



بسمه تعالی



تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از پایان نامه

خانم غزال فدائیان پایان نامه ۶ واحدی خود را با عنوان تعیین ویژگی ها و بررسی برون تنی نانوذرات آلومینی هدمند حاوی داروی ۵ فلوتورویوراسیل در تاریخ ۱۳۹۱/۶/۲۸ ارائه کردند.

اعضای هیات داوران نسخه نهایی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد مهندسی شیمی - بیوتکنولوژی پیشنهاد می کنند.

عضو هیات داوران	نام و نام خانوادگی	رتبه علمی	امضا
استاد راهنما	دکتر سید عباس شجاع السادقی	استاد	
استاد مشاور	دکتر مسعود سلیمانی	دانشیار	
استاد ناظر	دکتر فریبا گنجی	استادیار	
استاد ناظر	دکتر فاطمه اطیابی	استاد	
مدیر گروه (یا نماینده گروه تخصصی)	دکتر فریبا گنجی	استادیار	

آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

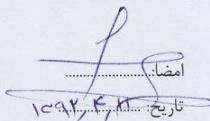
ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجو مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد. تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب، نرم افزار و یا آثار ویژه (اتری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین نامه های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸/۴/۸۷ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۲۳/۴/۸۷ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۱۵/۷/۸۷ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب غزال فدائیان دانشجوی رشته مهندسی شیمی-بیوتکنولوژی ورودی سال تحصیلی ۱۳۸۹ مقطع کارشناسی ارشد دانشکده مهندسی شیمی متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آئین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از پایان نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آئین نامه فوق الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هر گونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله بر اساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هر گونه اعتراض را از خود سلب نمودم»

امضاء: 
تاریخ: ۱۳۹۲/۴/۸

آیین نامه چاپ پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیتهای علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را چاپ کند:

«کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد/ رساله دکتری نگارنده در رشته **مهندسی شیمی-بیوتکنولوژی**

است که در سال **۱۳۹۱** در دانشکده **مهندسی شیمی** دانشگاه تربیت مدرس به

راهنمایی جناب آقای دکتر **سید عباس شجاع الساداتی** و مشاوره جناب آقای دکتر **مسعود سلیمانی** از آن دفاع شده است.»

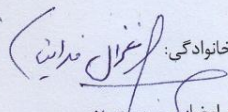
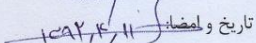
ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تأدیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب **غزال فدائیان** دانشجوی رشته **مهندسی شیمی-بیوتکنولوژی** مقطع

کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: 
تاریخ و امضاء: 



دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده مهندسی شیمی
گروه مهندسی بیوتکنولوژی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته مهندسی شیمی - بیوتکنولوژی

تعیین ویژگی‌ها و بررسی برون‌تنی نانوذرات آلبومین هدفمند حاوی داروی ۵-فلورواوراسیل

غزال فدائیان

استاد راهنما
دکتر سید عباس شجاع‌الساداتی

استاد مشاور
دکتر مسعود سلیمانی

شهریور - ۱۳۹۱

این سبب المتصل بین الارض و السماء...

تقدیم به روح پاک شهیدان سرزمینم

بدان امید

که خون پاکشان در قلم هایمان جاری شود

پاس خداوندی را که روزی اش بی حساب و بخشش بی منت است
و پاس او را که هر انسانی را پدر و مادری آفرید تا جلوه ای از رحمت بی کرانش را در وجودشان تجلی دهد

پاسکزارم مادر مهربانم

پاسکزارم پدر بزرگوارم

از زحمات استاد حکیم و کراتقدر ”جناب آقای دکتر شجاع الساداتی“ کمال تشکر را دارم

از راهبانی های بی دریغ برادر محترم ”جناب آقای مهندس کوچک زاده“ عمیقاً پاسکزارم

و از همه عزیزانی که رنج مرانج خود و شادی مرا شادی خود دانستند

چکیده

سامانه های دارورسانی بر پایه نانوذرات به دلیل توانایی های آنها از جمله رسانش مؤثر داروهای ضد سرطان مورد توجه و علاقه بسیار قرار گرفته اند. رسانش هدفمند داروهای ضد سرطان به بافت هدف، باعث درمان مؤثر و کاهش اثرات جانبی آنها می شود. در این پژوهش از پروتئین آلبومین، برای تولید نانوذرات حاوی داروی ۵-فلورواوراسیل، به روش انحلال زدایی استفاده شد. سطح نانوذرات تولید شده با دو روش پگیله سازی و اتصال به SPDP اصلاح شده و به پادتن تک دودمانی تیوله شده 1F2 علیه HER2 متصل شدند. سامانه تولیدی برای بررسی اتصالات پادتن و جذب سلولی مورد آزمایش الیزا و فلوسیتومتری قرار گرفت. نتایج نشان می دهد که میزان اتصال پادتن تک دودمانی به نانوذرات پگیله شده $23 \pm 2\%$ و میزان جذب سلولی آنها توسط سلول های سرطان سینه 93% بوده است. این مقادیر برای نانوذرات اصلاح شده با SPDP به ترتیب برابر با $5 \pm 2\%$ و 18% می باشد که نشان می دهد نانوذرات پگیله و هدفمند شده دارای توانایی بالایی جهت رسانش داروی ضد سرطان به سلول های هدف می باشند. علاوه بر این رهایش دارو به صورت تجمعی از داروی ۵-فلورواوراسیل، نانوذرات حاوی دارو، نانوذرات پگیله شده و نانوذرات پگیله شده هدفمند (متصل به پادتن 1F2) نشان می دهد که نانوذرات پگیله شده و نانوذرات هدفمند با سرعت بیشتری از رهایش دفعتی عبور کرده و وارد فاز رهایش یکنواخت می شوند. رهایش کامل نانوذرات حاوی دارو طی ۴۸ ساعت صورت گرفته، در حالی - که رهایش نانوذرات پگیله شده و هدفمند در این زمان معادل 80% بوده است. نتایج کشت سلولی برای داروی آزاد، نانوذرات آلبومینی، نانوذرات حاوی دارو، نانوذرات اصلاح شده و نانوذرات اصلاح شده هدفمند نشان می دهد که پوشش دهی و هدفمند کردن نانوذرات تاثیر بسزایی در مرگ سلول های سرطانی در مقایسه با داروی آزاد داشته اند. مشخصه یابی سامانه تولیدی نشان می دهد که این سامانه قابلیت استفاده برای آزمایش در محیط درون تنی را دارا می باشد.

کلمات کلیدی: داروسازی، نانوذرات آلبومین، ۵-فلوروئوراسیل، پلی اتیلن گلیکول (PEG)، SPDP ،

پادتن تک دودمانی 1F2

۲	۱ مقدمه
۸	۲ مروری بر پژوهش‌های پیشین
۹	۲-۱- نانوحامل‌های دارو
۱۰	۲-۲- کاربرد نانو حامل‌های دارو در درمان
۱۱	۲-۲-۱- انواع نانوحامل‌های دارو
۱۴	۲-۲-۲- اهمیت اقتصادی سامانه‌های دارورسانی
۱۷	۳-۲- کنترل نانوذرات در محیط تاثیر
۱۷	۲-۳-۱- سازوکار تنظیم توزیع نانوذرات در بدن
۱۷	۲-۳-۱-۱- سامانه بیگانه‌خواری تک‌هسته‌ای
۱۹	۲-۳-۱-۲- عوامل مؤثر بر توزیع زیستی نانوذرات
۱۹	۲-۳-۲- مهندسی سطح نانوذرات
۱۹	۲-۳-۲-۱- نانوذرات دارای پایداری فضایی
۲۱	۲-۳-۲-۲- روش‌های هدفمند کردن
۲۲	۲-۳-۲-۲-۱- هدایت مغناطیسی خارجی
۲۳	۲-۳-۲-۲-۲- نانوذرات پوشانده شده با پادتن
۲۴	۲-۳-۲-۲-۲- هدف‌گیری فعال
۲۵	۲-۳-۲-۲-۴- پیوند دهنده‌های میانی (عرضی)
۲۷	۲-۳-۲-۲-۵- انتخاب پیوند دهنده عرضی مناسب
۲۹	۲-۴- نانوذرات آلبومین
۲۹	۲-۴-۱- تاریخچه به‌کارگیری آلبومین به‌عنوان حامل دارو
۳۱	۲-۴-۲- انواع آلبومین
۳۲	۲-۴-۳- روش‌های آماده‌سازی نانوذرات آلبومینی
۳۲	۲-۴-۳-۱- انحلال‌زدایی
۳۴	۲-۴-۳-۲- نامیزه‌سازی

- ۳۵ ۲-۴-۳-۳- انعقاد گرمایی
- ۳۶ ۲-۴-۳-۴- خشک کردن پاشی نانو
- ۳۷ ۲-۴-۳-۵- فناوری تولید نانوذره آلومین متصل
- ۳۸ ۲-۴-۳-۶- خود آرایی
- ۲-۵- پژوهش‌های صورت گرفته بر روی نانوذرات آلومین در گروه مهندسی بیوتکنولوژی دانشگاه تربیت مدرس ----- ۳۹
- ۴۰ مواد و روش‌ها
- ۳-۱- مواد شیمیایی و زیست شیمیایی ----- ۴۱
- ۳-۳- روش‌ها ----- ۴۳
- ۳-۳-۱- تولید و خالص‌سازی نانوذرات آلومینی ----- ۴۳
- ۳-۳-۲- تولید نانوذرات حاوی دارو ----- ۴۵
- ۳-۳-۳- تعیین گروه‌های آمین آزاد سطح نانوذرات آلومینی ----- ۴۷
- ۳-۳-۴- پگیله نمودن نانوذرات آلومینی ----- ۴۸
- ۳-۳-۵- بررسی اتصال SPDP به نانوذرات آلومینی ----- ۴۹
- ۳-۳-۶- تولید یک سامانه دارورسانی هدفمند با استفاده از دو پیوند دهنده مختلف ----- ۵۱
- ۳-۳-۶-۱- تیوله سازی پادتن تک دودمانی با استفاده از ۲- ایمینوتیولان ----- ۵۳
- ۳-۳-۶-۲- اتصال پادتن تک دودمانی به نانوذرات آلومینی از طریق پگ ----- ۵۷
- ۳-۳-۶-۳- اتصال پادتن تک دودمانی به نانوذرات از طریق پیوند دهنده SPDP ----- ۵۷
- ۳-۳-۷- مشخصه یابی سامانه تولیدی ----- ۵۷
- ۳-۳-۷-۱- اندازه و پتانسیل زتا ----- ۵۷
- ۳-۳-۷-۲- تصویربرداری SEM ----- ۵۸
- ۳-۳-۷-۳- بررسی میزان اتصال پادتن به نانوذرات با روش الیزا ----- ۵۸
- ۳-۳-۷-۴- بررسی میزان اتصال نانوذرات متصل به پادتن با روش فلوسیتومتری ----- ۵۹
- ۳-۳-۷-۵- بررسی رهایش دارو ----- ۵۹
- ۳-۳-۷-۶- بررسی پایداری سامانه نانوذره تولید شده ----- ۶۰
- ۳-۳-۸- بررسی کارایی سامانه تولید شده در محیط برون تنی ----- ۶۰

۶۶	۴ نتایج و بحث
۶۷	۴-۱- تولید نانوذرات آلومین
۶۹	۴-۲- اتصال پلی اتیلن گلیکول و SPDP به نانوذرات آلومینی حاوی داروی ۵-فلورواوراسیل
۶۹	۴-۲-۱- تعداد گروه های آمین آزاد سطح نانوذرات آلومین
۷۰	۴-۲-۲- اتصال پگ به گروه های آمین سطحی
۷۰	۴-۲-۳- اتصال SPDP به گروه های آمین سطحی
۷۰	۴-۳- تیوله نمودن پادتن
۷۲	۴-۴- اتصال پادتن تک دودمانی به نانوذرات آلومینی
۷۳	۴-۴-۱- اتصال پادتن تک دودمانی به نانوذرات از طریق پگ
۷۳	۴-۴-۲- اتصال پادتن تک دودمانی به نانوذرات از طریق SPDP
۷۴	۴-۵- تعیین ویژگی های سامانه تولیدی
۷۴	۴-۵-۱- تصویر SEM
۷۵	۴-۵-۲- اندازه ذرات و پتانسیل زتا
۷۶	۴-۶- بررسی پایداری سامانه تولیدی
۷۸	۴-۷- بررسی رهایش دارو
۷۹	۴-۶- بررسی کارایی سامانه تولیدی در محیط برون تنی
۸۵	۵ نتیجه گیری و پیشنهادها
۸۶	۵-۱- نتیجه گیری
۸۸	۵-۲- پیشنهادها
۸۹	مراجع
۹۷	واژه نامه

۱۰	شکل ۱-۲ انواع نانوحامل‌های دارو
۲۱	شکل ۲-۲ تفاوت میان عروق تومور و عروق بافت‌های سالم
۲۹	شکل ۳-۲ نمایی از ساختار سه‌بعدی آلبومین سرم انسانی
۳۳	شکل ۴-۲ آماده‌سازی ذرات کروی آلبومین با استفاده از رو انحلال‌زدایی
۳۶	شکل ۵-۲ تصویری از تشکیل نانوذرات BSA- دکستران- کیتوسان
۳۷	شکل ۶-۲ شکل عملی جمع‌آورنده الکترواستاتیکی ذرات در نانو خشک‌شدن افشانه‌ای
۴۶	شکل ۱-۳ ساختار شیمیایی ۵- فلورواوراسیل
۵۲	شکل ۲-۳ تولید یک سامانه دارورسانی هدف‌گیرنده با کمک پیوند دهنده پگ
۵۳	شکل ۳-۳ الف) واکنش نانوذره حاوی دارو با SPDP
۵۴	شکل ۴-۳ ایمینوتیولان حاصل شده از متیل ۴- مرکاپتوبوتیریمیدیت
۵۵	شکل ۵-۳ معرف ترات می‌تواند پس از واکنش با گروه آمین
۵۶	شکل ۶-۳ واکنش پادتن با ۲- ایمینوتیولان (معرف ترات)
۶۸	شکل ۱-۴ منحنی استاندارد داروی ۵- فلورواوراسیل
۶۹	شکل ۲-۴ نمودار استاندارد جهت تعیین تعداد مول گروه آمین
۷۱	شکل ۳-۴ نمودار استاندارد جهت تعیین تعداد گروه سولفور تشکیل شده
۷۴	شکل ۴-۴ تصویر SEM از نانوذرات
۷۷	شکل ۵-۴ بررسی پایداری نانوذرات نگه‌داری شده در دمای ۴ درجه
۷۸	شکل ۶-۴ بررسی پایداری نانوذرات نگه‌داری شده در دمای ۳۷ درجه
۷۹	شکل ۷-۴ نمودار درصد رهایش تجمعی از دارو در سامانه‌های مختلف
۸۰	شکل ۸-۴ سلول‌های سرطان سینه SKBR3 در طی ۷۲ ساعت
۸۲	شکل ۹-۴ بررسی مقایسه‌ای سامانه‌های بررسی شده در آزمایش سمیت سلولی

فهرست جدول‌ها

صفحه

۵	جدول ۱-۱ فناوری دارورسانی در ابعاد نانو
۱۱	جدول ۱-۲ نانوحامل‌های دارو
۱۵	جدول ۲-۲ فهرست تعدادی از شرکت‌های فعال در زمینه نانوذرات
۲۸	جدول ۳-۲ گروه‌های فعال پیوند دهنده‌ها و گروه‌های عاملی متناظر
۴۱	جدول ۱-۳ مواد شیمیایی و زیست شیمیایی مورد استفاده در آزمایش‌ها
۴۲	جدول ۲-۳ دستگاه‌های به کار رفته در آزمایش‌ها
۶۱	جدول ۳-۳ ترکیبات محیط کشت سلول‌های سرطان سینه
۶۲	جدول ۴-۳ سامانه‌های بکار رفته در آزمایش سمیت سلولی
۷۲	جدول ۱-۴ نتایج تیوله نمودن 1F2 با استفاده از معرف تراث
۷۵	جدول ۲-۴ اندازه و پتانسیل زتای نانوذرات در حالت‌های مختلف
۸۱	جدول ۳-۴ درصد سلول‌های زنده

فصل اول

مقدمه

از آنجا که در سال‌های اخیر فناوری نانو، ابزار مناسبی برای رساندن داروهای با جرم ملکولی پایین و ماکرومولکول‌هایی مثل پروتئین‌ها، پپتیدها یا ژن‌ها را به صورت موضعی یا هدفدار به بافت دلخواه به وجود آورده، تلاش‌های بسیاری برای توسعه فناوری نانو در دارورسانی انجام گرفته است و در تحقیقات داروسازی، از نانوسامانه‌های دارورسان به عنوان یک روش دارورسانی به طور گسترده، استفاده می‌شود. نانوحامل‌ها می‌توانند مانع از تجزیه دارو شده، جذب دارو را با آسان‌تر ساختن انتشار در اپیتیلوم^۱ افزایش دهند، روند توزیع دارو در بافت و سینتیک دارویی را اصلاح کرده و نفوذ و انتشار درون سلولی را ارتقا دهند. بعلاوه، با تنظیم و کنترل خصوصیات سطح، ترکیب شیمیایی و محیط می‌توان به الگوی مطلوبی برای رهایش و توزیع زیستی^۲ دارو دست یافت. افزون بر این، یکی از مزیت‌های عمده سامانه‌های نانوذرات، توانایی آن‌ها در تحمل انواع فشارهای فیزیولوژیکی و دارا بودن پایداری زیستی مناسب و نیز امکان انتقال دارو از طریق دهان است که آن‌ها را به‌عنوان یک روش دارورسانی مطلوب می‌سازد [۱-۳].

نانوذرات به دلیل اندازه کمتر از سلول، از طریق مویرگ‌های ریز و از درون روزنه‌های غشاهای روپوشه‌ای^۳ (مثلاً کبد) به اعماق بافت‌ها نفوذ می‌کنند و توسط سلول‌ها جذب می‌شوند. این امر باعث رسانش مؤثر عوامل درمانی به نواحی مورد نظر در بدن می‌شود. همچنین می‌توان با تغییر دادن خصوصیات این بسپارها اعم از طبیعی و یا مصنوعی، رهایش عامل درمانی از نانوذرات را در بافت هدف برای رسیدن به سطح درمانی دلخواه با دانستن زمان لازم برای درمان بهینه، کنترل کرد.

¹ Epithilium

² Biodistribution

³ Epithelial Lining

بعلاوه، نانوذرات را می‌توان هم از طریق رسانش موضعی با استفاده از روشی بر پایه تخلیه مواد در مجاری بدن به طریقی کمتر تهاجمی، و یا با متصل کردن آن‌ها به یک لیگاند^۱ که اختصاصی عمل کرده و آن‌ها را به بافت یا عضو هدف هدایت کند، به مواضع هدف دورتر نیز رساند [۴].

انواع گوناگون نانوحامل‌ها، مانند نانوذرات پلیمری، نانوذرات جامد لیپید، نانوذرات سرامیکی، نانوذرات مغناطیسی، مایسل‌های پلیمری، اتصالات پلیمر- دارو، نانولوله‌ها، نانومفتول‌ها، نانواتاقک‌ها، دندرایمر^۲ها و ... به‌منظور استفاده در بسیاری از سامانه‌های دارورسانی گسترش یافته‌اند. می‌توان نانوذرات پلیمری را از پلی ساکاریدها، پروتئین‌ها و پلیمرهای ترکیبی ساخت [۵]. نانوذرات تولید شده از پلیمرهای طبیعی آب‌دوست، کارآمدی خود را از نظر ظرفیت بالای بارگیری دارو، زیست سازگاری و مرگ آمادسازی کمتر با سامانه تورینه درون‌پوشینه‌ای^۳ از طریق موانع فضایی آبی ثابت کرده‌اند [۵].

علاوه بر جنس ذرات، اندازه نیز تاثیر بسزایی در کارایی نانوذرات دارد. حد بالای این اندازه شدیداً به هدف بستگی دارد. از آن‌جا که به نظر می‌رسد محدودیتی تا اندازه ۵ میکرومتر برای ورود ذرات به سلول نباشد، اندازه‌های زیر ۴۰۰ نانومتر برای تجمع در تومورها مناسب تر به نظر می‌رسند که این مقدار بستگی به اندازه روزه‌های عروق دارد. حد پائین اندازه ذرات نیز به ضریب غربالگری مویرگ‌های دیواره گلومر^۴ بستگی دارد تا از فیلتراسیون سریع کلیه که ذرات زیر ۱۰ نانومتر را پاکسازی می‌کند جلوگیری شود [۶].

علاوه بر اندازه، شیمی و بار سطح نانوذرات، انعطاف پذیری مکانیکی و مرفولوژی آن‌ها تاثیر زیادی در رسانش موثر آن‌ها به موضع هدف دارد. علی‌رغم پیشرفت‌های حاصله، حاملین دارو هنوز با برخی چالش‌ها مانند: پاکسازی ایمنی، دشواری در حصول انتخاب‌گری هدف بالا و غلظت کم دارو در هدف قرار دادن بخش‌های زیرسلولی مواجه هستند. این چالش‌ها از پیچیدگی موانع بیولوژیکی ناشی می‌شوند که حاملین باید پیش از نیل به اهداف درمانی‌شان بر آن‌ها غلبه کنند. از زمان رسانش دارو

¹ Ligand

² Dendrimer

³ Reticuloendothelial

⁴ Glomerular

به آن‌ها تا مرحله فعالیت دارویی، مواعی نظیر: سامانه تورینه درون پوشه‌ای^۱، پاکسازی کلیه، نشت در درون بافت‌ها^۲، نفوذ سلولی^۳ و در برخی موارد فرار اندوزومال^۴ کارآمدی حاملین را محدود می‌کنند. غلبه بر هر کدام از این موانع نیازمند نوع خاصی از ذرات با خواص متفاوت و بعضاً متضاد است. برای مثال، اصلاح سطحی با پلی اتیلن گلیکول^۵ از طریق به حداقل رساندن فعل و انفعالات آن‌ها با سیستم ایمنی باعث به گردش درازمدت حاملین می‌شود. با این حال، همین خاصیت پگ همچنین باعث کم شدن توانایی حاملین در درگیر شدن با هدف شده و بنابراین انباشتگی هدف‌دار را کاهش می‌دهد. به‌منظور حل کردن این مشکلات، اخیراً تلاش‌ها بر طراحی حاملینی متمرکز شده است که قادر باشند ویژگی‌هایشان را به سرعت و بلادرنگ تغییر داده و به وسیله تغییر خواص خود چه از طریق خود تکاملی در طول زمان و چه در عکس العمل به یک محرک خارجی، در غلبه بر موانع بیولوژیکی پیچیده و گوناگون موثر واقع شوند [۷].

سیستم‌های با پایه پروتئین شامل ژلاتین، کلاژن، کازئین، آلبومین و پروتئین آب پنیر برای رساندن دارو، مواد مغذی، پپتیدهای زیست فعال و ارگانوسم‌های پروبیوتیک مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۵]. پروتئین‌ها، از آنجا که هم‌زمان مزیت‌های پلیمرهای ترکیبی و نیز قابلیت جذب بالا و سمیت پایین محصولات نهایی تجزیه را دارند، مواد خام با کیفیتی به‌شمار می‌روند [۵]. انواع مواد به کار رفته در فناوری نانو در جدول ۱-۱ آمده است.

در میان سیستم‌های کلوئیدی دارورسان، نانوذرات بر پایه پروتئین به دلیل داشتن مزیت‌های مسلمی نظیر پایداری بالا هنگام زخیره شدن و درون بدن، غیرسمی بودن، غیر حساسیت زا بودن و سهولت افزایش مقیاس تولیدشان نسبت به سایر سامانه‌ها به‌طور ویژه‌ای مورد توجه هستند [۵ و ۹]. آلبومین یک حامل ماکرومولکولی جالب توجه است که زیست تخریب پذیر^۶ و غیرسمی است، در بدن

¹ Reticuloendothelial System (RES)

² Extravasation

³ Cellular Internalization

⁴ Endosomal Escape

⁵ Poly Ethylene Glycol (PEG)

⁶ Biodegradable,

متابولیزه می‌شود (و به این ترتیب تولید محصولات حاصل از تجزیه آن بی ضرر است)، حساسیت ایمنی ایجاد نمی‌کند، خالص‌سازی آن آسان است و همچنین حلالیتش در آب موجب آسان بودن دارورسانی به صورت تزریقی می‌شود. این ویژگی‌ها آلومین را به گزینه مناسبی برای آماده سازی نانوذرات تبدیل می‌کند [۱۰].

جدول ۱-۱: فناوری دارورسانی در ابعاد نانو [۱۲]

فناوری دارورسانی	مواد	نانوساختارها
زیستی	لیپیدها پپتیدها نوکلئیک اسیدها پلی ساکاریدها ویروس ها	آبدانک ها ، نانولوله ها، حلقه ها نانوذرات
بسیاری	پلی لاکتیک اسید پلی گلیکولیک اسید پلی 3 هیدروکسی بوتانویک اسید پلی ارگانوفسفازین پلی اتیلن گلیکول پلی کاپرولاکتون پلی اتیلن اکسید پلی آمید و آمین پلی-L-گلوتامیک اسید پلی اتیلن ایمین پلی پروپیلن ایمین	آبدانک ها، کره ها، نانوذرات مایسل ها ، درختسان ها
بر پایه سیلیکون	سیلیکون سیلیکون دی اکسید	مواد متخلخل، نانوذرات نانوسوزن ها
بر پایه کربن	کربن	نانولوله ها، فولرین ها
فلزی	طلا نقره پالادیم پلاتین	نانوذرات، نانوپوسته ها

سامانه‌های نانوحامل بر پایهٔ آلبومین، به دلیل داشتن مناطق پیوندی مختلف موجود در مولکول آلبومین مورد توجه فراوانی هستند چرا که می‌توانند مقادیر قابل توجهی از دارو را در درون شبکه ذرات جای دهند [۱۱]. به دلیل ساختار از پیش تعیین شده آلبومین و میزان بالای آمینواسیدهای باردار موجود در آن (به‌عنوان مثال لایزین)، نانوذرات بر پایهٔ آلبومین بدون نیاز به ترکیبات دیگر، جذب الکتروستاتیکی مولکول‌های دارای بار مثبت و منفی (مانند الیگونوکلوئوتید) را ممکن می‌سازند [۱۲].

افزون بر این نانوذرات آلبومین را میتوان به آسانی تحت شرایط ساده با روش‌های انباشته‌سازی، انحلال زدایی کنترل شده یا امولسیون سازی تولید کرد. این ذرات در مقایسه با میکروذرات اندازه کوچکتری داشته (۵۰ تا ۳۰۰ نانومتر) و به‌طور کلی ویژگی‌های رهایش کنترل شده مناسب‌تری را در مقایسه با لیپوزوم‌ها به نمایش می‌گذارند که می‌توانند پذیرش دارو توسط بیمار را بهبود بخشند. به لحاظ تجاری، آلبومین‌ها در مقادیر بالا از سفیده تخم مرغ (آلبومین)، سرم گاوی^۱ و سرم انسانی به‌دست می‌آید و با استفاده از سویا، شیر و غلات نیز قابل تهیه است [۵].

در این پژوهش از آلبومین سرم گاوی استفاده شده است و نانوذرات با روش انحلال زدایی به‌دست آمدند. سپس پوشش دهی نانوذرات به‌وسیله دو پیوند دهنده پلی اتیلن گلیکول و این سوکسیمیدیل ۳- (۲- پریدیل تیو) پروپیونیت^۲ (SPDP) انجام شد و نانوذرات به پادتن‌های تک دودمانی تیوله شده متصل شدند. سپس مشخصه یابی سامانه تولیدی با انجام آزمایش‌های رهایش برون‌تنی، تعیین اندازه و پتانسیل زتا، آزمایش‌های پایداری و سمیت سلولی پیش گرفته شد همچنین میزان اتصال پادتن به نانوذرات و میزان اتصال سامانه تولیدی به سلول‌های هدف به ترتیب توسط آزمایش‌های الایزا و فلوسیتومتری مورد بررسی قرار گرفت.

¹ Bovine Serum Albumin (BSA)

² N-succinimidyl 3-(2-PyridylDithio) Propionate (SPDP)