

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شیراز

دانشکده مهندسی و علم مواد - گروه الکتروسرامیک

پایان نامه کارشناسی ارشد

در رشته مهندسی و علم مواد - گرایش الکتروسرامیک

سنتز نانو ذرات فریت منگنز سوپرپارامغناطیس پوشش داده شده با پلی اتیلن گلیکول، کیتوزان پگیله شده و اصلاح شده با پالمیتیک اسید بعنوان حامل داروهای ضد سرطان

نگارش :

مهدخت فهام

استاد راهنما :

دکتر هومان شکراللهی

استاد مشاور :

دکتر غلام حسین یوسفی

آبان ۱۳۹۲

## بسمه تعالی

سنتز نانو ذرات فریت منگنز سوپرپارامغناطیس پوشش داده شده با پلی اتیلن گلیکول، کیتوزان پگیله شده و اصلاح شده با پالمیتیک اسید بعنوان حامل داروهای ضد سرطان

پایان نامه ارائه شده به عنوان بخشی از فعالیت‌های تحصیلی

نگارش: مهدخت فهام

برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

گروه الکتروسرامیک، دانشکده مهندسی و علم مواد

دانشگاه صنعتی شیراز

ارزیابی پایان‌نامه توسط هیئت داوران با درجه عالی

.....دکتر هومان شکراللهی استادیار مهندسی و علم مواد (استاد راهنما)

.....دکتر غلام حسین یوسفی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز (استاد مشاور)

.....دکتر رضا خلیفه، استادیار شیمی آلی (استاد داور)

مدیر امور آموزشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه:

حق چاپ محفوظ و مخصوص به دانشگاه صنعتی شیراز است.

## تأییدیه‌ی صحت و اصالت نتایج

اینجانب مهندس فهد دانشجوی رشته مهندسی مواد-الکتروسرامیک مقطع تحصیلی کارشناسی ارشد به شماره دانشجویی ۹۰۱۶۴۰۰۳ تأیید می‌نماید کلیه نتایج این پایان‌نامه/رساله، بدون هیچگونه دخل و تصرف، حاصل مستقیم پژوهش صورت گرفته توسط اینجانب است. در مورد اقتباس مستقیم و غیر مستقیم از سایر آثار علمی، اعم از کتاب، مقاله، پایان‌نامه با رعایت امانت و اخلاق علمی، مشخصات کامل منبع مذکور درج شده است.

در صورت اثبات خلاف مندرجات فوق، به تشخیص مقامات ذیصلاح دانشگاه صنعتی شیراز، مطابق قوانین و مقررات مربوط و آئین‌نامه‌های آموزشی، پژوهشی و انضباطی عمل خواهد شد و اینجانب حق هرگونه اعتراض و تجدیدنظر را، نسبت به رأی صادره، از خود ساقط می‌کند. همچنین، هرگونه مسئولیت ناشی از تخلف نسبت به صحت و اصالت نتایج مندرج در پایان‌نامه/رساله در برابر اشخاص ذی‌نفع (اعم از حقیقی و حقوقی) و مراجع ذیصلاح (اعم از اداری و قضایی) متوجه اینجانب خواهد بود و دانشگاه صنعتی شیراز هیچ‌گونه مسئولیتی در این زمینه نخواهند داشت.

تبصره ۱- کلیه حقوق مادی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شیراز است.

تبصره ۲- اینجانب تعهد می‌نماید بدون اخذ مجوز از دانشگاه صنعتی شیراز دستاوردهای این پایان‌نامه/رساله را منتشر نکند و یا در اختیار دیگران قرار ندهد.

نام و نام خانوادگی دانشجو:

تاریخ و امضاء

## مجوز بهره‌برداری از پایان‌نامه

کلیه حقوق مادی و معنوی مترتب بر نتایج پایان‌نامه متعلق به دانشگاه و انتشار نتایج نیز تابع مقرارت دانشگاهی است و با موافقت استاد راهنما به شرح زیر، بلامانع است:

- بهره‌برداری از این پایان‌نامه/ رساله برای همگان بلامانع است.
- بهره‌برداری از این پایان‌نامه/ رساله با اخذ مجوز از استاد راهنما، بلامانع است.
- بهره‌برداری از این پایان‌نامه/ رساله تا تاریخ ..... ممنوع است.

نام استاد یا اساتید راهنما:

تاریخ:

امضا:

تقدیم

تقدیم به پدر و مادر نازنینم، به گلہائی کہ ہمہ زحمت من بردوش آن ہاست و ہمہ رحمت آن ہادیہ بہ من، باغبان گلستان

اندیشہ ام، بہ آن ہا کہ معلم صد ہا چو منی بودہ و در ہنگامہ ناملایات روزگار با خود زمزمہ می کنند:

تو با خدای خود انداز کار و دل خوش دار

کہ رحم اگر نکند مدعی خدا بکند

بمشکر

از استادان گرامیم جناب آقای دکتر شکراللهی و جناب آقای دکتر یوسفی، چرا که بدون راهنمایی های ایشان تأمین این پایان نامه بسیار مشکل می نمود.

هم چنین بامشکر ویژه از سرکار خانم دکتر سحر عباسی به دلیل یاری ها و راهنمایی های بی چشمداشت ایشان که بسیاری از سختی ها را بر ایام آسانتر نمودند.

## چکیده

سنتز نانو ذرات فریت منگنز سوپرپارامغناطیس پوشش داده شده با پلی اتیلن گلیکول، کیتوزان پیگیده شده و اصلاح شده با پالمیتیک اسید بعنوان حامل داروهای ضد سرطان

### نگارش:

### مهدخت فهام

نانو ذرات مغناطیسی در زیست- پزشکی به ویژه در زمینه دارورسانی به دلیل ویژگی‌های منحصر به فردشان قابل توجه بوده به آن جهت که خواص مغناطیسی آن‌ها بسیاری از کارها از جمله هدف یابی را تسهیل می‌کند. در این پژوهش نانوذراتی با فرمول کلی  $Fe_xMn_{1-x}Fe_2O_4$  به روش هم‌رسوبی سنتز شده‌اند. در ابتدا تأثیر افزایش یون  $Fe^{2+}$  تا حذف کامل آن در سیستم و رسیدن به فریت منگنز مورد بررسی و دو پوشش پلی اتیلن گلیکول و کوپلیمر کیتوزان آمفی فیل با سه نسبت ۱:۱، ۱:۵، ۱:۲۵ (وزنی پلیمر: نانوذره) بعنوان پوسته پلیمری در سیستم ذکر شده مورد مطالعه قرار گرفتند. پس از اطمینان از حصول خصوصیات مورد نظر، داروی متوترکسات روی سطح نانوذرات بارگیری شد. ترکیب، اندازه، ساختار و خواص مغناطیسی نانوذرات بوسیله روش‌های، آنالیزور اندازه ذره، طیف سنجی مادون قرمز، پراش اشعه ایکس و مغناطش سنج نمونه لغزشی اندازه‌گیری و گزارش شد. مشخص گردید که نانوذره مغناطیسی با ترکیب  $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$  با مغناطش اشباع  $55/84$  emu/g بهترین نمونه جهت سیستم مورد بررسی می‌باشد. همچنین نانوذرات پوشش داده شده با پلی اتیلن گلیکول و کوپلیمر کیتوزان آمفی فیل با نسبت ۱:۱ دارای بالاترین میزان احتباس دارو در گروه خود، و در کل نانوذرات پوشش داده شده با کوپلیمر کیتوزان آمفی فیل دارای بالاترین میزان احتباس می‌باشند (۹۲/۴٪). نانوذرات مذکور (با مغناطش اشباع  $19/76$  emu/g تحت شرایط مشخص جهت بررسی میزان آزادسازی دارو درون دستگاه انکیباتور با دمای  $40^\circ C$  (در دو  $7/4$ ،  $5/4$  pH = قرار گرفت و نمودار درصد آزادسازی بر حسب زمان تا  $72$  h رسم گردید. مشاهده گردید که میزان رهایش دارو در  $pH = 7/4$  تنها ۶٪ بوده و در  $pH = 5/4$ ، ۲۵٪ می‌باشد.



## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه.....	۱
مقدمه.....	۲
فصل دوم: مروری بر تحقیقات انجام شده.....	۴
۱-۲- سرطان.....	۵
۲-۲- نانو فناوری و درمان سرطان.....	۶
۳-۲- درمان سرطان با استفاده از دارورسانی هدفمند.....	۷
۱-۳-۲- نانو ذرات در دارورسانی هدفمند.....	۸
۱-۳-۲-۱- نانو ذرات معدنی.....	۹
۲-۳-۲-۱- نانو ذرات پلیمری.....	۱۰
۳-۳-۲-۱- نانو کره‌ها و نانوکپسول‌ها.....	۱۰
۴-۳-۲-۱- نانو تیوب‌ها.....	۱۰
۵-۳-۲-۱- درختسان‌ها (دندریمرها).....	۱۱
۶-۳-۲-۱- نانوکریستال‌ها.....	۱۱
۷-۳-۲-۱- کوآنتوم دات‌ها.....	۱۱
۸-۳-۲-۱- نانوذرات طلا.....	۱۲
۹-۳-۲-۱- نانوذرات آلبومین.....	۱۲
۱۰-۳-۲-۱- نانوذرات مغناطیسی.....	۱۳
۱۱-۳-۲-۱- اسفنج‌های مغناطیسی.....	۱۳
۴-۲- مکانیزم دارورسانی هدفمند.....	۱۴
۱-۴-۲- هدف‌گیری غیرفعال.....	۱۴
۱-۴-۲-۱- هدف‌گیری غیرفعال با استفاده از شبکه مویرگی نشسته پذیر تومور.....	۱۴
۲-۴-۲-۱- هدف‌گیری غیرفعال بر مبنای اسیدیته محیط.....	۱۴
۳-۴-۲-۱- هدف‌گیری بر مبنای تغییرات دمایی.....	۱۵
۲-۴-۲- هدف‌گیری فعال.....	۱۵
۵-۲- نمونه‌هایی از کاربرد برخی نانوذرات در درمان بیماری‌ها.....	۱۶
۱-۵-۲- کربن نانو تیوب‌ها.....	۱۶
۲-۵-۲- نانوذرات سیلیکای متخلخل.....	۱۶
۶-۲- مزایا و معایب نانوذرات در رسانش دارویی.....	۱۶
۷-۲- نانو ذرات مغناطیسی و دارورسانی هدفمند.....	۱۷
۱-۷-۲- خصوصیات فیزیکی- شیمیایی نانوذرات مغناطیسی.....	۱۸
۱-۷-۲-۱- اندازه هیدرودینامیکی.....	۱۸

۱۹	..... شکل ۲-۱-۷-۲
۲۰	..... خصوصیات سطحی ۳-۱-۷-۲
۲۰	..... هسته‌های مغناطیسی ۲-۷-۲
۲۱	..... بررسی ساختاری هسته مغناطیسی ۱-۲-۷-۲
۲۱	..... ساختار اسپینل
۲۲	..... خصوصیات مغناطیسی هسته ۲-۲-۷-۲
۲۲	..... منحنی مغناطش و حلقه هیستریزس ۱-۲-۲-۷-۲
۲۴	..... سوپرپارامگناطیس ۲-۲-۲-۷-۲
۲۵	..... روش‌های سنتز نانوذرات مغناطیسی ۸-۲
۲۷	..... سیال‌های مغناطیسی ۹-۲
۲۹	..... ساختار ابتدایی و پایداری سیالات مغناطیسی ۱-۹-۲
۳۱	..... پوشش ۱۰-۲
۳۲	..... کیتوزان ۱-۱۰-۲
۳۲	..... خصوصیات فیزیولوژیکی و بیولوژیکی کیتوزان ۱-۱-۱۰-۲
۳۳	..... محدودیت کیتوزان ۲-۱-۱۰-۲
۳۳	..... اصلاح کردن کیتوزان ۳-۱-۱۰-۲
۳۴	..... اصلاح آب‌گریز ۴-۱-۱۰-۲
۳۴	..... اصلاح آب‌دوست ۵-۱-۱۰-۲
۳۴	..... PEG و پگیله کردن ۱-۵-۱-۱۰-۲
۳۴	..... خصوصیات فیزیوشیمیایی پلی اتیلن گلیکول ۲-۵-۱-۱۰-۲
۳۵	..... فرآیند پگیله کردن ۳-۵-۱-۱۰-۲
۳۶	..... کیتوزان گرفته شده با پلی اتیلن گلیکول ۴-۵-۱-۱۰-۲
۳۶	..... متوترکسات ۱۱-۲
۳۸	..... روش‌های آزمایشگاهی برای مشخصه‌یابی نانوذرات مغناطیسی ۱۲-۲
۳۸	..... پراش اشعه ایکس (XRD) ۱-۱۲-۲
۳۹	..... دستگاه اندازه‌گیری خواص مغناطیس (VSM) ۲-۱۲-۲
۳۹	..... میکروسکوپ الکترونی (TEM) ۳-۱۲-۲
۴۰	..... طیف سنجی مادون قرمز (FTIR) ۴-۱۲-۲
۴۱	..... فصل سوم: روش انجام کار
۴۲	..... مواد و تجهیزات ۱-۳
۴۴	..... سنتز نانو ذرات به روش هم رسوبی ۲-۳
۴۵	..... پوشش ۳-۳
۴۵	..... ساخت کوپلیمر کیتوزان آمفی‌فیل ۱-۳-۳
۴۵	..... تبدیل متوکسی پلی اتیلن گلیکول الکلی به مشتق آلدهیدی ۱-۱-۳-۳
۴۶	..... تهیه کیتوزان پگیله شده ۲-۱-۳-۳
۴۷	..... فعال کردن پالمیتیک اسید ۳-۱-۳-۳

۴۷	مرحله نهایی تهیه کوپلیمر کیتوزان آمفی فیل
۴۷	فعال کردن سطح نانوذرات با سوکسینیک انهدرید
۴۸	تهیه نانو ذرات $S-Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ اصلاح شده با m-PEG-OH
۴۸	تهیه نانوذرات $S-Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ اصلاح شده با کوپلیمر کیتوزان آمفی فیل
۴۹	بارگیری داروی متوترکسات
۴۹	آزادسازی برون تنی دارو

## فصل چهارم: نتایج بحث و پیشنهادات ..... ۵۰

۵۱	۱-۴- آنالیز نانو ذرات منگنز- آهن
۵۱	۱-۱-۴ آنالیز اندازه ذره
۵۳	۲-۱-۴ آنالیز پراش اشعه ایکس (XRD)
۵۷	۳-۱-۴ آنالیز طیف سنجی مادون قرمز
۵۹	۴-۱-۴ آنالیز مغناطیسی
۶۴	۵-۱-۴ آنالیز TEM
۶۵	۲-۴- خصوصیت شناختی پلیمرهای ساخته شده
۶۵	۱-۲-۴ آنالیز طیف سنجی مادون قرمز تبدیل گروه هیدروکسیل در متوکسی پلی اتیلن گلیکول -۵۰۰۰
۶۵	الکلی به گروه آلدهیدی
۶۷	۲-۲-۴ آنالیز طیف سنجی مادون قرمز کوپلیمر کیتوزان آمفی فیل
۶۸	۳-۴ عامل دار کردن سطح نانوذرات $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ با سوکسینیک انهدرید
۶۹	۱-۳-۴ آنالیز طیف سنجی مادون قرمز نانوذرات $S-Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$
۷۰	۲-۳-۴ توزیع اندازه ذرات در نانوذرات $S-Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$
۷۱	۳-۳-۴ آنالیز مغناطیسی نانوذرات $S-Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$
۷۲	۱-۴-۴ طیف مادون قرمز نانوذرات $S-Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ اصلاح شده با PEG-OH
۷۴	۲-۴-۴ طیف مادون قرمز نانوذرات $S-Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ اصلاح شده با کوپلیمر کیتوزان آمفی فیل
۷۶	۵-۴ بارگیری دارو
۷۶	۱-۵-۴ رسم منحنی استاندارد متوترکسات به روش UV
۷۸	۲-۵-۴ محاسبه میزان بارگیری و احتباس دارو در نانوذرات
۷۹	۱-۲-۵-۴ آنالیز اندازه نانوذرات (۱:۱) $S-Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ -PEG-MTX و
۷۹	(۱:۱) $S-Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ -Cs-PEG-PA-MTX
۸۱	۲-۲-۵-۴ آنالیز مغناطیسی نانوذرات (۱:۱) $S-Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ -PEG-MTX و (۱:۱) $S-Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ -Cs-PEG-PA-MTX
۸۳	۳-۲-۵-۴ آنالیز طیف سنجی نانوذرات بارگیری شده
۸۶	۶-۴ آزادسازی برون تنی دارو
۸۷	۷-۴ نتیجه گیری
۸۷	۸-۴ پیشنهادات
۸۸	فصل پنجم: منابع

## فهرست شکل‌ها و تصاویر

عنوان	صفحه
شکل ۲-۱- ساختار نانو ذره مغناطیسی با عملکردی چندگانه در سطح.....	۷
شکل ۲-۲- هدف گیری غیر فعال با استفاده از شبکه مویرگی نشت پذیر تومور.....	۱۵
شکل ۲-۳- مکانیزم دارورسانی مغناطیسی.....	۱۸
شکل ۲-۵- منحنی مغناطش ماده‌ی مغناطیسی (a) نرم، (b) سخت.....	۲۳
شکل ۲-۶- منحنی مغناطش (M-H) و حلقه هیستریزیس.....	۲۴
شکل ۲-۷- وابستگی میدان پسماندزدا به اندازه ذره.....	۲۵
شکل ۲-۸- دیاگرام لامر.....	۲۶
شکل ۳-۱- تبدیل متوکسی پلی اتیلن گلیکول الکلی به مشتق آلدهیدی.....	۴۶
شکل ۳-۲- تبدیل کیتوزان به کوپلیمر کیتوزان آمفی فیل.....	۴۶
شکل ۴-۱- توزیع اندازه ذرات در نمونه $Fe_{0.5}Mn_{0.5}Fe_2O_4$ .....	۵۲
شکل ۴-۲- توزیع اندازه ذرات در نمونه $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ .....	۵۲
شکل ۴-۳- توزیع اندازه ذرات در نمونه $MnFe_2O_4$ .....	۵۳
شکل ۴-۵- آنالیز پراش اشعه ایکس در نمونه $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ .....	۵۶
شکل ۴-۶- آنالیز پراش اشعه ایکس در نمونه $MnFe_2O_4$ .....	۵۶
شکل ۴-۷- طیف سنجی مادون قرمز نانو ذرات $Fe_{0.5}Mn_{0.5}Fe_2O_4$ .....	۵۸
شکل ۴-۸- طیف مادون قرمز نانو ذرات $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ .....	۵۸
شکل ۴-۹- طیف مادون قرمز نانو ذرات $MnFe_2O_4$ .....	۵۸
شکل ۴-۱۰- منحنی مغناطش (M-H) نمونه $Fe_{0.5}Mn_{0.5}Fe_2O_4$ .....	۶۲
شکل ۴-۱۱- منحنی مغناطش (M-H) نمونه $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ .....	۶۳
شکل ۴-۱۲- منحنی مغناطش (M-H) نمونه $MnFe_2O_4$ .....	۶۳
شکل ۴-۱۳- تصویر میکروسکوپ الکترونی نانو ذرات $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ .....	۶۴
شکل ۴-۱۴- طیف مادون قرمز (a) m-PEG-OH, (b) m-PEG-CHO.....	۶۶
شکل ۴-۱۵- طیف مادون قرمز (a) Cs, (b) Cs-PEG-PA.....	۶۸
شکل ۴-۱۶- طیف مادون قرمز (a) $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ , (b) S- $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ .....	۶۹
شکل ۴-۱۷- توزیع اندازه ذرات در نمونه S- $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ .....	۷۰
شکل ۴-۱۸- منحنی مغناطش (M-H) (a) $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ , (b) S- $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ .....	۷۱
شکل ۴-۱۹- طیف مادون قرمز (a) S- $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ , (b) PEG-OH, (c) S- $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ .....	۷۳
شکل ۴-۲۱- منحنی استاندارد متوترکسات در pH= ۵/۴.....	۷۷
شکل ۴-۲۲- منحنی استاندارد متوترکسات در pH= ۷/۴.....	۷۷
شکل ۴-۲۳- توزیع اندازه ذرات در نمونه S- $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ - PEG-MTX (1:1).....	۸۰
شکل ۴-۲۴- توزیع اندازه ذرات در نمونه S- $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ -Cs-PEG-PA-MTX (1:1).....	۸۰
شکل ۴-۲۵- منحنی مغناطش (M-H) نمونه (a) $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ , (b) S- $Fe_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ -PEG-MTX (1:1).....	۸۲

- شکل ۴-۲۶- منحنی مغناطش (M-H) S-Fe<sub>0.3</sub>Mn<sub>0.7</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, (b) S-Fe<sub>0.3</sub>Mn<sub>0.7</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-Cs-PEG-PA- (M-H) (a) ۸۲ .....MTX (1:1)
- شکل ۴-۲۷- طیف مادون قرمز S-Fe<sub>0.3</sub>Mn<sub>0.7</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-PEG, (b) MTX, (c) S-Fe<sub>0.3</sub>Mn<sub>0.7</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-PEG- ۸۴ .....MTX (1:1)
- شکل ۴-۲۸- طیف مادون قرمز S-Fe<sub>0.3</sub>Mn<sub>0.7</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-CS-PEG-PA, (b) MTX, (c) S-Fe<sub>0.3</sub>Mn<sub>0.7</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>- ۸۵ ..... Cs-PEG-PA-MTX (1:1)
- شکل ۴-۲۹- آزادسازی برون تنی دارو در دو محیط متفاوت از لحاظ اسیدیته (a) pH= ۷/۴ ، (b) pH= ۵/۴ ..... ۸۷

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۲- مقایسه روش شیمی تر و روش قدیمی ساخت سرامیک	۲۷
جدول ۱-۳- مواد اولیه استفاده شده	۴۲
جدول ۲-۳- تجهیزات استفاده شده	۴۳
جدول ۱-۴- پارامتر پراکندگی در نمونه‌های فریت ساخته شده	۵۲
جدول ۲-۴- پارامترهای ثابت شبکه (a)، حجم (v)، اندازه کریستالیت (d)، فاصله بین کاتیون‌ها در مکان تتراهدرال ( $L_A$ )، فاصله کاتیون‌ها در مکان اکتاهدرال ( $L_B$ )، دانسیته تیوری ( $D_x$ ) به دست آمده از آنالیز پراش اشعه ایکس	۵۵
جدول ۳-۴- فرکانس‌های اکتاهدرال و تتراهدرال فریت‌های ساخته شده	۵۷
جدول ۴-۴- پارامترهای مغناطش اشباع (Ms)، ماکزیمم میدان اعمالی (Hmax)، میدان پسماندزدا (Hc)، مساحت حلقه (loop area)، مغناطش باقیمانده (Mr)، نسبت مغناطش باقیمانده به مغناطش اشباع (Mr/Ms) به دست آمده از آنالیز مغناطیسی	۶۲
جدول ۴-۵- درصد بارگیری و احتباس در نمونه‌های بارگیری شده با متوترکسات	۷۸

# فصل اول : مقدمه

## مقدمه

مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان بطور پیوسته در حال افزایش است به طوری که آمارها آن را ۱۲ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ تخمین می‌زنند [۱]. معضل اصلی سرطان درمانی این است که اغلب مقدار داروی سیستماتیک شیمی درمانی مورد نیاز برای نابودی سلول‌های تومور اثرات جانبی منفی شدیدی در بیماران به جای می‌گذارد. بنابراین روش‌های درمانی جدیدی برای بهبود اثربخشی درمان و کاهش عوارض جانبی توسعه یافته‌اند. استفاده از نانو ذرات مغناطیسی یکی از تلاش‌ها برای غلبه بر این مشکل است [۲]. با استفاده از نانوذرات مغناطیسی، عوامل درمانی بهتر می‌توانند در سطح سلول یا مولکول عمل کنند و علاوه بر افزایش بازده درمان، اثرات جانبی نیز تا حد زیادی کاهش می‌یابند [۳]. یکی از کاربردهای درمانی نانوذرات، دارورسانی مغناطیسی است. استراتژی رسانش دارو بر پایه مغناطیس بر اساس تشکیل پیوند بین دارو و سیال مغناطیسی است که باعث متمرکز شدن دارو در مکان هدف می‌گردد. داروهای متصل شده سطحی، می‌توانند از حامل‌های دارو در اثر تغییر شرایط فیزیولوژیکی ترخیص گردند و سپس بوسیله سلول‌های هدف گرفته شوند. نانوذراتی جهت کاربردهای پزشکی نیاز است که علاوه بر داشتن مغناطش بالا، دارای اندازه‌ای زیر ۱۰۰ نانومتر با توزیع یکنواخت و باریک جهت نشان دادن خصوصیات فیزیکی و شیمیایی یکنواخت باشند. به علاوه، این کاربرد نیاز به پوشش سطحی مناسبی دارد، که نه تنها باید غیر سمی و زیست سازگار بوده بلکه باید قادر به رسانش هدفمند نانوذره در مکان مورد نظر باشد [۴-۶]. به دلیل بالا بودن نسبت سطح به حجم، نانوذرات مغناطیسی تمایل به تجمع کردن و جذب پروتئین‌های پلاسما دارند. بنابراین پوشش نانوذرات با پلیمرهای آب دوست، به دلیل کاهش جذب توسط پروتئین‌های پلاسما، باعث افزایش مدت زمان ماندگاری در خون می‌گردد [۷]. در میان اکسیدهای مغناطیسی، مگنتیت و هماتیت به عنوان موادی زیست سازگار شناخته شده‌اند [۸]. سیستم‌های فریتی با خصوصیات متفاوتی توسط جایگزینی یون‌های منگنز، کبالت، نیکل و روی در ساختار مگنتیت به دست می‌آید. ترکیب  $Fe_{1-x}Mn_xFe_2O_4$  که در آن میزان مشخصی از یون  $Fe^{2+}$  با یون  $Mn^{2+}$  جایگزین شده است در کاربردهای مختلف هاپیروترمیا و تصویر برداری شدید رزونانس مغناطیسی و دارورسانی هدفمند به کار می‌روند [۹]. هدف از انجام این تحقیق بررسی امکان مناسب بودن نانوذرات مغناطیسی نرم بر پایه منگنز- آهن جهت حمل داروی ضد سرطانی متوترکسات می‌باشد. کیتوزان به دلیل ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی بی نظیرش انگیزه‌های بسیاری را برای توسعه سالم و مؤثر سیستم دارورسانی برانگیخته است. اما به دلیل محدودیت آن در استفاده در سیستم‌های درون تنی نیاز به اصلاحات ساختاری دارد [۱۰، ۱۱]. در راستای این موضوع، پس از اصلاحات ساختاری کیتوزان، دو پوشش پلی اتیلن گلیکول و کیتوزان پگیله شده و اصلاح شده با پالمیتیک اسید بر روی



نانوذرات قرار داده شد. و از آنجا که با بارگیری داروی متوترکسات بر روی یک حامل اثر بخشی این دارو افزایش می‌باشد لذا این سیستم بعنوان سامانه دارورسانی معرفی و جهت مطالعه سرعت آزاد سازی برون تنی دارو تحت دو شرایط متفاوت از لحاظ اسیدیته قرار گرفت و مشاهدات گزارش گردید.

# فصل دوم : مروری بر تحقیقات انجام شده

## ۲-۱- سرطان

سرطان هنوز هم یکی از چالش برانگیزترین بیماری‌ها محسوب می‌شود. سرطان در نتیجه جهش در سلول‌های بدن ایجاد می‌شود. سلول‌های جهش یافته با سرعت بالاتری نسبت به سلول‌های سالم تکثیر می‌شوند و مواد مغذی و اکسیژن را از دسترس سلول‌ها خارج می‌کنند. علت دقیق این پدیده مشخص نیست ولی احتمال دارد عوامل ژنتیکی و عوامل بیرونی همچون ویروس و مواد سرطان‌زا مؤثر باشند. در یک جاندار سالم همیشه بین میزان تقسیم سلول و مرگ طبیعی سلول یک تعادل وجود دارد [۱۲]. برخی از انواع سرطان فقط در سنی خاص رخ می‌دهد، اما برخی دیگر برای همه سنین مطرح هستند. تومورها می‌توانند به صورت خوش-خیم<sup>۱</sup> و یا بدخیم<sup>۲</sup> باشند [۱۳]. تومورهای خوش‌خیم سرطان نیستند. آن‌ها می‌توانند برداشته شوند، و در بسیاری از موارد، برنمی‌گردند. سلول‌های ناشی از تومورهای خوش‌خیم در دیگر اعضای بدن پراکنده نمی‌شوند و تهدیدی برای جان موجود زنده نمی‌باشند. اما تومورهای بدخیم سرطان هستند. سلول‌های این نوع تومورها، به صورت غیرطبیعی و با رشدی غیر کنترل شده به صورت نامنظم تکثیر می‌شوند. این نوع سلول‌ها می‌توانند بافت‌ها و ارگان‌های نزدیک خود را نیز فرا گرفته و به آن‌ها آسیب وارد نمایند. همچنین، تومورهای سرطانی می‌توانند از تومور بدخیم جدا شده و به جریان خون یا دستگاه لنفاوی<sup>۳</sup> وارد گردند. بدین طریق از محل اولیه سرطان تومورهای جدیدی در دیگر ارگان‌ها شکل گرفته و گسترش می‌یابد. به گسترش و پراکنده شدن سرطان متاستاز<sup>۴</sup> گفته می‌شود. لوسمی<sup>۵</sup> (سرطان خون) و لیمفوما سرطانی‌هایی هستند که سلول‌های آن‌ها در خون شکل می‌گیرد و این سلول‌ها در جریان خون و سیستم لنفاوی به گردش در می‌آیند. آن‌ها ممکن است در ارگان‌های بدن گسترش یافته و تشکیل تومور دهند. نام گذاری بسیاری از سرطان‌ها بر اساس نوع ارگان و یا سلول‌های آغاز کننده انجام می‌شوند. به عنوان نمونه سرطانی که در ریه شروع شود به عنوان سرطان ریه شناخته می‌شود، و سرطانی که در سلول‌های پوست تحت عنوان ملانوسیت<sup>۶</sup> (سلول‌های تولید کننده

---

<sup>۱</sup> Benign

<sup>۲</sup> Malignant

<sup>۳</sup> Lymphatic system

<sup>۴</sup> Metastasis

<sup>۵</sup> Leukemia

<sup>۶</sup> Melanocyte

ملانین)، ایجاد می‌شود ملانوما (سرطان پوست) نامیده می‌شود. با گسترش سرطان (متاستاز<sup>۱</sup>)، سلول‌های سرطانی گاهی اوقات در نزدیکی غدد لنفاوی<sup>۲</sup> قرار می‌گیرند. اگر سرطان به این غدد برسد، به این معنی است که، سلول‌های سرطانی می‌توانند به دیگر ارگان‌ها مانند مغز، استخوان یا دیگر بافت‌ها برسند. هنگامی که سرطان گسترش یافت، تومورهای جدید هم‌نوع با سلول‌های سرطانی قبلی بوده و نام گذاری آن‌ها بر اساس نوع سلول‌ها انجام می‌شود. برای مثال، اگر سرطان ریه به مغز گسترش یابد، سلول‌های سرطانی در مغز در واقع سلول‌های سرطانی ریه هستند. و به این بیماری متاستاز سرطان ریه گویند [۱۴].

## ۲-۲- نانو فناوری و درمان سرطان

درمان سرطان یکی از حوزه‌هایی است که فناوری نانو پیشرفت‌های زیادی را در آن موجب شده است، و نانو فناوری سرطان جدیدترین گرایش در درمان سرطان می‌باشد. اغلب عوامل ضدسرطان امروزی، تمایز عمده‌ای را میان سلول‌های طبیعی و سرطانی تشخیص نمی‌دهند، در نتیجه منجر به تأثیرات مضر و ناسازگار می‌گردند و این امر حداکثر دوزهای مجاز دارو را محدود می‌نماید [۱۵]. به علاوه برای حذف سریع و توزیع گسترده در اندام‌های هدف و بافت‌های مورد نظر به میزان زیادی دارو نیاز می‌باشد، که اقتصادی نبوده و اغلب منجر به نتایج مضر و نامطلوب می‌گردد [۱۶]. برخی نانو ابزارها از صد تا ده هزار بار از سلول انسان کوچک‌ترند و از نظر اندازه شبیه مولکول‌هایی مانند آنزیم‌ها و مولکول‌های گیرنده هستند. نانوا ابزارهای کوچکتر از ۵۰ نانومتر به راحتی می‌توانند وارد بسیاری از مولکول‌ها شده در حالی که نانوا ابزارهای کوچکتر از ۲۰ نانومتر می‌توانند از رگ‌ها خارج و در بدن منتشر شوند. نانو ابزارها به دلیل اندازه کوچکشان می‌توانند هم در سطح سلول و هم درون سلول با مولکول‌های زیستی<sup>۳</sup> فعل و انفعال داشته باشند. هم چنین به دلیل دسترسی بالایشان به سایر نقاط بدن این قابلیت را دارند که بیماری‌هایی را تشخیص دهند و داروهایی را منتقل کنند که در گذشته تشخیص و درمان آن‌ها امکان‌پذیر نبود. از آنجا که فرایندهای زیستی که منجر به بروز سرطان می‌شوند در مقیاس نانو شکل می‌گیرند، بنابراین با استفاده از نانوفناوری می‌توان با سرطان مقابله نمود. برخلاف یک مولکول دارو یا یک عامل تصویربرداری که عملکرد شیمیایی خاصی دارند، یک نانو ذره می‌تواند با توجه به شکل ۱-۲ به صورت ظرفی بزرگ بوده که مملو از ده‌ها

---

<sup>۱</sup> Metastase

<sup>۲</sup> Lymph-nodes

<sup>۳</sup> Biomolecule