مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره هفتم، شماره بیست و هفتم- تابستان ۱۳۹۶

NCMBJ
Research Article
مقاله تحقیقی

سنتز نانو حامل آنیونی زیست تخریب پذیر و خود تجمع‌گر: رویکرد جدیدی برای بهبود رسانش کورکومین به سلول‌های سرطانی استخوان و ارائه مدل ریاضی برای سینتیک رهایش دارو

سمیرا نادری نژاد [۱]، فاطمه حقیر السادات [۲]، قاسم عموعابدینی* [۱]، علی نادری نژاد [۳]، زهرا اسماعیلی [۴]، عظیم اکبرزاده [۵]

۱. گروه مهندسی بیوتکنولوژی و داروسازی، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه تهران.
۲. گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه تهران.
۳. گروه مهندسی برق، دانشگاه صنعتی شریف.
۴. گروه بیوشیمی، دانشگاه پیام نور تفت.
۵. گروه پایلوت بوبیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران.

چکیده

سابقه و هدف: استئوسارکوما شایع‌ترین سرطان در بین نوجوانان است. کورکومین اثرهای القای حساسیت به سلول‌های سرطانی در برابر شیمی درمانی و ضد توموری دارد. در این مطالعه سامانه نیوزمی آهسته رهش حاوی کورکومین برای بهبود خواص ضد سرطانی کورکومین علیه استئوسارکوما را تهیه شده‌است.

مواد و روش‌ها: وزیکول‌های نیوزومی آنیونی تهیه شده حاوی ۷۰ درصد توئین ۶۰ و ۳۰ درصد کلسترل و در حضور پلی‌اتیلن-گلیکول می‌باشد. نانوذره تهیه شده مشخصه‌یابی شد و سمیت داروی کورکومین در مقایسه با نیوزوم کورکومین بر روی رده سلولی MG-63 سنجیده شده است. هم‌چنین مدل سینتکی مناسبی جهت پیش بینی رهایش دارو پیشنهاد شده است.

یافته‌ها: وزیکول‌های نیوزمی حاوی کورکومین با اندازه ۲۴۲ نانومتر، ۹۵/۲٪ میزان راندمان انکپسولیشن دارو، پتانسیل زتا ۳۸-میلی ولت و شاخص پراکندگی ۰/۱۷می‌باشد. نانو ذره تهیه شده رهایش کنترل شده دارد و در طی ۹۶ ساعت میزان رهایش دارو ۴۳/۸۷ درصد می‌باشد. مدل Peppa's بر روی داده‌های سینتیک رهایش دارو تطابق خوبی را نشان می‌دهد. نتایج تست سمیت بهبود ۰/۹ برابری در کشندگی سلول‌ها در مقایسه نیوزوم‌های کورکومین و کورکومین را نشان داد.

بحث: قرارگیری کورکومین در نیوزوم می‌تواند به مشکل ناپایداری نیوزوم در پلاسما غلبه کند و باعث بهبود حلالیت آن شده‌است. هم‌چنین اثرهای ضدسرطانی کورکومین به ویژه در حالت نیوزومی اثبات گردیده است.

نتیجه‌گیری: سامانه نیوزمی حاوی کورکومین آهسته رهش، مونو دیسپرس و با درصد انکپسولیشن و سایز مناسب می‌باشد. نتایج حاصل از بررسی شارژ سطحی، آنیونی بودن سامانه حاصل را تایید می‌کند و در درمان سرطان استخوان قابل استفاده است.

واژه‌های کلیدی: نیوزوم، مدل‌سازی ریاضی سینتیک رهایش دارو، کورکومین، آب گریز، مشخصه یابی، استئوسارکوما.

مقدمه

سرطان رشد و تکثیرخارج از کنترل سلول‌ها می‌باشد که منجر به تشکیل تومور می‌گردد. امروزه سرطان دومین عامل مرگ و میر انسان‌ها در جهان می‌باشد علاوه براین سرطان عامل بخش زیادی از هزینه‌های تحمیل شده به فرد برای مراقبت-های پزشکی است (۱، ۱۲). تومورهای استخوانی غیرشایع‌ترین نوع در بین اقسام نئوپلاسمی است. طبق آمار به دست آمده در سال ۱۹۹۶تقریبا ۱۵۰۰ مورد جدید از تومور بدخیم استخوانی[1] در آمریکا سالانه گزارش می‌شود این درحالی است

نویسنده مسئول :
گروه مهندسی بیوتکنولوژی و داروسازی، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه تهران.
پست الکترونیکی: amoabedini@ut.ac.ir
تاریخ دریافت : ۱۳۹۵/۰۸/۱۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۱/۱۴

[1] Sarcoma

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-11]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.8.0]

که بر اساس آمار، ۹۳۰۰۰ مورد جدید از سرطان ریه و ۸۸۰۰۰ مورد جدید سرطان سینه گزارش شده است (۱۷). بنابراین گرچه تومورهای استخوانی از نظر آمار جهانی اهمیت کم‌تری دارند ولی بیش‌ترین تعداد موارد گزارش شده از سرطان استخوان مربوط به کودکان و نوجوانانی است که اغلب برای درمان رادیوتراپی، شیمی درمانی و عمل جراحی‌های گران و دردناک را تحمل می‌کنند. در بین اقسام مختلف تومورهای استخوانی، استئوسارکوما تومور استخوانی اولیه است که شایع‌ترین نوع سرطان استخوان در بین کودکان و نوجوانان است و به تنهایی مسئول ۲۰ درصد از سرطان‌های استخوان است و براساس آمار ارائه شده توسط کیلینک مایو[2] پیک سنی گزارش شده برای این سرطان ۱۶ سالگی می‌باشد (۱۸).

بر اساس گزارش انجمن تومور عضلانی-اسکلتی[3] مراحل توموری استتوسارکوما بر اساس چند فاکتور درجه تومور (I: درجه ضعیف، II: درجه قوی)، گسترش تومور (A: داخل استخوانی، B: خارج استخوانی) و حضور متاستاز دور دست(III) تقسیم می‌شود. شایع‌ترین مورد گزارش شده مربوط به مرحله IIB می‌باشد مرحله I- A در ۱۰۰ درصد موارد میزان بقای ۵ ساله را نشان داده است. این درحالی است که مرحله II-B در ۴۰ الی ۴۷ درصد موارد میزان بقای ۵ ساله را نشان داده است. در حالی که برای مرحله III صفر درصد میزان زنده مانی ۵ ساله را گزارش کرده است ولی در سال‌های اخیر با بهره‌گیری از تکنیک‌های مختلف درمانی میزان درصد زنده مانی۵ ساله افزایش یافته است (۴).

علی‌رغم گسترش روزبه روز استئوسارکوما و سایر سرطان‌ها، درمان‌های رایج هزینه هنگفتی را بر دوش بیمار و خانواده‌اش می‌گذارد و با این حال اثربخشی محدودی دارند و علاوه براین بسیاری از درمان‌ها مانند پرتو درمانی، شیمی درمانی و عمل جراحی زیان‌های روحی و جسمی زیادی وارد می‌کند که کیفیت زندگی فرد را کم می‌کند.

داروی کورکومین توانایی ضد رگزایی در درمان سرطان را دارد. شیوه درمانی به این صورت است که عرضه مواد غذایی و اکسیژن به سلول‌های تومور را با مهار جوانه زنی رگ‌های جدید (عروق تومور) از رگ‌های قبلی را متوقف می‌سازد. در درمان سرطان به شیوه ضد رگزایی، تشکیل عروق تومور به وسیله رسانش انتخابی عوامل قوی سیتوتوکسیک دارویی/ ژن به سلول‌های اندوتلیال از طریق نشانگرهای مولکولی منحصر به فرد بیش بیان شده در سطح سلول‌های اندوتلیال تومور مانند اینتگرین (هترو دیمر ab گلیکوپروتئین گیرنده عرض غشا) مهار می‌گردد (۲).

از نظر دارویی نشان داده شده است که کورکومین حتی در دوز بالا ایمن می‌باشد و مانع تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شود ولی برای سلول‌های سالم مفید است. هم‌چنین پیشنهاد شده است که ممکن است کورکومین گسترش تومور را به وسیله مسدود کردن مسیرهای انتقال پیام در سلول‌های هدف سرکوب کند. به خوبی دانسته شده است که کورکومین تکثیر چندین سلول تومور را به علت مسدود کردن عامل رو نویسی NFκB مهار می‌کند. کورکومین به دلیل توانایی‌های متمایز برای مهار رونویسی فعالیت فاکتور هسته‌ای kappaB (NFkB) به عنوان فاکتور رونویسی متصل شونده به عامل مقاومت به درمان در سلول‌های سرطانی و هم‌چنین مهار رونویسی فعالیت سه خوشه اصلی ناقلین دارو متصل به ATP-binding cassette (ABC) با نام‌ها MDR1، MRP1 و ABCG2 برای درمان به کار می‌رود و در واقع گفته می‌شود کورکومین خاصیت القا کننده حساسیت به شیمی درمانی را دارد (۱۴).

کورکومین اثرهای القای حساسیت به سلول‌های سرطانی در برابر شیمی درمانی، ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضد رگزایی، ضدتوموری و ضدمتاستازی دارد.

با وجود این خواص دارویی امیدبخش، کورکومین، به دلیل حلالیت بسیار کم در پلاسما، پایداری زیستی کم به دلیل متابولیسم سریع و حذف سیستیمتیک از بدن و فراهمی زیستی کم هنوز در مراحل بالینی به میزان کمی استفاده می‌شود و جذب کمی در بدن دارد (۱۶). باوجود پتانسیل‌های درمانی گسترده کورکومین، استفاده از آن با محدودیت مواجه است. با توجه به این مشکلات، سیستم‌های رسانش دارویی در مقیاس نانو همانند نیوزم‌ها به دنبال رفع این مشکل هستند. نیوزوم‌ها زیست‌تخریب‌پذیر، غیر ایمنی‌زا، زیست سازگار و غیرسمی (دلیل طبیعت غیر یونی) هستند و قادر به محصور کردن مقدار زیادی از داروهای آبگریز در حجم نسبتا کمی را دارند. استفاده از نیوزوم‌ها باعث بهبود پایداری و فارماکوکینتیک دارو و به تبع آن، افزایش اثرهای درمانی و کاهش عوارض جانبی دارو می گردد. هم‌چنین تهیه، ذخیره سازی و انتقال نیوزوم‌ها ساده و ارزان است (۱۵).

ماندل و همکاران در سال ۲۰۱۳، کورکومین انکپسوله شده در دو سامانه نیوزمی و مایسلی را با هم مقایسه نمودند. آن‌ها سامانه نیوزمی را با فرمول توئین ۲۰- کلسترل تهیه نمودند نتایج نشان دادند سامانه نیوزمی بهتر از سامانه مایسلی می-

[2] Mayo Clinic
[3] Musculoskeletal Tumor Society (MSTS)

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-11]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.8.0]

تواند تجزیه کورکومین را مهار کند (۱۳). گوپتا و دیکسیت در سال ۲۰۱۱ سامانه لیپوزومی و نیوزمی حاوی کورکومین را به منظور افزایش دست‌رسی زیستی در پوست مورد ارزیابی قرار دادند و اثرهای ضد پیری آنتی اکسیدانی را مورد بررسی قرار دادند (۹). هوآنگ و همکاران در سال ۲۰۱۴، کورکومین را در مایسل فسفاتیدیل کولین انکپسوله کردند تا غلظت آن در خون افزایش دهند و جذب سلولی آن بر رده سلولی هلا[4] را افزایش یابد (۱۱). دس و کومر در سال ۲۰۱۵، رسانش نیوزم حاوی کورکومین تهیه شده از از سورفکتنت‌های توئین ۶۰[5]، توئین ۶۵[6] و بریج اس ۱۰[7]، گلیکومونواستائارات[8] برای درمان سرطان پوست مورد بررسی و مشخصه یابی قرار دادند (۵).

مدل‌سازی، یک روش مفید برای درک پدیده‌ها طی فرآیند-های متفاوت و پیش‌بینی رفتار ماده تحت حالت‌های مختلف است که ابزاری پیش‌رفته جهت تجزیه و تحلیل، تفسیر دنیای پیرامون ما است. با کمک مدل‌سازی اثرهای نا مطلوب فرآیند با داشتن دانش مناسب از چگونگی کنترل سیستم می‌تواند بهتر مهار شود. توسعه ابزاری برای شبیه‌سازی پدیده‌های انتقال جرم به عنوان تابعی از عوامل بیرونی و درونی طی رهایش دارو ، پیش‌بینی رفتار دارو حین رهایش، کنترل بهتر فرآیند و رسیدن به کیفیت بالای محصولات دارویی انکپسوله شده را امکان‌پذیر می‌سازد. جهت دست‌یابی به این هدف، باید سینتیک رهایش دارو، مدل‌سازی گردد تا بتوان روند رهایش دارو را به طور صحیح پیش بینی نمود، تا قبل از بررسی دارو در شرایط درون تن از اتلاف زمان و انرژی جلوگیری کند. در این مطالعه پس از آماده سازی سامانه نیوزمی آهسته رهش و مشخصه یابی سامانه، سینتیک رهایش سامانه نیوزمی حاوی داروی کورکومین بررسی شده‌است. هم‌چنین در ادامه مدل ریاضی سینتیک رهایش دارو را معرفی شده‌است. هم‌چنین به منظور بررسی اثر ضدسرطانی نانوذره تهیه شده سمیت نانوسامانه بر روی رده سلولی استئوسارکوما بررسی شده‌است.

روش کار

رده سلولی و محیط کشت

سلول‌های MG-63 از انستیتو پاستور ایران (تهران، ایران) تهیه شدند. سلول‌ها در انکوباتور در دمای ۳۷ °C تحت اتمسفر ۵ درصد کربن دی اکسید و هوای مرطوب در محیط کشت DMEM (گیبکو، آمریکا) غنی شده با سرم ۱۰٪ جنینی گاوی رشد کردند.

مواد

داروی کورکومین و کلسترل از شرکت سیگما (سیگما، آمریکا)، توئین ۶۰ از شرکت مرک (مرک، آلمان) و پلی‌اتیلن-گلیکول ۲۰۰۰[9] از شرکت لیپوئید (لیپوئید، آلمان) خریداری شدند. سایر مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این تحقیق گرید تحقیقاتی بوده اند.

تهیه نیوزوم‌های حاوی داروی کورکومین

نیوزم‌های حاوی کورکومین به روش آبپوشانی لایه نازک حاوی ۰/۰۲۵ گرم توئین ۶۰، ۰/۰۰۳۲ گرم کلسترل و ۰/۰۰۲۴ پلی-اتیلن گلیکول همراه با ۰/۵ میلی‌گرم داروی کورکومین تهیه شدند. به طور خلاصه ابتدا سورفکتنت توئین ۶۰، کلسترل، پلی‌اتیلن گلیکول و داروی کورکومین در کلروفرم در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد بر روی روتاری تبخیرکننده (هایدولف، آلمان) حل شدند و تحت شرایط خلا، فیلم نازک خشک تهیه گردید. به دنبال آن هیدارته کردن فیلم نازک با آب استریل طی مدت ۱ ساعت در دمای ۶۵ درجه سانتی‌گراد انجام گردید. سپس نانو ذرات تهیه شده، نانو ذرات توسط سونیکیت پرابی (ای-کروم- تایوان) به مدت ۳۰ دقیقه کاهش سایز داده شدند (۱۰).

تعیین راندمان بارگذاری دارو

به منظور جداسازی داروی آزاد کورکومین، نانو ذرات تهیه شده در کیسه دیالیز سلولزی (cut off: 12-14 kDa) به مدت ۲ ساعت در دمای ۴ درجه سلسیوس قرار داده شدند. میزان جذب کورکومین انکپسوله شده به وسیله دستگاه اسپکتروفوتومتر فرابنفش (پی چی اینسترومنت، انگلستان) در طول موج بیشینه کورکومین ۴۲۰ نانومتر، پس از شکستن کردن نیوزم به وسیله محلول ایزوپروپانول (خلوص ۹۹٪) ثبت شد. جهت ایجاد رابطه ریاضی بین میزان جذب داروی کورکومین و غلظت آن، نمودار استاندارد کورکومین رسم گردید. راندمان انکپولیشن داروی کورکومین توسط رابطه (۱) محاسبه می‌گردد:

$$\text{راندمان بارگذاری کروکومین} = \frac{\text{مقدار کورکومین محصور شده}}{\text{مقدار کورکومین اولیه}} \times 100$$

رابطه (۱)

تعیین اندازه نانو ذرات، ضریب پراکندگی و پتانسیل زتا

[4] HeLa
[5] Tween 60
[6] Tween 65
[7] Brij S10
[8] Glycerylmonostearate
[9] DSPE-mPEG 2000

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-11]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.8.0]

سایز هیدرودینامیکی و شارژ سطحی نیوزم به وسیله تکنیک پراکندگی لیزری دینامیکی (دستگاه دی ال اس. زتا-نانوسایزر، ورسترشایر، انگلستان) تعیین گردید. نور افتراقی در دمای اتاق در زاویه ۹۰ درجه شناسایی گردید. نمونه مورد استفاده به صورت رقیق شده در غلظت ۰/۱mg/ml آماده گردید (۱۰) و بلافاصله پس از آماده سازی اندازه گیری صورت گرفت. همه اندازه گیری‌ها ۴ مرتبه صورت گرفت و میانگین نتایج گزارش گردید. هم‌چنین میانگین شاخص پراکندگی برای نیوزم‌ها تعیین شد.

بررسی پروفایل رهایش داروی کورکومین

بررسی رهایش داروی کورکومین از سامانه نیوزمی توسط روش کیسه دیالیز صورت گرفت. در این روش مقدار مشخصی از نیووزم حاوی کورکومین در کیسه دیالیز ریخته شد و در مجاورت بافر PBS در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و pH= ۷/۴ به مدت ۹۶ ساعت قرار گرفت و در فواصل زمانی مشخص، میزان داروی رها شده از کیسه دیالیز توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر فرابنفش خوانده شد.

مدل پیش بینی کننده سینتیک رهایش دارو

رهایش دارو از سامانه نیوزمی توسط رابطه (۲) به دست می-آید:

$$\text{رهایش} = \frac{\text{میزان تجمعی دارو رها شده در هر زمان}}{\text{میزان اولیه دارو}} \quad \text{رابطه (۲)}$$

میزان رهایش دارو به وسیله مدل ریاضی شبه تجربی به نام مدل Peppa می‌تواند تخمین زده شود (۳، ۸) که در رابطه معرفی شده است:

$$\text{رهایش} = k\,t^n \quad \text{رابطه (۳)}$$

آنالیز رگرسیون غیر خطی توسط نرم افزار متلب صورت گرفت تا داده‌های تجربی با مدل Peppa برازش شود. برای بررسی کیفیت فیتینگ داده‌ها ریشه میانگین مربعات خطا (RMSE) و R^2 استفاده گردید. هرچقدر میزان R^2 بالاتر باشد و RMSE کم‌تر باشد، داده‌ها بهتر با مدل تطابق دارند، روابط (۴) و (۵):

$$RMSE = \left[\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(Release\ (\%)pre,i - Release\ (\%)exp,i)^2\right]^{1/2} \quad \text{رابطه (۴)}$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N}(Release\ (\%)\ exp,i - Release\ (\%)\ pre,i)^2}{\sum_{i=1}^{N}(Release\ (\%)\ exp - Release\ (\%)\ exp,i)^2}$$

رابطه (۵)

در روابط بالا N تعداد مشاهده‌ها، Z تعداد ثوابت مدل و i، i اومین داده می‌باشد.

تعیین سمیت سلولی

سمیت سلولی با روش MTT برای فرمولاسیون مطالعه شده به کارگرفته شد (۷). به منظور اندازه‌گیری سمیت، سلول‌های MG-63 استئوسارکوما به طور جداگانه با غلظت 10^4 در هرچاهک در پلیت ۹۶ تایی به مدت ۲۴ ساعت کشت داده شدند. سپس سلول‌ها با حجم یکسانی از محیط کشت تازه تیمار شدند (حجم یکسانی از محیط کشت تازه اضافه شد) و غلظت‌های متفاوتی از داروی کورکومین آزاد و نیوزوم حاوی کورکومین (۱۲/۵، ۲۵ و۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) به صورت چهار بار تکرار در چاهک‌ها تزریق شدند. پس از آن مجددا به مدت ۷۲ ساعت در انکوباتور قرار گرفت. سپس میزان ۲۰ میکرولیتر محلول MTT با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به هر چاک اضافه شد و به مدت ۳ ساعت انکوبه شدند. بعد از آن مایع رویی خارج شد و به منظور حل کردن کریستال‌های فورمازون ۱۸۰ میکرولیترDMSO اضافه گردید. جذب در طول موج ۵۷۰ نانومتر با استفاده از اسپکتروفتومتر میکروپلیت اپوک (بایوتک، آمریکا) ثبت گردید.

آزمون آماری

آنالیز رگرسیون غیر خطی توسط نرم افزار متلب صورت گرفت. همه آزمایش‌ها به صورت سه بار تکرار انجام شد. انحراف معیار نتایج سنجیده‌شد و سطح معنی داری نتـایج بـا آزمـون t-test تعیین شد.

نتایج و بحث

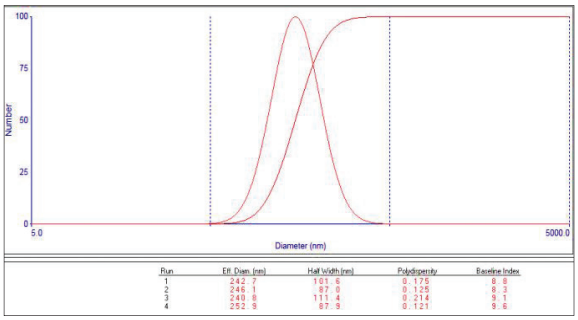
اندازه نانو ذرات نیوزمی، شاخص پراکندگی و پتانسیل زتا

نتایج گزارش شده در تصویر ۱حاکی از این است نانو ذرات تهیه شده کمابیش در سایز ۲۴۲ نانومتر در مود تعداد می-باشد، شاخص پراکندگی ۰/۱۷ می‌باشد. مقدار عددی کوچک شاخص پراکندگی بیانگر این مسأله است که نانو ذرات تهیه شده به صورت مونو دیسپرس و همگن می‌باشند و هیچ‌گونه تجمعی در بین نانو ذرات وجود ندارد. هم‌چنین پتانسیل زتا (تصویر ۲) نانو ذرات ۳۸– میلی‌ولت که حاکی از این مسأله

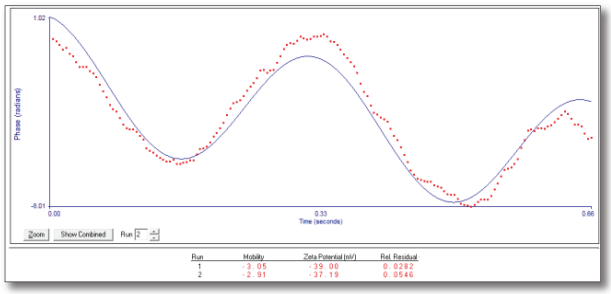
[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.8.0]

می‌باشد که نانو ذرات تهیه شده آنیونی می‌باشد که سمیت کم‌تری برای سلول را ایجاد می‌کند (۷).



تصویر ۱: سایز نانو ذرات سنتز شده حاوی دارو



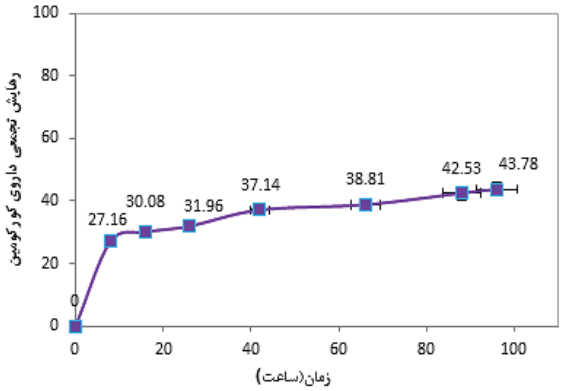
تصویر ۲: پتانسیل زتا نانو ذرات سنتز شده حاوی دارو

تعیین راندمان بارگذاری نانو نیوزوم حاوی کورکومین

پس از تهیه نمونه‌های نیوزمی کورکومین، دیواره نیوزمی محصور کننده دارو توسط ایزوپروپرانول شکسته شد و میزان جذب نور توسط کورکومین در ۴۲۰ نانومتر محاسبه گردید. این بررسی با چهار بار تکرار صورت گرفت. میانگین درصد انکپسولیشن کورکومین در سامانه نیوزمی ۹۵/۲ درصد محاسبه گردید.

بررسی سنتیک رهایش کورکومین از نانو نیوزوم

پس از بررسی پروفایل رهایش دارو در زمان‌های مختلف طی ۹۶ ساعت، نتایج حاکی از این است سامانه نیوزمی تهیه شده حاوی داروی کورکومین آهسته رهش می‌باشد و پس از گذر ۹۶ ساعت ۴۳/۸۷ درصد از کورکومین از سامانه رها می‌شود. تصویر۳، پروفایل رهایش داروی کورکومین در آب در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد را نشان می‌دهد.



تصویر ۳: پروفایل رهایش کورکومین از سامانه نیوزمی در PBS در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و pH= ۷/۴

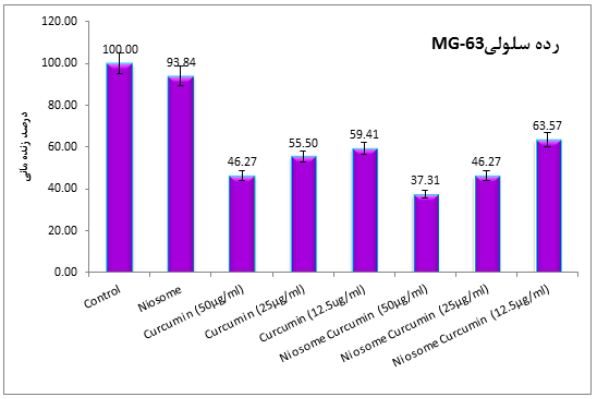
بررسی برازش مدل مذکور بر روی داده‌های تجربی نشان می‌دهد RMSE و R^2 مدل به ترتیب ۰/۸۷ و ۰/۹۹۶۶ می باشد که تطابق خوب با داده‌های تجربی را نشان می‌دهد. هم‌چنین ضرائب و توابت مدل به ترتیب برای n و k، ۰/۱۹۷۹ و ۱۷/۴۳ می‌باشند. از آنجایی که ضریب n کم‌تر از ۰/۵ می‌باشد بنابراین رهایش داروی کورکومین از سامانه نیوزومی از قانون فیک پیروی می‌کند (۸).

بررسی سمیت سلولی

سمیت نانو ذرات نیوزومی بدون دارو، داروی آزاد کورکومین و نانو ذرات همراه با کورکومین بر روی رده سلولی استئوسارکوما MG-63 به مدت ۷۲ ساعت بررسی شد (تصویر ۴). همان‌طور که از نتایج بر می‌آید نانو ذرات همراه با دارو سمیت بیش‌تری دارند و به‌طور مؤثرتری در از بین بردن سلول‌های سرطانی عمل کرده اند. این مسأله به دلیل آهسته رهش بودن سامانه طراحی شده است که منجر به افزایش سمیت داروی کورکومین شده است. بر این اساس داروی کورکومین با کپسوله شدن ضمن افزایش حلالیت در پلاسما، کاهش متابولیسم کبدی و افزایش دسترسی زیستی، سمیت آن افزایش یافته است. این نتیجه با نتیجه سایر پژوهشگران هم‌خوانی دارد (۶). هم‌چنین IC50 داروی کورکومین آزاد ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر و داروی کورکومین محصور شده ۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد که کاهش قابل توجهی را نشان می‌دهد. براساس نتایج هم‌چنین یافت می‌شود که نانوذره بدون دارو سمیت ناچیزی دارد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.8.0]



تصویر ۴: مقایسه درصد زنده‌مانی با کورکومین آزاد و کورکومین کپسول شده.

نتیجه‌گیری

نتایج موفقیت‌آمیز پژوهش حاضر، سامانه نیوزمی حاوی کورکومین را پیشنهاد می‌دهد که آهسته رهش و با درصد انکپسولیشن و سایز مناسب می‌باشد. نتایج حاصل از بررسی شارژ سطحی، آنیونی بودن سامانه حاصل را تایید می‌کند. هم-چنین نانو ذرات تهیه شده به صورت مونو دیسپرس می‌باشند. پس از بررسی داده‌های تجربی پروفایل رهایش دارو، داده‌ها با مدل سینتیکی مناسبی برازش شد. نتایج حاصل از برازش نشان دهنده این است که مدل سینتیکی به خوبی می‌توانند داده‌ها را پیش بینی کنند. هم‌چنین نتایج سمیت نشان می-دهد که سامانه همراه با دارو در کشتن سلول‌ها موثرتر عمل کرده است.

سپاسگزاری

از سرکار خانم فاطمه حکیمیان، پژوهشگر مرکز بیوفیزیک و بیوشیمی دانشگاه تهران جهت همکاری‌های علمی تقدیر و تشکر می‌گردد. از سرکار خانم فاطمه منتظری مرکز سقط مکرر، موسسه علوم تولید مثل، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد جهت همکاری‌های علمی تشکر می‌گردد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.8.0]

منابع

1. Azodi, M.Z., Ardestani, H., Dolat, E., Mousavi, M., Fayazfar, S., Shadloo, A., 2012. Breast cancer: Genetics, risk factors, molecular pathology and treatment. J. Paramed. Sci. 4.
2. Barui, S., Saha, S., Mondal, G., Haseena, S., Chaudhuri, A., 2014. Simultaneous delivery of doxorubicin and curcumin encapsulated in liposomes of pegylated RGDK-lipopeptide to tumor vasculature. Biomaterials 35, 1643–1656.
3. Blazek–Welsh, A.I., Rhodes, D.G., 2001. SEM imaging predicts quality of niosomes from maltodextrin-based proniosomes. Pharm. Res. 18, 656–661.
4. Clark, J.C.M., Dass, C.R., Choong, P.F.M., 2008. A review of clinical and molecular prognostic factors in osteosarcoma. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 134, 281–297.
5. Das, M.K., Kumar, R., 2015. Development of Curcumin nanoniosomes for skin cancer chemoprevention. Int. J. ChemTech Res. 7, 747–754.
6. Dhule, S.S., Penfornis, P., Frazier, T., Walker, R., Feldman, J., Tan, G., He, J., Alb, A., John, V., Pochampally, R., 2012. Curcumin-loaded γ-cyclodextrin liposomal nanoparticles as delivery vehicles for osteosarcoma. Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med. 8, 440–451. doi:10.1016/j.nano.2011.07.011
7. Haghiralsadat, F., Amoabediny, G., Sheikhha, MH., Forouzanfar, T., Mohammadnejad Arough, J., Helder, MN., Zandieh-Doulabi, B., 2016. A novel approach on drug delivery: Investigation of new nano-formulation of liposomal doxorubicin and biological evaluation of entrapped doxorubicin on various osteosarcomas cell lines. Cell J.
8. Haghiralsadat, F., Amoabediny, G., Helder, MN., Naderinezhad, S., Sheikhha, MH., Forouzanfar, T., Zandieh-Doulabi, B., 2017. A comprehensive mathematical model of drug release kinetics from liposomes, derived from optimization studies of cationic pegylated liposomal doxorubicin formulations for drug-gene delivery. Artif Cells Nanomed Biotechnol.
9. Gupta, N.K., Dixit, V.K., 2011. Development and evaluation of vesicular system for curcumin delivery. Arch. Dermatol. Res. 303, 89–101.
10. Haghiralsadat, F., Amoabediny, G., Sheikhha, M.H., Zandieh-doulabi, B., Naderinezhad, S., Helder, M.., 2017. New liposomal doxorubicin nanoformulation for osteosarcoma : Drug release kinetic study based on thermo and pH sensitivity. CHEM BIOL DRUG DES.
11. Huang, L., Cai, M., Xie, X., Chen, Y., Luo, X., 2014. Uptake enhancement of curcumin encapsulated into phosphatidylcholine-shielding micelles by cancer cells. J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 25, 1407–1424.
12. Lamm, A.F., Elaimy, A.L., Mackay, A.R., Fairbanks, R.K., Demakas, J.J., Cooke, B.S., Lee, C.M., Taylor, B.S., Lamoreaux, W.T., 2012. Long-term survival of a patient with brainstem and recurrent brain metastasis from stage IV nonsmall cell lung cancer treated with multiple gamma knife radiosurgeries and craniotomies: A case report and review of the literature. Case Rep. Oncol. Med. 2012.
13. Mandal, S., Banerjee, C., Ghosh, S., Kuchlyan, J., Sarkar, N., 2013. Modulation of the photophysical properties of curcumin in nonionic surfactant (Tween-20) forming micelles and niosomes: a comparative study of different microenvironments. J. Phys. Chem. B 117, 6957–6968.
14. Misra, R., Sahoo, S.K., 2011. Coformulation of doxorubicin and curcumin in poly (D, L-lactide-co-glycolide) nanoparticles suppresses the development of multidrug resistance in

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.8.0]

K562 cells. Mol. Pharm. 8, 852–866.
15. Sahin, N.O., 2007. Niosomes as nanocarrier systems, in: Nanomaterials and Nanosystems for Biomedical Applications. Springer, pp. 67–81.
16. Sahu, A., Bora, U., Kasoju, N., Goswami, P., 2008. Synthesis of novel biodegradable and self-assembling methoxy poly (ethylene glycol)–palmitate nanocarrier for curcumin delivery to cancer cells. Acta Biomater. 4, 1752–1761.
17. Ta, H.T., Dass, C.R., Choong, P.F.M., Dunstan, D.E., 2009. Osteosarcoma treatment: state of the art. Cancer Metastasis Rev. 28, 247–263.
18. Wolf, R.E., Enneking, W.F., 1996. The staging and surgery of musculoskeletal neoplasms. Orthop. Clin. North Am. 27, 473–481.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.8.0]