بسم الله الرحمن الرحيم

تعهدنامه‌ی اصالت اثر و رعایت حقوق دانشگاه

تمامی حقوق مادّی و معنوی مترتب بر نتایج، ابتکارات، اختراعات و نوآوری‌هایِ ناشی از انجام این پژوهش، متعلق به **دانشگاه محقق اردبیلی** می‌باشد. نقل مطلب از این اثر، با رعایت مقرّرات مربوطه و با ذکر نام دانشگاه محقق اردبیلی، نام استاد راهنما و دانشجو بلامانع است.

اینجانب زهرا ناصری دانش‌آموخته‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی مهندسی شیمی گرایش پیشرفته دانشکده‌ی فنی و مهندسی دانشگاه محقق اردبیلی به شماره‌ی دانشجویی ۹۰۴۴۶۳۳۱۰۸ که در تاریخ ۱۳۹۲/۰۷/۲۳ از پایان‌نامه‌ی تحصیلی خود تحت عنوان نانوحامل‌های کامپوزیتی عامل‌دارشده برای دارورسانی هدایت‌شده دفاع نموده‌ام، متعهد می‌شوم که:

۱) این پایان‌نامه را قبلاً برای دریافت هیچ‌گونه مدرک تحصیلی یا به عنوان هرگونه فعالیت پژوهشی در سایر دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزشی و پژوهشی داخل و خارج از کشور ارائه ننموده‌ام.

۲) مسئولیت صحّت و سقم تمامی مندرجات پایان‌نامه‌ی تحصیلی خود را بر عهده می‌گیرم.

۳) این پایان‌نامه، حاصل پژوهش انجام شده توسط اینجانب می‌باشد.

۴) در مواردی که از دستاوردهای علمی و پژوهشی دیگران استفاده نموده‌ام، مطابق ضوابط و مقرّرات مربوطه و با رعایت اصل امانتداری علمی، نام منبع مورد استفاده و سایر مشخصات آن را در متن و فهرست منابع و مآخذ ذکر نموده‌ام.

۵) چنانچه بعد از فراغت از تحصیل، قصد استفاده یا هر گونه بهره‌برداری اعم از نشر کتاب، ثبت اختراع و ... از این پایان‌نامه را داشته باشم، از حوزه‌ی معاونت پژوهشی و فنّاوری دانشگاه محقق اردبیلی، مجوزهای لازم را اخذ نمایم.

۶) در صورت ارائه‌ی مقاله‌ی مستخرج از این پایان‌نامه در همایش‌ها، کنفرانس‌ها، سمینارها، گردهمایی‌ها و انواع مجلات، نام دانشگاه محقق اردبیلی را در کنار نام نویسندگان (دانشجو و اساتید راهنما و مشاور) ذکر نمایم.

۷) چنانچه در هر مقطع زمانی، خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن (منجمله ابطال مدرک تحصیلی، طرح شکایت توسط دانشگاه و ...) را می‌پذیرم و دانشگاه محقق اردبیلی را مجاز می‌دانم با اینجانب مطابق ضوابط و مقرّرات مربوطه رفتار نماید.

نام ونام خانوادگی دانشجو: زهرا ناصری

امضا

تاریخ۱۳۹۲/۰۷/۲۳

دانشکده‌ی فنی و مهندسی
گروه آموزشی مهندسی شیمی

پایان‌نامه برای دریافت درجه‌ی کارشناسی ارشد
در رشته‌ی مهندسی شیمی گرایش پیشرفته

عنوان:
نانوحامل‌های کامپوزیتی عامل‌دارشده برای دارورسانی هدایت‌شده

اساتید راهنما:
دکتر علی نعمت‌اله زاده
دکتر اسداله اسدی

پژوهشگر:
زهرا ناصری

پاییز ۱۳۹۲

دانشکده‌ی فنی و مهندسی

گروه آموزشی مهندسی شیمی

پایان‌نامه برای دریافت درجه‌ی کارشناسی ارشد

در رشته‌ی مهندسی شیمی گرایش پیشرفته

عنوان:

نانوحامل‌های کامپوزیتی عامل‌دارشده برای دارورسانی هدایت‌شده

پژوهشگر:

زهرا ناصری

ارزیابی و تصویب شده‌ی کمیته‌ی داوران پایان‌نامه با درجه‌ی .....

نام و نام خانوادگی	مرتبه‌ی علمی	سمت	امضاء
علی نعمت‌اله زاده	استادیار	استاد راهنما و رئیس کمیته‌ی داوران	
اسداله اسدی	استادیار	استاد راهنما	
ماندانا امیری	استادیار	داور	
محمد قربانپور	استادیار	داور	

مهر – ۱۳۹۲

تقدیم به

استاد اخلاقم، پدرم

و

معلم مهربانم، مادرم

سپاسگزاری

خداوند منان را بسی شاکرم که توفیق خدمت در مسیر پویای علم را به ما ارزانی کرد. بر واضح است که تعالی این مرز و بوم مرهون تلاش های اساتید و پیشکسوتانی است که با دریغ گفتن و تنهایی نهاده اند سراسر علم و خرد. بر این اساس از اساتیدی که دانش و همت خویش را وقف پیشرفت های علمی کرده اند تنها یکی از هزاران سپاسی است که می توان تقدیمشان کرد. از زحمات اساتید راهنمای این پایان نامه جناب آقای دکتر علی نعمت اله زاده و جناب آقای دکتر اسدالله اسدی از کروه زیست شناسی دانشگاه محقق اردبیلی که کمک شایانی در طرح و پیشبرد اهداف این پایان نامه انجام داده اند و همچنین از جناب آقای دکتر حامد همیشه کاردار مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشکده ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که همراه با مدعای این پایان نامه بودند کمال تشکر را دارم. و در پایان از زحمات خانواده خویم و دوستان عزیزم که مرا در انجام و تدوین تحقیقات یاری نمودند تشکرم و از خداوند منان سلامت و سعادت ایشان را خواستارم.

نام خانوادگی دانشجو: ناصری نام: زهرا

عنوان پایان‌نامه: نانوحامل‌های کامپوزیتی عامل‌دارشده برای دارورسانی هدایت‌شده

اساتید راهنما: دکتر علی نعمت‌اله زاده – دکتر اسداله اسدی

مقطع تحصیلی: **کارشناسی ارشد** رشته: مهندسی شیمی

گرایش: پیشرفته دانشگاه: **محقق اردبیلی**

دانشکده: فنی و مهندسی تاریخ دفاع:۱۳۹۲/۰۷/۲۳ تعداد صفحات:۱۲۲

چکیده:

در این پژوهش نانوکپسول‌های تک لایه‌ای آلبومین و نیز نانوکپسول‌های دولایه‌ای آلبومین/ پلی‌دوپامین و نیز پلی-دوپامین/ آلبومین، با استفاده از نانوذارت سیلیکا به عنوان مولکول الگو جهت به کارگیری به عنوان داروبر برای انتقال و تحویل‌دهی داروی ضد سرطان پاکلی‌تاکسل به محل توده ساخته شد. جذب آلبومین بر روی نانوذرات سیلیکا در محیط آبی انجام گرفت. سپس گلوتارآلدهاید به عنوان عامل ایجاد کننده‌ی اتصالات عرضی به نانو کامپوزیت‌های حاصل اضافه شده و آنالیز طیف سنجی ماورای بنفش، تبدیل فوریه‌ی مادون قرمز و میکروسکوپ الکترونی پویشی و عبوری برای مطالعه‌ی خصوصیات فیزیکی نانوساختار حاصل انجام شد. در ادامه‌ی مراحل پاکلی‌تاکسل به عنوان نمونه‌ی بارگیری شونده درون نانو ترکیبات حاصل انتخاب شده و درصد احاطه شوندگی و بارگیری آن توسط آنالیز کروماتوگرافی مایع با راندمان بالا تعیین شد. به منظور مطالعه‌ی میزان و الگوی رهاسازی دارو و تطبیق آن با الگوهای سینتیکی حاضر، رهاسازی برون‌تن پاکلی‌تاکسل بارگیری شده بر روی نانوذرات در محیط آبی انجام شده و منحنی تجمعی رهاسازی دارو به عنوان تابعی از زمان توسط آنالیز HPLC تهیه شد. تأثیر این نانوداروبر بر روی رده‌ی سلولی معده توسط آزمون MTT مشاهده شده و روند مرگ سلولی سلول‌های تیمار شده مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به نتایج اوپوپتوز در سلول‌ها انجام گرفته و نمودار زنده‌مانی آنها در سه روز متوالی روند کاهشی نشان داد.

کلید واژه‌ها: نانوذره، آلبومین سرم گاوی، پلی‌دوپامین، پاکلی‌تاکسل، بارگیری دارو، رهاسازی.

فهرست مطالب

شماره و عنوان مطالب | **صفحه**

فصل اول: کلیات پژوهش

۱- مقدمه‌ای بر دارورسانی..... ۲

۱-۱ - زیست‌مواد در دارورسانی هدفمند ۳

۱-۲- سیستم‌های دارورسانی..... ۴

۱-۱-۲- دندریمرها..... ۴

۱-۲-۲- مایسل‌ها ۵

۱-۲-۳- لیپوزوم‌ها ۶

۱-۲-۴- نانوذرات ۷

۱-۲-۵- پرودراگ ۱۰

۱-۳- دارورسانی فعال و غیر فعال..... ۱۰

۱-۴- بارگیری دارو..... ۱۱

۱-۵- رهاسازی دارو..... ۱۲

۱-۶- توده‌های سرطانی به عنوان سلول‌های هدف ۱۶

۱-۶-۱- مکانیزم تکثیر سلولی ۱۶

۱-۶-۲- میکروتوبول ۱۷

۱-۷- پاکلی‌تاکسل ۱۸

۱-۷-۱- ساختار و ویژگی‌ها..... ۱۸

۱-۷-۲- عملکرد ۱۹

۱-۸- فضای بین توموری ۲۰

۱-۸-۱- مکانیزم انتقال و رهاسازی در فضای بین توموری ۲۱

۱-۸-۲- مقاومت سلولی ۲۲

۱-۸-۲-۱- مقاومت چندلایه‌ای برگشت‌پذیر ۲۳

۱-۹- سیستم‌های مورد استفاده برای تحویل‌دهی هدفمند داروی پاکلی‌تاکسل ۲۴
۱-۹-۱- پرودراگ..... ۲۵
۱-۹-۲- فرمولاسیون مایسلی..... ۲۵
۱-۹-۳- فرمولاسیون لیپوزومی..... ۲۶
۱-۹-۴- دندریمر..... ۲۶
۱-۹-۵- هیدروژل..... ۲۷
۱-۹-۶- محلول کننده‌ها..... ۲۷
۱-۹-۷- دیگر سیستم‌ها..... ۲۷
۱-۱۰- آلبومین..... ۲۸
۱-۱۰-۱- ساختار و ویژگی‌ها ۲۸
۱-۱۰-۲- کاربرد ۳۰
۱-۱۰-۲-۱- تمایل آلبومین به پاکلی‌تاکسل از دیدگاه مولکولی..... ۳۱
۱-۱۰-۲-۲- مکانیزم انتقال پاکلی‌تاکسل توسط نانوذرات آلبومین (Nab-paclitaxel) ۳۲
۱-۱۱- دوپامین ۳۳
۱-۱۱-۱- ساختار و ویژگی‌ها ۳۳
۱-۱۱-۱-۱- مکانیزم پلیمریزاسیون دوپامین..... ۳۴
۱-۱۱-۲- کاربرد ۳۶
۱-۱۱-۲-۱- ترکیب دوپامین-آلبومین..... ۳۶
۱-۱۲- سیلیکا..... ۳۷
۱-۱۲-۱- ساختار و ویژگی‌ها ۳۷
۱- ۱۲ — ۲ - کاربرد ۴۰
۱- ۱۲ — ۲ - ۱- جذب پروتئین بر روی سطح سیلیکا ۴۰
۱-۱۲ — ۲ - ۲- سینتیک جذب آلبومین بر روی نانو ذرات سیلیکا ۴۱
۱-۱۲ - ۲ — ۳ - تاثیر اندازهی حفرات ذرات سیلیکا بر روی میزان جذب BSA ۴۲
۱-۱۲ — ۲ — ۴ - تاثیر pH بر روی عمل جذب ۴۲
۱-۱۲ — ۲ - ۵- جذب دوپامین بر روی ذرات سیلیکا ۴۳
۱-۱۳- گلوتارآلدهاید ۴۴

۱-۱۳-۱- ساختار و ویژگی‌ها ۴۴
۱- ۱۳ - ۲- کاربرد..... ۴۴
۱- ۱۳ - ۲ -۱- مکانیزم پلیمریزاسیون ۴۵
۱-۱۴- روش‌های بارگیری پاکلی‌تاکسل بر روی نانوداروبرها ۴۸
۱-۱۴-۱- روشهای بارگیری پاکلی‌تاکسل بر روی ذرات PLGA..... ۴۸
۱-۱۴-۱-۱- روش خشک کن پاششی..... ۴۸
۱-۱۴-۱-۲- روش خشک کردن پاششی به همراه ایجاد کف ۴۹
۱-۱۴-۱-۳- روش تبخیر حلال امولسیونی ۴۹
۱-۱۴-۱-۴- روش جایگزینی بین سطحی یا نانو رسوب دهی ۴۹
۱-۱۴-۲- روش های بارگیری تاکسول بر روی آلبومین ۴۹
۱-۱۴-۲-۱- تعیین درصد بارگیری و درصد به دام افتادگی پاکلیتاکسل توسط آلبومین ۵۱
۱-۱۵- رهاسازی ۵۲
۱-۱۵-۱- رهاسازی پاکلی‌تاکسل از سیستم ذرات PLGA ۵۲
۱-۱۵-۲- رهاسازی پاکلی‌تاکسل از سیستم ذرات آلبومینی ۵۴

فصل دوم: مواد و روش‌ها

۲-۱- مواد ۵۷
۲-۲- دستگاه‌ها ۵۹
۲-۲-۱- pH متر..... ۵۹
۲-۲-۲- هم زن مغناطیسی ۵۹
۲-۲-۳- شیکر ۵۹
۲-۲-۴- اسپکتروفوتومتر ماورای بنفش ۵۹
۲-۲-۵- میکروسکوپ الکترونی پویشی ۵۹
۲-۲-۶- طیف سنج مادون قرمز تبدیل فوریه ۵۹
۲-۲-۷- لیوفیلایزر ۵۹
۲-۲-۸-اولترا سانتریفیوژ ۵۹
۲-۳- روش‌ها و آزمون‌ها ۶۰

۲-۳-۱- تهیه‌ی محلول‌ها ۶۰
۲-۳-۱-۱- تهیه‌ی محلول بافر فسفات PBS با pH۵ و ۷/۴ ..... ۶۰
۲-۳-۱-۲- تهیه‌ی محلول بافر تریس با pH ۸/۵ ..... ۶۱
۲-۳-۲- ساخت نانوکپسول‌های تک لایه‌ای آلبومینی ۶۱
۲-۳-۲-۱- تهیه‌ی ترکیب هسته-پوسته سیلیکا/ آلبومین ۶۱
۲-۳-۲-۲- ایجاد اتصالات عرضی در پوسته‌ی ساختار ۶۱
۲-۳-۲-۳- حذف ذرات سیلیکا ۶۲
۲-۳-۳- ساخت نانوکپسول‌های دو لایه‌ای پلی‌دوپامین/ آلبومین ۶۲
۲-۳-۳-۱- ساخت ترکیب سیلیکا/ پلی‌دوپامین ۶۲
۲-۳-۳-۲- ساخت ترکیب سیلیکا/ پلی‌دوپامین/آلبومین ۶۳
۲-۳-۳-۳- ایجاد اتصالات عرضی در ترکیب سیلیکا/ پلی‌دوپامین/ آلبومین ۶۳
۲-۳-۳-۴- ساخت نانوکپسول‌های دو لایه‌ای پلی‌دوپامین/ آلبومینی ۶۳
۲-۳-۴- ساخت نانوکپسول‌های آلبومین/ پلی‌دوپامین ۶۴
۲-۳-۴-۱- تهیه ی ترکیب هسته-پوسته‌ی سیلیکا/ آلبومین ۶۴
۲-۳-۴-۲- تهیه‌ی ترکیب هسته-پوسته‌ی سیلیکا/ آلبومین/ پلی‌دوپامین ۶۴
۲-۳-۴-۳- ایجاد اتصالات عرضی در ترکیب هسته-پوسته‌ی سیلیکا/ آلبومین/ پلی‌دوپامین ۶۴
۲-۳-۴-۴- حذف ذرات سیلیکا ۶۵
۲-۳-۵- خشک کردن ذرات ۶۵
۲-۳-۶- بررسی ریز ساختار نانوذرات تهیه شده با میکروسکوپ الکترونی پویشی ۶۵
۲-۳-۷- خواص طیفی ۶۶
۲-۳-۸- تعیین توزیع اندازه‌ی نانو ذرات و قطر متوسط اندازه‌ی ذرات ۶۶
۲-۳-۹- آنالیز عنصری نانوذرات آلبومینی ۶۶
۲-۴- بارگیری پاکلی‌تاکسل توسط نانوکپسول‌های تک لایه‌ای آلبومینی ۶۶
۲-۵- تعیین میزان پاکلی‌تاکسل در نانوذرات ۶۷
۲-۶- رهاسازی برون‌تن دارو ۶۸
۲-۶-۱- روش اولتراسانتریفیوژ ۶۸
۲-۶-۲- روش استفاده از کیسه‌های دیالیز ۶۸

۲-۶-۲-۱- آماده‌سازی کیسه دیالیز ۶۸
۲-۶-۲-۲- آزمون رهاسازی ۶۹
۲-۷- بررسی سمیت و خواص ضد توموری خارج از بدن پاکلی‌تاکسل بارگیری شده توسط نانوکپسول‌ها ۶۹
۲-۷-۱- تهیه‌ی محلول‌ها ۶۷
۲-۷-۱-۱- تهیه‌ی محلول MTT ۶۹
۲-۷-۱-۲- آماده‌سازی محیط کشت RPMI 1640 ..... ۶۹
۲-۷-۲-تهیه‌ی غلظت‌های مختلف پاکلی‌تاکسل بارگیری شده ۷۰
۲-۷-۳-آماده‌سازی سلول‌ها ۷۱
۲-۷-۳-۱- شمارش سلول‌ها ۷۱
۲-۷-۴- آزمون MTT ۷۲

فصل سوم: بحث و نتایج

۳-۱- تثبیت آلبومین بر روی نانوذرات سیلیکا ۷۴
۳-۲- ایجاد اتصالات عرضی در پوسته‌ی آلبومینی ۷۴
۳-۲-۱- بررسی ریزساختار نانوکپسول‌های آلبومینی توسط میکروسکوپ الکترونی پویشی ۷۴
۳-۲-۲- بررسی ریزساختار نانوکپسول‌های تهیه شده با استفاده از تکنیک میکروسکوپ الکترونی عبوری ۷۶
۳-۲-۳- تعیین متوسط اندازه‌ی ذرات و توزیع اندازه‌ی ذرات آلبومینی با اندازه‌گیری DLS ۷۶
۳-۲-۴- آنالیز عنصری نانوذرات آلبومینی قبل و بعد از اتصال عرضی ۷۷
۳-۳- بررسی ریزساختار کپسول‌های آلبومین/ پلی‌دوپامینی ۷۹
۳-۴- بررسی ریزساختار کپسول‌های پلی‌دوپامین/ آلبومینی ۷۹
۳-۵- حل کردن انتخابی ذرات سیلیکا ۸۰
۳-۶- بررسی خواص طیفی نانوکپسول‌های تهیه شده ۸۲
۳-۷- بارگیری پاکلی‌تاکسل توسط نانوکپسول‌های تک‌لایه‌ای آلبومین ۸۳
۳-۷-۱- بررسی خواص طیفی پاکلی‌تاکسل بارگذاری شده بر روی نانوکپسول‌های تک‌لایه‌ای آلبومین ۸۵
۳-۸- رهاسازی پاکلی‌تاکسل از سیستم نانوکپسول‌های آلبومینی ۸۶
۳-۸-۱- اولتراسانتریفیوژ ۸۶
۳-۸-۲- روش استفاده از کیسه‌های دیالیز ۹۴
۳-۹- بررسی زنده مانی سلول‌های سرطانی با آزمونMTT ۱۰۴

فصل چهارم: نتیجه‌گیری و پیشنهادات

۴-۱- نتیجه‌گیری ۱۱۱
۴-۲- پیشنهادات ۱۱۳
فهرست منابع و مآخذ ۱۱۴

فهرست جدول‌ها

شماره و عنوان جدول **صفحه**

جدول ۱ – ۱: تکنولوژی های دارورسانی در مقیاس نانو..... ۹

جدول ۱ – ۲: میزان دارو ی به دام افتاده درون ذرات آلبومینی ۵۲

جدول ۲ – ۱: مواد مورد استفاده در ساخت نانو ساختارهای پلیمری و دارورسانی ۵۷

جدول ۲ – ۲: مواد و مقادیر مورد استفاده برای تهیه‌ی محیط کشت ۷۰

جدول ۳ – ۱: آنالیز عنصری حاصل از نانو کپسول‌های آلبومینی. ۷۸

جدول ۳ – ۲: میزان زنده‌مانی سلول‌های تیمار شده در آزمون شماره‌ی ۱ اندازگیری شده در طول موج ۵۷۰ nm.....۱۰۵

جدول ۳ – ۳: جذب نوری سلول‌های تیمار شده در آزمون شماره‌ی ۱ اندازه گیری شده در طول موج ۴۹۰ nm در ۲۴ ساعت اول..... ..... ۱۰۷

جدول ۳ – ۴: جذب نوری سلول‌های تیمار شده در آزمون شماره‌ی ۱ اندازه گیری شده در طول موج ۶۱۰ nm در ۲۴ ساعت اول..... ۱۰۸

جدول ۳ – ۵: متوسط جذب نوری سلول‌های تیمار شده در آزمون شماره‌ی ۱ اندازه گیری شده در طول موج ۶۱۰ nm و ۴۹۰ nm در روز اول، دوم و سوم..... ۱۰۸

جدول ۳ – ۶: زنده‌مانی سلول‌های تیمار شده در آزمون شماره‌ی ۲ اندازه گیری شده در طول موج ۵۷۰ nm ۱۰۹

فهرست شکل‌ها

شماره و عنوان شکل **صفحه**

شکل ۱ – ۱: در برگیری دارو توسط ساختارهای دندریمری. اتصال کوالانسی به گروه های انتهایی (چپ). به دام افتادن در نزدیکی هسته (راست) (هاچِز و همکاران ۲۰۰۵). ۵

شکل ۱ – ۲: مایسل. سرهای آب دوست به سمت محیط آبی قرار می‌گیرند. ۵

شکل ۱ – ۳: لیپوزوم. لایه‌ی لیپیدی میانی که از گرد هم آیی انتهای آب دوست لایه‌های اطراف پدید آمده است. ۶

شکل ۱ – ۴: پروفایل رهاسازی دارو که از قانون‌های سرعت درجه ی اول، درجه‌ی دوم و هیگوچی پیروی می‌کنند. ۱۳

شکل ۱ – ۵: میکروتوبول. از تجمع تعداد ۱۳ عدد از دیمرهای آلفا و بتا، توبولین یک ساختار استوانه ای از هترودیمرها حاصل می‌شود. ۱۸

شکل ۱ – ۶: ساختار پاکلی‌تاکسل (ساراپاننی و همکاران، ۲۰۱۲) ۱۹

شکل ۱ – ۷: محل پیوند پاکلی‌تاکسل و توبولین ۲۰

شکل ۱ – ۸: تشکیل پیچیده‌ی آلبومین- وارفارین در موقعیت تریپتوفان ۲۱۴ از آلبومین (ووندِرلیچ و همکاران، ۲۰۰۷) ۲۹

شکل ۱ – ۹: فرایند کوئنچ ایستا (راست)، دینامیک (چپ). ۲۹

شکل ۱ – ۱۰: مزدوج پاکلی‌تاکسل و یک پلیمر قابل حل در آب در موقعیت C-7. مشتقات سوکسینیک (L) پایداری این مزدوج را در محلول کنترل می‌کند (میشل و همکاران، ۲۰۰۹). ۳۰

شکل ۱ – ۱۱: جابجایی طیف‌های حاصل از مولکول های پاکلی‌تاکسل و وارفارین در ترکیب نسبت به مولکول‌های منفرد (ووندرلیچ و همکاران، ۲۰۰۷). ۳۱

شکل ۱ – ۱۲: عبور Nab-Paclitaxel از دیواره‌های تراوای مویرگی و نفوذ آن به درون فضای بین توموری (دِسایی و همکاران، ۲۰۰۹). ۳۲

شکل ۱ – ۱۳: مکانیزم پلیمریزاسیون دوپامین بر روی یک سطح دلخواه. ابتدا دوپامین اکسید شده پس از حلقوی شدن تبدیل به ترکیبات هایدروکسی ایندول کینون شده و بعد از بازآرایی تحت پلیمریزاسیون قرار می‌گیرد (جیانگ و همکاران، ۲۰۱۱). ۳۵

شکل ۱ – ۱۴: فرایند پلیمریزاسیون سیلیکا که با آبگیری از سیلیکون هایدروکساید ($Si(OH)_4$) حاصل می‌شود (زاورا و همکارانف ۲۰۰۹). ۳۸

شکل ۱ – ۱۵: آبزدایی یا دِهایدروکسیله شدن سیلیکا (لایگین و همکاران، ۲۰۰۱). ۳۹

شکل ۱ – ۱۶: فرایند آبگیری مجدد سیلیکای آبگیری شده (لایگین و همکاران، ۲۰۰۱). ۳۹

شکل ۱ – ۱۷: تغییرا ت میزان جذب سیلیکا با زمان. نمودارها از بالا به پایین مربوط به ذرات با قطر حفرات ۴۵، ۲۵، ۱۲/۷، ۶/۸ و ۲/۲ نانومتر می‌باشند (ساه و همکاران، ۲۰۰۴). ۴۲

شکل ۱ – ۱۸: تغییرات میزان جذب BSA بر حسب تغییرات pH. نمونه ی(مثلث) با قطر nm ۴۵، (مربع) ۱۲/۷nm، (دایره) nm ۲/۲ (ساه و همکاران، ۲۰۰۴). ۴۳

شکل ۱ – ۱۹: تشکیل میکروکپسول‌های پلی‌دوپامینی با استفاده از ذرات سیلیکا (پاستما و همکاران، ۲۰۰۹). ۴۴

شکل ۱ – ۲۰: واکنش‌های پلیمریزاسیون گلوتارآلدهاید (1) شیف باز، (2) نوع میکائیل گلوتارآلدهاید با پروتئین‌ها (میگنالت و همکاران، ۲۰۰۴). ۴۵

شکل ۱ – ۲۱: شبکه‌ای شدن پلیمرهای حاوی گروه‌های الکلی و آمینی توسط آلدهیدها (R نمایانگر زنجیرهای پلیمری و X نماد هر گونه ترکیب موجود بین دو گروه آلدهیدی مانند $(CH_2)_3$ در گلوتارآلدهید است) (هِنینک و همکاران، ۲۰۰۲). ۴۶

شکل ۱ – ۲۲: تبدیل گلوتارآلدهاید به دی آلدهید، و الیگومرها (سانگ و همکاران، ۲۰۰۱). ۴۶

شکل ۱ – ۲۳: درجه ی شکل‌گیری پیوندهای کوالانسی بین پروتئین‌های مختلف بر حسب غلظت گلوتارآلدهاید به روش TNBS اصلاح شده (سیلوا و همکاران، ۲۰۰۴). ۴۷

شکل ۱ – ۲۴: میزان رهاسازی پاکلی‌تاکسل از نانو ذرات پاکلی‌تاکسل- فولیت- آلبومین گاوی (PTX-FA-BSA) در بافر فسفاتی با غلظت ۰/۱ M و pH۷/۴ در $۳۷^{o}C$. آزاد سازی دارو در ابتدا اثر انفجاری داشته و با گذشت زمان پایدارتر شده و نمودار آن با شیب آهسته تری ادامه می‌یابد. ۵۵

شکل ۳ – ۱: تصاویر حاصل از میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) نانو کپسول‌های آلبومینی تهیه شده بعد از اتصال عرضی با غلظت‌های مختلف گلوتارآلدهاید: (a) کمتر از ۲×۱۰^{-۴}٪، (b) ۰/۰۰۰۶٪، (c) ۰/۰۰۳۲٪ و (d) ۰/۰۲۵٪. ۷۵

شکل ۳ – ۲: تصاویر حاصل از میکروسکوپ الکترونی عبوری نانوذرات تک لایه‌ای آلبومینی. ۷۶

شکل ۳ – ۳: توزیع متوسط اندازه‌ی ذرات با اندازه‌گیری DLS: نانوذرات سیلیکا (a)، نانو کپسول‌های آلبومینی (b). ۷۷

شکل ۳ – ۴: تصاویر میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) نانو کپسول‌های آلبومینی/ پلی‌دوپامینی تهیه شده بعد از اتصال عرضی با غلظت گلوتارآلدهاید ۰/۰۲۵٪. ۷۹

شکل ۳ – ۵: تصاویر میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) نانو کپسول‌های پلی‌دوپامین/ آلبومینی تهیه شده بعد از شبکه‌ای شدن با غلظت گلوتارآلدهاید ۰/۰۲۵٪. ۸۰

شکل ۳ – ۶: طیف FT-IR مربوط به (a) ترکیبات نانوسیلیکا/ آلبومین، (b) نانو پوسته‌های توخالی آلبومین..... ۸۱

شکل ۳ – ۷: طیف FTIR ذرات هسته–پوسته‌ی سیلیکا/ آلبومین(a) و نانو کپسول‌های تهیه شده: آلبومین (b)، پلی‌دوپامین/ آلبومین (c)، آلبومین/ پلی‌دوپامین (d). ۸۲

شکل ۳ – ۸: طیف FTIR حاصل از نانوکپسول‌های آلبومینی در برگیرنده‌ی پاکلی‌تاکسل پس از انجام بارگیر....۸۵

شکل ۳ – ۹: کروماتوگرام‌های حاصل از آزمون HPLC مربوط به غلظت‌های مختلف پاکلی‌تاکسل محلول در مخلوط متانول/ استونیتریل (v/v ۴۰/۶۰) برای رسم منحنی کالیبرلسیون: µg/ml ۱ (الف)، µg/ml ۲/۵ (ب)، ۵µg/ml (پ)، µg/ml ۱۰(ت)، ۲۵µg/ml (ث)، ۵۰µg/ml (ج). ارتفاع نقطه‌ی ماکزیمم بر حسب واحد اختیاری با افزایش غلظت پاکلی‌تاکسل در محیط افزایش می‌یابد. سطح زیر منحنی بوجود آمده در زمان ماند ۲/۸ دقیقه برای رسم منحنی کالیبراسیون مورد استفاده قرار گرفت..... ۸۹

شکل ۳ – ۱۰: کروماتوگرام‌های حاصل از آزمون HPLC برای پاکلی‌تاکسل محلول در بافر فسفاتی با pH ۷/۵ به ترتیب بعد از گذشت زمان‌های: ۲/۲۵(الف)، ۳/۹۱(ب)، ۱۶/۷۵(پ)، ۱۹/۷۵(ت)، ۲۲/۴۱(ث)، ۲۴/۴۱(ج)، ۳۸/۴(چ) و ۴۲(ح) ساعت پس از آغاز آزمایش رهاسازی در محیط آبی. با توجه به کروماتوگرام‌های رسم منحنی کالیبراسیون، سطح زیر منحنی مشاهده شده در زمان ماند ۲/۸ دقیقه برای انجام محاسبات تعیین غلظت در هر کدام از زمان‌های ذکر شده مورد استفاده قرار گرفت.....۹۲

شکل ۳ – ۱۱: نمودار کالیبراسیون غلظت‌های مختلف پاکلی‌تاکسل در مقابل مساحت. ۹۳

شکل ۳ – ۱۲: نمودار تجمعی رهاسازی پاکلی‌تاکسل در مقابل زمان. ۹۳

شکل ۳ – ۱۳ کروماتوگرام‌های حاصل از آزمون HPLC برای غلظت‌های مختلف پاکلی‌تاکسل محلول در مخلوط متانول/ استونیتریل (v/v ۴۰/۶۰) برای رسم منحنی کالیبرلسیون: µg/ml ۱/۵ (الف)، µg/ml ۳ (ب)، µg/ml ۵ (پ)، µg/ml ۸(ت)، ۱۰µg/ml (ث)، ۱۴µg/ml (ج). سطح زیر منحنی شکل گرفته در زمان ماند ۲/۸ دقیقه برای انجام رسم منحنی کالیبراسیون مورد استفاده قرار گرفت. ارتفاع پیک منحنی بوجود آمده در زمان ماند ۲/۸ با افزایش غلظت پاکلی‌تاکسل در محیط افزایش می‌یابد.....۹۷

شکل ۳ – ۱۴: نمودار کالیبراسیون غلظت‌های مختلف پاکلی‌تاکسل در مقابل مساحت. ۹۷

شکل ۳ – ۱۵: کروماتوگرام‌های حاصل از آزمون HPLC برای پاکلی‌تاکسل محلول در بافر فسفاتی با pH ۷/۵ به ترتیب بعد از گذشت زمان‌های: ۰/۵(الف)، ۱(ب)، ۲(پ)، ۴(ت)، ۶(ث)، ۱۲(ج)، ۲۴(چ)، ۴۸(ح) و ۷۲(خ)، ساعت پس از آغاز آزمایش رهاسازی پاکلی‌تاکسل از نانوکپسول‌ها در محیط آبی..... ۱۰۲

شکل ۳ – ۱۶: نمودار تجمعی رهاسازی پاکلی‌تاکسل در مقابل زمان. ۱۰۳

شکل ۳ – ۱۷: تصاویر میکروسکوپ معکوس با بزرگ‌نمایی ۱۰۰: سلول‌های شاهد (a) ، سلول‌های تیمار شده با غلظت‌های۱۲/۵ µg/ml (b) و ۲۵ µg/ml(c) در ۲۴ ساعت اول. ۱۰۶

شکل ۳ – ۱۸: تصاویر میکروسکوپ معکوس با بزرگ‌نمایی ۱۰: سلول‌های شاهد (a)، سلول‌های تیمار شده با غلظت‌های۱۰۰ µg/ml (b) و ۵۰ µg/ml (c) و ۲۵ µg/ml(d) در ۲۴ ساعت دوم ۱۰۹

فصل اول

کلیات پژوهش