جَـامعة
المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

كلية طب الأسنان

مقرر
النانو في طب الأسنان
(DEFE902)

(المحاضرة السادسة)

الإبر النانوية والتخدير النانوي
Nanoneedls & Nanoanesthesia

الفصل الدراسي الصيفي

2023-2024

د. محمد أحمد معلا

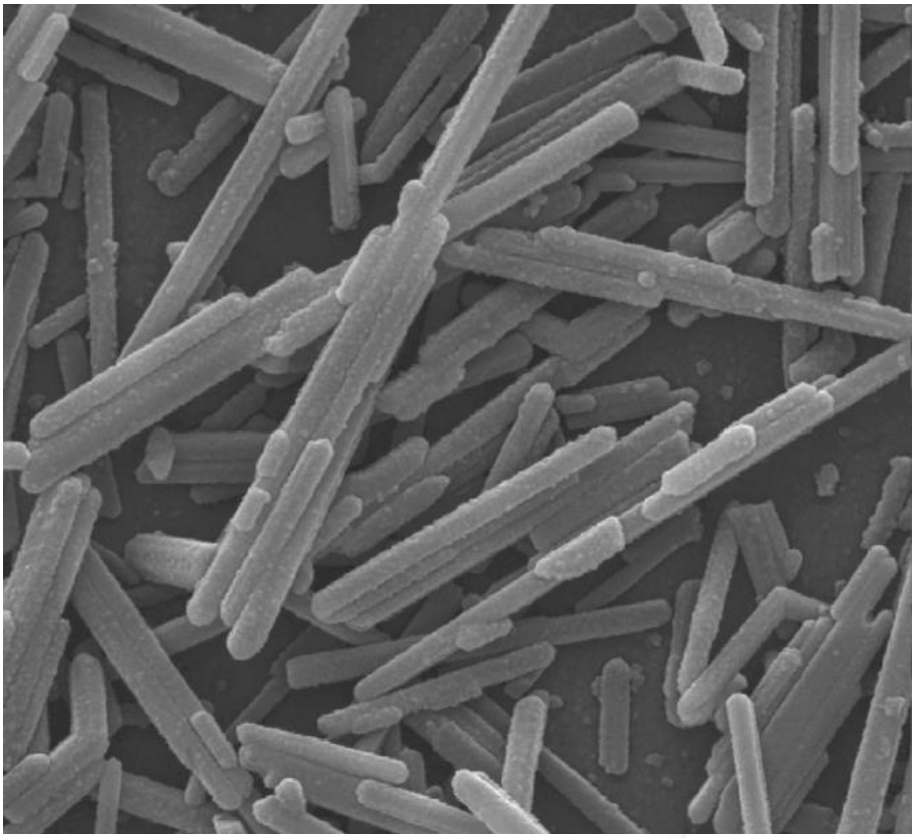
مقدمة:

يمكن استخدام تطبيقات تكنولوجيا النانو للحث على التخدير. يتم حقن لثة المريض بمعلق غرواني (Colloidal suspension) يحتوي على ملايين من الجسيمات النشطة والمسكنة بحجم ميكرون والتي تستجيب للمدخلات التي يقدمها طبيب الأسنان. بعد ملامسة سطح التاج أو الغشاء المخاطي، تصل الروبوتات النانوية المتنقلة إلى اللب عبر التلم اللثوي (gingiva sulcus) والصفيحة البروبيا (Lamina Propia) والأنابيب العاجية (Dentinal tubules)، مسترشدة بالتدرج الكيميائي وفوارق درجات الحرارة. بمجرد دخولهم إلى اللب، يقومون بإيقاف كل الإحساس عن طريق التأسيس للسيطرة على حركة النبضات العصبية في أي سن يتطلب العلاج.
وبعد الانتهاء من العلاج، فإنها تستعيد الإحساس وبالتالي توفر للمريض راحة دون الحاجة إلى القلق. يعتبر التخدير سريع المفعول وقابل للعكس ولا توجد آثار جانبية أو مضاعفات مرتبطة باستخدامه.
كثرت في الآونة الأخيرة الأبحاث العلمية الخاصة بدراسة وتطوير الإبر النانوية (Nanoneedles) كوسيلة للولوج إلى الأغشية البيولوجية وتقديم العلاج داخل الخلايا, فقد بينت التجارب أنه من الممكن استخدام جهاز نقل يعتمد على الإبرة النانوية (nanoneedle-based delivery device) بدقة مكانية وزمانية كبيرة والحد الأدنى من التداخل والسمية المنخفضة, لنقل الجزيئات الحيوية إلى الكائنات الحية.
نظراً لإمكاناتها الطبية، يتم استخدام الإبر النانوية على نطاق واسع كنظام نقل فعال للعديد من المستحضرات الدوائية، بدءاً من علاج السرطان، وتوصيل اللقاحات، ومستحضرات التجميل، إلى الجينات.

الإبر النانوية (Nanoneedles)

تم ابتكار تقنية لمعالجة الخلايا الغازية (كالخلايا السرطانية مثلاً) تعتمد على إدخال إبرة نانوية رفيعة جداً في خلية حية باستخدام مجهر القوة الذرية (Atomic Force Microscope, AFM) . يبلغ قطر الإبرة النانوية، المصنوعة من السيليكون عن طريق تقنية النقش بشعاع أيوني (Ione Beam Etching, IBE) عدة مئات من النانومترات وطولها حوالي 10 ميكرون . يتم التأكد من الإدخال الناجح للإبرة النانوية في الخلية بواسطة المجهر الإلكتروني الماسح. يمكن تطبيق هذه

التقنية، التي يطلق عليها "جراحة الخلايا"، للكشف عن البروتينات داخل الخلايا في الخلية الحية أو لنقل الجينات بكفاءة عالية.

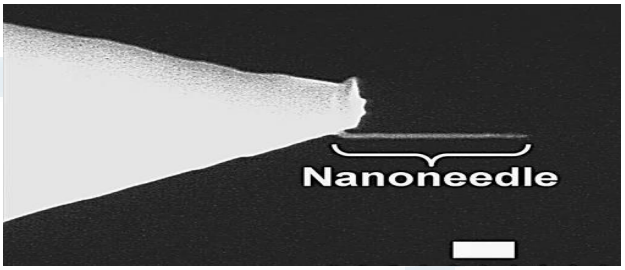


الشكل1: صورة مأخوذة بالمجهر الإلكتروني الماسح SEM لفلم رقيق يحوي أبر نانوية Nanoneedles.

بينت الدراسات الحديثة أن متانة الإبرة النانوية المدببة تتفوق على متانة الإبرة النانوية الأسطوانية, ولكن هناك معايير ينبغي أن تؤخذ بعين الاعتبار, كاختيار نسبة العرض إلى الارتفاع المناسبة للإبرة النانوية المدببة للحفاظ على كفاءة إدخالها ضمن الخلية المستهدفة. أظهرت الإبر النانوية المدببة التي تزيد فيها نسبة العرض إلى الارتفاع عن 20 كفاءة إدخال عالية لأنواع مختلفة من خلايا ثدييات مدروسة.

تم أيضاً استخدام الألماس في مادة الإبرة النانوية لامتلاكه خصائص محددة، مثل الصلابة العالية، والتوصيل الحراري، والتوصيل الكهربائي مما جعلها مفيدة لتحليل الظواهر داخل الخلايا ومعالجتها. تمت مقارنة قدرة إبرة النانو الماسية على معالجة الخلايا مع قدرة إبرة السيليكون النانوية, حيث أظهرت كلتا الآبرتين تحسن في وضع الخلايا بسبب انخفاض نسبة

الخلايا الغازية لهذه الخلايا المعالجة, لكن أثبتت الإبر النانوية الماسية كفاءة عالية في توصيل البلازميدات (DNA) عالية الكفاءة إلى الخلايا الليفية الفأرية.



الشكل2: صورة مأخوذة بالمجهر الإلكتروني لإبرة نانوية.

بما أنه من الممكن حفر الألماس الجاف, فقد تم تطوير إبرة ذات طرف ماسي بنواتئ متجانسة مع كفاءة إدخال أفضل, لكن الإبرة النانوية الأفضل لتحسين تقنية جراحة الخلية هي الإبرة النانوية الماسية الاسطوانية ذات النواتئ المتجانسة, ومن المتوقع أن تساهم الإبرة النانوية الماسية في تعدد استخدامات ما يعرف بتكنولوجيا جراحة الخلايا.

تسمح تقنية جراحة الخلايا بالتحكم في السلوك الخلوي (كمراقبة تأثير الدواء الهرموني في سرطان الثدي وتوصيل الحمض النووي) عن طريق إدخال كميات مناسبة من الجينات.

نستنتج أن أهم عامل بتصميم الإبرة هو كفاءة الإدخال و رأينا أن كفاءة إدخال الإبرة الاسطوانية أفضل من المدببة, في حين إن كفاءة إدخال الإبرة النانوية التي تمتلك قمة مخروطية حادة كانت قليلة.

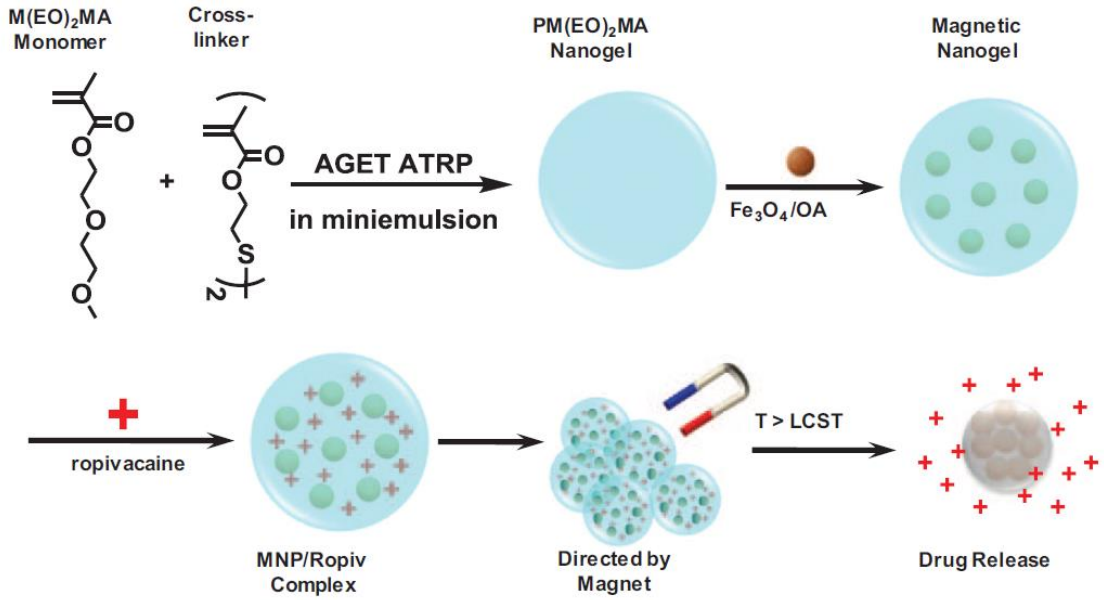
.

التخدير باستخدام الجسميات النانوية المغناطيسية (MNPs):

تم بنجاح إيصال العلاج الكيميائي جنباً إلى جنب مع الجسيمات النانوية المغناطيسية (Magnetic Nanoparticles, MNPs) في أجساد الحيوانات والبشر. (MNPs) هي عبارة عن مركبات نانوية يمكن جذبها بواسطة المغناطيس واستخدامها لتوجيه أدوية التخدير إلى أنسجة معينة. بالإضافة إلى ذلك، فإن MNPs تكون مستقرة في محلول مائي تحت درجة حرارة معينة ولكنها تتقلص وتطلق أي دواء محمل بها عند درجات حرارة أعلى. تسمح هاتان الخاصيتان بحقن الـ MNPs المرتبطة بالدواء عن طريق الوريد ومن ثم عزل MNPs وتركيزها في نسيج سطحي

باستخدام مغناطيس حيث يتم إطلاق الدواء عند درجة حرارة الجسم ليكون له تأثير في هذه الأنسجة.

كبديل للطرق الحالية لإحصار العصب الموضعي، تمت دراسة جدوى إنتاج إحصار الكاحل في الفئران عن طريق الحقن الوريدي للجسيمات النانوية المغناطيسية المرتبطة بالروبيفاكايين وتطبيق مغناطيس على الكاحل كما هو موضح بالشكل3.



الشكل3: مخطط إحداث التخدير الموضعي باستخدام مغناطيس بعد الحقن الوريدي للجسيمات النانوية المغناطيسية المرتبطة بالروبيفاكايين.

تم اختبار ما إذا كان الاستهداف الموجه بالمغناطيس لعقار التخدير الموضعي شائع الاستخدام روبيفاكين المرتبط بالجسيمات النانوية المغناطيسية (MNP/Ropiv) قادراً على إحداث تخدير في كاحل الفئران المدروسة. لهذا الغرض، تم حقن (MNP/ Ropiv) عن طريق الوريد ومن ثم جذبهم إلى مغناطيس مطبق على الكاحل. ما إن تصل الجسميات النانوية عبر الدورة الدموية إلى الكاحل، يتم عزلها وتركيزها هناك، ومن ثم يتم إطلاق الروبيفاكايين محلياً ويعمل على الأعصاب حول الكاحل محدثاً تخدير هذه المنطقة.

تكون الأعصاب هنا سطحية مع احتمال كبير أن يتلامس الدواء معها عند تطبيق المغناطيس على سطح الجل. في مناطق أخرى من الجسم قد تتداخل العضلات أو الأنسجة الدهنية و الأعصاب

و تجعل من الصعب تحقيق الإحصار. على الرغم من أنه يمكن دمج أي دواء مخدر موضعي مع MNPs، فقد تم اختيار روبيفاكايين لأنه يقع بين الليدوكائين والبوبيفاكايين من حيث الأمان والفعالية.

تم عزل ما يقرب من 10% من الجرعة المحقونة وتركيزها في الكاحل, ومن ثم تمت إزالة المغناطيس بعد 15 دقيقة. إن الإمداد العصبي للقدم الخلفية للفأر مشابه لقدم الإنسان.

تم استخدام مغناطيسين مصنوعين من النيوديميوم, مغناطيس حلقي ومغناطيس على شكل قرص. تم وضع مغناطيس القرص مباشرةً أسفل المغناطيس الحلقي بحيث تحيط الحلقة بالكاحل عند الكعب ويغطي القرص الجزء القريب من ظهر المخلب. تم استخدام المغناطيس الحلقي لأن كتلة الكاحل عند البشر هي في الأساس حلقية, في حين أنه تمت إضافة مغناطيس القرص بسبب احتمال عدم تغطية الحلقة بشكل كاف لمواقع الحقن عبر ظهر المخلب.

تعتبر النسبة 10% جيدة جداً كبداية ولكن الأبحاث الحديثة تركز على إيجاد آلية لرفع هذه النسبة من خلال تطبيق حقل مغناطيسي على كامل الجسم لتوجيه كل الـ MNPs باتجاه المنطقة المراد تخديرها.

حقن الجسيمات النانوية باستخدام الإبر النانوية

من الممكن حقن الجسيمات النانوية باستخدام الإبر النانوية لإدخال المادة الدوائية (مخدر أو دواء) إلى منطقة محددة من الجسم, حيث تنتشر هذه الجسيمات النانوية في النسيج المستهدف وتعمل على تحفيز المستقبلات العصبية وتقليل التهيج العصبي وبالتالي تخفيف الألم.

تسمح هذه التقنية الحديثة بإيصال الدواء إلى مواقع محددة وبدقة عالية, ما يزيد من فعالية العلاج. كنتيجة لامتلاك الجسيمات النانوية حجم صغير جداً مقارنةً بالجزيئات الأكبر حجماً, يتم امتصاص الدواء بشكل أفضل وهذا يعني تخفيض جرعة الدواء مقارنةً بالعلاج التقليدي.

لا تزال تقنية حقن الجسيمات النانوية للتخدير ولتخفيف الآلم في مرحلة البحث والتطوير، ولابد من إجراء المزيد من الدراسات العلمية الخاصة بمعايير السلامة على المدى الطويل.

المراجع (Refrences)

1. Sung-Woong Han et al, **Evaluation of the insertion efficiencies of tapered silicon nanoneedles and invasiveness of diamond nanoneedles in manipulations of living single cells**. Arch Histol Cytol; 72(4-5):261-70, Belgium.
2. Venkat R. R. et al, **Nanoanesthesia: A Novel, Intravenous Approach to Ankle Block in the Rat by agnet Directed Concentration of Ropivacaine-Associated Nanoparticles**. Archives of Histology and Cytology. Japan.