تازه‌های پایان‌نامه‌های دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهیه‌کننده: فرشته اکبری
کتابخانه دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دانشجو: بنفشه پورقربان
عنوان پایان‌نامه: سنتز و بررسی اثر ضدتجمع پلاکتی مشتقات بیس ایمینی
استاد / اساتید راهنما: دکتر فرزاد کبارفرد
شماره پایان‌نامه: ۱۵۴۶

■ **خلاصه**

در سال‌های اخیر بیماری‌های قلبی ـ عروقی با توجه به شیوه زندگی بشری به‌طور روز افزونی در حال افزایش در جوامع انسانی هستند. علت تقریباً یک سوم مرگ و میرها در اشخاص با سن ۳۵ سال و بالاتر بیماری‌های قلبی ـ عروقی است.

علت زمینه‌ای اکثر بیماری‌های قلبی ـ عروقی آترواسکلروزیس است. پاره شدن پلاک آترواسکلروز چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها روی سطح رگ را شروع می‌کند و سیگنال انعقادی را فعال می‌کند که به سمت پروسه‌ای که آتروترومبوز نام دارد پیش می‌رود.

یکی از علل عمده مرگ و میر در جهان اختلال‌های ترومبوآمبولیک و عوارض ناشی از آن می‌باشد.

داروهای آنتی‌ترومبوتیک همچون ضدپلاکت‌هایی مثل آسپرین،کلوپیدوگرل، تروفیبان انتخاب‌های درمانی اولیه برای این بیماری‌ها بوده اگرچه محدودیت‌های مهمی شامل: تفاوت‌های بین فردی، افزایش خطر خونریزی، نوتروپنی،

ترومبوســـیتوپنی، مقاومت دارویی کشف و معرفی داروهای ضدپلاکت جدید را ایجاب می‌کند.

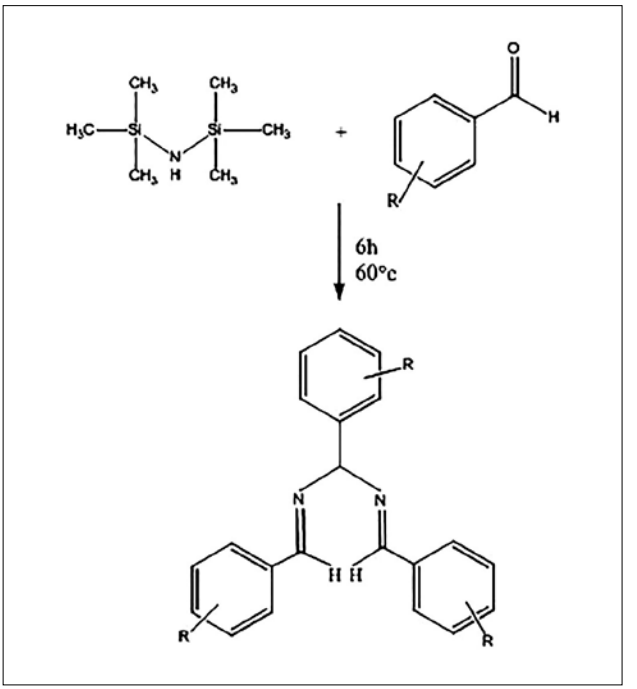
تحقیقات متعددی نشان می‌دهد که وجود گروه ایمنی در ساختمان شیمیایی یک ترکیب باعث بروز اثر ضدپلاکتی می‌شود و این گروه می‌تواند به‌عنوان یک گروه فارماکوفور عمل نماید. بنابراین، انتظار می‌رود تا با داشـــتن دو گروه ایمین در ساختمان ترکیب مورد نظر میزان فعالیت ترکیب افزایش یابد.

در ایـــن تحقیق گروهی از ترکیبات که واجد دو گروه ایمنی در ســـاختمان خود هستند، سنتز و اثر ضد تجمع پلاکتی آن‌ها بررسی شده است.

برای سنتز این ترکیبات از واکنش بین آلدیدهای آروماتیک با آمین (هگزامتیل دی ســـیلازان) در شرایط بدون حلال تحت گاز آرگون استفاده شده است.

ساختمان ترکیبات سنتز شده به کمک روش‌های طیف‌ســـنجی ^{1}H-NMR، IR، LC-MS تأیید شدند (شکل ۱).

اثر ضد تجمع پلاکتی ترکیبات ســـنتز شده در حضور آگونیست‌های آراشیدونیک اسید و آدنوزین دی‌فسفات مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که ترکیبات سنتز شده درصد مهاری خوبی روی تجمع پلاکتی القا شـــده توسط آراشیدونیک اسید (A.A) در مقایســـه با آدنوزین دی‌فسفات (ADP)



شکل ۱

دارند و به نظر می‌رسد که حضور استخلاف در ناحیه اورتو حلقه باعث افزایش اثر می‌شود به‌طوری که تمامی ترکیبات واجد استخلاف در ناحیه اورتو دارای IC50 زیر ۱۰۰ میکرومولار بوده‌اند.

* * *

دانشجو: رخساره صوفی

عنوان پایان‌نامه: بررسی تأثیر داروی دولوکستین بر پیشگیری از بروز نوروپاتی ناشی از داروی اگزالی‌پلاتین

استاد / اساتید راهنما: دکتر ماریا توکلی‌اردکانی، دکتر شیرین حقیقی

استاد / اساتید مشاور: دکتر نیما نادری

شماره پایان‌نامه: ۱۴۴۷

■ خلاصه

نوروپاتی محیطی از عوارض مهم و آزاردهنده داروی اگزالی‌پلاتین محسوب شده که وابسته به مقدار مصرف بوده و به دو نوع حاد و مزمن تقسیم می‌شود. این نوروپاتی شیوعی برابر ۶۵ الی ۹۸ درصد دارد و از این بین ۲۲ درصد بیماران نیازمند قطع شیمی‌درمانی می‌شوند. این عارضه در برخی موارد برگشت‌پذیر نبوده و برای مدت‌های طولانی کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد. هدف از این کارآزمایی بالینی ارزیابی اثربخشی داروی دولوکستین بر پیشگیری از نوروپاتی محیطی ناشی از داروی شیمی‌درمانی اگزالی‌پلاتین می‌باشد.

در این مطالعه، که به‌صورت تصادفی، دوسوکور و دارونما ـ دارو انجام شد، ۴۰ بیمار مشارکت داشتند. ۲۰ بیمار در گروه آزمایش ابتدا ۳۰ میلی‌گرم در روز داروی دولوکستین برای یک هفته و سپس ۶۰ میلی‌گرم در روز دولوکستین را تا ۱۲ هفته دریافت کردند. در گروه دارونما هفته اول روزی یک کپسول و سپس روزی دو کپسول تا ۱۲ هفته تجویز شد. در این مدت نوروپاتی بیمار بر اساس NCI-CTCAE در هر دوره شیمی‌درمانی و هم‌چنین در ابتدا و انتهای زمان مطالعه کیفیت زندگی بیمار و نوروپاتی وی به ترتیب با استفاده از FACT-C و FACT/GOG-NTX ارزیابی شده است.

بیماران از نظر نوع سرطان، رژیم شیمی‌درمانی و مرحله سرطان، یکسان‌سازی شدند. بر اساس NCI-CTCAE میزان بروز پاراستزی (P-value برابر ۰/۰۲۵) و نوروپاتی حسی محیطی (P-value برابر ۰/۰۱) طی ۱۲ هفته در گروه دارو به‌طور معناداری کمتر از گروه دارونما بود. بر اساس FACT/GOG-NTX نیز میزان بی‌حسی در دست (P-value برابر ۰/۰۰۲) و پا (P-value برابر ۰/۰۱) و هم‌چنین در مواجه با سرما میزان گزگز انگشتان (P-value برابر ۰/۰۰۱) و سختی تنفس (P-value برابر ۰/۰۲۳) در گروه دارو به‌طور معناداری کمتر از گروه دارونما بود. براساس FACT-C کیفیت زندگی بیماران در دو گروه دارو و دارونما تفاوت معناداری نداشت.

■ بحث و نتیجه‌گیری

این کارآزمایی نشان داد که داروی دولوکستین می‌تواند در پیشگیری از نوروپاتی محیطی ناشی از اگزالی‌پلاتین مؤثر می‌باشد. با توجه به این نتایج، انجام مطالعه با جامعه آماری بزرگ‌تر پیشنهاد می‌گردد.

* * *

دانشجو: هدیه سیدصالحی

عنوان پایان‌نامه: طراحی و سنتز ترکیبات جدید تیواکسازولوکومارین به‌عنوان عوامل ضد ویروس HIV

استاد / اساتید راهنما: دکتر افشین زرقی

استاد / اساتید مشاور: دکتر زهرا حاجی‌مهدی

شماره پایان‌نامه: ۱۴۱۶

■ **خلاصه**

ایدز، بیماری ویروسی واگیرداری است که باوجود پیشرفت‌های گسترده علم پزشکی، هنوز درمان قطعی برای آن یافت نشده است. با این وجود، اهمیت دارودرمانی در کند کردن سرعت پیشرفت بیماری و پیش‌گیری از انتقال آن به سایرین بسیار زیاد است. در بین اهداف درمانی ضد ویروس HIV، مهارکنندگان آنزیم اینتگراز به‌دلیل نبود همانند آنزیمی در بدن میزبان و حیاتی بودن مرحله اینتگریشن در چرخه سلولی ویروس HIV دارای عوارض جانبی کمتر و اثرگذاری مناسب‌تری می‌باشند. فارماکوفور مهارکنندگان strand transfer آنزیم اینتگراز، یک گروه شلاته‌کننده دویون منیزیم جایگاه فعال و یک گروه هیدروفوب هالوآریل دارای توانایی برقراری پیوند π-stacking با بازهای DNA ویروسی را شامل می‌شود.

ابتدا ۴ ـ هیدروکسی ـ ۳ ـ نیتروکومارین از واکنش ۴ ـ هیدروکسی‌کومارین با اسید نیتروی فعال که مخلوط سولفوریک‌اسید و نیتریک‌اسید است، به دست آمد. سپس ۴ ـ هیدروکسی ـ ۳ ـ نیتروکومارین در حضور سدیم دی‌تیونیت و سدیم استات در محیط آبی به ۳ ـ آمینو ـ ۴ ـ هیدروکسی‌کومارین تبدیل شد. ۲ ـ مرکاپتوکرمنواکسازول ـ ۴ ـ اون از واکنش ۴ ـ هیدروکسی ـ ۳ ـ نیتروکومارین باکربن دی‌سولفید در محیط پتاس الکلی به‌دست آمد. سپس این ترکیب حد واسط با آریل هالید در حضور پتاسیم کربنات و استون وارد واکنش شد و ۲ ـ تیوآریل کرمنواکسازول ـ ۴ ـ اون سنتز شد. ترکیبات نهایی توسط اتانول ۹۶ درجه کریستالیزه و خالص شدند.

ساختار شیمیایی ترکیبات با استفاده از روش‌های H-NMR، LC-MS، IR و C-NMR مورد تأیید قرار گرفت. هم‌چنین به‌منظور بررسی مکانیسم اثر، مطالعه‌های مولکولار مدلینگ با استفاده از شکل کریستالوگرافی آنزیم اینتگراز ویروس PFV انجام شد. هم‌چنین مطالعه‌های داکینگ این ترکیبات نشان داد که مولکول‌های طراحی شده قابلیت اتصال به آنزیم اینتگراز را دارند. ارزیابی فعالیت anti-HIV این ترکیبات تحت بررسی بیشتر قرار دارد.

* * *

دانشجو: دکتر آمنه الماسی

عنوان پایان‌نامه: تهیه و بررسی خصوصیات نیوزوم‌های نشاندار شده با ۹۹mTc و بررسی تأثیر نوع سورفکتانت بر فارماکوکینتیک و توزیع بافتی نیوزوم‌ها در رت

استاد / اساتید راهنما: دکتر سیمین داداش‌زاده، دکتر ثریا شاه‌حسینی

استاد / اساتید مشاور: دکتر آزاده حائری

شماره پایان‌نامه: ۲۷۴ ت

دکترای تخصصی

■ **خلاصه**

نیوزوم‌ها وزیکول‌های بر پایه سورفاکتانت‌های غیر یونی هستند که به‌صورت ساختارهای دو لایه محیط آبی را در بر گرفته‌اند. این حامل‌های کلوییدی زیست سازگار و غیر ایمونوژن بوده و قابلیت محصورسازی داروهای آب‌دوست و آب‌گریز را دارند. مطالعه‌ها نشان داده‌اند خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات تأثیر به‌سزایی بر ویژگی‌های برون تن و درون تن آن‌ها دارد. علی‌رغم مزایای قابل توجه نیوزوم‌ها به‌عنوان حامل‌های دارویی و نیاز به وجود اطلاعات کافی از ویژگی‌های درون تن آن‌ها، مطالعه‌های محدودی در خصوص تأثیر ترکیب ساختاری نیوزوم بر سرنوشت درون تن آن‌ها گزارش شده است. مطالعه فارماکوکینتیکی حامل‌های دارویی نیازمند امکان ردیابی غلظت آن‌ها در جریان خون و بافت‌ها می‌باشد بنابراین، در مطالعه حاضر سعی بر آن بود ابتدا یک روش نشاندارسازی کارآ برای نیوزوم‌ها با استفاده از کمپلکس ۹۹mTc-HMPAO طراحی و بهینه شود. سپس فرمولاسیون‌های نیوزومی بر پایه سورفاکتانت‌های مختلف تهیه و شناسایی شده و نهایتاً تأثیر نوع سورفاکتانت بر فارماکوکینتیک و توزیع بافتی این حامل‌های دارویی مورد بررسی قرار گرفت.

در این راستا، نیوزوم‌های حاوی گلوتاتیون با ترکیب کلسترول (CHOL) و سورفاکتانت به روش هیدراتاسیون فیلم نازک تهیه شدند. نیوزوم‌های حاوی گلوتاتیون تهیه شده با سورفاکتانت‌های مختلف (Tween 60:CHOL:Brij 35، Span 60:CHOL:Brij 35، Brij 72:CHOL: Brij 35 و Brij 78:CHOL:Brij 35) با کمپلکس ۹۹mTc-HMPAO مجاور و نشاندار گردیدند. سپس خصوصیات فیزیکوشیمیایی نیوزوم‌ها نظیر اندازه ذره‌ای، بار سطحی، مورفولوژی و پایداری مورد بررسی قرار گرفت. هم‌چنین بازده نشاندارسازی آن‌ها محاسبه گردید و عوامل مربوط به تهیه فرمولاسیون و نشاندارسازی که احتمال می‌رفت روی بازده نشاندارسازی نیوزوم‌ها در این روش مؤثر باشند، بررسی گردید. عوامل بررسی شده شامل غلظت گلوتاتیون در مرحله هیدراتاسیون، مدت زمان مجاورت با کمپلکس ۹۹mTc-HMPAO و دما در حین مجاورت کمپلکس با نیوزوم بود. سمیت احتمالی نیوزوم‌ها با انجام آزمون همولیز خونی و سمیت سلولی (MTT) روی رده سلولی MDA-MB-231 بررسی شد. به منظور مقایسه فرمولاسیون‌های مختلف، مطالعه توزیع بافتی پس از تزریق وریدی به موش سوری صورت گرفت و میزان تجمع در هر بافت بر حسب مقدار مصرف تزریق شده به ازای هر گرم بافت (ID/g درصد) گزارش شد. هم‌چنین مطالعه فارماکوکینتیک نیوزوم‌های نشاندار شده، به‌دنبال تزریق وریدی فرمولاسیون‌های مختلف به موش‌های صحرایی انجام شد و به‌دنبال اندازه‌گیری سطح خونی، پارامترهای فارماکوکینتیک محاسبه شدند. به‌منظور بررسی قابلیت روش نشاندارسازی جهت مطالعه‌های تصویربرداری، فرمولاسیون Tween 60:CHOL:Brij 35 و کمپلکس ۹۹mTc-HMPAO به‌عنوان کنترل به موش‌های صحرایی تزریق گردید و در زمان‌های تقریباً مشابه مطالعه توزیع بافتی و تصویربرداری

SPECT/CT صورت گرفت. در مرحله آخر به‌منظور اطمینان از برداشت توموری نیوزوم‌ها، در موش‌های Balb/c سرطان سینه القا شده و توزیع بافتی فرمولاسیون بهینه در موش‌های توموری شده بررسی شد.

نتایج نشان داد تمام ذرات اندازه ذره‌ای در ابعاد نانو داشته و اندازه ذره‌ای آن‌ها حدود ۱۶۰ تا ۲۳۵ nm بود. بار سطحی همه نیوزوم‌ها منفی (۳۲/۹ ـ تا mV –۱۷/۹) بود. پس از بررسی عوامل مؤثر بر بازده نشاندارسازی شامل مدت زمان مجاورت کمپلکس ۹۹mTc-HMPAO (۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه)، دما (۲۰، ۴۰ و ۶۰C درصد) و غلظت گلوتاتیون متفاوت (۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ mM) در مرحله هیدراتاسیون، در نهایت بازده نشاندارسازی حدود ۹۲ درصد با غلظت گلوتاتیون ۲۰۰ mM و مدت زمان مجاورت ۴۵ دقیقه در دمای ۴۰C درصد حاصل گردید. مطالعه پایداری برون تن در مجاورت پلاسمای انسانی نشان داد نیوزوم‌های تهیه شده با سورفاکتانت‌های مختلف از پایداری مناسبی برخوردارند و فرمولاسیون‌های Brij 72 و Brij 78 بیشترین میزان آزادسازی نشانگر آزاد (حدود ۳۰ درصد) را طی ۲۴ ساعت داشتند. میزان همولیز با نیوزوم‌های یاد شده بسیار ناچیز بود و تنها با مقادیر بالای فرمولاسیون‌های Tween 60 و Brij 78 شاخص همولیز به میزان جزیی بیشتر از ۵ درصد بود. مجاورت نیوزوم‌ها با پروتئین‌های پلاسما باعث کاهش فعالیت همولیتیک آن‌ها گردید. هم‌چنین میزان سمیت سلولی ناشی از فرمولاسیون‌های نیوزومی بسیار جزیی و قابل چشم‌پوشی بود. به‌دنبال تجویز وریدی نیوزوم‌ها به موش سوری و بررسی توزیع بافتی آن‌ها، تجمع بالایی در کبد و طحال مشاهده شد. نیوزوم‌های Tween 60 و Brij 78 بیشترین سطح زیر منحنی (AUC) خونی درصد دوز تزریق شده در گرم در برابر زمان (به ترتیب ۱۲۲/۴۱ و ID.h/g درصد ۵۱/۳۱) را داشتند. AUC در خون برای فرمولاسیون‌های Span 60 و Brij 72 به ترتیب برابر با ۳۵/۵۷ و ID.h/g درصد ۱۵/۴۲ بود. توزیع بافتی نیوزوم‌ها با توزیع نشانگر آزاد (۹۹mTc-HMPAO) کاملاً متفاوت بود. کمپلکس ۹۹mTc-HMPAO به سرعت از جریان خون پاک شده و در روده و کلیه تجمع بالایی نسبت به سایر بافت‌ها داشت. نتایج حاصل از مطالعه فارماکوکینتیک نشان داد پارامترهای AUC و متوسط مدت زمان ماندگاری در بدن (MRT) با فرمولاسیون‌های Tween 60، Brij 78 و Span 60 نسبت به کنترل (کمپلکس ۹۹mTc-HMPAO) بیشتر بود و پارامتر کلیرانس (Cl) برای این فرمولاسیون‌ها کم‌تر از کنترل بود. علاوه بر این، نتایج به‌دست آمده از توزیع بافتی و تصاویر SPECT/CT به‌دست آمده از تجویز نیوزوم‌های بهینه به موش صحرایی بیانگر قابلیت استفاده از این نانوذرات جهت تصویربرداری و ردیابی درون تن آن‌ها بود. هم‌چنین پس از تجویز فرمولاسیون نیوزومال و نشانگر آزاد به موش توموری مشاهده گردید نیوزوم‌ها نسبت به کنترل تجمع بیشتری در تومور دارند.

به‌طور کلی، نتایج حاصل مؤید نشاندارسازی فرمولاسیون‌های مختلف نیوزومی با استفاده از کمپلکس ۹۹mTc-HMPAO با بازده بالا و پایداری مناسب بود. در میان نیوزوم‌های مختلف

مطالعه شـــده، نیوزوم‌های Tween 60 بالاترین ســـطح خونی و ماندگاری در خون را داشتند. این نیوزوم‌ها می‌توانند برای دارورســـانی غیرفعال به تومور به‌کار روند.

*****

دانشجو: دکتر علی کریمی

عنوان پایان‌نامه: عامل‌دار کردن کربن نانوتیوب با داروی ضدسرطان و بررسی اثر هم زمانی خاصیت فتوترمال کربن نانوتیوب و داروی ضدســـرطان در مرگ سلولی

استاد / اساتید راهنما: دکتر محمد عرفان، دکتر سیدعلیرضا مرتضوی

استاد / اساتید مشاور: دکتر فاطمه قربانی، دکتر فرزاد کبارفرد، دکتر سیدفرشاد حسینی‌شیرازی

شماره پایان‌نامه: ۲۹۲ت

دکترای تخصصی

■ خلاصه

در ایـــن پایان‌نامـــه، حامل‌هـــای مختلفـــی از کربن‌نانوتیوب ســـنتز شد که سطح آن‌ها به‌وسیله فولیک اســـید (FA) و متوترکسات (MTX) اصلاح شـــد. در مرحله بعد، کینتیک و مکانیسم رهایش حامل‌های حاوی متوترکســـات مورد مطالعه قرار گرفت و ســـپس از این حامل‌ها در حضور و عدم حضور لیزر مادون قرمز، جهت نابودی سلول‌های ســـرطانی MCF7 استفاده شـــد و در آخر میزان هدفمنـــدی حامل‌های حاوی فولیک اســـید روی سلول‌های سرطانی مطالعه شد.

جهـــت ســـاخت حامل‌هـــا، در ســـنتز اول، فولیک‌اســـید و متوترکســـات از طریـــق اتیلـــن دی آمیـــن (ED) بـــه ســـطح کربن‌نانوتیوب چند دیواره کربوکســـیله (MWCNT-COOH) متصل شـــدند تـــا حامل‌هـــای MWCNT-ED-FA و MWCNT-ED-MTX سنتز شوند. در سنتز دوم، ابتدا متوترکسات به سطح کربن‌نانوتیوب متصل شد تا MWCNT-MTX ســـنتز شود و ســـپس فولیک اســـید از طریق پلی‌اتیلن‌ایمین (PEI) به ســـطح MWCNT-MTX متصل شـــد تـــا حامل هدفمند MWCNT-MTX-PEI-FA سنتز شود. جهت بررسی صحت ســـنتز حامل‌هـــای MWCNT-ED-FA و MWCNT-ED-MTX از روش‌های مختلفی استفاده شد. آنالیز عنصری و آنالیز XPS وجود عنصر نیتروژن در ساختار این دو حامل را اثبات کرد، در حالی که در MWCNT-COOH عنصـــر نیتروژن وجود ندارد. جهت بررســـی صحت ســـنتز حامل MWCNT-MTX از آنالیـــز عنصری و آنالیز رامان اســـتفاده شـــد و هر دو روش قرارگیری متوترکســـات روی کربن‌نانوتیوب را تأیید کردند. جهت تأیید ســـنتز MWCNT-MTX-PEI-FA از آنالیز DLS اســـتفاده شـــد. قرارگیـــری پلی‌اتیلن ایمین روی ســـطح کربن‌نانوتیوب باید پتانســـیل زتـــای حامل را به ســـمت پتانســـیل‌های مثبت‌تر هدایت کند، زیرا پلی‌اتیلن‌ایمین حاوی گروه‌های آمینی فراوانی است. آنالیز DLS این جابه‌جایی پتانسیل زتا را به خوبی نشان داد. جهت تأیید قطعی‌تر حامل‌ها، آنالیزهای دیگری نظیر آنالیز TGA و IR استفاده شد.

جهـــت انجـــام مطالعه‌های رهایـــش، منحنی کالیبراســـیون متوترکســـات در ۳۰۰ نانومتـــر به‌وســـیله داده‌های اســـپکتروفوتومتر رســـم شد. مطالعه‌هـــای رهایش متوترکســـات از حامل‌های

MWCNT-MTX، MWCNT-ED-MTX و MWCNT-MTX-PEI-FA نشان داد که کینتیک رهایش در هر سه حامل از نوع هیگوشی و مکانیسم رهایش متوترکسات از نوع فیکی است.

اثر ضدسرطانی حامل‌های سنتز شده در دو دسته جداگانه مورد مطالعه قرار گرفت. در دسته اول، اثر ضدسرطانی حامل‌های MWCNT-ED-MTX و MWCNT-ED-FA روی سلول‌های MCF7، یک بار در غیاب لیزر مادون قرمز و بار دیگر در حضور لیزر مادون قرمز مطالعه شد. در غیاب لیزر نتایج آزمایش‌ها نشان داد که سمیت MWCNT-ED-MTX بیشتر از MWCNT-ED-FA است، زیرا MWCNT-ED-MTX روی سطح خود متوترکسات دارد که می‌تواند در مواجه با سلول‌ها، آن را رها کند و با توجه به این که بسیار سیتوتوکسیک است، باعث مرگ سلول‌ها می‌شود. در حالی که MWCNT-ED-FA روی سطح خود عامل سیتوتوکسیک قوی ندارد اما در حضور لیزر سمیت این دو حامل اختلاف معنی‌داری با هم ندارند، زیرا در حضور لیزر خاصیت فتوترمال کربن‌نانوتیوب عامل اصلی در نابودی سلول‌ها می‌باشد. این ویژگی، کربن‌نانوتیوب را قادر می‌کند تا نور لیزر را به گرما تبدیل کند و گرمای تولید شده، دمای محیط سلول‌ها را بالا برده و باعث مرگ آن‌ها می‌شود. خاصیت فتوترمال شدیدا به غلظت کربن‌نانوتیوب وابسته است و چون غلظت کربن‌نانوتیوب در تمامی محلول‌های این دو حامل برابر بود و از طرفی غلظت آن به اندازه کافی بالا بود تا حداکثر گرما تولید شود، بنابراین، در حضور لیزر، اختلاف معنی‌داری در مرگ سلولی ایجاد شده از طرف این دو حامل دیده نمی‌شود.

در دسته دوم، اثر ضدسرطانی حامل‌های MWCNT-MTX و MWCNT-MTX-PEI-FA روی سلول‌های MCF7، یک بار در غیاب لیزر مادون قرمز و بار دیگر در حضور لیزر مادون قرمز مطالعه شد. در غیاب لیزر، نتایج آزمایش‌ها نشان داد که سمیت حامل MWCNT-MTX-PEI-FA بیشتر از حامل MWCNT-MTX می‌باشد، زیرا علاوه برداشتن متوترکسات، روی سطح خود فولیک‌اسید دارد، که حامل را به سمت سلول‌های سرطانی هدفمند می‌کند اما در حضور لیزر مادون قرمز، تفاوت معنی‌داری بین سمیت سلولی این دو حامل وجود نداشت که علت آن به وجود لیزر مادون قرمز مربوط است، زیرا گرمای تولید شده از کربن‌نانوتیوب تابش‌دهی شده توسط لیزر به قدری زیاد است که تأثیر عوامل دیگر مؤثر در مرگ سلولی را می‌پوشاند.

مطالعه‌های هدفمندی روی حامل‌ها نشان داد که دو حامل MWCNT-ED-FA و MWCNT-MTX-PEI-FA نسبت به حامل‌های دیگر هدفمندتر عمل کرده و بیشتر توسط سلول‌های سرطانی جذب می‌شوند که علت این پدیده وجود فولیک‌اسید در ساختار این حامل‌ها و وجود مقدار زیادی از گیرنده‌های فولیک‌اسید روی سلول‌های MCF7 است که باعث می‌شود که این سلول‌ها تمایل بیشتر به این دو حامل داشته باشند.

* * *

دانشجو: دکتر جابر جاویدی

عنوان پایان‌نامه: تهیه و شناسایی سرازوم‌های حاوی نقاط کوانتومی و بررسی فارماکوکینتیک و

توزیع بافتی آن‌ها به‌دنبال تجویز وریدی در رت

استاد / اساتید راهنما: سرکار خانم دکتر سیمین داداش‌زاده، جناب آقای دکتر سیدفرشاد حسینی‌شیرازی

استاد / اساتید مشاور: جناب آقای دکتر فرزاد کبارفرد، سرکار خانم دکتر آزاده حائری

شماره پایان‌نامه: ۲۷۸ ت

دکترای تخصصی

■ خلاصه

سرازوم‌ها دو لایه‌های لیپیدی شبیه لیپوزوم هستند که از لیپیدهای دارای گروه‌های سیلوکسان تهیه می‌شوند. پس از خودآرایی لیپیدها به شکل وزیکول در کنار یکدیگر، تک لایه‌ای مولکولی از سیلیکات سطح آن‌ها را در برگرفته و باعث افزایش قابل توجهی در پایداری آن‌ها می‌گردد. مطالعه‌های برون تن نشان می‌دهد، این ساختارها در مقایسه با لیپوزوم‌ها به‌طور قابل توجهی پایدارتر بوده و سرعت رهایش داروی آهسته‌تری دارند. حضور درصدی از فسفولیپیدها در کنار لیپید اصلی تشکیل‌دهنده سرازوم در ساختار آن‌ها باعث افزایش انعطاف‌پذیری دولایه و در نتیجه تنظیم سرعت آزادسازی دارو از آن‌ها می‌شود. جهت توسعه حامل‌های دارویی در مسیر ورود به کاربردهای دارورسانی در بالین، وجود اطلاعات کافی از سرنوشت درون تن آن‌ها ضروری می‌باشد. نقاط کوانتومی نیمه رساناهایی صفر بعدی هستند که مزیت‌های نوری زیادی مانند درخشندگی بالا، حساسیت زیاد، طیف جذبی پهن، طیف نشری باریک و وابسته به اندازه ذره‌ای را نشان می‌دهند. بنابراین، بررسی فارماکوکینتیک و توزیع بافتی سرازوم‌ها حاوی نقاط کوانتومی به‌عنوان هدف اصلی مطالعه حاضر قرار گرفت.

ابتدا نقاط کوانتومی سولفید نقره با روش هم‌رسوبی تهیه و اثر پارامترهای واکنش از جمله، دما، زمان و نسبت واکنشگرها بر اندازه ذرات و طیف فلورسانس آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. نقاط کوانتومی سولفید نقره با سه اندازه ذره‌ای ۵، ۱۵ و ۲۵ نانومتر و با بارهای سطحی مثبت و منفی تهیه شدند. پس از ارزیابی خصوصیات فیزیکوشیمیایی، سمیت سلولی نقاط کوانتومی تهیه شده در مواجه با سلول‌های A549 و Hep G۲ و هم‌چنین فعالیت همولیتیکی آن‌ها در مواجه با خون انسان و موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان‌دهنده عدم سمیت و عدم فعالیت همولیتیکی برای نقاط کوانتومی سولفید نقره بود. در ادامه به‌منظور تعیین ویژگی‌های بهینه کوانتوم دات برای استفاده به‌عنوان مارکر، فارماکوکینتیک و توزیع بافتی نقاط کوانتومی سولفید نقره در ۳ دوز تجویزی (۰/۵، ۱/۰ و ۴/۰ mg/kg)، در ۳ اندازه ذره‌ای (۵، ۱۵ و ۲۵ nm) و هم‌چنین بار سطحی مثبت و منفی به‌طور جداگانه در موش صحرایی (۶ موش برای هر نمونه) و موش سوری (۶ موش به ازای هر زمان نمونه‌گیری) به‌دنبال تزریق وریدی سریع بررسی شد. پس از تجویز به موش صحرایی نمونه‌های خونی از موش صحرایی در زمان‌های از پیش تعیین شده (۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه، ۱، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲، ۲۴ و ۳۰ ساعت) جمع‌آوری شد. هم‌چنین به‌منظور بررسی توزیع بافتی در موش سوری، پس از کشتن موش‌های سوری در زمان‌های تعیین شده (۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه، ۱، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲، ۲۴ و ۴۸

ساعت)، بافت‌های کبد، روده، طحال، قلب، کلیه‌ها، استخوان، ریه و خون جدا و پس از بازیافت نقاط کوانتومی، مقدار آن‌ها در هر نمونه با استفاده از دستگاه جذب اتمی تعیین گردید.

بر اساس نتایج به دست آمده توزیع بافتی و فارماکوکینتیک نقاط کوانتومی Ag_2S به شدت وابسته به مقدار مصرف، اندازه ذره‌ای و بار سطحی بود. افزایش مقدار مصرف کوانتوم دات از ۰/۵ به ۴/۰ mg/kg باعث کاهش کلیرانس (CL) و افزایش متوسط زمان ماندگاری (MRT) و کاهش تجمع ذرات در بافت‌های کبد و روده و افزایش تجمع در طحال شد. کوانتوم دات با بار مثبت در مقایسه با ذرات منفی، MRT کمتر وCL بیشتری داشتند. از نظر توزیع بافتی، ذرات با بار مثبت بیشتر در کبد و ذرات با بار منفی عمدتاً در روده و ریه تجمع پیدا یافتند. در خصوص تأثیر اندازه ذره‌ای، ذرات با اندازه بزرگ‌تر دارای MRT کمتر و کلیرانس بیشتر در مقایسه با ذرات کوچک‌تر بودند. با افزایش اندازه ذرات تجمع در ریه افزایش و تجمع در روده و کبد کاهش یافت. در مجموع نتایج حاصل نشان داد که انتخاب نقاط کوانتومی با بار سطحی منفی، اندازه ذره‌ای کوچک‌تر و مقدار مصرف کمتر (۰/۵mg/kg) به‌دلیل مدت زمان ماندگاری کوتاه‌تر در بدن، سمیت کمتر و احتمال انباشتگی بیشتر در سرازوم‌ها به‌عنوان مارکر مناسب می‌باشد.

در ادامه فرمولاسیون‌های سرازومی با ترکیب لیپید اصلی تشکیل‌دهنده سرازوم (CFL) و یاCFL همراه با درصدهای مختلف از فسفولیپید DPPC (۳۰، ۴۰ و ۵۰ درصد مولی)، ۳۰ درصد مولی از فسفولیپیدهای مختلف DMPC، DSPC و ۲۰ درصد مولی از یک فسفولیپید کاتیونی (DOTAP) حاوی نقاط کوانتومی سولفید نقره تهیه شدند. ویژگی‌های مختلف نانوذرات تهیه شده از جمله اندازه ذره‌ای، پتانسیل زتا و درصد احتباس نقاط کوانتومی و نیز سمیت سلولی، همولیز و پایداری مورد ارزیابی قرار گرفت. در ادامه، به‌منظور بررسی فارماکوکینتیک و توزیع بافتی سرازوم‌ها، هر فرمولاسیون به‌صورت جداگانه به موش صحرایی و موش سوری از طریق وریدی سریع تزریق گرید.

به‌طور کلی، حضور فسفولیپیدها در ساختار سرازوم، باعث افزایش CL و کاهش MRT آن‌ها و هم‌چنین افزایش تجمع در بافت‌های کبد و طحال در مقایسه با فرمولاسیون‌های سرازومی شد. با افزایش درصد مولی فسفولیپید DPPC از ۳۰ تا ۵۰ درصد مولی، اگر چه تاحدودی CL فرمولاسیون کاهش یافته و MRT افزایش یافت ولی این تفاوت از لحاظ آماری معنادار نبود. از نظر توزیع بافتی، فرمولاسیون‌های حاوی ۵۰ درصد مولی DPPC در مقایسه با فرمولاسیون‌های با ۳۰ درصد مولی فسفولیپید مربوط، به مقدار بیشتری نسبت به، بافت‌های کبد، طحال و ریه تجمع یافتند. بررسی اثر نوع فسفولیپید اضافه شده به ساختار سرازوم نشان داد که فارماکوکینتیک و توزیع بافتی آن‌ها، وابسته به نوع فسفولیپید در ۳۰ درصد مولی نمی‌باشد. از نظر تأثیر بار سطحی، فرمولاسیون سرازومی حاوی ۲۰ درصد مولی از فسفولیپید DOTAP با بار سطحی مثبت نسبت به فرمولاسیون CFL با بار سطحی منفی، دارای MRT کمتر، CL بیشتر و میزان تجمع خیلی بالاتر در بافت‌های روده، کبد و طحال بود. هم‌چنین

به‌منظور مقایسه سرنوشت درون تن سرازوم‌ها با لیپوزوم‌ها، فرمولاسیون لیپوزومی (۸۰:۲۰) DSPC:Chol تهیه و به موش صحرایی و موش سوری تزریق گردید. نتایج نشان‌دهنده MRT بالاتر و CL کمتر فرمولاسیون‌های سرازومی در مقایسه با فرمولاسیون لیپوزومی بود. علاوه بر این، فرمولاسیون لیپوزومی نسبت به فرمولاسیون سرازومی، به مقدار خیلی بیشتری در بافت‌های حذفی کبد و طحال تجمع پیدا کردند.

در مجموع نتایج حاصل نشان می‌دهد در خصوص نقاط کوانتومی سولفید نقره، فارماکوکینتیک و توزیع بافتی آن‌ها این ذرات وابسته به اندازه ذره‌ای، بار سطحی و مقدار مصرف تزریقی آن‌ها می‌باشد. بنابراین، با انتخاب مقدار مصرف و اندازه ذره‌ای مناسب می‌توان از این نقاط به‌منظور مارکر، حامل و یا عامل تصویربرداری استفاده کرد. در رابطه با سرازوم‌ها، ضمن تأیید پایداری بیشتر فرمولاسیون‌های سرازومی در مقایسه با فرمولاسیون‌های لیپوزومی می‌توان با افزودن فسفولیپیدهای مختلف با نسبت‌های گوناگون، به پروفایل‌های آزادسازی متنوعی از دارو رسید. فارماکوکینتیک و توزیع بافتی سرازوم‌های حاوی نقاط کوانتومی وابستگی قابل توجهی به درصد مولی فسفولیپید و نوع آن نداشت. بنابراین، با افزودن فسفولیپیدها به ساختار سرازوم می‌توان سرعت آزادسازی دارو از آن‌ها را تنظیم کرد به‌گونه‌ای که به زمان ماندگاری قابل توجهی از حامل در خون نیز دست یافت.