مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره نهم، شماره سی و چهار - بهار ۱۳۹۸

NCMBJ
Research Article
مقاله تحقیقی

وین کریستین نیوزومی، سامانه‌ای مؤثر در دارورسانی به سرطان غدد لنفاوی

محمدرضا مهرابی[۱]، محسن چیانی[۱]، داریوش نوروزیان[۱]، محمدعلی شکرگزار[۲]، امیر امان‌زاده[۲]، طیبه تولیت[۳]، عظیم اکبرزاده[۱*]

۱. بخش نانوبیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران
۲. بخش بانک سلولی، انستیتو پاستور ایران
۳. بخش فارماسوتیکس، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: وین کریستین یک داروی ضدسرطان با منشاء گیاهی بوده که در درمان طیف وسیعی از سرطان‌ها از جمله لنفوما کاربرد دارد. نیوزوم‌ها از حامل‌های مهم دارورسانی هستند. هدف از این مطالعه تهیه فرم نانونیوزومه پگیله وین کریستین به‌منظور افزایش اثربخشی آن در درمان سرطان غدد لنفاوی است.

مواد و روش‌ها: فرمولاسیون نانونیوزومه پگیله وین کریستین به روش فیلم نازک تهیه شد. ویژگی‌های مانند اندازه، پتانسیل زتا، میزان احتباس و رهش دارو، پایداری و اثر سایتوتوکسیک آن بر رده سلولی Raji مورد بررسی قرار گرفت.
برای این منظور اندازه‌گیری اندازه و بار نانوذرات به روش پراکنش نور پویا، رهش دارو از نیوزوم به روش انتشار از کیسه دیالیز و اثر سایتوتوکسیک نانوذرات نیوزومی وین کریستین با روش MTT مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: سایز و بار نانوذرات در حدود ۲/۳±۱۱۸/۱ نانومتر و ۱/۲±۲۱/۵- میلی‌ولت و میزان احتباس دارو برابر با ۳/۱±۸۴/۲ درصد به‌دست آمد. اثر سایتوتوکسیک فرم نانونیوزومی دارو علیه سلول‌های Raji به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از داروی غیرنیوزومی محاسبه شد. مطالعه پایداری حاکی از پایداری نانوداروی نیوزومی طی دو ماه نگهداری بود. مطالعه رهش دارو از وزیکول‌های نیوزومی نشان داد که آزاد شدن دارو به‌صورت تدریجی صورت می‌گیرد این در حالی‌است که رهایش داروی آزاد در کم‌تر از ۶ ساعت به حدود ۱۰۰ درصد می‌رسد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از نیوزوم به‌عنوان حامل دارورسانی تأثیر قابل توجهی بر کارایی ضدسرطانی وین کریستین دارد و می‌تواند به‌عنوان جایگزین مناسبی برای فرم عادی دارو معرفی گردد

واژه‌های کلیدی: نیوزوم، وین کریستین، رهایش کنترل شده، سایتوتوکسیسیتی، رده سلولی Raji.

مقدمه

لنفوما نوعی بدخیمی مربوط به سلول‌های خونی است و چهار درصد از کل سرطان‌ها را به‌خود اختصاص می‌دهد (۱۸).. هرچند که شیمی درمانی نقش مهمی در درمان این بیماری دارد اما به‌دلیل داشتن عوارض جانبی بالا و ایجاد مقاومت درمانی محدود کننده است (۱۰،۱۲). وین کریستین که یک آلکالوئید گیاهی است که در طیف وسیعی از سرطان‌ها مانند لوسمی لنفوبلاستیک حاد، سرطان گردن رحم و سرطان سینه کاربرد دارد. مکانیسم اثر آن از طریق مهار سنتز میکروتوبول‌های در مرحله متافاز چرخه سلولی اعمال می‌شود (۹). کاربرد بالینی این

نویسنده مسئول:
بخش نانوبیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران
پست الکترونیکی: azimakbarzadeh@pasteur.ac.ir
تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۹/۱۲
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۲/۱۰

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-02-22]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.34.7.7]

دارو به‌دلیل داشتن عوارضی مانند نوروپاتی، توزیع غیراختصاصی و شاخص درمانی پایین محدود است. لذا به‌منظور بهبود عملکرد و کاهش عوارض جانبی این دارو لازم است از شیوه‌های نوین دارورسانی استفاده شود.

با پیشرفت داروسازی، سیستم‌های قدیم یا متداول دارورسانی دیگر پاسخ‌گوی نیازهای دارو-درمان نبود و در نتیجه، به‌تدریج سیستم‌های نوینی ابداع گردید که توانسته است تاحد زیادی بر مشکلات و محدودیت‌های این حوزه فایق آید. این سیستم‌ها بر بارگیری، آزادسازی، مقدار و نحوه تجویز و ویژگی‌های فارماکوکینیتک دارو دارو مؤثر بوده و حتی توانسته‌اند اشکال دارویی جدیدی را معرفی نمایند که پیش از این وجود نداشته است.

هدف از سیستم‌های نوین دارورسانی، افزایش تحویل دارو در منطقه موردنظر و کاهش اثرهای آن بر بافت‌های غیرهدف یا سالم است (۲۰). سیستم‌های نوین دارورسانی سبب حفاظت، افزایش زیست فراهمی، رهش آهسته یا کنترل شده دارو در نقاط هدف می‌شوند. نیوزوم یکی از حاملین دارورسانی است که زیست تخریب‌پذیر، زیست سازگار و دارای ایمونوژنیسیتی پایین است. از طرفی روش تهیه آن‌ها آسان و ارزان بوده و از نظر ساختاری پایدار هستند. نیوزوم‌ها وزیکول‌ها یا ساختارهای لایه-لایه هستند که از سورفاکتانت‌های غیریونی آلکیل یا دی‌آلکیل، پلی گلیسرول اتر و کلسترول تشکیل شده‌اند و از سیستم‌های نوین دارورسانی به‌شمار می‌آیند (۱).

در مقایسه با سایر سیستم‌های دارورسانی مانند لیپوزوم‌ها و پلی‌مرها، نیوزوم‌ها دارای مزیت‌هایی از جمله روش‌های تهیه آسان‌تر، هزینه تولید پایین‌تر، ساختار انعطاف پذیر و به‌دلیل طبیعت غیریونی سمیت پایین‌تری دارند. از لحاظ حلالیت، نیوزوم‌ها می‌توانند طیف وسیع‌تری از داروها شامل داروهای هیدروفیل و لیپوفیل را با خود حمل نمایند (۱۴).

به‌دلیل مزایای به‌نسبت زیاد نیوزوم، از آن‌ها در زمینه‌های مختلف پزشکی، تشخیص و مواد آرایشی بهداشتی استفاده می-شود. کاربرد آن‌ها در زمینه دارورسانی نیز روز به‌روز در حال گسترش است و فرآورده‌های دارویی جدیدی از آن‌ها تهیه و در زمینه‌های مختلف مورد مطالعه قرار گرفته است.

هدف از این مطالعه تهیه فرم نیوزومی وین کریستین و ارزیابی اثر ضدسرطانی آن در رده سلولی Raji سرطان لنفوما است. برای این منظور فرمولاسیون نیوزومی داروی وین کریستین با موفقیت ساخته شد و خواص فیزیکوشیمیایی آن مانند سایز و بار نانوذرات، میزان احتباس، الگوی رهش دارو و اثر سایتوتوکسیک آن در رده سلولی لنفوما Raji مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

داروی وین کریستین سولفات از شرکت سبحان انکولوژی، span60، کلسترول، کلسترول-پلی اتیلن گلیکول ۶۰۰ و MTT مورد استفاده در این تحقیق از شرکت سیگما آلدریچ (آلمان) خریداری شد. ایزوپروپانول، متانول و کلروفرم از شرکت مرک و محیط و سایر مواد مورد نیاز کشت سلول از شرکت Invitrogen تهیه گردید. رده سلولی RAJI از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه شد.

رسم منحنی استاندارد

برای رسم منحنی استاندارد، غلظت‌های سریالی از استاندارد داروی وین کریستین تهیه و جذب نوری آن‌ها با کمک اسپکتوفتومتر در طول موج جذبی دارو وین کریستین ۲۹۷ نانومتر اندازه‌گیری شد. سپس با توجه به غلظت‌های سریالی و جذب متناظر آن‌ها، منحنی استاندارد به کمک نرم‌افزار اکسل رسم و معادله آن جهت تعیین غلظت‌های مجهول مورد استفاده قرار گرفت.

تهیه فرمولاسیون نانونیوزومی داروی وین کریستین

برای تهیه نانوذرات نیوزومی وین کریستین از روش هیداتاسیون لایه نازک استفاده شد. در این روش span60، کلسترول، کلسترول-پلی اتیلن گلیکول ۶۰۰ و داروی وین کریستین به نسبت وزنی (۲۰۰ به ۱۰۰ به ۳۰ به ۳۰ میلی گرم) در مخلوط کلروفرم و متانول (نسبت ۱ به ۲) حل و سپس فاز حلال توسط دستگاه روتاری تحت شرایط خلا در درجه حرارت ۵۰ درجه سانتی‌گراد با چرخش ۱۰۰ دور در دقیقه، جدا گردید. فاز ژلوز باقی‌مانده به کمک بافر فسفات یک مولار با pH= ۷/۴ و درحالی‌که بر روی هم‌زن مغناطیسی قرار داشت، هیدراته گردید.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-02-22]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.34.7.7]

جهت همگن‌سازی اندازه ذرات و افزایش راندمان احتباس و بارگذاری دارو، سوسپانسیون حاصله به‌مدت ۵ دقیقه حمام سونیکه (BANDELIN electronic, SORAREX DIGITEC, Germany, 25°C, 60 W) گردید. سپس برای رسیدن به تعادل و جهت انجام آزمایش‌های بعدی در یخچال قرار گرفت.

اندازه گیری قطر و پتانسیل نانوذرات

میانگین قطر و پتانیسل زتای نانوذرات به روش پراکنش نور پویا (DLS) و با استفاده از دستگاه زتاسایزر (Nano Series, ZS3600, Malvern Instruments, UK) تعیین گردید. برای این منظور غلظت مشخصی از نانوذره (یک دهم میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) تهیه و پس از اندازه‌گیری pH آن به کمک دستگاه زتا سایزر در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد مورد ارزیابی قرار گرفت.

بررسی شکل یا مرفولوژی نانوذرات

برای این منظور، ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون نیوزومی بر روی لایه ای از میکا قرار گرفت و قبل از این‌که به‌طور کامل خشک شود توسط میکروسکوپ نیروی اتمی (Full Plus-Multi Mode, Ara Research Company, Iran) مشاهده و تصویربرداری گردید. تصویربرداری از نانوذرات در حالت یا مد غیرتماسی انجام گرفت.

تعیین درصد کپسوله شدن دارو

بازده انکپسولاسیون دارو با استفاده از اولتراسانتریفیوژ تعیین گردید. برای این منظور مقدار داروی انکپسوله نشده در نیوزوم توسط اولتراسانتریفیوژ (۴۵۰۰۰ دور در دقیقه به‌مدت یک‌ساعت در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد) جدا شد. پس از سانتریفیوژ، مقدار دارو موجود در سوپرناتانت در طول موج ۲۹۷ نانومتر اندازه‌گیری و سپس به‌کمک منحنی استاندارد تعیین غلظت گردید. در نهایت با استفاده از معادله زیر درصد انکپسولاسیون دارو به‌دست آمد (۲).

$$EE\ \% = \text{encapsulated drug}/\text{total drug} \times 100$$

بررسی رهایش دارو به‌صورت برون تنی

مطالعه رهایش دارو از نانوذرات نیوزومی با استفاده از روش انتشار دینامیکی از غشا دیالیز انجام شد. به این ترتیب که مقدار معینی از فرمولاسیون نانونیوزومی وین کریستین و داروی آزاد را در داخل کیسه دیالیز ریخته و سپس این کیسه در داخل ۱۰۰ میلی‌لیتر بافر فسفات (pH= 7.4, 1M) قرار گرفته و بر روی یک هم‌زن مغناطیسی به‌مدت ۳۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد گذاشته می‌شود. در فواصل زمانی مختلف مقدار ۲ میلی‌لیتر از بافر برداشته شده و سپس با همان مقدار بافر تازه جای‌گزین می‌گردد و سپس جذب داروی آزاد شده در فواصل زمانی مختلف را در طول موج ۲۹۷ نانومتر خوانش شده و به کمک معادله منحنی استاندارد میزان دارو آزاد شده در فواصل زمانی مختلف تعیین می شود.

بررسی سمیت سلولی داروی وین کریستین نانو نیوزوم

میزان سایتوتوکسیسیتی نانوذرات نیوزومی وین کریستین با آزمون MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] مورد ارزیابی قرار گرفت. برای این منظور، یک‌صد میکرولیتر محیط کشت RPMI 1640 حاوی ده هزار سلول RAJI را در چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه ریخته و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و با میزان ۵ درصد دی‌اکسید کربن به‌مدت ۲۴ ساعت انکوبه می‌شود. پس از این مدت، محیط رویی سلول‌ها را برداشته و غلظت‌های مختلف از فرمولاسیون نانونیوزوم دارو، کنترل آن و داروی آزاد را بر روی سلول‌ها ریخته و به‌مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت در شریط ذکرشده انکوبه شد، سپس محلول رویی را برداشته و محلول (0.5 mg/ml, 100 µl) MTT اضافه شد و پس از ۳ ساعت انکوباسیون، رنگ ارغوانی (مربوط به تشکیل فرمازان) در سلول‌های زنده در ۲۰۰ میکرولیتر ایزوپروپانول حل شده و جذب آن‌ها در طول موج ۵۷۰ نانومتر اندازه گیری می‌شود و میزان IC50 با استفاده از نرم‌افزار Pharm-PCS software (Springer Verlag, USA) تعیین می‌گردد.

بررسی پایداری نانوذرات

پایداری نانوذرات نیوزومی در دمای ۴ و ۲۵ درجه سانتی‌گراد برای مدت دو ماه مورد ارزیابی قرار گرفت. طی این مدت،

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-02-22]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.34.7.7]

پارامترهایی مانند، سایز، بار، درصد انکپسولاسیون به‌عنوان موارد مرتبط با پایداری اندازه‌گیری شد.

آنالیز آماری

نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد بیان شد (SE, n=3). داده‌ها به‌وسیله آنالیز آماری واریانس با استفاده از نرم‌افزار SPSS software version 20 آنالیز گردید و $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

نتایج

تعیین ویژگی‌های نانوذرات نیوزومی وین کریستین

بررسی شکل یا مرفولوژی نانوذرات با استفاده میکروسکوپ نیروی اتمی حاکی از یک‌دست بودن سایز و توزیع اندازه و هم-چنین کروی بودن آن‌ها بود (شکل ۱). میانگین سایز و بار نانوذرات که با استفاده از دستگاه زتا سایزر اندازه‌گیری شد نشان داد که میانگین سایز یا قطر هیدرودینامیکی نانوذرات حدود ۲/۳ ±۱۱۸/۱ نانومتر و میانگین پتانسیل زتای آن‌ها حدود ۱/۲±۲۱/۵- میلی‌ولت است. بازده انکپسولاسیون دارو در وزیکول‌های نیوزومی برابر با ۳/۱±۸۴/۲ درصد به‌دست آمد.

ارزیابی رهایش دارو

مقدار رهش دارو از فرمولاسیون نیوزومی با روش انتشار از غشاء دیالیز انجام شد. نتایج آن در شکل ۲ آمده است. مقدار رهش دارو از وزیکول‌های نیوزومی در بازه زمانی ۳۶ ساعت برابر با ۳/۴±۵۶/۵ به‌دست آمد در حالی‌که مقدار رهش داروی غیرنیوزرومی یا فرم آزاد وین کریستین در کم‌تر از ۶ ساعت از شروع انکوباسیون به حدود ۱۰۰ درصد رسید.

بررسی سایتوتوکسیسیتی به روش برون تنی

میزان اثر سایتوکسیک فرم نیوزومال دارو در مقایسه با فرم آزاد آن بر رده سلولی Raji به‌صورت IC50 در شکل ۳ آمده است. میزان IC50 غلظتی از دارو یا فرمولاسیون دارویی است که باعث مهار رشد در ۵۰ درصد از سلول‌های تحت کشت شود. همان‌طور که دیده می‌شود میزان IC50 فرم نیوزومال وین کریستین پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون به‌طور معنی‌داری کم‌تر از فرم آزاد دارو است و این بدین معنی‌است‌که اثر سایتوتوکسیک فرم نیوزومال وین کریستین بیش‌تر از فرم آزاد دارو است.

مطالعه پایداری

بررسی پایداری فرم نیوزومی وین کریستین در دو دمای ۴ و ۲۵ درجه سانتی‌گراد مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در شکل ۴ نشان داده شده است. همان‌طور از شکل پیداست، تغییرهای سایز و بار نانوذرات در بازه زمانی دو ماه در دمای یخچال و دمای اتاق ناچیز بوده و اختلاف معنی‌داری نشان نمی‌دهد. میزان داروی انکپسوله زمانی که فرمولاسیون در دمای اتاق باشد به میزان بیش‌تری کاهش می‌یابد. هرچندکه میزان کاهش احتباس دارو در دمای اتاق نسبت به دمای ۴ درجه سانتی‌گراد معنی‌دار نبود ولیکن میزان نشت دارو از فرمولاسیونی که در دمای اتاق قرار گرفته بود پس از ۲ ماه نسبت به روز اول آن اختلاف معنی-داری نشان داد. طی این مدت تغییری در رنگ، حالت با بوی فرآورده دیده نشد و ساختار سوسپانسیونی آن پایدار بود.

بحث

دارورسانی نوین روش پیشرفته‌ای از دارورسانی است که مبتنی بر انتقال دارو با استفاده از حامل‌های دارورسانی است. حامل‌های دارورسانی دارای انواع متعددی هستند که به‌طورکلی می‌توان آن‌ها را در چهار گروه تقسیم‌بندی نمود: حامل‌های فلزی، حامل‌های پلی‌مری، حامل‌های بیولوژیک و حامل‌های لیپیدی. نانوحامل‌های لیپیدی از مهم‌ترین حامل‌ها در دارورسانی هستند و تاکنون داروهایی زیادی با این تکنولوژی وارد بازار شده‌اند (۲). نیوزوم‌ها یکی از انواع نانوحامل‌های لیپیدی هستند. از آنجاکه نیوزوم‌ها ترکیب‌هاای هستند ارزان قیمت، زیست‌سازگار، زیست-تخریب‌پذیر و کمابیش غیر ایمونوژن، از آن‌ها می‌توان به‌عنوان ابزار مناسبی جهت انتقال دارو و سایر ترکیب‌ها در صنایع مختلفی مانند داروسازی، آرایشی بهداشتی، کشاورزی و سایر صنایع وابسته به آن‌ها استفاده کرد (۶).

در این مطالعه فرم نیوزومی وین کریستین با موفقیت تهیه شد و از لحاظ خواص فیزیکوشیمیایی، اثرهای ضدسرطانی و الگوی رهایش دارو مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج به‌دست آمده از سایز و بار نانوذرات نشان داد که سایز و بار ذرات از نقطه دارورسانی در محدوده بسیار مطلوبی است. زیرا سایز و بار ذرات ارتباط مستقیمی با پایداری و برداشت سلولی آن‌ها دارد (۱۳).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-02-22]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.34.7.7]

Chunbai He [1] و همکارانش نشان دادند که سایز و بار نانوذرات بر میزان برداشت و توزیع آن‌ها مؤثر است به‌طوری‌که با افزایش سایز میزان برداشت نانوذرات توسط سلول‌های فاگوسیت کننده افزایش می‌یابد. هم‌چنین نانوذراتی که بار منفی متوسط (حدود ۱۵- تا ۲۵- میلی‌ولت) و اندازه کوچکتری دارند (حدود ۱۵۰ نانومتر یا کم‌تر) بهتر و بیش‌تر توسط سلول‌های سرطانی برداشت می‌شوند (۱۶). بررسی پایداری نیوزوم‌ها در دمای ۴ و ۲۵ درجه سانتی‌گراد نشان داد که نانوذرات نیوزومی از نظر اندازه، بار سطحی و خواص ظاهری پایداری خود را مدت زمان مطالعه حفظ می‌نمایند. این مسأله را می‌توان به انتخاب درست و بهینه اجزاء تشکیل دهنده نیوزوم و پایداری آن‌ها مرتبط دانست (۱۹، ۸). میزان اثر سایتوتوکسیک فرم نیوزومی وین کریستین بر سلول‌های سرطانی لنفوما به‌طور قابل ملاحظه‌ای بیش‌تر از فرم عادی دارو به‌دست آمد. علت این پدیده را می‌توان به نقش و تأثیر نیوزوم در افزایش کارایی دارو مرتبط دانست زیرا دارو در پوشش نیوزومی می‌تواند ارتباط مؤثرتری با سلول برقرار کند و به‌واسطه مکانیسم‌های مختلف به‌ویژه اندوسیتور جذب سلول گردد. البته در اینجا اندازه و بار نیوزوم‌ها نیز تأثیر ویژه‌ای دارند. در مطالعه‌های دیگر نیز به تأثیر نیوزوم در افزایش اثر سایتوتوکسیک داروها اشاره شده است. به‌عنوان مثال امیری و همکاران اثر بخشی فرم نیوزومال وین بلاستین را بر رده سلولی TC-1 سرطان ریه و مدل موشی آن بررسی کردند. مطالعه‌های آنها نشان داد که در هر دو حالت، فرم نیوزومال دارو به‌طور معنی‌داری از رشد سلول‌های سرطانی و توموری جلوگیری می‌کند (۳). نتایج تحقیق دکتر شاکر و همکاران بر تأثیر فرم نیوزومی تاموکسیفن بر رده سلولی MCF-7 سرطان پستان نشان داد که این فرم در مقایسه با فرم آزاد به‌طور معنی‌داری میزان سایتوتوکسیسیتی دارو را افزایش می‌دهد. علاوه‌براین، رشد تومور پستان را در مدل حیوانی نیز به‌طور محسوسی کاهش می دهد (۱۷). علاوه‌بر این، در مطالعه‌های دیگر نیز غالب بودن اثرهای ضدتوموری فرم نیوزومال داروها نسبت به فرم عادی آنها اثبات شده است (۱۱، ۷).

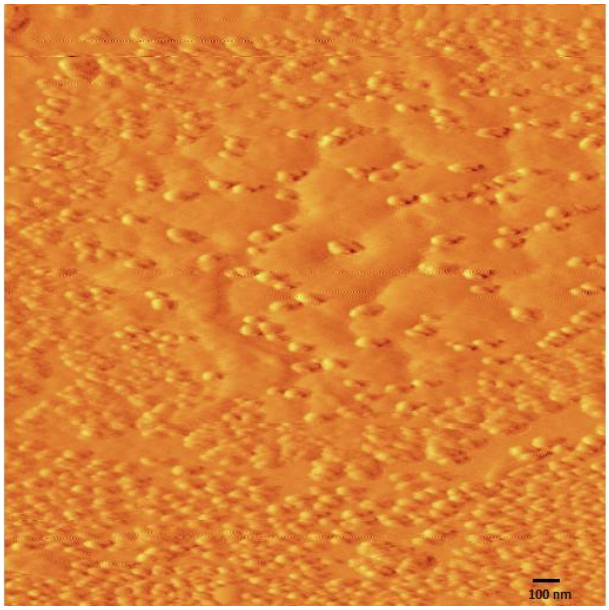
در ارزیابی رهش دارو از نانوذرات نیوزومی مشاهده شد که رهش دارو به‌طور کامل قابل توجهی کاهش می‌یابد و حالت پیوسته رهش پیدا می‌کند. این حالت سبب می‌شود که همواره مقداری از دارو در جریان خون وجود داشته باشد یعنی این‌که مدت زمان گردش خونی دارو افزایش می‌یابد. بنابراین می‌توان مقدار بیش‌تری از دارو را تجویز کرد بدون این‌که عوارض جانبی آن افزایش یابد. برتری اثر سایتوتوکسیک نانودارو نسبت به داروی آزاد بر علیه سلول‌های سرطانی لنفوما خود مؤید این مطلب است زیرا میزان IC50 نانودارو به‌طور معنی‌داری کم‌تر از IC50 داروی آزاد (به‌ویژه در زمان ۴۸ ساعت) است.

تأثیر حامل‌های دارویی از جمله نیوزوم‌ها بر کاهش روند آزادسازی دارو یا ترکیب‌های احتباس شده اثبات شده است. به‌عنوان مثال در دو مطالعه‌ای که در بالا اشاره شد (امیری و شاکر) این مسأله اشاره شده است. علاوه‌بر این، در مطالعه‌های دیگر نیز به تأثیر نیوزوم‌ها بر کاهش رهش ، پیوسته رهش کردن و رهش کنترل شده دارو اشاره شده است (۱۵، ۵، ۴).

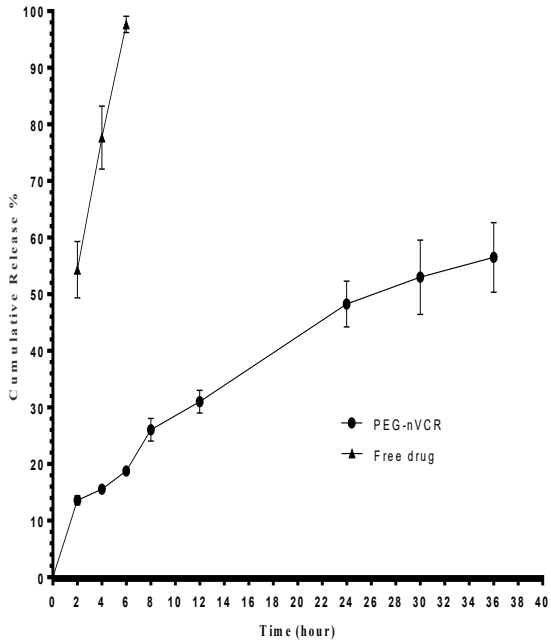
روی‌هم‌رفته نتایج این مطالعه نشان دادکه استفاده از نیوزوم به‌عنوان حامل دارورسانی نقش مهمی در بهبود خواص فیزیکوشیمیایی داروی وین کریستین داشته و سبب افزایش اثربخشی آن در سرطان لنفوما می‌گردد. مطالعه‌های بیش‌تر در خصوص بررسی کارایی آن در مدل حیوانی نیز در دست بررسی است که در صورت دست‌یابی به نتایج مناسب، این فرمولاسیون می‌تواند پس از طی کارآزمایی‌های بالینی به‌عنوان جایگزینی برای فرم عادی دارو مطرح گردد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-02-22]

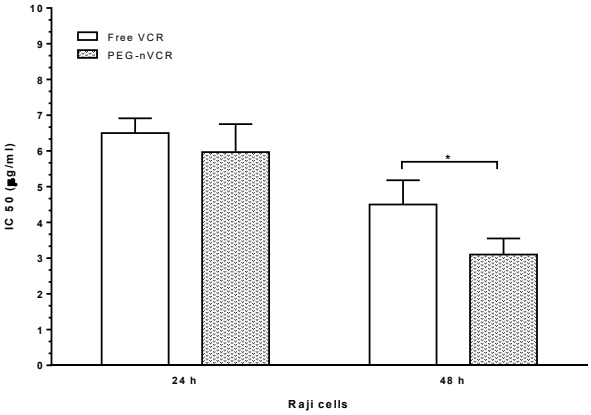
[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.34.7.7]



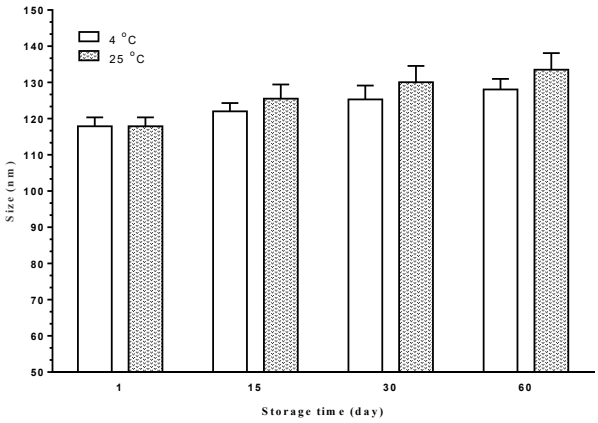
شکل ۱: بررسی مرفولوژی نانوذرات نیوزومی با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی. همان‌طور که دیده می‌شود شکل ذرات کروی و سایزی حدود ۱۰۰ نانومتر دارند.

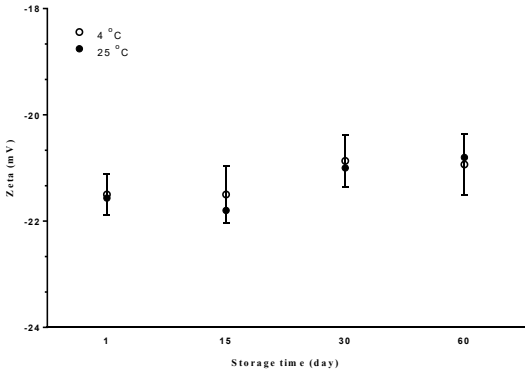


شکل ۲: بررسی رهایش دارو از فرمولاسیون نیوزومی. رهش دارو از نانوذرات نیوزومی به‌صورت آهسته صورت گرفت به‌طوری‌که پس از ۳۶ ساعت به حدود ۵۶ درصد رسید. این در حالی بود که رهش داروی غیر نیوزومی یا داروی آزاد به‌طور معنی‌داری سریع‌تر بود و در زمان کم‌تر از ۶ ساعت به ۱۰۰ درصد رسید. نتایج حاصل سه بار تکرار بوده و به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد گزارش شده است.



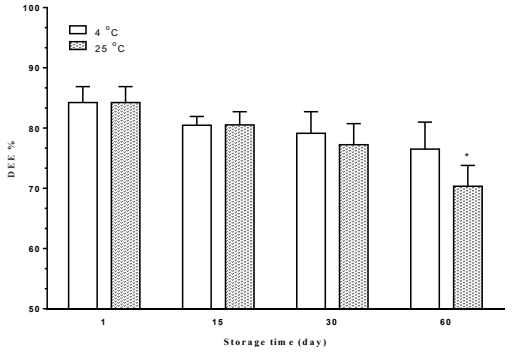
شکل ۳: بررسی میزان سایتوتوکسیسیتی نانوذرات نیوزومی وین کریستین بر رده سلولی Raji سرطان لنفوما. این آزمون به روش MTT و در دو بازه زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت انجام شد. اختلاف معنی‌داری بین میزان IC50 نانوذرات نیوزومی دارو و داروی آزاد پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون دیده می‌شود. نتایج حاصل سه بار تکرار بوده و به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد گزارش شده است (*p<0.05).





[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-02-22]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.34.7.7]



شکل ۴: بررسی پایداری نانوذرات نیوزومی. این نانوذرات در سه پارامتر (سایز، پتانسیل زتا و درصد انکپسولاسیون) مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج پایداری فرمولاسیون نیوزومی دارو در دمای ۴ و ۲۵ درجه سانتی‌گراد، نشان داد که سایز ذرات و میزان پتاسنیل زتا تغییر محسوسی ندارد ولیکن میزان یا درصد احتباس دارو پس از گذشت دوماه از ساخت فرمولاسیون، در شرایطی که در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد باشد به‌طور معنی‌داری نسبت به زمان ساخت کاهش می‌یابد. نتایج میانگین سه بار تکرار بوده و بارها نشان-دهنده خطای استاندارد است ($*P<0.05$).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-02-22]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.34.7.7]

منابع

1. Abhinav K, Lal PJ, Amit J, Vishwabhan S. Review on niosomes as novel drug delivery system. *Int Res J Pharm*. 2011; 2: 61-65.
2. Amiri B, Ahmadvand H, Farhadi A, Najmafshar A, Chiani M, Norouzian D. Delivery of vinblastine-containing niosomes results in potent in vitro/in vivo cytotoxicity on tumor cells. *Drug Dev Ind Pharm.* 2018; 44: 1371-1376.
3. Amiri B, Ebrahimi-Far M, Saffari Z, Akbarzadeh A, Soleimani E, Chiani M. Preparation, Characterization and Cytotoxicity of SilibininContaining Nanoniosomes in T47D Human Breast Carcinoma Cells. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17: 3835-8.
4. Asgharkhani E, Fathi Azarbayjani A, Irani S, Chiani M, Saffari Z, Norouzian D, Akbarzadeh A, Atyabi SM. Artemisinin-loaded niosome and pegylated niosome: physico-chemical characterization and effects on MCF-7 cell proliferation. *J Pharm Invest*. 2018; 48: 251-256.
5. Bartelds R, Nematollahi MH, Pols T, Stuart MCA, Pardakhty A, Asadikaram G, Poolman B. Niosomes, an alternative for liposomal delivery. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0194179.
6. Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharm Res*. 2016; 33: 2373-87.
7. Dwivedi A, Mazumder A, Plessis L, Preez LJ, Haynes KR, Plessis J. In vitro anticancer effects of artemisone nano-vesicular formulations on melanoma cells. *Nanomed Nanotechnol*. 2015; 11: 2041–2050.
8. He C, Hu Y, Yin L, Tang C, Yin C. Effects of particle size and surface charge on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Biomaterials.* 2010. 31, 3657-3666.
9. Kassem LA, Gamal El-Din MM, Yassin NA. Mechanismms of vincristine-induced neurotoxicity: Possible reversal by erythropoietin. *Drug Discov Ther.* 2011; 5: 136–143.
10. Knapp CM, Whitehead KA. In pursuit of a moving target: nano therapeutics for the treatment of non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; 11: 1923–1937.
11. Leila K, Vida H, Azim A, Nafiseh BB. Effect of Carboplatin Loaded Niosomal Nanoparticles on Ovarian Cancer Cells. *EC pharm toxicol.* 2018; 6(6): 423-428.
12. Li H, Guo K, Wu C, Shu L, Guo S, Hou J, Zhao N, Wei L, Man X, Zhang L. Controlled and targeted drug delivery by a UV responsive liposome for overcoming chemo-resistance in non-Hodgkin lymphoma. *Chem Biol Drug Des.* 2015; 86: 783–794
13. Mahale NB, Thakkar PD, Mali RG, Walunj DR, Chaudhari SR. "Niosomes: novel sustained release nonionic stable vesicular systems-an overview," *Adv Colloid Interface Sci*. 2012; 183: 46-54.
14. Paolino D, Muzzalupo R, Ricciardi A, Celia C, Picci N, Fresta M. In vitro and in vivo evaluation of Bola-surfactant containing niosomes for transdermal delivery. *Biomed Microdevices*. 2007; 9: 421-33.
15. Raeiszadeh M, Pardakhty A, Sharififar F, Farsinejad A, Mehrabani M, Hosseini-nave H, Mehrabani M. Development, physicochemical characterization, and antimicrobial evaluation of niosomal myrtle essential oil. *Res Pharm Sci.* 2018; 13: 250-261.
16. Sadat SMA, Jahan ST, Haddadi A. Effects of Size and Surface Charge of Polymeric Nanoparticles on in Vitro and in Vivo Applications. *J Biomater Nanobiotechnol.* 2016; 7: 91-108.
17. Shaker DS, Shaker MA, Hanafy MS. Cellular uptake, cytotoxicity and in-vivo evaluation of Tamoxifen citrate loaded niosomes. *Int J Pharm.* 2015; 493: 285–294.
18. Sjöberg J, Halthur C, Kristinsson SY, Landgren O, Nygell UA, Dickman PW, Björkholm M. Progress in Hodgkin lymphoma: a population-based study on patients diagnosed in Sweden from 1973–2009. *Blood. 2012;* 119, 990–996.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-02-22]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.34.7.7]

19. 19.Taymouri S, Varshosaz J. Effect of different types of surfactants on the physical properties and stability of carvedilol nano-niosomes. *Adv Biomed Res*. 2016; 5: 48.
20. Zawang A, Langer R, Farokhzad O. Nanoparticle delivery of cancer drugs. *Annu Rev Med.* 2012; 63: 185-198.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-02-22]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.34.7.7]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.34.7.7] [Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-02-22]