

**تهیه و ارزیابی نانوذرات هوشمند و هدفمند برای دارورسانی و
تصویربرداری همزمان در انواع سرطان**

www.ketab.ir

تألیف و گردآوری:

دکتر فرزانه زائری

دکتری تخصصی فارماسیوتیکس

از دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

سرشناسه : زائری، فرزانه، ۱۳۵۳-

عنوان و نام پدیدآور : تهیه و ارزیابی نانوذرات هوشمند و هدفمند برای دارورسانی و تصویربرداری همزمان در انواع سرطان / نگارش فرزانه زائری.

مشخصات نشر : تهران: نارون دانش، ۱۳۹۸.

مشخصات ظاهری : ۱۸۱ص.

شابک : ۹۷۸-۶۲۲-۶۹۲۴-۲۹-۰

وضعیت فهرست نویسی : فیبا

موضوع : دارورسانی هدفمند

موضوع : Drug targeting

موضوع : نانوذرات -- مصارف درمانی

موضوع : Nanoparticles -- Therapeutic use

موضوع : مواد نانوساختار -- مصارف درمانی

موضوع : Nanostructured materials -- Therapeutic use

رده بندی کنگره : RM۶۲/۳۰۱

رده بندی دیویی : ۶/۶۱۵

شماره کتابشناسی ملی : ۵۸۴۷۲۱۴

آدرس: میدان انقلاب اسلامی، خیابان کارگر شمالی، خیابان نصرت شرقی، پلاک

هفتادودو، واحد یک

شماره تماس: ۰۲۱۶۶۹۳۲۲۴۵ و ۰۲۱۶۶۹۳۲۲۴۵

آدرس الکترونیکی: narvanpub@gmail.com

آدرس سایت: www.narvanpub.com



عنوان کتاب: تهیه و ارزیابی نانوذرات هوشمند و هدفمند برای دارورسانی و تصویربرداری همزمان در انواع سرطان

مؤلف: دکتر فرزانه زائری

صفحه آرا: اکرم ملک نژاد

طراح جلد: الویرا صیامی

ناشر: انتشارات نارون دانش

شمارگان: ۱۰۰۰ نسخه

نوبت چاپ: اول - ۱۳۹۸

قیمت: ۲۸۰۰۰ تومان

ISBN: ۹۷۸-۶۲۲-۶۹۲۴-۲۹-۰

فهرست مطالب

۱۳	بیش گفتار
۱۵	فهرست علائم و اختصارات
۱۷	فصل اول: دارورسانی نوین در سرطان
۱۹	مقدمه
۲۵	شیوع سرطان
۲۶	چالش در شیمی درمانی سرطان
۲۷	کاربرد نانوذرات پولوژی در دارورسانی هدفمند
۳۰	انواع سامانه‌های نانوذره‌ای در دارودرمانی سرطان
۳۱	لیپوزوم‌ها
۳۴	نانوذرات لیپیدی نامدی
۳۵	نانوذرات پلیمری
۳۸	نانوذرات پروتئینی
۴۰	نانوذرات شاخه‌ای (دندریمرها)
۴۳	نانوذرات ویروسی
۴۶	نانوذرات طلا
۴۹	نانوذرات الماس
۴۹	نانوذرات نقره
۵۰	نانولوله کربنی (CNT)
۵۱	نقاط کانتومی
۵۲	نانوذرات سرامیکی
۵۴	نانوذرات متخلخل غیر آلی
۶۰	نانوذرات مغناطیسی
۶۲	روش‌های ساخت هسته غیر آلی
۶۵	عامل دار کردن نانوذرات
۶۶	انواع پلیمرها در سامانه‌های دارورسانی
۶۶	هیالورونیک اسید
۶۸	سیکلودکسترین
۷۰	کیتوسان
۷۳	پلیمرهای خانواده اسید اکریلیک

۷۷	بلی لاکتیک - گلیکولیک اسید
۷۹	بلی کابرولاکتون
۸۰	بلی اتیلن گلیکول (PEG)
۸۰	بلی اتیلن ایمین
۸۴	داروهای شیمی درمانی
۸۵	دوکسوروبیسین
۸۸	عوامل هدفمندسازی
۸۹	هدفگیری غیرفعال با استفاده از محیط یافت تومور
۸۹	هدفگیری با استفاده از شبکه مویرگی قابل نفوذ تومور
۸۹	هدفگیری آنزیمی
۹۰	هدفگیری بر مبنای تغییرات دما
۹۰	هدفگیری بر مبنای اسید محیط
۹۱	هدفگیری فعال با اتصال مولکول‌ها به هدف گیرنده
۹۱	هدفگیری علیه کربوهیدرات
۹۲	هدفگیری علیه آنتی ژن و گیرنده
۹۲	آنتی بادی‌های مونوکلونال
۹۳	الیگوپپتیدها
۹۴	آپتامرها
۹۴	فولات
۹۵	هدفمندسازی بر اساس میدان مغناطیسی خارجی
۹۶	انواع لیگاندها یا مولکول‌ها با قابلیت استفاده در تصویربرداری
۹۸	تصویربرداری مولکولی
۹۹	تصویربرداری رزونانس مغناطیسی
۹۹	تصویربرداری با امواج فرا صوت
۱۰۰	روش‌های تصویربرداری نوری
۱۰۱	روش میکروسکوپ الکترونی
۱۰۲	روش‌های تصویربرداری هسته‌ای
۱۰۳	تصویربرداری از درون سلول‌ها با استفاده از ویروس

فصل دوم: طراحی و ساخت یک سامانه دارورسانی نانوذره‌ای به عنوان مدل دارویی هوشمند	
و هدفمند در دارورسانی و تصویربرداری سرطان	۱۰۵
بررسی پیشینه موضوع	۱۰۷
تعیین اهداف	۱۰۹
طراحی فرمولاسیون	۱۱۴
تعیین مواد و اقلام مورد نیاز	۱۱۶
تعیین دستگاه‌ها و وسایل مورد نیاز	۱۱۶
تعیین روش‌های بررسی مشخصات نانوذرات و پلیمرها	۱۱۹
تعیین آزمون‌های بیولوژی (INVITRO)	۱۱۹
تعیین آزمون‌های درون تن (INVIVO)	۱۲۰
تهیه نانوذرات	۱۲۰
هدفمندسازی پلیمر با ترکیب سی	۱۲۰
تهیه نانوذرات اکسید آهن به روش هم حوبی	۱۲۱
اتصال آمینو پروپیل تری متوکسی سیلان به نانوذرات	۱۲۱
اتصال پلیمر هدفمندشده به نانوذرات عامل دار شده	۱۲۲
اتصال دوکسوروبیسین به حامل به وسیله باند هلم	۱۲۲
PH هیدرازونی	۱۲۲
فصل سوم: ارزیابی نانوذرات	۱۲۳
تعیین خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات	۱۲۵
طیف سنجی نوری مادون قرمز (FTIR)	۱۲۵
طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته پروتون (H-NMR)	۱۲۵
تعیین اندازه و پتانسیل سطحی ذرات با اندازه گیری تفرق نور لیزر (DLS)	۱۲۶
آزمون نینهدرین	۱۲۷
طیف‌سنجی مرئی فرابنفش	۱۲۷
میکروسکوپ الکترونی گسیل میدانی (SEM)	۱۲۸
میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)	۱۲۸
طیف سنجی پراش اشعه ایکس (XRD)	۱۲۹
آنالیز وزن سنجی حرارتی (TGA)	۱۲۹
مغناطیس سنجی نمونه ارتعاشی (VSM)	۱۳۰
آزمایشات بیولوژی (IN VITRO)	۱۳۰
بررسی نایداری فیزیکوشیمیایی نانوذرات نهایی	۱۳۰

۱۳۱	بررسی آزادسازی دارو از نانوذرات در محیط شبیه سازی شده آزمایشگاهی
۱۳۲	تجهیزات و شرایط کروماتوگرافی
۱۳۳	تهیه محلول‌های ذخیره
۱۳۳	تعیین سمیت سلولی سامانه دارورسانی به روش MTT
۱۳۳	آماده‌سازی محیط کشت
۱۳۴	تهیه بافر PBS
۱۳۵	محیط انجماد سلول
۱۳۵	تهیه محلول تریپسین و EDTA (TRYPsin-EDTA)
۱۳۶	محلول MTT
۱۳۶	تکنیک‌های کشت سلولی
۱۳۷	از انجماد خارج کردن
۱۳۷	پاساز سلولی
۱۳۸	تعویض محیط کشت
۱۳۹	شمارش سلولی
۱۳۹	منجمد کردن
۱۴۰	آماده‌سازی رقت‌های مختلف دارو و سیستم دارورسانی
۱۴۰	بررسی اثر غلظت‌های مختلف دارو و سیستم دارورسانی بر روی سلول‌های زنده سالم و سرطانی
۱۴۱	تجزیه و تحلیل آماری
۱۴۱	آزمایشات درون تن (IN VIVO)
۱۴۲	تهیه محلول‌های استاندارد پلاسمایی
۱۴۲	ارزیابی تغییرات برون روزی روش با سیستم HPLC
۱۴۲	حیوان آزمایشگاهی
۱۴۲	تجویز دارو
۱۴۳	نمونه‌برداری و تهیه نمونه پلاسمایی
۱۴۳	روش استخراج دوکسوروبیسین از نمونه‌های پلاسمایی
۱۴۳	آماده کردن نمونه‌ها جهت تزریق به دستگاه
۱۴۴	تعیین پارامترهای فارماکوکینتیک سامانه دارورسانی به روش خونگیری از موش صحرایی
۱۴۵	تهیه محلول‌های استاندارد بافتی
۱۴۶	حیوان آزمایشگاهی
۱۴۶	تجویز دارو و جداسازی اندام‌ها

۱۴۶	استخراج نمونه‌های بافتی.....
۱۴۷	تعیین توزیع دارو در بافت‌های مختلف.....
۱۴۷	تعیین سمیت درون تن.....
۱۴۷	تعیین قدرت اثر درون تن.....
۱۴۸	تعیین میزان هدفمندسازی مغناطیسی به روش تصویربرداری MRI.....
۱۴۹	فصل چهارم: یافته‌ها و نتیجه گیری.....
۱۵۱	نتایج.....
۱۵۷	پمپست.....
۱۵۹	نتیجه گیری.....
۱۶۰	جشم انداز آینده.....
۱۶۱	منابع و مأخذ.....
۱۶۱	منابع انگلیسی.....
۱۸۰	منابع فارسی.....

پیش گفتار

بیش از نیم قرن است که محققین مزایای نانوفناوری را در بهبود کیفیت سامانه‌های دارورسانی هدفمند درمانی مورد مطالعه قرار داده‌اند. روش‌های سنتی انتقال دارو که شامل تجویز خوراکی و تزریقی مولکول دارو هستند، هرکدام دارای معایبی می‌باشند. برای مثال، روش تجویز خوراکی دارو به دلیل تماس دارو با فرایندهای سوخت و سازی بدن، تا حد زیادی ناکارآمد و سم‌بارده می‌باشد و روش تزریقی، دارو را به طور مستقیم در معرض همه اندام‌ها و بافت‌های بدن قرار می‌دهد که منجر به عوارض جانبی گسترده در بدن بیمار می‌گردد. سامانه‌های دارورسانی نوین برپایه نانو، بر عبور دادن دارو به صورت دست نخورده از سدهای زیستی، به‌منظور رسیدن به بافت هدف و افزایش کارایی آن، کاهش دوز مصرف دارو و در نتیجه کاهش عوارض جانبی آن تأکید دارند.

در سال‌های اخیر، علاقه به تولید ساختارهایی در مقیاس نانو، به دلیل کاربردهای ویژه و متعدد آن‌ها در علوم مختلف، افزایش یافته است. کاربردهای نمونه‌ای از نانو ساختارهاست که به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد آن مورد توجه بسیار قرار گرفته است. سامانه‌های نوین نانوذره‌ای متشکل از دارو، حامل و لیگاندهای ایجاد کننده ویژگی‌های خاص، سبب رهایش کنترل شده دارو، حفظ غلظت دارو در محدوده زمانی مناسب، همچنین انتقال اختصاصی دارو به بافت هدف می‌شوند. نانوذرات به منظور دارورسانی در اندازه، شکل و با مواد سازنده متفاوتی ساخته می‌شوند. خصوصیات ساختاری نانوذره بر ظرفیت آن برای پذیرش دارو، سرعت رهایش دارو و توانایی آن برای دارورسانی هدفمند تأثیرگذار است. سامانه‌های دارورسانی نوین سرعت، زمان و مکان آزادسازی دارو را تحت کنترل در می‌آورند. ازجمله این سامانه‌ها می‌توان به لیپوزوم‌ها، میسل‌ها، دندیرم‌ها، و نانوذرات غیر الی، لیپیدی و یا پلیمری اشاره کرد که نمونه‌های متعددی از آن‌ها در فازهای بالینی هستند و تعداد کمی وارد بازار شده‌اند. در انتقال دارو با نانوذرات که از پلیمرهای زیست

سازگار^۱ و زیست تخریب پذیر^۲ به عنوان حامل و انتقال دهنده دارو استفاده می شود، نمودار غلظت خونی دارو به دلیل رهایش کنترل شده دارو که آن هم به دلیل کنترل زیست تخریب پذیری نانوذره می باشد، در حد مناسب برای بیمار کنترل می گردد. از جمله مزایای نانوذرات پلیمری می توان به افزایش پایداری عوامل دارویی، سهولت ساخت پلیمر و روش های ارزان تهیه آن ها اشاره کرد.

یکی از مهم ترین امور در طراحی سامانه های نوین دارورسانی، تدبیر رساندن دارو به یک بافت خاص است. دارورسانی به توده سرطانی و غلبه بر موانع دارورسانی به بافت آن، یکی از جنبه های است که بسیار مورد توجه قرار گرفته و سامانه های نوین دارورسانی از این نظر به شدت مورد استقبال قرار گرفته اند. در دارودرمانی سرطان، به دلیل توزیع غیر اختصاصی دارو، نیاز به استفاده از دوز بالایی از دارو می باشد که در نتیجه ورود داروی بسیار سمی و کشنده سایر سلول های سرطانی به اندام های غیرهدف، عوارض جانبی شدیدی در بدن بیمار دیده می شود. سامانه های هدفمند شده با لیگاندهای هدف یاب، رهایش کنترل شده دارو و انتقال اختصاصی دارو به بافت هدف را فراهم می سازند.

از دیگر موارد بسیار مهم و مورد توجه در دارورسانی هدفمند، امکان کنترل و بررسی همزمان درمان با یکی از روش های تصویربرداری رایج در پزشکی می باشد. بر این اساس، به کار بردن یک مولکول یا لیگاند در ساختار نانوذرات، که بتواند این ویژگی را به نانوذرات بدهد، از اهمیت بسیار ویژه ای برخوردار است. سامانه های نانوذره ای هوشمند و هدفمند با امکان تصویربرداری همزمان در مسیر درمان، کارآمدترین و مقتدرترین سامانه های دارورسانی را عرضه می نمایند.

هدف این کتاب، آشنایی با روش های تهیه و ارزیابی یک مدل درآمد از سامانه های دارورسانی نانوذره ای هوشمند، هدفمند و چندمنظوره در فرم تزریقی است که علاوه بر سازگاری زیستی مناسب و انتقال هدفمند و کنترل شده دارو فقط درون سلول های هدف، امکان کاربرد در تشخیص و ردیابی درمان توده سرطانی با تصویربرداری همزمان به روش MRI^۳ را فراهم می نماید.

دکتر فرزانه زائری

۴ آذر ۱۳۹۸

1-Biocompatible

2-biodegradable

3-Magnetic Resonance Imaging