

تخلیص و اصلاح سطحی نانوذرات

پلیمری در کاربرد پزشکی

تألیف :

پروفسور-دکتر عظیم اکبرزاده خیاوی

(استاد انسیتور پاستور ایران)

دکتر داوود زارع

مهندس دنیا پوی

اردیبهشت ۹۴



سرشناسه: اکبرزاده خیایو، عظیم. ۱۳۲۶

عنوان و نام پدیدآور: تخلص و اصلاح نانوذرات پلیمری در کاربرد

پزشکی/عظیم اکبرزاده خیایو، دنیا پوی، داوود زارع

مشخصات نشر: تهران-عظیم اکبرزاده خیایو، ۱۳۹۴

مشخصات ظاهری: ۱۶۰ صفحه، مصور، جدول، نمودار.

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۰۴-۳۴۱۷-

وضعیت فهرست نه‌سی: فیا

یادداشت: واژه نامه

موضوع: نانوذرات

شناسه افزوده: پوی، دنیا

شناسه افزوده: زارع، داوود

رده بندی کنگره: ۱۳۹۴ ۱۷ الف ۱۸/۱ TA

رده بندی دیویی: ۶۲۰/۵

شماره کتابشناسی ملی: ۳۹۳۴۳۴۲

نام کتاب: تخلص و اصلاح سطحی نانوذرات پلیمری در کاربرد پزشکی

مؤلفین: عظیم اکبرزاده، دنیا پوی، داوود زارع

تاریخ انتشار: اردیبهشت ۱۳۹۴، چاپ اول

مشخصات نشر: تهران، عظیم اکبرزاده خیایو

شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

قیمت: ۴۰۰۰۰ تومان

چاپ و صحافی: تهران، عظیم اکبرزاده خیایو

طراح جلد، صفحه آرا و ویراستار: دنیا پوی

پیش گفتار:

نانوذرات پلیمری به عنوان کاندید بالقوه ای برای دارو رسانی انتخاب شده اند. توسعه چنین نانوذراتی عموماً نیاز به تثبیت مولکول ها در سطح ذرات، اطمینان از زیست سازگاری و توانایی هدف یابی دارد. پس از تهیه ذرات و اصلاح سطح، مواد زاید بایستی حذف شوند. امروزه بطور وسیع از تکنیک تخلیص با اولتراسانتریفیوژ (ultracentrifugation) استفاده می شود، استفاده از این تکنیک در صنعت راحت نیست. در این کتاب، فیلتراسیون جریان مماسی (tangential flow filtration) به عنوان روش تخلیص جان گیری، که مناسب برای اجرا در فرآیندهای با مقیاس بزرگ است، بررسی شده است.

مقایسه اولتراسانتریفیوژ و فیلتراسیون جریان مماسی در مدل دیا فیلتراسیون برای تخلیص نانوذرات، نشان دهنده قابل مقایسه بودن آنها با رعایت پایداری ذره و برطرف کردن سورفکتانت SDS از نانوذرات متاکریلیک انیدرید (methacrylic anhydride) است. کارایی تخلیص با فیلتراسیون جریان مماسی برتر از اولتراسانتریفیوژ است. اندازه گیری قابلیت هدایت الکتریکی محلولهای صاف شده و مایع رویی (supernatant liquid) نشان داد که می توان با نصب و استفاده از تجهیزات و فیلتراسیون، ۶ برابر سریعتر از سانتریفیوژ کردن به میزان قابل قبولی از هدایت الکتریکی (conductivity) پایدار دست یافت. این قابلیت هدایت الکتریکی از

انواع مولکول‌ها حاصل می‌شود و اثر مولکول‌های عامل فعال کننده سطح یا سورفکتانت‌ها به تنهایی شناخته نشده است. به هر حال، جذب سطحی پروتئین روی ذرات نشان دهنده حذف موفقیت آمیز سورفکتانت است. قابلیت هدایت الکتریکی و کشش سنجی، روش‌های بالقوه‌ای برای تعیین مقدار سورفکتانت در محلول‌ها می‌باشند که البته کاملاً دقیق نمی‌باشد.

با استفاده از آلبومین سرم گاوی به عنوان پروتئین مدل، میزان تثبیت نانوذرات در pH های مختلف محاسبه گردید. مقدار ماکزیمم $6/8$ میلی گرم سرم آلبومین گاوی در یک متر مربع (mg/m^2) نانوذره تثبیت شده است، در حالیکه مقدار نامعلوم سرم آلبومین گاوی بصورت یوالانسی با نانوذرات پیوند می‌شود. این گزارش در $\text{pH} = 4$ انجام شده است. علت مقدار کم پیوند کووالانسی سرم آلبومین گاوی با نانوذرات، شاید تاحدی به علت دافعه الکتریکی یا الکتریسیته ساکن اندک بین ذره و پروتئین باشد. یک احتمال این است که 2 مترمول BSA بطور کووالانسی به یک گرم نانوذرات وصل می‌شود که با $5/3$ میلی گرم سرم آلبومین گاوی بر میلی متر مربع (mg/m^2) نانوذره با پوشش سطحی 76% مطابقت دارد. حذف معرفهای اضافه بعد از اصلاح کردن سطح با اولتراسانتریفیوژ کردن به جای فرارسیزین انجام می‌شود، ذرات توده‌ای حاصل بعد از واکنش تثبیت ممکن است غشاء را آلوده یا لکه دار کنند. هدف اصلی نویسنده این کتاب آشنایی خوانندگان عزیز با فرآیند تخلیص و اصلاح سطحی نانوذره‌های پلیمری برای کاربرد پزشکی بوده است، بنابراین سعی شده است که جنبه‌های کاربردی فرآیند یادشده بهتر توصیف شود. همچنین لازم به یادآوری است که کتاب حاضر اولین کتابی است که در زمینه تهیه

و تخلیص و اصلاح سطحی نانوذره های پلیمری برای کاربرد پزشکی به زبان فارسی نگارش می شود. به منظور آشنایی بهتر خوانندگان محترم با اصطلاحات لاتین، واژه نامه این کتاب به دو صورت فارسی به انگلیسی و انگلیسی به فارسی، تنظیم شده است.

فصل اول؛ زمینه، هدف و منابع اطلاعاتی تهیه و تخلیص و اصلاح سطحی نانوذره های پلیمری را برای کاربرد پزشکی توصیف می کند.

فصل دوم فرآیند نانوذرات و ابزار حمل و نقل دارو، اصلاح سطح نانوذرات، تهیه نانوذرات، روش مینی امولسیون و هیدرولیز آنها، تخلیص نانوذرات، اولتراسانتریفیوژ و اولترافیلتراسیون نانوذرات، تثبیت پروتئین روی نانوذرات، استفاده از عامل فعال سطحی (سیسم) و دسبل سولفات) در جهت پایداری امولسیون در طول پلیمریزاسیون، روشهای تحلیل نانوذرات، اختلاف سطح پتانسیل زتای نانوذرات، طیف سنج همبستگی فوتونی، سنج تبدیل فوریه مادون قرمز، رنگ آمیزی نین هیدرین، کشش سطحی نانوذرات و قابلیت هدایت الکتریکی در این فصل توضیح داده می شود.

فصل سوم؛ مواد شیمیایی و بافرهای مصرفی را بیان می کند

فصل چهارم؛ به روشهای تهیه، شناسایی، هیدرولیز، تخلیص نانوذرات، اولتراسانتریفیوژ، اولترافیلتراسیون، راه اندازی و بازسازی دستگاه فیلتراسیون، بهینه کردن شرایط فرآیند نانوذرات، دیافیلتراسیون، اصلاح سطح و تعیین مقدار پروتئین نانوذرات می پردازد.

فصل پنجم؛ به نتیجه، بحث، تهیه، هیدرولیز و تخلیص، انتخاب روش تخلیص و

تجهیزات، بهره برداری، بازسازی تجهیزات فیلتراسیون، بهینه کردن پارامترهای اولترافیلتراسیون، جداسازی SDS، تاثیر فاصله زمان در فرآیند، محصول نانوذرات حاصل در محلول عبوری و محلول رویی، کیفیت، پایداری محصول، روشهایی برای تعیین مقدار SDS، مکش سنجی، هدایت سنجی و تثبیت پروتئین روی نانوذرات می پردازد. در فصل ششم تا نهم به بحث، پیشنهاد، رفرانس و فهرست ضمیمه اشاره شده است.

تلاش ما در نگارش این کتاب ارائه روش عملی برای تولید، تخلیص، تثبیت پروتئین و برطرف کردن سوفاکتانت ها و اصلاح سطح نانوذرات پلیمری مختلف برای کاربرد پزشکی بوده است.

از خوانندگان عزیز در خواست می شود نظرات و پیشنهادات خود را به منظور لحاظ شدن در چاپ های بعدی به نشانی پست الکترونیکی ارسال فرمایند. پیشاپیش از راهنمایی آن عزیزان کمال تشکر را دارم.

در خاتمه، از ترنم لایزال آن منبع نور و علم ازلی را بیدی که "حق دست ما را گرفت و ما را به این وادی و سمت و سو کشاند خاضعانه پیشانی بزمی بر حریم کرمش می سائیم.

پروفسور-دکتر عظیم اکبرزاده

Azimakbarzadeh2012@gmail.com

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱۵	۱ مقدمه
۱۵	۱-۱ زمینه
۱۶	۱-۲ اهداف
۱۷	۳-۱ منابع اطلاعات
۱۹	۲- تثوری
۱۹	۱-۲ نانوذرات، ابزار > حل مسئله دارو هستند
۲۱	۱-۱-۲ اصلاح سطح نانوذرات
۲۲	۲-۲ تهیه نانوذره به روش مینی امولسیون - رولیز
۲۵	۳-۲ تخلیص نانوذرات
۲۸	۱-۳-۲ اولتراسانتریفیوژ نانوذرات
۲۹	۲-۳-۲ اولترافیلتراسیون نانوذرات
۳۵	۴-۲ تثبیت پروتئین روی نانوذرات
۳۶	۵-۲ استفاده از سدیم دو دسیل سولفات (SDS) در نانوذرات
۳۹	۶-۲ روش های تحلیلی در تهیه نانوذرات
۳۹	۱-۶-۲ اختلاف سطح زتای
۴۱	۲-۶-۲ طیف سنجی همبستگی فوتونی
۴۳	۳-۶-۲ طیف سنج تبدیل فوریه مادون قرمز (FTIR)

۴۴	۴-۶-۲ تابش الکترومغناطیس
۴۶	۵-۶-۲ ماهیت فیزیکی
۴۷	۶-۶-۲ طیف الکترومغناطیسی
۴۷	۷-۶-۲ رنگ آمیزی نین هیدرین
۴۸	۸-۶-۲ کشش سطحی نانوذرات
۵۰	۹-۶-۲ قابلیت هدایت الکتریکی نانوذرات
۵۰	۱۰-۶-۲ هدایت ویژه آب
۵۱	۱۱-۶-۲ تاثیر یونها، هیدروکسید در هدایت الکتریکی آب
۵۲	۱۲-۶-۲ تاثیر گازها، ما لون در هدایت الکتریکی آب
۵۲	۱۳-۶-۲ عوامل دیگر
۵۳	۱۴-۶-۲ محاسبه TDS از روی نتایج هدایت الکتریکی
۵۵	۳ - مواد
۵۵	۱-۳ مواد شیمیایی
۵۵	۴- روشهای تهیه نانوذرات
۵۵	۱-۴ سنتز نانوذرات
۵۷	۲-۴ خواص نانوذرات
۵۸	۳-۴ هیدرولیز نانوذرات
۵۸	۴-۴ تخلیص نانوذرات
۵۹	۱-۴-۴ اولترا سانتریفیوکاسیون (گریز از مرکز شدید)
۶۰	۲-۴-۴ اولترافیلتراسیون (پالایش بسیار ریز)
۶۱	۱-۲-۴-۴ راه اندازی و بازسازی دستگاه فیلتراسیون

- ۶۱ ۲-۲-۴-۴ بهینه کردن شرایط فرآیند نانوذرات
- ۶۲ ۳-۲-۴-۴ دیافیلتراسیون نانوذرات
- ۶۳ ۵-۴ اصلاح سطح نانوذرات
- ۶۶ ۶-۴ تعیین مقدار پروتئین نانوذرات
- ۶۷ ۵- نتیجه و بحث نانوذرات
- ۶۷ ۱-۵ تهیه نانوذرات
- ۷۱ ۲-۵ پیرولیز نانوذرات
- ۷۳ ۳-۵ تشکیل نانوذرات
- ۷۴ ۱-۳-۵ انتخاب روش تخلیص و تجهیزات
- ۷۷ ۲-۳-۵ بهره برداری، بازه ای تجهیزات فیلتراسیون
- ۷۸ ۳-۳-۵ بهینه کردن پارامترهای ولترا فیلتراسیون
- ۸۰ ۱-۳-۳-۵ بهینه کردن با ۰/۴۵ میلی گرم نانوذره در میلی گرم
- ۸۱ ۲-۳-۳-۵ بهینه کردن با ۰/۹ میلی گرم نانوذره در میلی گرم
- ۸۳ ۳-۳-۳-۵ بهینه کردن با ۹ میلی گرم نانوذره در میلی گرم
- ۸۳ ۴-۳-۵ جداسازی SDS
- ۹۴ ۵-۳-۵ تأثیر زمان در فرآیند
- ۱۰۱ ۶-۳-۵ محصول نانوذرات حاصل از محلول عبوری و محلول رویی
- ۱۰۵ ۷-۳-۵ کیفیت-پایداری محصول نانوذرات
- ۱۰۷ ۴-۵ روش های تعیین محتوای SDS
- ۱۰۸ ۱-۴-۵ مکش سنجی نانوذرات
- ۱۱۰ ۲-۴-۵ هدایت سنجی نانوذرات

۱۱۶	۵-۵ تثبیت پروتئین نانوذرات
۱۲۷	۶- آب
۱۲۷	۶-۱ خواص فیزیکی آب
۱۲۸	۶-۲ کشش سطحی
۱۲۸	۶-۳ خاصیت اسمزی
۱۲۸	۶-۴ خواص شیمیایی آب
۱۲۸	۶-۴-۱ قابلیت هدایت الکتریکی
۱۳۱	۷ روش دینامیک تفرقه‌خوری برای مطالعه اندازه نانوذرات
۱۳۶	۷-۱ تشریح عملکرد دستگاه
۱۳۸	۷-۲ تعیین اندازه ذرات با استفاده از تابع ارتباط
۱۴۱	۸- بحث
۱۴۳	۹ پیشنهادها
۱۴۵	۱۰ فهرست ضمائم
۱۵۳	۱۱ فهرست منابع

۱ - مقدمه

۱-۱ زمینه

در طول چند دهه گذشته، با توجه به توانایی حمل دارو توسط نانوذرات توجه زیادی در زمینه تحقیقات را به خود جلب کرده است. انکپسوله کردن (encapsulation) عوامل رویی در داخل نانوذرات یا جذب در ذرات با اندازه نانو، سبب رساندن آن ها به هدف، کاهش آثار جانبی، و محافظت از دارو در طول حمل و نقل می شود. رها کردن انحصاری دارو در محل بیماری، سبب رساندن دوز کم، تنها در قسمت کوچک، بدون گم شدن آن، در قسمت های دیگر بدن می شود. داروهای سمی مثل داروی مانع تولید مثل و رشد یاخت، یا داروی سم سلولی، تنها در بافت هدف تأثیر خواهد کرد؛ لذا تأثیرات جانبی کاهش می یابد. البته موانع زیادی هست که قبل از رسیدن دارو به هدف بایستی بر آنها غلبه شود. برای مثال با تخریب یا فیلتراسیون در طول سیستم، کلیه ذرات باید با اطمینان از بدن حذف شوند. مشخصه مورد نیاز دیگر نانوذرات، زیست سازگاری، توانایی رها سازی داروها با شیوه کنترل شده در محل مورد نظر و دور ماندن از شناسایی توسط سیستم ایمنی می باشد. بعضی از این خواص با اصلاح کردن سطح ذرات حاصل می شود. پیوند کردن سطح ذرات با پلیمر ها ممکن است آنها را از سیستم ایمنی محافظت کند و با تثبیت پروتئین های هدف مخصوص در سطح نانوذره، احتمال رسیدن به هدفی که قبلاً تعریف شده افزایش می یابد.