

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

همه امتیازات این پایان نامه به دانشگاه لرستان تعلق دارد. در صورت استفاده از تمام یا بخشی از مطالب در مجلات یا نشرانی، باید نام دانشگاه لرستان، اساتید راهنمای پایان نامه و نام دانشجو با ذکر ماخذ و ضمن کسب مجوز رسمی از دفتر تحصیلات تکمیلی دانشگاه لرستان ثبت شود.



دانشگاه لرستان

دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

عنوان پایان نامه

سنشرو استفاده از کوپلیمر ذره‌ریزی پلی‌کاپرولاکتون- پلی‌اتیلن گلاکول- پلی‌کاپرولاکتون بعنوان سیستم‌های دارورسانی

مشارش

اسمان دولت‌مند کارونی

استاد راهنما

دکتر محسن عادی

دکتر عباس داغخواه تهرانی

پایان نامه جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته

شیمی آلی

شهریور ۹۳

## فهرست

	عنوان
۱	فصل اول: مقدمه
۲	مقدمه
۳	۱-۱- ساختارهای پلیمرها
۴	۲-۱- دندریمرها
۵	۱-۲-۱ دندریمرها: ابر مولکول های منحصر به فرد
۶	۲-۲-۱ سنتز دندریمرها
۹	۳-۱- پلیمرهای پر شاخه
۱۰	۲-۳-۱ شیمی پلی گلیسرول ها
۱۲	۴-۱- مزدوج شدن دارو به دندریمر برای درمان سرطان
۱۳	۱-۴-۱ پلی اتیلن گلیکول PEG
۱۴	۲-۴-۱ اثر غلظت دندریمر بر کپسوله شدن دارو توسط دندریمر
۱۴	۳-۴-۱ اثر pH دندریمر بر کپسوله شدن دارو توسط دندریمرها
۱۵	۴-۴-۱ دارو رسانی به تومور سرطان بر مبنای علم نانو
۱۵	۵-۱- انواع نانوذرات
۱۶	۱-۵-۱ نانوسفرها (Nanospheres)
۱۶	۶-۱- کربن
۱۷	۷-۱- فولرن ها
۱۸	۸-۱- نانولوله های کربنی
۲۷	۹-۱- اصلاح نانولوله های کربنی
۲۸	۱-۹-۱ اتصال کووالانسی
۲۸	۱-۱-۹-۱ عامل دار کردن با ایجاد نقص
۲۹	۲-۱-۹-۱ عامل دار کردن دیواره کناری
۲۹	۲-۹-۱ اتصال غیر کووالانسی
۳۱	۱۰-۱- سیانوریک کلراید
۳۴	۱۱-۱- پلی کاپرولاکتون
۳۵	۱-۱۱-۱ خواص فیزیکی و شیمیایی پلی کاپرولاکتون ها
۳۶	۲-۱۱-۱ سازگاری پلی کاپرولاکتون ها
۳۷	۳-۱۱-۱ کاربرد کاپرولاکتون
۳۷	دلایل انتخاب این زمینه تحقیقاتی
۲۹	بخش تجربی
۳۰	۱-۲- مواد و دستگاه ها

- ۳۰ ۱-۱-۲ مواد
- ۳۰ ۲-۱-۲ دستگاه ها
- ۳۱ ۲-۲- تهیه هسته‌ی کوپلیمر خطی - دندریتیکی Triazine-PEG-Triazine
- ۳۱ ۲-۲- ۱ تهیه پلیمر (S1) PCI-Triazine-PEG-Triazine-PCI
- ۳۲ ۲-۲- ۲ تهیه ترکیب  
1,8 Diaminonaphtalen - PCL - Triazine-PEG - Triazine-PCL - 1,8 Diaminonaphtalen
- ۳۲ ۲-۲- ۳ تهیه پلیمر  
Phenolphthalein-PCL-Triazine-PEG-Triazine-PCL-Phenolphthalein
- ۳۳ ۲-۲- ۴ تهیه پلیمر (S2) PCI-Triazine-PEG-Triazine-PCL
- ۳۴ ۲-۲- ۵ تهیه پلیمر (S3) Triazine-PCL-Triazine-PEG-Triazine-PCL-Triazine
- ۳۴ ۲-۲- ۶ تهیه پلیمر پرشاخه پلی گلیسیدول بر پایه هسته پروپارژیل الکل
- ۳۵ ۲-۲- ۷ تهیه ترکیب (S4) P-PG-PCI-Triazine-PEG-Triazine-PCI-P-PG با استفاده از واکنش کلیک
- ۳۵ ۳-۲- تهیه نانومواد هیبریدی بر پایه نانولوله‌های کربنی
- ۳۵ ۱-۳-۲ تهیه نانومواد هیبریدی براساس برهم‌کنش‌های غیر کووالانسی بین نانولوله کربنی و کوپلیمر خطی - دندریتیکی P-PG-PCI-Triazine-PEG-Triazine-PCI-P-PG در محیط آبی (S4)
- ۳۷ بخش سوم: بحث و نتیجه‌گیری
- ۳۸ ۱-۳- تهیه و بررسی نانومواد هیبریدی
- ۳۸ ۱-۱-۳ تهیه هسته‌ی کوپلیمر خطی - دندریتیکی Triazine-PEG-Triazine
- ۳۹ ۲-۱-۳ تهیه پلیمر PCI-Triazine-PEG-Triazine-PCI
- ۴۰ ۳-۱-۳ تهیه ترکیب PCL-Triazine-PEG-Triazine-PCL
- ۴۱ ۴-۱-۳ تهیه پلیمر Triazine-PCL-Triazine-PEG-Triazine-PCL-Triazine
- ۴۲ ۵-۱-۳ تهیه ترکیب P-PG-PCI-Triazine-PEG-Triazine-PCI-P-PG با استفاده از واکنش کلیک
- ۴۴ ۵-۱-۳ تهیه نانومواد هیبریدی براساس برهم‌کنش‌های غیر کووالانسی بین نانولوله کربنی و کوپلیمر خطی - دندریتیکی P-PG-PCI-Triazine-PEG-Triazine-PCI-P-PG در محیط آبی و بافری
- ۴۴ ۶-۱-۳ بررسی ساختارهای نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده با پلیمر P-PG-PCI-Triazine-PEG-Triazine-PCI-P-PG با استفاده از آنالیز طیف‌سنجی FT-IR

- ۴۶ ۷-۱-۳ بررسی ساختار پلیمر PCI-Triazine-PEG-Triazine-PCI با استفاده از طیف  
سنجی  $^{13}\text{CNMR}$  ,  $^1\text{HNMR}$  و بررسی مکانیسم پلیمریزاسیون کاپرولاکتون
- ۴۹ ۸-۱-۳ اثبات مکانیسم کاتیونی پلیمریزاسیون کاپرولاکتون با استفاده از واکنش اسیل هالید  
با ۱,۸ دی آمینو نفتالین و فنول فتالین
- ۵۱ ۹-۱-۳ بررسی پلیمر PCL-Triazine-PEG-Triazine-PCL با استفاده از آنالیز  
 $^{13}\text{CNMR}$  و  $^1\text{HNMR}$
- ۵۳ ۱۰-۱-۳ بررسی پلیمر Triazine-PCL-Triazine-PEG-Triazine-PCL-Triazine با استفاده از  
آنالیز طیف سنجی  $^{13}\text{CNMR}$  ,  $^1\text{HNMR}$
- ۵۴ ۱۱-۱-۳ بررسی ساختار پلیمر P-PG با استفاده از آنالیز  $^1\text{HNMR}$
- ۵۶ ۱۲-۱-۳ بررسی ساختار پلیمر P-PG-PCI-Triazine-PEG-Triazine-PCI-P-PG با  
استفاده از آنالیز  $^1\text{HNMR}$
- ۵۸ ۱۳-۱-۳ نتایج حاصل از آنالیز Thermogravimetric Analysis و Differential  
Scanning Calorimetry مربوط به نانومواد هیبریدی سنتز شده
- ۶۰ ۱۴-۱-۳ بررسی برهم کنش های غیر کووالانسی بین نانولوله کربنی و کوپلیمر خطی-  
دندریتیکی P-PG-PCI-Triazine-PEG-Triazine-PCI-P-PG در محیط آبی و  
بافری
- ۶۳ نتیجه گیری
- ۶۳ پیشنهادات

## فهرست اختصارات

$^1\text{H}$ NMR	Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance
$^{13}\text{C}$ NMR	Carbon Nuclear Magnetic Resonance
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
PCL	Poly caprolacton
DSC	differential Scanning calorimetry
TGA	Thermogravimetric Analysis
PEG	Polyethylene glycol
MWCNT	Multiwall Carbon Nanotubes
PBS	Phosphate buffered saline

نام خانوادگی: دولتمند	نام: احسان
عنوان پایان نامه: سنتز و استفاده از کوپلیمر دندریمری پلی کاپرولاکتون- پلی اتیلن گلایکول - پلی کاپرولاکتون بعنوان سیستم های دارورسانی	
اساتید راهنما: محسن عادل، عباس دادخواه تهرانی	
درجه تحصیلی: استاد	رشته: شیمی
	گرایش: آلی
درجه تحصیلی: استادیار	رشته: شیمی
	گرایش: آلی
محل تحصیل (دانشگاه): دانشگاه لرستان	دانشکده: علوم پایه
	گروه آموزشی: شیمی
تاریخ فارغ التحصیلی: ۱۳۹۳/۶/۳۱	تعداد صفحه: ۷۹
کلید واژه ها:	
فارسی: پلی کاپرولاکتون، حامل دارو.	
انگلیسی:	
Polycaprolacton; Drug dlivery.	
<b>چکیده:</b>	
<p>روش جدید noncovalent برای عامل دار کردن کربن نانوتیوپ های چند دیواره با استفاده از پلیمرهای دوماحیط دوست توسعه داده شده اند. در این روش یک لایه پلیمری همگن بر سطح کربن نانوتیوپ های چند دیواره تشکیل می شود. کربن نانوتیوپ های چند دیواره اصلاح شده، در آب و محلول بافر (PBS) به خوبی پخش می شود. پخش سوسپانسیون پایدار زیادی داشته و می تواند بیش از دو ماه بدون مشاهده رسوب کربن نانوتیوپ باقی بماند. ساختار شیمیایی پلیمرهای سنتز شده توسط تکنیک های مختلف اسپکتروسکوپی مانند IR، <sup>1</sup>HNMR، <sup>13</sup>CNMR، DSC و TGA شناسایی و تایید شد.</p>	



## مقدمه

در چند دهه اخیر فناوری نانو در بسیاری از عرصه‌ها وارد شده و دنیا را به سوی تحولات علمی شگفت‌انگیزی سوق می‌دهد. در این میان صنایع دارویی نیز بی‌بهره نمانده‌اند و اختراعات فناوری نانودر محصولات دارویی منجر به ورود محصولات جدید و بدیعی به بازار شده است.

در ده سال اخیر الگوی استفاده از نانو حامل‌های دارویی در محیط داخلی بدن (*in vivo*) برای افزایش کارایی و اثربخشی بسیاری از داروها، مخصوصاً داروهای ضدسرطان، چه در پژوهش‌های دارویی چه در مطالعات بالینی، به خوبی تایید شده است و نیازی به اثبات بیشتر ندارد. امروزه سیستم‌های زیادی مبتنی بر نانوذرات برای انتقال و هدف‌گیری دارو وجود دارند که یا به خوبی توسعه یافته‌اند و یا در حال توسعه هستند [۱،۲]. هدف استفاده از نانوحامل‌های دارویی، کاهش تخریب داروها، جلوگیری از اثرات جانبی آن‌ها، افزایش دسترسی به دارو و تجمع دارو در محل ضایعه است. از جمله ویژگی‌هایی که برای حامل‌های دارو پیش‌بینی می‌شود، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: راحت‌تر و ارزان‌تر تهیه می‌شوند، تجزیه پذیرند، ابعاد ذره‌ای کوچکی دارند، دارای قابلیت بارگیری بالا هستند، گردش طولانی مدت دارند و به طور ایده‌آلی این توانایی را دارند که به طور اختصاصی یا غیراختصاصی در محل ضایعه تجمع نمایند [۳].

روش‌های سنتی دارودرمانی نیازمند مصرف دارو می‌باشد، اگرچه این روش برای بسیاری از داروها موثر است اما بعضی از داروها ناپایدار و سمی بوده و دوره اثربخشی کوتاهی دارند. همچنین بعضی از داروها دارای مشکل انحلال‌پذیری می‌باشند [۴]. به منظور حل این مشکلات باید از سیستم‌های حامل دارو استفاده کنیم که در واقع بیانگر این نکته مهم است که سرنوشت دارو در بدن تنها به خواص دارو بستگی نداشته و رهایش کنترل شده دارو نقش مهمی در این مورد بازی می‌کند.

در این زمینه سیستم‌های رهایش کنترل شده نقش موثری در رساندن عوامل فارماکولوژیکی و بیولوژیکی به نقاط مشخصی از بدن و رهایش با سرعت کنترل شده و بهینه ایفا می‌کنند، و لذا نه تنها تاثیر درمانی دارو را بیشتر می‌کنند، بلکه اثرات جانبی نامطلوب را نیز می‌کاهند.

در میان حامل‌های دارویی که تاکنون شناخته شده‌اند، لیپوزوم‌ها، مایسل‌ها و نانوذرات پلیمری از همه مشهورترند. این ذرات دارای ویژگی‌های مطلوبی برای کپسوله کردن بسیاری از داروها و مواد تشخیصی (تصویربرداری) هستند [۶].

استفاده از لفظ نانو ذرات به این جهت است که اندازه این ذرات پلیمری در حد نانومتر است و از آن جایی که قطر کوچکترین مویرگ خونی حدود ۴ میکرومتر است، لذا این ذرات به راحتی می‌توانند از دیواره این مویرگ‌ها عبور کرده و وارد سلول‌ها شوند و به خاطر همین قابلیت‌ها، در رهایش کنترل شده و حمل دارو و عوامل بیولوژیکی به عنوان یک سیستم مناسب برای درمان انواع بیماری‌ها نظیر سرطان‌های مختلف مورد توجه محققان هستند.

در میان این سیستم‌های پلیمری آنهایی که بر پایه پروتئین هستند کاربرد بیشتری دارند. زیرا پروتئین‌ها دسته‌ای از ماکرومولکول‌های طبیعی می‌باشند که دارای ساختارهای منحصر به فرد بوده و کاربردهای بالقوه‌ای در زمینه بیولوژیکی دارا می‌باشند [۹،۱۰].

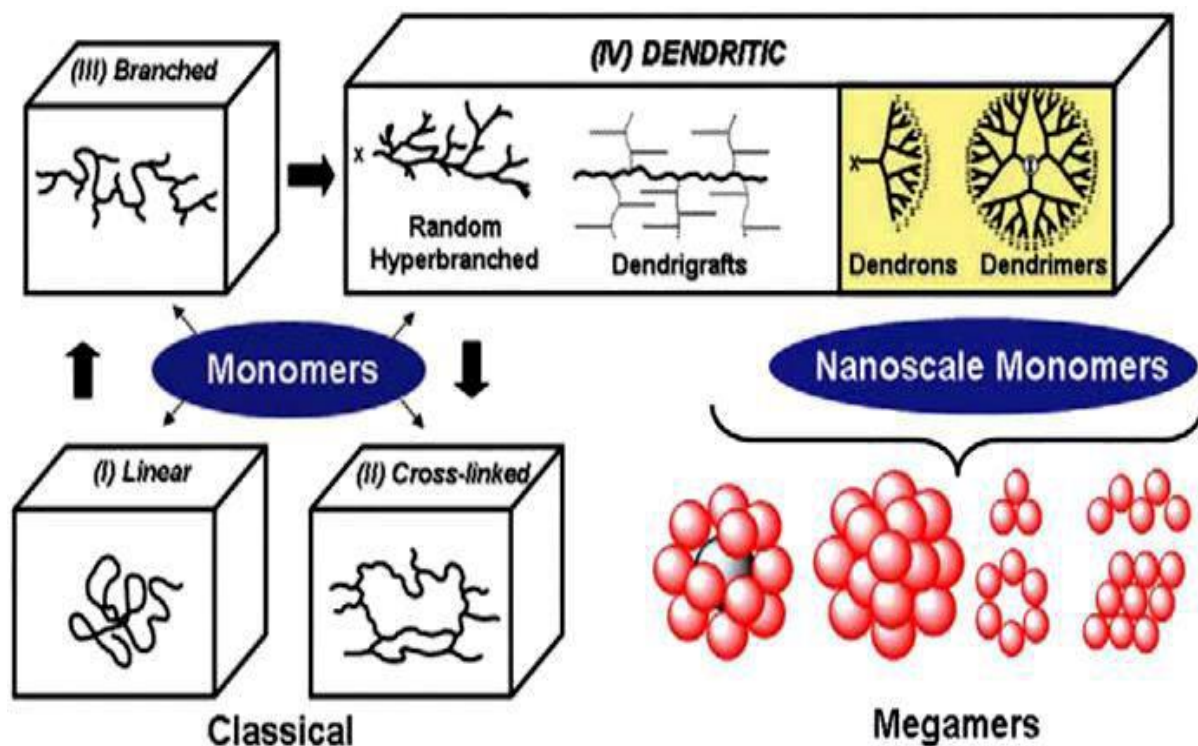
نانوذرات بدست آمده از پروتئین‌ها، زیست‌تخریب‌پذیر، غیرسمی و غیرآنتی‌ژن بوده و پایداری بالایی دارند. نانو ذرات ساخته شده از سرم آلبومین (سرم آلبومین و سرم آلبومین انسانی) دارای قابلیت بارگذاری زیاد دارو و اثرات جانبی بسیار ناچیز بر روی بافت آسیب‌دیده می‌باشند. همچنین این نانو ذرات زیست‌تخریب‌پذیر و غیرآنتی‌ژن بوده و روش تهیه آن‌ها ساده می‌باشد. سرم آلبومین حامل مناسبی برای دارو است بنابراین نانو ذرات بدست آمده از آن نیز به خوبی با بدن انسان سازگار خواهد بود [۱۱].

آلبومین‌ها به طور گسترده در سیستم‌های رهاسازی کنترل شده و به عنوان ابزاری برای انتقال عوامل درمانی به سایت‌های مورد نظر، مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته‌اند. خصوصیات فیزیکی و بار سطحی آلبومین آن را به عنوان حامل مناسبی برای داروهای آب‌گریز درآورده است.

## ۱-۱ ساختارهای پلیمرها

پلیمرهای سنتزی را می‌توان به چهار طبقه‌ی کلیدی تقسیم‌بندی کرد. این چهار طبقه شامل: ساختارهای خطی، کراس‌لینک، شاخه‌دار و دندریتیکی می‌باشند. (شکل ۱-۱) سه طبقه اول پلیمرها در گذشته به طور وسیعی

مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. اما چهارمین دسته از این طبقه‌بندی شامل دندریمرها یا ترکیباتی وابسته به آنها، اخیراً توسعه یافته‌اند [۱۲].



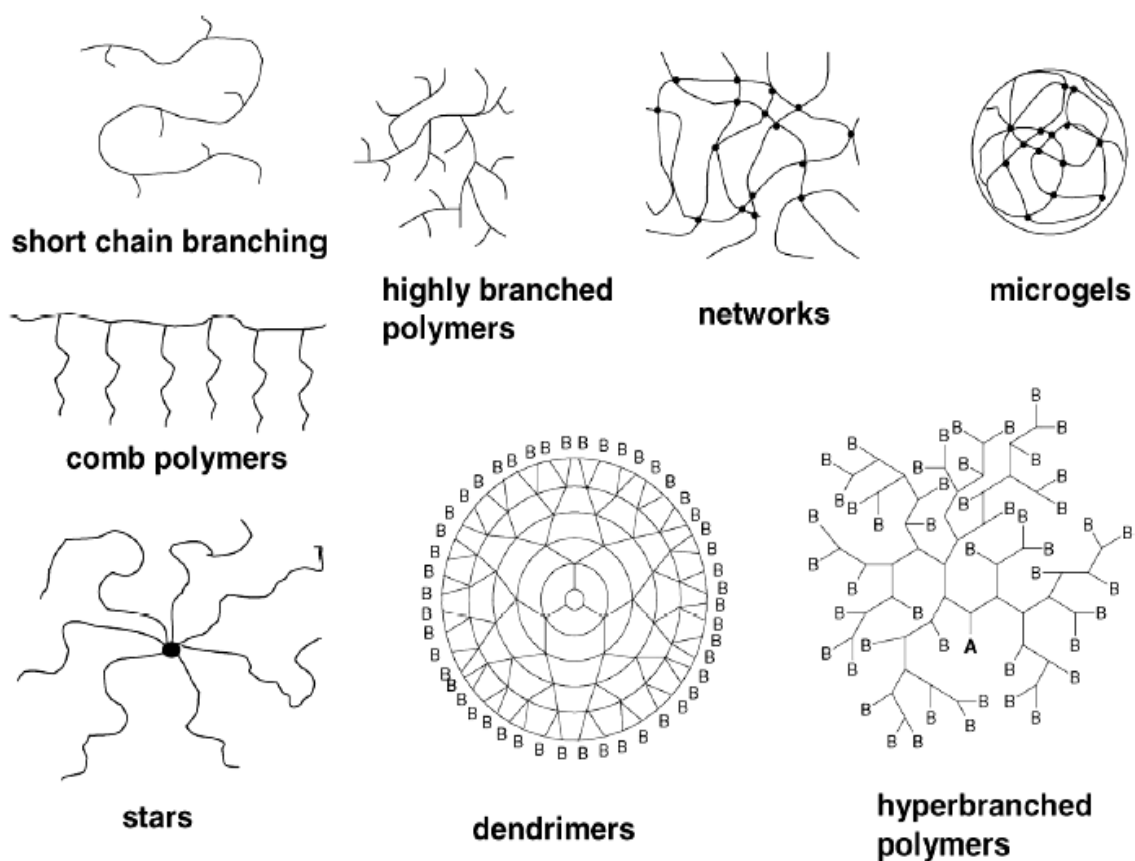
شکل ۱-۱ نمایش روند تکاملی ساختارهای پلیمرها

## ۲-۱ دندریمرها:

مروری بر دسته بندی پلیمرهای دندریمری

از نظر ساختاری پلیمرها به چندین دسته طبقه‌بندی می‌شوند. پلیمرهای دندریمری را می‌توان نسل جدیدی از پلیمرها به حساب آورد شکل (۲-۱). پلیمرهای دندریمری بر اساس ساختارشان به سه دسته طبقه بندی شده‌اند: (a) پلیمرهای پرشاخه (b) دندریگرافتها (c) دندریمرها. این دسته‌بندی در شکل آمده است. همچنین گروهی از

پلیمرهای دندریمری و پلیمرهای شاخه‌دار از قبیل پلیمرهای شانه‌ای، ستاره‌ای، شبکه‌ها، میکروژل‌ها در شکل نشان داده شده‌است. دندریمرها نسل جدیدی از پلیمرها محسوب می‌شوند که خواص منحصر بفردی دارند [۱۳].



شکل (۱-۲): طبقه بندی پلیمرها با توجه به ساختار آنها

IV a Statistical structure	IV b Semicontrolled structure	IV c Controlled structures	IV d
Random hyperbranched	Dendrigrfts	Dendrons	Dendrimers

شکل (۱-۲): طبقه بندی پلیمرهای دندریمری

دندریمرها دارای تقارن بالا، شکل سه‌بعدی بوده و همچنین مونو دیسپرس می‌باشند که در اواخر دهه ۱۹۷۰ توسط وگتل<sup>۱</sup> و همکارانش معرفی شدند. تحقیقات در مورد آن‌ها توسط تومالیا و فرچت ادامه یافت. دندریمرهای متقارن دارای سه ناحیه مجزا می‌باشند: هسته مرکزی عامل دار، لایه‌های متقارن شعاعی که از واحدهای تکرار شونده تشکیل شده‌اند و گروه‌هایی که در انتها قرار دارند.

بر خلاف دندریمرها، پلیمرهای پرشاخه به راحتی با واکنش‌های تک مرحله‌ای سنتز می‌شوند. بیشتر کاربردهای پلیمرهای پرشاخه بر اساس شبکه زنجیری، شکل کروی، ویژگی‌های طبیعی و گروه‌های عاملیشان می‌باشد. اصلاح تعدادی از گروه‌های عاملی در پلیمرهای پرشاخه برای کنترل حلالیت، واکنش‌پذیری، چسبندگی در سطح‌های مختلف و ویژگی‌های لومینسانس ضروری می‌باشد. قطبیت ماکرومولکول‌های پرشاخه بوسیله کنترل عامل دار شدن گروه‌های انتهایی قابل تنظیم است [۱۴-۱۷].

### ۱-۲-۱ دندریمرها: ابر مولکول‌های منحصر به فرد

در طی ۲۵ سال گذشته، دندریمرها به طور ویژه‌ای خود را در صحنه علوم ظاهر کرده‌اند. این ماکرومولکول‌ها ابتدا به عنوان نانوذرات کم‌ارزش و ناشناس قلمداد می‌شدند و سپس با گذشت زمان به یک ابزار پزشکی با قابلیت‌های فراوان در اذهان محققین جهان تبدیل شدند. در سال‌های ۱۹۸۵ تا ۱۹۹۸ تنها دو ثبت اختراع در این زمینه وجود داشت در حالی که در طی سال‌های ۱۹۹۱ تا ۱۹۹۵، ۵۱ ثبت اختراع و از ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۵ بیش از هزار ثبت اختراع وجود داشتند. آینده روشنی که برای دندریمرها متصور است به دلیل کنترل قابل ملاحظه‌ای است که می‌توان روی برخی خواص آن‌ها در حین سنتز انجام داد. کنترل روی برخی ویژگی‌ها مانند اندازه، شکل، دانسیته و گروه‌های عاملی سطحی منجر به بکارگیری دندریمرها در بسیاری از زمینه‌ها می‌گردد. برای مثال کنترل اندازه دندریمرها منجر به بکارگیری آن‌ها در طیف وسیعی از کاربردهای به عنوان عامل بهبود و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی هسته می‌گردد. چرا که دندریمرها در اندازه‌های مختلف می‌توانند در قسمت‌های مختلف بدن مانند خون، کبد، کلیه و بخش‌های لنفاوی یافت شوند. معماری قابل پیش‌بینی و نسبت گروه‌های عاملی سطحی به حجم دندریمرها، آن‌ها را کاندید مناسبی جهت حمل و انتقال اسید نوکلئیک‌ها معرفی می‌کند. البته حمل چنین

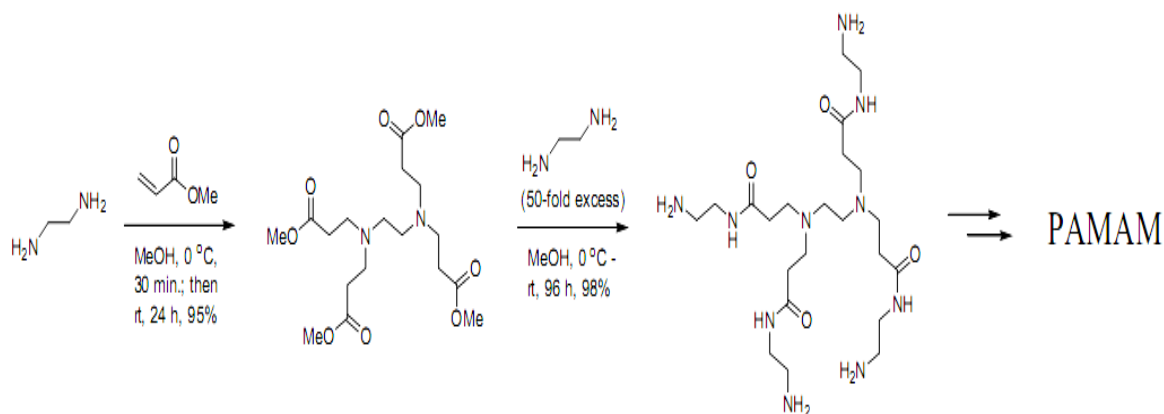
<sup>1</sup> vegtel

مولکول‌هایی نیازمند برقراری اتصال مناسب بین دندریمرها و مولکول‌های اسیدنوکلئیک در عین حفظ فعالیت بیولوژیکی آنها می‌باشد. بکارگیری دندریمرها از طریق اتصال آنها با داروها خود دارای نتایج مختلفی از جمله انتقال هدفمند دارو و یا رهایش کنترل‌شده دارو درون بدن می‌باشد. انتقال دارو توسط دندریمرها به دو صورت امکان پذیر می‌باشد: از طریق اتصال دارو به محیط داخلی و آب‌گریز دندریمرها یا از طریق اتصال کووالانسی دارو به سطح خارجی دندریمر. مسیر اول این مزیت را دارد که در عین حفظ خاصیت آب‌گریزی دارو، دارو و حامل آن در آب حل می‌گردند و سپس در محل مناسب داروی آب‌گریز رها می‌شود. داروسازی هدفمند نیز می‌تواند از طریق اتصال کووالانسی یک عامل هدفمند مانند فولیک‌اسید در مورد سلول‌های سرطانی میسر گردد [۱۸-۲۰].

#### ۱-۲-۲ سنتز دندریمرها:

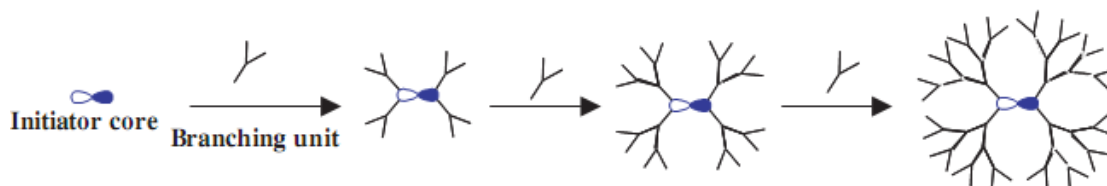
دو روش اصلی سنتز دندریمرها عبارتند از: روش همگرا و روش واگرا. تحقیقات تومالیا و نیوکام در اوایل دهه ۱۹۸۰ به منظور توسعه روش سنتز واگرا بوده است. برای مثال برای سنتز دندریمر پلی‌آمیدوآمین که دارای هسته اتیلن‌دی‌آمین می‌باشد، این هسته ابتدا با متیل آکریلات توسط روش افزایش مایکل، آلکیله می‌شود.

نتیجه این مرحله ایجاد مولکولی با گروه های انتهایی استر می باشد. سپس با آمیداسیون گروه های انتهایی استری با اتیلن دی آمین مازاد، مولکول های نسل اول دندریمر با گروه های انتهایی آمین تولید می شوند. این واکنش در شکل (۳-۱) نشان داده شده است [۲۱-۲۴].



شکل (۳-۱): مراحل سنتز دندریمر پلی آمیدو آمین به طریق واگرا.

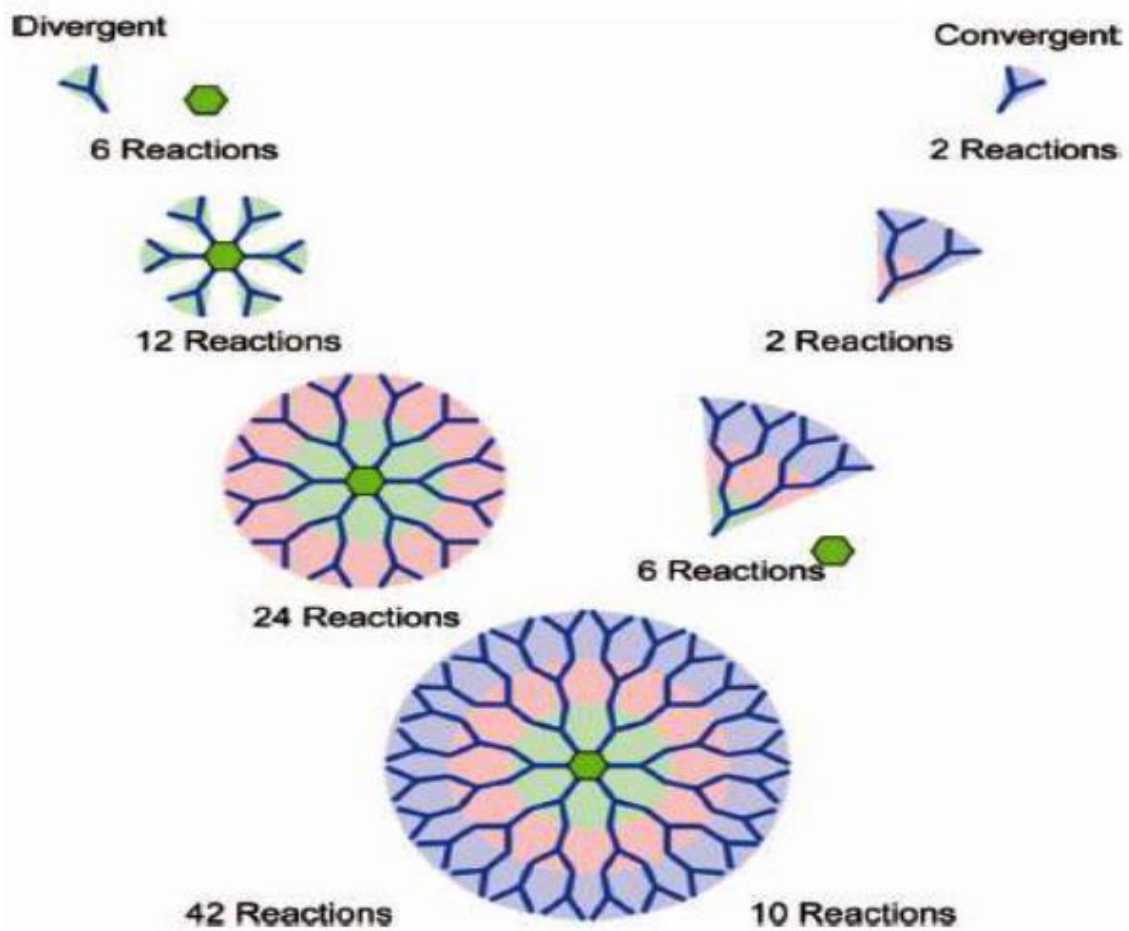
یکی از معایب روش تولید واگرا آن است که در نسل های بالاتر دندریمر امکان واکنش های همزمان زیادی وجود دارد به همین دلیل روش همگرا به منظور به حداقل رساندن این مشکلات در حین سنتز دندریمر توسعه داده شد. این روش توسط فرچت ارائه شد و در آن بازوان دندرونی جدا پس از سنتز به هسته متصل می گردند. همین عامل منجر به کاهش تعداد واکنش های همزمان مورد نیاز می گردد و در نتیجه خالص سازی سریع و ساختارهای کامل را به همراه خواهد داشت. لازم به ذکر است که استفاده از هر کدام از روش های سنتز دندریمرها، مرحله حساس تخلیص را به همراه خواهد داشت [۲۵-۲۶].



شکل (۴-۱): روش واگرایی سنتز دندریمرها.



شکل (۱-۵): روش همگرای سنتز دندریمرها.



شکل (۱-۶) مسیر واگرا و همگرا برای سنتز دندریمرها



برای مثال پس از مرحله افزایشی در تهیه پلی آمیدو آمین نسل نیم باید متیل آکریلات اضافی از سیستم حذف گردد تا از تولید دندریمرهای نسل های پایین تر در حین فرایند آمیداسیون جلوگیری گردد. با تغییر هسته اولیه سنتز دندریمرها واحدهای تکرار شونده و گروه های سطحی، ساختارهای دندریمری متنوعی حاصل می گردند. تراکم گروه ها در نسل های بالاتر خود به عنوان یک مانع مهم عمل می کند، به این صورت که هر چه نسل دندریمر بالاتر رود، گروه های سطحی بیشتر متراکم شده و در نهایت به یک حد نهایی رشد می رسند. برای مثال در سنتز دندریمر پلی آمیدو آمین با هسته اتیلن دی آمین، این پدیده در نسل دهم اتفاق می افتد. پلیمرهای پلی آمیدو آمین داری گروه های عاملی قابل کنترل هستند. این پلیمرها قابلیت حمل مولکول های متعددی را از طریق اتصالات کووالانسی و یا کپسوله کردن مولکول ها در محیط داخلی و آب گریزشان دارند [۲۷].

### ۳-۱ پلیمرهای پر شاخه:

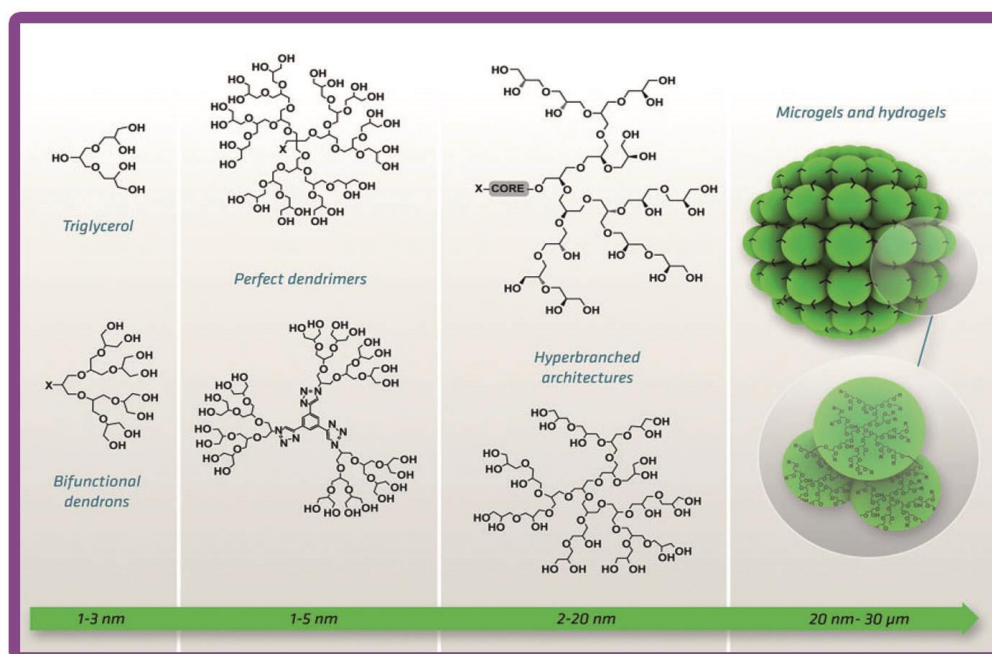
دندریمرها به دلیل سنتز مرحله ای و وقت گیر خود و روش های طولانی که برای خالص سازی آنها انجام می شود، از لحاظ اقتصادی گران تر از پلیمرهای پر شاخه هستند اگر چه توزیع وزن مولکولی این ماکرومولکول ها بیشتر از دندریمرهاست اما به دلیل تهیه آسان تر از لحاظ اقتصادی بیشتر مورد توجه می باشند. در یک مقایسه می توان گفت که پلیمرهای پر شاخه به علت دافعه فضایی و طبیعت آماری مراحل جفت شدن ساختار نامنظم ولی تا اندازه ای کروی دارند. سنتز پلیمرهای پر شاخه اولین بار در دهه ۱۹۶۰-۱۹۵۰ انجام شد. در پلیمرهای پر شاخه، درجه شاخه دار شدن یک عامل مهم در تعیین خواص آنها می باشد درجه شاخه دار شدن که به اختصار با DB نشان داده می شود، عبارت است از نسبت رشد واقعی پلیمر به حداکثر تعداد احتمال رشد پلیمر. این تعریف اولین بار توسط فلوری مطرح شد. خواص پلیمرهای پر شاخه با گروه های انتهایی آنها تعیین می شود. در نتیجه خواص سطحی این پلیمرها با توجه به نوع گروه های عاملی تعیین می گردد. این گروه های عاملی می توانند خاصیت آب گریزی، حلالیت در حلال های مختلف و چسبندگی پلیمرهای پر شاخه را کنترل کنند. دسته ای از پلیمرهای پر شاخه را پلیمرهای کاتیونی تشکیل می دهند که دسته بزرگی از عامل های رهش ژن در بدن می باشند. همچنین از پلیمرهای پر شاخه پلی گلیسرول و پلی اتیلن ایمین در حمل ژن استفاده می شود که حامل اسیدهای نوکلئیک به سلول های در حال کشت نیز می باشند. پلیمرهای پر شاخه پلی استر نیز که انتهای آنها عامل دار شده است در ژن رسانی مورد استفاده قرار گرفته اند. گروهی از محققین دندریمرهای پلی آمیدو آمین، گرفتار شده با سیکلودکسترین را در نسل های متفاوت مطالعه کردند و اثرهای ساختار آنها را روی قدرت

انتقال ژن و DNA در درون سلول مورد بررسی قرار دادند. گروه های انتهایی پلیمرهای پرشاخه حلالیت آنها را در آب افزایش داده و باعث کپسوله شدن مولکول های آب گریز از طریق حفره سیکلودکستین می شوند [۲۸].

### ۱-۳-۱ شیمی پلی گلیسرول ها:

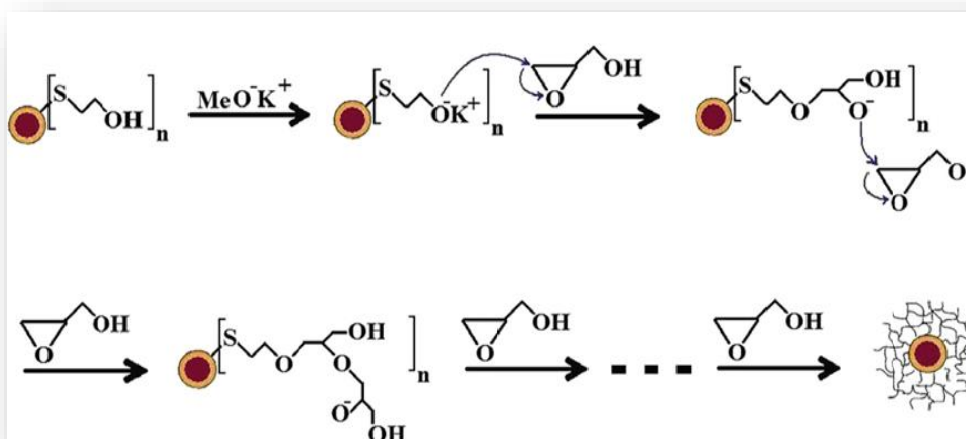
پلی گلیسرول ها از دسته پلیمرهایی می باشد که بصورت دو فرم خطی و پر شاخه دیده شده است. پلیمرهای پرشاخه در مقایسه با بسپارهای خطی زنجیرهای مولکولی به مقدار کمتر با هم برخورد دارند این ویژگی باعث می شود تا گروه های عاملی بهتر در جذب رنگ و داروی دو کسورویسین موثر باشند. پلی گلیسرول پرشاخه به دلیل داشتن خاصیت زیست سازگاری با محیط، انعطاف پذیری بالا، حلالیت در آب، کاهش سمیت سلولی، آزاد سازی کنترل شده دارو برای کاربردهای زیست پزشکی بسیار مفد واقع شده است.

از آنجائیکه پلی گلیسرول خاصیت انحلال پذیری در آب را بخوبی از خود نشان می دهد برای پوشش دار کردن (عامل دار کردن) پلیمرها، نانو ذرات، نانو لوله ای کربنی و ... بکار می رود [۲۹-۳۱].



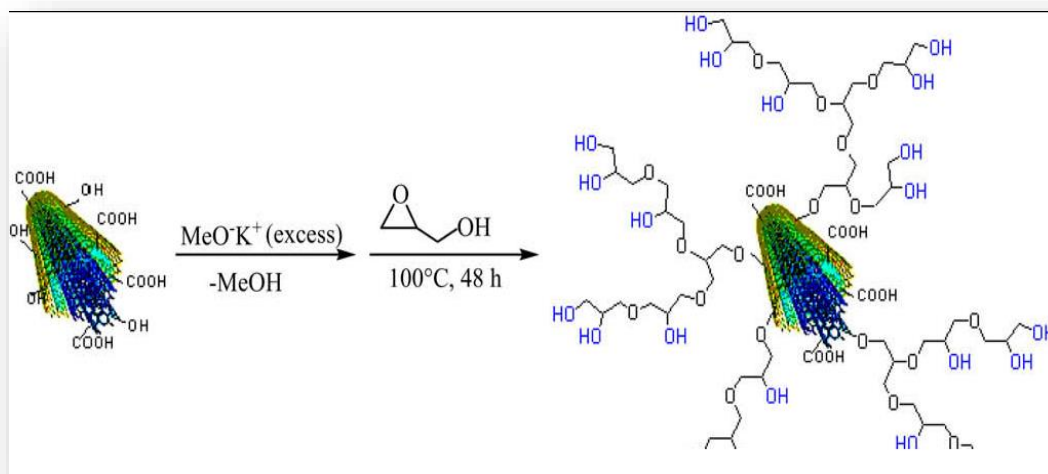
شکل (۱-۷) مراحل سنتز پلی گلیسرول دندریمری از دندرون تا مگامر

پوشش دار کردن نانو ذره به دو صورت انجام می گیرد. (۱) در حین تولید نانو ذره (۲) بعد از سنتز نانو ذره، مثلاً نانو ذرات با ساختار هسته پوسته ی آهن-طلا با پلی گلیسرول پوشش دهی شده اند و سمیت سلولی آن با روش MTT بررسی شده و نتیجه این روش نشان داده است که نانو ذرات سنتز شده با پلیمر زیست سازگار پلی گلیسرول سمی نیستند و برای کاربردهای دارویی مفیدند [۳۲].



شکل (۸-۱): پوشش دار شدن نانو ذرات آهن-طلا با پلی گلیسرول

نانولوله های کربنی به دلیل دارا بودن خصوصیات مکانیکی، حرارتی، شیمیایی و الکترونیکی کاربردهای زیادی در شیمی پزشکی دارند. کاربردهای بیولوژیکی نانولوله ها به علت عدم انحلال آن ها در مایعات بیولوژیکی محدود می شود از طرفی برای کاربردهای الکترونیکی باید نانولوله ها را در حلال آلی حل کرد. عامل دار کردن نانولوله های کربنی بهترین روش در توسعه واکنش پذیری و کاربرد آنهاست. حضور گروه های عاملی در انتها یا سطح نانو لوله باعث می شود تا آن ها با مولکول ها یا ماکرومولکول ها وارد واکنش های شیمیایی شوند [۳۳].



شکل (۱-۱۳): عامل دار شدن نانو لوله های کربنی (CNT) با پلی گلیسرول

#### ۴-۱ مزدوج شدن دارو به دندریمر برای درمان تومور سرطان

از ویژگی های برتر این سیستم ها نسبت به داروی آزاد می توان به افزایش حلالیت داروهای نامحلول یا کم محلول، حفظ دارو از کاهش فعالیت آن ها در طول چرخه سلول، قابلیت فراهم کردن عبور یا هدف گیری فعال دارو خصوصا به جایگاه فعال آن، افزایش طول عمر پلازما، کاهش مقاومت دارویی و آزادسازی تنظیم شده دارو اشاره کرد. دندریمرها بعنوان حامل های غیر ویروسی به دلیل داشتن خواصی چون تطبیق پذیری بالا، نانو ساختار بودن، پلی دیسپرسیتهی پایین، اندازه مولکولی قابل کنترل، سطوح شیمیایی بسیار سازگار جایگزین های مناسبی در توسعهی حامل های دارو و ژن می باشند. [۳۴].