

82. CN114983967 - HUMİK ASİT-GD NANO TAŞIYICI, HAZIRLAMA YÖNTEMİ VE İLAÇTA UYGULAMASI

TESLİ MAT

Ulusal Bibliyografya. Veri Açıklama Talepler Çizimler Belgeler

Kalıcı Bağlantı

Not: Metin, otomatik Optik Karakter Tanıma işlemlerine dayalıdır. Yasal konular için lütfen PDF versiyonunu kullanınız.

[ZH]

Hüyük Asit-Gd Nanotaşıyıcı, Hazırlama Yöntemi ve İlaçta Uygulanması

TEKNİK KALAN

Mevcut buluş, nano farmasötik müstahzarların teknik alanına aittir ve spesifik olarak bir hüyük asit ile ilgilidir. asit-gd nanotaşıyıcı, bunun için bir hazırlama yöntemi ve bunun ilaçta dağıtımında bir uygulaması.

ARKA PLAN

Son yıllarda kanser, morbiditesi ve ölümcülüğü nedeniyle insan hayatını ve sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir. Karşı tedavi tümörler ayrıca uzun vadeli keşif, geliştirme ve araştırma deneyimlerine sahiptir. Geleneksel tümör tedavisi yöntemlerinde cerrahi, radyoterapi ve kimyasal ilaç tedavisi vardır ve mevcut terapötik araç gen terapisini, hedefli terapiyi, fototerapiyi, fotodinamik terapiyi, immünoterapiyi vb. Kimyasal ilaçlarda rol alan kimyasal ilaçlar, kanla birlikte tüm vücutta dağıtılan organ ve dokuya daire olarak dağılılabilir ve farklı etki mekanizmaları kullanılarak tümör hücrelerinin dağılması inhibe edilebilir veya tümör hücreleri doğrudan öldürülebilir (örneğin, DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu inhibe ederek) kimyasal ilaçlar kullanarak, böylece tümör hücreleri apoptozu teşvik edilir ve tümör nüfusu inhibe edilir. Kimyasal tedavi yöntemi, özellikle metastaz eğilimi olan veya zaten metastaz meydana gelen tümör hastaları için kötü huylu tümörleri inhibe etmede bir etkiye sahip olsa da, kemoterapi tercih edilen bir tedavi rejimidir. Bununla birlikte, kimyasal tedavi ilacı daha yüksek bir ilaç konsantrasyonu, zayıf ilaç seçiciliği, uygulama ve sistemik uygulama ve spesifik olarak tümör bölgesini hedefleyemez, bu nedenle normal doku ve organlarda ciddi hasara neden olabilen normal hücrelerin fizyolojik işlevini etkilemeden tümör hücrelerini öldürmek zordur ve ilaca direnç oluşumu

kemoterapötik ilaçlar da bunları uygulamasını büyük ölçüde sınırlar. Anti-tümör ilacı, terapötik etkisini iyileştirmek, anti-tümör ilacı, neden olduğu bir dizi yan etkiyi azaltmak, hastanın ağrısını azaltmak ve acilen yeni bir ilaç arama ihtiyacı tedavi yöntemi.

Nanoteknolojinin ilerlemesiyle, nano-tıp, mevcut kanserin doğasında var olan kusurlara bir atılım haline gelebilir.

tedavi stratejileri. Geleneksel kemoterapi yöntemiyle karşılaştırıldığında, çekirdek olarak nano malzeme alınarak oluşturulan nano ilaç verme sistemi büyük avantajlar gösterir: (1) refrakter ilacı çözünürlüğü artırır, absorpsiyon teşvik edilir ve iyileştirici etki iyileştirilir; (2) bazı nano materyaller benzersiz boyut ve yüzey yapısı özelliklerine sahiptir, böylece nano materyaller doğrudan veya dolaylı olarak yüklenilebilir veya paketlenilebilir ve tekli veya çoklu yanıt verme kontrolü serbest bırakılır, böylece tedavi etkisi iyileşir ve normal dokular veya hücreler üzerindeki toksik ve yan etkiler azalır; ve (3) nano partiküller ve ilaç nano müstahzarı hazırlamak için birleştirildikten sonra, nano müstahzar bir agregasyon fenomeni oluşurabilir. ilacı hedeflenen tedavi kabiliyetini artırarak ve ilacı toksik ve yan etkilerini azaltmak için in-vivo EPR etkisi yoluyla tümörler gibi lezyon pozisyonları; (4) nano ilaç çoğu unlukla kabuk tarafından korunur, böylece ilacı zarar görmesi önlenir. nükleaz ve benzerleri ile bozularak ilaç aktivitesinin azalması önlenir ve ilacı stabilitesi iyileştirilir; ve (5) ilacı kandaki döngü süresi uzar ve meşendotel sisteminin fagositozu azalır. bunlara göre nanoparçacıkları avantajları, güçlü bir anti-kanser etkisi olan ama aynı zamanda büyük bir yan etkisi olan bir anti-kanser ilacı, üstün performansa sahip bir nano malzeme ile birleştirilir ki bu şüphesiz iyi bir fikirdir. Bu arada, çok işlevli nano teşhis ve ilaç naklini ve görüntülemeyi entegre eden tedavi ajanı, ilaç naklinin görselleştirilmesi ve lezyon öldürmenin gerçek zamanlı izlenmesi açısından büyük bir potansiyel göstermektedir ve insanlarla giderek daha fazla ilgilenmektedir.

Son yıllarda fototerapi (PTT) önemli bir kanser adjuvan tedavi yöntemi haline gelmiştir. PTT yakınlama gerektirir

Kısa lütesi ışık dönüşümü nanoparçacıkları, yerel bir ortamı yakınlık lütesi ışık şiddetini altıda yüksek sıcaklık üretmesine neden olarak kanser hücrelerinin geri dönüşü olmayan hasar veya ölüm üretmesine neden olur. Yakınlık lütesi ışık, daha derin doku penetrasyonu ve daha yüksek fototoksisiteye sahiptir ve aynı zamanda, tümör dokusundaki düşük oksijen nedeniyle PTT, lazer kontrollü tümör ablasyonuna ve oksijene bağımlı olmama özelliğine sahiptir ve tümörlerin tedavisinde özel avantajlara sahiptir. Ek olarak, tümör görüntüleme tarafından yönlendirilen PTT nanoparçacıkları, yalnızca tümörün boyutunu ve konumunu doğru şekilde belirlemekle kalmaz, aynı zamanda tedavi etkisini iyileştirmek için çok önemli olan tümör bölgesinin tedavi etkisini gerçek zamanlı olarak izleyebilir.

Altı nanopartiküller, siyah fosfor nanomalzemeler, grafen ve diğer karbon gibi inorganik nanomalzemeler

nanomalzemeler mükemmel fototerapi dönüşüm kapasitesine sahiptir, ancak inorganik nanomalzemeler sulu bir çözeltide düşük çözünürlüğe ve zayıf dağılılabilirliğe sahiptir ve biyoloji alanında uygulandığında zayıf biyoyoumluluk ve kolay topaklanma dezavantajlarına sahiptir ve in vivo olarak kolayca kan damarı tıkanması neden olabilir; PEI, lipozom, kitosan ve benzerleri, organik nano malzemenin iyi bir biyoyoumluluğa sahip olması, suda çözünme derecesinde nispeten iyi olması, büyük partiküller halinde aglomere edilmesi kolay olmaması, tek bir işlevli olması ve görüntüleme kabiliyetine ve arıtma kabiliyetine sahip olmaması nedeniyle. İnanorganik nano malzemeye daha iyi biyoyoumluluk kazandırmak için, çoğu bilimsel araştırma çabaları inorganik nano malzemeyi organik bir nano malzemeyle kaplar veya birleştirir.

karmaşık bir kompozit nano malzeme oluşur, organik ve inorganik bileşenler hazırlama sürecinde karmaşık yapı ve çalıtılması zahmetlidir, büyük ölçekli üretim kolaylaştırılması ve sentez sürecinde ilaç kullanımı oranı son derece düşüktür.

Bu nedenle mevcut buluş, iyi biyoyoumluluğu, sulu ortamda iyi dağılılabirliği e sahip olan bir nanotaşıyı hazırlar.

çözüm ve uzun süreli kararlılık ve ayrıca manyetik rezonans görüntüleme kabiliyeti ve fototerma l terapi kabiliyetine sahiptir ve tümör problemini daha iyi çözmek için bir nanoilaçdağıtım sistemi oluşturmak üzere bir anti-tümör kemoterapötik ilacı yüklemek için kullanılır tedavi.

BULUŞUN ÖZETİ

Yukarıdaki teknik sorunu çözmek için mevcut buluş, bir hazırlama yöntemi olan bir hü mik asit-Gd nano-taşıyı hazırlar.

bunun için ve bunun ilaçdağıtımında bir uygulaması. Humik asit ve metal gadolinyum (Gd), bir nanoparçacıktası oluşturmak üzere kompleks haline getirilir ve bir anti-tümör kemoterapi ilacı ile yüklenir, böylece nano-ilaç verme sistemi kemoterapi, fototerma l terapi ve benzerlerinin işlevlerine sahiptir, bir ilaç verme sistemi oluşturur tümör mikroçevreyanı ve nükleer manyetik rezonans görüntüleme rehberliğinin kombine tedavisi için ve tümör tedavisi için etkili bir çözüm haline gelecektir.

Mevcut buluş spesifik olarak aşığıdaki teknik çözümlerle uygulanmaktadır.

Mevcut buluşun birinci amacı, aşığıdaki adımlardan oluşan bir hü mik asit-Gd nano-taşıyı hazırlamak için bir yöntem sağlamaktır:

S1. Humik Asitin Saflaştırılması ve Aktivasyonu

sodyum humatın bir inorganik asitle çözülmesi, ultrasonik işlem yapımı, santrifüjleme ve bir süpernatant alınması; kullanılarak bir diyalizat olarak bir inorganik asit, süpernatantı diyaliz etmek ve ardından kurutmak;

S2. Hü mik Asit-Gd Nanotaşıyı Hazırlama

Hazırlanması Hazırlama yöntemi aşığıdaki adımlardan oluşur: bir Gd tuzu çözeltisi hazırlamak için çözünebilir Gd tuzunu asidik bir çözütüçünde eritmek; ve hü mik asit-Gd nano taşıyı partiküllerini elde etmek için Gd tuzu solüsyonunun adımlıde işlenen sulu bir hü mik asit solüsyonu ile karıştırması, karıştırması ve oda sıcaklığında reaksiyona sokulması, diyalizlenmesi ve kurutulması.

Tercihen S1'de inorganik asit, 0.01 M hidroklorik asit, nitrik asit veya sülfürik asittir.

Tercihen S2'de çözünür Gd tuzu Gd (NO₃)₃ veya GdCl₃'tür.

Tercihen S2'de çözünür Gd tuzunun hü mik aside kütle oranı 1:5-20'dir.

Tercihen S2'de asidik çözütüç, pH'ı 3-5 olan bir hidroklorik asit çözeltisidir.

Mevcut buluşun ikinci bir amacı, yukarıdaki hazırlama yöntemiyle hazırlanmış bir hü mik asit-Gd nano-taşıyı sağlamaktır.

Mevcut buluşun üçüncü bir amacı, yukarıda tarif edilen hü mik asit-Gd nano-taşıyı kullanılarak bir uygulama yapılmasını sağlamaktır.

Mevcut buluşun dördüncü bir amacı, nano-taşıyı ve nano-taşıyı içinde kaplanmış bir kemoterapötik ilacı içeren, hü mik asit-Gd nano-taşıya dayalı bir müstahzar sağlamaktır.

Mevcut buluşun beşinci amacı, bir hü mik asit-Gd'ye dayalı bir preparasyonun bir hazırlama yöntemini sağlamaktır.

nanotaşıyı, aşığıdaki adımlardan oluşur:

Hazırlama yöntemi aşığıdaki adımlardan oluşur: bir Gd tuzu çözeltisi hazırlamak için çözünebilir Gd tuzunu asidik bir çözütüçünde eritmek; ve daha sonra Gd tuzu solüsyonunun saflaştırılması ve aktivasyon işlemine tabi tutulmuş sulu bir hü mik asit solüsyonu ile karıştırması, ardından kemoterapötik bir ilacı eklenmesi, karıştırması ve oda sıcaklığında reaksiyona sokulması, diyaliz ve müstahzarın elde edilmesi için kurutulması.

Önceki teknik ile karşılaştırıldığında, mevcut buluş aşığıdaki faydalı etkilere sahiptir:

İlk olarak, hü mik asit (HA) ve metal gadolinyum bir nanopartikül taşıyı oluşturmak üzere kompleks haline getirilir, nano-taşıyı ortamda iyi bir şekilde dağıtır. sulu çözelti, uzun süre stabildir, mükemmel biyoyoumluluğu a sahiptir ve ardından bir anti-tümör kemoterapi ilacı yüklemek için bir nanotaşıyı kullanır, böylece nanoilaç verme sistemi hem kemoterapi hem de fototerma l terapi işlevlerine sahiptir, kombine tedavi için ilaç verme sistemi oluşturur tümör mikroçevre tepkisi ve nükleer manyetik rezonans görüntüleme rehberlik edecek ve tümör tedavisi için etkili bir çözüm olacaktır.

Buluş basamağını, geleneksel bir Çin tıbbi bileşeni hü mik asit ve

son derece basit bir hazırlama yoluyla görüntüleme kabiliyeti, ilaçyükleme kapasitesi, fototerma l terapi özelliği ve pasif hedefleme kabiliyeti ile bir nano-taşıyı hazırlamak için fizyolojik aktiviteye ve mükemmel biyoyoumluluğu a sahip metal gadolinyum

Yöntem, hazırlama yöntemi son derece basittir, aşırını modifikasyon ve modifikasyona gerek yoktur, büyük ölçekli üretim elde edilebilir ve tedavi etkisi iyidir.

ÇİZİMLERİN KISA AÇIKLAMASI

İNCİ R. Ş ekil 1, Örnek l'de hazırlanan bir ilaçtaşıyı kullanılarak bir taramalı elektron mikroskobu (A) ve DLS parçacıkboyutu dağılımı diyagramıdır (B);

İNCİ R. 2, Örnek 1'de hazırlanan nano-ilaçpreparasyonunun farklı pH koşulları altında bir in vitro ilaçası m çalıtılmasıdır; İNCİ R. Ş ekil

3, Örnek 1'de hazırlanan ilaçtaşıyı kullanılarak farklı konsantrasyonlar ve farklı koşulları altında bir fototerma l etki analizidir.

yetkiler;

İNCİ R. Ş ekil 4, Örnek l'de hazırlanan ilaçtaşıyı kullanılarak farklı konsantrasyonlarda bir manyetik rezonans görüntüsüdür;

İNCİ R. Ş ekil 5, Örnek 1'de küçük hücreli olmayan akciğer kanseri A549 ile birlikte inkübe edilerek hazırlanan ilaçtaşıyı kullanılarak biyoyoumluluğunu göstermektedir. farklı konsantrasyonlarda hücreler;

İNCİ R. Ş ekil 6, Örnek 1'de hazırlanan ilaçtaşıyı kullanılarak küçük hücreli olmayan akciğer kanseri A549 hücreleri ile farklı sıcaklıklarda birlikte inkübe edildiğini göstermektedir. konsantrasyonlar ve ilaçtaşıyı kullanılarak A549 hücreleri üzerindeki fototerma l terapi etkisini keşfetmek için 808 nm lazerle işlenir;

İNCİ R. Ş ekil 7, Örnek l'de hazırlanan nano-ilaçformülasyonları kullanılarak A549 hücreleri ile birlikte inkübe edilmesiyle A549 hücreleri üzerinde bir kemoterapi terapötik etkisidir farklı konsantrasyonlarda küçük hücreli akciğer kanseri A549 hücreleri;

İNCİ R. Ş ekil 8, Örnek l'de hazırlanan nano-ilaçpreparasyonunun ve şu anda klinik olarak kullanılan lipozom doksorubisin ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri A549 hücrelerinin birlikte inkübe edilmesiyle nano-ilaçpreparasyonunun ve klinik nano-ilacı kullanılarak A549 hücreleri üzerindeki kemoterapi tedavisi etkisini gösterir.;

İNCİ R. Ş ekil 9, farelerde Örnek l'de hazırlanan HA-Gd-DOX'un bir fototerma l/kemoterapi etkisidir.

TERCİH EDİLEN UYGULAMALARIN AYRINTILI TARİFİ

Teknikte uzman kişilerin mevcut açıklamanın teknik çözümlerini daha iyi anlamaları için sağlamaları için mevcut açıklama

Açıklama, aşığıda özel düzenlemelere ve özimplere atıfta bulunularak daha ayrıntılı olarak açıklanacaktır, ancak düzenlemeler mevcut açıklama ile sınırlı değildir.

Aşığıda açıklanan düzenlemelerdeki deneysel yöntemler ve algılama yöntemlerinin tümü, örneğin aşığıdakiler gibi geleneksel yöntemlerdir:

özel açıklama yok; reaktifler ve malzemeler, örneğin özel bir açıklama olmaksızın piyasadan satın alınabilir.

Mevcut buluş, bir hü mik asit-Gd nanotaşıyı hazırlamak için aşığıdaki adımları içeren bir yöntem sağlamıştır: S1. Humik Asitin

Saflaştırılması ve Aktivasyonu

sodyum humatın bir inorganik asitle çözülmesi, ultrasonik işlem yapımı, santrifüjleme ve bir süpernatant alınması; diyalizat olarak bir inorganik asit kullanılarak süpernatant üzerinde diyaliz gerçekleştirilmesi ve daha sonra kurutulması gerçekleştirilmesi; burada inorganik asit, 0.01 M hidroklorik asit, nitrik asit veya sülfürik asittir;

S2. Hüyük Asit-Gd Nanotaşı ı y ı c ı lar ı n ı n

Hazı rlanması Hazı rlama yöntemi aş ağı daki adı mlardan oluş ur: bir Gd tuzu hazı rlamak için çözünür Gd tuzunu asidik bir çözünücünde eritmek çözün; hüyük asit-Gd nano taşı y ı c ı parçacı kları elde etmek için S1'de iş lenen hüyük asit sulu solüsyonu ile karı ş tırma, oda sı caklı ğ ı nda karı ş tırma ve reaksiyona sokma, diyalizleme ve kurutma; burada çözünür Gd tuzu, Gd (NO₃)₃ veya GDCL₃'tür; ve çözünür Gd'nin kütle oranı hüyük asit tuzu 1:5-20'dir ve asidik çözünücü pH değ eri 3-5 olan bir hidroklorik asit çözeltisidir.

Nanotaşı y ı c ı ve kaplanmı ş bir kemoterapötik ilaçıveren hüyük asit-Gd nanotaşı y ı c ı bazlı bir müstahzar. nanotaşı y ı c ı

Hüyük asit-Gd nanotaşı y ı c ı ya dayalı preparasyonun hazı rlama yöntemi aş ağı daki adı mlardan oluş ur:

Hazı rlama yöntemi aş ağı daki adı mlardan oluş ur: bir Gd tuzu hazı rlamak için çözünür Gd tuzunun asidik bir çözünücünde çözülmesi çözün; ve daha sonra Gd tuzu solüsyonunun adı m S1'de iş lenen hüyük asit sulu solüsyonu ile karı ş tırılması , ardı ndan kemoterapötik bir ilacı n eklenmesi, karı ş tırılması ve oda sı caklı ğ ı nda reaksiyona sokulması , diyaliz edilmesi ve müstahzarın elde edilmesi için kurutulması .

AYRINTILI AÇIKLAMA AŞ AĞ IDA BELİ RLİ DÜZENLEMELERLE SAĞ LANMIŞ TIR.

örnek 1

(1) HA'nın Saflaşı tırılması ve Hazı rlanması

HA-GD-DOX sentezinden önce, HA makromoleküllerinin sodyum humattan hazı rlanması ve saflaşı tırılması gerekir. Sodyum humat önce 0.01 M

hidroklorik asit çözeltisi ile çözödü ve çözünmeyen maddeleri uzaklaşı tırma için 8000 dev/dk yüksek hıza 15 dakika santrifüjlendi. Süpernatant, 14000 kDa'lık bir molekölür durdurmaya sahip bir diyaliz torbasına kondu, fazla Na⁺yi uzaklaşı tırma için 24 saat 0.01 M HCl ile diyalize edildi ve daha sonra bir dondurarak kurutucuda dondurularak kurutuldu; elde edilen katı toz, HA'dan hazı rlandı ve saflaşı tırıldı . safsız lık larıveren sodyum humat parçacı kları .

(2) HA-Gd'nin Hazı rlanması

Saflaşı tırma ve asitleş tirilmeye tabi tutulan 200 mg HA, 300 mL deiyonize su içinde dağı tılı r, 5 dakika ultrasonik iş lem yapı lı r, 20 mg Gd (NO₃)₃, hidroklorik asit çözeltisinde çözöndürölür. 5 mL PGS = 4.0, ultrasonik 5 dakika boyunca tamamen çözöndürölür ve ardı ndan karboksil ile aktifleş tirilmiş bir HA çözeltisine eklenir, oda sı caklı ğ ı nda 2 saat karı ş tırıldıktan sonra, 24 saat boyunca molekölür durdurma miktarı olan bir diyaliz torbasında diyaliz gerçekteş tirilir. Reaksiyona katılmayan 14000 kDa, Gd < 3+ > uzaklaşı tırıldı ve ürün bir lilyofilizatörde dondurularak kurutulur ve HA-Gd nanoparçacı kları elde etmek için toplanır .

(3) HA-DOX'un hazı rlanması

Saflaşı tırma ve asitleş tirilmeden sonra 200 mg HA, 300 mL deiyonize su içinde dağı tılı r, 5 dakika sonike edildi ve ardı ndan reaksiyon sistemine 20 mg DOX eklendi. Yeterli reaksiyon için oda sı caklı ğ ı nda 2 saat karı ş tırıldıktan sonra karı ş tırıldı m, 24 saat diyaliz için molekölür durdurma miktarı 14000 kDa olan bir diyaliz torbasına aktarı larak reaksiyona katılmayan ve yüklenmeyen DOX'u uzaklaşı tırıldı r. HA üzerine ve ürün lilyofilize edilir ve HA-DOX nanoparçacı kları elde etmek için bir dondurarak kurutucuda toplanır .

(4) HA-Gd-DOX'un Hazı rlanması

Saflaşı tırma ve asitleş tirilmeye tabi tutulan 200 mg HA, 300 mL deiyonize su içinde dağı tılı r, 5 dakika ultrasonik yapı lı r, 20 mg Gd (NO₃)₃, 5 mL hidroklorik içinde çözödürölür. pH değ eri 4.0 olan asit solüsyonu, ultrasonik 5 dakika boyunca tamamen çözöndürölür ve daha sonra aktifleş tirilmiş karboksil içeren HA'ya eklenir, yeterli reaksiyon için oda sı caklı ğ ı nda 2 saat karı ş tırıldı r, ardı ndan 20 mg DOX eklenir ve 2 dakika karı ş tırıldıktan sonra saat oda sı caklı ğ ı nda tam reaksiyon için, karı ş tırıldı m 24 saat diyaliz için 14000 kDa molekölür durdurma miktarı na sahip bir diyaliz torbasına aktarı lı r. -ürünün bir dondurarak kurutucuda kurutulması ve HA-Gd-DOX nanoformölasyonunun elde edilmesi için toplanması .

Örnek 2 (1)

HA'nın Saflaşı tırılması ve Hazı rlanması

HA-GD-DOX'un sentezinden önce, HA makromoleküllerinin sodyum humattan hazı rlanması ve saflaşı tırılması gerekir. Sodyum humat önce 0.01 M nitrik asit çözeltisi ile çözödü ve çözünmeyen maddeleri uzaklaşı tırma için 8000 dev/dak yüksek hıza 15 dakika santrifüjlendi. Süpernatant, 14000 kDa'lık bir molekölür durdurmaya sahip bir diyaliz torbasına kondu, fazla Na⁺yi uzaklaşı tırma için 24 saat 0.01 M nitrik asitle diyalize edildi ve daha sonra bir dondurarak kurutucuda dondurularak kurutuldu, elde edilen katı toz HA hazı rlandı ve saflaşı tırıldı safsız lık larıveren sodyum humat parçacı kları ndan.

(2) HA-Gd'nin Hazı rlanması

Saflaşı tırma ve asitleş tirilmeye tabi tutulan 200 mg HA, 300 mL deiyonize su içinde dağı tılı r, 5 dakika ultrasonik iş lem yapı lı r, 20 mg Gd (NO₃)₃, hidroklorik asit çözeltisinde çözöndürölür. 5 mL PGS = 4.0, ultrasonik 5 dakika tamamen çözöndürölür ve ardı ndan karboksil aktif HA çözeltisine eklenir, oda sı caklı ğ ı nda 2 saat karı ş tırıldıktan sonra, 24 saat diyaliz yapı lı r molekölür durdurma miktarı 14000 kDa olan bir diyaliz torbasında, reaksiyona katılmayan Gd < 3+ > uzaklaşı tırıldı r ve ürün bir lilyofilizatörde dondurularak kurutulur ve HA-Gd nanoparçacı kları elde etmek için toplanır .

(3) HA-DOX'un hazı rlanması

Saflaşı tırma ve asitleş tirilmeden sonra 200 mg HA, 300 mL deiyonize su içinde dağı tılı r, 5 dakika ultrasonik banyoya tabi tutuldu ve sonra 40 Reaksiyon sistemine mg DOX eklendi. Yeterli reaksiyon için oda sı caklı ğ ı nda 2 saat karı ş tırıldıktan sonra karı ş tırıldı m, 24 saat diyaliz için molekölür durdurma miktarı 14000 kDa olan bir diyaliz torbasına aktarı lı r, böylece DOX'u uzaklaşı tırıldı m. Reaksiyona katılmayan ve HA'ya yüklenmez ve ürün lilyofilize edilir ve HA-DOX nanoparçacı kları elde etmek için bir dondurarak kurutucuda toplanır .

(4) HA-Gd-DOX'un Hazı rlanması

Saflaşı tırma ve asitleş tirilmeye tabi tutulan 200 mg HA, 300 mL deiyonize su içerisinde dağı tılı r, 5 dakika ultrasonik iş lem yapı lı r, 20 mg Gd (NO₃)₃, 5 mL'lik suda çözöndürölür. pH'ı 4.0 olan hidroklorik asit çözeltisi, ultrason 5 dakika boyunca tamamen çözödüldükten sonra, karboksili aktive eden HA'ya reaktanlar ilave edilir, oda sı caklı ğ ı nda 2 saat karı ş tırıldı r ve tamamen reaksiyona sokulur, ardı ndan 40 mg Dox eklenir ve tam reaksiyon için oda sı caklı ğ ı nda 2 saat karı ş tırıldıktan sonra karı ş tırıldı m molekölür durdurma miktarı 14000 kDa olan diyaliz torbasına aktarı larak 24 saat diyaliz için katılmayan Gd³⁺ uzaklaşı tırıldı r. reaksiyon ve DOX değ il HA üzerine yüklenildi, ürün bir dondurarak kurutucuda dondurularak kurutuldu ve HA-Gd-DOX nanoformölasyonunu elde etmek için toplandı .

Örnek 1'de hazı rlanan malzeme ve Örnek 2'de hazı rlanan malzeme performans aç sı ndan benzerdir ve aş ağı dakiler sadece Örnek 1'in örnek olarak alınması ile karakterize edilir.

(1) Taramalı Elektron Mikroskopu

Örnek 1'de hazı rlanan ilaçtaşı y ı c ı nın morfolojisi, Zeiss Solution 300 tipi tarama elektronu kullanılarak karakterize edildi.

Amerika Birleş ik Devletleri'nde üretilen mikroskop, test edilmeden önce numunenin iletken bir yapı ş tırıc ı ile numune aş aması na yapı ş tırılması ve 30 s altı n püskürtme iş lemine tabi tutulması ve büyütmenin 0.5-50 K olması gerekir.

Ş EK. Ş ekil 1A'da, parçacı k boyutu dağı lım ı eş ittir, morfoloji kontrol edilebilirdir ve yöntem büyük ölçekli üretim için uygundur.

(2) Dinamik Lazer Parçacı k Sağı lma Analizölü (DLS)

HA ve metal Gd < 3 + > konjuge kompleksleş tirme ve kemoterapi ilacı DOX ile yüklenen HA-Gd-DOX nano preparasyonundan sonra HA-Gd nanoparçacı kları nı n parçacı k boyutu dağı lı mı , bir NiCoMP nano-ZLS/Z3000 model lazer nano-parçacı k benimsenerek ölçülür boyut distribütörü HA-Gd ve HA-Gd-DOX, 1 mg/mL konsantrasyonda bir su dispersiyonu halinde formüle edildi, ardı ndan 100 µg/mL'ye seyreltildi ve ardı ndan ş effaf küvete ve U- ş ekilli potansiyel kupa (üç kez ultra saf suyla yı kanmadan önce ve numune değ iş tirme belirlenmesinden önce üç kez ultra saf suyla yı kanmadan önce) dinamik bir lazer nano-parçacı k boyutu dağı tı m aletine yerleş tirilir (önceden gali ş ti rı lı r ve yarı m saat önceden sı tı lı r) kullanı lmadan ve ilgili cihaz parametreleri ayarlanmadan önce) ilgili parçacı k boyutu dağı lı m değ erlerinin belirlenmesi ve kaydedilmesi için.

İ NCİ R, Ş ekil 1B, nanotaş ı yı cı nı n tekdüze bir parçacı k boyutuna sahip olduğ unu gösteren, nanotaş ı yı cı nı n bir DLS parçacı k boyutu analiz sonucunu göstermektedir. dağı lı m ve 125 nm'lik bir boyut.

(3) Stimülyasyona Duyarlı lı k Farklı pH değ erlerine (5.0 ve 7.4) sahip HA-

Gd-DOX PBS'de DOX Salı mı , pH duyarlı salı mı nı incelemek için bir stimülyasyon salı m ortamı olarak seçildi

DOX'un HA-Gd-DOX'taki davranı ş ı . 1 mg/mL konsantrasyonda 10 mL HA-Gd-DOX, moleküler durdurma miktarı 14000 kDa olan bir diyaliz torbası na ilave edildi ve 100 mL'lik bir salı m ortamı na yerleş tirildi ve oda sı caklı ğ ı nda hafifçe karı ş tı rı ldı . 2 ml salı m ortamı , belirli bir zaman aralı ğ ı nda toplandı ve çözeltiye 2 ml taze ortam ilave edildi. Toplanan çözelti, 480 nm dalga boyunda ultraviyole görünür bir spektrofotometre ile DOX konsantrasyonunu belirlemek için kullanı ldı . In vitro ilaçsalı mı araş tı rması , Ş ekil 1'de gösterildiğ i gibi farklı pH koş ulları altı nda Örnek 1'de hazı rlanan nano-ilacı preparasyonu üzerinde gerçekleştirilirdir. . Ş ekil 2'de hazı rlanan HA-Gd-DOX nano-ilacı verme sisteminin pH duyarlı salı mı . 2 önemlidir, bu da nano dağı tı m sisteminin tümör hücrelerinde kontrol edilebileceğ ini ve salı nabileceğ ini gösterir.

(4) HA-Gd'nin İ n Vitro Manyetik Rezonans Görüntüleme Etkisi

HA-Gd nanopartiküllerin manyetik rezonans görüntüleme performansı nı kantitatif olarak belirlemek için, bir HA-Gd sulu

1,5 mL'lik santrifüj tüpüne farklı konsantrasyonlarda (500,750,1000, 2000, 3000 µg/m) çözelti yerleş tirildi ve 3.0 T klinik MRI tarayı cı ile manyetik rezonans görüntüleme görüntüsü alı ndı .

Yukarı da tarif edilen Örnek 1'de hazı rlanan ilaçtaş ı yı cı , Ş ekil 1'de gösterildiğ i gibi farklı konsantrasyonlarda manyetik rezonans görüntülemeye tabi tutulur. Ş ekil 4'te, hazı rlı k nanotaş ı yı cı sı manyetik rezonans görüntüleme özelliğ ine sahiptir.

(5) HA-Gd'nin İ n Vitro Fototermal Etkisi

HA-Gd nanoparçacı kları nı n lazeri ş ı ması ndan sonra fototermal performansı nı kantitatif olarak belirlemek için, farklı konsantrasyonlarda

(0,100,150, 200, 250, 300 ve 400 µg/m) bir HA-Gd sulu çözeltisi bir kuvars küvete yerleş tirildi ve 808 ile ş ı nlandı . 5 dakika boyunca 1,0 W/cm² güçyoğ unluğ una sahip nm lazer ve çözeltinin sı caklı k değ iş imi, 0,1°C hassasiyetle termokupl probunun optik yoluna dik bir konumda bir HA-Gd sulu çözeltisinde kaydedilmiş tir. Aynı zamanda 0,5 W cm², 0,8 W cm², 1,0 W cm², 1,2 W cm², 1,5 W cm² ve 1 kullanı lı r 8 300 µg/mL konsantrasyonlu HA-Gd solüsyonu 5 dakika boyunca W/cm² lazer yoğ unluğ u ile ş ı nlandı ve çözeltinin sı caklı k değ iş imini kaydetmek için optik yola dik bir konumda bir HA-Gd sulu çözeltisine 0.1°C hassasiyete sahip bir termokupl probu yerleş tirildi.

Yukarı da tarif edilen Örnek 1'de hazı rlanan ilaçtaş ı yı cı , Ş ekil 1'de gösterildiğ i gibi farklı konsantrasyonlarda ve farklı güçlerde fototermal etki analizine tabi tutulur. Ş ekil 3A'da hazı rlanan HA-Gd nanotaş ı yı cı , iyi bir fototermal etkiye sahiptir ve konsantrasyon bağ ı mlı lı ğ ı sergiler; ve Ş ekil 1'de gösterildiğ i gibi hazı rlanan HA-GD'nin fototermal etkisi. 3B, aydı nlatma yoğ unluğ u bağ ı mlı lı ğ ı nı sunar.

(6) HA ve HA-Gd'nin A549 hücrelerine biyoyumluluğ unun araş tı rı lması

A549 hücreleri üzerinde CCK-8 kolorimetrik yöntemle in vitro hücre biyoyumluluk testi gerçekleştirilmiştir tir. Hücreler, 96 oyuklu bir

37°C'de ve %5 CO₂'de kültürlenmiş , oyuk baş ı na 5 x 10³ hücre içeren hücre kültürü plakası . Hücreler, 24 saat ve 48 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda HA ve HA-Gd ile birlikte inkübe edildikten sonra, oyuk baş ı na bir CCK-8 çözeltisi (10 uL, 2 mg/mM) eklendi ve 2H'den sonra OD değ eri bir mikropilaka okuyucu ile 450 nm dalga boyunda belirlendi.

Örnek 1'de hazı rlanan ilaçtaş ı yı cı , küçük hücreli olmayan akciğ er kanseri A549 hücreleri ile farklı konsantrasyonlarda birlikte inkübe edildi

Ş ekil 1'de gösterildiğ i gibi biyoyumluluğ unu araş tı rmak için. Ş ekil 5'te gösterildiğ i gibi, hem HA hem de HA-Gd nanotaş ı yı cı lar, A549 hücrelerine karş ı üstün biyoyumluluğ a sahiptir.

(7) HA-Gd'nin A549 hücreleri üzerindeki fototermal terapi etkisini keş fedin.

Hücreler, oyuk baş ı na 5 x 10³ hücre içeren 96 oyuklu bir hücre kültürü plakası na aş ı landı , 37°C'de ve %5 CO₂'de kültürlendi. Hücreler yapı ldı ktan sonra

2 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda HA-Gd ile birlikte inkübe edildi, plakalardan biri 808 nm lazerle ş ı nlandı , güç 1,2 W/cm², ş ı nlama süresi 5 dakika, diğ er gözenekli plaka kontrol grubu olarak kullanı ldı CCK-8 solüsyonu (10 µL, 2 mg/mM) her deliğ e 22 saat sonra 37°C ve %5 CO₂'de sürekli kültüre edildikten sonra ilave edildi ve bunun OD değ eri bir ELISA cihazı ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü .

Örnek 1'de hazı rlanan ilaçtaş ı yı cı , küçük hücreli di ş ı akciğ er kanseri A549 hücreleri ile farklı konsantrasyonlarda birlikte inkübe edilir ve ilaçtaş ı yı cı sı nı n A549 hücreleri üzerindeki fototermal terapi etkisini keş fetmek için 808 nm lazer ile ş ı nlanmı ş tı r. Ş EK. 6, HA ve Ş ekil 1'de hazı rlanan HA-Gd nano-taş ı yı cı lar. 6, diğ ük bir konsantrasyonda hücreler üzerinde zayı f öldürme etkisine sahiptir, ancak bunları n fototermal terapi etkisi, yüksek bir konsantrasyonda kademeli olarak belirgindir.

(8) HA-GD-DOX'un A549 hücreleri üzerindeki kemoterapi etkisi araş tı rı lı r.

Hücreler, oyuk baş ı na 5 x 10³ hücre içeren 96 oyuklu bir hücre kültürü plakası na aş ı landı , 37°C'de ve %5 CO₂'de kültürlendi. Hücreler ortak

HA-DOX ve HA-Gd-DOX ile 24 saat, 48 saat ve 72 saat farklı konsantrasyonlarda inkübe edildi, 2 saat sonra OD değ eri belirlendi.

Mikropilaka okuyuculu 450 nm dalga boyu

Örnek 1'de hazı rlanan nano-ilacı preparasyonu, küçük hücreli olmayan akciğ er kanseri A549 hücreleri ile farklı sı caklı klarda birlikte inkübe edilir.

A549 hücreleri üzerindeki kemoterapi tedavisi etkisini araş tı rmak için konsantrasyonlar ve Ş ekil 2'de gösterildiğ i gibi hazı rlanan nano-ilacı preparasyonu. 7, A549 hücreleri üzerinde iyi bir öldürme etkisine sahiptir.

(9) HA-GD-DOX ve Klinik İlaç Lipozom doksurubisinin A549 hücreleri üzerindeki kemoterapi etkisi araş tı rı lı r.

Hücreler, oyuk baş ı na 5 x 10³ hücre içeren 96 oyuklu bir hücre kültürü plakası na aş ı landı , 37°C'de ve %5 CO₂'de kültürlendi. Hücreler

sı rası yla 24 saat, 48 saat ve 72 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda HA-GD-DOX ve LIPO-DOX ile inkübe edildi ve ardı ndan bir CCK -8 çözeltisi (10 Her kuyucuğ a µL, 2 mg/mM) eklendi ve 2 saat sonra mikropilaka okuyucu ile 450 nm dalga boyunda OD değ eri belirlendi.

Örnek 1'de hazı rlanan nano-ilacı preparasyonu ve lipozom doksurubisin ve küçük hücreli di ş ı akciğ er kanseri A549 hücreleri, nano-ilacı preparasyonunun ve klinik nano-ilacı n A549 hücreleri üzerindeki kemoterapi tedavisi etkisini araş tı rmak için birlikte inkübe edilir ve nano- Ş ekil 1'de gösterildiğ i gibi hazı rlanan ilaç preparasyonu; 8 ve klinik olarak kullanı lan nano ilaç A549 hücreleri üzerinde daha iyi öldürme etkisine sahiptir.

(10) Farelerde HA-Gd-DOX'un Anti-Tümör Etkisinin Keş fedilmesi HA-GD-

DOX'un fototermal/kemoterapi etkisini değ erlendirmek için, tümör taş ı yan fareler yedi gruba ayrı lı r

(sadece 5). İ ki fareye 24 saat boyunca sı rası yla 100 uL/HA-GD ve HA-GD-DOX enjekte edildi ve ardı ndan 5 dakika boyunca 808 nm ve 1.0 W/cm² yakı n kı zı löttesi ş ı klı ş ı nlandı . Kalan beş fareye, yakı n kı zı löttesi ş ı klı ş ı ması almadan sı rası yla 100 uL PBS, DOX, HA-GD, LIPO-DOX ve HA-GD-DOX enjekte edildi. Tümör boyutu, tedavi sı rası nda her 2 günde bir kaydedildi. Tedavi bittikten sonra, tümör taş ı yan farelere ötenazi yapı lı r ve parçalara ayrı lı r ve tümörler toplanı r.

Farelerde Örnek 1'de hazırlanan HA-GD-DOX'un fototerma/kemoterapi etkisini değerlendirmek ve klinik olarak kullanılan kemoterapötik ilaçlarla karşılaştırılmak için, A549 tümörütaşınan fareler 7 gruba ayrıldı (sadece 5). İki fareye enjekte edildi. Sırasıyla 100 µL HA-GD ve HA-GD-DOX, 24 saat ve ardından 5 dakika boyunca 808 nm ve 1,0 W/cm²'lik yakınlıkta ışıkla işlendi. Kalan beş fare grubuna sırasıyla 100 uL PBS, DOX, HA-GD, LIPO-DOX ve HA-GD-DOX enjekte edildi. Yakınlıkta ışıkla işleme. Tümör boyutu, tedavi sırasında her 2 günde bir kaydedildi. Tedavi bittikten sonra tümör taşınan farelere ötenazi yapılarak parçalara ayrıldı ve tümörler toplandı. 9, ŞEK. 9, bir tümör hacmi değişikliği 14 gün içinde farklı gruplardaki farelerin eğisi tedavi edilir, bu da Örnek 1'de hazırlanan HA-Gd-DOX nano-ilaç preparasyonunun farelerdeki tümörleri tedavi etmede daha iyi bir etkiye sahip olduğunu gösterir.

Açıkçası, teknikte uzman kişiler, mevcut buluşun ruhundan ve kapsamından ayrılmadan mevcut buluşta çeşitli modifikasyonlar ve varyasyonlar yapabilirler. Dolayısıyla, mevcut buluşun bu modifikasyonları ve varyasyonları kapsam dahilindeyse mevcut buluşun istemleri ve eğdeğerleri, bu modifikasyonları ve varyasyonları kapsamaya yöneliktir.