون ها.

در سال های اخیر حسگرهای تجاری تحت مجموعه ای که بینی (Nose) الکترونیکی نامیده می شوند ارائه شده است. از این حسگرها برای شناسایی میکروارگانیزم ها و فلزات سنگین در آب آشامیدنی (مانند کادمیوم، سرب و روی) استفاده می شود. همچنین به منظور شناسایی و تعیین مشخصات بوهای ناشی از مخلوط بخار جمع شده در بالای یک جامد یا مایع موجود در یک محفظه در بسته نیز چنین تجهیزاتی تولید شده اند. این حسگرها روش سریع تر و نسبتاً ساده ای را برای پیگیری (Monitoring) تغییرات در کیفیت آب و فاضلاب صنعتی فراهم می آورند.

## ۶-۷-۲ حسگرهای شیمیایی

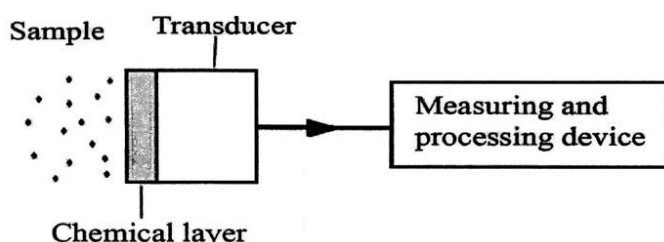
حسگرهای شیمیایی از مورد علاقه ترین شاخه هادر شیمی تجزیه مدرن می باشند. این موضوع را می توان از روی حجم مطالعات انجام گرفته و همچنین تنوع روشهای به کار گرفته شده در این زمینه، نتیجه گرفت. این امر خصوصاً به خاطر مطالبات و نیازهای جدیدی است که در تشخیص های طبی، تجزیه های محیطی، تجزیه مواد غذایی و نظارت بر تولید برخی فرآورده ها به وجود آمده است. قسمت اصلی یک حسگر شیمیایی یا زیستی، عنصر حسگر آن می باشد. عنصر حسگر در تماس با یک آشکارساز است. عنصر حسگر مسئول شناسایی و پیوند شدن با آنالیت هدف (گونه مورد نظر) در یک نمونه پیچیده است. سپس آشکارساز، سیگنال های شیمیایی که در نتیجه پیوند شدن عنصر حسگر با آنالیت تولید شده اند را به یک سیگنال خروجی قابل اندازه گیری تبدیل می کند.



حسگر شیمیایی یک دریافتگر حسی است که محرک‌های شیمیایی خاصی را در محیط تشخیص می‌دهد. استفاده از حسگرهای شیمیایی یکی از پیشرفته‌ترین روش‌ها در شیمی تجزیه محسوب می‌شود که اندازه‌گیری کمی گونه‌های مختلف را به صورت آنی ممکن می‌سازد. فن آوری الکترونیکی و نوری موجود، این ابزارها را گسترده‌تر کرده است. در طراحی یک حسگر دانشمندان علوم مختلف مانند بیوشیمی، بیولوژی، الکترونیک، شاخه‌های مختلف شیمی و فیزیک حضور دارند. قسمت اصلی یک حسگر شیمیایی یا زیستی عنصر حسگر آن می‌باشد. عنصر حسگر در تماس با یک آشکارساز است. این عنصر مسئول شناسایی و پیوند شدن با گونه‌ی مورد نظر در یک نمونه‌ی پیچیده است. سپس آشکارساز، سیگنال‌های شیمیایی را که در نتیجه‌ی پیوند شدن عنصر حسگر با گونه‌ی مورد نظر تولید شده را به یک سیگنال خروجی قابل اندازه‌گیری تبدیل می‌کند. حسگرهای زیستی بر اجزای بیولوژیکی نظیر آنتی‌بادی‌ها تکیه دارند. آنزیمها، گیرنده‌ها یا کل سلولها می‌توانند به عنوان عنصر حسگر مورد استفاده قرار گیرند.

#### حسگرهای شیمیایی

حسگرهای شیمیایی شامل لایه حس کننده‌ای هستند که در اثر برهمکنش گونه شیمیایی (آنالیت) با این لایه، سیگنال الکتریکی ایجاد می‌شود. سپس این سیگنال تقویت و پردازش می‌شود. بنابراین عمل حسگرهای شیمیایی شامل دو مرحله اصلی است که عبارتند از: تشخیص و تقویت. به طور کلی وسیله‌ای که انجام این فرایند را بر عهده دارد، حسگر شیمیایی نامیده می‌شود. این وسیله اطلاعات مربوط به ترکیب شیمیایی محیط عمل خود را جمع‌آوری و به صورت سیگنال نوری یا الکتریکی به پردازشگر منتقل می‌کند. شکل زیر مکانیزم عمل یک حسگر شیمیایی را نشان می‌دهد. یک مثال عینی از این حسگرها در طبیعت، بینی انسان است که در آن با برخورد ملکول‌های مواد به سلول‌های عصبی، سیگنال عصبی تولید و سپس تقویت شده و به مغز ارسال می‌شود.



شمایی از یک حسگر شیمیایی

به طور ایده آل یک حسگر شیمیایی مستقیماً در تماس با نمونه قرار می‌گیرد و نتایج مناسب را در زمان کم، دقت (Precision) و گزینش پذیری (Selectivity) بالا ارائه می‌کند. معمولاً حس می‌شود تا یک حسگر نیازی به نمونه‌برداری (Sampling)، رقیق سازی (Dilution)، افزایش واکنشگر (Reagent) و غیره نداشته باشد. سادگی استفاده از این حسگرها سبب شده است تا در زمینه‌های گوناگون از آن‌ها استفاده شود. در شیمی بالینی، کنترل عوامل بیماری‌هایی نظیر دیابت، تشخیص و ردیابی گازهای خاص مانند اکسیژن و منوکسید کربن و غیره کاربرد دارند. همچنین از حسگرها برای تعیین میزان آلوده کننده‌های محیط زیست، کنترل و فرایند صنایع غذایی نیز استفاده می‌شود.

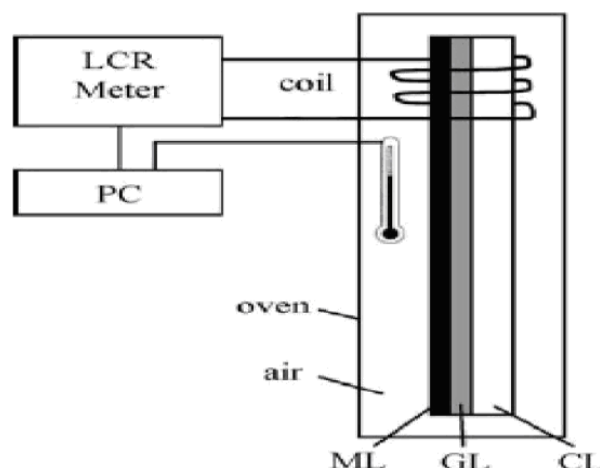
از ویژگی‌های مهم حسگرهای شیمیایی، امکان ساخت آن‌ها در اندازه‌های بسیار کوچک است. این کوچک شدن امکان اندازه‌گیری گونه‌های مختلف را حتی در سلول‌های بدن موجودات زنده فراهم می‌کند.

#### انواع حسگرهای شیمیایی

حسگرهای شیمیایی را براساس مبدل به کار رفته برای تبدیل تغییر شیمیایی به یک سیگنال قابل پردازش، به چهار دسته تقسیم بندی می‌کنند: حسگرهای گرمایی، حسگرهای جرمی، حسگرهای الکتروشیمیایی (پتانسیومتری، آمپرومتری، هدایت - سنجی) و حسگرهای نوری.

## حسگرهای گرمایی

گرما از ویژگی های عمومی واکنش های شیمیایی است. بر این اساس، یک فاکتور فیزیکی مناسب برای حسگری، تشخیص و اندازه گیری تغییرات دمای ایجاد شده در حین انجام یک واکنش است که متناسب با تغییرات غلظت آنالیت می باشد. برای این کار فقط مقدار جزئی از محلول، برای کنترل دما نیاز است. واکنش های آنزیمی از جمله واکنش هایی هستند که می توان به عنوان واکنش های شیمیایی انتخابی برای تولید گرما به کار برد. به همین دلیل در اکثر حسگرهای گرمایی از آنزیم ها برای عمل حسگری استفاده شده است. ترانزیستورهای آنزیمی به دسته ای از این نوع حسگرها گفته می شود که در آنها برای گرماسنجی از سیستم های میان جریانی استفاده شده است. در این سیستم ها واکنش آنزیمی در یک ستون حاوی واکنشگر آنزیمی اتفاق می افتد و گرمای خروجی در پایان ستون و در محل خروج جریان نمونه و محلول اندازه گیری می شود. در ساخت حسگرهای گرمایی از دو نوع ردیاب گرمایی استفاده می شود. از بین این ردیاب ها، ترمیستور (Thermistor) معمولترین آنها است که به علت قیمت ارزان، در دسترس بودن، پایداری و حساسیت بالا کاربرد بیشتری دارد. پیروالکتریک ها (Pyroelectric) نوع دیگر مبدل های بکار رفته در حسگرهای گرمایی هستند که حساسیت بسیار بالایی برای حسگری گرمایی دارند. با استفاده از آنها می توان گرمای جذب شده توسط لایه گاز را ردیابی کرد. نوع دیگر حسگرهای گرمایی ریزحسگرهای زیستی ساخته شده از تراشه سیلیکونی هستند که حساسیت بیشتری نسبت به حسگرهای ترمیستور معمولی دارند. از جمله کاربردهای حسگرهای گرمایی می توان موارد زیر را نام برد: تعیین کلسترول، اندازه گیری خواص کاتالیزوری سل های تثبیت شده، کنترل فرایندهای زیستی، اندازه گیری آب در مواد غذایی. شکل زیر یک حسگر گرمایی را نشان می دهد.



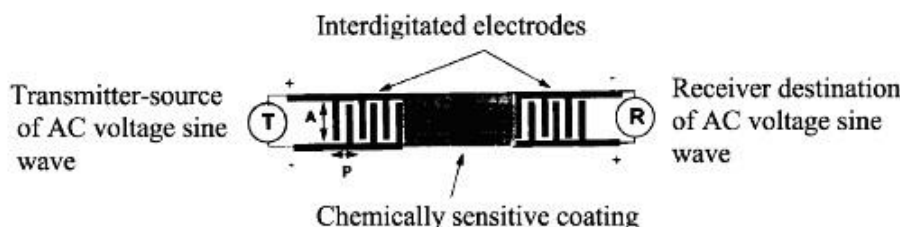
یک حسگر گرمایی با لایه دو گانه، ML، لایه تغییر شکل دهنده مغناطیسی، GL و لایه چسب، CL

## حسگرهای جرمی

از اندازه گیری تغییر جرم نیز همانند اندازه گیری گرمای حاصل از یک واکنش، می توان به عنوان معیار مناسبی برای حسگرهای شیمیایی استفاده نمود. این ویژگی را می توان برای واکنش هایی استفاده کرد که به دلیل خروج یک واکنشگر کاتالیتی انتخابی، تغییری در جرم خالص ایجاد می شود. این حسگرها دارای دو ویژگی مهم هستند، اول این که از آنها می توان در فاز مایع استفاده کرد و دوم این که به دلیل کاربرد در فاز گازی و انتخابگری در این فاز، برای کاربردهای ایمنی سنجی استفاده میشوند.

دو نوع عمده از حسگرهای جرمی وجود دارند که در نوع اول از نوسانگرهای توده ای پیزوالکتریک (Piezoelectric) و در نوع دوم از امواج آکوستیک سطحی (Surface Acoustic Waves) استفاده می شود. به طور کلی در ساخت نوسانگر می توان از کوآرتز و پلی وینیل فلوریدین استفاده کرد. کوآرتز متداول ترین ماده ای است که برای نوسانگرهای توده ای مثل ریزترازوی کریستال (Crystal Microbalance) بکار می رود. کوآرتز دارای بلورهای نامتجانسی است که فاقد مرکز تقارن

هستند و هنگامی که تحت تاثیر یک میدان الکتریکی قرار می گیرند از نظر مکانیکی تغییر شکل می دهند. در نتیجه با استفاده از یک پتانسیل الکتریکی نوسان کننده، بلور به طور مکانیکی مرتعش می شود. هر بلور دارای یک فرکانس ارتعاشی رزونانس است که می تواند تحت تأثیر محیط خود تنظیم شود. فرکانس معمولی این ارتعاش در حدود ۱۰ MHz می باشد. در عمل فرکانس ارتعاش یک بلور پیزوالکتریک متناسب با جرم بلور و سایر مواردی است که سطح بلور را می پوشانند. علاوه بر بلورهای کوارتز از مواد دیگری مثل پلی وینیل فلوریدین به صورت آرایه مجتمع نیز استفاده می شود. شمایی از یک حسگر جرمی در شکل زیر دیده می شود.



نمونه ای از یک حسگر جرمی نوع SAW

حسگرهای الکتروشیمیایی: قدیمی ترین و بزرگترین گروه حسگرهای شیمیایی، حسگرهای الکتروشیمیایی هستند. پاسخ ایجاد شده در این حسگرها، از برهمکنش بین شیمی و الکتروسیسته ناشی می شود. امروزه تعداد زیادی از این حسگرها به صورت تجاری ساخته و در بازار موجود می باشند و تعداد زیادی هم در مراحل توسعه هستند.

حسگرهای الکتروشیمیایی را به سه دسته تقسیم می کنند :

حسگرهای پتانسیومتری (اندازه گیری ولتاژ سل)، حسگرهای آمپرومتری (اندازه گیری جریان سل)، حسگرهای هدایت سنجی (اندازه گیری هدایت).

حسگرهای نوری شیمیایی: حسگرهای نوری شیمیایی از جمله جوان ترین حسگرهای شیمیایی هستند. دلایل متعددی برای توجه زیاد به این حسگرها وجود دارد:

وسایل نوری لازم جهت استفاده در این حسگرها قبلاً توسعه یافته اند و به راحتی قابل استفاده در حسگرهای شیمیایی می باشند. کاربرد زیادی برای کنترل فرایندها از راه دور دارند که کاربرد آنها را ایمن تر می کند. می توان آنها را در اندازه های کوچک ساخت و حتی در نوک یک فیبر نوری قرار داد.

حسگرهای نوری شیمیایی مانند حسگرهای الکتروشیمیایی از دانش وسیع طیف سنجی (Spectroscopy) استفاده می کنند که به راحتی قابل تبدیل برای حسگرهای راه دور هستند. از حسگرهای نوری به صورت های مختلف نظیر اندازه گیری جذب، فلورسانس و لومینسانس در گستره وسیعی از طول موج ها استفاده می شود.

حسگرهای نوری شیمیایی براساس کاربرد به دسته های متعدد تقسیم بندی می شوند، مانند: حسگرهای نوری ایمن شیمیایی (Immunosensor)، حسگرهای pH، حسگرهای نوری گازی، حسگرهای رطوبتی، حسگرهای نوری یونی، حسگرهای مورد استفاده در شیمی نفت.

مواد مورد استفاده در ساخت حسگرها

مواد مورد استفاده در ساخت حسگرها را می توان به دو دسته کلاسیک و پلیمر تقسیم بندی کرد.

مواد کلاسیک

اساس کار حسگرهای حالت جامد (Solid State) پاسخ الکتریکی به محیط شیمیایی است. به عنوان مثال خواص الکتریکی با حضور فاز مایع یا گاز تغییر می کند. این تغییرات برای تشخیص گونه های شیمیایی به کار می رود. اگرچه حسگرهای شیمیایی سیلیکونی مثل (Field Effect Transistor- FET) توسعه یافته اند، اما قیمت و تکنولوژی مورد نیاز

برای ساخت آنها و نیز مشکلاتی نظیر تکرارپذیری، پایداری، حساسیت و انتخابگری، باعث شده است تا کاربرد آنها همچنان محدود باشد. حسگرهای نیمه رسانای اکسید فلزی مانند پودرهای فشرده و فیلم های نازک  $\text{SnO}_2$  اثر فعالسازی کاتالیستی نیز دارند. جدول زیر فهرستی از مواد مورد استفاده در انواع حسگرها را نشان می دهد.

فهرستی از مواد مورد استفاده در انواع حسگرها

| نوع حسگر                              | مواد                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | آنالیت                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| حسگرهای حالت جامد براساس نیمه رساناها | Si, Ga, As                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | $\text{H}^+$ , $\text{O}_2$ , $\text{CO}_2$ , $\text{H}_2\text{S}$ , Propane etc.                                                                                                                                                                                                                             |
| حسگرهای نیمه رسانای اکسید فلزی        | $\text{SnO}_2$ , $\text{ZnO}$ , $\text{TiO}_2$ , $\text{CoO}$ , $\text{NiO}$ , $\text{WO}_3$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | $\text{H}_2$ , $\text{CO}$ , $\text{O}_2$ , $\text{H}_2\text{S}$ , $\text{AsH}_3$ , $\text{NO}_2$ , $\text{N}_2\text{H}_4$ , $\text{NH}_3$ , $\text{CH}_4$ , Alcohol                                                                                                                                          |
| حسگرهای الکترولیت جامد                | $\text{Y}_2\text{O}_3$ stabilized $\text{ZrO}_2$<br>$\text{LaF}_3$<br>$\text{Ba}(\text{NO}_3)_2\text{-AgCl}$ , $(\text{AlPcF})_n$<br>$\text{ZrO}_2\text{-Y}_2\text{O}_3$<br>$\text{Na}_2\text{SO}_4\text{-Y}_2(\text{SO}_4)_3\text{-SiO}_2$<br>$\text{ZrO}_2\text{-Y}_2\text{O}_3$<br>Antimonic acid, HUP(hydrogen_ uranylphosphate), $\text{Zr}(\text{HPO}_4)_2\text{-nH}_2\text{O}$ , PVA/ $\text{H}_3\text{PO}_4$ , Nafion<br>$\text{Zr}(\text{HPO}_4)_2\text{-nH}_2\text{O}$ , Nafion<br>$\text{SrCe}_{0.95}\text{Yb}_{0.05}\text{O}_3$ | $\text{O}_2$ in exhaust gases of automobiles, boilers etc.<br>$\text{F}^-$ , $\text{O}_2$ , $\text{CO}_2$ , $\text{SO}_2$ , $\text{NO}$ , $\text{NO}_2$<br>$\text{NO}_2$<br>Dissolved oxygen in molten metals<br>$\text{SO}_2$<br>$\text{N}_2\text{O}$<br>$\text{H}_2$<br>$\text{CO}$<br>$\text{H}_2\text{O}$ |
| غشاءها                                | Ion-exchange membranes<br>Neutral-carrier membranes<br>Charged carrier membrane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Cations and anions<br>Cations and anions<br>Anions                                                                                                                                                                                                                                                            |
| نیمه رساناهای آلی                     | Polyphenyl acetylene<br>Phthalocyanine, Polypyrrole Polyamide, Polyimide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | $\text{CO}$ , $\text{CO}_2$ , $\text{CH}_4$ , $\text{H}_2\text{O}$ , $\text{NO}_x$ , $\text{NO}_2$<br>$\text{NH}_3$ , Chlorinated Hydrocarbons                                                                                                                                                                |

پلیمرها

مواد پلیمری در دهه گذشته به میزان بسیار وسیعی در زمینه تکنولوژی ساخت حسگرها به کار برده شده اند. این مواد

مزایای زیادی را برای کاربرد در ساخت حسگرها دارا می باشند که از آن جمله می توان به موارد زیر اشاره کرد:

پلیمرها را می توان بر روی انواع مختلفی از بسترها نشانده.

برخی از گونه های شیمیایی را می توان به صورت شیمیایی بر روی بسترهای پلیمری نشانده و میزان نشت واکنشگر را درون محلول نمونه کاهش داد.

تنوع پلیمرها از نظر ویژگی های ساختاری نظیر دارا بودن زنجیرهای جانبی و یا باردار بودن یا خنثی بودن ذرات و غیره که باعث ایجاد خصوصیات فیزیکی و شیمیایی مناسب برای حسگری می شود.

امکان انحلال و یا پراکندگی کاملاً یکنواخت شناساگر شیمیایی در بافت پلیمر مهیا می باشد.

پایداری مکانیکی پلیمرها امکان استفاده درازمدت از حسگر و ایجاد پایداری بالای آنرا سبب می شود. - ساختار پلیمر در برخی موارد باعث بهبود خواصی مانند انتخابگری و حساسیت می شود.

پلیمرها مواد نسبتاً ارزان قیمتی هستند و تکنیک های ساخت آنها ساده و راحت می باشد و به شرایط خاص و ویژه ای نیاز ندارد. در مواردی حتی در شرایط عادی آزمایشگاه، پلیمریزاسیون لازم برای ساخت یک لایه حسگر انجام می شود.

پلیمرها و مواد مناسب برای ساخت حسگرها باید تعدادی ویژگی خاص داشته باشند که عبارتند از:

- حالیت شناساگر در بافت پلیمر - طول عمر مناسب - عدم بلوری شدن یا مهاجرت و یا جهت گیری مجدد گونه ها -
- نداشتن اثر کهولت و استهلاک - پایداری در مقابل مواد شیمیایی مثل اسیدها، بازها و اکسند ها - شفافیت در مقابل نور -
- زیست سازگاری (سمی نبودن مواد)

نداشتن رنگ یا لومینسانس ذاتی (در کاربرد به عنوان زمینه)

در ساخت چنین حسگرهایی از یک بافت پلیمری استفاده می شود. یک ترکیب دارای خواص نوری به عنوان ماده حس کننده در داخل زمینه پلیمر (حسگر توده ای) و یا در روی سطح آن (حسگر سطحی) تثبیت می شود. لذا پلیمر تنها نقش نگه دارنده واکنش گر و یا یک بستر جامد را به عهده دارد. لازم به ذکر است که در این حسگرها، غشاء پلیمری به کار رفته علاوه بر نگه داشتن شناساگر در یک مکان مشخص و ثابت، نقش های دیگری نیز بر عهده دارد. خواص نفوذپذیری غشاء می تواند سبب دفع سایر گونه ها یا یون هایی شود که به عنوان مزاحم محسوب می شوند. به عنوان مثال از غشاءهای آب گریز به منظور دفع مواد غیرفرار در حسگرهایی که برای اندازه گیری غلظت گازها در آب به کار می روند، استفاده می شود.

نتیجه گیری: قسمت اصلی یک حسگر شیمیایی یا زیستی، عنصر حسگر آن می باشد. عنصر حسگر در تماس با یک آشکارساز است. عنصر حسگر مسئول شناسایی و پیوند شدن با آنالیت هدف (گونه مورد نظر) در یک نمونه پیچیده است. سپس آشکارساز، سیگنال های شیمیایی که در نتیجه پیوند شدن عنصر حسگر با آنالیت تولید شده اند، به یک سیگنال خروجی قابل اندازه گیری تبدیل می کند.

در طراحی یک حسگر دانشمندان علوم مختلف نظیر بیوشیمی، بیولوژی، الکترونیک، شاخه های مختلف شیمی (آلی، تجزیه، فیزیک و سطح) و شاخه های فیزیک (مکانیک، نور، ترمودینامیک) حضور دارند.

حسگرهای شیمیایی، نانوحسگرها و حسگرهای زیستی از مورد علاقه ترین شاخه های شیمی می باشند. این موضوع را می توان از روی حجم مطالعات انجام گرفته و همچنین تنوع روشهای بکارگرفته شده در این زمینه، نتیجه گرفت. این امر خصوصاً به خاطر مطالبات و نیازهای جدیدی است که در تشخیص های طبی، تجزیه های محیطی، تجزیه مواد غذایی و نظارت بر تولید برخی فرآورده ها به وجود آمده است. به عنوان نمونه حسگرها می توانند در تشخیص داروهای غیر مجاز، مواد سمی و عوامل جنگهای شیمیایی مورد استفاده قرار گیرند.



## ۶-۷-۳ نانو حسگرهای شیمیایی آلی

با پیشرفت علم در دنیا و پیدایش تجهیزات الکترونیکی و تحولات عظیمی که در چند دهه ی اخیر به وقوع پیوست، نیاز به ساخت حسگرهای دقیق تر، کوچکتر و با قابلیت های بیشتر احساس شد. امروزه از حسگرهایی با حساسیت بالا استفاده می شود به طوری که در برابر مقادیر ناچیزی از گاز، گرما و یا تشعشع حساس اند. بالا بردن درجه ی حساسیت، بهره و دقت این حسگرها به کشف مواد و ابزارهای جدید نیاز دارد. نانو حسگرها، حسگرهایی در ابعاد نانومتری هستند که به خاطر کوچکی و نانومتری بودن ابعادشان از دقت و واکنش پذیری بسیار بالایی برخوردارند به طوری که حتی نسبت به حضور چند اتم از یک گاز هم عکس العمل نشان می دهند. نانو حسگرها به طور ذاتی کوچک تر و حساس تر از سایر حسگرها می باشند.

مقدمه:

حسگرهای شیمیایی، نانو حسگرها و حسگرهای زیستی از مورد علاقه ترین موضوع های شیمی می باشند. این موضوع را می توان از روی حجم مطالعات انجام گرفته و همچنین تنوع روشها و تکنیکهای بکار گرفته شده در این زمینه، نتیجه گرفت. این امر خصوصاً به دلیل نیازهای جدیدی است که در تشخیص های طبی، تجزیه های محیطی، تجزیه مواد غذایی و نظارت بر تولید برخی فرآورده ها به وجود آمده است. به عنوان نمونه حسگرها می توانند در تشخیص داروهای غیر مجاز، مواد سمی و عوامل جنگهای شیمیایی مورد استفاده قرار گیرند. کنترل عملکرد داروها در بدن، دیگر جنبه کاربردی حسگرهای زیستی است که در سالهای اخیر مورد توجه فراوانی قرار گرفته است. در طراحی یک حسگر دانشمندان علوم مختلف نظیر بیوشیمی، زیست شناسی، الکترونیک، شاخه های مختلف شیمی (آلی، تجزیه، فیزیک و سطح) و شاخه های فیزیک (مکانیک، نور، ترمودینامیک) حضور دارند. قسمت اصلی یک حسگر شیمیایی یا زیستی، عنصر حسگر آن می باشد. عنصر حسگر در تماس با یک آشکارساز است. عنصر حسگر مسئول شناسایی و پیوند شدن با آنالیت هدف (گونه مورد نظر) در یک نمونه پیچیده است. سپس آشکارساز، سیگنال های شیمیایی را که در نتیجه پیوند شدن عنصر حسگر با آنالیت تولید شده اند، به یک سیگنال خروجی قابل اندازه گیری تبدیل می کند.

در زیست حسگرها بر اجزای بیولوژیکی نظیر آنتی بادی ها (Antibody) تکیه دارند. همچنین آنزیم ها، گیرنده ها (Receptor) یا سلول ها می توانند به عنوان عنصر حسگر مورد استفاده قرار گیرند. با پیشرفت های اخیر در زمینه شیمی و بخصوص سنتز هدف دار و دقیق مولکول ها (و درشت مولکول ها) در شیمی آلی، می توان یک عنصر حسگر را برای آنالیت هایی پیدا کرد که برای آنها گیرنده های طبیعی وجود ندارند. این مولکول طراحی شده می تواند در نقش جزء حسگر در یک حسگر شیمیایی (Chemosensor) به کار رود و به صورت نسبتاً اختصاصی به گونه تجزیه ای مورد تجزیه پیوند شود.

## حسگرهای شیمیایی

سنسور یک وسیله یا گونه ای شیمیایی است که قادر است به طور برگشت پذیر (Reversible) با آنالیت ارتباط برقرار کند. این ارتباط توأم با تغییری در یک کمیت مورد اندازه گیری مانند تغییر رنگ یا فلورسانس و... می باشد.

برخی روشهای شناسایی در کموسنسورها

۱- شناسایی توسط فلورسانس (Fluorescence Detection)

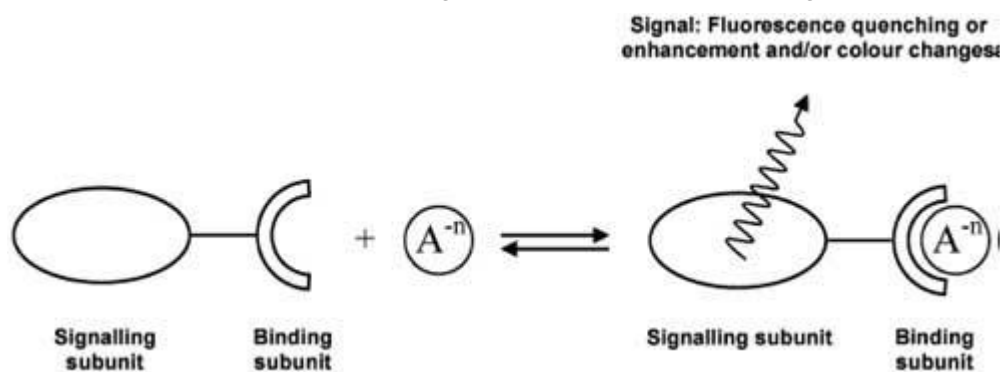
۲- شناسایی توسط رنگ سنجی (Colorimetric Detection)

۳- شناسایی توسط الکتروشیمیایی (Electrochemical Detection)

که هر کدام از این روشها معایب و مزایایی دارد. فلورسانس روشی است با حساسیت بسیار بالا و در گستره بالایی مورد استفاده قرار می گیرد. روش رنگ سنجی شبیه فلورسانس است اما حساسیت پایین تری دارد. در روش الکتروشیمیایی نیز حساسیت بالاست و وسایل مورد نیاز آن ساده است اما برای گونه های خاصی مورد استفاده قرار می گیرد.

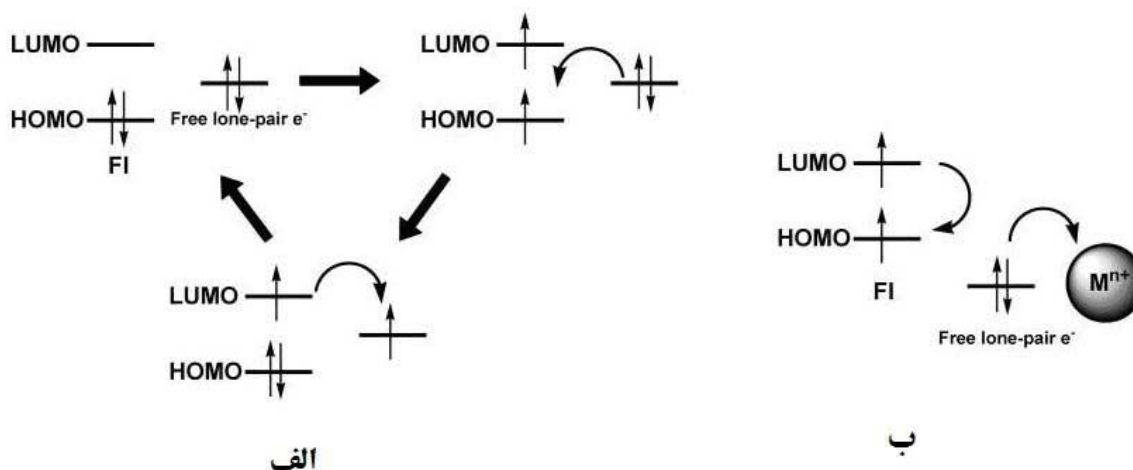
اصول حسگرهای شیمیایی بر پایه فلورسانس

حسگرهای شیمیایی باید دارای دو جز اصلی فلوروفور (Fluorophore) به عنوان بخش ایجاد کننده سیگنال و گیرنده این سیگنال باشد. در حضور آنالیت، گیرنده به آن متصل می شود و فلوروفور از خود تغییر سیگنال به صورت تغییر رنگ یا فلورسانس نشان می دهند. اجزای تشکیل دهنده یک حسگر شیمیایی در شکل زیر نشان داده شده است.



اجزای تشکیل دهنده حسگر شیمیایی آلی

در یک مثال ساده، نشر یک فوتون یا همان فلورسانس که به دنبال برانگیختگی الکترون از بالاترین اوربیتال اشغال شده (HOMO) به پایین ترین اوربیتال اشغال شده (LUMO) در یک مولکول رخ داده، اتفاق می افتد.



مکانسیم حسگرهای شیمیایی

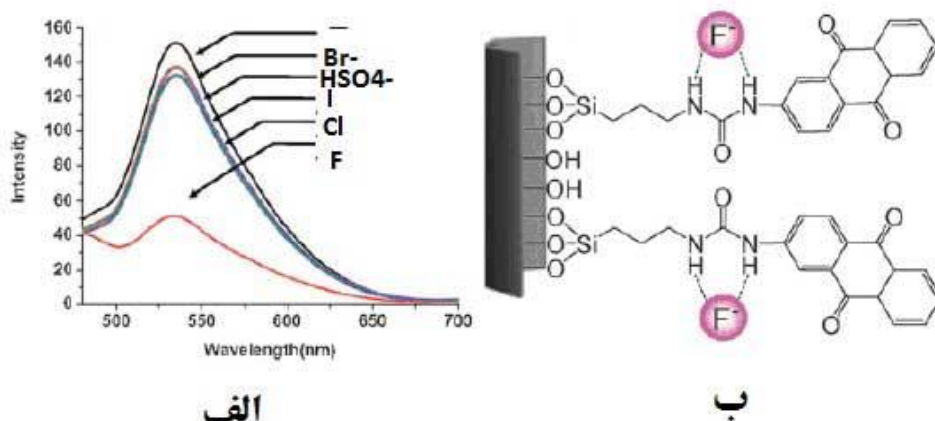
در شکل بالا (الف) همانطور که مشاهده می کنید یک جفت الکترون غیر پیوندی در مجاورت مولکول فلوروفور قرار گرفته شده و انرژی این اوربیتال بین اوربیتال HOMO و اوربیتال LUMO بخش فلوروفور واقع شده است. با تاباندن نور، الکترون از اوربیتال HOMO به LUMO برانگیخته می شود که بلافاصله یکی از الکترون های غیر پیوندی به حفره اوربیتال HOMO فلوروفور که به دنبال برانگیختگی الکترون ایجاد شده منتقل می شود. الکترون برانگیخته به جای اینکه به حالت پایه برگردد به اوربیتال غیر پیوندی منتقل می شود و باعث خاموش شدن فلورسانس می شود. به چنین مکانیسمی (Photoinduced Electron Transfer- PET) می گویند.

در شکل بالا (ب) مشاهده می کنید که اگر همین جفت الکترون غیر پیوندی در یک برهم کنش پیوندی شرکت کند انرژی این اوربیتال کاهش پیدا می کند و از انتقال الکترون به حفره اوربیتال هومو جلوگیری می شود. الکترون برانگیخته از اوربیتال LUMO به حالت پایه همراه با نشر تابش برمی گردد که به چنین مکانیسمی (Chelation-Enhanced Fluorescence- CHEF) میگویند.

حسگرهای آنیونی: حسگرهای آلی زیادی برای تشخیص بسیاری از آنیونها نظیر فلورید، سیانید، فسفات، نترات، پیروفسفات و... طراحی شده اند. در ادامه به چند مورد اشاره شده است.

### حسگر آنیونی برای شناسایی یون فلورید از طریق فلورسانس

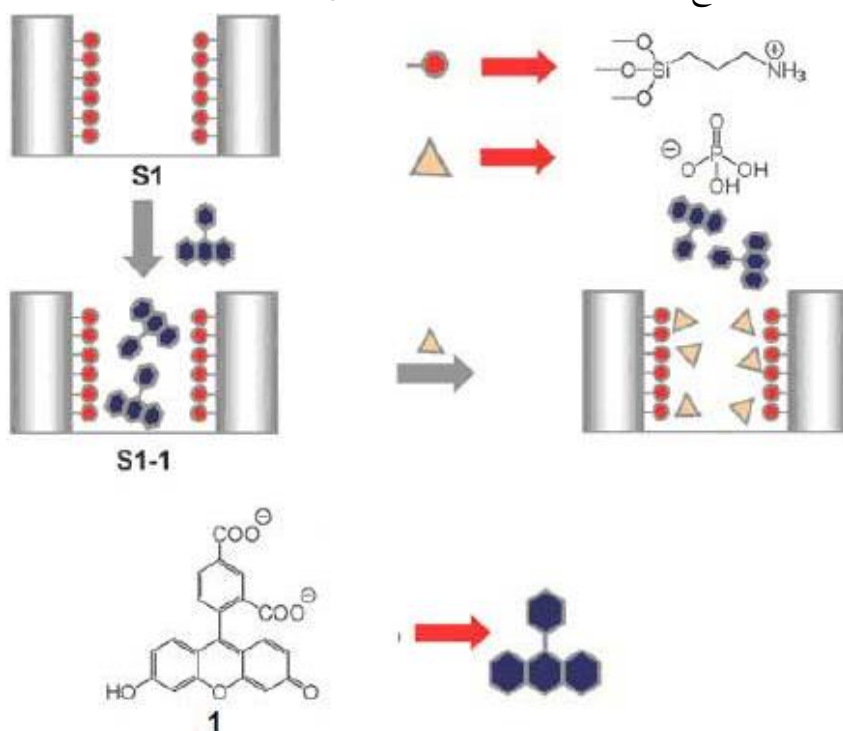
نانوسیلیکا عامل دار شده توسط مولکول آلی شکل زیر (ب) در حضور آنیون فلورید در محلول آبی تغییر فلورسانس نشان می دهد. همانطور در شکل زیر (الف) نشان داده شده است، فلورسانس در حضور آنیون ها دیگر مانند برم و ید و سولفات تغییری نمی کند. این در حالی است که در حضور آنیون فلورید و ایجاد پیوند هیدروژنی با هیدروژن های نیتروژن، تغییر فلورسانس ایجاد می شود. در اینجا به علت انتقال الکترون های غیریونی از طرف نیتروژن ها به بخش فلوروفور این حسگر باعث خاموش شدن فلورسانس می شود.



(الف) تغییر در نشر فلورسانس در حضور آنیون های مختلف (ب) نانوسیلیکا عامل دار شده توسط مولکول آلی

### حسگر برای شناسایی آنیون فسفات از طریق رنگ سنجی

در این حسگر از مشتقی از فلوروسئین (Fluorescein) برای شناسایی آنیون فسفات استفاده شده است. بخش فلورسئین آن رنگ مشخصی را نشان می دهد. این حسگر همانطور که در شکل بعد نشان داده شده است، شامل مواد هیبریدی با جایگاه های پذیرنده در مقیاس نانو برای پیوند با آنیون می باشد. در غیاب آنیون فسفات، مشتق آنیونی از فلوروسئین در حفره مزوپروس نانو سیلیکا قرار می گیرد. در حضور آنیون فسفات این مشتق در محیط آزاد شده که در این شکل به صورت واضح علت تغییر رنگ مشخص شده است. لذا ایجاد سیگنال در واقع به خاطر آزاد شدن مشتق فلوروسئین در محیط است.

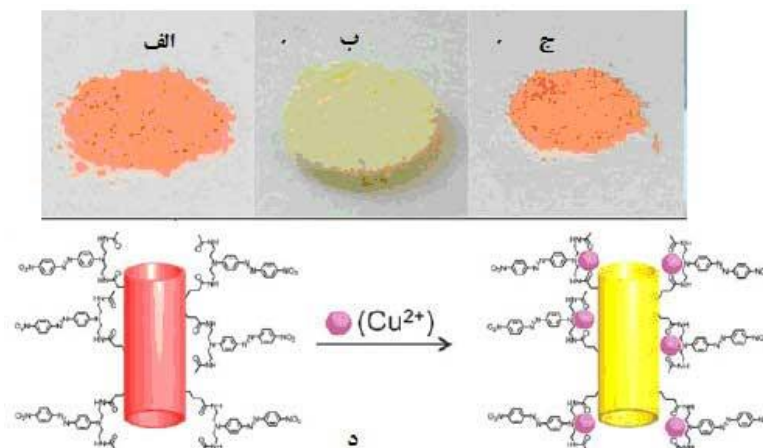


حسگر برای شناسایی آنیون فسفات

### حسگرهای کاتیونی

حسگر برای شناسایی کاتیون مس از طریق رنگ سنجی

این حسگر برای شناسایی کاتیون مس طراحی شده است. این حسگر با استفاده از عامل دار کردن نانولوله‌های سیلیکا با استفاده از مولکول‌های آلی تهیه شده است. در شکل (الف) رنگ رسوب نانولوله سیلیکا عامل دار شده بدون حضور کاتیون و در شکل (ب) در حضور کاتیون مس و شکل (ج) در حضور کاتیونهای دیگر را مشاهده می کنید. همچنین در شکل (د) نحوه برهمکنش بین مس با سایت پذیرنده بر روی نانولوله سیلیکا نشان داده شده است.



حسگر برای شناسایی کاتیون مس از طریق رنگ سنجی

حسگر برای شناسایی کاتیون جیوه از طریق فلورسانس

در گزارشی حسگر شیمیایی کاتیونی برای یون سرب بر پایه نانوذره هسته-پوسته (Core-Shell) سیلیکا بر اکسید آهن ارائه شده است. در این کار نانوساختار هسته-پوسته با یک ترکیب آلی عامل دار می شود. در شکل ۶ تغییر فلورسانس این حسگر را مشاهده می کنید. مولکول آلی در حضور کاتیون از خود تابش نشان می دهد .



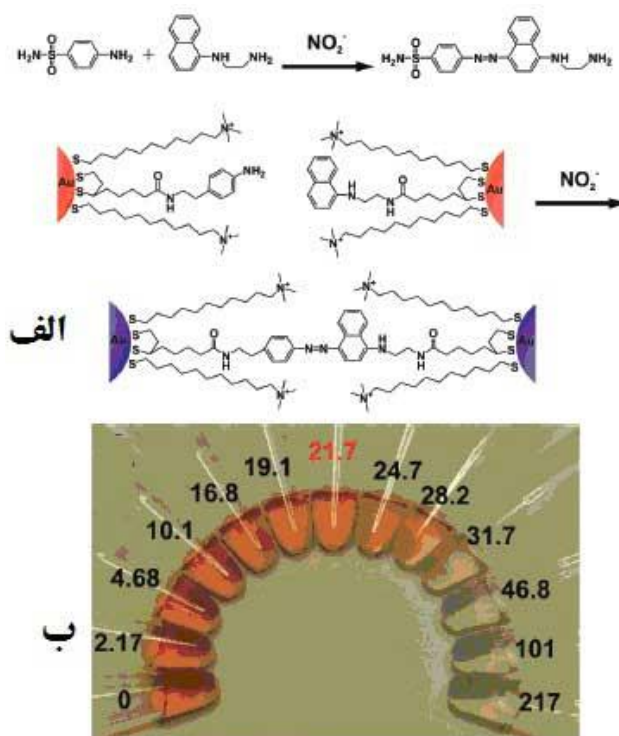
حسگر برای شناسایی کاتیون سرب از طریق فلورسانس

حسگرهای شیمیایی برگشت ناپذیر کمودوزیمتر (Chemodosimetr)

این گونه حسگرها به حسگرهای اطلاق می شود که با آنالیت واکنش برگشت ناپذیر می دهند و علت تغییر رنگ یا تغییر فلورسانس در این گونه حسگرها تغییر در ساختار گونه آلی می باشد. این تغییر در این حسگرها برگشت ناپذیر است. برای آشنایی بیشتر با این گونه از حسگرها مثال‌هایی در ادامه آورده شده است.

کمودوزیمر بر پایه نانوذرات طلا برای شناسایی آنیون نیترات از طریق رنگ سنجی

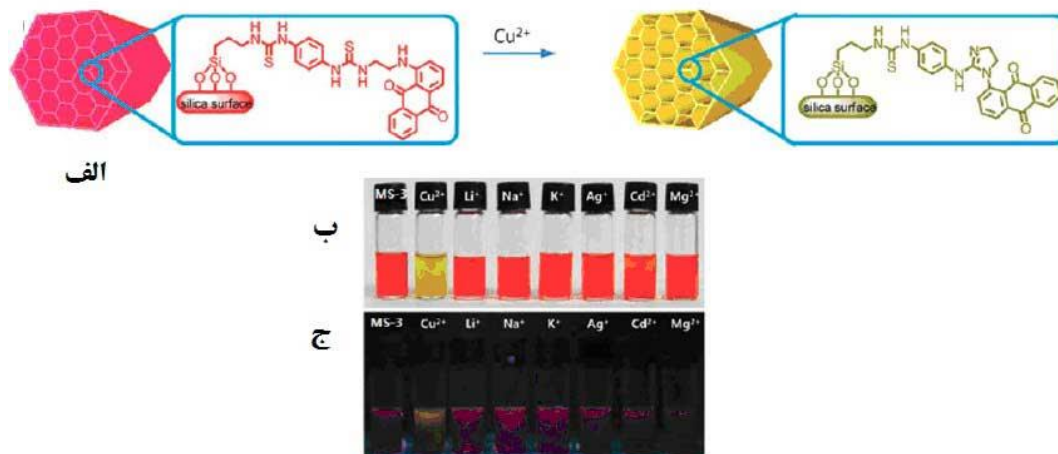
نانو ذرات طلای عامل دار شده که خواص نوری متمایزی نشان می دهند برای شناسایی سیستم های مختلف مانند DNA، پروتئین ها، مولکول های کوچک، کاتیون های فلزی و سلول های سرطانی استفاده می شوند. در شکل زیر کمودوزیمر برای شناسایی آنیون نیترات نشان داده شده است. در این کمومورد در حضور آنیون نیترات، یک واکنش دو مولکولی بین دو نانوذره طلای عامل دار شده رخ می دهد و باعث جفت شدن این دو مولکول و تغییر رنگ می شود. این تغییر رنگ در شکل (ب) در حضور غلظت های مختلف آنیون نیترات نشان داده شده است.



کمودوزیمر آنیونی

کمودوزیمر بر پایه نانوسیلیکا برای شناسایی کاتیون مس از طریق فلورسانس و رنگ سنجی

این کمودوزیمر برای شناسایی کاتیون مس طراحی شده است. سیستم در حضور کاتیون مس به صورت یک کمودوزیمر دارای خاصیت دو گانه تغییر رنگ و فلورسانس می باشد. در حضور کاتیون های متفاوت دیگر همانطور که مشاهده می کنید هیچ تغییر فلورسانسی را نشان نمی دهد. همانطور که در شکل نشان داده شده است در حضور کاتیون مس در ساختار مولکول تغییر ایجاد شده که همین باعث تغییر در رنگ و فلورسانس می شود.



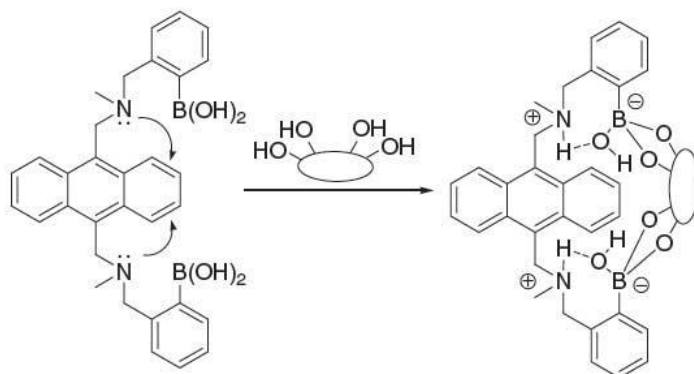
کمودوزیمر شناسایی کاتیون مس بر پایه نانوسیلیکا



## حسگرهای مولکولی

### حسگر برای شناسایی گلوکز

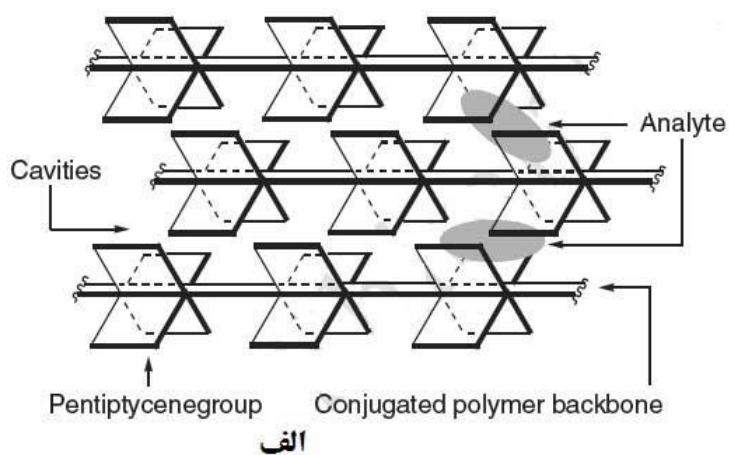
همانطور که در شکل مشاهده می کنید حسگری برای شناسایی گلوکز طراحی کرده اند که به علت انتقال الکترون های غیرپیوندی نیتروژن به بخش آنتراسنی، فلورسانسی را نشان نمی دهد. اما در حضور ساکارید و برهم کنش ساکارید با بور، بور دارای بار منفی می شود. در این حالت تشکیل بار مثبت بر روی نیتروژن افزایش می یابد. با تشکیل پیوند هیدروژنی بار مثبت بر روی نیتروژن تشکیل می شود و از انتقال الکترون جلوگیری شده و تغییر فلورسانس را نشان می دهد.



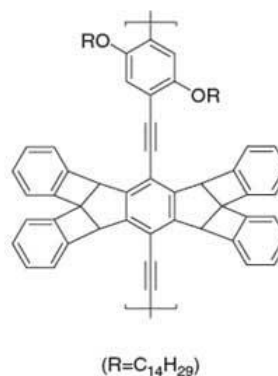
### حسگر برای شناسایی گلوکز

حسگر مولکولی بر پایه نانوذره، استفاده شده برای شناسایی تری نیتروتولون

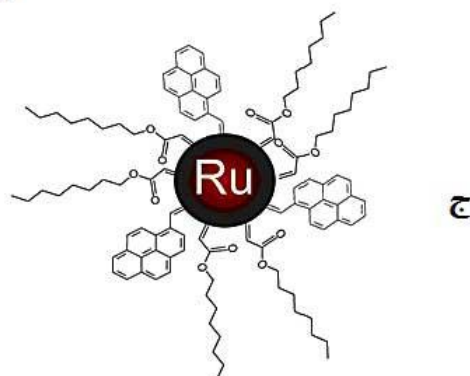
حسگری برای شناسایی TNT (Trinitrotoluene) طراحی شده که در شکل ۷ (الف) نشان داده شده است. این حسگر، از چند رشته پلیمری تشکیل شده که حاوی پیوندهای مزدوج (Conjugate) می باشد. هر واحد این رشته پلی مری در شکل (ب) نشان داده شده است. از نانوذره فلزی روتنیوم عامل دار شده برای شناسایی تری نیتروتولون استفاده شده است که این شناسایی براساس تغییر در فلورسانس گونه پیرن قرار گرفته بر روی نانوذره در حضور TNT صورت می گیرد (شکل زیر ج)



الف



ب

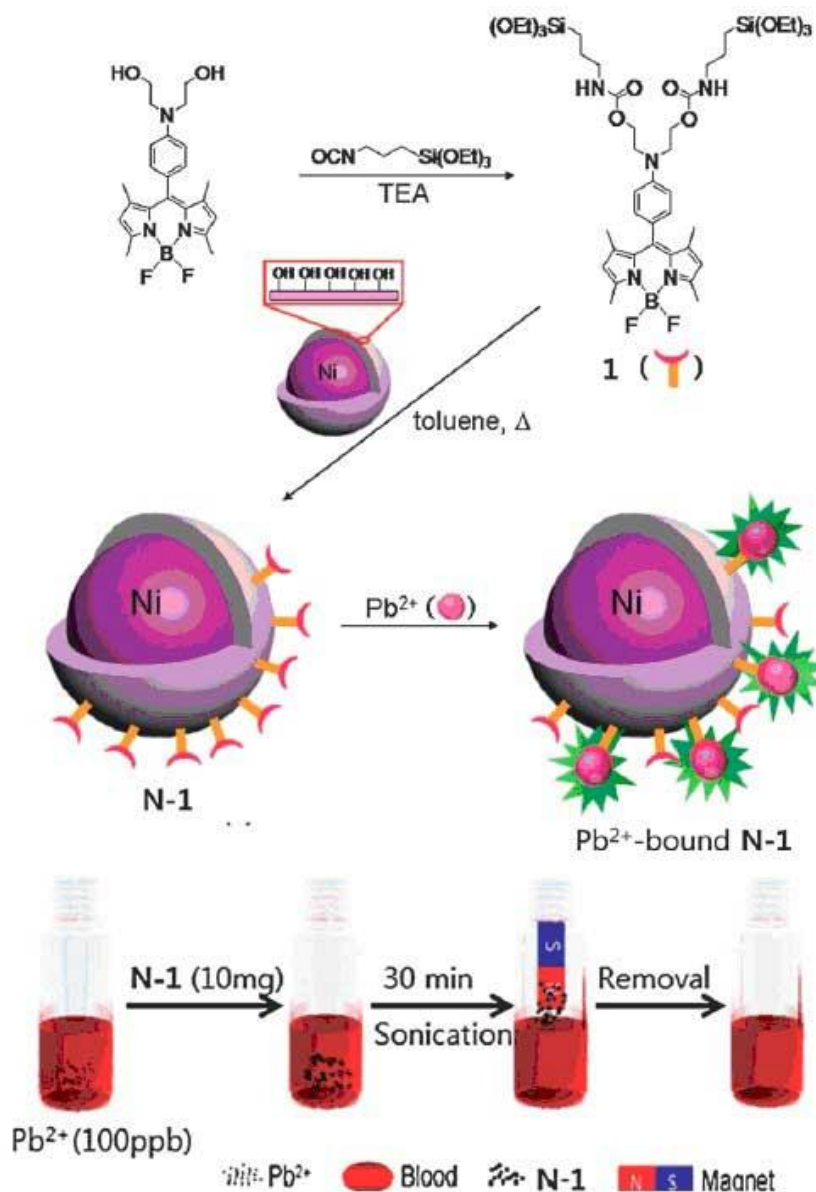


ج

حسگر برای شناسایی تری نیتروتولون

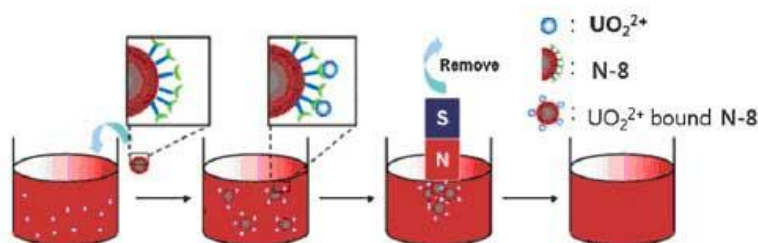
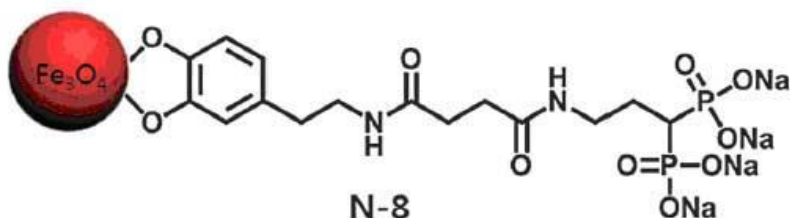
کاربرد زیست‌شناسی و زیست محیطی از حسگرها بر پایه نانو ذرات مغناطیسی

هیبریدهای آلی-معدنی نانوذرات مغناطیسی می‌توانند به صورت انتخابی مولکول‌ها را در نمونه‌های زیستی و محیطی شناسایی و جداسازی کنند. جداسازی فاکتور اصلی بیماری از خون در تعداد زیادی از کلینیک‌ها مورد توجه قرار گرفته است. به طور معمول برای جدا کردن مستقیم مولکول‌های کوچک مانند اوره، پتاسیم و سرتونین از غشاهای استفاده می‌کنند که محدود به مولکول‌هایی با اندازه کوچک می‌شود. مواد زیستی بزرگ هستند و با استفاده از این غشاهای قابل جداسازی نمی‌باشند. در تحقیقی برای جداسازی سرب از خون انسان از نانوذرات نیکل نشان‌دار شده با مولکول ۱ استفاده شد. همانطور که در شکل نشان داده شده، با جذب سرب توسط جایگاه‌های پذیرنده تغییر در فلورسانس مشاهده می‌شود. با توجه به مغناطیس بودن این نانوذره بعد از ۳۰ دقیقه تمام سرب موجود در خون را جذب کرده و با استفاده از آهن ربا قابل جداسازی است.



سنتز نانوسیلکا مغناطیسی برای جداسازی سرب از خون

اورانیوم فلزی رادیواکتیو می‌باشد که در طبیعت وجود دارد. این گونه در آب‌های طبیعی نیز گاهی دیده می‌شود که برای سلامتی انسان خطرناک می‌باشد. بنابراین طراحی حسگرهایی که قادر به شناسایی و جداسازی این گونه باشد بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در تحقیقی توانستند با استفاده از نانوذرات مغناطیسی آهن بهینه شده با بیس فسفونات‌ها توانستند به راحتی این ذرات را شناسایی و جداسازی کنند. در شکل نحوه جداسازی به خوبی نشان داده شده است.



### حسگر برای شناسایی اورانیوم

نتیجه گیری: در این مقاله، حسگرهای شیمیایی برپایه مولکول های آلی برای شناسایی مواد سمی و کاتیون ها، آنیون ها و مولکول های خنثی با استفاده از سیستم های رنگ سنجی و فلورسانس را مرور کردیم. نانو سیلیکا به عنوان یک فاز جامد مناسب برای ایجاد نانو مواد هیبریدی و عامل دار شده با مولکول های آلی می باشند. هیبرید مواد آلی و معدنی بر پایه نانو سیلیکا انتخاب پذیری بالایی برای شناسایی آنیون ها، و ترکیبات طبیعی و یون های فلزی سمی نشان میدهند. همچنین مثال های از استفاده از نانوذرات مغناطیسی عامل دار شده با گونه های آلی بعنوان حسگرهای شیمیایی با کاربرد بیولوژیکی و محیطی در ادامه بحث آورده شده است.

### ۴-۷-۶ حسگرهای زیستی نانومکانیکی

اگرچه استفاده از حسگرها قدمت زیادی دارد، اما در سالهای اخیر نانوفناوری نقش مهم و فزاینده ای در توسعه آنها ایفا کرده است. نانوحسگرهایی که بخش اصلی حسگر در آنها ماهیت زیستی داشته باشند، با انم نانوحسگر زیستی (Nano-biosensor) شناخته می شوند. نانوحسگرهای زیستی به دلیل دارا بودن اندازه نانومتری می توانند سنجش در محیط های زیستی را آسانتر، حساس تر و سریعتر انجام دهند. حسگرهای زیستی ابزارهای تجزیه ای هستند که دارای سه جزء اصلی عنصر زیستی، مبدل و سیستم قرائت می باشند. عضو زیستی از گزینش پذیری بالایی برای برهم کنش زیستی و آشکارسازی آنالیت (ماده مورد تجزیه) برخوردار است. مبدل فیزیکی (Transducer) پدیده شناسایی را به یک اثر قابل اندازه گیری مانند سیگنال الکتریکی، نشر نوری یا حرکت مکانیکی تبدیل می کند. این اثر در نهایت توسط سیستم قرائت اندازه گیری می شود. نانوکانتیلورها و میکروکانتیلورها می توانند تعدادی از پدیده ها نظیر تغییرات جرم، دما، گرما، فشار و رطوبت را به انحراف (شیوه استاتیک) یا تغییر در فرکانس رزونانسی (شیوه دینامیک) تبدیل کنند. کانتیلورها در ساختمان زیست حسگرها بعنوان مبدل سیگنال شیمیایی به حرکت مکانیکی با حساسیت بالا بکار می روند. کلید استفاده از میکروکانتیلورها برای آشکارسازی گزینشی مولکول ها قدرت عاملدار کردن سطح کانتیلور است. میکروکانتیلورها در آشکارسازی مواد شیمیایی مانند ترکیبات فرار، مواد منفجره، گونه های یونی، سموم، آلاینده های غذا و محیط، آفت کش ها و مواد زیستی مانند آشکارسازی DNA و پروتئین و گلوکز و... بکار می روند. اگر چه استفاده از حسگرها قدمت زیادی دارد، اما در سال های اخیر نانوفناوری نقش مهم و فزاینده ای در توسعه آنها ایفا کرده است. نانوحسگرهایی که بخش تشخیص دهنده (Recognizing Part) آن ها ماهیت زیستی داشته باشند نانوحسگر زیستی شناخته می شوند که به دلیل دارا بودن اندازه نانومتری می توانند سنجش در محیط های زیستی را آسانتر، حساس تر و سریعتر انجام دهند.

نانوساختارهای مختلفی در ساخت نانوحسگرهای زیستی استفاده می شوند که بعضی از آنها عبارتند از: نانوذرات، نقاط کوانتومی، نانولوله ها، نانوفیبرها و نانو سیم ها.

#### اجزای اصلی زیست حسگر

حسگرهای زیستی ابرازهای تجزیه ای هستند که دارای سه جزء اصلی عنصر زیستی (به عنوان جزء اصلی تشخیص دهنده یونها یا مولکولهای هدف)، مبدل (Transducer) و سیستم قرائت (Read out System) می باشند. در حسگرهای زیستی، عضو زیستی با روش های مختلف روی مبدل تثبیت (Immobilize) شده است. این عضو زیستی از گزینش پذیری بالایی برای برهم کنش های زیستی و آشکارسازی آنالیت برخوردار است (در سیستم های زیستی بین گیرنده و لیگاند مربوط به آن ارتباط اختصاصی وجود دارد که نمونه جالب آن رابطه کاملاً اختصاصی بین آنزیم و پیش ماده (Substrate) آن می باشد. بدین معنا که آنزیم فقط پیش ماده خاص خود را می پذیرد و واکنش موردنظر را تنها بر روی پیش ماده ویژه کاتالیز می کند. این ویژگی از تطابق ساختار جایگاه فعال آنزیم (Active site) با ساختار پیش ماده ناشی می شود. مبدل فیزیکی پدیده شناسایی را به یک اثر قابل اندازه گیری مانند سیگنال الکتریکی، نشر نوری یا حرکت مکانیکی تبدیل می کند. این اثر در نهایت توسط سیستم قرائت اندازه گیری می شود.

معمولترین عضو زیستی در زیست حسگرها آنزیم ها، آنتی بادی ها، اندامک ها، گیرنده ها و اسیدهای نوکلئیک هستند که با اتصال ویژه به آنالیت موردنظر امکان تجزیه کمی و کیفی آن را فراهم می آورند.

مبدل های معمول در ساخت زیست حسگرها شامل انواع نوری، الکتروشیمیایی، ترمومتری، پیزوالکتریک و ... می باشند که به ترتیب سیگنال ایجاد شده را به علایم نوری، الکترونیکی، تغییرات گرمایی و نوسانی تبدیل می کنند. این حسگرها بر مبنای نوع جزء زیستی، نحوه کار مبدل یا کاربرد آنها تقسیم بندی می شوند.

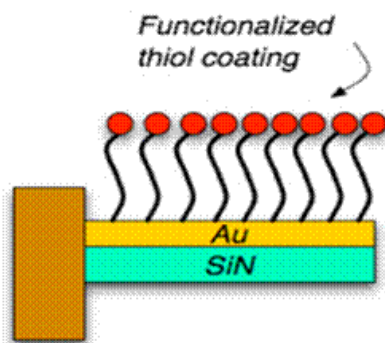
#### امتیازات و عوامل پیشرفت زیست حسگرها

در اوایل ۱۹۶۰ کلارک و لایونز و آپدایک و هیکز اولین زیست حسگرها را بر مبنای برهمکنش کاتالیتیکی ویژه آنزیم گلوکز اکسیداز با گلوکز توسعه دادند. بعد از آن رشد سریعی در مطالعه فعالیت ها در این زمینه اتفاق افتاد که باعث پیشرفت بزرگی در توسعه ابزارهای حسگر برای اندازه گیری مولکول های زیستی در زمینه های مختلف صنعتی، دارویی، بالینی و کنترل های محیطی گردید.

پیشرفت در میکرو فناوری و نانوفناوری پیشرفت حسگرهای بسیار حساس (با توانایی آشکارسازی خمیدگی های در حد نانومتر)، با امتیاز کوچک بودن (امکان سنجش آسانتر محیط های زیستی) را منجر شد. توانمندی بالا، قابلیت اطمینان، صرف انرژی کم، صرفه جویی در زمان و قیمت و آنالیت از مزایای استفاده از این نانو زیست حسگرهاست. سهولت و سرعت بالای اندازه گیری، تکرارپذیری، عملکرد اختصاصی، قابلیت حمل، امکان ساخت آرایه های چند عنصری برای اندازه گیری همزمان و قرائت چندین نمونه، حساسیت بالا و امکان جمع شدن با فناوری میکروالکترونیک از دیگر مزایا می باشند. این روش آشکارسازی نیاز به نشاندار کردن (Labeling) ندارد.

#### معرفی زیست حسگرهای نانومکانیکی

میکروکانتیلورها برای میکروزیست حسگرها و نانوزیست حسگرها بسیار امیدبخش هستند و از کانتیلورهای مورد استفاده در میکروسکوپ نیروی اتمی (Atomic Force Microscopy-AFM) مشتق می شوند. کانتیلورها سکوهای فنی در اندازه های نانو و میکرو می باشند و بر مبنای انحراف سکو و یا تغییر فرکانس رزونانسی حاصل از حضور آنالیت در سطح کانتیلور عمل می کنند.



ساختار کانتیلور سیلیکون نیتريد با پوشش طلاي اصلاح شده با تيول

زمانیکه یک برهمکنش زیست مولکولی در سطح آنها اتفاق می افتد میکرو کانتیلور شناسایی مولکولی زیست مولکول ها را به اشارات نانومکانیکی ترجمه می کند که بطور رایج به یک سیستم قرائت نوری (Optical Readout System) یا پیزورسیستيو (Piezo-Resistive Readout System) بعنوان مبدل نیروی مکانیکی به جریان الکتریکی کوپل می شود. میکرو کانتیلور مثال جالبی از همراهی نانوفناوری و زیست فناوری است. حسگرهای مبتنی بر کانتیلور در محیط هوا، خلا و مایع عمل می کنند.

توسعه زیست حسگرهای مجتمع (Integrated) برای آشکارسازی همزمان گونه های مهم زیستی منجر به مفهوم زیست تراشه ها (Biochip) شده است که به عنوان بسترهای دارای میکرو آرایه های زیست پذیرنده ها (Bioreceptor) تعریف می شوند. زیست تراشه های حاوی نانو و میکرو کانتیلورها بعنوان عناصر حسگر به نیروی خارجی، نشان دار کردن (Labling) و مولکول های فلورسان نیاز ندارند.

امروزه طیفی از حسگرهای فیزیکی، شیمیایی و زیستی قرار گرفته روی سکوی کانتیلور مورد مطالعه هستند. اگر چه آشکارسازهای منفرد بر مبنای کانتیلورها توسعه یافته اند ولی یک آرایه (Array) از چنین حسگرهایی می تواند اطلاعات فزاینده ای فراهم کند که توسط ابزارهای منفرد قابل دسترسی نیستند. حسگرهای میکرو کانتیلور چندعاملی (Multifunctional) با تنوعی از پوشش ها امکان اندازه-گیری مخلوطی از بخارات را با حساسیت بالا فراهم می کنند. تنوعی از پوشش ها و ضخامت ها می توانند برای آشکارسازی بخارات شیمیایی بکار روند. پاسخ آرایه می-تواند برای شناسایی مخلوطی از اجزای شیمیایی بکار رود. استفاده از آرایه ها روی یک تراشه و بدست آوردن مجموعه ای از اطلاعات سبب سهولت نصب و ساخت، استفاده سیار از سیستم، کاهش هزینه و نیرو درطیف وسیعی از کاربردها از صنعت تا محیط زیست را فراهم میکند. پیشرفت های آینده بهینه سازی ابعاد و شکل کانتیلور را برای رسیدن به کارایی های ویژه شامل می شود. حساسیت فشاری، جرمی و دمایی حداکثری، استفاده از آرایه کانتیلورهای موازی که با معدل گیری از نتایج آنها نسبت (S/N) نسبت پاسخ حسگر به مولکول هدف (سیگنال) به پاسخ های بی هدف (نویز) که هرچه بیشتر باشد کارآیی حسگر مطلوب تر است) افزایش می یابد، آنالیزهای چندگانه با کانتیلورهای با پذیرنده های مختلف، ساده تر کردن قسمتهای مختلف و تجمع آنها از این دسته اند. استفاده های جاری از زیست حسگرها به دنبال ابزارهایی است که قادر باشند توسط هر کس در هر جایی و برای آزمایش هر چیزی در زمان واقعی و با هزینه جزئی عمل کنند. برای قابل حمل بودن زیست حسگرها، حذف اثرات محیط و خودکارسازی عملکرد زیست حسگر ضروری است.

عملکرد کانتیلورها

کانتیلورها می توانند تعدادی از پدیده ها نظیر تغییرات جرم، دما، گرما، فشار و رطوبت را به انحراف (شیوه استاتیک) یا تغییر در فرکانس رزونانسی (شیوه دینامیک) تبدیل کنند و در ساختمان زیست حسگرها بعنوان مبدل سیگنال شیمیایی به حرکت مکانیکی با حساسیت بالا بکار می روند. جذب سطحی مولکول ها وقتی به یکی از سطوح کانتیلور محدود می شود فشار سطحی



اختلافی تولید می کند که کانتیلور را خم می کند و همزمان فرکانس رزونانسی کانتیلور به خاطر بارگذاری تغییر می کند. خمیدگی و تغییر در فرکانس رزونانسی می تواند توسط چندین تکنیک: خمیدگی محور نوری (Optical Beam Deflection)، مقاومت پیزو (Piezoresistivity)، پیزوالکتریسیته (Piezoelectricity)، تداخل سنجی (Interferometry)، تغییرات ظرفیت خازنی (Capacitance) و ... نمایش داده شوند.

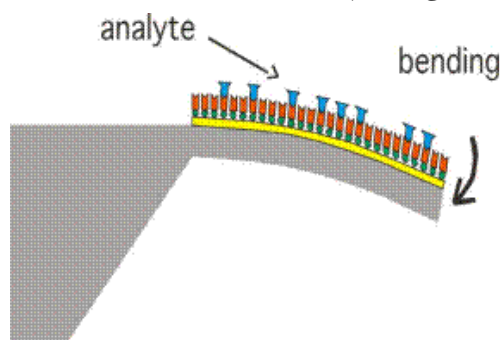
اساس حسگری با توجه به وسیله، مولکول های آنالیت و دقت مورد نیاز متنوع است. بطور کلی حسگرهای شیمیایی اغلب بر مبنای شیوه تبدیل، به چهار زمینه عمده الکتروشیمیایی (Electrochemical)، نوری (Optical)، حساس به گرما (Thermosensitive) و حساس به جرم (Mass Sensitive) طبقه بندی می شوند. پاسخ حسگرهای حساس به جرم، با جرم آنالیت بر همکنش کننده با سطح عنصر حسگر متناسب است. حسگرهای میکروکانتیلور به هیچ برجستگی (Label) جهت پاسخ به حضور مولکول روی سطح زیست حسگر نیاز ندارند. در روش های بدون برجستگی می توان از نمونه های اصلاح نشده استفاده کرد، در نتیجه امکان قرائت پاسخ در زمان واقعی فراهم می شود. حسگرهای نانومکانیکی حساسیت بالایی در یک ناحیه کوچک ( $100\mu\text{m}^2$ ) در مقایسه با زیست حسگرهای بدون برجستگی دیگر نظیر تشدید پلاسمون سطحی (SPR) و ریز ترازوی بلور کوارتز (Quartz Crystal Microbalance-QCMB) دارند. زمانیکه اتم های سطح کانتیلور تحت بازآرایی ناشی از جذب سطحی گونه های شیمیایی قرار می گیرند، تغییرات مهمی در فشار روی سطح اتفاق می افتد. این تغییرات کششی یا تراکمی به طبیعت گونه جذب شده بستگی دارد. روش استاتیکی یک تکنیک آشکارسازی (dc جریان مستقیم) است که انحراف ناشی از فشار اتصال مولکول هدف به پذیرنده در سطح میکروکانتیلور را آشکارسازی می کند. روش دینامیک (آشکارسازی ac جریان متناوب) است که تغییرات جرم کانتیلور را با استفاده از جابه جایی فرکانس رزونانسی آشکارسازی میکند.

#### رایج ترین سیستم های قرائت

تکمیل یک سیستم قرائت با ظرفیت نشان دادن تغییرات با دقت nm ضروری است. برای این منظور روشهای آشکارسازی استاتیکی و دینامیک تأیید شده اند که بسیار حساس اند.

#### روش استاتیکی

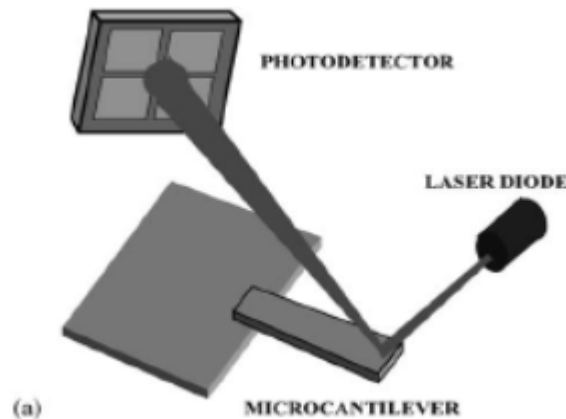
انعطاف پذیری کانتیلور در این روش سبب می شود تا اتصال مولکول هدف به پذیرنده که بر سطح کانتیلور تثبیت شده منجر به انحراف و خمیدگی در کانتیلور شود. این شیوه اجازه می دهد حسگر تغییرات بینهایت کوچک ناشی از جذب سطحی مولکولی را اندازه بگیرد. به این علت کانتیلورها زیست حسگرهای بسیار حساسی هستند و با تکنیک کانتیلور، آشکارسازی فشار سطحی تا حد  $4.10\text{ N/m}$  ممکن است. چنین اندازه گیری همچنین کمی و مرتبط با غلظت آنالیت موردنظر است. چندین تکنیک برای آشکارسازی خمیدگی کانتیلور بکار می روند که تکنیک های نوری و مقاومت پیزو و روش های خازنی معمولترین روش ها هستند. تحت شرایط واقعی حسگرها باید در طولانی مدت پایدار و نسبت به مولکول هدف حساس و انتخابگر باشند.



خمیدگی کانتیلور در حضور مولکول های تثبیت شده روی سطح

روش های نوری:

الف- نور لیزر بر انتهای آزاد کانتیلور که به عنوان آینه عمل می کند متمرکز می شود. به منظور افزایش انعکاس کانتیلورهای تجاری عمدتاً با لایه نازکی از طلا پوشش داده می شوند. نور منعکس شده به آشکارساز نوری برخورد می کند. وقتی کانتیلور خم می شود نور لیزر بر روی آشکارساز نوری حرکت می کند. فاصله طی شده توسط محور لیزر با انحراف کانتیلور متناسب بوده و با فاصله کانتیلور- آشکارساز نوری افزایش می یابد که باید در کالیبراسیون لحاظ شود. نکته قابل توجه در این روش این است که شیب در نقطه برخورد لیزر به کانتیلور جهت تعیین نسبت خمیدگی کانتیلور به جابه جایی تنظیم شود.



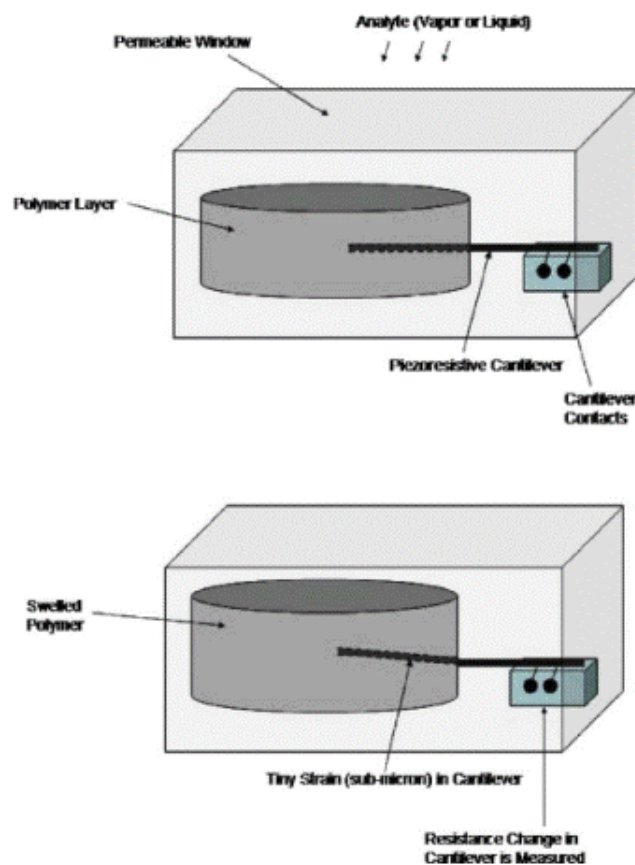
انعکاس نور لیزر از انتهای کانتیلور به یک فتودتکتور ترجیحاً چهار قسمتی تابانده می شود. در حالت استراحت لکه نور روی هر چهار قسمت بطور مساوی توزیع می شود در حالیکه در اثر خمیدگی جابه جایی عمودی لکه روی فتودتکتور مشاهده می شود. الف- این روش، تفکیک در حد آنگستریم را فراهم می کند که به آسانی انجام می گیرد. مشکل عمده این تکنیک این است که نیاز به ابزارهای خارجی برای اندازه گیری انحراف دارد. بنابراین چینش متوالی و کالیبره کردن آن بسیار وقت گیر است. برای بدست آوردن پاسخ آرایه ها به این روش یک چالش تکنولوژیکی وجود دارد چرا که به آرایه ای از منابع لیزر به تعداد آنالیت های مورد شناسایی نیاز است. در این تکنیک ترتیب on و off هر منبع لیزر برای اجتناب از همپوشانی محورهای منحرف شده روی آشکارساز نوری ضروری است. این مشکل عمدتاً با استفاده از روبش منبع لیزر حل می شود و محور لیزر مرتباً طول آرایه را اسکن می کند.

ب- برای مینیاتوری کردن (Miniaturization)، کانتیلور باید بصورت تجمعی با یک سیستم قرائت ساخته شود تا از تنظیمات خارجی و اثرات محیطی اجتناب شود. یک راه برای تأمین چنین هدفی استفاده از نوعی سیستم های مجتمع نوری است که در آن میزان خمیدگی از طریق نشان دادن تغییرات در شدت نور انتقال یافته از طریق کانتیلور که بعنوان انتقال دهنده موج عمل می کند تعیین می شود. نور پس از ورود به سیستم از طریق انتقال دهنده موج، ورودی عرض شکاف را به سمت کانتیلور طی می کند و پس از کوپل به کانتیلور مسیر خود را ادامه می دهد و از طریق موج بر خروجی از سیستم خارج می شود. وقتی کانتیلور خم می شود مقداری از نوری که می تواند به موج بر کانتیلور کوپل شود کاهش می یابد و شدت نور خروجی افت می کند. از تغییرات شدت نور می توان به میزان خمیدگی کانتیلور پی برد. زیست حسگرهای نوری نسبت به انواع دیگر زیست حسگرها از امتیازاتی چون آشکارسازی های چندآنالیتی و مونیتورینگ پیوسته برخوردارند.

کانتیلورهای پیزو

حسگرهای مبتنی بر میکروکانتیلور مقاومتی پیزور، تغییرات مقاومت ناشی از فشار قرار گرفتن در معرض آنالیت موردنظر را اندازه می گیرند. این فشار زمانی اتفاق می افتد که آنالیت جذب سطحی یا متصل به ماده حسگر پوشش یافته روی کانتیلور می شود. در این سیستم کانتیلور بطور کامل یا جزئی داخل مواد حسگر قرار میگیرد.

قسمتی از ماده حسگر که در معرض آنالیت ها است آنالیت را بطور انتخابی جذب می کند و در نتیجه تغییر حجم کوچکی در ماده حسگر ایجاد می شود که به عنوان تغییر مقاومت در کانتیلور اندازه گیری می شود. به این ترتیب آنالیت آشکارسازی می شود. عنصر کلیدی در طراحی این نوع کانتیلور ساخت ترکیبی است که در معرض آنالیت موردنظر متورم شده یا ابعادش تغییر کند. از پلیمرهای آلی رایج بعنوان ماده حسگر برای آشکارسازی حضور بخار آب و بسیاری ترکیبات آلی فرار مانند استون، تولوئن، اتانول، هگزان و .... استفاده شده است. مولکول های آنالیتی که پارامترهای انحلال آنها نزدیک و متناسب با پلیمر باشد به آسانی روی آن پلیمر توزیع می شوند. بنابراین از آرایه هایی از حسگرها با پارامترهای انحلال پذیری مختلف می توان برای شناسایی دامنه وسیعی از گونه های آنالیت استفاده کرد. هیدروژل های سنتزی (Synthetic Hydrogels) می توانند تغییرات حجمی بزرگی را در پاسخ به تغییرات دما، pH، رطوبت و فاکتورهای دیگر تحمل کرده و مواد مناسبی جهت طراحی کانتیلورهای مقاومتی پیزو برای ثبت تغییرات این پارامترها محسوب می شوند. مواد زیستی خالص نیز که در اثر اتصال به آنالیت تغییرات حجم سنجی قابل اندازه گیری با کانتیلور را داشته باشند می توانند به عنوان حسگر استفاده شوند. مولکولهای لایه حسگر ممکن است آنالیت را جذب سطحی کنند یا با آن مخلوط شوند و یا پیوند شیمیایی ایجاد کنند.



حضور آنالیت منجر به تغییرات ولتاژمتری در ماده حسگر می شود.

برای اینکه مقاومت پیزو قابل مشاهده باشد، هدایت الکتریکی در طول ضخامت کانتیلور باید نامتقارن باشد که اغلب توسط اختلاط (Dopping) اختلافی ماده صورت می گیرد. وقتی ماده مقاومتی پیزور مانند سیلیکون مختلط شده (Doped) تحت شرایط مکانیکی قرار می گیرد، هدایت الکتریکی آن تغییر می کند. برای اندازه گیری تغییر در مقاومت، کانتیلورهای سیلیکون باید در شرایط بایاس (Bias) مستقیم پل و تستون قرار گیرند. در پل و تستون یک زوج کانتیلور قرار می گیرد که یکی بعنوان رفرانس عمل می کند. خروجی سیستم، سیگنال تفاضلی بین دو کانتیلور است. نسبت سیگنال به نویز در این روش قویاً بهبود می یابد و نویز حاصل از اتصالات غیرویزه، نوسانات حرارتی و لرزش ها حذف می شود. اتصالات غیرویزه به سطح مشکلی

عمومی است که باید در تمام آنالیزها به حداقل برسد. اگر چه حذف کامل این پارامترها غیرممکن است می توان تأثیر آن روی آشکارسازی را با استفاده از کانتیلور رفرانس کنترل کرد .

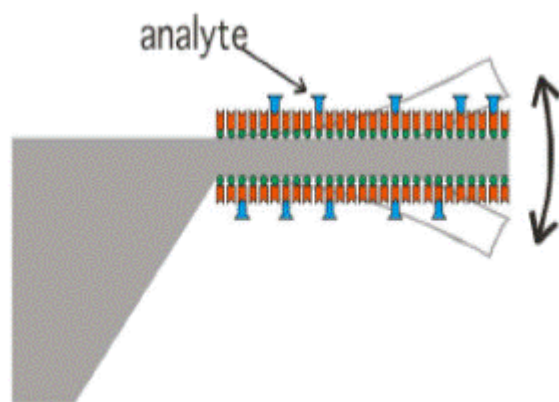
کانتیلورهای پیزورسیستو در مقایسه با نوع نوری چندین امتیاز دارند:

-آشکارسازی پیزورسیستو می تواند در محلول های غیرشفاف و مایعات آشفته صورت گیرد. -نیازی به چینش وقت گیر لیزر نیست. -این سیستم قرائت می تواند بصورت اثلافی روی ورق سیلیکون قرار گیرد. -کنترل دما به آسانی انجام می گیرد. -با کوچک کردن و ساخت آرایه ها سازگار است و هزینه کمتری دارد.

ضعف عمده، سطح نویز ذاتی است که در مقایسه با کانتیلورهای نوری مستقیماً بر تفکیک و حساسیت اثر می گذارد. کنترل دما می تواند بعنوان ابزاری برای شکستن پیوندهای لیگاند- پذیرنده بکار رود. بنابراین لایه حسگر باز تولید میشود.

روش دینامیک

در روش دینامیک، کانتیلور بطور مکانیکی در فرکانس رزونانسی خود تحریک می شود که اتصال آنالیت موجب جابه جایی این فرکانس رزونانسی می شود و توسط پل وتستون مجتمع با پیزورسیستو حس می شود.



رزنانس کانتیلور در حالت دینامیک

تغییرات در فرکانس رزونانسی می تواند با اندازه گیری نویز گرمایی کانتیلور آشکارسازی شود. هنگام کار در مایعات پیک رزونانس بسیار کمتر از هوا انتقال پیدا می کند که از اثر میرایی مایعات ناشی می شود. این فاکتور اندازه گیری های بر مبنای روش دینامیک را به شدت متأثر می کند. در نتیجه این روش برای نشان دادن فرآیندهای بیوشیمیایی در محیط آبی نسبت به روش استاتیک کارآمدی کمتری دارد. حسگرهای کانتیلور که در روش استاتیک عمل می کنند بعنوان شیوه ای برای سنجش های نانومکانیکی زیست مولکولی مفید ترند. برای رسیدن به حساسیت بالا هنگام کار با مایعات در روش دینامیک پیش فعالسازی کانتیلور با استفاده از تغییر زمینه الکتریکی، مغناطیسی یا صوتی ضروری است. بطور کلی حساسیت روش استاتیک دو تا سه برابر از روش دینامیک بیشتر است.

پل وتستون پیزو رسیستو برای تشخیص نوسان رزونانسی در لبه کانتیلور جایی که ماکزیمم فشار مکانیکی وجود دارد جاگذاری میشود. درحالیکه درمورد سیستم استاتیک حیطه اندازه گیری درطول کانتیلور بوده و منطقه وسیعتری را پوشش میدهد. در بررسی مولکول های پیچیده مثل پروتئین ها چند منبع فشار احتمالی دیگر غیر از اثر جذب سطحی آنالیت روی کانتیلور وجود دارد. برهمکنش الکترواستاتیک جذب سطحی شده های مجاور، تغییرات در آبگریزی سطح و تغییرات ساختاری مولکول های جذب شده همگی می توانند عامل فشار باشند. در نتیجه تغییرات در فشار می تواند مستقیماً به انرژی پیوند لیگاند- پذیرنده مرتبط نباشد. این مسئله مخصوصاً برای جذب سطحی زیستی به خاطر پیچیدگی برهمکنش های مربوطه مطرح است. بعنوان مثالی از پیچیدگی این مسئله مشاهده نحوه جذب سطحی DNA مکمل روی سطح کانتیلور است که می تواند بسته به نیروی یونی بافری که هیبریداسیون در آن اتفاق می افتد منجر به فشار کششی یا تراکمی شود که ناشی از برهمکنش دو نیروی مخالف است.

کاهش آنتروپی ناشی از جذب سطحی DNA بعد از هیبریداسیون که منجر به کاهش فشار تراکمی است و دافعه الکتروستاتیک بین DNA جذبی که منجر افزایش فشار تراکمی است. از اثر پیوندهای غیرویه مولکول ها و منابع نویز مانند لرزش و تغییرات دما با استفاده از کانیتیلور رفرنس می توان اجتناب کرد.

در کانیتیلورها با افزایش نسبت طول به ضخامت حساسیت بالا می رود و نویز مکانیکی خارجی مستقیماً حداقل انحراف قابل آشکارسازی را متأثر می کند. حساسیت بالا و بطور همزمان نویز پایین با استفاده از کانیتیلورهای کوچکتر فراهم می شود. کانیتیلورهای کوچکتر همچنین به خاطر فرکانس رزونانسی بالا دارای قدرت پاسخدهی بالا می باشند. حساسیت آشکارسازی انحراف کانیتیلور ناشی از جذب سطحی و تغییر فرکانس رزونانسی ناشی از بارگذاری می تواند در حد ppt و ppb باشد. میکروکانیتیلورهای بسیار نازک تا نیروی ۱۰-۱۸ N را اندازه می گیرند.

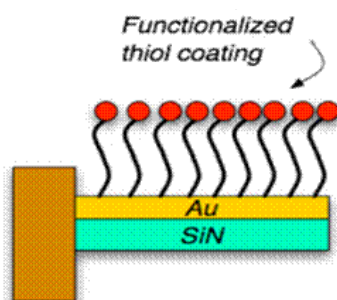
#### بحث و نتیجه گیری

نانو و میکروکانیتیلورها در آشکارسازی مواد شیمیایی مثل ترکیبات فرار، مواد منفجره، گونه های یونی، سموم، آلاینده های غذا و محیط، آفت کشها و مواد بیولوژیکی مانند آشکارسازی DNA و پروتئین و گلوکز و ... بکار می روند. بطور عمومی زیست حسگری به مهارتی یش از حسگری های شیمیایی و فیزیکی نیاز دارد. زیرا فرایندهای بیوشیمیایی و طبیعت محیط عمل از پیچیدگی بیشتری برخوردار است. در کاربردهای زیست حسگری آشکارسازی معمولاً در محیط مایع (محلول) صورت می گیرد. جریان و اختلاط محلول ایجاد آشفتگی می کند و بر انحراف کانیتیلور تأثیر می گذارد. بعلاوه یک تغییر تدریجی در انحراف مشاهده می شود که می تواند ناشی از فرایند آرام الکتروشیمیایی در سطح کانیتیلور و بازآرایی های سطح حسگر باشد که معمولاً از چند لایه های مولکول های پیچیده نظیر پروتئین ها ایجاد می شود. استفاده از نانوفناوری در حسگرها و زیست حسگرها قابلیت مطلوب و موردنیاز را فراهم آورده است.

#### ۵-۷-۶ ساخت و اصلاح سطح در حسگرهای زیستی نانومکانیکی

عضو زیستی به عنوان عامل تشخیص گر در یک زیست حسگر از گزینش پذیری بالایی برای برهم کنش زیستی و آشکارسازی آنالیت (ماده مورد تجزیه) برخوردار است. مبدل فیزیکی پدیده شناسایی را به یک اثر قابل اندازه گیری مانند سیگنال الکتریکی، نشر نوری یا حرکت مکانیکی تبدیل می کند. این اثر در نهایت توسط سیستم قرائت اندازه گیری می شود. نانوکانیتیلورها و میکروکانیتیلورها می توانند در ساختمان زیست حسگرها بعنوان مبدل سیگنال شیمیایی به حرکت مکانیکی با حساسیت بالا بکار می روند. جنس کانیتیلور ها از ترکیبات سیلیکون و یا از جنس بعضی پلیمرها بوده و عامل دار کردن سطح کانیتیلور با گیرنده های ویژه آنالیت کلید استفاده از کانیتیلورها برای آشکارسازی گزینشی مولکول ها می باشد.

کانیتیلورها سکوهای فنی در اندازه های نانو و میکرو می باشند که از یک انتها متصل و از انتهای دیگر آزادند. اتصال ماده مورداندازه گیری به گیرنده ویژه در سطح کانیتیلور سبب خمیدگی یا تغییر فرکانس رزونانس در انتهای آزاد کانیتیلور می گردد. انعطاف پذیری ذاتی همراه با دسترسی به تکنیک های طراحی شده برای نمایش خمیدگی، کانیتیلورها را به ابزارهای قوی همه جانبه تبدیل کرده است.



ساختار کانیتیلور



کانتیلورها نوعاً از Silicon/Silicon nitride یا مواد پلیمری ساخته می شوند که محدوده ابعاد آنها از دهها تا صدها میکرومتر طول و چند ده میکرومتر عرض و صدها نانومتر ضخامت می باشد. همچنین کانتیلورها می توانند بصورت آرایه-هایی شامل ده تا هزاران کانتیلور باشند که جایگزین مناسبی برای تراشه های پروتئین و DNA رایج هستند.

کانتیلورهای سیلیکون و نیتريد سیلیکون و اکسید سیلیکون بصورت تجاری و در اشکال مختلف در اندازه های قابل مقایسه با کانتیلورهای AFM (Atomic Force Microscopy) موجودند. کانتیلورها با استفاده از تکنولوژی پروسه فیلم نازک مقاوم ساخته می شوند که بطور ارزان با بازده بالا و امکان بازتولید خوب فراهم می شوند. برای اجتناب از خمیدگی ذاتی کانتیلور، لایه ساختاری باید از اختلاف فشار آزاد باشد.

حساسیت کانتیلور به شدت تابع ثابت فنر می باشد. هر چه ثابت فنر پایین تر باشد حساسیت اندازه گیری بر مبنای روش استاتیک در مایعات بالاتر است. عامل کلیدی که شدیداً ثابت فنر کانتیلور را متأثر می کند ضریب یانگ است که مستقیماً با خواص ماده کانتیلور ارتباط دارد. کانتیلورهای ساخته شده از سیلیکون یا مواد مرتبط ضریب یانگ بالایی دارند اما کانتیلورهای که از مواد نرمتر ساخته می شوند برای اندازه گیری انحراف استاتیک بسیار حساس خواهند بود. بنابراین پلیمرها با ضریب یانگ خیلی کمتر از سیلیکون بعنوان ماده جایگزین برای ساخت کانتیلورها استفاده می شوند. بین پلیمرها SU-8 بسیار حساس می باشد که ثابت یانگ حدود ۴۰ برابر کمتر از سیلیکون نشان می دهد. استفاده از این مواد ساخت کانتیلورها ارزان، سریع و قابل اطمینان می سازد.

اصلاح شکل و ابعاد کانتیلورها می تواند ثابت فنر را بهبود بخشد. هر چه کانتیلور طولانی تر و نازکتر باشد ثابت فنر کوچک تر و کارایی بهتر خواهد بود.

جهت گیری های بعدی در زیست حسگرهای نانومکانیکی، عمدتاً متوجه راهکارهای جدید ساخت در جهت افزایش پاسخ کانتیلور می باشد. یکی از موارد، کار روی مینیاتوریزه کردن کانتیلور تا مقیاس نانو می باشد. نانو کانتیلورها ثابت فنر بزرگی نشان می دهند و برای آشکارسازی خمیدگی ناشی از جذب سطحی کانتیلور نامناسب اند اما می توانند برای اندازه گیری های دینامیک (رجوع شود به شرح روش های دینامیک و استاتیک در مقاله حسگرهای زیستی نانومکانیکی ۱) با حساسیت بسیار بالا بکار روند. انتظار می رود نانو کانتیلورها آشکارسازی جرمی با حساسیت بسیار بالا فراهم کنند و نهایتاً به سطح تک مولکولی برسند همچنین روی ساختارهای نانو برای افزایش سطح فعال تمرکز می شود. پوشش سطح با نانوذرات طلا مثال هایی از این جهت گیری اند که بطور جدی ثابت فنر را کاهش می دهد و می تواند پاسخ کانتیلور را با توان دوم افزایش دهد. بعلاوه سطوح فعال گسترده تر نانو ساختاری، تعداد سایت های پیوندی برای آنالیت را افزایش می دهند.

همراهی سامانه قرائت با کانتیلور سبب قابل حمل شدن مجموعه شده و کاهش در هزینه و افزایش در سرعت عمل را به همراه خواهد داشت. با این تکنیک (S/N نسبت سیگنال به نویز) افزایش یافته و حساسیت به مداخلات بیرونی کم می شود که امکان عملکرد مستقل از کنترل های بیرونی را فراهم می کند. با استفاده از کانتیلور رفرنس نیز می توان نویز در سیگنال خروجی را کاهش داد. در این حالت، حرکات کانتیلور آزمایشی در مقایسه با کانتیلور رفرنس بررسی می شود. کانتیلور رفرنس تنها تحت تاثیر محرک های خارجی ناخواسته به حرکت در می آید.

اصلاح و عامل دار کردن کانتیلورها

کلید استفاده از کانتیلورها برای آشکارسازی گزینشی مولکول ها، قدرت عامل دار کردن یک سطح کانتیلور به روشی است که مولکول هدف ترجیحاً به سطح عامل دار باند شود. بنابراین حساسیت و بازتولید و آنالیز مستقیماً تحت تاثیر پذیرنده (Receptor) تثبیت شده بر روی کانتیلور است.

لایه پذیرنده باید:

۱- نازک (برای جلوگیری از تغییرات در خواص مکانیکی کانتیلور)

۲- یکنواخت (برای تولید فشار سطحی بزرگ و یکنواخت)

۳- متراکم (برای پیشگیری از برهمکنش با بستر جامد زیرین)

باشد. همچنین از اجازه دسترسی توسط مولکول هدف برخوردار بوده و پایدار و قوی باشد. بنابراین پذیرنده باید بطور کووالانسی روی سطح تثبیت شود و مولکول های پذیرنده باید از درجه آزادی کافی برای برهمکنش با لیگاند ویژه در محیط برخوردار باشند. فعالیت پذیرنده باید از نظر زمانی دوام داشته و امکان بازتولید لایه حسگر (Reproducibility) وجود داشته باشد تا امکان استفاده مجدد فراهم شود. فلزات نجیب اغلب بعنوان بستر جهت تثبیت لایه ها یا بعنوان کاتالیست برای جذب سطحی گاز روی کانتیلور تثبیت می شوند. تبخیر و پخش امکان کنترل دقیق ضخامت و توزیع لایه فلزی را فراهم می کند. معمولاً سطح کانتیلور با یک لایه نازک از طلا پوشیده می شود که یک فرصت عالی برای ایجاد تک لایه خود انباشته (SAM- Self Assembled Monolayer) از مواد تیول دار فراهم می کند. طرف دیگر این ترکیب تیول دار متناسب با آنالیت یا پذیرنده انتخاب می شود (جهت اتصالات انتخابی). گروه سولفور در زنجیر تیول تمایل زیادی به اتصال با سطح طلا دارد. بنابراین تک لایه چگال و پایداری ایجاد می شود. پوشش طلا همچنین موجب افزایش انعکاس سطح می شود. سطح طلای خالص در تماس با هوا انرژی آزاد سطح بزرگی دارد و در معرض آلکیل تیولها در فاز گاز پاسخ بزرگی نسبت به پیوند کووالان تیول-طلا نشان می دهد. البته روش هایی برای تثبیت مستقیم مولکول های زیستی روی SU-8 بدون نیاز به لایه طلا ایجاد شده اند. برای بهبود پاسخ کانتیلور در محیط های آبی از سطوح با ساختارهای نانو و اصلاح با SAM استفاده می شود. ایجاد ساختارهای نانو سبب افزایش سطح در دسترس برای SAM و پیوند آنالیت شده و مانع خروج پوشش از حالت یکنواختی است. ایجاد خوشه های فلزی نانو روی یک طرف کانتیلور سبب افزایش بزرگی در انحراف ناشی از آنالیت می شود. از نتایج مهم اصلاح با کلئید و خوشه افزایش سطح است. با افزایش سطح نانو ساختاری، سطح و فاز پذیرنده در دسترس و در نتیجه پاسخ ها افزایش می یابد و حساسیت بالا می رود.

فاکتور افزایش = پاسخ به کانتیلور صاف / پاسخ به کانتیلور نانو ساختار

اصلاح با نانو ساختار نویز را بطور جزئی افزایش می دهد و حد تشخیص (LOD) و گستره پویایی (Dynamic Range) را بهتر می کند. تغییر در ماده شیمیایی و نانو ساختار منجر به انواع اصلاح در سطح کانتیلور و انتخابگری (Selectivity) می شود.

تنوع پوشش های بکار رفته بر سطح کانتیلور سبب افزایش حساسیت و انتخابگری می شود. کانتیلورهای پوشش یافته با پلی دی متیل سیلوکسان و فیلم نازک فازهای ساکن کروماتوگرافی پلیمری برای آشکارسازی ترکیبات آلی فرار و پوشش های طلا برای آشکارسازی آلکان تیول ها بکار می روند. سل - ژل در بیشتر کاربردها بعنوان ماتریکس پایه متخلخل بکار می رود که گونه های آنالیت به صورت انتخابی در آن به تله می افتند. فرایند سل ژل به خاطر اینکه ژلاتین می تواند در دماهای پایین تنوعی از مواد حساس به دما را کپسوله کند، کاربردی است.

قرارگیری مستقیم DNA پروب از طریق خود انباشتگی الیگونوکلئید نشان دار با تیول روی کانتیلورهای طلا پوش از سهولت و رواج بالایی برخوردار است. هرن و تارلو تثبیت الیگونوکلئیدهای DNA تک رشته روی طلا از طریق اتصال سولفور را نشان دادند. اتم سولفور تغییر بزرگی را در فشار سطحی از طریق تثبیت DNA در تباین با DNA غیر اصلاح شده باعث می شود. پوشش سطحی مستقیماً سرعت هیبریداسیون را متأثر می کند. بعلاوه غلظت بافر محلول DNA تیوله با کاهش برهمکنش های غیر کووالانسی در غلظتهای پایین نمک، اثر عمده ای بر پوشش سطح دارد.

جذب سطحی کووالانسی پروتئین ها بر سطح طلای کانتیلور می تواند توسط تنوع وسیع فرآیندهای شیمیایی بدست آید که پایداری و بازتولید پوشش پروتئینی را تضمین می کند. مشکل عمده جذب سطحی شیمیایی این است که بعضی از گروه های عاملی می توانند نسبت به جهت گیری سایت های فعال پروتئین تصادفی عمل کنند که منجر به جلوگیری از پیوند با آنالیت می شود. بنابراین انتخاب فرآیند مناسب تثبیت به منظور اجتناب از سرعت پایین فعالیت پذیرنده پروتئین امری کلیدی است.

بنابراین ساخت و کاربرد زیست حسگرها به دانش، تکنولوژی و مهارت بالایی نیازمند است.

#### افزودن آنالیت

برهمکنش آنالیت پذیرنده می تواند برگشت پذیر یا برگشت ناپذیر باشد. در حضور چندین آنالیت و پذیرنده اتصال آنالیت ها به پذیرنده ها می تواند رقابتی (Competitive-) چند آنالیت به یک پذیرنده یا غیررقابتی (هر آنالیت به یک پذیرنده) باشد. میزان تمایل آنالیت به پذیرنده مشخص در یک سیستم رقابتی، میزان اشغال سایت های پذیرنده توسط آن آنالیت را تعیین می کند. برای اتصالات باید زمان مناسبی تخصیص داده شود تا یک حالت پایدار و یکنواخت که برای آشکارسازی موردنیاز است در سطح کانتیلور ایجاد شود.

#### اطلاعات حاصل از کانتیلور

غلظت آنالیت: تغییر فرکانس رزونانسی کانتیلور (روش دینامیک) یا شاخص خمیدگی سطح (روش استاتیک) با غلظت آنالیت متناسب است. محلول می تواند توسط مولکول های خالص فراهم شود یا آنالیت بخشی از یک مخلوط پیچیده باشد. در حالت دوم، مولکول های متعدد دیگری نیز می توانند در نمونه موردنظر با مولکول های آنالیت همراه باشند که با توجه به رابطه اختصاصی آنالیت با گیرنده سطح کانتیلور امکان اندازه گیری یک آنالیت در مخلوط پیچیده فراهم است. ۲- سینتیک برهمکنش ها: محاسبه سرعت از طریق نمایش زمان واقعی برهمکنش مقدور است. پیشرفت برهمکنش بطور کمی با تعیین دوره زمانی پاسخ مشخص می شود. دامنه و زمان واکنش قبل از حالت ایستای جدید اطلاعات مربوط به غلظت آنالیت و سینتیک برهمکنش را فراهم می کند. برای بررسی سینتیک برهمکنش آنالیت- پذیرنده فرآیند باید برگشت پذیر باشد.

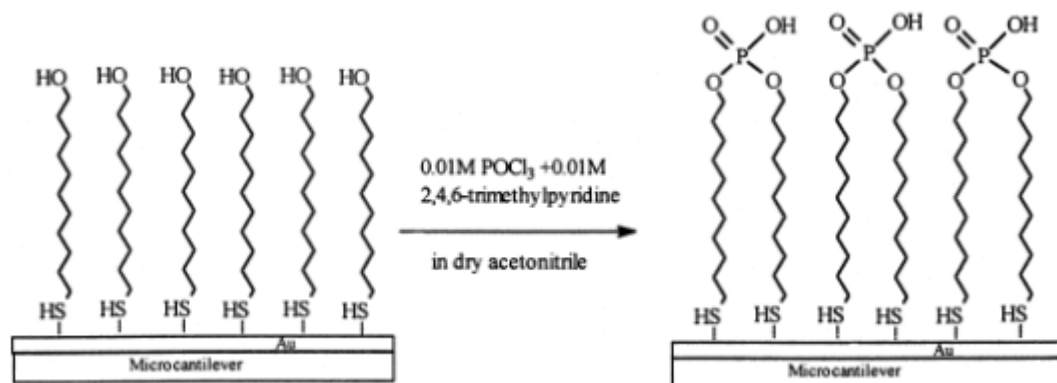
#### کاربردهای تجزیه ای کانتیلورها

کانتیلورها در آشکارسازی مواد شیمیایی مثل ترکیبات فرار، مواد منفجره، گونه های یونی، سموم، آلاینده های غذا و محیط، آفت کش ها و مواد بیولوژیکی مانند آشکارسازی DNA و پروتئین و گلوکز و ... بکار می روند. بطور عمومی زیست حسگری به مهارتی بیش از حسگری های شیمیایی و فیزیکی نیاز دارد. زیرا فرایندهای بیوشیمیایی و طبیعت محیط عمل از پیچیدگی بیشتری برخوردار است.

#### آشکارسازی یون ها

کلسیم یک یون مهم بیولوژیکی است که آشکارسازی آن در کاربردهای کلینیکی دارای اهمیت است. تکنیک جدیدی برای آشکارسازی مقادیر در حد آثار یون های کلسیم با استفاده از میکروکانتیلورهای اصلاح شده با تک لایه های خودانباشته انتخابگر یون ابداع شده است.

با غوطه ورسازی کانتیلور در محلول  $M^{3-10}$ ، ۱۱-مرکاپتون دکانول و متانول لایه خود انباشته شکل می گیرد. زمانی که کانتیلور با فسفوروس اکسی کلراید  $POCl_3$  تیمار می شود حساسیت به یون های کلسیم به حداکثر می رسد.

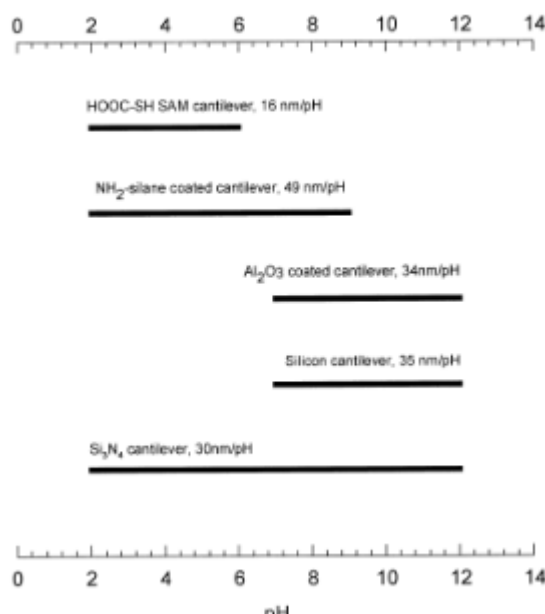


### طرح واکنش و ساختار سطحی

فشار سطح وقتی یون های کلسیم از فلوسل عبور کرده و با گروه های فسفات برای ایجاد زوج یون ترکیب می شوند تغییر می کند که در نهایت کانتیلور خم می شود. این کانتیلور به یون های  $K^+$  و  $Na^+$  که در خون و بافت ها به وفور یافت می شوند (به عنوان یون های مزاحم) در غلظت های زیر  $10^{-3} M$  پاسخی نمی دهد.

### آشکارسازی pH محلول

pH محلول با استفاده از کانتیلورهای اصلاح شده سیلیکون ( $SiO_2$ ) و نیتريد سیلیکون ( $Si_3N_4$ ) قابل اندازه گیری است. سطح اصلاح شده کانتیلور باری متناسب با pH مایع محیطی جمع آوری می کند و در نتیجه فشار سطحی اختلافی خم می شود. از طریق اصلاح شیمیایی با ۴-آمینو بوتیل تری اتوکسی سیلان و ۱۱-مرکاپتون دکانوئیک اسید و اصلاح فلزی  $Au/Al$ ، pH در محدوده ۲-۱۲ قابل اندازه گیری است. کانتیلورهای  $SiO_2/Au$  اصلاح شده با آمینوسیلان pH را در گستره ۲-۸ و کانتیلورهای  $Si_3N_4/Au$  در گستره ۲-۶ و ۸-۱۲ بخوبی آشکارسازی می کنند. بنابراین استفاده از آرایه ای از کانتیلورها با پوشش های مختلف امکان آشکارسازی pH در محدوده ۲-۱۲ را فراهم می کنند.

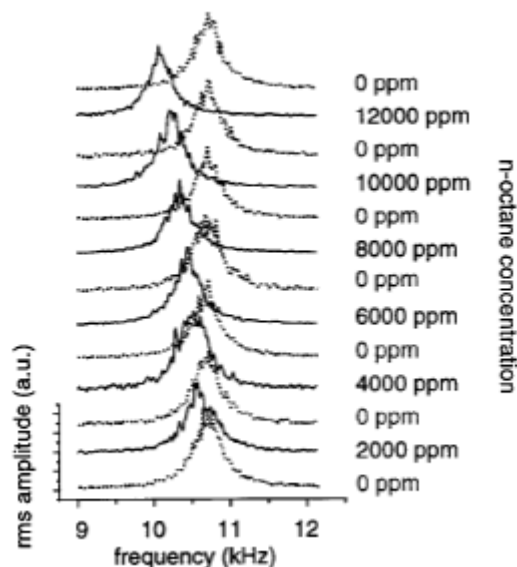


ناحیه پاسخ دهی به pH و حساسیت (nm/pH) از کانتیلورهای مختلف

آشکارسازی مواد فرار n-اکتان:

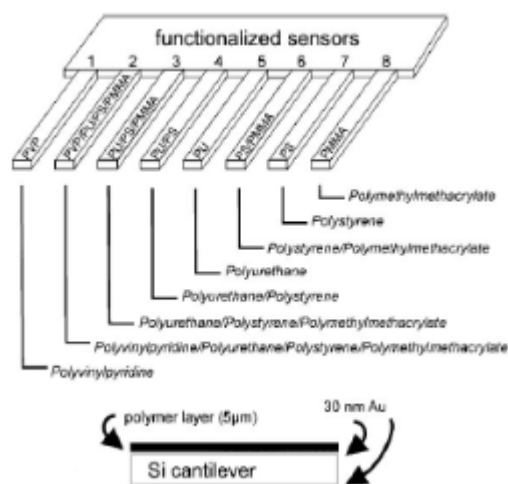
کانتیلورهای  $SiN_x$  می توانند به عنوان حسگرهای گازی مینیاتوری شده استفاده شوند. کانتیلور به منظور اندازه گیری n-اکتان با پلی دی متیل سیلوکسان بعنوان لایه حسگر شیمیایی پوشیده می شود و با بارگذاری از طریق جذب مولکول های گازی و اندازه گیری تغییرات فرکانس رزونانسی سطح آشکارسازی می شود. برای آشکارسازی n-اکتان حساسیت  $0.099 Hz/ppm$

بدست آمده است. توسعه حسگرهای مینیاتوری شده برای آشکارسازی گازها و بخارات بر مبنای کانتیلورهای تکی یا آرایه هایی از کانتیلورها دستاورد مهمی است. در این روش غلظت مولکول های آنالیت در لایه پلیمری می تواند تا توان های ۱۰ از غلظت آن در فاز گاز بیشتر باشد. در نتیجه سیگنال شیمیایی به شدت تقویت شده و باعث می شود چنین ابزارهایی نسبت به غلظت های کم گاز بسیار حساس باشند. حسگرها می توانند با پلیمرهای متفاوت با حساسیت ویژه نسبت به گازهای مختلف پوشش داده شوند تا آرایه ای از حسگرها حاصل شود. در این روش مخلوطی از گازها می توانند بطور همزمان آشکارسازی شوند. با افزایش غلظت n-اکتان کاهش بیشتری در فرکانس رزونانسی مشاهده می شود. بازگشت فرکانس رزونانسی به حالت اولیه بعد از تزریق بیانگر برگشت پذیری جذب n-اکتان روی پلیمر پلی دی متیل سیلوکسان است. جابجایی فرکانس رزونانسی برای آنالیت های مختلف متفاوت است که بیانگر وابستگی تغییر فرکانس رزونانسی به برهمکنش بین پلیمر و مولکول های آنالیت است.



طیف رزونانسی از کانتیلور پوشیده با PDMS برای غلظت های مختلف از n-اکتان

آشکارسازی کمی و کیفی بخارات آنالیت توسط آرایه کانتیلورهای سیلیکونی با تغییر مقاومت پیزو ناشی از تورم لایه پلیمری کانتیلور میسر است. ابزاری تحت عنوان بینی شیمیایی مصنوعی (Artificial Chemical Nose) ساخته شده که بطور همزمان به هشت آنالیت در فاز گاز پاسخ می دهد. این آنالیت ها شامل حلال های شیمیایی، سری همولوگ الکل های اولیه و اسانس های طبیعی است. از یک کانتیلور نیز بعنوان رفرانس استفاده می شود. سینتیک فرایند تورم با فشار بخار و قابلیت انحلال آنالیت در پلیمر مرتبط است. آشکارسازی کمی و کیفی مخلوط آنالیت ها از طریق پوشش کانتیلورها با سیستمی از پلیمرهای مختلف و مخلوط هایی از پلیمرها صورت می گیرد.



تصویر شماتیک آرایه کانتیلورها با پوشش های پلیمری مختلف



## آشکارسازی پروتئین ها

برای تشخیص بیماری هایی مثل سرطان، آشکارسازی پروتئین های چند گانه علائم بیماری مورد نیاز هستند. پروتئین ها مستقیماً با بیماری های مختلف در ارتباط هستند. بنابراین امکان تشخیص دقیق بیماری ها با آشکارسازی پروتئین های مناسب فراهم می شود.

آشکارسازی از طریق تغییرات فشار سطحی اتصالات ویژه Ag-Ab توسط پاسخ نانومکانیکی مستقیم میکروکانتیلورها صورت گرفته است. یک سنسور مقاومتی پیزو تغییر مقاومت فیلم با توجه به فشار سطح ناشی از اتصال ویژه زیست مولکول ها را اندازه می گیرد. با اتصال آنالیت به پذیرنده کانتیلور خم شده و مقاومت لایه مقاومتی پیزو تغییر می کند. آنتی ژن ویژه پروستات (PSA) و پروتئین های C-reactive (CRP) که علائم ویژه سرطان پروستات و بیماری قلبی هستند به این روش آشکارسازی شده اند. آنتی بادی ها نسبت به آنتی ژن های خود بسیار اختصاصی عمل می کنند. صحت نتایج حاصل از این روش و اثبات اختصاصیت پیوند Ag-Ab با آزمایش های دیگر نظیر فلورسانس تأیید می شود.

استفاده از آپتامرها (قطعات اسیدنوکلئیک سنتزی ویژه آنالیت) بعنوان عناصر تشخیص در زیست حسگرها امکان آشکارسازی سریع و آسان پروتئین ها را فراهم می کند. خواص ویژه آپتامرها سبب تولید آحسگرهای پایدار، حساس و انتخابگر، با امکان بازتولید و سازگار با وضعیت نمونه های واقعی می شود. آپتامرها در برابر تغییر شکل و دناتوره شدن (Denaturation) مقاوم هستند و می توانند توسط گروه های عاملی اصلاح شده و مستقیماً روی تراشه های زیستی تثبیت شوند. در نتیجه لایه های پذیرنده بسیار مرتب ایجاد می کنند و قادرند مولکول های کایرال (Chiral) را تشخیص دهند. آپتامرها بصورت سنتزی بدست می آیند و بسیار خالص اند همچنین نسبت به گیرنده های دیگر کوچکترند و امکان تثبیت موثر در دانسته بالا را فراهم می کنند. بنابراین تولید، مینیاتوری کردن و تجمع آپتامرها نسبت به زیست حسگرهای دیگر ساده تر است. آپتامرهای DNA معمولاً به لحاظ شیمیایی پایدار بوده و امکان استفاده مجدد از زیست حسگر وجود دارد. برعکس آپتامرهای RNA توسط آندو نوکلئازهایی که در سرم وجود دارند تغییر شکل می یابند. بنابراین زیست حسگرهای برمبنای آپتامرهای RNA فقط برای اندازه گیری های محدود در محیط های بیولوژیکی بکار می روند. برای پیشگیری از تغییر شکل آپتامر RNA اصلاح نوکلئوتیدهای پیریمیدین با گروه های آمینو پیشنهاد می شود.

## آشکارسازی DNA

الیگونوکلئوتیدهای DNA تک رشته از طریق اتصال سولفور می توانند روی کانتیلور طلاپوش تثبیت شوند. این اتصال تغییر بزرگی در فشار سطحی از طریق تثبیت ssDNA نشاندار با تیول در تباین با ssDNA غیراصلاح شده نشان می دهد. همچنین یک لایه حسگر می تواند با استفاده از تک رشته DNA تیوله متصل به بستر طلا ایجاد شود که پیزو مقاومتی داخل این لایه فوراً به افزایش رشته DNA مکمل پاسخ می دهد و نسبت به رشته های متفاوت انتخابگر است.

## بحث و نتیجه گیری

کانتیلورها در آشکارسازی مواد شیمیایی مثل ترکیبات فرار، مواد منفجره، گونه های یونی، سموم، آلاینده های غذا و محیط، آفت کش ها و مواد بیولوژیکی مانند آشکارسازی DNA و پروتئین و گلوکز و ... بکار می روند. حساسیت کانتیلور به شدت تابع ثابت فنر می باشد، هر چه ثابت فنر پایین تر باشد حساسیت اندازه گیری بر مبنای روش استاتیک در مایعات بالاتر است. عامل کلیدی که شدیداً ثابت فنر کانتیلور را متأثر می کند ضریب یانگ است که مستقیماً با خواص ماده کانتیلور ارتباط دارد. کانتیلورهای ساخته شده از سیلیکون یا مواد مرتبط که ضریب یانگ بالایی دارند در روش دینامیک مناسبند اما کانتیلورهایی که از مواد نرمتر ساخته می شوند برای اندازه گیری انحراف استاتیک بسیار حساس خواهند بود. بنابراین پلیمرها با ضریب یانگ خیلی کمتر از سیلیکون بعنوان ماده جایگزین برای ساخت کانتیلورها در روش استاتیک استفاده می شوند.

اصلاح شکل و ابعاد کانتیلورها می تواند ثابت فنر را بهبود بخشد. هر چه کانتیلور طولانی تر و نازکتر باشد ثابت فنر کوچک تر و کارایی بهتر خواهد بود. نانو کانتیلورها ثابت فنر بزرگی نشان می دهند و برای آشکارسازی خمیدگی ناشی از جذب سطحی کانتیلور نامناسب اند اما می توانند برای اندازه گیری های دینامیک با حساسیت بسیار بالا بکار روند.

کلید استفاده از کانتیلورها برای آشکارسازی گزینشی مولکول ها قدرت عاملدار کردن یک سطح کانتیلور به روشی است که مولکول هدف ترجیحاً به سطح عاملدار باند شود. بنابراین حساسیت و بازتولید و آنالیز مستقیماً تحت تاثیر پذیرنده تثبیت شده بر روی کانتیلور است. کانتیلورها در تعیین غلظت آنالیت و بررسی سینتیک برهمکنش ها ابزارهای کارآمدی می باشند.

## ۸-۶ نانو راکتورها

### ۸-۸-۱ نانوراکتورها (۱)

نانوراکتورها محفظه های بسیار کوچکی با ابعاد نانومتر هستند که با محافظت از کاتالیزورها در برابر تاثیرات محیطی و نیز محصور کردن واکنشگرها و کاتالیزورها در فضایی کوچک به مدت طولانی، پتانسیل زیادی برای بهبود تبدیل های شیمیایی دارند. به طور کلی نانوراکتورها را می توان به دو گروه نانوراکتورهای طبیعی و سنتزی تقسیم نمود. گروه اول عملکردی انتخاب پذیرتر و در عین حال ساختاری پیچیده تر دارند در صورتی که گروه دوم دارای تنوع بیشتر و ساختاری ساده تر هستند. تاکنون مولکول های گوناگون و انواع درشت مولکول ها برای تهیه ی نانوراکتورهای سنتزی مورد استفاده قرار گرفته است. علاوه بر طیف وسیعی از واکنش های شیمیایی، فضای درون نانوراکتورها محیط مناسبی برای تولید نانوساختارهای مختلف می باشد.

در مقیاس ماکروسکوپی، یک راکتور شیمیایی محفظه ای است که انجام واکنش را در حجم مشخصی ممکن می سازد. از مزایای استفاده از راکتور، امکان کنترل دقیق شرایط واکنش نظیر حلال، دما و سرعت هم زدن می باشد. در مقیاس میکرو و نانو نیز می توان محفظه هایی ایجاد کرد که حجم مشخصی از مخلوط واکنش را از محیط توده (Bulk Medium) جدا می کنند. اگر یک واکنش شیمیایی درون چنین محفظه ای محصور شود، در این صورت این محفظه یک نانوراکتور تلقی می شود. از مزایای استفاده از نانوراکتورها می توان به اعمال کنترل بیشتر بر انجام واکنش، انتخاب پذیری، جدا کردن مواد سمی و ناپایدار از محیط توده و به دنبال آن کاهش سمیت سیستم یا افزایش پایداری کاتالیزور و ایده آل بودن در فرایندهایی مانند دارورسانی (به دلیل اندازه ی کوچک آنها) اشاره کرد. معمولاً مواد متخلخلی که یک بعد آنها کمتر از ۱۰۰ nm باشد یا محفظه هایی با قطر کمتر از ۵۰۰ nm به عنوان نانوراکتور در نظر گرفته می شوند. ولی در حالت کلی تر، قطر نانوراکتور را  $\mu m \geq 1$  در نظر می گیرند. در یک دسته بندی کلی نانوراکتورها به دو گروه نانوراکتورهای طبیعی و نانوراکتورهای سنتزی طبقه بندی میشوند.

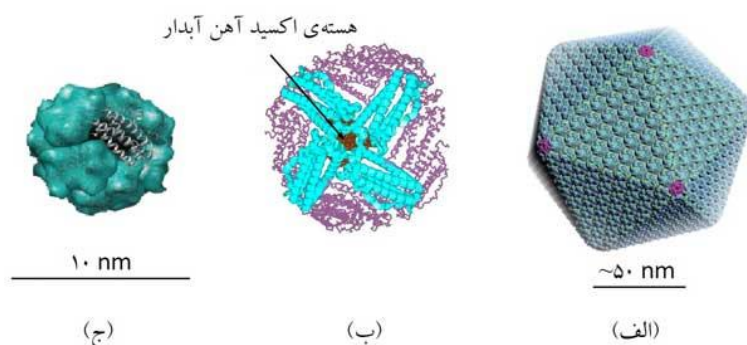
نانوراکتورهای طبیعی شامل میکرومحفظه های پروتئینی باکتریایی (Protein-based Bacterial Microcompartment)، قفس های پروتئینی (Protein Cages) و ویروس ها می باشند [۱]. نانوراکتورهای سنتزی تنوع بیشتری دارند و مولکول ها، درشت-مولکول ها، نانوساختارها و مواد جامد متخلخل را در بر می گیرند. هر یک از این موارد نیز زیرگروه های دیگری را شامل می شوند.

نانوراکتورهای طبیعی: سلول ها و اندامک های سلولی که ایده آل ترین نانوراکتورها محسوب می شوند دارای غشاهای لیپیدی هستند. این نانوراکتورها انتخاب پذیر می باشند، بدین معنی که قادر به تمایز بین مولکول های مختلف بوده و تنها به مولکول های خاصی اجازه ی ورود به حفره ی داخلی خود را می دهند. علاوه بر انتخاب پذیری، سلول ها با دارا بودن منافذی در غشا که با محرک های بیرونی نظیر تغییر pH باز و بسته می شوند، دارای حساسیت نیز می باشند. انتخاب پذیری و حساسیت ویژگی همه ی نانوراکتورهای طبیعی است. اخیراً محفظه های پروتئینی توجه زیادی را به خود جلب کرده اند. در طبقه بندی کلی، پروتئین ها در شاخه ی درشت مولکول ها قرار می گیرند اما از آنجا که این ترکیبات درشت-مولکول زیستی محسوب می شوند در بحث نانوراکتورهای طبیعی به آنها پرداخته خواهد شد.

میکرومحفظه های پروتئینی باکتریایی:

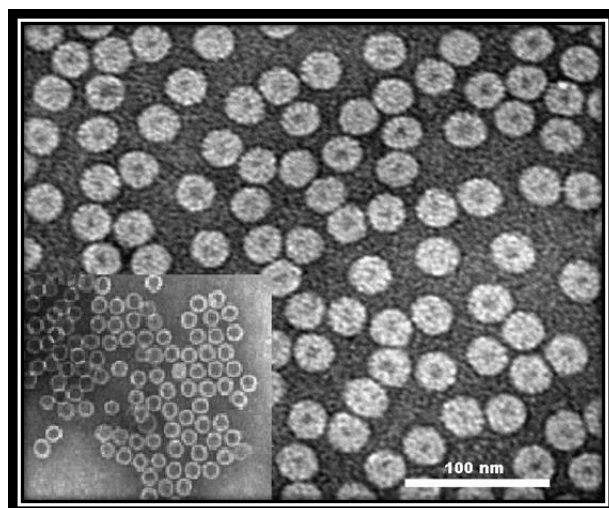
نخستین نمونه از نانوراکتورهای طبیعی میکرومحفظه های باکتریایی هستند که به عنوان اندامک های پروتئینی در سلول های باکتری ها حضور دارند. در این نانوراکتورها، چند هزار پروتئین، پوسته ای با ساختار چندوجهی را تشکیل می دهند که قطری بین ۸۰ تا ۱۵۰ nm دارد و حاوی چندین آنزیم مختلف است. کربوکسیزوم ها (Carboxysomes) از این نوع میکرومحفظه ها هستند که در همه ی سیانوباکتری ها یافت می شوند و با کپسوله کردن (Encapsulating) آنزیم های فرایند سوخت و ساز، سبب افزایش تثبیت دی اکسید کربن ( $\text{CO}_2$  Fixation) می گردند (شکل زیر-الف).

قفس های پروتئینی: در مقایسه با میکرومحفظه های پروتئینی که در زمینه های زیستی مورد استفاده قرار می گیرند، قفس های پروتئینی به عنوان نانوراکتور کاربردهای غیر زیستی دارند. فریتین ها (Ferritins) که پروتئین ذخیره سازی آهن هستند و دارای هسته ی اکسید آهن (III) آبدار می باشند، نخستین قفس های پروتئینی محسوب می شوند که به عنوان کاتالیزور مورد استفاده قرار گرفته اند. فریتین قفسی کروی با قطر خارجی ۱۲ nm و حفره ی ۸ nm است (شکل زیر-ب). این ترکیب به طور گسترده برای تهیه ی نانوذرات معدنی به کار می رود. همچنین در واکنش هایی مانند احیای نوری برخی از ترکیبات آلی و احیای یون های فلزی نظیر کروم (VI) و مس (II) در محلول آبی، از فریتین به عنوان کاتالیزور استفاده شده است. علاوه بر فریتین، پروتئین های دیگری نظیر پروتئین های متصل به DNA که از آن در برابر آسیب های اکسایشی محافظت می کنند نیز، به عنوان قفس پروتئینی مورد مطالعه قرار گرفته اند (شکل زیر-ج).



(الف) مدل پیشنهادی برای کربوکسیزوم، (ب) ساختار سه بعدی فریتین و (ج) پروتئین متصل به DNA

ویروس ها: قفس پروتئینی ویروس ها که نوکلئیک اسید آنها را در بر می گیرد، کپسید (Capsid) نامیده می شود. با وجود تنوع کپسیدهای شناخته شده، تاکنون فقط یک کپسید به عنوان نانوراکتور برون-تن (In-vitro) مورد استفاده قرار گرفته است. این کپسید که متعلق به CCMV (Cowpea Chlorotic Mottle Virus) که ویروس عامل بیماری در گیاه لوبیا است می باشد، دارای قطر خارجی ۲۸ nm بوده و از ۱۸۰ لایه ی پروتئینی تشکیل شده است که حفره ای با قطر ۱۸ nm را در بر می گیرند (شکل بعد). با استفاده از آنزیم پراکسیداز (Peroxidase) به عنوان کاتالیزور، اکسایش یک ترکیب غیر فلوروسانس (Non-fluorescent) و تبدیل آن به محصولی فلوروسانسی درون این نانوراکتور انجام شده است.



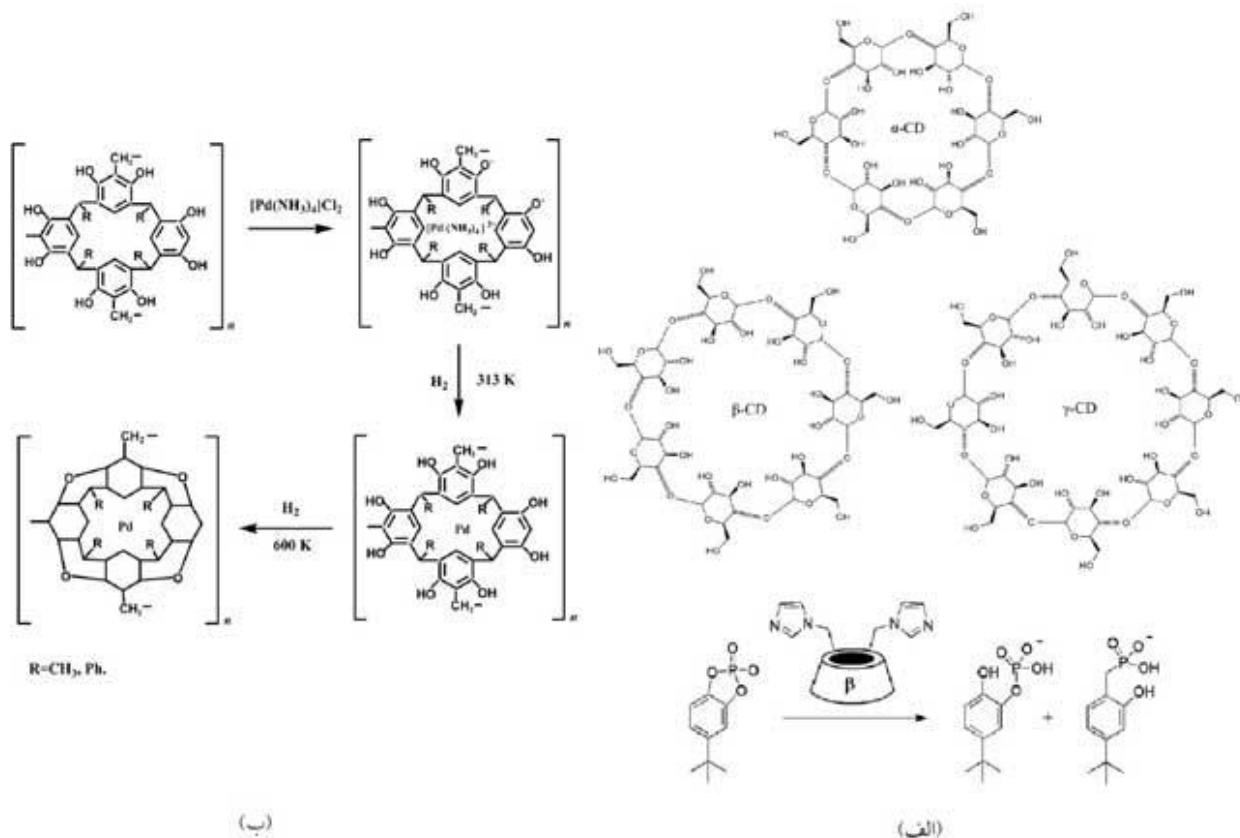
تصویر TEM (Transmission Electron Microscopy) از CCMV (تصویر بزرگ) و کپسید خالی آن (تصویر کوچک)

### نانوراکتورهای سنتزی

هرچند پوسته های پروتئینی ساختارهای طبیعی منحصر بفردی برای کاتالیز کردن واکنش ها در مقیاس نانومتر محسوب می شوند، اما این ترکیبات بسیار پیچیده هستند. مولکول های سنتزی نانوراکتورهای ساده تری هستند که نسبت به انواع طبیعی آسان تر می توان آنها را کنترل کرد.

### نانوراکتورهای مولکولی

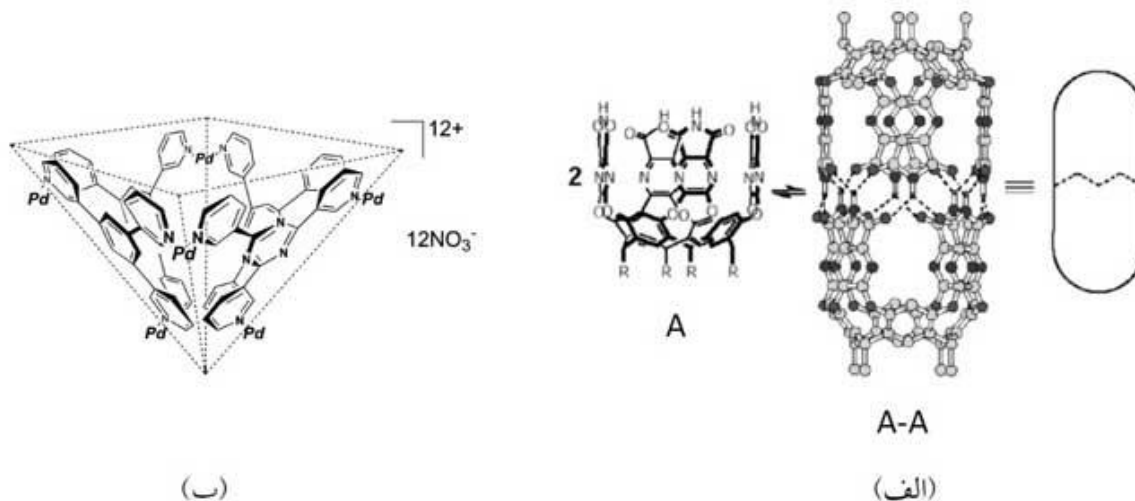
تجمع تعدادی مولکول در کنار هم و تشکیل یک حفره برای انجام واکنش شیمیایی، یک نانوراکتور مولکولی را ایجاد می کند. گرچه طیف گسترده ای از مولکول ها در این گروه جای می گیرند اما می توان همه ی آنها را از نظر ساختاری در یکی از سه دسته ی کپسول ها (Capsules)، میسل ها (Micelles) و وزیکول ها (Vesicles) جای داد. برهمکنش هایی که منجر به تشکیل یک کپسول می شوند به دو دسته ی برهمکنش های کووالانسی و غیر کووالانسی تقسیم می گردند. سیکلودکسترین ها (Cyclodextrins, CDs) که مولکول های طبیعی حفره دار هستند با اتصال کووالانسی به مولکول های دیگر، نانوراکتورهایی را ایجاد می کنند که می توانند به طور انتخاب پذیر واکنش های مختلفی را انجام دهند (شکل زیر-الف). کالیکسارن ها (Calixarenes) نیز که دارای حفره ی آبگریز فنجان مانند ی (Cup-like) هستند از این دسته اند. این مولکول که به وسیله ی گروه های آبدوست احاطه شده است، از نانوراکتورهای مولکولی به شمار می آیند که واکنش های مختلفی از جمله احیای فلزات را می توان در آنها انجام داد (شکل زیر-ب).



(الف) ساختار انواع سیکلودکسترین ها (بالا) و واکنش هیدرولیز فسفودی استرهای حلقوی که با یک-β سیکلودکسترین عامل دار

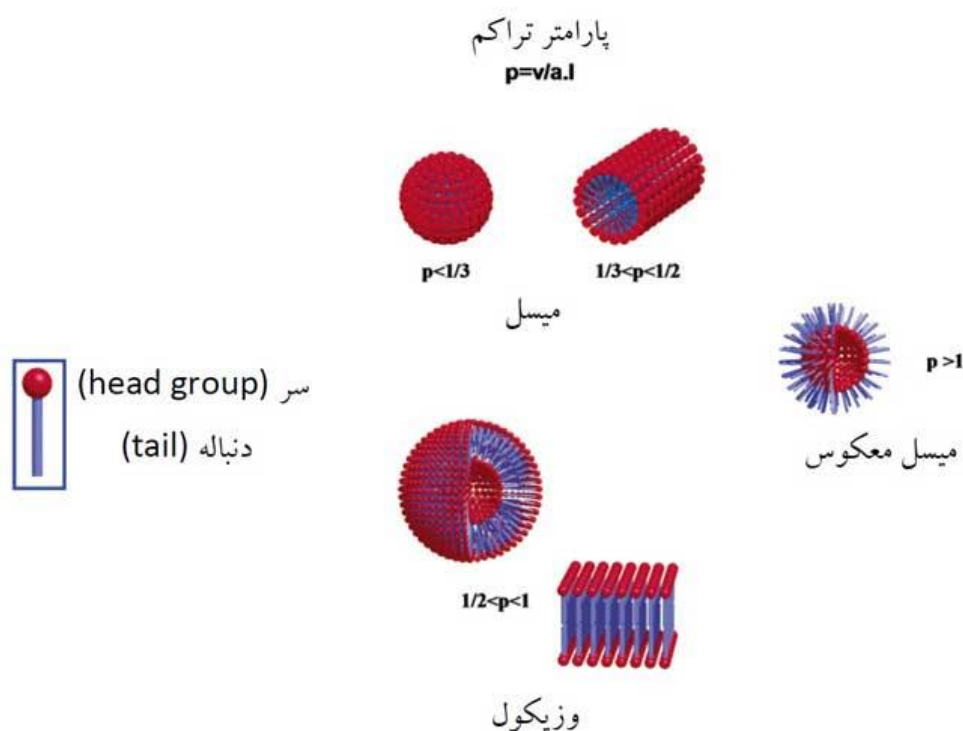
شده کاتالیز می شود (پایین). (ب) واکنش احیای یون پالادیم (II) در حفره ی یک پلی کالیکسارن

از آنجا که با افزایش مقدار و پیچیدگی محصولات، طراحی و تهیه ی نانوراکتورهای مبتنی بر برهمکنش های کووالانسی دشوارتر می شود، در سال های اخیر تولید ساختارهای دارای برهمکنش های غیر کووالانسی توسعه ی زیادی یافته است. از مهم ترین برهمکنش های غیر کووالانسی می توان به پیوند هیدروژنی و برهمکنش های فلز-لیگاند اشاره کرد (شکل بعد).



(الف) کپسول A-A که به وسیله ی ۱۲ پیوند هیدروژنی پایدار می شود. (ب) قفسی نیمه باز که از برهمکنش های فلز-لیگاند به وجود آمده است

میسل ها و وزیکول ها تجمعی از مولکول های دوگانه دوست (Amphiphile) هستند. مولکول های دوگانه دوست دارای یک سر آبدوست (Hydrophile) و یک انتهای آبگریز (Hydrophobe) می باشند. یکی از شناخته شده ترین نمونه های آنها فسفولیپیدها هستند که بخش عمده ی غشای سلولی را تشکیل می دهند. بسته به مقدار شاخصی به نام پارامتر تراکم (Packing Parameter) که با  $p$  نشان داده می شود و به صورت  $p = v/a.l$  تعریف می گردد  $a$  سطح موثر گروهی است که در سر فسفولیپید واقع می شود و  $v$  و  $l$  به ترتیب حجم و طول زنجیره ی هیدروکربنی فسفولیپید می باشند، تجمع مولکول های فسفولیپید به تشکیل میسل، میسل معکوس یا وزیکول می انجامد (شکل زیر). وزیکول در واقع ساختاری دولایه است که در مقایسه با میسل سطح منظم تری دارد. ذکر این نکته لازم است که وزیکول های دارای غشای فسفولیپیدی، لیپوزوم (Liposome) نامیده می شوند. همچنین اصطلاح نانوراکتورهای آنزیمی به نانوراکتورهای اطلاق می شود که حاوی آنزیم های آزاد باشند و متداول ترین نوع آنها وزیکول های لیپیدی هستند که آنزیم ها در آنها کپسوله شده اند. همه ی این ساختارها ابعادی در محدوده ی نانومتر دارند.



تشکیل میسل، میسل معکوس و وزیکول با توجه به پارامتر تراکم

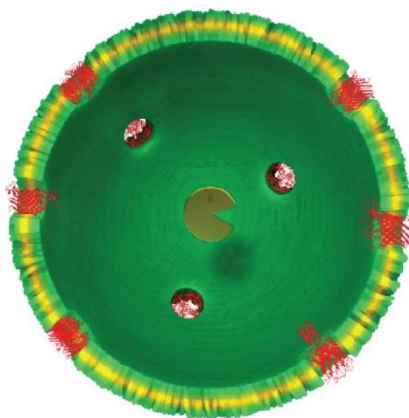


## نانوراکتورهای درشت مولکول

تنوع ساختاری بسپارها (Polymers) از نظر تکیارهای (Monomers) سازنده، جرم مولکولی، گروه های عاملی و شکل آنها سبب شده است تا در زمینه های بسیاری به کار روند. در زمینه ی نانوراکتور، بسپارها به صورت درشت مولکول هایی منفرد با درونی میان تهی یا به شکل ساختارهای خود آرا (Self-assembled) با یک یا چند حفره (مانند میسل های بسپاری) مورد استفاده قرار می گیرند.

## پلیمرزوم ها (Polymersomes)

اگر وزیکول از درشت مولکول های دو گانه دوست یعنی همبسپارهای دسته ای (Block Copolymers) تشکیل شده باشد، پلیمرزوم نامیده می شود. تاکنون همبسپارهای دو دسته ای (Diblock) و سه دسته ای (Triblock) گوناگونی برای تهیه ی پلیمرزوم هایی با اندازه و ضخامت های مختلف غشا مورد استفاده قرار گرفته است (جدول ۱). مثال های متعددی در مورد استفاده از این ساختارها به عنوان نانوراکتور وجود دارد که در آنها آنزیم های فعال یا کمپلکس های فلزات واسطه کپسوله شده اند [۷۸]. برای کپسوله کردن مولکول ها درون پلیمرزوم ها چند روش وجود دارد که در ساده ترین آنها، مولکول مهمان پیش از تشکیل پلیمرزوم به محلول همبسپار دسته ای افزوده می شود. از آنجا که ضخامت غشای پلیمرزوم ها در مقایسه با لیپوزوم ها بیشتر است، نفوذ آب به داخل غشای آنها کندتر صورت می گیرد و برای رفع این مشکل از کانال های پروتئینی درون غشای این ساختارها استفاده می شود.



برش عرضی یک پلیمرزوم که کانال های پروتئینی درون غشای آن را نشان می دهد

علاوه بر واکنش های تک آنزیم، واکنش های چند مرحله ای را نیز می توان درون پلیمرزوم ها انجام داد. به عنوان مثال با کپسوله کردن آنزیم گلوکز اکسیداز درون حفره ی پلیمرزوم، قرار دادن آنزیم لیپاز در غشای آن و اتصال کووالانسی نوعی آنزیم پراکسیداز به سطح خارجی آن، یک نانوراکتور سه آنزیمی به دست می آید که از آن برای واکنش چند مرحله ای اکسایش مشتقات گلوکز استفاده می شود.

جدول ساختار و نام اختصاری تعدادی از همبسیارهای دسته ای به کار رفته در تشکیل پلیمرزوم ها (دسته های آبگریز با

رنگ قرمز نشان داده شده است)

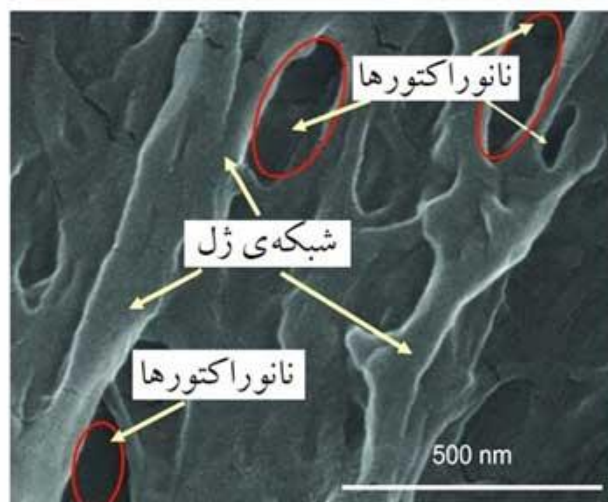
| نام اختصاری                               | ساختار همبسیار دسته ای |
|-------------------------------------------|------------------------|
| PB-PEO                                    |                        |
| PB-PGA                                    |                        |
| PS-PAA                                    |                        |
| PS-PIAA                                   |                        |
| PPQ-PS-PPQ                                |                        |
| PMOXA-PDMS-PMOXA                          |                        |
| PMPS-PEO-PMPS-PEO-PMPS                    |                        |
| PS-dendr-(NH <sub>2</sub> ) <sub>32</sub> |                        |

هیدروژل ها

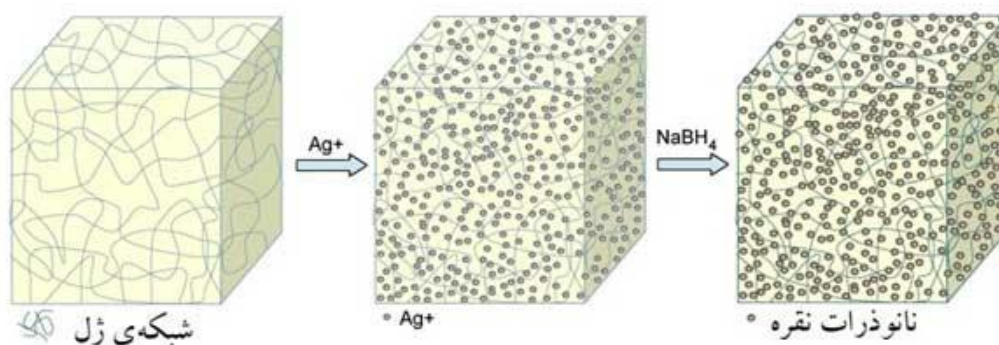
هیدروژل ها بسپارهای اشباع از آب هستند که دارای فضای خالی زیادی بین اتصالات عرضی خود می باشند. از این

فضاهای خالی می توان به عنوان نانوراکتور برای تشکیل هسته و رشد نانوذرات استفاده کرد. به عنوان مثال از این ترکیبات برای

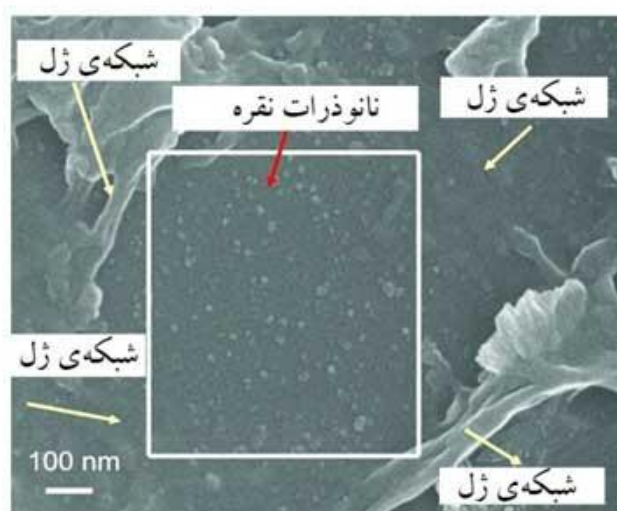
تهیه ی نانوذرات نقره استفاده شده است و با توجه به خاصیت ضد باکتری نانوذرات نقره، از هیدروژل های حاوی این نانوذرات به عنوان پوشش و بانداز استفاده می شود (شکل زیر).



(الف)



(ب)



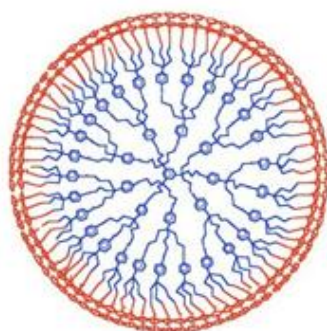
(ج)

(الف) تصویر SEM (Scanning Electron Microscopy) هیدروژل خالص، (ب) تشکیل نانوذرات نقره در

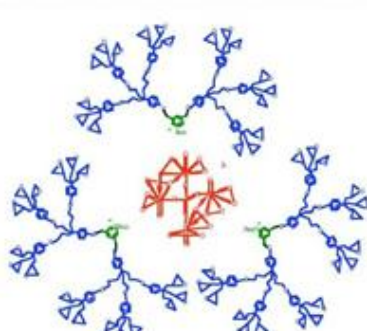
شبکه ی هیدروژل و (ج) تصویر SEM رشد نانوذرات نقره در نانوراکتور هیدروژل

### نانوراکتورهای تک مولکولی (Unimolecular Nanoreactors)

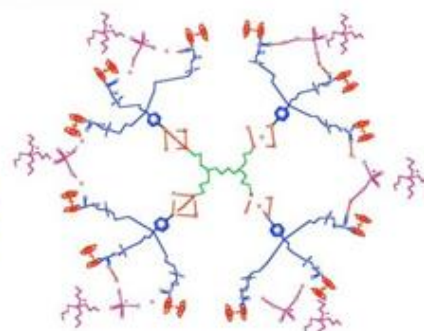
درختسان ها (Dendrimers) مولکول هایی منفرد هستند که دارای هسته ای مرکزی با شاخه های منظم شعاعی می باشند (شکل زیر-الف). کاربرد این ترکیبات در کاتالیز کردن واکنش ها به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است. محل ایجاد اتصال کووالانسی بین گونه ی کاتالیزوری و درختسان می تواند روی محیط، وسط یا در مرکز درختسان باشد. در سال های اخیر درختسان های انتخاب پذیر و دارای حساسیت توسعه یافته اند. نمونه ای از این نانوراکتورها که دارای شاخه های انتخاب پذیر و حساس به دما می باشد به عنوان یک کاتالیزور همگن در اکسایش تیول ها به کار رفته است. بسپارهای پرشاخه (Hyperbranched Polymers) و بسپارهای ستاره ای (Star Polymers) نیز در دسته ی نانوراکتورهای تک مولکولی جای می گیرند (شکل زیر-ب و ج). این نانوراکتورهای درشت مولکول، متناظرهای ارزان قیمت درختسان ها محسوب می شوند و قادرند کمپلکس های فلزی دارای فعالیت کاتالیزوری و نانوذرات را از طریق هسته ی خود کپسوله کنند.



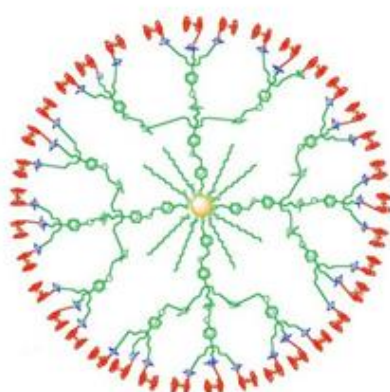
کووالانسی



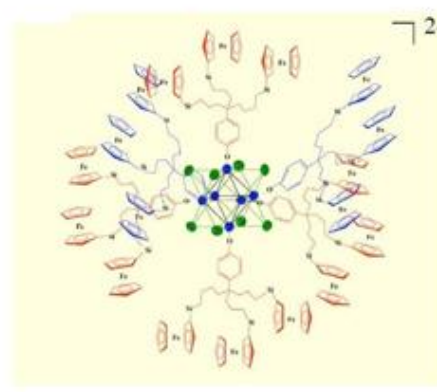
یونی



پیوند هیدروژنی



کوردیناسیونی (دارای هسته ی نانوذره)



کوردیناسیونی (دارای هسته ی کمپلکس فلزی)

(الف)



(ج)



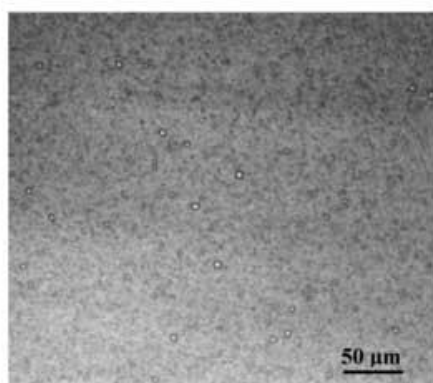
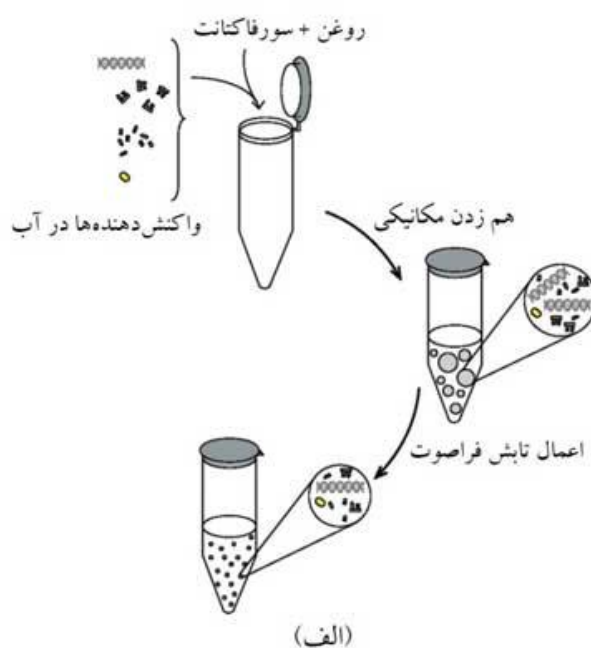
(ب)

(الف) انواع برهمکنش های تشکیل دهنده ی درختسان ها، (ب) بسپار پرشاخه و (ج) بسپار ستاره ای

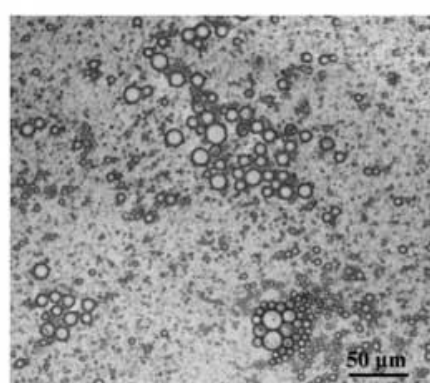


### مینی امولسیون (Miniemulsion)

مینی امولسیون که با نام نانوامولسیون نیز شناخته می شود روشی برای تهیه ی ریزقطره های پایدار است که به عنوان نانوراکتور عمل می کنند. در این روش مخلوط دو مایع امتزاج ناپذیر مانند آب و روغن به همراه یک یا چند سورفاکتانت (Surfactant) با سرعت زیاد و با استفاده از تکنیک های گوناگون نظیر تابش فراصوت (ultrasonication) به هم زده می شود. در این حالت ماکرو ریزقطره هایی که توزیع اندازه ی گسترده ای دارند به نانو ریزقطره های دارای توزیع اندازه ی محدود شکسته می شوند (شکل زیر). محدوده ی اندازه ی این ریزقطره ها معمولا بین ۳۰ تا ۵۰۰ نانومتری است و هر ریزقطره به صورت یک نانوراکتور مستقل عمل می کند. کاربرد این روش در زمینه ی علوم دارویی در حال گسترش است چراکه به وسیله ی این نانوراکتورها می توان ترکیباتی با اندازه ی ذرات کوچک تر تهیه کرد که ظرفیت بیشتری برای حمل دارو خواهند داشت. به عنوان مثال، نانوراکتورهایی با اندازه ی قطرات  $27 \pm 7$  nm برای تهیه ی نانوذرات لیپیدی جامد (Solid Lipid Nanoparticles, SLNs) مورد استفاده قرار گرفته اند.



(ج)



(ب)

(الف) مراحل تهیه ی مینی امولسیون، (ب) تصویر میکروسکوپ نوری از ماکروامولسیون و (ج) مینی امولسیون

### نانوساختارهای پوسته-هسته (Core-Shell)

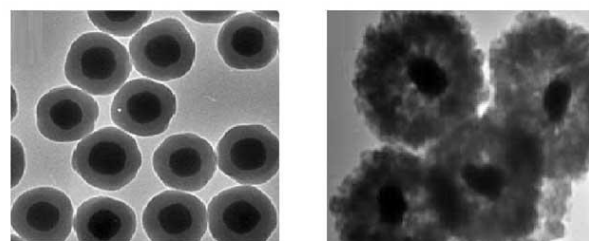
ساختارهای پوسته - هسته تنوع زیادی دارند و از نیمه رساناهای چند فازی تا نانوکامپوزیت-های فلز-اکسید فلزی را در بر می گیرند. در سال های اخیر تهیه ی ساختارهایی با هسته ی تغییرپذیر که درون پوسته ای توخالی قرار دارد، توسعه ی زیادی یافته



است. اگر پوسته نسبت به واکنشگرها نفوذپذیر باشد، این نانو ساختارهای پوسته-هسته به نانوراکتورهایی با هسته ی کاتالیزوری تغییرپذیر تبدیل می شوند. از جمله نانوراکتورهای پوسته - هسته می توان به نانو ساختارهای Pt-CoO اشاره کرد که برای هیدروژن دار کردن اتیلن مورد استفاده قرار گرفته است. مثال دیگر نانوکامپوزیت  $\text{Au-TiO}_2$  با فعالیت فتوکاتالیزوری است که فعالیت آن با واجذب (Desorption) یا تجزیه ی مولکول های آلی تثبیت شده روی هسته ی فلزی تحت تابش فرابنفش به اثبات رسیده است (شکل بعد-الف). همچنین ساختار هسته-پوسته ی  $\text{Au-SiO}_2$  به عنوان نانوراکتوری برای احیای کاتالیزوری ۴-نیتروفنل به کار رفته است (شکل بعد-ب).

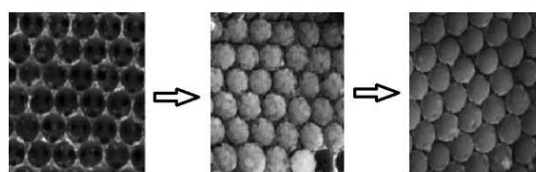
مواد جامد متخلخل: ساختارهای متخلخل سیلیکات و زئولیت از بارزترین و پرکاربردترین ترکیبات این گروه می باشند. زئولیت ها ترکیبات متخلخلی هستند که عمدتاً از آلومینوسیلیکات تشکیل شده اند. ابعاد حفره های داخل سیلیکات ها و زئولیت ها از چند آنگستروم تا چند نانومتر متغیر است. این ساختارها به عنوان نانوراکتور در فرایندهای مختلفی مورد استفاده قرار گرفته اند. به عنوان مثال، سیلیکات متخلخل عامل دار شده با گروه سیانو که دارای قطر حفره ی میانگین ۱۸ نانومتری است، برای فرایند پروتئین کافت (Proteolysis) به کار رفته است. همچنین از زئولیت هایی که درون حفره های خود دارای کمپلکس های فلزی با فعالیت کاتالیزوری هستند در واکنش های اکسایش، هیدروژن دار کردن، تبدیل ایزومری کاتالیز شده با اسید و واکنش های تسهیم نامتناسب استفاده شده است. به علاوه، این ساختارها برای تولید نانوذرات نیز به کار گرفته شده اند (شکل بعد-ج).

نانولوله ها: نانولوله ها صفحه هایی از اتم ها هستند که به صورت لوله ای سازمان یافته اند. این ترکیبات از نظر ساختاری از مواد آلی یا معدنی تشکیل شده اند و می توانند به شکل تک دیواره (Single-walled) یا چند دیواره (Multi-walled) تهیه شوند. نانولوله ها حجم داخلی زیادی دارند و سطح خارجی آنها به راحتی عامل دار می شود. از مهم ترین ترکیبات این گروه نانولوله های کربنی هستند که نخستین بار در سال ۱۹۹۱ کشف شدند. فضای داخلی نانولوله های کربنی به عنوان نانوراکتور برای تولید انواع نانو ساختارها از جمله نانوسیم ها و نانوذرات مورد استفاده قرار گرفته است (شکل بعد-د).



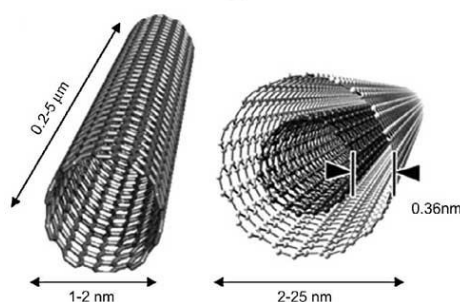
(ب)

(الف)



۵۰۰ nm

(ج)



(د)

(الف) تصویر TEM نانوراکتور هسته-پوسته ی  $\text{Au-TiO}_2$  پس از رشد هسته های طلا، (ب) تصویر TEM نانوراکتور هسته-پوسته ی  $\text{Au-SiO}_2$ ، (ج) تصاویر SEM از رشد نانوذرات در یک نانوراکتور ژئولیتی و (د) نانوتیوب های کربنی تک دیواره و چند دیواره

### نتیجه گیری

نانوراکتورها محفظه های نانومتری هستند که می توان آنها را از ترکیبات مختلفی شامل مولکول ها، درشت مولکول های سنتزی و درشت مولکول های زیستی تهیه کرد. در این ساختارها مواد اولیه و محصولات بین محلول توده و حفره ی نانوراکتور مبادله می شوند و به همین سبب، نفوذپذیری غشا نقش مهمی در عملکرد انتخاب پذیر آنها ایفا می کند. به دلیل مزایای بسیاری نظیر امکان کنترل واکنش و محافظت از کاتالیزورها در برابر تاثیرات محیطی، انواع واکنش های کاتالیزوری و آنزیمی و نیز تهیه ی نانو ساختارهای گوناگون درون نانوراکتورها انجام می شود.

### ۶-۸-۲ نانوراکتورها (۲)

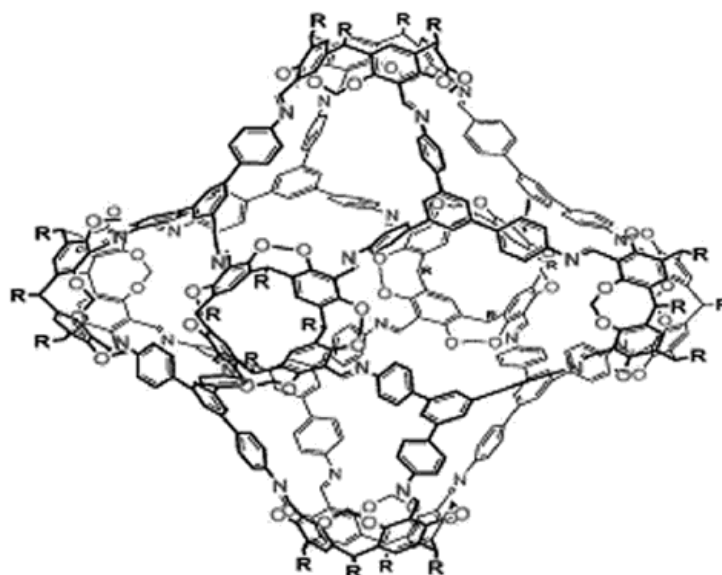
انجام واکنش های شیمیایی در فضاهای محدود با ابعاد نانومتر (و حجم میکرومتر) منجر به تغییر در سینتیک و مسیر کل فرآیند می گردد. به چنین فضاهای محدود شده ای که جهت انجام واکنش های مشخص شیمیایی به کار می روند نانوراکتور می گویند. واکنش های بی شمار و همزمان در سلول های موجودات زنده نیز بر همین اصل استوار است. لذا در این استراتژی از ساختارهای متنوع زیستی و شیمیایی که خصوصیات یک نانوراکتور را دارا باشند، استفاده می شود. در مقالات مربوط به نانوراکتورها انواع این ساختارها آورده شده است.

مواد نانو ساختار با اندازه شکل و هندسه مشخص دارای خواص بی نظیر و متفاوتی از مواد توده ای هستند. نانو مواد علاقه ی بسیاری را در زمینه های مختلف فناوری به خود جذب کرده اند. امروزه محققان به خوبی درک کرده اند که با استفاده از محیط های واکنش با ابعاد نانومتری و میکرومتری (نانوراکتورها) می توانند نانو مواد جدیدی با خواص جالب و قابل توجه تولید کنند. به طور کلی نانوراکتورها محفظه هایی با ابعاد نانومتری هستند که در آنها واکنش های شیمیایی قابل انجام است. البته نانوراکتورها به نحوی، جزئی از واکنش نیز محسوب می شوند و این تفاوت اصلی آنها با میکرو راکتور هاست. با مشاهده ی دقیق به طبیعت می توان نمونه های بسیاری از نانوراکتورهای طبیعی را مشاهده کرد. از این موارد می توان به اندامک های سلولی و یا حفرات ترشحی و داخل سلولی (که آبشاری از واکنش ها در آنها رخ می دهد) اشاره کرد. از جمله ی این موارد می توان هسته ی میتو کندری، دستگاه گلژی، لیزوزوم ها و حفرات پروتئین های کانالی و حامل را نام برد.

سینتیک و مکانیسم واکنش در محیط های کوچک همچون مایسل ها، وزیکول ها و سلول ها به خوبی مورد بررسی قرار گرفته است. ملاحظه شده است که سینتیک واکنش در یک محیط بسته کوچک متفاوت از سینتیک همان واکنش در محلول های توده ای است. یک محیط بسته ی کوچک که حاوی تعداد خاصی مولکول است دارای خاصیت تجمع مولکولی (Flocculation) شدید بوده و باعث تغییر در سرعت واکنش و در مواردی تغییر نوع و مسیر واکنش می گردد. ضمناً از آنجایی که نانوراکتورها حاوی تعداد محدودی واکنش دهنده هستند، بازده واکنش نیز متفاوت از حالتی است که واکنش در محلول توده ای انجام می شود. روش های آماری خاصی جهت مدل سازی احتمالات خاصیت تجمع مولکولی و واکنش بین مولکول ها مورد استفاده قرار می گیرد. عوامل تاثیر گذار متفاوتی بر روی سرعت واکنش و مکانیسم واکنش در نانوراکتورها بیان شده که از حوصله ی این بحث خارج است؛ اما به طور خلاصه می توان گفت که محدود شدن یک مایع در در یک نانوراکتور که گاه مینی امولسیون (Miniemulsion) نامیده میشود، فرآیندها و احتمالات جدیدی را برای تولید نانوذرات و نانو کپسولها فراهم آورده است. می توان به فرآیند سنتزی نانو مواد مختلفی از جمله نانو مواد فلزی نیمه رسانا و پلیمری که از طریق سیستم های نانوراکتوری مثل مایسل، مایسل معکوس، درخت سان، لیپوزوم، و غیره تهیه می شوند اشاره نمود.

## نانوراکتورهای مولکولی آلی

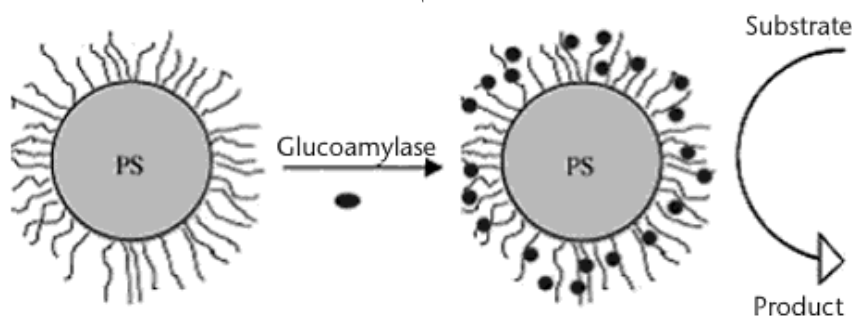
به طور کلی نانوراکتورهای آلی، تجمعی از مولکول‌ها و یا درشت‌مولکول‌ها (Macromolecules) هستند که شکل منحصر به فردی را ایجاد می‌کنند. حفره تشکیل شده در داخل این ساختار برای یک یا چند مولکول قابل نفوذ می‌باشد و مولکول‌های وارد شده در داخل آن تحت تغییرات شیمیایی خاص قرار می‌گیرند. طبق این تعریف محدوده‌ی وسیعی از مولکول‌ها نیز در دسته‌ی نانوراکتورها دسته‌بندی می‌شوند. در شیمی چنین ساختارهایی تحت عنوان سبدهای مولکول (Molecular Baskets) نامیده می‌شوند. واکنش انجام شده در نانوراکتورهای آلی بسته به طبیعت ساختاری واکنش دهنده‌های محصور شده در آنها را دارد. به عنوان مثال افزایش توان تجزیه‌ی متان در سبدهای مولکولی به توانایی سبد در جمع‌آوری اتانل از محلول پیرامونی دارد و یا کارایی نانو قفس‌های خود آرا (Self-assembled Nanocages) در بهره‌ی واکنش‌های حلقه‌زایی (Cycloaddition Reaction) ترکیبات آروماتیک از خاصیت مشابه بهره می‌گیرد. یک نمونه بسیار جالب از این نانوراکتورهای آلی نانو کپسول مولکولی بسیار کوچک با قطر  $4\text{ nm}$  تحت عنوان Rumbibicubooctahedral است (شکل زیر). یک کپسول ایجاد شده از ترکیب آروماتیک پیروکالول نیز نمونه جالب توجه دیگری است.



نانوکپسول (Rumbibicubooctahedral (R= Phenyl)

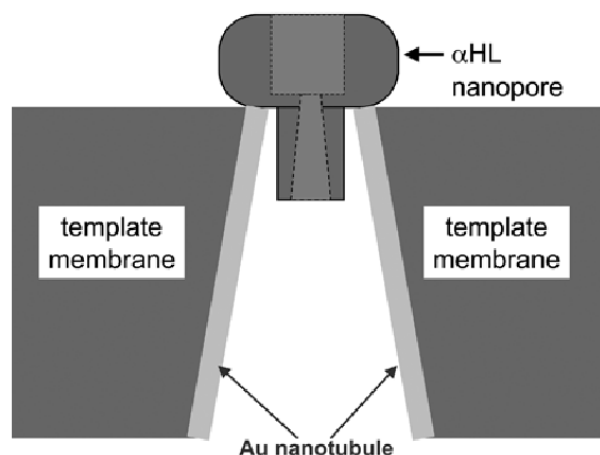
## نانوراکتورهای درشت‌مولکول

نانوراکتورهای درشت‌مولکولی ساختارهای نانوراکتوری با واحدهای تکرار شونده هستند و این تعریف محدوده‌ی وسیعی از ترکیبات را شامل می‌شود. نانوراکتورهای پلیمری آلی از جمله پلیمرزوم‌ها، دندریمرها و هیدروژل‌ها مثال‌هایی از این دست هستند. مواد پلیمری آلی به عنوان قفس‌های واکنش میکرومتری آنزیم (شکل بعد) و رنگ‌های فتوکرومیک بکار گرفته شده‌اند.



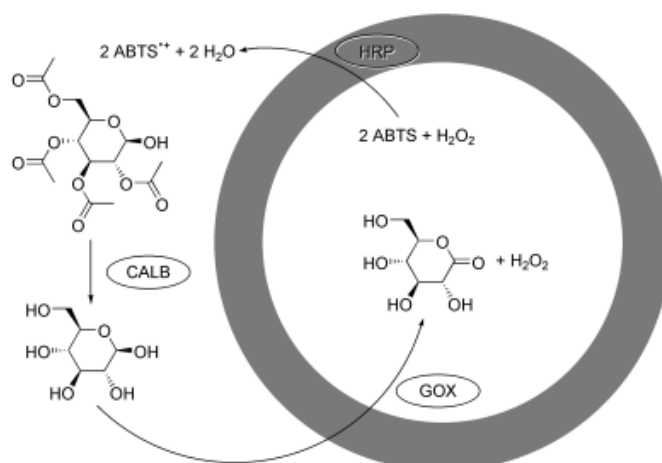
بستر پلیمری به عنوان جایگاهی برای آنزیم عمل‌کننده بکار گرفته می‌شود. این نانوراکتور حاوی یک هسته‌ی پلی استیرنی است که شاخه‌های پلی آکریلیک اسید از آن خارج شده‌اند. آنزیم به طور خود به خود به این شاخه‌های باردار متصل می‌شود.

پروتئین‌ها به عنوان نانوراکتورهای طبیعی در سلولهای زنده عملکردهای بسیار زیادی دارند. از جمله این پروتئین‌ها آلفا-همولیزین می‌باشد. از حفره‌ی این پروتئین بر اساس برهمکنش‌های کوالانسی و غیر کوالانسی با متابولیت‌های مختلف به عنوان یک زیست‌حسگر استفاده شده است. فیبرهای سلولزی و سایر پروتئین‌ها نیز می‌توانند به عنوان نانوراکتور برای سنتز نانوذرات فلزی بکار گرفته شوند.



شمایی از قرار گرفتن نانوراکتور آلفا-همولیزین بر روی یک نانوحفره

پلیمروزوم‌ها که طبق گفته برخی از محققین گام اولیه برای سنتز سلول سنتزی می‌باشند، یکی از مورد توجه‌ترین ساختارهای نانوراکتوری می‌باشند. این ساختارها از واحدهای هم‌بپاری (Copolymer Blocks) متفاوتی ساخته می‌شوند و توانایی کپسوله کردن مواد مختلف را در قسمت مرکزی خود دارند. قسمت آبدوست بسیار بزرگ در پلیمرهای دو واحدی (Di-block) یک نیاز حیاتی برای سرهم شدن پلیمروزوم است. از جمله ویژگی‌های پلیمروزوم‌ها استحکام بسیار زیاد، فاز شبه مایع در غشاء پلیمروزوم و توان نگه‌داری بالا برای مواد کپسوله شده است. پلیمروزوم تا یک ماه در سرم فیزیولوژیک پایدار بوده و نفوذ آب به آن در مقایسه با نانوکپسول‌های دیگر از جمله لیپوزوم بسیار کمتر است. این مواد می‌توانند حلال‌های مختلف از جمله آب، مواد محلول، فلزات، مواد نیمه رسانا و یا نانوذرات مغناطیسی باشند. پلیمروزوم‌ها می‌توانند آنزیم‌ها را در داخل خود کپسوله کرده و زنجیره‌ای از واکنش‌های آنزیمی را در داخل خود به انجام برسانند (شکل بعد). به عنوان مثال بسپارهای پلی الکترولیت و آبدوست می‌توانند برای ساخت نانوراکتورهای پلیمروزومی حساس به حرارت و حساس به pH، بکار گرفته شوند. بعضی از این کمپلکس‌های شرح داده شده برای سنتز نانوذرات طلا و نقره و سایر نانوذرات بکار گرفته شده‌اند. بعضی از این نانوذرات می‌توانند به عنوان کاتالیست واکنش به کار گرفته شوند، به عنوان مثال فلز کبالت توانایی هیدرولیز اپوکسیدها (Epoxides) را با بازده بالا دارد.

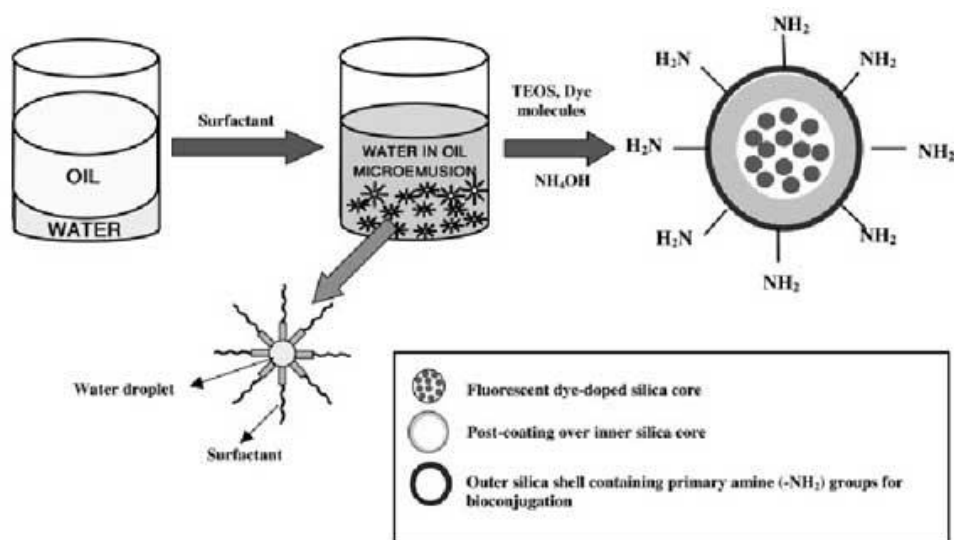


شمایی از واکنش چند مرحله‌ای که در یک سیستم پلیمروزوم سه آنزیمه انجام می‌شود

درخت‌سان‌ها (Dendrimers) مولکول‌های بسیار بزرگ با ساختار منظم و تک‌پخش (Monodispersed) هستند. دندریمرها دارای سه جزء ساختاری اصلی در ساختمان خود هستند که شامل یک هسته، شاخه‌ها و گروه‌های عاملی می‌باشند. سنتز آنها به صورت کنترل شده و سلسله‌وار است. به عنوان مثال در روش پایین به بالا، شاخه‌های متوالی به صورت نسل به نسل بر روی هسته اولیه اضافه می‌شوند. توانایی درخت‌سان‌ها به عنوان نانوراکتور بسیار بالا تشخیص داده شده است و جهت کاربرد به عنوان نانوراکتورهای آنزیمی و یا در سنتز نانوذرات بسیار مستعداند. برای مطالعه بیشتر در این زمینه می‌توانید به مقالات اختصاصی مربوط به درخت‌سان‌ها مراجعه نمایید.

هیدروژل‌ها (Hydrogels) پلیمرهای اشباع از آب هستند که ویژگی‌های زیست‌سازگاری قابل توجهی دارند. طول عمر هیدروژل بسته به ماهیت اتصالات عرضی هیدروژل بوده و با گذشت زمان تخلخل و کشسانی زمینه آن تغییر می‌کند. به خاطر همین ویژگی، هیدروژل‌ها کاربرد گسترده‌ای در مهندسی بافت دارند. بدین شکل که هیدروژل به نوعی طراحی می‌شود که مواد حاصل از متابولیسم بافت باعث ایجاد واکنش‌های تخریب کننده هیدروژل می‌شود. البته این ویژگی در کاربردهای دارورسانی نیز مفید می‌باشد. فضای حفرات داخل هیدروژل به عنوان نانوراکتور در نظر گرفته می‌شود. در این حفرات نیز مانند سایر نانوراکتورهای ذکر شده امکان سنتز نانوذرات فلزی و اکسید فلزی ایجاد می‌شود. خاصیت آنتی باکتریال نانوذرات نقره شناخته شده است و از هیدروژل‌هایی که این نانوذرات در آنها تشکیل میشود، به عنوان پوشش و بانداژ میتوان استفاده کرد.

مایسل، لیپوزوم و امولسیون‌ها: این مواد به طور معمول از سورفاکتانت (Surfactants)، مولکولهای لیپیدی و یا سایر مواد مشابه ایجاد می‌شوند. روش‌های سنتز آنها معمولاً به گونه‌ای است که توزیع اندازه‌ی ذره‌ای مناسبی می‌دهند. مایسل‌ها به طور معمول از قطرات روغن محلول در آب (Normal) و یا برعکس (Reverse) تشکیل شده‌اند. نانوراکتورهای مایسلی با هسته‌ی روغنی برای فرایندهای تراکم (Condensation) بکار گرفته شده‌اند. نانوراکتورهای مایسل‌های معکوس، با هسته‌ی آبی به طور معمول برای سنتز نانوذرات مغناطیسی و سایر نانوذرات فلزی و همچنین بعنوان محیط واکنش آنزیم نیز استفاده شده‌اند. لیپوزوم‌ها و وزیکول‌ها نانوراکتورهای با هسته‌ی آبی پوشیده شده با دو لایه‌ی از جنس لیپید هستند. آب موجود در قسمت هسته می‌تواند با مواد مختلفی پر شود و یا فضای بین لایه‌های مختلف لیپروم‌های چند لایه برای سنتز لایه‌های نانو ساختار فی مابین می‌تواند مورد استفاده واقع شود. امولسیون‌ها برای سنتز نانوذرات مختلف فلزی و ساختارهای هسته پوسته‌ی سیلیکا نانوذرات مغناطیسی و سایر نانوذرات مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از طریق فرایند‌های مینی و میکروامولسیون، نانوذرات سیلیکا خالص و یا آرایش شده با رنگهای فلورسانس تهیه میشود. شکل به صورت شمایی مراحل تشکیل این نانوذرات را نشان میدهد.



شمایی از نحوه تولید نانوذرات سیلیکای آلاینده شده با رنگ از طریق فرایند مینی امولسیون: با اضافه شدن سورفاکتانت به ترکیب مخلوط نشدنی روغن و آب، قطرات آب ایجاد شده در سیستم میکروامولسیون به عنوان نانوراکتورهایی جهت سنتز نانوذرات عمل میکنند.



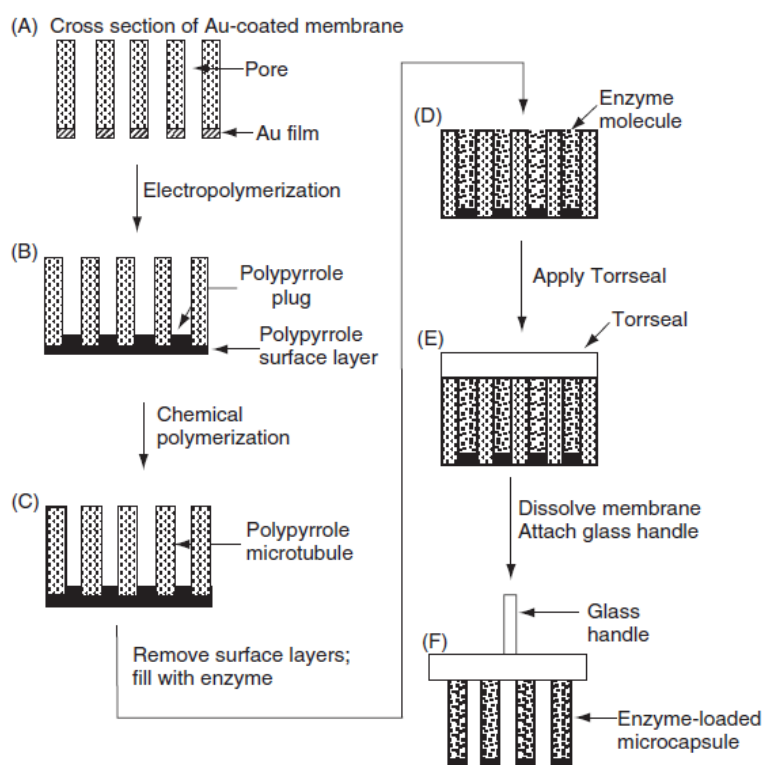
### نانولوله‌های کربنی

لازم به ذکر است که برخی محققین از آنجایی که نانولوله‌های کربنی از تعداد بسیار زیادی اتم کربن تشکیل شده‌اند، آنها را نیز نوعی درشت‌مولکول آلی محسوب می‌کنند. قطر داخلی این نانولوله‌ها معمولاً کوچک است و در حد چند آنگستروم می‌باشد. از این فضا می‌توان به عنوان نانوراکتور جهت تولید نانوسیم و نانوذرات استفاده کرد. قسمت بیرونی نانولوله‌های کربنی را می‌توان با گروه‌های باردار عامل‌دار کرد. با توجه به ویژگیهای خاص کربن، اتم‌های کربن می‌توانند اشکال و ساختارهای متفاوتی را با اندازه‌های مختلفی به خود بگیرند. از جمله این موارد می‌توان نانولوله‌های تک دیواره و چند دیواره را نام برد که هر کدام ویژگی و ریخت‌شناسی خاصی را به نانوراکتورهای بر پایه کربن نانولوله القاء می‌کنند. همچنین می‌توانند نانوراکتورهای لوله‌ای یک لایه و چند لایه را ایجاد کنند. بعضی از این نانوراکتورها حاوی اکسید فلزات و یا لانتانیدها هستند.

ساختارهای جامد متخلخل: از مثال‌های واضح این گروه ساختارهای متخلخل سیلیکات و زئولیت را می‌توان نام برد. فضای خالی داخل این ذرات می‌تواند از چند آنگستروم تا چند نانومتر باشد. از حفرات داخل آنها می‌توان به عنوان نانوراکتور به منظورهای متفاوت استفاده کرد. این ساختارها برای تولید نانوذرات، به عنوان سطحی برای قرار گرفتن آنزیم و سایر کاربرد ها مورد استفاده‌اند. ساختار حفرات آنها را می‌توان با اضافه کردن مولکول‌هایی از قبیل سیکلودکسترین دستکاری کرد. لازم به ذکر است که واکنش رخ داده در داخل حفرات این ساختارها نیز مانند سایر نانوراکتورها متفاوت از واکنش رخ داده در محیط اطراف (حلال توده ای) است.

جهت مطالعه بیشتر در این زمینه می‌توانید به مقالات مربوط به نانوذرات متخلخل مراجعه نمایید .

نانوراکتورهای آنزیمی: در شکل بعد نمایی شماتیک از روش سنتز یک زیست راکتور آنزیمی نشان داده شده است. در ابتدا غشای پلی کربناتی بر روی یک لایه نازک طلا کند و پاش (Sputtering) میشود (A). فیلم طلا به عنوان یک الکتروود برای بسپارش الکتریکی یک فیلم پلی پیرول (PolyPyrrole) مورد استفاده قرار میگیرد. مقداری پلی پیرول در داخل حفره به صورت یک پلاک رسوب داده می‌شود (B). در ادامه پلی پیرول اضافه شده با پلیمریزاسیون شیمیایی دیواره‌های حفره را می‌پوشاند (C). ضخامت لایه پلی پیرول از طریق کنترل شرایط واکنش تعیین می‌شود. ضخامت فاکتور بسیار مهمی است و تعیین کننده ی میزان نفوذ پذیری سیستم می باشد. در ادامه با شستشوی مواد واکنش نداده آنزیم در داخل سیستم بارگذاری میشود (D). سپس روی سیستم با یک چنبره از جنس اپوکسی (torrsel) پوشانده می‌شود (E) و کل سیستم در داخل حلال دیکلرومتان به منظور حل کردن غشاء مابین آرایه‌های نانوراکتور قرار داده می‌شود. زمان لازم برای اتصال قوی سیستم به پوشش اپوکسی داده می‌شود .

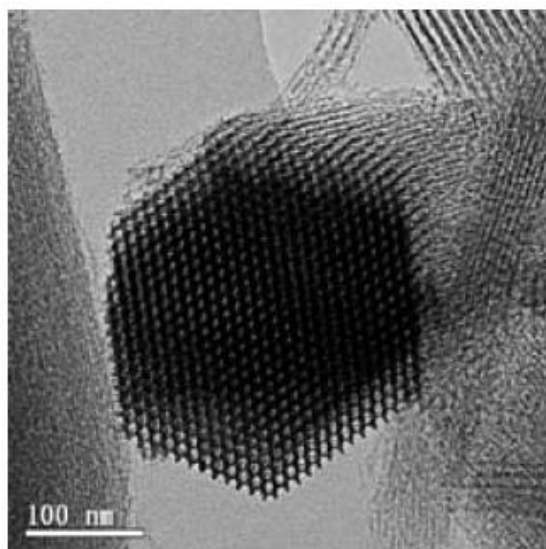


شمایی از نحوی سنتز نانوراکتورهای آنزیمی

با استفاده از این روش گلوکز اکسیداز، کاتالاز، الکل دهیدروژناز و چند آنزیم دیگر با موفقیت کپسوله شده‌اند. لازم به ذکر است که حلال توانایی عبور از پوشش پلیمری را دارد ولی آنزیم به علت بزرگی اندازه در داخل نانوراکتور باقی می‌ماند.

مشخصه یابی نانوراکتورها

روش‌های مشخصه‌یابی بسته به این دارد که نانوراکتور جزیی از یک سامانه بزرگ‌تر است و یا یک ساختار مجزا است متفاوت است. بعضی از روش‌ها بیشتر بررسی سایز و شکل حفره‌ی نانوراکتورها و دیواره‌ی تشکیل دهنده‌ی آنها را مد نظر قرار می‌دهند. برای نانوذرات محلول می‌توان اندازه‌ی آنها را از آنالیز DLS و روشهای میکروسکوپی مناسب از جمله TEM، AFM، SEM بدست آورد. البته TEM به علت توانایی نشان دادن فضای حفره و دیواره نانوراکتورها بیشتر مورد توجه است. نفوذ پذیری را می‌توان با قرار دادن یک مولکول نشانگر (Probe) درون فضای نانوراکتور و مشاهده‌ی پاسخ مولکول و مولکول‌های مناطق اطراف از طریق روش‌های طیف‌سنجی اندازه‌گیری کرد. برای نانوراکتورهای موجود در داخل فضای جامد ماکروسکوپی بزرگ‌تر، روش‌های میکروسکوپی بسیار مورد توجه‌اند. با استفاده از میکروتوم قطعات نازک از نمونه تهیه شده و با میکروسکوپ‌های الکترونی بررسی می‌شود. بررسی XRD نیز اطلاعات مفیدی از اندازه و چگونگی پراکندگی نانوراکتورها در این ساختارها را می‌دهد.



نمونه تصویر TEM ساختارهای جامد متخلخل

از بسیاری ساختارهای زیستی و شیمیایی (سنتری) می‌توان در نقش نانوراکتورها استفاده کرد. پیوند در میان اجزای این ساختارها کووالانسی یا غیر کووالانسی است. مینی امولسیون‌ها، میسل‌ها، اندامک‌های سلولی، پلیمرزوم، لیپوزوم، وزیکول، هیدروژل، درخت‌سان، ژئولیت و نانولوله کربنی نمونه‌ای از نانوراکتورها هستند. هریک از موارد ذکر شده خصوصیات خاص خود را دارند و می‌توانند به عنوان قالب یا محیط سنتز در تهیه نانو مواد نیز به کار برده شوند.

#### ۳-۸-۶ نانوراکتورهای خودآرا (Self-assembled Nano reactors)

از آنجا که سلول‌ها ایده آل‌ترین محیط برای انجام واکنش‌های شیمیایی محسوب می‌شوند، در دهه‌های اخیر تلاش‌های بسیاری برای تهیه‌ی ساختارهای مشابه سلول‌ها صورت انجام گرفته است. یکی از متداول‌ترین و مطلوب‌ترین روش‌ها، بهره‌گیری از خودآرایی مولکول‌ها و ایجاد کپسول‌هایی در اندازه‌های مختلف است که به آنها نانوراکتورهای خودآرا اطلاق می‌شود. ترکیبات مختلفی مانند مولکول‌ها، درشت مولکول‌ها و نیز ترکیبات زیستی برای این کار مورد استفاده قرار گرفته‌اند که از نظر برهمکنش‌های بین زیرواحدها می‌توان آنها را در دو دسته‌ی کلی ساختارهای کووالانسی و ساختارهای غیر

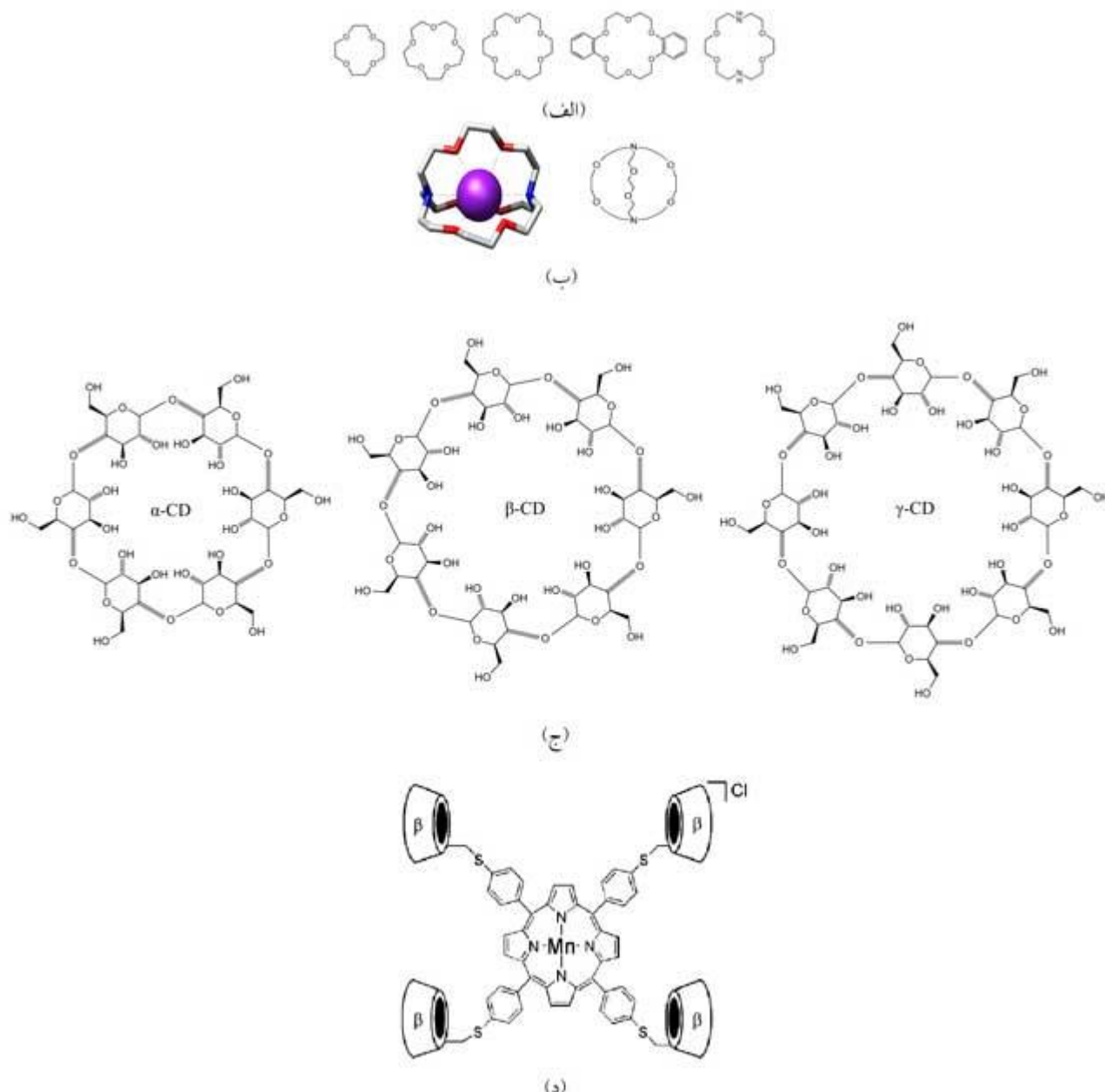
کووالانسی طبقه بندی کرد. روش های غیر کووالانسی محدودیت های روش کووالانسی را ندارند و به همین علت کاربرد بیشتری پیدا کرده اند.

در طبیعت، تبدیل های شیمیایی در محیطی محدود و مشخص انجام می شوند و چنان به هم مرتبط و پیوسته هستند که محصول یک واکنش، ماده اولیه یا کاتالیزور واکنش بعدی است. چنین واکنش هایی که دارای پیوستگی در زمان و فضا هستند، مورد توجه روزافزون شیمیدانان قرار گرفته اند چرا که انتظار می رود از این راه، کارایی تبدیل های شیمیایی در مقیاس آزمایشگاهی تا صنعتی افزایش یابد. ایجاد پیوستگی بین واکنش ها و کنترل محصولات در طبیعت به وسیله ی استفاده از محیط های واکنش مناسب امکان پذیر می شود که از سامانه هایی نسبتاً ساده در اندازه ی نانومتر نظیر آنزیم ها تا چیدمان هایی بسیار پیچیده و در اندازه ی میکرومتر نظیر سلول ها را در بر می گیرد. نخستین گام یک شیمیدان متخصص در زمینه ی سنتز برای پیوسته کردن واکنش ها در زمان و فضا، طراحی و ساخت محیط انجام واکنش یعنی یک راکتور است. برای این منظور سلول اولین الگو می باشد. ابتدا تلاش ها در جهت ساخت گیرنده هایی (Receptors) کاملاً سنتزی با وزن مولکولی پایین که بتوانند واکنشگرها را درون کپسول جای دهند (Encapsulating) قرار گرفت؛ اما در بیشتر موارد ساخت چنین راکتورهای کووالانسی نیازمند سنتز چند مرحله ای پیچیده ای است که این امر برای کاربرد آنها در مقیاس های بزرگتر یک اشکال جدی محسوب می شود. از این رو، ساخت سامانه هایی دست یافتنی تر یعنی خودآرایی (Self-assembly) اجزای مولکولی کوچک نظیر فسفولیپیدها و تبدیل آنها به کپسول و وزیکول (Vesicle) توسعه یافت. آنچه در ادامه از نظرتان خواهد گذشت، شرح مختصری از نانوراکتورهایی است که از واحدهای سازنده ی (Building Blocks) سنتزی و زیستی ساخته شده اند و ساده ترین مشابه-های سلول ها می باشند. این نانوراکتورهای خودآرا دارای حفره ای هستند که واکنش شیمیایی درون آن انجام می شود.

### نانوراکتورهای مولکولی

#### کپسول ها و جعبه ها

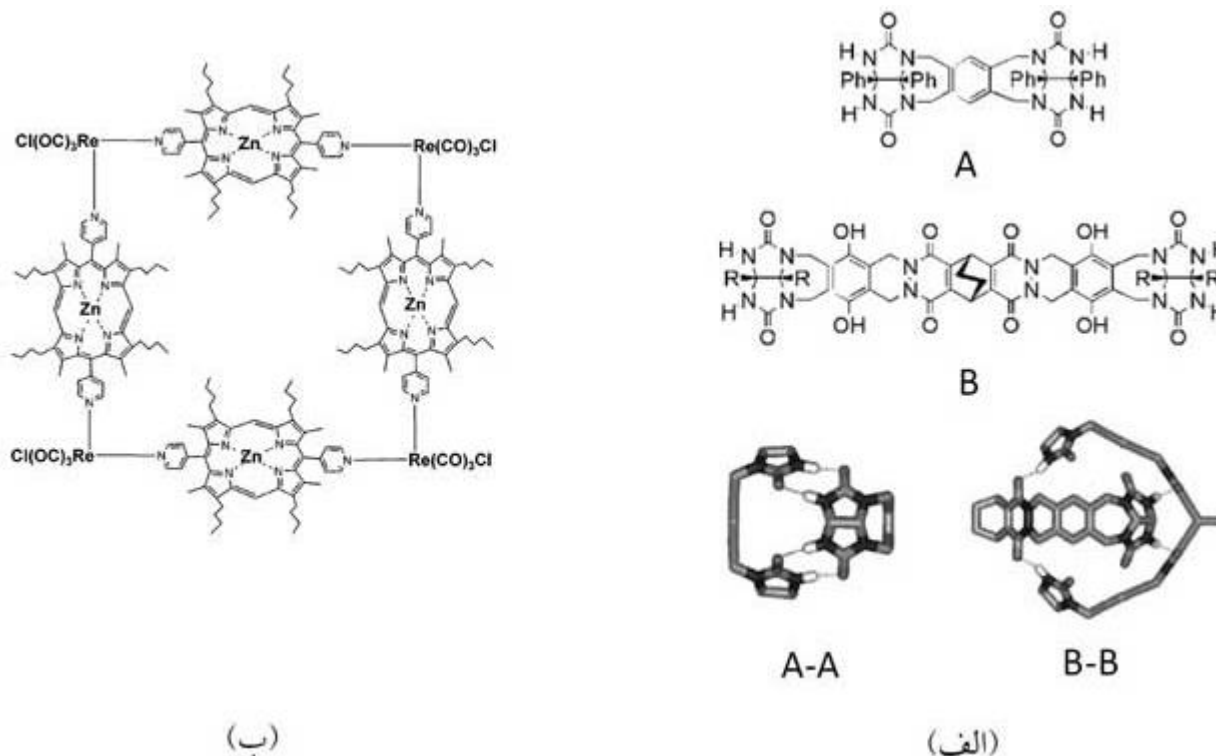
این دسته از نانوراکتورها خود به دو شاخه ی اصلی ساختارهای کووالانسی و ساختارهای غیر کووالانسی تقسیم می شوند. از آنجا که کارآمدترین کاتالیزورهای شناخته شده آنزیم-های طبیعی هستند، این ترکیبات همواره در شاخه ی ساختارهای کووالانسی الهام بخش شیمیدانان بوده اند تا با ساخت آنزیم های مصنوعی، از فعالیت و انتخاب پذیری فوق العاده ی آنها استفاده کنند. مهم ترین ویژگی یک آنزیم این است که کمپلکس فعال شده ی آن به دلیل حضور برهمکنش های اتصال دهنده ی اضافی در حالت گذار (Transition State) واکنش، بیش از کمپلکس آنزیم- ماده اولیه پایدار می شود. بنابراین مولکول طراحی شده برای آنکه مشابه کارآمدی از آنزیم باشد نیازمند یک حفره یا جایگاه اتصال است تا به طور انتخاب پذیر ماده اولیه ی مورد نظر را تشخیص داده و به آن متصل شود. نخستین نمونه های ساده از مشابه های آنزیمی، اترهای تاجی (Crown Ethers) و ترکیبات حفره دار مانند (Cryptands) با گروه های عاملی فعال بودند. از آغاز دهه ی ۷۰ میلادی، سیکلودکسترین ها (Cyclodextrins, CDs) که مولکول های طبیعی حفره دار هستند به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفتند. به طور مثال، پورفیرین های (Porphyrin) آهن که به طور کووالانسی به یک یا تعداد بیشتری مولکول سیکلودکسترین متصل شده اند، به عنوان کاتالیزور در فرآیند اکسایش به کار می روند. شکل بعد نمونه هایی از این ترکیبات مشابه آنزیم را نشان می دهد.



(الف) ساختار تعدادی از متداول ترین اترهای تاجی، (ب) یک ساختار حفره مانند (راست) و نمایی سه بعدی از همین ساختار با مولکولی که کپسوله شده است (چپ)، (ج) ساختار انواع سیکلودکسترین ها و (د) یک پورفیرین منگنز که به چهار  $\beta$ -سیکلودکسترین متصل شده است.

با آنکه کپسول های ساخته شده به شیوه ی کووالانسی در واکنش های شیمیایی بسیاری به عنوان کاتالیزور مورد استفاده قرار گرفته اند اما، با افزایش مقدار و پیچیدگی محصولات واکنش، طراحی و تهیه ی کاتالیزورهای کپسول شکل به روش کووالانسی بسیار دشوار می-شود و مستلزم سنتزهای چند مرحله ای پرهزینه است. به همین دلیل در دو دهه ی اخیر، روش غیر کووالانسی برای ساخت این کاتالیزورها مورد توجه قرار گرفت. در این روش کپسول های خودآرا از طریق برهمکنش های برگشت پذیر غیر کووالانسی شامل پیوند هیدروژنی و برهمکنش های فلز-لیگاند تشکیل می شوند. در شکل بعد-الف دو نمونه از کپسول های خودآرا را که به وسیله ی پیوند هیدروژنی ایجاد شده اند مشاهده می کنید. خودآرایی دو مولکول A کپسولی کوچک و در مورد دو مولکول B کپسولی بزرگ تر ایجاد می کند. پیوندهای هیدروژنی بین دو زیرواحد (Subunit) هر کپسول از طریق اکسیژن های گروه کربونیل و هیدروژن های متصل به نیتروژن برقرار می شود. رابطه ی بین کپسول ها و مولکول هایی که درون آنها قرار می گیرند به صورت میزبان-مهمان (Host-Guest) است و از آنجا که کپسول ها دارای حجم داخلی

مشخصی هستند (مثلاً در مورد کپسول (۰/۵~۳ nm A-A)، برای ایجاد برهمکنش با مهمان های بزرگ تر از فاصله اندازهایی (Spacers) بین زیرواحدهای کپسول استفاده می شود تا اندازه ی آن تغییر یابد. شکل بعد-ب نمونه ای از کپسول های خودآرا با برهمکنش های فلز-لیگاند را نشان می دهد. به دلیل مشابه بودن شکل این ساختارها با جعبه ای با انتهای باز، جعبه ی مولکولی (Molecular Box) نامیده می شود. ابعاد حفره ی داخلی این نانوراکتور ۸/۱×۸/۱×۸/۱ nm است و با قرار گرفتن کمپلکسی از منگنز (III) به عنوان مهمان درون آن، این سامانه ی کاتالیزوری برای اکسایش آلکن ها مورد استفاده قرار می گیرد.



(الف) دو نمونه کپسول خودآرا که به وسیله ی پیوند هیدروژنی ایجاد شده اند، (ب) جعبه ی مولکولی با برهمکنش های فلز-لیگاند

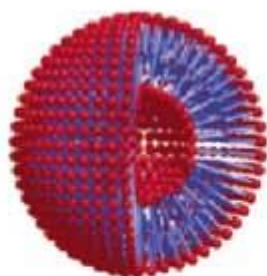
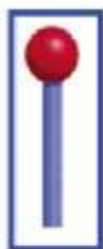
سامانه های مبتنی بر میسل و وزیکول (Micelle And Vesicle-based Systems)

ایده ی ساخت چنین نانوراکتورهایی از غشای سلولی گرفته شده است. بخش عمده ی غشای سلولی را فسفولیپیدها تشکیل می دهند که مولکول هایی دوگانه دوست (Amphiphilic) هستند و دارای یک سر فسفاتی باردار آبدوست و یک انتهای هیدروکربنی آبگریز می باشند. انواعی از این گونه های دوگانه دوست سنتز شده اند که خودآرایی آنها در محیط آبی که همراه با فرآیند انبوه شدن (Aggregation) است، و منجر به تشکیل میسل (ساختار یک لایه) یا وزیکول (ساختار دولایه) می گردد (جدول بعد، شکل بعد). آنچه تعیین کننده ی تشکیل میسل یا وزیکول در محیط آبی است عامل تراکم (Packing Parameter) می باشد که با  $p$  نشان داده می شود و مقادیر آن برای هر یک از این گونه ها در شکل بعد مشخص شده است. با قرار گرفتن گونه ای عامل دار یا کاتالیزوری درون میسل ها که ابعاد نانومتری دارند، یک نانوراکتور شکل می گیرد. در مورد وزیکول ها امکان انجام واکنش در سطح یا درون غشای وزیکول و یا درون حفره ی آن وجود دارد. سطح وزیکول از سطح میسل منظم تر است و بهتر می تواند واکنشی را که در نزدیک آن انجام می شود تحت تاثیر قرار دهد. از مهم ترین کاربردهای حفره ی داخلی وزیکول می توان به استفاده از آن در فرآیند دارورسانی و انجام واکنش های آنزیمی به عنوان یک نانوراکتور زیستی اشاره کرد.



انواعی از مولکول‌های دوگانه دوست و نام اختصاری آنها

| نام اختصاری | ساختار مولکول |
|-------------|---------------|
| SDS         |               |
| DDP         |               |
| DHP         |               |
| DTAB        |               |
| CTAB        |               |
| CTACl       |               |
| OTACl       |               |
| DDDAB       |               |
| DHDAB       |               |
| DODAC       |               |
| DMPC        |               |
| DPPC        |               |



$$1/2 < p < 1$$

وزیکول



$$p < 1/3$$

میسل



$$1/3 < p < 1/2$$

میسل

تشکیل میسل و وزیکول

## نانوراکتورهای درشت مولکول (Macromolecular Nanoreactors)

## پلیمرزوم ها (Polymersomes)

بسپارها (Polymers) به سبب ساختار، جرم مولکولی، گروه های عاملی و شکل های متنوع کاربردهای زیادی دارند و استفاده از آنها به عنوان نانوراکتور چه به صورت درشت-مولکولی منفرد با درونی میان تهی و چه به شکل ساختارهای خودآرا با یک یا چند حفره، زمینه ای جدید محسوب می شود. از درشت مولکول های دوگانه دوست یعنی همبسپارهای دسته ای (Block Copolymers) می توان وزیکول تهیه کرد که در این صورت به آن پلیمرزوم اطلاق می گردد. مزیت پلیمرزوم نسبت به وزیکول معمولی، پایداری بیشتر و استحکام غشای آن است که سبب افزایش طول عمر آن می شود. گسترده گی تکپارها (Monomers) و امکان تغییر نسبت دو دسته در همبسپارهای دسته ای موجب می شود که بتوان ویژگی های پلیمرزوم نظیر اندازه، قطبیت، پایداری و سمیت آن را تغییر داد. به دلیل ضخامت بیشتر غشا در این ساختارها، نفوذپذیری آن کاهش می یابد و اغلب برای کپسوله کردن مولکول هایی مانند پروتئین ها از حفره ی داخلی آنها استفاده می شود.

## میسل های بسپاری (Polymeric Micelles)

از بسپارها نیز می توان میسل تهیه کرد و به عنوان نانوراکتور مورد استفاده قرار داد. به طور کلی شکلی که همبسپارهای دسته ای به خود می گیرند همان شکلی است که میسل داراست یعنی دسته ی قطبی در سمت خارج و دسته ی غیر قطبی در سمت داخل یا برعکس که این امر به قطبیت یا عدم قطبیت حلال بستگی دارد. چنین میسل هایی که دارای شکل هایی از قبیل کروی، میله ای و شش ضلعی هستند، دارای بخشی می باشند که توانایی تطبیق با حل-شونده را دارد و از آنها برای پایدار کردن نانوذرات فلزی استفاده می شود. وجود پوسته ی پلیمری اطراف ذرات فلزی از کلوخه ای شدن (Agglomeration) آنها جلوگیری می کند. در واقع میسل های هم بسپارهای دسته ای به دلیل آنکه نانوذرات فلزی در درون آنها ساخته می شوند نانوراکتور به حساب می آیند.

## نانوراکتورهای تک مولکولی

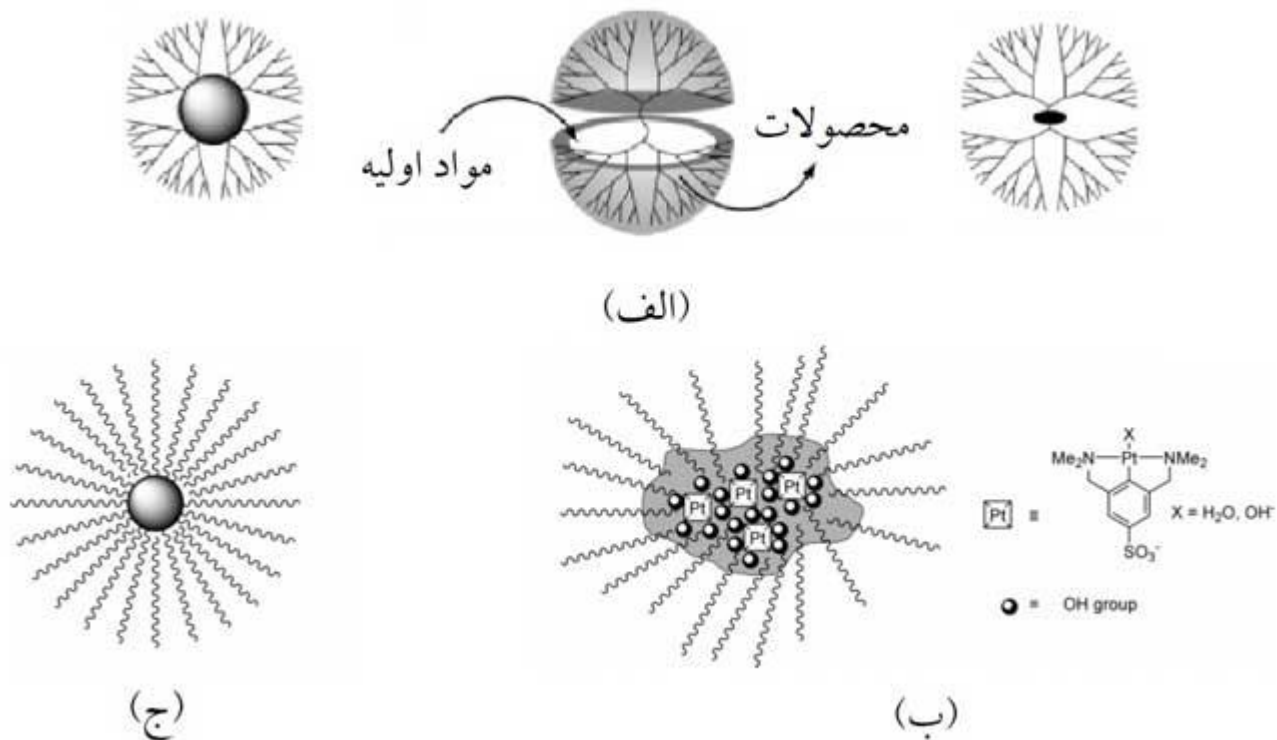
طبیعت پویای میسل های بسپاری سبب می شود که آنها به شرایط محیطی حساس باشند. برای رفع این مشکل، ساختارهای کووالانسی نظیر درختسان ها (Dendrimers)، بسپارهای پرشاخه (Hyperbranched Polymers) و بسپارهای ستاره ای (Star Polymers) مورد استفاده قرار گرفته اند. این ترکیبات تک مولکولی (Unimolecular) از جهت دارا بودن قسمتی داخلی که قادر به تطبیق با مولکول های مهمان است، شبیه میسل ها هستند اما تفاوت اصلی آنها با میسل ها نداشتن چیدمان پویا و تغییرپذیر است. هرچند این ترکیبات بسپاری ساختارهای خودآرا محسوب نمی شوند اما به دلیل داشتن شباهت با میسل های بسپاری در این بحث گنجانده شده اند. یک درختسان، مولکولی منفرد با هسته ای مرکزی است که از آن شاخه هایی شعاعی به طور منظم خارج شده است. به طور کلی سه نوع نانوراکتور درختسان وجود دارد :

الف) درختسان هایی با هسته ای که از نظر کاتالیزوری فعال باشد.

ب) انواعی که مستقیماً در واکنش وارد نمی شوند.

ج) انواعی که کاتالیزورهای فعال نانوذرات فلزی را پایدار میکنند.

این سه نوع درختسان در شکل بعد- الف نشان داده شده اند.



(الف) درختسانی با هسته ای که از نظر کاتالیزوری فعال است (راست)، نوعی که مستقیماً در واکنش وارد نمی شود (وسط) و نوعی که کاتالیزورهای فعال نانوذرات فلزی را پایدار می کند (چپ)، (ب) نمونه ای از یک بسیار پرشاخه و (ج) بسیار ستاره ای بسیارهای پرشاخه و ستاره ای متناظرهای ارزان قیمت درختسان ها محسوب می شوند چرا که این ساختارهای درشت مولکول سه بعدی را می توان به آسانی با استفاده از روش های بسیارش (Polymerization) متداول تهیه نمود. این ساختارها قادرند کاتالیزورهای فعال کمپلکس فلزی و نانوذرات را از طریق هسته خود به صورت کپسوله شده درآورند (شکل - ب و ج).

#### نانوراکتورهای درشت مولکول های زیستی (Biomacromolecular Nanoreactors)

##### قفس های پروتئینی (Protein Cages)

در طبیعت انواع مختلف پروتئین ها وجود دارند که به عنوان وسایل حمل یا ذخیره سازی یون های فلزی و مواد معدنی عمل می کنند. از این میان فریتین (Ferritin) که پروتئین ذخیره سازی آهن است بیش از بقیه مورد مطالعه قرار گرفته است و استفاده از آن و دیگر پروتئین های ذخیره سازی به عنوان نانوراکتور توسعه ی زیادی یافته است. فریتین در جانوران، گیاهان و موجودات میکروبی یافت می شود. این ترکیب شامل یک هسته ی مرکزی اکسید آهن (III) آبدار است که به وسیله ی پوسته ی پروتئینی کپسوله شده است. فریتین ها پروتئین هایی قدرتمند هستند که می توانند دمای زیاد (۸۵ °C) و pH بالا (۹-۸/۵) را بدون آنکه درهم ریختگی قابل توجهی در ساختار چهارم آنها ایجاد شود به مدت زیادی تحمل کنند. مولکول های فریتین فاقد آهن (Apo ferritin)، از بیست و چهار زیرواحد پلی-پپتید تشکیل شده اند. قطر خارجی پروتئین ۱۲ nm و قطر داخلی آن ۸ nm است. حدود ۴۵۰۰ اتم آهن می توانند درون حفره ی پروتئین جای گیرند. از فریتین استفاده ی بسیاری شده است که از آن جمله می توان به تولید نانوبلورهای فرومغناطیس درون حفره ی آن و ساخت یک پروتئین مغناطیسی، استفاده از هسته ی اکسید آهن فریتین به عنوان کاتالیزور در واکنش های احیای نوری (Photoreduction) و اصلاح سطح پروتئین با آلکیل دار کردن آن اشاره کرد. مورد اخیر سبب گردیده است که فریتین در اغلب حلال های آلی قابل انحلال باشد و از این راه، پروتئین آلکیل دار شده به عنوان نانوراکتوری برای واکنش های تراکمی آلکوکسیدهای فلزی و سایر ترکیبات آلی-فلزی مشابه که فقط در محیط غیر آبی امکان پذیر است مورد استفاده قرار می گیرد. به غیر از فریتین از پروتئین های دیگری مانند آنزیم های باکتری ها نیز به عنوان نانوراکتور استفاده شده است.

## ویروس ها

ذرات ویروس شامل چندصد تا چند هزار مولکول پروتئین هستند که با خودآرایی، ساختاری میان تهی ایجاد می کنند که نوکلئیک اسید را در بر می گیرد. این قفس پروتئینی خودآرا که کپسید (Capsid) نامیده می شود، ساختاری قدرتمند است که در اندازه و شکل های گوناگون وجود دارد. ویروس ها به عنوان قالب (Template) در تهیه نانومواد به کار برده می شوند. از آنجا که برخی انواع ویروس ها به مقدار زیاد در دسترس هستند، موقعیت منحصر بفردی را برای کاربردهای سنتزی و کاتالیزوری فراهم می آورند. به عنوان مثال ویروس موزاییک تنباکو (Tobacco Mosaic Virus) که ویروسی میله ای شکل است، شناخته شده ترین ساختار خودآرای زیستی است. این ویروس توانایی تحمل دمای ۶۰ °C و pH بین ۲ تا ۱۰ را داراست و از ۲۱۳۰ واحد سازنده ی پروتئینی یکسان تشکیل شده است که لوله ای میان تهی با اندازه ی ۱۸×۳۰۰ nm و قطر داخلی ۴ nm ایجاد می کنند. با اصلاح سطح خارجی و داخلی قفس پروتئینی این ویروس، از آن در واکنش هایی نظیر نوکلئیک دار کردن جامدهای معدنی استفاده شده است. همچنین با کنترل شیمیایی بار سطح ویروس می توان، سطح خارجی یا داخلی کپسید را به طور انتخاب پذیر فلزدار (Metallation) کرد.

## بحث و نتیجه گیری

طبیعت، نانوکارخانه ی حیات را درون سلول ها قرار داده است. با آنکه تا رسیدن به ساخت یک سلول کامل فاصله ی زیادی وجود دارد اما مشابه های سلول ها که از خودآرایی واحدهای سازنده ی سنتزی و زیستی تشکیل می شوند، پیشرفت قابل ملاحظه ای به حساب می آیند. مولکول ها، درشت مولکول ها و درشت مولکول های زیستی هر کدام مزایای قابل توجهی در تشکیل نانوراکتورهای خودآرا که بتوانند گونه ای را درون کپسول خود قرار دهند نشان می دهند. نکته ی حائز اهمیت آن است که با وجود پیچیدگی ها، هر چقدر از واحدهای سازنده ی طبیعی مانند گونه های دوگانه دوست مبتنی بر آنزیم و کپسید ویروس ها بیشتر استفاده شود به هدف مدل سازی سامانه های طبیعی نزدیک تر می شویم.