

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه تربیت مدرس  
دانشکده فنی و مهندسی  
بخش مهندسی مواد  
گروه نانوفناوری

# ساخت و بهینه سازی نانوذرات آلومین مغناطیسی برای رساندن هدفمند عوامل درمانی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد  
در رشته نانو مواد

نگارش  
سارا حسینی مکارم

استاد راهنما  
دکتر سیدعباس شجاع الساداتی

تیرماه ۱۳۹۱



بسمه تعالی

## تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از پایان نامه

خانم سارا حسینی مکارم پایان نامه ۶ واحدی خود را با عنوان ساخت و بهینه سازی

نانو ذرات آلومین مغناطیسی برای رساندن هدفمند عوامل درمانی در تاریخ

۱۳۹۱/۵/۱ 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 نانو فناوری - نانو فناوری پیشنهاد می کنند.

عضو هیات داوران	نام و نام خانوادگی	رتبه علمی	امضا
استاد راهنما	دکتر سید عباس شجاع الساداتی	استاد	
استاد ناظر	دکتر سمیره هاشمی نجف آبادی	استادیار	
استاد ناظر	دکتر مسعود سلیمانی	دانشیار	
استاد ناظر	دکتر احمد رضا شاهرودی	دانشیار	
مدیر گروه (یا نماینده گروه تخصصی)	دکتر سهراب سنجابی	دانشیار	

این نسخه به عنوان نسخه نهایی پایان نامه / رساله مورد تایید است.  
امضای استاد راهنما:

## دستورالعمل حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی 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 هیات علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی که با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد ذیل را رعایت نمایند:

ماده ۱- حقوق مادی و معنوی پایان‌نامه‌ها / رساله‌های مصوب دانشگاه متعلق به دانشگاه است و هرگونه بهره‌برداری از آن باید با ذکر نام دانشگاه و رعایت آیین‌نامه‌ها و دستورالعمل‌های مصوب دانشگاه باشد.

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 استاد راهنما مسئول مکاتبات مقاله 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 حاصل از نتایج پایان‌نامه / رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با مجوز کتبی صادره از طریق حوزه پژوهشی دانشگاه و بر اساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام می‌شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه 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 حوزه پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این دستورالعمل در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۱۳۸۴/۴/۲۵ در شورای پژوهشی دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب لازم‌الاجرا است و هرگونه تخلف از مفاد این دستورالعمل، از طریق مراجع قانونی قابل پیگیری می‌شود.

نام و نام خانوادگی

امضاء

سید مسعود



## 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 **آموزش ریاضی** است که در سال **۹۱** در دانشکده **نشر ریاضی** دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی سرکار خانم/جناب آقای دکتر **سید علی شجاع اسدانی**، مشاوره سرکار خانم/جناب آقای دکتر **\_\_\_\_\_** و مشاوره سرکار خانم/جناب آقای دکتر **\_\_\_\_\_** 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 رابه 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 **سید احسن کامی** دانشجوی رشته **آموزش ریاضی**

مقطع **کارشناسی ارشد**

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

نام و نام خانوادگی: **سید احسن کامی**

تاریخ و امضا:

**۹۱، ۱۱، ۷**

پیشکش به

راستگویان، به آنها که به دور از دو رویی و با آزادگی می‌زیند.

## تشکر و قدردانی

سپاس خدای را برای آنچه به من بخشید و آنچه به من آموخت و آنچنان که راهم را روشن کرد.  
قدردانی از استاد ارجمندم دکتر سید عباس شجاع الساداتی و حمایت‌های بی دریغ پدر و مادر عزیزم را بر خود واجب می‌دانم که اینگونه سپاسگزاری، شکرگزاری خالق است.  
و تمام کسانی که مرا یاری دادند تا در این راه استوارتر گام بردارم ارج می‌نهم.

سارا حسینی مکارم

تیر ماه ۱۳۹۱

## چکیده

نانوذرات پروتئینی به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد نظیر زیست‌سازگار بودن و تجزیه‌پذیری در بدن توجه پژوهشگران را برای تولید سامانه‌های دارو رسانی به خود جلب کرده اند. همچنین استفاده از نانوذرات مغناطیسی مانند آهن اکسید از کارآمدترین روش‌های هدفمند سازی مغناطیسی حامل‌ها است. در این پژوهش، ابتدا نانوذرات آلبومین مغناطیسی حاوی داروی ۵-فلورویوراسیل با استفاده از روش جدایش فاز تولید شده و سپس با استفاده از روش رویه پاسخ و طراحی مرکب میانی بیشینه‌ی بارگذاری دارو و نانوذره مغناطیسی آهن اکسید (با میانگین اندازه ۸ نانومتر) بهینه‌سازی شد. شرایط بهینه به دست آمده برای بیشینه بارگذاری همزمان دو عامل فوق شامل غلظت دارو ۱/۵ mg/ml، غظت نانوذره مغناطیسی mg/ml ۲/۷۹ و pH ۸/۲ است. آزمایش‌های تایید در شرایط بهینه سه بار تکرار شدند و نانوذرات آلبومین مغناطیسی با میانگین اندازه شعاع ۱۱۱/۸ نانومتر، پتانسیل زتای ۳۳/۷- میلی ولت و ضریب پراکندگی ۰/۰۶۴ با ۴۱/۱٪ بارگذاری نانوذره مغناطیسی آهن اکسید و ۱۵/۸٪ دارو به دست آمدند. تصویر برداری میکروسکوپ الکترونی عبوری نشان داد که نانوذرات مغناطیسی درون پروتئین به دام افتاده‌اند. رهایش برون تنی دارو در بافر فسفات pH ۷/۴ و دمای °C ۳۷ مورد مطالعه قرار گرفت. رهایش در مدت ۹۳ در شرایط سینک تکمیل شد. توسط طیف سنجی فوریه مادون قرمز (FTIR) چگونگی تغییرات پیوندهای آلبومین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مغناطیس‌سنجی با نمونه‌ی ارتعاشی (VSM) نشان داد که نانوحامل‌های آلبومینی از ویژگی ابرپارامغناطیسی برخوردار اند که توانایی آن‌ها در هدفمند سازی مغناطیسی تضمین می‌شود. آزمون پایداری سامانه‌ی پروتئینی با نگهداری سامانه در دو دمای °C ۲۵ و °C ۴ به مدت ۶۰ روز صورت گرفت و پایداری سامانه مورد تایید قرار گرفت. نتایج توانایی این سامانه را در هدفمند سازی مغناطیسی و رساندن هدفمند دارو و نیز سایر عوامل درمانی و رهایش کنترل شده تصدیق می‌کند.

**کلید واژه‌ها :** دارورسانی هدفمند مغناطیسی، نانوذرات آلبومین، بهینه‌سازی، رهایش کنترل شده، روش

رویه پاسخ



## فهرست مطالب

ج	فهرست مطالب
خ	فهرست شکل‌ها
د	فهرست جدول‌ها
۱	فصل ۱. مقدمه
۵	فصل ۲. مروری بر ادبیات موضوع
۶	۱-۲. اهمیت نانوذرات مغناطیسی در کاربردهای درمانی.....
۱۱	۲-۲. سینتیک و توزیع زیستی دارو.....
۱۱	۱-۲-۲. نیمه عمر در سامانه‌ی گردش خون.....
۱۲	۲-۲-۲. هدفمند کردن نانو حامل‌ها.....
۱۹	۳-۲-۲. دارورسانی مغناطیسی.....
۲۱	۳-۲. نانوحامل‌های دارو.....
۲۲	۱-۳-۲. آلبومین سرم.....

۲۷..... ۲-۳-۲. کاربردهای نانوذرات آلبومین.....

### فصل ۳. مواد و روش‌ها ۳۵

۳۶..... ۳-۱. مواد شیمیایی و بیوشیمیایی.....

۳۶..... ۳-۲. تجهیزات و دستگاه‌ها.....

۳۷..... ۳-۳. روش‌ها.....

۳۷..... ۳-۳-۱. تولید نانوذرات آلبومین مغناطیسی حاوی دارو.....

۴۰..... ۳-۳-۲. منحنی استاندارد دارو.....

۴۱..... ۳-۳-۳. تعیین میزان نانوذره‌ی مغناطیسی.....

۴۱..... ۳-۳-۴. بهینه سازی تولید نانوذرات آلبومین مغناطیسی حاوی دارو.....

۴۲..... ۳-۳-۵. تعیین اندازه و پتانسیل زتا.....

۴۴..... ۳-۳-۶. تصویر برداری با میکروسکوپ الکترونی عبوری.....

۴۵..... ۳-۳-۷. طیف سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FTIR).....

۴۵..... ۳-۳-۸. مغناطیس سنجی با نمونه ارتعاشی (VSM).....

۴۶..... ۳-۳-۹. مطالعه رهایش برون تنی دارو از نانوحاملهای آلبومین مغناطیسی حاوی دارو.....

۴۶..... ۳-۳-۱۰. مطالعه پایداری نانوذرات آلبومین مغناطیسی حاوی دارو.....

### فصل ۴. نتایج و بحث ۴۷

۴۸..... نانوذرات آلبومین مغناطیسی حاوی دارو.....

۴۸..... ۴-۱. اندازه گیری میزان داروی بارگذاری شده در نانوذرات آلبومین مغناطیسی.....

۴۹..... ۴-۲. بهینه سازی تولید نانوذرات آلبومین مغناطیسی حاوی دارو.....

۵۴..... ۴-۳. میانگین اندازه و پتانسیل زتا.....

۵۵..... ۴-۴. تصویر برداری با میکروسکوپ الکترونی عبوری.....

۵۶..... ۴-۵. طیف سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FTIR).....

۵۷..... ۴-۶. مغناطیس سنجی با نمونه ارتعاشی (VSM).....

۵۸..... ۴-۷. رهایش برون تنی دارو از نانوحاملهای آلبومین مغناطیسی حاوی دارو.....

۶۰..... ۴-۸. پایداری نانوذرات آلبومین مغناطیسی حاوی دارو.....

### فصل ۵. نتیجه گیری و پیشنهادها ۶۲

۶۳..... ۵-۱. نتیجه گیری.....

۶۴..... ۵-۲. پیشنهادها.....

### مراجع ۶۵

### واژه نامه ۶۹

## فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۲. نانوذره مغناطیسی چند منظوره با لیگاندهای مختلف [۱۸]..... ۱۴
- شکل ۲-۲. نمایشی از رسانش نانوذرات مغناطیسی از طریق هدفمند سازی فعال که با وجود عروق تراوا تسهیل و تسریع شده است. (A. به درون فرستادن نانوذرات از طریق گیرنده های میانجی و جذب توسط سلول. B. اسیدی شدن در اثر جذب پروتئین که فشار اسمزی و تورم را افزایش می دهد. C. تخریب اجزای غشایی (endosome) که منجر به رهایش عوامل درمانی می شود) [۱۸]..... ۱۷
- شکل ۲-۳. هدفمند سازی فعال و غیر فعال. (راست) نانوذرات به صورت منفعل مایل اند (به دلیل خواص بیوفیزیکی-شیمیایی) از عروق ناحیه التهاب خارج شوند. (چپ) خروج نانوذرات به سمت بافت هدف در حضور لیگاندهای هدفمند (پروتئین ها)؛ موجب بروز انباشت و دریافت زیاد [۱۴]..... ۱۸
- شکل ۲-۴. ساختار اشعه X آلومین سرم انسانی [۳۰]..... ۲۴
- شکل ۲-۵. روش ساخت نانوذرات آلومین از روش همچکانگی به همراه پایدارسازی شیمیایی با گلو تار آلدهید [۳۱]..... ۲۷
- شکل ۲-۶. نمودار فازی (Phase diagram) اتانول-آب-پروتئین..... ۲۸
- شکل ۳-۱. ساختار شیمیایی و سه بعدی داروی ۵-فلوروپوراسیل..... ۳۹
- شکل ۴-۱. منحنی استاندارد داروی ۵-فلوروپوراسیل..... ۴۸
- شکل ۴-۲. نقشه کانتور غلظت نانوذره مغناطیسی آهن اکسید بر حسب pH..... ۵۳
- شکل ۴-۳. نقشه کانتور غلظت داروی ۵-فلوروپوراسیل بر حسب pH..... ۵۴
- شکل ۴-۴. توزیع اندازه و پتانیل زتای نانوذرات آلومین مغناطیسی..... ۵۵
- شکل ۴-۵. تصاویر میکروسکوپ الکترون عبوری TEM از نانوحامل های مغناطیسی حاوی دارو..... ۵۶
- شکل ۴-۶. طیف سنجی تبدیل فوریه مادن قرمز نانو ذرات آلومین، آلومین مغناطیسی، آلومین حاوی دارو، آلومین مغناطیسی حاوی دارو..... ۵۸
- شکل ۴-۷. مغناطیس سنجی با نمونه ارتعاشی نانوذرات آلومین مغناطیسی نانوذرات مغناطیسی آهن اکسید..... ۵۹
- شکل ۴-۸. رخنمای رهایش برون تنی دارو از نانوحامل های آلومین مغناطیسی..... ۶۰
- شکل ۴-۹. توزیع اندازه و پتانسیل زتا نانوذرات آلومین مغناطیسی پس از ۶۰ روز..... ۶۱

## فهرست جدول‌ها

جدول ۱-۲ . نانوذرات تجاری مغناطیسی آهن اکسید [۱۱].....	۱۰
جدول ۲-۲ . ترکیب آمینو اسیدهای آلبومین انسانی.....	۲۵
جدول ۱-۳ . عوامل و سطوح مربوطه.....	۴۲
جدول ۲-۳ . طراحی آزمایش‌ها مطابق روش مرکب میانی.....	۴۴
جدول ۱-۴ . نتایج حاصل از آزمایش‌های روش رویه پاسخ.....	۵۰
جدول ۲-۴ . آنالیز واریانس مدل تخمین زده شده برای بارگذاری نانوذرات مغناطیسی آهن اکسید.....	۵۱
جدول ۳-۴ . آنالیز واریانس مدل تخمین زده شده برای بارگذاری دارو در نانوذرات آلبومین مغناطیسی.....	۵۱
جدول ۴-۴ . شرایط پیش‌بینی شده نقطه بهینه.....	۵۲

فصل اول

مقدمه

در چند دهه‌ی اخیر، گسترش فناوری در زمینه‌های مختلف علوم پزشکی و به خصوص در حوزه‌ی دارورسانی تاثیر به سزایی داشته است. بسیاری از داروهای جدید و مهم با استفاده از زیست‌فناوری تولید شده اند، اما اغلب آن‌ها برای رسیدن به اهداف درمانی مورد نظر در بدن با مشکلات عدیده‌ای روبه‌رو هستند و به دلیل عدم سازگاری زیستی و داشتن ساختار شیمیایی ویژه از قابلیت درمانی کمتری برخوردار اند [۱].

سامانه‌های جدید دارورسانی بر اساس نانوفناوری در رسانش مولکول‌های کوچک، پروتئین‌ها، پپتیدها، اولیگونوکلوئوتیدها و ژن‌ها، مورد توجه بسیاری واقع شده‌اند. از اصلی‌ترین محورهای پژوهش در این زمینه چگونگی غلبه‌ی سامانه‌های دارورسانی بر موانع زیستی موجود در جذب دارو و همچنین هدایت هدفمند دارو است. هدف هر سامانه‌ی دارورسانی بهبود کارایی بخش‌های فعال مولکول است که با به‌کارگیری اصول علمی و درمانی محقق می‌شود. اغلب روش‌های موجود دارورسانی حاصل روش‌های توسعه یافته در طی چند دهه‌ی اخیر هستند. علاوه بر آن، پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌های داروسازی، زیست‌فناوری و زیست‌شناسی مولکولی منجر به کشف و ساخت مولکول‌های دارویی شده که موجب تحول چشم‌گیری در درمان بیماری‌های صعب‌العلاج یا لاعلاج خواهند شد به شرط آن‌که بر موانع و دشواری‌های هدفمند سازی دارو فائق آیند. این بدان معناست که برای استفاده از این دستاوردهای نوین در مبارزه با بیماری‌ها باید به راهبردهای نوین و کارآمد نیز دست یافت. نانوفناوری در تحقق امر دارورسانی هدفمند نقش مهمی را ایفا خواهد نمود [۲، ۳].

نانوپزشکی به رویکردها، نظریه‌ها، دستگاه‌ها و ادوات نانومقیاس و نانوساختارهای ویژه به منظور تشخیص، پیشگیری و یا درمان بیماری‌ها از طریق آشکار سازی، ترمیم و بازسازی بافت‌های زیستی آسیب دیده در سطح مولکولی می‌پردازد. باوجود پیشرفت‌های گسترده در پزشکی متعارف، همچنان این حوزه در شناخت و درمان بسیاری از بیماری‌ها با موانع و محدودیت‌هایی مواجه است. لذا، هدف نانو پزشکی، فراهم آوردن امکانات آسیب شناسی و درمان بیماری‌ها در مقیاس مولکولی و کوچکتر از مولکولی است. به همین دلیل همزمان پیشرفت در حوزه‌ی دارو سازی نیز با هدف طراحی داروها و سامانه‌های دارورسانی هوشمند و هدفمند ادامه دارد. این سامانه‌ها از توانایی بالایی برخوردارند و نیز می‌توانند بافت آسیب دیده را از بافت سالم باز شناخته و در مورد چگونگی انتقال دارو در حد مورد نیاز اجتناب از اثرات سوء جانبی موثر واقع

شوند [۳].

شناسایی به موقع و مبارزه‌ی ریشه‌ای با بیماری‌هایی چون سرطان، محور فعالیت‌های پژوهشی حوزه‌ی نانو پزشکی را تشکیل می‌دهد. از آنجایی که اغلب روندهای زیستی در سرطانی شدن بافت‌ها، در مقیاس نانو صورت می‌گیرند، توانایی دستیابی به ادوات نانومقیاس برای مطالعه‌ی درون سلولی امکان دستیابی به دانش و چشم‌انداز وسیعی را برای این حوزه‌ی درمانی فراهم می‌آورد. به علاوه به گسترش دانش بنیادی نیز کمک می‌کند. از طرف دیگر، امکان شناسایی و تصویر برداری از تومورهای سرطانی کوچک، بسیار کوچک‌تر از حد قابل شناسایی با ادوات سنتی رایج، با تکیه بر پیشرفت‌های نانوپزشکی میسر می‌شوند. با توجه به آنچه پیش‌تر گفته شد، پیش‌بینی می‌شود که طی چند سال آینده، پیشرفت‌های گسترده‌ای در زمینه‌ی آشکارسازی زودهنگام، تصویربرداری مولکولی، ارزیابی موثر بودن درمان، درمان هدفمند و کارآمد و جلوگیری و کنترل سرطان حاصل خواهد شد [۴].

نانوذرات پروتئینی به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد نظیر زیست‌سازگار بودن و تجزیه‌پذیری در بدن، توجه پژوهشگران را برای تولید سامانه‌های دارورسانی به خود جلب کرده است. همچنین استفاده از نانوذرات مغناطیسی مانند آهن اکسید و همراه‌سازی آن‌ها با حامل‌های پروتئینی دارو با کنترل توزیع آن‌ها در بدن و رسانش به موضع مورد نظر از طریق اعمال یک میدان مغناطیسی خارجی از کارآمدترین روش‌های رسانش هدفمند دارو است [۵]. آلبومین سرم خون به دلیل دسترسی، فراوانی، تخلیص آسان، توانایی در برقراری پیوند با گستره‌ی وسیعی از انواع مولکول‌ها و همچنین استفاده از آن به عنوان یک حامل موثر دارو گزینه‌ی مناسبی برای دارو رسانی است. در این پژوهش چگونگی ساخت سامانه‌ی آلبومین مغناطیسی و سپس بهینه‌سازی آن مورد بررسی قرار می‌گیرد.

از آنجایی که اعمال میدان مغناطیسی در فرآیند هدفمند سازی، از خارج بدن صورت می‌گیرد و در شرایطی که هدف در بطن بدن وجود داشته باشد به دلیل وجود فاصله میان منشا میدان مغناطیسی و هدف، بازدهی فرآیند از حد مطلوبی برخوردار نخواهد بود [۶]؛ بنابراین تقویت مغناطیس‌شوندگی نانوذرات از مهمترین چالش‌های دارو رسانی هدفمند به شیوه‌ی مغناطیسی است و رسیدن به بیشترین میزان

مغناطیس شوندگی از ویژگی‌هایی است که باید در این سامانه تقویت شود.

اندازه، ریزساختار و مورفولوژی نانوذرات بر شدت مغناطش پذیری آن‌ها تاثیر چشم‌گیری دارد [۷]. همچنین تعدد و غلظت نانوذرات مغناطیسی بارگذاری شده در زمینه‌ی پلیمری بر مغناطش پذیری سامانه‌ی نهایی اثر به‌سزایی خواهد داشت. از این رو تقویت و بهینه‌سازی این پارامترها منجر به بهبود خواص فیزیکی و مغناطیسی سامانه‌ی نهایی خواهد شد. هدف از انجام این پژوهش ساخت و بهینه‌سازی سامانه‌ی درمانی‌ای است که علاوه بر ابراز خواص زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری، از توانایی هدفمند شدن بالایی برخوردار باشد و سامانه‌ی نهایی با بارگذاری دارو و یا سایر عوامل درمانی با داشتن حد بالایی از هدفمندی در تشخیص و درمان موثر واقع شود. به علاوه، سامانه‌ای با قابلیت حمل مقدار قابل توجهی از عوامل درمانی به منظور کاهش مقدار مورد نیاز<sup>۱</sup> از سامانه‌ی دارورسانی و افزایش کارایی آن مورد توجه واقع شده است. زیرا در درمان‌های طولانی حذف سامانه‌های دارورسانی از بدن نیز اهمیت می‌یابد و در صورتی که میزان دریافتی بدن کمتر باشد مضرات ناشی از حضور آن‌ها در بدن کمتر خواهد بود و همچنین حذف آن‌ها از بدن با دشواری کمتری مواجه خواهد بود [۸].

دستیابی به رهایش کنترل شده‌ی دارو با طراحی و ساخت سامانه‌ی دارورسانی هدفمند مغناطیسی، از دیگر اهداف این پژوهش است. با استفاده از سامانه‌های دارو رسانی نانو ذرات و طراحی دقیق و شناخت چالش‌های آن‌ها می‌توان به پروفیل‌های مطلوب دست یافت. رهایش مناسب و مطلوب باید با نرخ ثابت اتفاق بیفتد و حاصل آن ثابت باقی ماندن غلظت دارو در ناحیه‌ی کارآمد و برای مدت زمان کافی باشد [۹].

---

<sup>1</sup> Dose



فصل دوم

مروری بر  
ادبیات  
موضوع

## ۲-۱. اهمیت نانوذرات مغناطیسی در کاربردهای درمانی

ذرات موجود در سامانه‌های دارو رسانی که توسط مغناطیس و مغناطیس شوندگی هدفمند می‌شوند مانند مگنتیت، با اندازه‌ی قابل کنترل و قابلیت رساندن دارو به همسایگی نقطه‌ی هدف گذاری شده شرایط خوبی را برای دارو رسانی فراهم آورده اند. حامل‌های مغناطیسی برای مصارف زیست پزشکی باید دارای ویژگی‌هایی باشند که عبارتند از: آب‌دوست بودن، زیست سازگاری، غیر سمی بودن و عدم تحریک کنندگی سامانه ایمنی بدن [۲].

در میان مواد مغناطیسی، آهن اکسید به دلیل زیست‌سازگاری و زیست تجزیه‌پذیری بالاتر، اثرات ابرپارامغناطیسی و قابلیت ایجاد وضوح در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. غلظت حامل‌ها در هر مکان مشخص می‌تواند با محاسبه‌ی نرخ سیلان مویرگی و نفوذ پذیری عروقی تنظیم شود. نانوذرات مغناطیسی به منظور تاثیرات درمانی به جریان خون تزریق می‌شوند و سپس تحت تاثیرشیب زیاد میدان مغناطیسی که از بیرون به بدن اعمال می‌شود، از تعلیق خارج شده و دارو را به محل بیماری مورد نظر می‌رسانند. پوشش دادن این ذرات توسط موادی چون پلی‌اتیلن گلیکول و دکستران پراکندگی ذرات در آب را افزایش می‌دهد.

دارو رسانی به یک تومور مغزی که در عمق جمجمه واقع شده است، چالشی برای روش‌های متعارف شیمی‌درمانی به شمار می‌آید. اما نانوذرات مغناطیسی به راحتی با اعمال یک میدان مغناطیسی خارجی می‌توانند در محل تومور تجمع کنند. همچنین با هدفمند کردن حامل‌ها از طریق برچسب‌گذاری مغناطیسی<sup>۱</sup> می‌توان حامل‌ها را در محل تومور جایگزیده کرده و با به حداقل رساندن پرتو دهی به بافت سالم اطراف تومور، از پرتو درمانی در درمان سرطان از آن‌ها بهره جست. شایان یادآوری است که نانو ذرات مغناطیسی

---

<sup>1</sup> Magnetic labelling

در گرما درمانی سرطان‌ها نیز استفاده می‌شود. این نانو ذرات با القای گرما در محل تومور میتوانند بدون آسیب رساندن به بافت سالم موجب مرگ سلول‌های سرطانی شوند [۱۰].

همان طور که گفته شد، دانش و فناوری نانو، توانایی بی‌سابقه‌ای در کنترل و طراحی سطوح بنیادی مواد و ابزار در مقیاس اتمی و مولکولی فراهم آورده است. به‌طور خاص نانوذرات توجه ویژه‌ای در زمینه‌های خواص الکترونیکی، نوری<sup>۱</sup> و مغناطیسی به خود جلب کرده‌اند. ابعاد نانومتری این ذرات آنها را در مهندسی سطوح و نانو ساختارهای عملگر<sup>۲</sup> توانمند ساخته است و این قابلیت نانوذرات، کاربری آنها را در زیست-پزشکی، تصویربرداری مغناطیسی و یا دارورسانی هدفمند تسهیل کرده است [۱۱].

مشکل فعلی دارورسانی آن است که دارو به طور خاص به محل بیماری هدایت نمی‌شود و به بافت بیمار تخصیص پیدا نمی‌کند و بنابراین مقادیر بالای دارویی (dose) باید مورد مصرف قرار گیرد. برای فائق آمدن بر چنین مشکلاتی تلاش‌هایی در به‌کارگیری نانوذرات هدفمند در جریان است.

نانوذرات مغناطیسی متشکل از هسته‌های مغناطیسی آهن اکسید با استفاده از آهنرباها و یا میدان‌های مغناطیسی خارجی می‌توانند هدفمند گردند. این نانوذرات خواص ویژه‌ای چون ابر پارا مغناطش<sup>۳</sup>، برگشت-ناپذیری میدانی بالا<sup>۴</sup> میدان اشباع بالا<sup>۵</sup> از خود نشان می‌دهند. بر اساس چنین ویژگی‌هایی نانوذرات با حذف میدان مغناطیسی، خاصیت مغناطیسی خود را از دست می‌دهند. در اواخر دهه هفتاد میلادی نانوذرات و میکروذرات مغناطیسی متنوعی برای دارورسانی هدفمند درون‌تنی<sup>۶</sup> مورد آزمایش واقع شدند. بهینه این

---

<sup>1</sup> Optical

<sup>2</sup> Functional nanostructures

<sup>3</sup> Superparamagnetism

<sup>4</sup> High field irreversibility

<sup>5</sup> High saturation field

<sup>6</sup> In vivo

حامل‌ها با هدف (۱) کاهش میزان پراکندگی داروهای سمی و به تبع آن کاهش عوارض جانبی وابسته، (۲) کاهش مقدار مصرفی مورد نیاز<sup>۱</sup> از طریق هدفمند کردن موضعی و کارآمد دارو انجام شد. نانوذرات مغناطیسی آهن اکسید معمولاً دو ترکیببندی عمده‌ی ساختاری دارند: (۱) یک هسته مغناطیسی (معمولاً از مگنتیت<sup>۲</sup> (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)، مگهمیت<sup>۳</sup> (γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) و یا هماتیت<sup>۴</sup> (α-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)) که توسط یک پلیمر زیست‌سازگار پوشش داده می‌شوند. (۲) پلیمر زیست‌سازگار متخلخل که نانوذرات مغناطیسی آهن اکسید درون تخلخل‌ها رسوب داده می‌شود. پوشش‌ها، ذره‌ی مغناطیسی را از محیط اطراف جدا و محافظت می‌کنند. همچنین می‌توانند از طریق اتصال گروه‌های کربوکسیل<sup>۵</sup>، بیوتین<sup>۶</sup>، اوبیدین<sup>۷</sup>، کربودی‌ایمید<sup>۸</sup> و سایر مولکول‌ها به منظور بالا بردن بازدهی هدفمندسازی عامل دار شوند. سپس این مولکول‌ها به عنوان نقاط اتصال برای جفت شدن با عوامل دارویی، یا پادتن‌ها به حامل‌ها عمل می‌کنند [۱۲].

نانوذرات مغناطیسی آهن اکسید زیست‌سازگار مثل مگنتیت به طور گسترده‌ای در کاربردهای درون‌تنی زیست‌پزشکی از قبیل تصویربرداری رزونانس مغناطیسی و برای بالا بردن رهایش عوامل درمانی برای یک بافت خاص، گرما درمانی<sup>۹</sup> و پرتو درمانی<sup>۱۰</sup> استفاده شده‌اند. حذف شدن آهسته‌تر نانوذرات مغناطیسی آهن

---

<sup>1</sup> Required dosage

<sup>2</sup> Magnetite

<sup>3</sup> Maghemaite

<sup>4</sup> Hematite

<sup>5</sup> Carboxyl groups

<sup>6</sup> Biotin

<sup>7</sup> Evidin

<sup>8</sup> Carbodiimide

<sup>9</sup> Hyperthermia

<sup>10</sup> Radiotherapy