

## پروپوزال طرح پژوهشی

### ۱- عنوان پایان نامه به فارسی:

طراحی و فرمولاسیون نانونیوزومی داروی ضد سرطان بر پایه عصاره گیاهان هندوانه ابوجهل و استبرق استخراج شده با حلال فوق بحرانی و بررسی فعالیت بیولوژیکی آن

### ۵- عنوان پایان نامه به انگلیسی:

Design and nanoniosome formulation of anti-cancer drug based on the extract of citrulluscoloynthis and calotropis procera plants extracted with supercritical solvent and its biological activity

۲- نوع تحقیق:  تجربی  نیمه تجربی  نظری

۳- مدت اجرا: 12 ماه

۴- مشخصات دانشجو:

نام و نام خانوادگی	شماره دانشجویی	رشته تحصیلی	گرایش	دانشکده
فاطمه زارعی منوجان	۴۰۰۲۱۱۰۰۹	شیمی	آلی	شیمی- مهندسی شیمی

۵- مشخصات اساتید راهنما:

ردیف	نام و نام خانوادگی	گروه آموزشی	دانشکده / دانشگاه	رتبه / رتبه دانشگاهی	مدرک تحصیلی / تخصص
۱	دکتر الهه مصدق	شیمی	شیمی و مهندسی شیمی	دانشیار	دکتری شیمی آلی

۶- مشخصات اساتید مشاور:

ردیف	نام و نام خانوادگی	گروه آموزشی	دانشکده / دانشگاه	رتبه / رتبه دانشگاهی	مدرک تحصیلی / تخصص
۱	امیر احسان فیلی منفرد	شیمی	شیمی و مهندسی شیمی	استاد یار	دکترای شیمی مهندسی

## ۵- بیان مسأله اساسی تحقیق

گیاهان دارویی سابقه طولانی در مصارف درمانی دارند و به عنوان اساس طب مدرن باقی مانده اند. در نتیجه، گیاهان دارویی نقش در مراقبت های بهداشتی ایفا می کنند. بسیاری از محصولات طبیعی و ترکیبات مشتق شده از آنها دارای فعالیت ضد سرطانی قوی هستند. سرطان یک مشکل عمده بهداشتی بدون توجه به وضعیت اقتصادی کشورهاست. در این زمینه، داروهای گیاهی ممکن است نقش مهمی در پیشگیری و همچنین در درمان سرطان ایفا کنند (۱). توسعه داروهای گیاهی میتواند در درمان سرطان و همچنین تقویت سیستم ایمنی، تغییری در بازی ایجاد کند (۲). بسیاری از بیماران سرطانی به دلیل نرخ بالای مرگ و میر مرتبط با سرطان و عوارض جانبی نامطلوب شیمی درمانی و پرتودرمانی، به دنبال درمان های جایگزین و/یا مکمل هستند (۲).

داروهای ضد سرطان مشتق شده از گیاهان را به راحتی میتوان به صورت خوراکی تجویز کرد (۳،۴). و برای سلول های طبیعی انسان قابل تحمل تر و غیرسمی تر هستند با توجه به عوارض جانبی، سمیت و هزینه های بالاتر رویکردهای رایج درمانی سرطان، استفاده از درمان های مبتنی بر داروهای گیاهی جدید، بینش امیدوارکننده ای را برای پیامدهای سلامتی به ارمغان می آورد. بسیاری از گیاهان استفاده شده در طب سنتی، دارای مواد آنتی اکسیدانی بوده و یا در آزمایشگاه و مطالعات حیوانی دارای تاثیرات ضد سرطانی بر رده های سلولی میباشند. آنتی اکسیدان های طبیعی شامل توکوفرول ها، فلاونوئیدها، کوئرستین ها، اسید سینامیک و ترکیبات فنولی و پپتیدی می باشند.

اخیرا استخراج عصاره با سیال فوق بحرانی در صنایع غذایی، دارویی و عطر سازی توجه زیادی را به خود جلب کرده است. سیال رایج فوق بحرانی دارای چندین ویژگی منحصر به فرد و خواص فیزیکی و شیمیایی است، غیر سمی، غیر قابل اشتعال، ارزان، بی بو و فشار بحرانی پایین (۳/۷) مگا پاسکال و دمای (۳۱/۱) درجه سانتی گراد است. استفاده از CO<sub>2</sub> هیچ باقی مانده ای در محصولات باقی نمیگذارد و باعث میشود روغنی باکیفیت برتر داشته باشیم. در نتیجه استفاده از CO<sub>2</sub> دارای مزایای متعددی نسبت به استخراج سنتی از جمله عملیات در دماهای پایین است.

بنابراین اجزای حساس به حرارت در عصاره ها حفظ میشود و همچنین مزایای زیست محیطی دارد (۵).

یکی از راه های موثر برای انتقال دارو به بدن کپسوله کردن داروها و افزودنی های غذایی فعال بیولوژیکی است. عصاره ها در حضور اکسیژن، نور و دما ناپایدارند و در معرض تغییرات اکسیداتیو هستند. با کپسوله کردن عصاره ها و فعالیت بیولوژیکی آنها در سیستم های کلونیدی مختلف مانند میکروکپسول ها، نانومیکرو امولسیون ها و لیپوزوم ها میتوان آنها را حفظ کرد (۶).

در این پژوهش سعی شده روی تعدادی از گونه های گیاهی مانند هندوانه ابوجهل<sup>۱</sup>، استبرق<sup>۲</sup> که دارای ترکیبات پلی فنولی، آنتی اکسیدانی، فلاونویدی و... که (جزء ترکیبات ضد سرطانی هستند)، تحقیق شود. در این تحقیق تلاش داریم عصاره گیری را از گیاهان ضد سرطان مذکور به روش استخراج با کمک حلال فوق بحرانی استخراج کنیم که راندمان بالا داشته باشد و در نیوزوم نگهداری کنیم که پایداری آن افزایش دهد و بعد خواص ضد سرطانی این گیاهان را بررسی کنیم.

#### ۶- اهمیت و ضرورت انجام تحقیق (حداکثر در یک صفحه)

داروهای شیمی درمانی هم مانند بسیاری از داروها که علاوه بر درمان اثرات جانبی نیز دارند، داروهای شیمی درمانی هم دارای تاثیرات و عوارض جانبی روی بدن هستند. البته اثرات جانبی برای هر فرد متفاوت می باشد که به نوع سرطان، داروها، مقدار دوز و... بستگی دارد. بسیاری از این عوارض جانبی قابل پیشگیری یا درمان هستند. بیشتر عوارض جانبی بعد از پایان درمان فروکش می کند. همچنین داروهای این روش درمانی می توانند عوارض جانبی ایجاد کنند که ماه ها و سال ها پس از درمان قابل مشاهده نیستند. عوارض جانبی دیر هنگام بسته به داروی شیمی درمانی متفاوت است اما می تواند شامل موارد (آسیب عصبی، خطر ابتلا به سرطان دوم، مشکلات کلیوی، آسیب به بافت ریه، مشکلات قلبی و ناباروری و...) شود. درمان سرطان پرهزینه بوده و یکی از عوامل اصلی این هزینه های بالای، هزینه دارویی میباشد.

---

<sup>1</sup> -citrulluscoloyntis

<sup>2</sup> -calotropis procera

درمان سرطان با گیاهان دارویی یکی از روش های درمان سرطان می باشد . گیاهان دارویی به عنوان درمان های مؤثر و مفید برای سرطان شناخته می شوند .

امروزه مردم به داروهای گیاهی گرایش بیشتری پیدا کرده اند و هر روز هم افزایش پیدا می کند. مهمترین علت این گرایش را می توانیم به اثرات داروهای شیمیایی از یک طرف و همچنین ایجاد آلودگی های زیست محیطی از سوی دیگر دانست. در کشور ما در طی سالهای گذشته توجه محافل علمی و اجرایی به درمان های گیاهی و روش های استاندارد به کار گیری آنها افزایش یافته است.

در این مطالعه ما تلاش می کنیم با توجه به هفت اقلیم بودن استان کرمان و شرایط آب و هوایی و اقلیم متفاوت که باعث شده یکی از ذخیره گاههای بسیار ارزشمند گیاهان دارویی تبدیل شود بروی گیاهان دارویی بومی استان از جمله جنوب کرمان دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضد سرطان بالایی هستند کار کنیم. بیشتر گیاهان دارویی که دارای خاصیت آنتی اکسیدانی بالایی هستند دارای خاصیت ضد سرطانی می باشند. در مطالعاتی که بر روی گیاهان دارویی بومی جنوب کرمان از جمله هندوانه ابوجهل و اسبرق و درمان سرطان صورت گرفت مشخص شد که این گیاهان دارای خاصیت ضد سرطانی بالایی می باشند. و با توجه به اینکه داروهای گیاهی فرموله نشده هستند خیلی زود خاصیت دارویی خود را از دست میدهند که ما در این تحقیق پس از عصاره گیری گیاهان مورد مطالعه به با حلال فوق بحرانی بعنوان یک روش نوین و زیست سازگار، آنها را در نانونیوزوم فرموله کرده و بهترین و پایدارترین فرمولاسیون نانونیوزومی را برای کپسولاسیون عصاره ها طراحی خواهیم نمود. سپس تست های بیولوژیکی فرمولاسیون برتر مورد بررسی قرار خواهد گرفت. همچنین ساختار نانونیوزوم های حاوی دارو به روش های شیمیایی مورد بررسی و اثبات قرار خواهد گرفت.

#### **۷- میزان به روز بودن تحقیق (از لحاظ موضوع، موارد و روش یا فرایند تحقیق ...)**

امروزه استفاده از گیاهان دارویی برای درمان سرطان در دسترس و کم هزینه تر از سایر روش های درمانی این بیماری مثل شیمی درمانی، هورمون درمانی و پرتو درمانی می باشد. همچنین درمان با گیاهان دارویی عوارض کمتری نسبت به درمان های شیمیایی دارد. از همین رو

بسیاری از افراد ترجیح می دهند تا از گیاهان دارویی برای درمان سرطان ها استفاده کنند.

یکی از راه های موثر برای انتقال دارو به بدن کپسوله کردن داروها و افزودنی های غذایی فعال بیولوژیکی است. عصاره ها در حضور اکسیژن، نور و دما ناپایدارند و در معرض تغییرات اکسیداتیو هستند. با کپسوله کردن عصاره ها و فعالیت بیولوژیکی آنها در سیستم های کلوئیدی مختلف مانند میکروکپسول ها، نانومیکرو امولسیون ها، لیپوزوم ها و نیوزوم ها میتوان آنها را حفظ کرد.

مقاله تاثیر ماهیت عصاره ها و سایر عوامل (ترکیبات غشا و زیکول لیپیدی، محتوای کلسترول، نسبت مولی عصاره ها به لیپیدها، روش آماده سازی) بر ویژگی های نیوزوم، مانند اندازه، راندمان کپسولاسیون و رفتار حرارتی دو لایه لیپیدی مشخص شد که برخی از اسانس ها میتوانند اندازه نیوزوم ها را کاهش دهند. پراکندگی نیوزومی، سیالیت را افزایش داده و اکسیداسیون دو لایه لیپیدی را کاهش میدهد. نیوزوم ها از سیالیت عصاره ها محافظت می کنند و در دمای ۴ تا ۵ درجه میتوانند به مدت ۶ ماه پایدار بمانند.

#### ۸- اهداف تحقیق

\_\_ سنتز داروی ضدسرطان جدید با عصاره گیاهان هنداونه ابوجهل و استبرق

\_\_ افزایش پایداری دارو با کپسوله سازی در نیوزوم

\_\_ استفاده از حلال سبز فوق بحرانی CO<sub>2</sub> جهت افزایش عصاره گیری

#### ۹- پیش فرض ها در تحقیق

1. عصاره های مورد نظر با موفقیت و با راندمان بالا با حلال فوق بحرانی استخراج و شناسایی شدند.

2. عصاره گیاهان با هم ادغام شده و در نیوزوم نگهداری شده خاصیت ضد سرطانی خوبی از خود در تست های بیولوژیکی نشان دادند.

3. عصاره های ترکیبی دارای اثر سمیت و کشندگی بیشتری برای سلول های سرطانی می باشند.

4. محاسبات نرم افزاری درصد بهینه شده ای از عصاره های گیاهی جهت تولید داروهای ضد سرطان با MTT نشان می دهند که با داده های تجربی همخوانی دارد.

## ۱۰- روش و مراحل انجام تحقیق

۱. مطالعات کتابخانه ای و خرید مواد مورد نیاز
۲. جمع آوری گیاهان مدنظر و خشک کردن گیاهان
۳. استخراج عصاره گیاه با حلال فوق بحرانی و شناسایی عصاره ها
۴. سنتز نیوزوم و فرمولاسیون عصاره ها
۵. انجام تست های بیولوژیکی و محاسبات نرم افزاری
۶. نوشتن گزارش و مقاله

۱۱- جدول زمانبندی مراحل انجام تحقیق (از زمان تصویب تا دفاع نهایی و مطابق جدول شماره ۱)

ردیف	شرح فعالیت	زمان کل (ماه)	زمان اجرا به ماه														
			۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲			
۱	مطالعات کتابخانه ای و خرید مواد مورد نیاز																
۲	جمع آوری گیاهان مدنظر و خشک کردن گیاهان																
۳	استخراج عصاره گیاه با حلال فوق بحرانی و شناسایی عصاره ها																
۴	سنتز نیوزوم و فرمولاسیون																
۵	انجام تست های بیولوژیکی و محاسبات نرم افزاری																
۶	نوشتن گزارش کار و مقاله																

جدول شماره ۱: پیش بینی زمان بندی فعالیت ها و

مراحل اجرایی تحقیق و ارائه گزارش کار

۱۲- جدول برآورد هزینه ها و تعیین محل تامین اعتبار (در صورت لزوم

و مطابق جدول شماره ۲)

جدول شماره (۲): برآورد هزینه مواد، تجهیزات و ادوات مورد نیاز در تحقیق

ردیف	نام وسیله ماده و	مصرفی	غیر مصرفی	مقدار یا تعداد مورد نیاز	توضیحات	برآورد هزینه مورد نیاز (تومان)
۱	XRD، UV، NMR، IR آنالیز					۱۰۰۰۰۰۰۰
۲	MIC، MBC، MTT تست					۵۰۰۰۰۰۰۰

۱۵۰۰۰۰۰۰۰					In vitro تست	۳
۵۰۰۰۰۰۰۰					SEM آنالیز	۴
۱۰۰۰۰۰۰۰۰					HPLC آنالیز	۵
۱۴۰۰۰۰۰۰۰					GC-MS آنالیز	۶
۶۰۰۰۰۰۰۰					TEM آنالیز	۷
۱۰۰۰۰۰۰۰۰					Co2 فوق بحرانی	۸
۱۵۰۰۰۰۰۰۰					حلال اتانول	۹
۵۰۰۰۰۰۰۰					لیپید	۱۰
۵۰۰۰۰۰۰۰					هگزان	۱۱
۱۵۰۰۰۰۰۰۰					تثبیت کننده	۱۲
۲۹۵۰۰۰۰۰۰۰	جمع کلی هزینه ها					