

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



وزارت علوم، تحقیقات و فناوری
دانشگاه شهید مدنی آذربایجان
دانشکده علوم پایه
گروه شیمی

پایان نامه دکتری رشته شیمی
گرایش آلی

سنتز و شناسائی پلیمرهای آمفی فیلی برای تهیه میسل و لیپوزوم بعنوان نانو حاملین داروئی

اساتید راهنما:

دکتر معصومه باقری
دکتر علی اکبر انتظامی

اساتید مشاور:

دکتر هادی ولیزاده
دکتر مهرداد مهکام

پژوهشگر:

ژاله پورموزن

شهریور/۱۳۹۲

تبریز/ ایران

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول: مقدمه
۲	مقدمه
۵	بررسی منابع
۶	۱-۱- پلیمرهای هوشمند
۶	۱-۱-۲- پلیمرهای حساس به دما
۷	۱-۱-۳- پلیمرهای حساس به pH
۸	۱-۱-۴- پلیمرهای هوشمند در دارورسانی کنترل شده
۹	۱-۲- انواع نانو ذرات
۱۰	۱-۳- میسلهای پلیمری و کاربرد آنها در دارورسانی
۱۱	۱-۳-۱- غلظت بحرانی تشکیل میسل
۱۲	۱-۳-۱-۱- تغییرات CMC بوسیله ساختارهای شیمیایی
۱۲	۱-۳-۱-۲- تغییرات CMC با پارامترهای تشدید
۱۳	۱-۳-۱-۳- بارگذاری دارو در میسلها
۱۴	۱-۳-۱-۴- رهایش دارو از میسلهای پلیمری
۱۴	۱-۳-۱-۵- دارورسانی غیرفعال و مکانیسم عمل آن
۱۵	۱-۴- کوپلیمرهای آمفی فیل زیست سازگار
۱۶	۱-۴-۱- پلی ایتاکونیک اسید
۱۹	۱-۴-۲- استرهای مشتق شده از اسید ایتاکونیک
۲۰	۱-۴-۳- کوپلیمرهای مشتقات ایتاکونیک اسید
۲۳	۱-۴-۴- دی متیل آمینو اتیل متاکریلات
۲۴	۱-۴-۵- کوپلیمرهای دی متیل آمینو اتیل متاکریلات
۲۹	۱-۴-۶- پلی اتیلن گلیکول
۳۰	۱-۴-۷- کوپلیمرهای پلی اتیلن گلیکول
۳۳	۱-۴-۷-۱- الیگو (اتیلن گلیکول)
۳۴	۱-۴-۷-۲- کوپلیمرهای الیگو (اتیلن گلیکول)
۳۸	۱-۵- لیپوزومها و کاربرد آنها در دارورسانی

۴۰	۱-۵-۱- اجزای ساختاری لیپوزومها
۴۲	۱-۵-۲- انواع روش های سنتز
۴۳	۱-۵-۳- انتقال مواد از درون غشای لیپوزومها
۴۴	۱-۵-۴- اصلاح سطحی لیپوزوم ها
۴۵	۱-۵-۵- کاربردهای لیپوزوم ها در پزشکی و اهمیت آنها در دارورسانی
۴۶	۱-۵-۶- مکانیسم عمل لیپوزومها
۴۷	۱-۵-۷- کاربردهای پزشکی لیپوزومهای استتار شده
۵۳	۱-۶- هدف از کار پژوهشی حاضر
۵۵	فصل دوم: بخش تجربی
۵۶	۱-۲- مشخصات کلی در مورد مواد اولیه، دستگاهها و روشها
۵۶	۱-۲-۱- مواد اولیه
۵۶	۱-۲-۲- خشک کردن حلالها
۵۷	۱-۲-۳- خشک کردن لوازم شیشه ای
۵۷	۱-۲-۴- دستگاهها
۵۹	۱-۲-۵- آماده سازی بافرها
۵۹	۱-۲-۵-۱- تهیه بافر فسفات با $pH = 7/4$
۵۹	۱-۲-۵-۲- تهیه بافر با ۶ و $pH = 5/5$
۵۹	۱-۲-۵-۳- تهیه بافر با $4/5$ و $pH = 4$
۵۹	۱-۲-۵-۴- تهیه محلول با $pH = 1/2$
۶۰	۱-۲-۷- آماده سازی نمونه ها برای آنالیزهای فلوروسانس
۶۰	۱-۲-۷-۱- تهیه محلول پیرن
۶۰	۱-۲-۷-۲- تهیه نمونه ها برای آنالیزهای فلوروسانس
۶۰	۱-۲-۸- رسم نمودارهای کالیراسیون دارو در pH مورد نظر
۶۱	۱-۲-۹- تستهای سمیت
۶۱	۲-۲- سنتز مونو متیل ایتاکونات (MMI)
۶۲	۲-۳- سنتز منومر مزوژنیک ۶- کلستریل-۱-هگزانل ($Chol-C_6$)
۶۲	۲-۴- سنتز هموپلیمر مونو متیل ایتاکونات (PMMI)
۶۳	۲-۵- سنتز پلیمرهای مونو متیل ایتاکونات عاملدار شده با $Chol-C_6$ (PMMI- $Chol-C_6$)

- ۶۳ ۲-۵-۱- سنتز پلیمرهای PMMI-Chol-C₆
- ۶۴ ۲-۶- تعیین pH انتقال فاز PMMI-Chol-C₆ با استفاده از طیف سنجی UV-vis و فلوئورسانس
- ۶۴ ۲-۷- تهیه میسل از پلیمرهای سنتزی PMMI-Chol-C₆
- ۶۴ ۲-۷-۱- تهیه میسلهای پلیمری بروش دیالیز
- ۶۵ ۲-۷-۲- تهیه میسلهای پلیمری بروش تبخیر حلال
- ۶۵ ۲-۸- آماده سازی میسلهای PMMI-Chol-C₆ جهت آنالیزهای مورفولوژی، سایز و زتا-پتانسیل ذرات
- ۶۵ ۲-۹- تهیه میسلهای بارگذاری شده با داروی ناپروکسن از پلیمرهای سنتزی PMMI-Chol-C₆
- ۶۵ ۲-۹-۱- تهیه میسلهای پلیمری بارگذاری شده با دارو بروش دیالیز
- ۶۶ ۲-۹-۲- تهیه میسلهای پلیمری بارگذاری شده با دارو بروش تبخیر حلال
- ۶۶ ۲-۱۰- رهش دارو از میسلهای PMMI-Chol-C₆ در آزمایشگاه
- ۶۷ ۲-۱۱- سنتز پلیمر P-4.85 اصلاح شده با پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰۰ (PEG-PMMI-CholC₆)
- ۶۸ ۲-۱۲- تعیین pH انتقال فاز پلیمر PEG-PMMI-CholC₆ با استفاده از طیف سنجی UV-vis و فلوئورسانس
- ۶۸ ۲-۱۳- تهیه میسلهای پلیمر PEG-PMMI-CholC₆ بروش دیالیز
- ۶۹ ۲-۱۴- تعیین غلظت بحرانی میسلهای PEG-PMMI-CholC₆
- ۶۹ ۲-۱۵- آماده سازی میسلهای PEG-PMMI-CholC₆ جهت آنالیزهای مورفولوژی، سایز و زتا-پتانسیل ذرات
- ۶۹ ۲-۱۶- تهیه میسلهای PEG-PMMI-CholC₆ بارگذاری شده با دارو بروش دیالیز
- ۷۰ ۲-۱۷- رهش دارو از میسلهای PEG-PMMI-CholC₆ در آزمایشگاه
- ۷۰ ۲-۱۸- سنتز کوپلیمر مونو متیل ایتاکونات و N,N-دی متیل آمینو اتیل متاکریلات با نسبت مولی ۵ به ۱ (PMMI₅-co-PDMAEMA₁)
- ۷۰ ۲-۱۹- سنتز کوپلیمر مونو متیل ایتاکونات و N,N-دی متیل آمینو اتیل متاکریلات با نسبت مولی ۱ به ۱ (PMMI-co-PDMAEMA)
- ۷۱ ۲-۲۰- سنتز کوپلیمر اصلاح شده مونو متیل ایتاکونات و N,N-دی متیل آمینو اتیل متاکریلات با نسبت مولی ۱ به ۱ با کلسترول (PMMICholC₆-co-PDMAEMA)

۲-۲۱-تهیه میسل از کopolymerهای $\text{PMMI}_5\text{-}co\text{-PDMAEMA}_1$ و $\text{PMMICholC}_6\text{-}co\text{-}$	۷۲
..... PDMAEMA	
۲-۲۲- طرز تعیین pH انتقال فاز کopolymer $\text{PMMI}_5\text{-}co\text{-PDMAEMA}_1$ با استفاده از طیف	۷۳
سنجی UV-vis	
۲-۲۳- تعیین غلظتهای بحرانی میسلهای $\text{PMMI}_5\text{-}co\text{-PDMAEMA}_1$ و $\text{PMMICholC}_6\text{-}co\text{-}$	۷۳
..... PDMAEMA	
۲-۲۴- آماده سازی میسلهای $\text{PMMI}_5\text{-}co\text{-PDMAEMA}_1$ و $\text{PMMICholC}_6\text{-}co\text{-}$	۷۴
..... جهت آنالیزهای مورفولوژی و سایز	
۲-۲۵- بررسی رهش دارو از میسلهای $\text{PMMI}_5\text{-}co\text{-PDMAEMA}_1$ و $\text{PMMICholC}_6\text{-}$	۷۴
..... در آزمایشگاه	
۲-۲۶- سنتز کopolymerهای الیگو اتیلن گلیکول متاکریلات ($M_n \sim 475\text{g/mol}$) و مونو متیل	۷۵
ایتاکونات (P(MMI-co-OEGMA))	
۲-۲۷- تهیه میسل از کopolymerهای (P(MMI-co-OEGMA))	۷۵
.....	
۲-۲۸- تعیین pH انتقال فاز و LCST کopolymerهای (P(MMI-co-OEGMA))	۷۶
.....	
۲-۲۹- تعیین غلظتهای بحرانی میسلهای (P(MMI-co-OEGMA))	۷۶
.....	
۲-۳۰- آماده سازی میسلهای (P(MMI-co-OEGMA)) جهت آنالیزهای مورفولوژی و سایز	۷۷
.....	
۲-۳۱- رهش دارو از میسلهای (P(MMI-co-OEGMA)) در آزمایشگاه	۷۷
.....	
۲-۳۲- سنتز ۶- کلستریل-۱- هگزیل متاکریلات ($\text{Chol-C}_6\text{.M}$)	۷۷
.....	
۲-۳۳- تهیه لیپوزومهای ساده بارگذاری شده (و بارگذاری نشده) با دارو	۷۸
.....	
۲-۳۴- تهیه لیپوزومهای منومری حامل $\text{Chol-C}_6\text{.M}$ و $\text{PEG.DM/Chol-C}_6\text{.M}$	۷۸
.....	
۲-۳۵- تهیه لیپوزومهای پلیمری	۷۹
.....	
۲-۳۶- اندازه گیری پایداری لیپوزومها	۷۹
.....	
۲-۳۷- راندمان بارگذاری دارو و مکانیسم رهش دارو در لیپوزومها	۷۹
.....	
فصل سوم: نتایج و بحث	۸۱
.....	
مقدمه	۸۲
.....	
۳-۱- سنتز مونو متیل ایتاکونات (MMI)	۸۲
.....	
۳-۱-۱- مشخصات طیف FT-IR و $^1\text{H NMR}$	۸۳
.....	
۳-۲- سنتز ترکیب مزوژنیک ۶- کلستریل-۱- هگزائل (Chol-C_6)	۸۴

- ۸۵¹H NMR و FT-IR مشخصات طیف ۱-۲-۳
- ۸۷ سنتز هموپلیمر مونو متیل ایتاکونات (PMMI) ۳-۳
- ۸۸ مشخصات طیف FT-IR و ¹H NMR هموپلیمر مونو متیل ایتاکونات ۱-۳-۳
- ۹۰ سنتز هموپلیمر مونو متیل ایتاکونات عاملدار شده با Chol-C₆ (PMMI-Chol-C₆) ۴-۳
- ۹۱¹H NMR و FT-IR مشخصات طیف ۱-۴-۳
- ۲-۴-۳ تعیین درصد اتصال Chol-C₆ به هموپلیمر مونو متیل ایتاکونات از طریق داده
- ۹۴ های طیف ¹H NMR و روش تیتراسیون هدایت سنجی ۱-۴-۳
- ۹۶ تست حلالیت و مطالعه ویسکوزیته ذاتی پلیمرهای PMMI-Chol-C₆ ۵-۳
- ۹۷ تهیه میسل از پلیمرهای سنتزی PMMI-Chol-C₆ ۶-۳
- ۱-۶-۳ بررسی حساسیت میسلها به pH: تعیین pH انتقال فاز با استفاده از طیف سنجی
- ۹۷ UV-vis و فلورسانس ۱-۶-۳
- ۹۸ تعیین pH انتقال فاز با استفاده از طیف سنجی UV-vis ۱-۱-۶-۳
- ۹۹ تعیین pH انتقال فاز با استفاده از طیف سنجی فلورسانس ۲-۱-۶-۳
- ۱۰۰ بررسی زتا-پتانسیل میسلهای PMMI-Chol-C₆ ۲-۶-۳
- ۳-۶-۳ بررسی پایداری میسلهای PMMI-Chol-C₆ در محلولهای با قدرت یونی
- ۱۰۱ متفاوت ۱-۶-۳
- ۱۰۲ آنالیزهای سایز و مورفولوژی میسلهای PMMI-Chol-C₆ ۴-۶-۳
- ۱۰۳ بررسی رهش دارو از میسلهای PMMI-Chol-C₆ در آزمایشگاه ۵-۶-۳
- ۱۰۵ تستهای سمیت ۶-۶-۳
- ۱۰۶ اساس تست MTT ۷-۶-۳
- ۱۰۷ تستهای سلولی میسلهای PMMI-Chol-C₆ ۸-۶-۳
- ۱۰۸ سنتز پلیمر P-4.85 اصلاح شده با پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰۰ (PEG-PMMI-CholC₆) ۷-۳
- ۱۰۹ مشخصات طیف FT-IR و ¹H NMR پلیمر PEG-PMMI-CholC₆ ۱-۷-۳
- ۱۱۱ تهیه میسل از پلیمرهای سنتزی PEG-PMMI-CholC₆ ۲-۷-۳
- ۳-۷-۳ بررسی حساسیت میسلهای پلیمری PEG-PMMI-CholC₆ به pH: تعیین pH
- ۱۱۱ انتقال فاز با استفاده از طیف سنجی UV-vis و فلورسانس ۱-۷-۳
- ۱۱۲ تعیین pH انتقال فاز با استفاده از طیف سنجی UV-vis ۱-۳-۷-۳
- ۱۱۲ تعیین pH انتقال فاز با استفاده از طیف سنجی فلورسانس ۲-۳-۷-۳

- ۱۱۴.....PEG-PMMI-CholC₆ پلیمری بحرانی میسلهای PEG-PMMI-CholC₆ -۴-۷-۳ تعیین غلظت بحرانی میسلهای پلیمری PEG-PMMI-CholC₆ -۵-۷-۳ بررسی مورفولوژی و سایز میسلهای PEG-PMMI-CholC₆ توسط TEM و
- ۱۱۵..... DLS
- ۱۱۶.....PEG-PMMI-CholC₆ پتانسیل میسلهای PEG-PMMI-CholC₆ -۶-۷-۳ بررسی زتا- پتانسیل میسلهای PEG-PMMI-CholC₆ -۷-۷-۳ بررسی رهش دارو از میسلهای PEG-PMMI-CholC₆ در آزمایشگاه
- ۱۱۸..... PEG-PMMI-CholC₆ -۸-۷-۳ تستهای سلولی میسلهای PEG-PMMI-CholC₆ -۸-۳-۸- کopolymerهای دوگانه هیدروفیل سنتز شده از N,N- دی متیل آمینو اتیل متاکریلات و مونو
- ۱۲۲..... میتیل ایتاکونات میتیل ایتاکونات و N,N- دی متیل آمینو اتیل متاکریلات با
- ۱۲۳..... نسبت مولی ۵ به ۱ (PMMI₅-co-PDMAEMA₁) و N,N- دی متیل آمینو اتیل متاکریلات با
- PMMI₅-co-¹H NMR و FT-IR مشخصات طیف ۱-۱-۸-۳
- ۱۲۴.....PDMAEMA₁
- ۲-۸-۳- سنتز کopolymer مونو میتیل ایتاکونات و N,N- دی متیل آمینو اتیل متاکریلات با
- ۱۲۶.....(PMMICholC₆-co-PDMAEMA) نسبت مولی ۱ به ۱ و N,N- دی متیل آمینو اتیل متاکریلات با
- PMMICholC₆-¹H NMR و FT-IR مشخصات طیف ۱-۲-۸-۳
- ۱۲۶.....co-PDMAEMA
- ۲-۲-۸-۳- تعیین ترکیب درصد کopolymer PMMI₅-co-PDMAEMA₁ و نیز
- درصد اتصال CholC₆ نسبت به گروههای کربوکسیلیک اسید در کopolymer
- ۱۲۹.....PMMICholC₆-co-PDMAEMA
- ۳-۸-۳- اثبات تشکیل میسل کopolymer PMMICholC₆-co-PDMAEMA در
- ۱۲۹..... محلولهای آبی
- ۴-۸-۳- تعیین جرم ملکولی کopolymerهای PMMI₅-co-PDMAEMA₁ و
- ۱۳۱.....PMMICholC₆-co-PDMAEMA
- ۵-۸-۳- بررسی خواص گرمائی کopolymerهای PMMI₅-co-PDMAEMA₁ و
- ۱۳۱.....PMMICholC₆-co-PDMAEMA
- ۶-۸-۳- تهیه میسل از کopolymerهای PMMI₅-co-PDMAEMA₁ و PMMICholC₆-
- ۱۳۲.....co-PDMAEMA

- ۳-۸-۷- بررسی حساسیت میسل‌های پلیمری $\text{PMMI}_5\text{-co-PDMAEMA}_1$ به pH
 تعیین pH انتقال فاز با استفاده از طیف سنجی UV-vis ۱۳۳
- ۳-۸-۸- تعیین غلظت بحرانی میسل‌های کوپلیمری $\text{PMMI}_5\text{-co-PDMAEMA}_1$ و
 $\text{PMMICholC}_6\text{-co-PDMAEMA}$ ۱۳۵
- ۳-۸-۹- بررسی مورفولوژی و سایز میسل‌های $\text{PMMI}_5\text{-co-PDMAEMA}_1$ و
 $\text{PMMICholC}_6\text{-co-PDMAEMA}$ توسط TEM و DLS ۱۳۷
- ۳-۸-۱۰- بررسی رهش دارو از میسل‌های $\text{PMMI}_5\text{-co-PDMAEMA}_1$ و
 $\text{PMMICholC}_6\text{-co-PDMAEMA}$ در آزمایشگاه ۱۳۸
- ۳-۹-۹- کوپلیمرهای تواما حساس به pH و دما سنتز شده از الیگو اتیلن گلیکول متاکریلات
 $(M_n \sim 475 \text{g/mol})$ و مونومیل ایتاکونات ۱۳۹
- ۳-۹-۱- مشخصات طیف FT-IR و $^1\text{H NMR}$ کوپلیمر P(MMI-co-OEGMA) ۱۴۰
- ۳-۹-۲- تعیین جرم مولکولی کوپلیمر P(MMI-co-OEGMA) ۱۴۳
- ۳-۹-۴- بررسی حساسیت میسل‌های کوپلیمری P(MMI-co-OEGMA) به دما و pH ۱۴۶
- ۳-۹-۴-۱- تعیین pH انتقال فاز با استفاده از طیف سنجی UV-vis ۱۴۶
- ۳-۹-۴-۲- تعیین انتقالات فازی ناشی از دما با استفاده از طیف سنجی UV-vis ۱۴۷
- ۳-۹-۴-۱-۲- اثر pH محلول ۱۴۸
- ۳-۹-۴-۲-۲- اثر غلظت ۱۵۰
- ۳-۹-۵- بررسی مورفولوژی و سایز میسل‌های P(MMI-co-OEGMA) توسط TEM و
 DLS: اثر pH و دما ۱۵۲
- ۳-۹-۶- بارگذاری و رهش دارو از میسل‌های P(MMI-co-OEGMA) در آزمایشگاه ۱۵۴
- ۳-۹-۷- تست‌های سمیت کوپلیمرهای P(MMI-co-OEGMA) ۱۵۶
- ۳-۱۰-۱- تهیه و بررسی خواص لیپوزوم‌های پایدار ۱۵۸
- ۳-۱۰-۱-۱- سنتز و شناسائی منومر مزوزنیک Chol-C₆M ۱۵۹
- ۳-۱۰-۲- تهیه و بررسی ساختاری لیپوزوم‌های منومری و پلیمری ۱۶۲
- ۳-۱۰-۳- تعیین سایز و مورفولوژی لیپوزومها ۱۶۵
- ۳-۱۰-۴- مطالعه پایداری لیپوزوم‌های ساده، منومری و پلیمریزه شده ۱۶۷
- ۳-۱۰-۵- بررسی خواص گرمائی و انتقالات فازی لیپوزومها ۱۶۸
- ۳-۱۰-۶- تعیین راندمان بارگذاری دارو ۱۶۹

۱۶۹.....	۳-۱۰-۷- رهش دارو از لیپوزومها در آزمایشگاه
۱۷۱.....	نتیجه گیری
۱۷۴.....	پیشنهادات
۱۸۱.....	واژه نامه
۱۸۲.....	منابع و ماخذ

فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱. ساختار پلی (N- ایزوپروپیل آکریلامید) در آب	۷
شکل ۲-۱. یونیزاسیون وابسته به تغییرات pH	۸
شکل ۳-۱. لیپوزومهای پلیمری	۹
شکل ۴-۱. فرایند تشکیل میسل در محلول آبی در غلظت بالای غلظت بحرانی	۱۱
شکل ۵-۱. نمایی شماتیک از بارگیری دارو در میسل	۱۳
شکل ۶-۱. هدفگیری غیرفعال با استفاده از شبکه مویرگی نشت پذیر تومور	۱۵
شکل ۷-۱. جذب سلولی میسلهای پلیمری حساس به دما و pH	۱۵
شکل ۸-۱. اسید ایتاکونیک	۱۷
شکل ۹-۱. تبدیل سیترات به ایتاکونات	۱۷
(شکل ۱۰-۱). تولید اسید ایتاکونیک از منابع کربنی متعدد	۱۸
شکل ۱۱-۱. مسیر سنتزی مونو متیل ایتاکونات	۱۹
شکل ۱۲-۱. مسیر سنتزی دی آلکیل ایتاکونات	۱۹
شکل ۱۳-۱. مسیر سنتزی پلیمریزاسیون مونو و دی آلکیل ایتاکونات	۲۰
شکل ۱۴-۱. مسیر سنتزی پلیمریزاسیون ایتاکونیک اسید	۲۰
شکل ۱۵-۱. رفتار حرارتی برخی از متیل آلکیل ایتاکونات	۲۱
شکل ۱۶-۱. مسیر سنتزی کوپلیمر اکریلیک اسید و ایتاکونیک اسید در حضور آمونیوم پرسولفات (AP)	۲۱
شکل ۱۷-۱. اثر pH بر LCST محلول کوپلیمرهای (۱) PNIPAAAM در آب/متانول (۲)	۲۱
PNIPAAAM در آب (۳) IA/NIPAAAM در آب/متانول (۴) IA/NIPAAAM در آب (۵)	۲۱
MMI/NIPAAAM در آب/متانول (۶) MMI/NIPAAAM در آب (۷) DMI/NIPAAAM در	۲۱
آب/متانول (۸) DMI/NIPAAAM در آب	۲۲
شکل ۱۸-۱. مسیر سنتزی کوپلیمر اتیلن گلیکول و ایتاکونیک اسید	۲۳
شکل ۱۹-۱. ساختار مولکولی DMAEMA	۲۴
شکل ۲۱-۱. رفتار میسلیزاسیون کوپلیمر PDMAEMA/PDMA/PNIPAM	۲۵
شکل ۲۲-۱. مسیر سنتزی کوپلیمر alkynyl-POEGMA/PDMA/PDEA	۲۶
شکل ۲۳-۱. مسیر سنتزی کوپلیمر PDMAEMA/PAA	۲۶

- شکل ۱-۲۴. مسیر سنتزی کوپلیمر PEO- PDMAEMA-PSEMA ۳۷
- شکل ۱-۲۵. مسیر سنتزی کوپلیمر PEG/PMAA/PDMAEMA ۳۸
- شکل ۱-۲۶. ساختار مولکولی پلی اتیلن گلیکول ۳۹
- شکل ۱-۲۷. ساختار مولکولی کوپلیمر آمفی فیلی ۳۰
- شکل ۱-۲۸. ساختار مولکولی کوپلیمر (PEG/PBMA/DEAEMA) ۳۱
- شکل ۱-۲۹. مسیر سنتزی کوپلیمر Chol-PEG^m ۳۱
- شکل ۱-۳۰. مسیر سنتزی کوپلیمر ۳۲
- شکل ۱-۳۱. ساختار مولکولی کوپلیمر PMAA/PEO ۳۲
- شکل ۱-۳۲. ساختار مولکولی PEG خطی و آنالوگهای غیرخطی آن ۳۳
- شکل ۱-۳۳. روند تغییرات LCST در پلی [الیگو (اتیلن گلیکول) متاکریلاتها] ۳۴
- شکل ۱-۳۴. نمودار LCST نسبت به تعداد واحدهای OEGMA₄₇₅ در زنجیر ۳۵
- شکل ۱-۳۵. مسیر سنتزی کوپلیمر (PMEO₂MA/(PMEO₂MA-stat-POEGMA₃₀₀)) ۳۵
- شکل ۱-۳۶. LCST در کوپلیمرهای (MMA) و OEGMA₄₇₅ و MMA و OEGMA₁₁₀₀ ۳۶
- نسبت به درصدهای متفاوت OEGMA_n در pH های مختلف ۳۶
- شکل ۱-۳۷. مسیر سنتزی کوپلیمر (PEO-b-P(DEGMMA-co-MAA)) ۳۷
- شکل ۱-۳۸. میسلیزاسیون و انحلال چند مرحله ای و برگشت پذیر در پاسخ به تغییرات دما و pH ۳۷
- شکل ۱-۳۹. ساختار P(MEO₂MA-co-DMAEMA) ۳۷
- شکل ۱-۴۰. مسیر سنتزی کوپلیمر (PMEO₂MA-b-PDMAEMA-b-PEG-b-
PDMAEMA-b-PMEO₂MA) ۳۸
- شکل ۱-۴۱. شمائی از دو نوع لیپوزوم، چند لایه ای با اندازه بزرگ و تک لایه ای کوچک ۳۹
- شکل ۱-۴۲. ساختار فسفاتیدیل کولین ۴۰
- شکل ۱-۴۳. مولکول کلسترویل ۴۱
- شکل ۱-۴۴. طرز قرارگیری کلسترویل در غشاء ۴۱
- شکل ۱-۴۵. نمایی از انکپسولاسیون داروهای چربی دوست و آبدوست ۴۲
- شکل ۱-۴۶. انتقال غیرفعال ۴۳
- شکل ۱-۴۷. انتقال تسهیل شده ۴۳
- شکل ۱-۴۸. لیپوزومهای پایدار شده بطور فضائی ۴۵
- شکل ۱-۴۹. نمایی شماتیک از انواع مکانیسمهای دارورسانی داخل سلولی ۴۷

- شکل ۱-۵۰- نمایی شماتیک از دسته بندی لیپوزومها بر اساس پارامترهای ساختاری ۴۸
- شکل ۱-۵۱. مسیر سنتزی کلستریل پولولان ۴۹
- شکل ۱-۵۲. رهش VCR در بافر فسفات در $\text{pH} = 7/4$ از لیپوزومهای \square ساده (Δ) منومری و \circ پلیمری ۵۰
- شکل ۱-۵۳. رهش VCR در بافر فسفات در $\text{pH} = 7/4$ از لیپوزومهای \square لیپوزومهای منومری PEG.DM (Δ) لیپوزومهای منومری PEG.DM-ChMA و \circ لیپوزومهای پلیمری PEG.DM ۵۱
- لیپوزومهای پلیمری PEG.DM-ChMA ۵۱
- شکل ۱-۵۴. لیپوزومهای منومری و پلیمری ۵۱
- شکل ۱-۵۵. ساختار کوپلیمر PEG/HEMA/Chol ۵۲
- شکل ۱-۵۶. نمایی از لیپوزومهای پلیمری پایدار اتصال عرضی ۵۲
- شکل ۳-۱- طیف FT-IR ترکیب MMI ۸۳
- شکل ۳-۲- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب MMI ۸۴
- شکل ۳-۳- طیف FT-IR ترکیب Chol-C₆ ۸۶
- شکل ۳-۴- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب Chol-C₆ ۸۷
- شکل ۳-۷- طیف FT-IR هموپلیمر مونو متیل ایتاکونات ۸۹
- شکل ۳-۸- طیف $^1\text{H NMR}$ هموپلیمر مونو متیل ایتاکونات ۸۹
- شکل ۳-۹- طیف FT-IR پلیمر (۰/۷۵) PMMI-Chol-C₆ ۹۱
- شکل ۳-۱۰- طیف FT-IR (a) MMI (b) PMMI (c) Chol-C₆ و (d) PMMI-Chol-C₆ ۹۲
- شکل ۳-۱۱- طیف $^1\text{H NMR}$ پلیمر PMMI-Chol-C₆ ۹۳
- شکل ۳-۱۲. نمودار تیتراسیون هدایت سنجی نسبت به حجم اسید برای پلیمرهای سنتزی (۰/۵-۰/۵۰) ۹۵
- شکل ۳-۱۳- درصد عبور محلولهای پلیمری با غلظت ۳ میلی گرم بر میلی لیتر در $\lambda = 500\text{nm}$ ۹۹
- نسبت به pH در دمای محیط ۹۹
- شکل ۳-۱۴. نمایش شماتیک تشکیل تجمع میسلها در pH پایین ۹۹
- شکل ۳-۱۵- (A) شدت طیف نشری در pH (a) ۱/۵ (b) ۲ (c) ۲/۹ (d) ۳/۸ (e) ۴/۵ (f) ۵ (g) ۶/۲ (h) ۸ (B) شدت طیف فلئورسانس (I₁) محلولهای پلیمری P-63 و P-77 با غلظت ۳mg/mL نسبت به pH در دمای محیط ۱۰۰
- شکل ۳-۱۶. اثر قدرت یونی در پایداری میسلهای P-63، P-4.85 و P-77 (۳ mg/mL) ۱۰۱

- شکل ۳-۱۷. داده های آنالیز DLS و تصویر TEM میسلهای PMMI-Chol-C₆..... ۱۰۳
- شکل ۳-۱۸. ساختار مولکولی ناپروکسن..... ۱۰۴
- شکل ۳-۱۹. منحنی رهش ناپروکسن در pH (▲ ۱/۲ (■ ۷/۴ و (● ۵/۵..... ۱۰۵
- شکل ۳-۲۰. زیست پذیری سلولهای (Hela) در غلظتهای مختلف میسلهای پلیمری P-63 در ۲۴ ساعت. این تستها سه بار تکرار شده اند..... ۱۰۸
- شکل ۳-۲۱. طیف FT-IR پلیمر (a) PMMI-Chol-C₆ (b) PEG-PMMI-CholC₆..... ۱۰۹
- شکل ۳-۲۲. طیف ¹H NMR پلیمر PEG-PMMI-CholC₆..... ۱۱۰
- شکل ۳-۲۳. وابستگی عبور UV-vis محلولهای پلیمری PMMI-CholC₆ و PEG-PMMI-CholC₆ به pH در ۳۵°C (c = ۲ mg/mL)..... ۱۱۲
- شکل ۳-۲۴. تغییرات شدت طیف نشری پابرن در pH (a) ۰/۷ (b) ۱/۲ (c) ۲/۲ (d) ۳/۲ (e) ۴/۲ (f) ۵/۲ (g) ۶/۲ (h) ۷/۲ (طول موج تحریک، $\lambda_{ex} = 336$ nm) (B) شدت I₃₉₄ در طیف نشری نسبت به pH محلولهای پلیمری در دمای محیط (c = ۲ mg/mL)، [pyrene] = 6 × 10⁻⁷ M..... ۱۱۳
- شکل ۳-۲۵. شدت I₃₉₄ نسبت به غلظت پلیمر (b) تغییرات طیف نشری غلظتهای مختلف محلول پلیمری در pH نزدیک به انتقال فاز (a) ۱ × 10^{-۲} (b) ۱ × 10^{-۳} (c) ۵ × 10^{-۳} (d) ۲ × 10^{-۳} (e) ۱ × 10^{-۴} (f) ۹ × 10^{-۴} (g) ۶ × 10^{-۴} (h) ۵ × 10^{-۴} (i) ۴ × 10^{-۴} (j) ۲ × 10^{-۴} (k) ۱ × 10^{-۶} nm.g/mL..... ۱۱۵
- شکل ۳-۲۶. تصاویر TEM و توزیع اندازه ذرات میسلهای PEG-PMMI-CholC₆ در (a) = ۲ [pyrene] = ۶ × 10^{-۷}. $\lambda_{ex} = 336$ nm در دمای محیط..... ۱۱۵
- شکل ۳-۲۷. اثر pH بر مقادیر زتا- پتانسیل میسلهای PEG-PMMI-CholC₆..... ۱۱۷
- شکل ۳-۲۸. مولکول پیروکسیکام..... ۱۱۹
- شکل ۳-۲۹. رهش پیروکسیکام از (a) میسلهای PMMI-CholC₆ و (b) میسلهای PEG-PMMI-CholC₆..... ۱۱۹
- شکل ۳-۳۰. سمیت سلولی PX، میسلهای PEG-PMMI-CholC₆ حساس به pH و میسلهای PX در سلولهای T47D در مدت ۴۸ ساعت..... ۱۲۲
- شکل ۳-۳۱. طیف FT-IR کوپلیمر PMMI₅-co-PDMAEMA₁..... ۱۲۴
- شکل ۳-۳۲. طیف ¹H NMR کوپلیمر PMMI₅-co-PDMAEMA₁..... ۱۲۵
- شکل ۳-۳۳. طیف FT-IR کوپلیمر PMMICholC₆-co-PDMAEMA..... ۱۲۷
- شکل ۳-۳۴. طیف ¹H NMR (DMSO-d₆) کوپلیمر PMMICholC₆-co-PDMAEMA..... ۱۲۸

- شکل ۳-۳۵- طیف $^1\text{H NMR}$ (D_2O) کوپلیمر $\text{PMMICholC}_6\text{-co-PDMAEMA}$ ۱۳۰
- شکل ۳-۳۶. دیاگرام GPC (a) $\text{PMMI}_5\text{-co-PDMAEMA}_1$ (b) $\text{PMMICholC}_6\text{-co-}$ ۱۳۱
- شکل ۳-۳۷. نمودار DSC (a) $\text{PMMI}_5\text{-co-PDMAEMA}_1$ (b) $\text{PMMICholC}_6\text{-co-}$ PDMAEMA ۱۳۲
- شکل ۳-۳۸. درصد عبور محلول کوپلیمری $\text{PMMI}_5\text{-co-PDMAEMA}_1$ با غلظت ۳ میلی گرم بر میلی لیتر در $\lambda = 500\text{ nm}$ نسبت به pH در دمای محیط ۱۳۴
- شکل ۳-۳۹. (A) طیف نشری فلورسانس پیرین نسبت به غلظت‌های کوپلیمر $\text{PMMI}_5\text{-co-}$ PDMAEMA_1 نزدیک pH انتقال فاز (B) تغییرات شدت طیف نشری فلورسانس پیرین وابسته به غلظت‌های کوپلیمر (a) 2×10^{-2} (b) 4×10^{-2} (c) 5×10^{-2} (d) 1×10^{-1} (e) 2×10^{-1} (f) 4×10^{-1} (g) 6×10^{-1} (h) 7×10^{-1} (i) 8×10^{-1} (j) $1/100$ (k) $1/100$ (l) $5/100$ (mg/mL) (C) طیف نشری فلورسانس پیرین نسبت به غلظت‌های کوپلیمر $\text{PMMICholC}_6\text{-co-PDMAEMA}$ نزدیک pH انتقال فاز (D) تغییرات شدت طیف نشری فلورسانس پیرین وابسته به غلظت‌های کوپلیمر (a) 1×10^{-2} (b) 5×10^{-2} (c) 1×10^{-1} (d) 2×10^{-1} (e) 4×10^{-1} (f) 5×10^{-2} (g) 5×10^{-1} (h) 6×10^{-1} (i) 6×10^{-1} (j) 7×10^{-1} (k) 9×10^{-1} (l) $1/100$ (mg/mL) $\lambda_{\text{ex}} = 310\text{ nm}$ [pyrene] = $6 \times 10^{-7}\text{ M}$ ۱۳۶
- شکل ۳-۴۰. نتایج DLS و تصاویر TEM میسل‌های (A) $\text{PMMI}_5\text{-co-PDMAEMA}_1$ در pH ۱۳۷
- شکل ۳-۴۱. منحنی رهش پیروکسیکام از (A) میسل‌های $\text{PMMI}_5\text{-co-PDMAEMA}_1$ و (B) ۱۳۹
- شکل ۳-۴۲. طیف FT-IR کوپلیمر (P(MMI-co-OEGMA)) ۱۴۱
- شکل ۳-۴۳. طیف FT-IR کوپلیمرهای (A) P(MMI-co-OEGMA) (B) ۹/۱ (C) ۷/۱ (D) ۵/۱ ۱۴۲
- شکل ۳-۴۴. طیف $^1\text{H NMR}$ کوپلیمر (P(MMI-co-OEGMA)) (a) ۹/۱ (b) ۷/۱ (c) ۵/۱ (d) ۱۴۲
- شکل ۳-۴۵. طیف $^1\text{H NMR}$ (D_2O) کوپلیمر (P(MMI-co-OEGMA)) ۱۴۳
- شکل ۳-۴۶. نمودارهای GPC کوپلیمرهای (a) ۷/۱ (b) ۵/۱ ۱۴۴

- شکل ۳-۵۷. طیف FT-IR منومر Chol-C₆.M (a) ۱۶۰
- شکل ۳-۵۸. طیف ¹H NMR منومر Chol-C₆.M ۱۶۱
- شکل ۳-۵۹. ترموگرام DSC و تصویر میکروسکوپ نوری منومر Chol-C₆.M ۱۶۱
- شکل ۳-۶۰. طیف FT-IR (a) لپوزومهای منومری Chol-C₆.M (b) لپوزومهای پلیمریزه شده
 Chol-C₆.M (c) لپوزومهای منومری PEG.DM/Chol-C₆.M (d) لپوزومهای پلیمریزه شده
 PEG.DM/Chol-C₆.M ۱۶۳
- شکل ۳-۶۱. طیف ¹H NMR لپوزومهای منومری Chol-C₆.M ۱۶۳
- شکل ۳-۶۲. طیف ¹H NMR لپوزومهای پلیمریزه شده Chol-C₆.M ۱۶۴
- شکل ۳-۶۳. طیف ¹H NMR (a) لپوزومهای منومری Chol-C₆.M (b) لپوزومهای پلیمریزه
 شده Chol-C₆.M (c) لپوزومهای منومری PEG.DM/Chol-C₆.M (d) لپوزومهای پلیمریزه
 شده PEG.DM/Chol-C₆.M ۱۶۴
- شکل ۳-۶۴. قطر میانگین دیسپرسیون لپوزومهای فریز-درای شده. تصاویر TEM لپوزومهای (a)
 ساده (b) لپوزومهای منومری Chol-C₆.M (Chol-m) (c) لپوزومهای پلیمریزه شده (Chol-p)
 Chol-C₆.M (d) لپوزومهای منومری PEG.DM/Chol-C₆.M (PEG-m) (e) لپوزومهای
 پلیمریزه شده PEG.DM/Chol-C₆.M (PEG-p) ۱۶۶
- شکل ۳-۶۵. نمودار جذب در ۵۰۰ nm نسبت به درصد اتانول (v/v) برای لپوزومهای (□) ساده (♦)
 لپوزومهای منومری Chol-C₆.M (Δ) لپوزومهای پلیمریزه شده Chol-C₆.M (●) لپوزومهای
 منومری PEG.DM/Chol-C₆.M (▲) لپوزومهای پلیمریزه شده PEG.DM/Chol-C₆.M ۱۶۷
- شکل ۳-۶۶. ترموگرامهای DSC (a) لسیتین (b) ساده (c) لپوزومهای منومری Chol-C₆.M (d)
 لپوزومهای پلیمریزه شده Chol-C₆.M (e) لپوزومهای منومری PEG.DM/Chol-C₆.M (f)
 لپوزومهای پلیمریزه شده PEG.DM/Chol-C₆.M با سرعت گرمایش ۱۰ °C/min ۱۶۸
- شکل ۳-۶۷. رهش دارو در بافر فسفات pH = ۷/۴ در ۳۷ °C از لپوزومهای (●) ساده (□) لپوزومهای
 منومری Chol-C₆.M (■) لپوزومهای پلیمریزه شده Chol-C₆.M (Δ) لپوزومهای منومری
 PEG.DM/Chol-C₆.M (▲) لپوزومهای پلیمریزه شده PEG.DM/Chol-C₆.M ۱۷۰

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱. خواص پلیمرهای تهیه شده از الیگو (اتیلن گلیکول) متاکریلاتها با طول زنجیر متفاوت ..	۳۴
جدول ۲-۱. مقادیر داروی بارگیری شده در لیپوزومها	۴۹
جدول ۳-۱. مقادیر داروی بارگیری شده در لیپوزومهای پلیمری	۵۰
جدول ۴-۱. مقادیر داروی بارگیری شده در لیپوزومهای پلیمری	۵۱
جدول ۱-۳. نتایج حاصل از محاسبه درصد اتصال در پلیمرهای سنتزی و مشخصات مربوط به آنالیزهای گرمایی و ویسکوزیته	۹۶
جدول ۲-۳. حلالیت پلیمرها در حلالهای آلی و آب	۹۶
جدول ۳-۳. ویژگیهای میسلهای PMMI-Chol-C ₆	۱۰۴
جدول ۴-۳. جرم مولکولی، ویسکوزیته ذاتی و خواص گرمایی پلیمر PEG-PMMI-CholC ₆	۱۱۱
جدول ۵-۳. ویژگیهای میسلهای PMMI-CholC ₆ و PEG-PMMI-CholC ₆	۱۱۹
جدول ۶-۳. ترکیب ساختاری، درصد اتصال CholC ₆ ، ویسکوزیته ذاتی، جرم مولکولی و خواص گرمایی کوپلیمرها	۱۳۲
جدول ۷-۳. مشخصات مولکولی کوپلیمرهای P(MMI-co-OEGMA)	۱۴۴
جدول ۸-۳. مقادیر LCST محلولهای کوپلیمری P(MMI-co-OEGMA) در pHهای مختلف (C = ۲/۸۸ mg/mL)	۱۵۰
جدول ۹-۳. مقادیر LCST محلولهای کوپلیمری P(MMI-co-OEGMA) (C = ۰/۱-۰/۹ g/mL)	۱۵۲
جدول ۱۰-۳. ترکیب ساختاری و دماهای انتقال ژل به کریستال مایع در لیپوزومهای منومری و پلیمریزه شده	۱۶۲
جدول ۱۱-۳. توزیع سایز لیپوزومها	۱۶۵
جدول ۱۰-۳. خواص گرمایی، راندمان بارگذاری و درصد رهش دارو از لیپوزومها	۱۶۹

فهرست شماها

صفحه	عنوان
۱۱۳.....	شماي ۱-۳. نمايش شمايک تغيير ساختار ميسلهاي PEG-PMMI-CholC ₆ با pH
۱۳۴.....	شماي ۲-۳. ميسلهاي کوپليمري PMMI ₅ -co-PDMAEMA ₁ در pH هاي مختلف
۱۳۵.....	شماي ۳-۳. ميسلهاي کوپليمري PMMICholC ₆ -co-PDMAEMA در pH هاي مختلف
۱۴۶..	شماي ۴-۳. نمايش شمايک تغيير شکل ميسلهاي کوپليمري P(MMI-co-OEGMA) با pH
۱۴۸	شماي ۵-۳. نمايش شمايک تغيير ساختاري ميسلهاي کوپليمري P(MMI-co-OEGMA) با دما
	شماي ۶-۳. نمايش شمايک ليپوزومههاي ليپوزومههاي منومري و پليمريزه شده PEG.DM/Chol-
۱۶۶.....	C ₆ .M

فهرست معادلات

صفحه	عنوان
۸۳	معادله ۱-۳. سنتز مونو متیل ایتاکونات.....
۸۵	معادله ۲-۳. سنتز Chol-C ₆
۸۸	معادله ۳-۳. سنتز هموپلیمر مونو متیل ایتاکونات
۹۱	معادله ۴-۳. سنتز هموپلیمر مونو متیل ایتاکونات عاملدار شده با Chol-C ₆
۱۰۷	معادله ۵-۳. احیای تترازولیوم.....
۱۰۹	معادله ۶-۳. سنتز پلیمر PEG-PMMI-CholC ₆
۱۲۳	معادله ۷-۳. سنتز کوپلیمر PMMI ₅ -co-PDMAEMA ₁
۱۴۰	معادله ۸-۳. سنتز کوپلیمر P(MMI-co-OEGMA).....
۱۶۰	معادله ۹-۳. سنتز Chol-C ₆ .M.....