بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده مهندسی شیمی

بسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

آقای **حسن کوچك زاده** رساله ۲۲ واحدی خود را با عنوان **تهیه و ارزیابی برون تنی یک سامانه دارورسانی هدفمند حاوی داروی تاموکسیفن بر پایه نانوذرات آلبومین متصل به پادتن تک دودمانی** در تاریخ ۱۳۹۲/۴/۱۱ ارائه کردند.

اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده، پذیرش آنرا برای اخذ درجه دکتری بیوتکنولوژی پیشنهاد می کنند.

عضو هیات داوران	نام و نام خانوادگی	رتبه علمی	امضا
استاد راهنما	دکتر سید عباس شجاع السادات	استاد	
استاد مشاور	دکتر محمد علی عقابیان	دانشیار	
استاد مشاور	دکتر مسعود سلیمانی	دانشیار	
استاد ناظر	دکتر ابراهیم واشقانی فراهانی	استاد	
استاد ناظر	دکتر سمیره هاشمی نجف آبادی	استادیار	
استاد ناظر	دکتر فاطمه اطیابی	استاد	
استاد ناظر	دکتر حمید موبدی	استادیار	
مدیر گروه (یا نماینده گروه تخصصی)	دکتر سمیره هاشمی نجف آبادی	استادیار	
استاد ناظر راهنما دوم	دکتر فاضل شکری	استاد	

این نسخه به عنوان نسخه نهایی پایان نامه/رساله مورد تائید اعضاء استاد راهنما

آیین‌نامه 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 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 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 پایان نامه 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 رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب، نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج 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 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 ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب حسن کوچک زاده دانشجوی رشته مهندسی شیمی-بیوتکنولوژی ورودی سال تحصیلی ۱۳۸۸ مقطع دکتری 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 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»

امضا: .....

تاریخ: ۹۲/۴/۲۴

آیین نامه چاپ 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 می‌شوند:

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

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

«کتاب حاضر، حاصل رساله دکتری نگارنده در رشته مهندسی شیمی-بیوتکنولوژی است که در سال ۱۳۹۲ در دانشکده مهندسی شیمی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی جناب آقای دکتر سید عباس شجاع الساداتی و جناب آقای دکتر فاضل شکری، مشاوره جناب آقای دکتر مسعود سلیمانی و جناب آقای دکتر محمد علی عقابیان از آن دفاع شده است.»

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه‌های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت‌چاپ) را به «دفتر نشر آثارعلمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می‌تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر درمعرض فروش قرار دهد.

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

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می‌تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می‌دهد 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 حسن کوچک زاده دانشجوی رشته مهندسی شیمی-بیوتکنولوژی مقطع دکتری تعهد فوق وضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: حسن کوچک زاده

تاریخ و امضا: ۹۲/۴/۲۵

دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده مهندسی شیمی
گروه بیوتکنولوژی

رساله برای دریافت درجه دکتری
مهندسی شیمی-بیوتکنولوژی

تهیه و ارزیابی برون تنی یک سامانه دارورسانی هدفمند حاوی داروی تاموکسیفن بر پایه نانوذرات آلبومینی متصل به پادتن تک دودمانی

حسن کوچک زاده

استادان راهنما
دکتر سید عباس شجاع الساداتی
دکتر فاضل شکری

استادان مشاور
دکتر مسعود سلیمانی
دکتر محمد علی عقابیان

تیر ۱۳۹۲

تقدیم به

شهدا و تمامی تلاشگران اعتلای علمی

ایران اسلامی

تشکر و قدردانی

پروردگار یکتا را به واسطه تمام داده ها و نداده هایش شکرگزارم. از هدایت ها و حمایت های بی دریغ استادان فرزانه ام آقایان دکتر سید عباس شجاع الساداتی و دکتر فاضل شکری و از مشورت های ارزشمند آقایان دکتر مسعود سلیمانی و دکتر محمد علی عقابیان ، کمال تشکر و قدردانی را دارم. از صبوری و همراهی همسر عزیزم در طی انجام این پژوهش صمیمانه سپاسگزاری می کنم. همچنین از کلیه دوستانی که مرا در انجام این پژوهش یاری فرمودند تشکر می کنم.

چکیده

سامانه های دارورسانی بر پایه نانوذرات آلبومینی به دلیل برخی ویژگی هایشان نظیر زیست سازگاری، تجزیه پذیری در بدن و امکان اصلاح سطح در راستای رسانش هدفمند عوامل درمانی، به صورت گسترده ای در حال تحقیق و توسعه هستند. در این پژوهش، نانوذرات آلبومین سرم انسانی حاوی داروی تاموکسیفن و متصل به پادتن تک دودمانی 1F2 (ضد گیرنده HER2) تولید، مشخصه یابی و مورد بررسی برون و درون تنی قرار گرفت. برای تولید نانوذرات آلبومین حاوی دارو از یک روش نامحلول سازی اصلاح شده شامل اعمال فراآوادهی بر روی محلول آبی آلبومین حاوی تکه های دارو پیش از اضافه نمودن اتانول استفاده شد. میزان بارگذاری و انباشتگی دارو در نانوذرات با به کارگیری روش رویه پاسخ و با طراحی مرکب میانی آزمایش ها، بهینه سازی شد. تحت شرایط بهینه ی ۱/۶ میلی گرم بر میلی لیتر غلظت دارو، pH ۷/۸ و زمان تماس ۵ ساعت برای دارو و آلبومین، بالاترین مقدار بارگذاری دارو، ۶/۶۵ ٪ و بازدهی انباشتگی دارو، ۷۴٪ به دست آمد. سپس، پادتن تک دودمانی 1F2 از طریق یک پیوند دهنده پلی اتیلن گلیکول دو عاملی، به سطح نانوذرات متصل شد. نتایج الایزا نشان داد بالاترین میزان اتصال پادتن به نانوذرات برابر ۴±۲۳٪، هنگام به کارگیری ۱۰۰ برابر غلظت مولی پادتن از معرف تراث برای تیوله نمودن پادتن و افزودن ۱۰ میکروگرم از پادتن تیوله شده به یک میلی گرم از نانوذرات پگیله شده به دست می آید. تجزیه و تحلیل فلوسیتومتری نشان داد میزان جذب نانوذرات متصل به پادتن 1F2، تولید شده تحت شرایط بهینه، بر روی سلول های HER2 مثبت BT474، بالا و بر روی سلول های HER2 منفی MCF7، پایین است. نانوذرات آلبومین سرم انسانی حاوی داروی تاموکسیفن و متصل به پادتن 1F2، دارای میانگین اندازه ۲۰۸ نانومتر، پتانسیل زتای ۱۴ mV- و PDI برابر ۰/۱۳ بوده و از نظر شکل به صورت کروی هستند. رفتار رهایش دارو از نانوذرات اصلاح شده با پگ و پادتن ، بیانگر رهایش آهسته تر و با کنترل بیشتر در مقایسه با نانوذرات اصلاح نشده بود. بررسی پایداری کوتاه مدت طی ۹۶ ساعت، بیانگر حفظ خواص فیزیکی-شیمیایی نانوذرات و فعالیت زیستی 1F2 در دمای ۴ درجه سلسیوس است. همچنین خواص

سامانه تولید شده پس از ۳ ماه نگهدری پودر آن در دمای محیط تغییری نکرد. بررسی کارایی سامانه تولید شده در از بین بردن سلول های BT474 در محیط برون تنی با روش ارزیابی سلولی XTT، بیانگر سمیت بالاتر آن در مقایسه با دیگر سامانه ها شامل داروی آزاد، نانوذرات متصل به پادتن و بدون دارو و نانوذرات حاوی دارو و بدون اتصال به پادتن بود. همچنین، سامانه تولیدی تقریباً هیچگونه سمیتی بر روی سلول های MCF7 نشان نداد. نتایج اولیه از بررسی های درون تنی بر روی موش های نود بالب سی، نشان دهنده ثابت ماندن حجم تومور حیوانات دریافت کننده 1F2 است. نتایج مقدماتی بررسی های درون تنی این سامانه برای به کارگیری بالینی آن در درمان سرطان گسترش یافته سینه بسیار امیدبخش است.

کلمات کلیدی

دارورسانی هدفمند، نانوذرات آلبومین سرم انسانی، پادتن تک دودمانی 1F2، تاموکسیفن، روش رویه پاسخ، الایزا، فلوسیتومتری، ارزیابی سلولی XTT، بررسی درون تنی

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه	
۱-۱- مقدمه	۱
۱-۲- تعریف مسئله	۳
۱-۲-۱- گیرنده عامل رشد اپیدرمال انسانی	۴
۱-۲-۲- داروی تاموکسیفن	۶
۱-۳- هدف از پژوهش	۸
۱-۴- ترتیب نگارش رساله	۹
فصل دوم: مروری بر پژوهش های پیشین	
۲-۱- انواع آلبومین	۱۰
۲-۱-۱- اوآلبومین	۱۰
۲-۱-۲- آلبومین سرم گاوی	۱۰
۲-۱-۳- آلبومین سرم انسانی	۱۰
۲-۲- نانوذرات آلبومین	۱۱
۲-۳- روش های تولید نانوذرات آلبومینی	۱۲
۲-۳-۱- نامحلول سازی	۱۲
۲-۳-۲- نامیزه سازی	۱۴
۲-۳-۳- ژل سازی حرارتی	۱۵

۲-۳-۴- خشک سازی پاششی ۱۵
۲-۳-۵- فناوری نب ۱۶
۲-۳-۶- خودآرایی ۱۷
۲-۴- بارگذاری دارو ۱۹
۲-۵- تجمع نانوذرات آلبومین سرم انسانی در محیط تومور ۲۰
۲-۶- اصلاح سطح نانوذرات آلبومینی ۲۱
۲-۶-۱- مواد فعال سطح ۲۲
۲-۶-۲- بسپارهای کاتیونی ۲۲
۲-۶-۳- بسپارهای حساس به دما ۲۳
۲-۶-۴- پلی اتیلن گلیکول ۲۴
۲-۶-۵- فولیک اسید ۲۵
۲-۶-۶- پپتیدها ۲۶
۲-۶-۷- آپولیپوپروتئین ۲۷
۲-۶-۸- ترنسفرین ۲۷
۲-۶-۹- پادتن های تک دودمانی ۲۸

فصل سوم: مواد و روش ها

۳-۱- مواد و تجهیزات ۳۰
۳-۱-۱- مواد شیمیایی و زیستی مصرفی ۳۰
۳-۱-۲- تجهیزات ۳۲
۳-۲- روش ها ۳۴

۳-۲-۱- تولید نانوذرات آلبومینی حاوی دارو ۳۵
۳-۲-۲- بهینه سازی میزان انباشتگی و بارگذاری تاموکسیفن ۳۹
۳-۲-۳- واکاوی دارو با روش HPLC ۴۲
۳-۲-۴- اندازه گیری تعداد گروه های آمین سطحی ۴۲
۳-۲-۵- پگیله نمودن گروه های آمین آزاد سطحی ۴۳
۳-۲-۶- تیوله نمودن پادتن ۴۴
۳-۲-۷- اندازه گیری تعداد گروه سولفور ایجاد شده ۴۶
۳-۲-۸- اتصال پادتن به نانوذرات ۴۶
۳-۲-۹- سنجش پادتن متصل شده به نانوذرات با روش الایزا ۴۷
۳-۲-۱۰- بررسی قدرت اتصال نانوذرات متصل به پادتن به سلول های سرطانی HER2 مثبت با روش فلوسیتومتری ۴۸
۳-۲-۱۱- مشخصه یابی سامانه تولید شده ۴۹
۳-۲-۱۲- بررسی رهایش دارو در محیط برون تنی ۵۰
۳-۲-۱۳- بررسی پایداری سامانه تولید شده ۵۰
۳-۲-۱۴- بررسی سمیت سامانه تولید شده در محیط برون تنی با استفاده از روش XTT ۵۱
۳-۲-۱۵- بررسی کارایی سامانه تولید شده در محیط درون تنی ۵۳

فصل چهارم: نتایج و بحث

۴-۱- بهینه سازی تولید نانوذرات حاوی دارو ۵۷
۴-۲- پگیله نمودن نانوذرات آلبومینی ۶۸
۴-۳- اتصال پادتن به نانوذرات در شرایط بهینه ۶۹

۴-۴- مشخصات سامانه تولید شده ۷۴
۴-۵- بررسی رهایش دارو ۷۶
۴-۶- بررسی پایداری سامانه تولید شده ۸۰
۴-۷- سمیت سامانه تولید شده در محیط برون تنی ۸۴
۴-۸- کارایی سامانه تولید شده در محیط درون تنی ۸۹

فصل پنجم: نتیجه گیری و پیشنهادها

۵-۱- نتیجه گیری ۹۲
۵-۲- سهم پژوهش در تولید علم ۹۳
۵-۳- پیشنهادها ۹۴

مراجع ۹۵

واژه نامه فارسی-انگلیسی ۱۰۶

واژه نامه انگلیسی-فارسی ۱۱۴

فهرست جدول ها

جدول ۳-۱ عوامل مؤثر در میزان بازدهی انباشتگی و بارگذاری دارو در نانوذرات به همراه سطح های مورد آزمایش آنها ۴۰

جدول ۳-۲ طراحی آزمایش ها توسط نرم افزار دیزاین اکسپرت مطابق روش رویه پاسخ-مرکب میانی ۴۱

جدول ۴-۱ مقادیر واقعی برای درصد بارگذاری و بازدهی انباشتگی دارو از آزمایش های انجام شده تحت شرایط مشخص ۵۸

جدول ۴-۲ واکاوی واریانس مدل تخمین زده شده برای درصد بازدهی انباشتگی دارو ۵۹

جدول ۴-۳ ضریب هر عبارت در مدل ارائه شده توسط نرم افزار برای درصد بازدهی انباشتگی دارو ۶۰

جدول ۴-۴ تجریه و تحلیل واریانس مدل تخمین زده شده برای درصد بارگذاری دارو ۶۱

جدول ۴-۵ ضریب هر عبارت در مدل ارائه شده برای درصد بارگذاری ۶۳

جدول ۴-۶ مشخصات فیزیکی-شیمیایی نانوذرات تولید شده در حالت های مختلف (mean ± SD ،n = ۵) ۷۵

فهرست شکل ها

شکل ۱-۱ نتایج جستجو با ترکیبی از دو کلید واژه "نانوذرات آلبومینی" و "دارورسانی" ۳

شکل ۱-۲ ساختار شیمیایی تاموکسیفن ۶

شکل ۲-۱ تولید نانوذرات آلبومینی با استفاده از روش نامحلول سازی به صورت شماتیکی ۱۳

شکل ۳-۱ تصویر شماتیکی از اتصال پادتن تک دودمانی 1F2 به نانوذرات آلبومین سرم انسانی حاوی دارو و تولید یک سامانه دارورسانی هدفمند ۳۵

شکل۳-۲ مراحل تولید نانوذرات آلبومین حاوی داروی تاموکسیفن با استفاده از یک روش نامحلول سازی اصلاح شده ۳۸

شکل ۳-۳ نمایی از تزریق سامانه ها در رگ دم موش نود بالب سی ۵۵

شکل ۳-۴ اندازه گیری حجم تومور موش ها با استفاده از کولیس ۵۵

شکل ۳-۵ اندازه گیری وزن موش ها با استفاده از ترازو ۵۶

شکل ۴-۱ نمونه ای از منحنی استاندارد تهیه شده برای تاموکسیفن با استفاده از غلظت های مختلف (۱۰۰-۱ میکروگرم بر میلی لیتر) برای واکاوی مقدار دارو در نانوذرات ۵۷

شکل ۴-۲ همبستگی بین مقدار واقعی و پیش بینی شده بازدهی انباشتگی دارو در نانوذرات ۶۰

شکل ۴-۳ همبستگی بین مقدار واقعی و پیش بینی شده برای بارگذاری دارو در نانوذرات ۶۳

شکل ۴-۴ اثر متقابل pH و غلظت دارو بر روی مقدار بارگذاری دارو ۶۴

شکل ۴-۵ مشخصات فیزیکی-شیمیایی نانوذرات حاوی داروی تولید شده در هر آزمایش ۶۷

شکل ۴-۶ نمونه ای از منحنی استاندارد تهیه شده با استفاده از محلول TNBS در غلظت های مختلف برای اندازه گیری تعداد گروه های آمین آزاد سطح نانوذرات آلبومینی ۶۹

شکل ۴-۷ نمونه ای از منحنی استاندارد تهیه شده با به کارگیری غلظت های مختلف از پادتن تک دودمانی 1F2 (۱۰۰-۱ نانوگرم بر میلی لیتر) و برنامه اکسل ELISA-Logit ۷۰

شکل ۴-۸ بازدهی تیوله نمودن پادتن تک دودمانی ضد HER2 ۷۱

شکل ۴-۹ مقایسه بازدهی اتصال 1F2 به نانوذرات با استفاده از مقادیر مختلف از پادتن تیوله شده (mean ± SD ،n = ۳) ۷۳

شکل ۴-۱۰ نتایج فلوسیتومتری سلول های توموری پس از تماس با نانوذرات متصل به پادتن تهیه شده تحت شرایط بهینه ۷۴

شکل ۴-۱۱ تصویر SEM نانوذرات آلبومین سرم انسانی متصل به 1F2 با بزرگنمایی ۳۰۰۰۰ ۷۶

شکل ۴-۱۲ رفتار رهایش تجمعی تاموکسیفن در محیط برون تنی (PBS، pH ۷/۴) ۷۷

شکل ۴-۱۳ نمودار مدل سازی رهایش دارو در دو دمای الف) ۳۷ درجه سلسیوس و ب) ۴ درجه سلسیوس برای تعیین n و k و مشخص نمودن سازوکار رهایش تاموکسیفن از نانوذرات آلبومینی متصل به پادتن ۷۹

شکل ۴-۱۴ نتایج پایداری خواص فیزیکی- شیمیایی و فعالیت زیستی سامانه نانوذرات حاوی تاموکسیفن و متصل 1F2 در دوره زمانی کوتاه مدت ۸۱

شکل ۴-۱۵ نتایج پایداری خواص فیزیکی- شیمیایی و فعالیت زیستی سامانه نانوذرات حاوی تاموکسیفن و متصل به 1F2 در دوره زمانی بلند مدت ۸۳

شکل ۴-۱۶ سمیت سامانه های بدون دارو بر روی سلول های BT474 ۸۴

شکل ۴-۱۷ میزان حیات سلول های HER2 مثبت BT474 در مواجهه با سامانه های مختلف ۸۵

شکل ۴-۱۸ میزان حیات سلول های BT474 قرار گرفته در معرض
داروی آزاد تاموکسیفن و نانوذرات حاوی دارو و متصل به 1F2 ۸۷

شکل ۴-۱۹ میزان حیات سلول های MCF7 قرار گرفته در معرض داروی آزاد تاموکسیفن ۸۸

شکل ۴-۲۰ میزان حیات سلول های MCF7 قرار گرفته در معرض
داروی آزاد تاموکسیفن و نانوذرات حاوی دارو و متصل به پادتن 1F2 ۸۸

شکل ۴-۲۱ نمایی از تومور ایجاد شده بر روی موش های نود بالب سی با استفاده از رده سلولی BT474 ۹۱

فصل اول

مقدمه

۱-۱- مقدمه

امروزه سامانه های نانو اندازه[1] به طور گسترده ای برای رسانش دارو در پژوهش های داروسازی در حال تحقیق و توسعه هستند. از دلایل به کارگیری نانو حامل های دارویی[2] می توان به: محافظت دارو از تخریب، افزایش غلظت جزء فعال دارو[3] در محل هدف با تسهیل نفوذ آن به بافت آسیب دیده، اصلاح توزیع دارو در بافت ها و رفتار فارماکوسینتیکی[4] و یا به عبارت دیگر نفوذ دارو به درون سلول هدف و توزیع مناسب آن اشاره نمود. علاوه بر این، با بهبود خواص سطح، ترکیب و ساختار نانو حامل ها می توان به الگوی مناسبی از رهایش و توزیع دارو دست یافت [۳-۱]. از جمله حامل های نانو اندازه می توان به لیپوزوم ها[5]، نانوذرات بسپاری[6]، نانوذرات چربی- جامد[7]، نانوذرات سرامیکی[8]، نانوذرات مغناطیسی[9]، مایسل های بسپاری[10]، اتصال های دارو- بسپار[11]، نانولوله ها[12]، نانوسیم ها[13] و درخت سان ها[14] اشاره نمود [۴، ۵]. نانوذرات بسپاری می توانند بر پایه بسپارهای طبیعی مانند پلی ساکاریدها [۶، ۷] و پروتئین ها [۸، ۹] و یا بر پایه بسپارهای سنتزی [۱۰، ۱۱] ساخته شوند. نانوذرات ساخته شده از بسپارهای آب دوست طبیعی کارایی بالاتری را از نظر میزان بارگذاری دارو، زیست سازگاری و حذف از بدن به وسیله سامانه بیگانه خوار تک هسته ای[15] پس از فرآیند مرگ آماد سازی[16] در مقایسه با نانوذرات تهیه شده بر پایه بسپارهای سنتزی از خود نشان می دهند [۶]. از جمله بسپارهای طبیعی که برای ساخت نانوذرات مورد استفاده قرار می گیرند، پروتئین ها هستند. نانوذرات پروتئینی به دلیل مزایای

[1] Nanoparticulate Systems
[2] Drug Nanocarriers
[3] Active Pharmaceutical Ingredient (API)
[4] Pharmacokinetic Behavior
[5] Liposomes
[6] Polymeric Nanoparticles
[7] Solid-lipid Nanoparticles
[8] Ceramic Nanoparticle
[9] Magnetic Nanoparticle
[10] Polymeric Micells
[11] Polymer-drug Conjugates
[12] Nanotubes
[13] Nanowires
[14] Dendrimers
[15] Reticuloendothelial System (RES)
[16] Opsonization

آنها مانند پایداری بالا در طی نگه داری و استفاده درون تنی[۱]، عدم ایجاد حساسیت[۲]، غیر سمی بودن[۳] و امکان تولید آسان، تکرار پذیر و در مقیاس بالا مورد توجه ویژه ای قرار گرفته اند [۱۶-۱۲]. سامانه ها بر پایه پروتئین هایی شامل ژلاتین[۴]، کلاژن[۵]، کازئین[۶]، آلبومین[۷] و پروتئین آب پنیر[۸] برای رسانش داروها [۲۱-۱۷]، اسیدهای نوکلئیک [۲۲، ۲۳]، ریز مغذی ها[۹]، پپتیدهای فعال زیستی[۱۰] و ارگانیسم های پروبیوتیک[۱۱] مورد مطالعه قرار گرفته اند [۱۴-۱۲].

آلبومین یک حامل ماکرومولکولی محلول در آب است که زیست تخریب پذیر[۱۲] و غیر سمی بوده، ایجاد حساسیت ایمنی در بدن نکرده و فرآیند خالص سازی آسان است که می تواند به عنوان یک پایه بسپاری ایده آل برای تولید نانوذرات مورد استفاده قرار گیرد [۲۴، ۲۵]. از آنجایی که به دلیل وجود مکان های مختلف اتصال موجود بر روی مولکول آلبومین، مقدار زیادی از دارو می تواند در آنها بارگذاری شود، لذا سامانه های نانویی بر پایه آلبومین، سازوکار مناسب و جذابی را برای رسانش انواع مختلف داروها پیشنهاد می دهند [۲۶]. با یک جستجوی ساده در مقالات و گزارش های منتشر شده، با ترکیبی از دو کلیدواژه «نانوذرات آلبومین» و «دارورسانی» از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۲، می توان دریافت که تعداد مقالات منتشر شده در این زمینه به طور پیوسته افزایش یافته است. همچنین، بین سال های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۲، میزان ارجاع به این مقالات[۱۳] بیش از ۹ برابر افزایش یافته است (از ۵۰۰ به بیش از ۴۵۰۰ ارجاع) که در شکل ۱-۱ نشان داده شده است [۲۷]. آلبومین

[1] *In vivo*
[2] Non-antigenic
[3] Non-toxic
[4] Gelatin
[5] Collagen
[6] Casein
[7] Albumin
[8] Whey Protein
[9] Nutrients
[10] Bioactive Peptides
[11] Probiotic Organisms
[12] Biodegradable
[13] Citation