





دانشکده فنی

گروه مهندسی نساجی

گرایش شیمی نساجی و علوم الیاف

## تهیه نانوذرات فیبروئین ابریشم حاوی دارو

از

صفیه دره‌شیری

استاد راهنما

دکتر مهدی نوری

اسفند ۹۲

تقدیم به آنان که دوستان دارم

و هر چه دارم از آنها

و از آن آنهاست، به پدر و مادر عزیزم

کاش می‌شد اما... عمر ما آنقدر طولانی نیست که مسیر زندگی را یک بار برای کسب تجربه بیماییم و بار دیگر برای به

کار بردن تجربه به زندگی یا باید دل به دریا زده و باهر اس‌قدم در جاده‌ی زندگی بگذاری - مسیری که در طول آن نه راهنمایی

حضور دارند نه چراغی - و یا ابتدا خود را به چراغ روشن آگاهی مجزئانی و سپس با ایمان و اطمینان پا در راه بگذاری، سپاس

فراوان از استاد گرامی جناب آقای دکتر مهدی نوری چرا که بدون راهنمایی‌ها و هدایت‌های ایشان تا این پایان نامه

امکان پذیر نبود...

## تهیه نانوذرات فیبروئین ابریشم حاوی دارو

صفیه دره‌شیری

اخیراً سیستم‌های رهایش دارو و سیستم‌های نانو ذره‌ای به عنوان حامل‌کننده‌های مناسب توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. سیستم‌های رهایش دارو روش‌هایی برای اطمینان حاصل کردن از رسیدن دارو به مناطق مورد نیاز در بدن مورد استفاده قرار می‌گیرند.

پلیمرهای طبیعی از قبیل پروتئین‌ها توجه زیادی را به علت داشتن خواص زیست‌سازگاری با موجودات زنده به خود جلب کرده است. از این میان الیاف ابریشم به دلیل داشتن خواص خوبی از قبیل جمله جرم مخصوص کم، استحکام و مقاومت حرارتی بالا مورد توجه محققان در زمینه نساجی و پزشکی قرار گرفته است. فیبروئین ابریشم را می‌توان به عنوان ماتریس مناسبی برای رهایش دارو در یک ساختار نانوذره‌ای رهایش دارو استفاده نمود. در این پروژه نانوذرات فیبروئین ابریشم حاوی سالیسیلیک اسید از روش دسولواتاسیون (Desolvation) تهیه شد و از DMSO به عنوان عامل دسولواتسیون استفاده شد. مورفولوژی ساختار نهایی توسط میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) مشاهده گردید. تغییرات ساختاری و ترکیب شیمیایی با استفاده از روش اسپکتروسکوپی مادون قرمز انتقالی فوریه (FTIR) مورد بررسی قرار گرفت. همچنین اندازه ذرات توسط پراش نور دینامیک (DLS) تعیین گردید. در ادامه رهایش سالیسیلیک اسید به عنوان مدل دارویی در بافر فسفات با  $\text{PH}=7/4$  در دو دمای محیط  $^{\circ}\text{C}$  ۱۹ و دمای بدن انسان  $37^{\circ}\text{C}$  اندازه‌گیری شد. نتایج حاصل از رهایش نشان داد که در ابتدا، سرعت رهایش دارو بالا می‌باشد، که ناشی از داروهایی است که نزدیک به سطح جذب شده اند. با گذر زمان، کاهش در سرعت رهایش دارو مشاهده گردید که مربوط به داروهای حبس شده در داخل نانوذرات می‌باشد. در انتها مقدار دارو به یک حالت تعادل رسید. مطالعات آزادسازی سازگاری خوبی با مدل رهایش کورس-میر-پپاس داشتند.

|                    |   |
|--------------------|---|
| عنوان.....         | آ |
| تقدیر و تشکر.....  | ب |
| فهرست مطالب.....   | ت |
| فهرست شکل ها.....  | د |
| فهرست جداول.....   | ذ |
| چکیده فارسی.....   | ر |
| چکیده انگلیسی..... | ز |

### فصل اول: مقدمه و مروری بر مقالات

|  |    |
|--|----|
| ۱-۱- مقدمه.....                                  | ۲  |
| ۲-۱- ابریشم.....                                 | ۳  |
| ۱-۲-۱- فیبروئین ابریشم.....                      | ۴  |
| ۳-۱- رهایش دارو.....                             | ۴  |
| ۱-۳-۱- سیستم‌های رهایش کنترل شده‌ی دارو.....     | ۶  |
| ۲-۳-۱- مزایای رهایش کنترل شده دارو.....          | ۱۰ |
| ۳-۳-۱- انواع سیستم‌های دارو رسانی کنترل شده..... | ۱۰ |
| ۱-۳-۳-۱- سیستم کنترلی حل شدن.....                | ۱۰ |
| ۱-۱-۳-۳-۱- سیستم کنترلی حل شدن کپسول.....        | ۱۰ |
| ۲-۱-۳-۳-۱- سیستم کنترلی حل شدن ماتریکس.....      | ۱۱ |
| ۲-۳-۳-۱- سیستم کنترلی حل شدن انتشار.....         | ۱۱ |
| ۳-۳-۳-۱- سیستم کنترلی حل شدن تورم.....           | ۱۱ |
| ۴-۳-۳-۱- سیستم ساییش و تخریب.....                | ۱۲ |
| ۱-۴-۳-۳-۱- سیستم ساییش توده‌ای.....              | ۱۲ |
| ۲-۴-۳-۳-۱- سیستم ساییش در سطح.....               | ۱۳ |
| ۴-۳-۱- مکانیزم رهایش دارو.....                   | ۱۳ |
| ۱-۴-۳-۱- روش‌های وابسته به مدل.....              | ۱۴ |
| ۱-۱-۴-۳-۱- مدل درجه صفر.....                     | ۱۵ |
| ۲-۱-۴-۳-۱- مدل درجه یک.....                      | ۱۵ |
| ۳-۱-۴-۳-۱- مدل هیگوشی.....                       | ۱۶ |

|    |  |
|----|--|
| ۱۶ | .....مدل کورس میر پیاس.....۴-۱-۴-۳-۱                               |
| ۱۷ | .....سالیسیلیک اسید.....۴-۱  |
| ۱۹ | .....نانوذرات و کاربرد آن‌ها.....۵-۱                               |
| ۱۹ | .....نانوذرات فلزی.....۱-۵-۱                                       |
| ۱۹ | .....نانو ذرات مغناطیسی در دارو رسانی هدفمند.....۲-۵-۱             |
| ۲۰ | .....نانوذرات و دارورسانی به چشم.....۳-۵-۱                         |
| ۲۲ | .....نانوذرات بیوپلیمری.....۴-۵-۱                                  |
| ۲۳ | .....نانو ذرات پروتئینی.....۱-۴-۵-۱                                |
| ۲۳ | .....آلبومین.....۱-۱-۴-۵-۱   |
| ۲۴ | .....ژلاتین.....۲-۱-۴-۵-۱  |
| ۲۴ | .....پروتئین‌های ابریشم-نانوذرات سرسین و فیبروئین.....۳-۱-۴-۵-۱    |
| ۲۴ | .....نانوذرات و دارو رسانی به ریه.....۵-۵-۱                        |
| ۲۵ | .....نانوذرات و دارو رسانی به مغز.....۶-۵-۱                        |
| ۲۶ | .....نانوذرات و دارو رسانی از طریق پوست.....۷-۵-۱                  |
| ۲۷ | .....نانوذرات و دارو رسانی خوراکی.....۸-۵-۱                        |
| ۲۸ | .....روش‌های تهیه انواع نانوذرات.....۶-۱                           |
| ۲۸ | .....روش‌های تهیه نانوذرات پروتئینی و پلی‌ساکاریدی.....۱-۶-۱       |
| ۲۸ | .....امولسیفیکاسیون.....۱-۱-۶-۱                                    |
| ۲۹ | .....جداسازی فازها یا کواسرواسیون.....۲-۱-۶-۱                      |
| ۲۹ | .....روش خشک کردن با اسپری.....۳-۱-۶-۱                             |
| ۳۰ | .....دسولواتاسیون.....۴-۱-۶-۱                                      |
| ۳۰ | .....روش‌های ساخت نانوذرات لیپیدی جامد.....۲-۶-۱                   |
| ۳۱ | .....هموژنایز کردن در فشار بالا.....۱-۲-۶-۱                        |
| ۳۱ | .....استفاده از انرژی فراصوت یا هموژنایزر با سرعت بالا.....۲-۲-۶-۱ |
| ۳۲ | .....روش تبخیر/امولسیون حلال.....۳-۲-۶-۱                           |
| ۳۲ | .....روش تهیه با استفاده از مایع فوق بحرانی.....۴-۲-۶-۱            |
| ۳۲ | .....روش تهیه بر اساس میکروامولسیون.....۵-۲-۶-۱                    |
| ۳۲ | .....روش خشک کردن افشانه ای.....۶-۲-۶-۱                            |
| ۳۳ | .....روش امولسیون دوگانه.....۷-۲-۶-۱                               |

|    |  |
|----|--|
| ۳۳ | .....۱-۶-۲-۸- پخش کردن فراصوت فیلم                     |
| ۳۳ | .....۱-۶-۳- تهیه نانوذرات پلیمری                       |
| ۳۳ | .....۱-۶-۳-۱- پلیمریزه کردن امولسیون                   |
| ۳۴ | .....۱-۶-۳-۲- پلیمریزه کردن بین سطحی                   |
| ۳۴ | .....۱-۶-۳-۳- تبخیر حلال                               |
| ۳۴ | .....۱-۶-۳-۴- ته نشینی حلال                            |
| ۳۴ | .....۱-۶-۳-۵- دناتوره کردن                             |
| ۳۵ | .....۱-۷- مروری دوباره بر ابریشم و هدف از پروژه‌ی حاضر |

## فصل دوم: تجربیات

|    |  |
|----|--|
| ۳۸ | .....۲-۱- مقدمه  |
| ۳۸ | .....۲-۲- مواد مصرفی   |
| ۳۸ | .....۲-۳- تجهیزات مورد استفاده در تعیین مشخصه‌های نانوذرات تولید شده |
| ۳۹ | .....۲-۴- روش انجام آزمایش   |
| ۳۹ | .....۲-۴-۱- صمغ‌گیری   |
| ۳۹ | .....۲-۴-۲- حل کردن فیبروئین   |
| ۴۰ | .....۲-۴-۳- دیالیز کردن فیبروئین ابریشم                              |
| ۴۱ | .....۲-۴-۴- انجام آزمایش جهت اطمینان از عدم وجود کلسیم و کلر         |
| ۴۱ | .....۲-۴-۵- منجمد کردن فیبروئین ابریشم                               |
| ۴۱ | .....۲-۴-۶- خشک کردن فیبروئین ابریشم                                 |
| ۴۲ | .....۲-۴-۷- انحلال مجدد فیبروئین و تهیه‌ی نانوذرات                   |
| ۴۲ | .....۲-۴-۸- تهیه‌ی بافر فسفات  |
| ۴۳ | .....۲-۵- تعیین مشخصه‌های نانوذرات تولید شده                         |
| ۴۳ | .....۲-۵-۱- مطالعه‌ی مورفولوژی                                       |
| ۴۳ | .....۲-۵-۲- طیف سنجی مادون قرمز                                      |
| ۴۳ | .....۲-۵-۳- پراکندگی دینامیکی نور (DLS)                              |
| ۴۴ | .....۲-۶- مطالعات آزادسازی   |



- ۴۴ ..... ۱-۶-۲- طیف سنجی فرابنفش
- ۴۵ ..... ۲-۶-۲- تهیه‌ی خط کالیبراسیون برای سالیسیلیک اسید در محیط بافر فسفات
- ۴۵ ..... ۳-۶-۲- بررسی رفتار رهائش تدریجی دارو از نانو ذرات فیبروئین ابریشم در بافر فسفات

### فصل سوم: نتایج و بحث

- ۴۷ ..... ۱-۳- مقدمه
- ۴۷ ..... ۲-۳- مطالعات میکروسکوپی نانوذرات
- ۵۰ ..... ۳-۳- بررسی FT-IR
- ۵۴ ..... ۴-۳- پراکندگی دینامیکی نور (DLS)
- ۵۶ ..... ۵-۳- بررسی نتایج حاصل از رهائش دارو از نانوذرات فیبروئین ابریشم
- ۵۶ ..... ۱-۵-۳- رسم خط کالیبراسیون مطابق قانون بیر- لامبرت
- ۵۷ ..... ۲-۵-۳- بررسی اثر غلظت فیبروئین ابریشم و اثر دمای محیط در رهائش دارو
- ۵۹ ..... ۳-۵-۳- بررسی اثر غلظت دارو در رهائش
- ۶۱ ..... ۴-۵-۳- سینتیک رهائش سالیسیلیک اسید از نانوذرات ابریشم

### فصل چهارم: نتیجه‌گیری نهایی و پیشنهادات

- ۶۴ ..... ۱-۴- نتیجه‌گیری نهایی
- ۶۵ ..... ۲-۴- پیشنهادات
- ۶۷ ..... مراجع

- شکل ۱-۱- ساختار اولیه‌ی فیبروئین ابریشم ..... ۴
- شکل ۲-۱- نمودار مصرف دارو در بدن ..... ۷
- شکل ۳-۱- غلظت دارو در خون در طول رهایش دارو ..... ۸
- شکل ۴-۱- سیستم کنترلی حل شدن ..... ۱۱
- شکل ۵-۱- شمایی از مراحل رهایش دارو در فرآیند هیدرولیز توده-ای ..... ۱۲
- شکل ۶-۱- شمایی از تخریب سطحی ..... ۱۳
- شکل ۷-۱- واکنش کولبه-اشمیت در تولید سالیسیلیک اسید ..... ۱۸
- شکل ۱-۲- دیالیز فیبروئین ابریشم ..... ۴۰
- شکل ۲-۲- ساختار اسفنجی فیبروئین ابریشم ..... ۴۱
- شکل ۱-۳- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی مربوط به محلول ۱٪ ..... ۴۷
- شکل ۲-۳- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی مربوط به محلول ۲٪ ..... ۴۸
- شکل ۳-۳- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی مربوط به محلول ۳٪ ..... ۴۸
- شکل ۴-۳- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی مربوط به محلول ۴٪ ..... ۴۹
- شکل ۵-۳- طیف FT-IR فیبروئین ابریشم ..... ۵۱
- شکل ۶-۳- ساختار شیمیایی سالیسیلیک اسید ..... ۵۲
- شکل ۷-۳- طیف FT-IR سالیسیلیک اسید ..... ۵۲
- شکل ۸-۳- طیف FT-IR نانوذرات فیبروئین ابریشم حاوی سالیسیلیک اسید ..... ۵۳
- شکل ۹-۳- نمودار توزیع اندازه ذرات محلول ۱٪ فیبروئین ابریشم ..... ۵۵
- شکل ۱۰-۳- نمودار توزیع اندازه ذرات محلول ۲٪ فیبروئین ابریشم ..... ۵۵
- شکل ۱۱-۳- نمودار توزیع اندازه ذرات محلول ۱٪ فیبروئین ابریشم ..... ۵۶
- شکل ۱۲-۳- منحنی کالیبراسیون مربوط به سالیسیلیک اسید در بافر فسفات ..... ۵۷
- شکل ۱۳-۳- منحنی رهایش دارو از نانوذرات در غلظت‌های مختلف فیبروئین ابریشم در دمای محیط ..... ۵۸
- شکل ۱۴-۳- منحنی رهایش دارو از نانوذرات در غلظت‌های مختلف فیبروئین ابریشم در دمای بدن ..... ۵۹
- شکل ۱۵-۳- منحنی رهایش دارو حاوی مقادیر مختلف سالیسیلیک اسید در دمای محیط ..... ۶۰
- شکل ۱۶-۳- منحنی رهایش دارو حاوی مقادیر مختلف سالیسیلیک اسید در دمای بدن ..... ۶۰

- جدول ۱-۱- تعریف کننده‌ی انتشار و مکانیزم رهایش ..... ۱۷
- جدول ۲-۱- خصوصیات سالیسیلیک اسید..... ۱۸
- جدول ۱-۳- سینتیک رهایش محلول‌های مختلف فیبروئین ابریشم حاوی مقادیر ثابت دارو..... ۶۱
- جدول ۲-۳- ثابت‌های سینتیک رهایش مدل کورس میر- پپاس..... ۶۲

# فصل اول

مقدمه و مروری بر مقالات

پلیمرهای مختلفی به منظور استفاده در سیستم‌های رهایش دارو مورد بررسی قرار گرفته‌اند. ماکرومولکول‌های مصنوعی مانند پلی استرها، پلی اورتواسترها، پلی انیدریدها، پلی فسفاژن ها، پلی فسفواسترها کاربرد فراوانی یافته‌اند. از طرف دیگر پلیمرهای طبیعی مانند آلجینات، کیتوسان، سلولز، کلاژن، ژلاتین و الاستین بخاطر زیست تخریب پذیری و زیست سازگاری‌شان و تشابه‌شان با ماکرومولکول‌های زیستی مورد توجه قرار گرفته‌اند. با این حال مواد زیستی که بتوانند بر حسب ترکیب و ساختار، خصوصیات مکانیکی و عملکرد قابل کنترل داشته باشند، مورد نیاز می‌باشند. مواد زیستی برای استفاده در سیستم‌های رهایش داروی کنترل شده باید دارای خواص ویژه‌ای باشند، آن‌ها باید زیست سازگار، زیست تخریب پذیر، غیرسمی، ارزان و دارای فرآیندپذیری آسان باشند. برای دستیابی به این نیازها، تحقیقات گسترده‌ای روی فیبروئین ابریشم بعنوان یک بیومتریال برای رهایش کنترل شده‌ی دارو در چند سال گذشته صورت گرفته است. لیف ابریشم بدلیل خواص خوبی مانند جرم مخصوص کم، استحکام بالا تا حدود  $4/7\text{Gpa}$ ، مقاومت حرارتی بالا و سازگاری زیستی با بدن موجود زنده، نظر محققان در زمینه الیاف و پزشکی را به خود جلب کرده است. از طرفی دیگر، توانایی ایجاد ساختارهای مختلف برای رهایش دارو با مورفولوژی‌های مختلف مانند فیلم‌ها، ژل‌ها، فوم‌ها، نانوذرات و داربست‌ها مشارکت طیف کاربردی گسترده‌ای از مواد زیستی را سبب می‌شود.

نانوتکنولوژی مجموعه‌ای از تکنولوژی‌هایی است که به طور جداگانه و یا به صورت ترکیبی در ساخت محصولات و ابزارها به کار می‌رود. بعضی از این تکنولوژی‌ها در حال حاضر در دسترس می‌باشند، ولی تکنولوژی‌های جدید هنوز در حال توسعه و گسترش هستند و می‌توانند در سال‌ها یا دهه‌های آینده به کار روند. در دنیای امروزی که کارآیی علوم و فناوری‌ها به تنهایی در جهت تولید محصول و ارائه‌ی خدمات کاهش یافته و رویکرد پژوهشگران و صاحب‌نظران، تلفیق کردن زمینه‌های علمی مختلف است، کشورها به خصوص کشورهای پیشرو، سعی می‌کنند حداکثر استفاده را از این تلفیق ببرند. امروزه توان ترکیب فناوری نانو و زیست فناوری، امکاناتی در اختیار جامعه قرار داده است که در گذشته دست نیافتنی بودند؛ که از جمله در زمینه پزشکی با هدف تشخیص زودهنگام بیماری‌ها و همچنین در مرحله درمان (رهایش هدفمند دارو) به کار گرفته شده‌اند. تقاضای بازار برای فناوری‌ها و نوآوری‌های پیشرفته در زمینه‌ی نانومواد، سه بخش عمده را در نانوبیوتکنولوژی شامل دارورسانی یا رهایش هدفمند دارو، ساخت نانومواد مورد استفاده جهت تصویربرداری و حسگرهای زیستی به وجود آورده است. لیپوزم‌ها، درخت‌سان‌ها، نانو ذرات پلیمری، نانو ذرات پوشش داده شده با پلیمرها، نانو ذرات کیتوسان و لستین و نانو ذرات دارویی نمونه‌هایی از نانو ذراتی می‌باشند که از مسیر فناوری‌های نوین به دست آمده‌اند.

بیوپلیمرهای مختلف (پروتئین و پلی ساکاریدها) اخیراً انقلاب بزرگی در جهان مواد بیولوژیکی ایجاد کرده است. نانو ذرات ساخته شده از پلیمرهای زیست تخریب پذیر مانند پروتئین ها و پلی ساکاریدها می توانند، به عنوان حامل دارو سانی برای نگه داشتن، کنترل و آزادی هدفمند، با هدف بهبود و پیشرفت اثرات درمانی و همچنین برای کاهش اثرات جانبی داروها به کار برده شد. نانو پلیمرهای زیست سازگار در بدن تخریب نمی شوند و یا سرعت تخریب آن ها خیلی کم است، بنابراین باید به میزان خیلی کم از این ذرات استفاده کرد و یا امکان این مسئله را به وجود آورد که بعد از انتقال دارو این پلیمرها از بدن خارج شوند. در مقابل این دسته، نانو پلیمرهای زیست تخریب پذیر پس از ورود به بدن به تدریج از بین رفته و دارو آزاد می شود. از دو طریق می توان از نانو پلیمرها در این زمینه استفاده کرد: یکی استفاده از پلیمر فعال زیستی که مستقیماً به صورت دارو عمل می کند و دیگری پیوند دارو با پلیمر است که از یک پلیمر، یک عامل دارویی مناسب و یک اتصالگر تشکیل شده است.

## ۲-۱ ابریشم

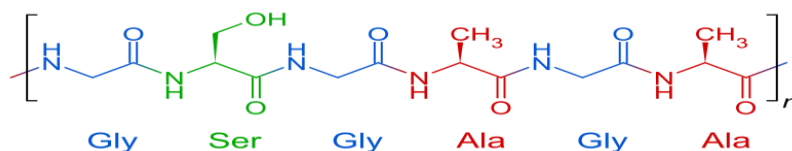
لیف ابریشم به دلیل خواص خوب از جمله جرم مخصوص کم، استحکام و مقاومت حرارتی بالا و سازگاری زیستی با بدن موجود زنده نظر محققان در زمینه الیاف و پزشکی را به خود جلب نموده است. ابریشم خام از دو بخش تشکیل شده است: بخش اول شامل دو رشته تار بلند به نام فیبروئین می باشد، که ساختار اصلی ابریشم را می سازد. فیبروئین از فیبریل تشکیل شده است که هر فیبریل شامل میکروفیبریل ها می باشد. هر میکروفیبریل از کنار هم قرار گرفتن زنجیره های پلیمری پروتئین به وجود می آید. بخش دوم ترکیب صمغ مانند می باشد که دو رشته ابریشم را فرا گرفته و آن ها را به یکدیگر می پیوندد. این ماده ی صمغی که در آب جوش، محلول صابون، قلیاهای رقیق و اسید استیک قابل حل می باشد، سرسین نام دارد. ابریشم تولیدی توسط بومبیکس موری<sup>۱</sup> جزء مهمترین نوع ابریشم می باشد. ابریشم بیشتر از ۵۰۰۰ سال است نه فقط بخاطر خصوصیات پارچه ی بافته شده از آن، استحکام و رنگرزی، بلکه بخاطر استفاده از ترکیبات موجود در ابریشم در کرم های آرایشی، لوسیون ها و دارو سازی همواره مورد توجه بوده است، از طرف دیگر ابریشم بدست آمده از کرم ابریشم بیشترین مطالعه را در زمینه ی رهایش دارو به خود اختصاص داده است. همانطور که اشاره شد، مهم ترین نوع ابریشم، ابریشم بدست آمده از پيله ی کرم ابریشم اهلی شده ی بومبیکس موری می باشد که از دو پروتئین ساخته شده است، فیبروئین با زنجیره ی سنگین (با وزن مولکولی تقریباً ۳۹۰ KDa) و زنجیره ی سبک (با وزن مولکولی تقریباً ۲۵ KDa) که به نسبت یک به یک حضور دارند و بوسیله ی یک تک پیوند دی سولفیدی بهم متصل هستند. پروتئین های چسب ماندی که سرسین نام دارند (با وزن مولکولی ۲۰ KDa تا ۳۶۰ KDa) این زنجیره ها را متصل بهم نگه می دارند و حدوداً ۲۵ تا ۳۰ درصد وزن پيله را تشکیل می دهد. این پروتئین ها بخاطر آبدوستی بالاترشان در مقایسه با فیبروئین به

<sup>۱</sup> Bombyx mori

راحتی با جوشاندن ابریشم در محلول قلیایی از بین می‌رود [۱-۳].

### ۱-۲-۱ فیبروئین ابریشم

فیبروئین، نوعی پروتئین فیبریلی و پلیمری طبیعی است که به دلیل زیست سازگار بودنش و ویژگی‌های یکنواخت آن می‌تواند به عنوان ماتریس مناسبی برای رهایش دارو مورد توجه قرار گیرد. تقریباً تمام آمینو اسیدهایی که در پروتئین طبیعی وجود دارد در فیبروئین ابریشم نیز موجود است. فیبروئین به وسیله‌ی درصد بالای گلايسين، آلانين و همچنين سرسين و تایروسين مشخص می‌شود. مجموع گلايسين و آلانين حدود ۷۵٪ ابریشم را تشکیل می‌دهند. زنجیره‌ی سنگین در فیبروئین متناوباً شامل بلوک‌های چربی دوست و آب دوست می‌باشد. بلوک‌های چربی دوست بیشتر از واحدهای تکراری GAGAGS و به مقدار کمتری از واحدهای تکراری GAGAGX تشکیل شده‌اند، که منطقه‌ی کریستالی فیبروئین ابریشم را بوسیله‌ی تاخوردن صفحات درون مولکولی  $\beta$  می‌سازند. بخش آب دوست هسته غیر تکراری است و در مقایسه با واحدهای تکراری چربی دوست بسیار ناچیز است. شکل ۱-۱ ساختار اولیه‌ی فیبروئین ابریشم را نشان می‌دهد. بخاطر گروه‌های آمینو اسید، فیبروئین ابریشم امکان ایجاد تغییرات شیمیایی را ایجاد می‌کند. آمین‌ها، الکل‌ها، فنول‌ها، گروه‌های کربوکسیل و تیول‌ها به عنوان گروه‌های راکتیو برای اصلاح شیمیایی فیبروئین ابریشم شناخته شده‌اند. بعضی از این اصلاحات شیمیایی می‌تواند منجر به تغییراتی در آب دوستی فیبروئین ابریشم و تغییرات در بار الکتریکی و در نتیجه تغییر دادن فعل و انفعالات بین دارو و فیبروئین ابریشم شود. عناصر سازنده‌ی فیبروئین ابریشم شامل کربن ۴۹٪، هیدروژن ۶٪، نیتروژن ۱۹٪ و اکسیژن ۲۶٪ می‌باشد.



شکل ۱-۱- ساختار اولیه‌ی فیبروئین ابریشم [۴]

### ۳-۱ رهایش دارو

اخیراً سیستم‌های رهایش دارو توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. سیستم‌های رهایش دارو، روش‌هایی هستند که برای اطمینان حاصل کردن از اینکه دارو به مناطق مورد نیاز می‌رسد استفاده می‌شوند. وقتی دارویی تجویز می‌شود مقدار دوز آن باید بدقت محاسبه شود تا اینکه بدن بتواند از آن استفاده کند. ساخت و توسعه‌ی داروهای جدید پر هزینه و وقت گیر است. نسبت بهبود اثر ایمنی داروهای قدیمی با استفاده از روش‌های مختلفی مانند مجزا کردن (حالت ویژه قرار دادن) درمان دارو، تعیین دوز و

مونیتورینگ درمانی دارو، کنترل سرعت رهائش دارو، رهائش آهسته، کنترل رهائش مکانی از دیگر روش‌های مورد توجه می‌باشند. دارو رسانی عبارت است از رساندن دارو در یک زمان معین و با دوز کنترل شده به اهداف دارویی خاص که باعث کاهش عوارض جانبی، درمان سریع‌تر و اختصاصی برای بیماران می‌شود. در این زمینه می‌توان به حمل دارو، پوشش‌دهی دارو و کشف داروهای جدید اشاره کرد. چالش‌های معالجات دارویی جدید بهینه کردن اثرات دارویی و کاهش دادن سمیت داروها می‌باشد. با کنترل دقیق میزان یا مکان دارو در بدن، عوارض جانبی کاهش پیدا می‌کند. علاوه بر این، مقدار داروی کمتری نیز مورد نیاز است که متعاقباً میزان سمیت کاهش یافته و درمان‌های جدید ممکن می‌شود. طراحی سیستم‌های رهائش معمولاً بر اساس ویژگی‌های فیزیکی-شیمیایی و سینتیک دارویی می‌باشد. امروزه، بررسی‌ها در حال پیشرفت مداوم برای بهبود عوامل رهائش کنترل شده می‌باشد بطوریکه بتواند داروهایی که متابولیزم رهائشی سریعی دارند را کنترل کنند [۵،۶].

معمول‌ترین و آسان‌ترین راه برای انتقال دارو به سیستم رهائش فیبروئینی حل کردن یا مخلوط کردن دارو با محلول فیبروئین قبل از فرآیند ساخت می‌باشد به دلیل سازگاری فیبروئین با سیستم بدن انسان، خواص مکانیکی و فرایندپذیری عالی آن می‌تواند با به‌کارگیری فیبروئین ابریشم در مقیاس نانو در یک ساختار نانوذره‌ای رهائش دارو استفاده نمود. ظرفیت یک دارو برای پیوند برقرار کردن یا آمیختن با ماتریس فیبروئین بستگی به خصوصیات فیزیکی-شیمیایی دارو دارد و نسبتاً محدود می‌باشد. به عنوان مثال، به خاطر مقدار بار منفی زیاد موجود در زنجیره‌های جانبی در زنجیره اصلی، فیبروئین نقطه‌ی ایزوالکتریکی حدود ۴/۲ دارد. بنابراین، فیبروئین بیشتر تمایل دارد با داروهای دارای بار مثبت در pH بالای ۴/۲ جاذبه برقرار کند. از طرفی دیگر نشان داده شده است که برهم‌کنش‌های چربی‌دوستی دلیل اصلی تعامل بین فیبروئین و داروهای دارای بخش چربی‌دوست، به خاطر وجود بلوک‌های چربی دوست در زنجیره‌ی اصلی فیبروئین می‌باشد. برای بهبود بخشیدن به ظرفیت داروی پیوند شده به ماتریس فیبروئین، می‌توان از اصلاح فیبروئین استفاده کرد. سینتیک رهائش از ماتریس‌های فیبروئین با استفاده از مدل‌های دارویی مورد مطالعه قرار گرفته است. عموماً، رهائش بوسیله‌ی مشخصه‌های داروهای ترکیب شده و همچنین مشخصه‌های ماتریس پلیمری کنترل می‌شود. در مورد داروی ترکیب شده، سینتیک رهائش بستگی به وزن مولکولی دارو دارد. مثلاً در مورد دکستران‌ها، افزایش در وزن مولکولی منجر به کاهش سرعت رهائش می‌شود. بعلاوه، رهائش دارو بستگی به برهم‌کنش دارو و فیبروئین دارد. برای مثال ونک و همکارانش دریافتند که رهائش هیدروکلرید پروپانول از اسفرهای فیبروئین سریع‌تر از سالیسیلیک اسید می‌باشد. که این بوسیله‌ی برهم‌کنش الکتروستاتیک بین پروپانول دارای بار مثبت  $pK_a = 9/5$  و فیبروئین دارای بار منفی در pH مطالعه‌ی رهائش  $PH = 7/4$  توضیح داده می‌شود. در مقابل، نیروهای دافعه در برهم‌کنش بین سالیسیلیک اسید  $pK_a = 3$  و فیبروئین منجر به رهائش شدند. فاکتورهای دیگری که سینتیک رهائش را تحت تاثیر قرار می‌دهند شامل مورفولوژی سطح، محتوی لیپید، توزیع



دارو در ماتریس فیبروئین، و کریستالینیتی وجود آمده بوسیله‌ی متانول می‌باشند، که در اثر عملیات با متانول تخلخل فیبروئین از ۷۶٪ به ۶۸٪ در اثر دهیدراته شدن، تغییر می‌کند [۲،۳].

### ۱-۳-۱ سیستم‌های رهایش کنترل شده‌ی دارو

از جمله مقوله‌های بسیار مهم در صنعت داروسازی، بحث دارورسانی کنترل شده به بدن است برای آنکه دارو بتواند نقش درمانی داشته باشد باید تا رسیدن به محل هدف در بدن محافظت شود و خواص شیمیایی و بیولوژیکی خود را حفظ کند. درگسترش سیستم‌های تحویل داروی پزشکی بیشترین توجه به سیستم‌های رهایش کنترل شده یا آهسته به منظور دستیابی به اثرات درمانی بهینه معطوف شده است. همانگونه که اشاره شد سیستم‌های دارو رسانی پیشرفته مزایای زیادی در امنیت و سودمندی نسبت به سیستم‌های دارو رسانی متداول، به وسیله‌ی کاهش مقدار مصرف دارو و تناوب مصرف دارند. در هر حال در هنگام طراحی سیستم‌های دارورسانی لازم است توجه شود که همه داروها قابلیت اجرا در سیستم دارو رسانی طولانی مدت را ندارند [۵]. تاکنون روش‌های آناتومیکی گوناگونی برای دارو رسانی به نقاط مختلف بدن ارائه شده است که این روش‌ها شامل:

۱- دارو رسانی از طریق سیستم گوارشی<sup>۱</sup>

۲- تزریقات : شامل تزریقات زیرپوستی، داخل عضله، داخل رگ، داخل شریان

۳- دارو رسانی از طریق مخاط<sup>۲</sup>: مخاط و پوشش داخلی سیستم گوارشی

۴- انتقال دارو از طریق بینی و سیستم تنفسی: از طریق دم و بازدم

۵- از طریق پوست<sup>۳</sup>

۶- از طریق استخوان<sup>۴</sup>

هر کدام از این روش‌ها دارای مزایا و معایبی هستند، و هنوز هم استفاده می‌شوند ولی روش دارو رسانی پیشرفته، استفاده از تکنولوژی سیستم‌های رهایش دارو است. بدلیل برخی محدودیت‌ها، محققان در پی راه‌حلهایی بودند که بتواند مشکلات روش‌های فوق را تا حد زیادی حل کنند. به دنبال این تلاش‌ها سیستم‌های رهایش کنترل شده‌ی دارو مطرح شد که دارای مزایای زیادی

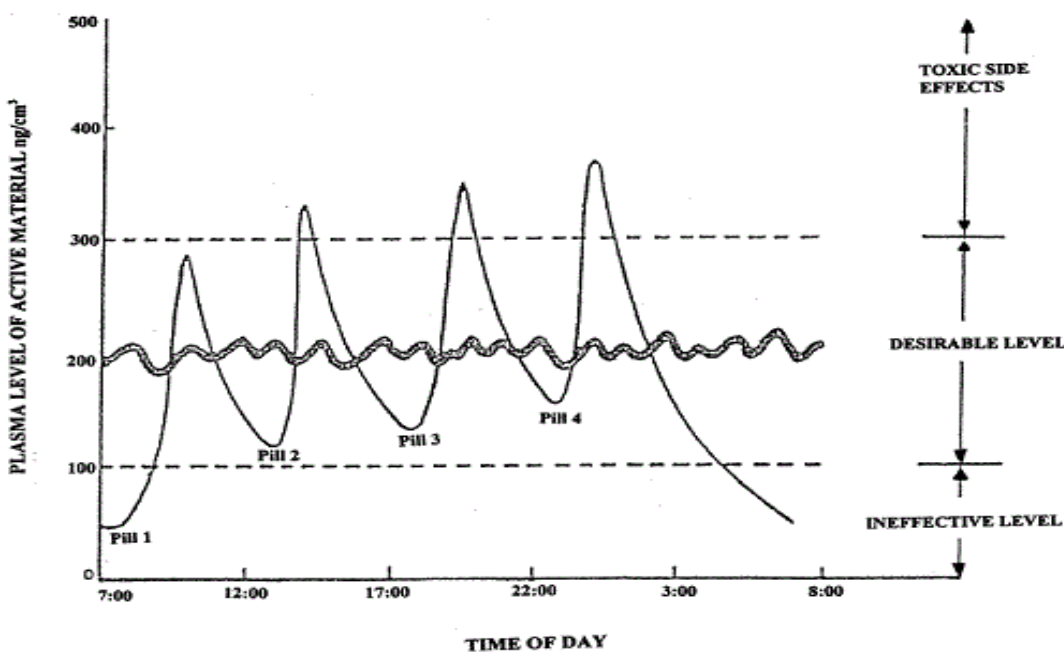
<sup>1</sup> gastrointestinal system

<sup>2</sup> Intra-mucosal

<sup>3</sup> Intradermal

<sup>4</sup> Intra-osseous infusion

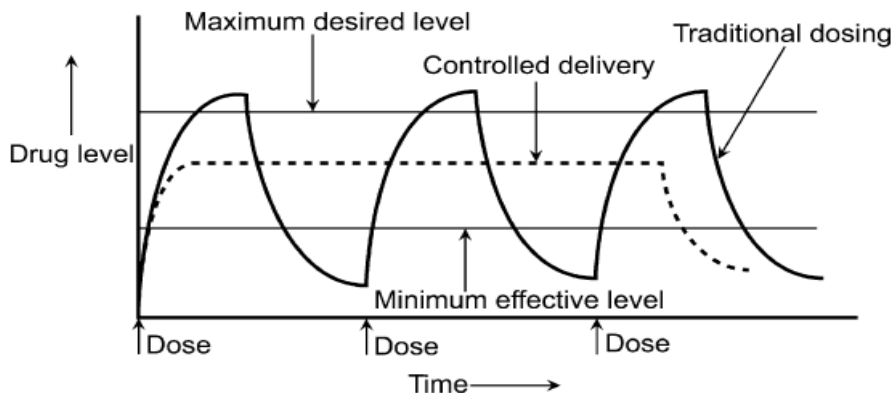
است. رهایش دارو به معنی رهاسازی دارو در مکان و غلظت مورد نظر و در یک دوره زمانی مورد نظر می‌باشد. برای درک عملکرد این سیستم ابتدا باید پروسه‌ای که در بدن با مصرف قرص (روش دارورسانی از طریق سیستم گوارشی) طی می‌شود را بدانیم. وقتی پزشک قرص تجویز می‌کند و می‌خواهد که بطور مثال هر ۸ ساعت یکبار این دارو مصرف شود زیرا بعد از ۸ ساعت، غلظت دارو در بدن کم شده و باید دوباره به بدن رسانده شود. طی ۸ ساعت اول، در اوایل ابتدا غلظت دارو در بدن خیلی زیاد است و در پایان این ۸ ساعت خیلی کم، برای اینکه دارو بتواند اثر خود را در بدن بگذارد، غلظت دارو باید در حد معینی ثابت بماند زیرا اگر غلظت دارو خیلی کم باشد (پایان ۸ ساعت) دیگر اثری در بدن نخواهد داشت، و اگر غلظت دارو خیلی زیاد باشد (اوایل ۸ ساعت) می‌تواند برای بدن سمی باشد. (شکل ۲). پس فرد برای برقراری تعادل غلظت دارو، باید تا مدت زمان مشخصی که پزشک تجویز کرده، هر ۸ ساعت یکبار دارو را مصرف کند.



شکل ۱-۲- نمودار مصرف دارو در بدن

در این نمودار دارو باید غلظتی مابین حداقل و حداکثر داشته باشد تا بتواند اثرگذار باشد. با استفاده از رهایش کنترل شده دارو در بدن، غلظت دارو در حد معین نگه داشته می‌شود (خط وسطی) و در زمان کوتاه با سرعت بالاتر دارو رسانی انجام می‌شود. برای انتقال دارو، باید ماده شیمیایی مورد نظر داخل یک حامل دارویی (بستری جهت فرارگیری دارو) قرار بگیرد. این حامل دارویی باید طوری انتخاب و طراحی شود که کمترین آسیب را به بدن برساند و حامل دارویی که در بدن باقی می‌ماند نباید از ماده‌ای انتخاب شود که برای فرد سمیت ایجاد کند. انتخاب حامل دارویی مناسب و اینکه از چه ماده‌ای (پلیمر-سرامیک یا کامپوزیت و...)

باشد و طراحی حامل دارویی که چطور بتواند به نقطه موردنظر بدن رفته و دارو را به آن نقطه برساند از اصلی ترین مباحث رهایش دارو در بدن برای مهندسين بيومتریال است. اشکال پزشکی مرسوم (قرص‌ها، تزریق محلول و ...) سبب رهایش دارو با پیک‌هایی می‌شود که اغلب بیشتر از مقدار مورد نیاز می‌باشد (شکل ۳). مطلوب‌ترین شیوه، تزریق می‌باشد که حداقل داروی مورد نیاز به محل آسیب دیده تحویل داده می‌شود. بعلاوه، این حداقل داروی تحویل شده به محل آسیب دیده باید توسط محل آسیب دیده به طور مؤثر جذب گردد. به طور کلی جذب دارو توسط بدن انسان، در صورتی که ذرات دارو یا مواد حامل آن کوچک‌تر باشند، سریع‌تر است. از این رو سیستم تحویل دارو، با کمک مواد پلیمری به فرم ذرات در ابعاد نانو و میکرو تغییر یافته است. آزادسازی از طریق پوست زمانی است که مقدار تجویز شده‌ی دارو کم باشد، پمادها یک نوع از این داروها می‌باشند و درمان با آن‌ها هیچ اثر جانبی ندارد و زمانی استفاده می‌کنیم که درمان از طریق دهان برای افرادی مثل کودکان و سالمندان ممکن نباشد. سیستم رهاسازی از طریق پوست، سبب جذب دارو و درمان می‌شود که با درمان طولانی از طریق دارو، این سیستم بر تزریق روزانه و استفاده از دارو ترجیح داده می‌شود. هدف از یک سیستم رهایش داروی ایده‌آل، رهاسازی دارو در مکان مشخص و در یک دوره‌ی زمانی مشخص با الگوی رهایش دارو می‌باشد [۶].



شکل ۱-۳- غلظت دارو در خون در طول رهایش دارو. مقدار بیشترین، کمترین، مرسوم و رهایش کنترل شده نشان داده شده است [۶]

وقتی دارو به طرف مقصد حرکت می‌کند، نیاز دارد که در میزان مناسب آزاد شود تا مؤثر واقع گردد. اگر دارو سریع آزاد شود ممکن است کاملاً جذب نگردد و یا ایجاد حساسیت روده، معده و سایر عوارض جانبی کند. سیستم حمل دارو به شدت روی جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو در بدن تأثیر می‌گذارد. مشکل داروهای ماکرومولکولی که به صورت تزریقی و خوراکی وارد بدن می‌شوند، تخریب دارو هنگام عبور از موانع مخاطی می‌باشد. سیستم‌های نانو ذره‌ای به عنوان حمل‌کننده‌های مناسب داروهای

ماکرومولکولی توانسته‌اند بر این مشکل غلبه کنند و در برابر حملات آنزیمی مقاوم باشند. مواد مختلفی مانند سرامیک‌ها، پلیمرهای طبیعی زیستی و سنتزی، چربی‌ها و فلزات در ساختن نانوذرات مورد استفاده قرار می‌گیرند. ساختار نانوذرات ممکن است از ترکیبات آلی تشکیل شده باشد و یا شامل عناصر غیرآلی مانند هسته فلزی باشد.

رهایش کنترل شده دارو و عوامل بیولوژیکی نقش بسیار مهمی در درمان بیماری‌ها ایفا می‌کند. ایده‌ی استفاده از این سیستم‌ها از اوایل دهه‌ی هفتاد میلادی شکل گرفت و از آن زمان تاکنون تحقیقات بسیاری در این زمینه انجام شده است. از راهکارهای موفق در زمینه‌ی رهایش کنترل شده (مکانی و زمانی) استفاده از سیستم‌های کلوئیدی است. در میان حامل‌های کلوئیدی لیپوزوم‌ها و نانوذرات بیشتر از بقیه مطالعه و بررسی شده‌اند. سامانه‌های دارورسانی بر پایه نانوذرات شامل طراحی‌های مختلفی در اندازه، شکل و ماده‌ی مورد استفاده هستند. هر نانوذره براساس میزان گنجایش آن در بارگذاری دارو، میزان پایداری ذره و دارو، سرعت رهایش دارو و قابلیت رسانش هدفمند شناخته می‌شود. رهایش دارو بدین معنی است که: رهاسازی دارو، در مکان مورد نظر، در غلظت مورد نظر، در یک دوره زمانی مورد نظر داشته باشیم. استفاده از یک یا چند روش بهینه توصیه شده ممکن است سبب رنج بیمار شود و راه چاره روشی است که بر پایه تلفیق دارو با یک کریر (یک سیستم رهایش دارو) می‌باشد. در حالت کلی برای رهایش دارو، سه راه وجود دارد: ۱- عبور از طریق پلیمر ۲- عبور از حفره‌های حاوی آب ۳- حلالیت پلیمر. در رهایش دارو، اگر دارو در زمان‌های اولیه با سرعت بالایی رها شود حاکی از نزدیک بودن دارو به سطح می‌باشد. رهایش مقدار زیاد دارو در بدن با سرعت بالا، مضر و حتی کشنده می‌باشد. هر چه بارگیری دارو بیشتر باشد، رهایش دارو نیز بیشتر می‌شود. در بارگیری کمتر دارو، دارو درون ماتریکس پلیمر کپسوله می‌شود و داروی کمتری نزدیک به سطح می‌باشد. برای بارگیری بیشتر دارو باید غلظت اولیه‌ی دارو بالا باشد زیرا امکان بارگیری دارو در هر واحد جرم از ماتریکس پلیمر بیشتر است. در ابتدا، سرعت رهایش دارو بالا می‌باشد که ناشی از داروهایی است که نزدیک به سطح جذب شده‌اند و با گذر زمان کاهش در سرعت رهایش دارو را داریم و داروهای درون محلول بافر، زیاد شده و در انتها مقدار دارو به یک حالت تعادل می‌رسد. داروها نیازمند به خصوصیات شیمی فیزیکی می‌باشند که پلیمرها با آن سازگار باشد. داروهای هیدروفوب، بطور یکنواختی درون ماتریکس توزیع می‌شوند و داروهای بسیار هیدروفوب، در برابر نفوذ مقاومت می‌کنند و به محض خوردگی سریعاً رها می‌شوند. داروهای هیدروفیل، مایل به حرکت به سمت اتصالات در سطح می‌باشند و در آنجا تجمع می‌کنند و سریعاً رها می‌شوند.