مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی- مولکولی
دوره چهارم، شماره پانزدهم، تابستان ۱۳۹۳

NCMBJ
Research Article
مقاله تحقیقی

نانوذره پلی بوتیل سیانوآکریلات و داروهای خانواده پلاتیوم : آخرین وضعیت

فاطمه دشتی رحمت آبادی[۱]، آنیتا عابدی[۲]، حسن ابراهیمی شاهم آبادی[۳]، مائده کوهی مفتخری اصفهانی[۴]
سید ابراهیم علوی[۵]، عادل مرزبان[۶]، عظیم اکبرزاده[۷]

[۱] کارشناس ارشد، تهران، گروه شیمی معدنی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال
[۲] دکتری، تهران، گروه شیمی معدنی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال
[۳] دکتری، تهران، انستیتو پاستور ایران، بخش نانوبیوتکنولوژی، پایلوت
[۴] کارشناس ارشد، دکتری، تهران، انستیتو پاستور ایران، بخش نانوبیوتکنولوژی، پایلوت
[۵] دکتری، تهران، انستیتو پاستور ایران، بخش نانوبیوتکنولوژی، پایلوت
[۶] کارشناس ارشد، تهران، گروه مهندسی شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال
[۷] دکتری، تهران، انستیتو پاستور ایران، بخش نانوبیوتکنولوژی، پایلوت

چکیده

سابقه و هدف: داروی کربوپلاتین، از خانواده ترکیبات پلاتین‌یوم، جزء داروهای ضدسرطان است. استفاده از این دارو با عوارض جانبی همراه است. تجویز هدفمند و انتخابی منجر به کاهش عوارض جانبی داروها خواهد شد. این امر می تواند با استفاده از فناوری نانو محقق شود. در این مطالعه داروی کربوپلاتین بر روی نانوذرات پلی بوتیل سیانوآکریلات بارگذاری شد و سپس خواص آن مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش ها: از روش پلیمریزاسیون امولسیونی جهت ساخت نانوذره حاوی دارو استفاده شد. جهت تعیین میزان داروی بارگذاری شده در نانوذره، از روش اسپکتروفتومتری استفاده گردید. بررسی های سایتوتوکسیسیتی کربوپلاتین آزاد و بارگذاری شده بر روی نانوذره با استفاده از آزمون MTT بر روی رده سلولی MCF-۷ صورت گرفت.

یافته ها: اندازه و پتانسیل زتای نانوذرات حاوی دارو به ترتیب ۳۱۹ نانومتر و ۷- میلی ولت محاسبه گشت. درصد بارگذاری داروی کربوپلاتین بر روی این نانوذره ۶ درصد تخمین زده شد. بررسی های سایتوتوکسیسیتی نشان داد که میزان بقاء سلولی ناشی از کربوپلاتین و نانوذره حاوی کربوپلاتین در کم ترین غلظت یعنی ۲۰ ماکرومولار ($P < ۰.۰۱$) به ترتیب ۰/۶ ± ۸۰ درصد و ۰/۶ ± ۸۴ درصد و بیشترین غلظت ۱۶۰ ماکرومولار ($P < ۰.۰۱$) به ترتیب ۰/۵ ± ۴۴ درصد و ۰/۲ ± ۵۱ برآورد شد.

نتیجه گیری: احتمالاً به دلیل بارگذاری پایین، میزان سایتوتوکسیسیتی کربوپلاتین در حالت نانوذره نسبت به شکل آزاد کاهش یافت. مطالعات بیشتری نیاز است تا نانوذره مناسب این دارو با استفاده مونومر بوتیل سیانوآکریلات تهیه شود. در این راستا استفاده از روش پلیمریزاسیون مینی امولسیونی به عنوان یکی از روش های نامزد می تواند قلمداد شود.

کلمات کلیدی: پلی بوتیل سیانوآکریلات، دارورسانی، پلیمریزاسیون امولسیونی، کربوپلاتین، سایتوتوکسیسیتی

مقدمه

کربوپلاتین یا سیس دی آمین (۱و۱- سیکلوبوتان دی کربوکسیلاتو) پلاتینوم (II)، یک داروی شیمی درمانی است که برای درمان بعضی از بدخیمی ها مثل سرطان سر وگردن، تخمدان و ریه استفاده می شود. این دارو در اواخر دهه ۱۹۸۰ وارد بازار شد و به دلیل عوارض جانبی کمتر نسبت به داروی اصلی خانواده پلاتینوم یعنی سیس پلاتین مورد توجه قرار گرفت. سیس پلاتین و کربوپلاتین متعلق به گروه داروهای ضدسرطان خانواده پلاتینوم هستند. آنها با DNA سلول واکنش

آدرس نویسنده مسئول : تهران، انستیتو پاستور ایران، بخش بیوتکنولوژی، پایلوت
Email :azimakbarzadeh1326@gmail.com
تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۱۰/۲۸
تاریخ پذیرش: ۹۲/۰۱/۲۷

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.4.1]

داده و در تعمیر آن تداخل ایجاد می کنند (۳۷). این دارو به موازات خواص ضد سرطانی دارای عوارض جانبی مثل نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، کم خونی، تهوع، استفراغ، آسیب شنوایی، آسیب کلیه، خستگی و ریزش مو می باشد (۲۷،۳۱). سیس دی آمین دی کلرو پلاتینوم (II) (سیس پلاتین) یکی دیگر از داروهای خانواده پلاتینوم، قدیمی ترین و رایج ترین داروی مورد استفاده حاوی پلاتینوم، می باشد. این دارو از طریق هیدرولیز، فعال و دارای بار مثبت می گردد. از این فرایند ترکیبات آبداری حاصل می شود که بسیار فعال هستند. این ترکیبات در مرحله بعد قادرند کمپلکس های DNA- ترکیبات اضافی را به وجود آورند و از این طریق باعث مرگ سلول گردند (۱۶). مشکلات رایج مربوط به استفاده بالینی سیس پلاتین، سمیت های تجمعی مثل سمیت کلیه، سمیت شنوایی و نوروپاتی محیطی می باشد (۳۶). همچنین غیرفعال شدن سریع ناشی از اتصال دارو به پروتئین های پلاسما و بافت، ایجاد مقاومت ذاتی یا اکتسابی در دسته ای از سلول های تومور، کارایی درمانی سیس پلاتین را محدود می کند (۱۶). بارگذاری داروها بر روی حامل های پایدار خونی، فارماکوکینتیک های دارو را تغییر می دهد. این عمل به دلیل خاصیت افزایش احتباس و نفوذپذیری رگهای تومور، باعث افزایش تجمع دارو در تومور می شود. در مطالعات مختلف از نانوحامل های گوناگون جهت تحویل کربوپلاتین استفاده شده است. نانوحامل های کربنی (۱)، درختواره ای (۱۷)، آهن (۲۱)، پلی لاکتیک کو گلیکولیک اسید (PLGA) (۷) و سدیم آلژینات (۲۴) دسته ای از این حامل ها هستند. نانوذرات پلی بوتیل سیانوآکریلات (PBCA) به عنوان نانوحامل، شرایط ایده آل برای دارورسانی شامل زیست تخریب پذیری، توانایی تغییر توزیع زیستی داروها را دارند. همچنین تهیه آنها آسان و نیاز به فرایند خالص سازی خاصی ندارند (۲،۶،۱۸،۲۹). اولین گزارش ساخت این نانوذرات توسط Couvreur P و همکارانش در سال ۱۹۷۹ ارائه شد (۶). بعد از آن چندین مطالعه در مورد توزیع وزن مولکولی (۱۰)، سمیت، فارماکوکینتیک ها (۱۳)، توزیع زیستی (۸)، پایداری (۳۰) و الحاق داروهای مختلف در ارتباط با این نانوذره گزارش شد (۳،۱۲،۲۳،۳۴). با توجه به عوارض جانبی شدید مربوط به کربوپلاتین و جهت افزایش کارایی آن، در این مطالعه ما بر آن شدیم تا از این نانوذره بعنوان حامل این دارو استفاده کنیم.

مواد و روش ها

مونومر بوتیل سیانوآکریلات (BCA) از شرکتEvobond®Tong Shen Enterprise Co., Ltd. (Taiwan) خریداری شد. دکستران، اسید کلریدریک و هیدروکسید سدیم از شرکت مرک آلمان خریداری گردید. پلی اتیلن گلیکول ۶۰۰ دالتون از شرکت کیمیاگران امروز (ایران) تهیه شد. کربوپلاتین از شرکت ZHECHEM (China) تهیه شد. همه مواد شیمیایی و واکنش گرهای استفاده شده در این مطالعه از درجه آنالیتیکی برخوردار بودند. آب استفاده شده در سرتاسر مطالعه آب مقطر بود.

روش ها

ساخت و توصیف نانوذره پلی بوتیل سیانوآکریلات حاوی کربوپلاتین

در مورد این نانوذره با استفاده از روش پلیمریزاسیون امولسیونی در حین تولید نانوذره، این دارو بارگذاری شد (۱۴). جزئیات کار به اختصار عبارت از اضافه شدن مونومر یک درصد BCA به محیط پلیمریزاسیون حاوی اسید کلریدریک ۰/۰۱ نرمال، کربوپلاتین (۱ mg/ml)، پلی اتیلن گلیکول ۰/۲۵٪ و دو درصد پایدار کننده دکستران ۷۰۰۰۰ بود. محیط پلیمریزاسیون در حال به هم خوردن (۵۰۰ rpm) بود. به هم زدن چهار ساعت ادامه یافت و سپس pH محیط به وسیله سود (NaOH) یک دهم نرمال به ۵/۵ رسید. یک ساعت دیگر به هم زدن ادامه یافت تا نانوذرات شکل نهایی خود را به دست آورند. اندازه و پتانسیل زتای نانوذرات با استفاده از روش تفرق دینامیک نور بوسیله دستگاه زتاسایزر مدل Nano-ZS, ZEN ۳۶۰۰) Malvern Instruments Ltd., Worcestershire, UK) تعیین شد. سوسپانسیون حاصل با دور ۲۱۵۰۰ rpm به مدت ۲ ساعت در دمای ۴ درجه high speed refrigerated ۲۲۰ -GRX) centrifuge, TOMY, Saitama, Japan) سانتریفوژ گردید و سوپرناتانت جدا شد. جهت حذف داروی متصل نشده به نانوذره، بار دیگر شستشوی رسوب نانوذره با آب مقطر صورت گرفت. جهت تعیین میزان داروی بارگذاری شده در نانوذره، میزان

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.4.1]

پلاتینوم موجود در سوپرناتانت با روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی مشخص و براساس فرمول-۱ میزان بارگذاری تعیین شد.

فرمول 1 $$\text{درصد بارگذاری} = \frac{\text{سیس پلاتین موجود در سوپرناتانت} - \text{سیس پلاتین اولیه}}{\text{سیس پلاتین اولیه}} \times 100$$

در مرحله بعد جهت لیوفیلیزه و ذخیره کردن نانوذره، به رسوب باقیمانده، هم وزن مونومر استفاده شده مانیتول محلول (mg/ ۲۰۰ ml) به عنوان محافظ سرما و ممانعت کننده از آگلومریزه شدن اضافه گردید. نانوذره فاقد دارو فرایند ساختی مانند نانوذره حاوی دارو داشت با این تفاوت که دارویی به محیط فوق اضافه نمی شود. جهت بررسی شکل شناسی نانوذرات حاصل، از میکروسکوپ الکترونی روبشی (XL۳۰, Philips, Netherlands) استفاده گردید.

بررسی پایداری نانوذره

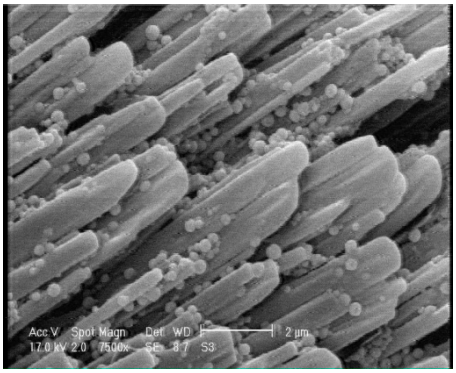
جهت بررسی پایداری فرمولاسیون نانوذره حاوی دارو، فرمولاسیون به صورت امولسیون، از نظر تغییرات اندازه در فواصل زمانی یک ماهه و به مدت ۳ ماه با دستگاه زتاسایزر مورد بررسی قرار گرفت. قبل از هر اندازه گیری نمونه به مدت یک دقیقه ورتکس شد. اندازه های به دست آمده نسبت به روز ساخت مقایسه گردید. لازم به ذکر است قبل از شروع بررسی، pH امولسیون های مربوط به نانودارو به ۳ کاهش یافت. چون در این pH نانوذرات PBCA از پایداری بالاتری برخوردار هستند (۲۲).

آزمون MTT برای بررسی میزان سایتوتوکسیسیتی نانوذرات حاوی دارو و داروی آزاد

به منظور بررسی اثرات سایتوتوکسیسیتی کربوپلاتین و مقایسه این اثرات با نانوذره حاوی دارو، آزمون MTT صورت گرفت (۳۸). سلول MCF-۷ با رقت ۱×۱۰^{۴} عدد به ازاء هر چاهک پلیت ۹۶ خانه، در محیط DMEM کشت داده شد. محیط کشت حاوی ۱۰٪ سرم جنین گاوی و ۱٪ آنتی بیوتیک پنی سیلین/ استرپتومایسین، تحت شرایط ۱۰٪ دی اکسید کربن و دمای ۳۷ درجه قرار گرفت. ۲۴ ساعت پس از کشت سلول ها و چسبیدن آنها، محیط رویی بیرون ریخته شد. سلول ها با غلظت های یکسان ۰، ۲۰، ۴۰، ۸۰ و ۱۶۰ ماکرومولار کربوپلاتین از فرمولاسیون نانوذره حاوی دارو و داروی آزاد تیمار شدند. ۴۸ ساعت پس از انکوباسیون، محیطهای حاوی فرمولاسیونهای دارویی برداشته و ۱۰۰ ماکرولیتر از محلول MTT (۰/۵ میلی گرم در میلی لیتر PBS با pH برابر با ۷/۴) به هر چاهک اضافه شد. انکوباسیون به مدت سه ساعت در دمای ۳۷ درجه صورت گرفت. سپس محلول MTT برداشته و جهت حل شدن کریستالهای فورمازان تشکیل شده، ۲۰۰ ماکرولیتر ایزوپروپانول ۱۰۰٪ به هر چاهک اضافه شد. در مرحله بعد میزان جذب در ۵۷۰ نانومتر بوسیله دستگاه الایزا ریدر (BioTek Instruments, VT, U.S.A.) خوانده شد. آزمایشات بصورت سه تایی و سه بار تکرار شد. سایتوتوکسیسیتی سلولی از نسبت جذب سلولهای تیمارشده با فرمولاسیونهای مختلف دارو، به جذب سلولهای کنترل به دست آمد. میزان IC۵۰ فرمولاسیون های مختلف با استفاده از نرم افزار Pharm PCS (Pharmacologic Calculation System) statistical package (Springer- Verlag, USA) محاسبه شد.

نتایج

ده دقیقه پس از اضافه شدن مونومر بوتیل سیانوآکریلات به محیط واکنش، رنگ محیط شروع به شیری رنگ شدن کرد. اندازه و پتانسیل زتای نانوذرات حاوی دارو ۳۱۹ نانومتر و ۷/۲- میلی ولت محاسبه گشت. بررسی های میکروسکوپ الکترونی روبشی نشان دهنده تشکیل نانوذرات بود (شکل-۱).



شکل-۱ میکروگراف میکروسکوپ الکترونی روبشی از نانوذره پلی بوتیل سیانوآکریلات بارگذاری شده با کربوپلاتین (بزرگنمایی ۷۵۰۰ برابر)

تصاویر حاصل از این بررسی نشان داد نانوذرات بصورت کروی با سطحی صاف و بصورت مجزا می باشند. همچنین نانوذرات حاصل تقریباً همگن بودند. نتایج حاصل از بررسی میزان بارگذاری نشان داد که میزان بارگذاری دارو بر روی نانوذرات

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.4.1]

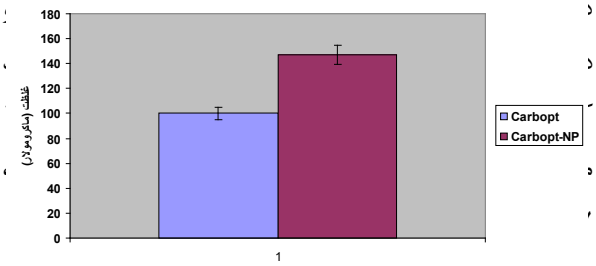
۶ درصد است. در بررسی پایداری نانوذرات، براساس نتایج به دست آمده، تغییرات اندازه نشاندهنده پایداری نسبی نانوذرات در حالت امولسیون در طول سه ماه بود (جدول-۱). بطوریکه تغییرات اندازه مشاهده شده نسبت به روز اول غیرقابل ملاحظه تلقی بود.

جدول-۱ تغییرات اندازه نانوذره با فواصل زمانی یک ماهه و به مدت سه ماه

نانوذره / اندازه (نانومتر)	نانوذره PBCA حاوی کربوپلاتین
روز اول	۳۱۹
ماه اول	۳۱۰
ماه دوم	۳۱۷
ماه سوم	۳۲۵

شکل-۲ اثرات سایتوتوکسیسیتی کربوپلاتین و کربوپلاتین بارگذاری شده بر روی نانوذره PBCA بر روی سلول MCF-۷ پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون. نتایج به صورت میانگین ± ۵ درصد خطا از حداقل سه آزمایش مستقل ارائه گردید.

در بررسی سایتوتوکسیسیتی، مشخص شد بارگذاری دارو بر روی نانوذره نه تنها باعث افزایش سایتوتوکسیسیتی آن نشد، بلکه آن را نیز کاهش داد (شکل ۲).



شکل-۳ مقادیر IC۵۰ مربوط به کربوپلاتین و کربوپلاتین بارگذاری شده بر روی نانوذره PBCA. نتایج به صورت میانگین ± ۵ درصد خطا از حداقل سه آزمایش مستقل ارائه گردید.

بحث

داروهای ضدسرطان حاوی پلاتینوم بصورت داخل رگی تجویز می شوند و در طول یک روز ۶۵-۹۸ درصد از پلاتینوم در پلاسما به پروتئینها متصل می شود (۵،۲۵). در این راستا کربوپلاتین به عنوان یکی از داروهای خانواده پلاتینوم مورد استفاده قرار می گیرد. این دارو به همراه خواص ضدسرطانی دارای یک سری عوارض جانبی است که تجویز دارو را با محدودیت روبه رو کرده است (۲۷،۳۱). نانوذرات با اساس پلیمری ذارت کلوئیدی پلیمری با اندازه کمتر از میکرون هستند. فرآورده درمانی مورد نظر می تواند در بستر آنها جاسازی یا کپسوله گردد و یا به سطح آنها کونژوگه شود (۲۰). در مطالعات گسترده در محیط درون تنی، این نانوذرات به عنوان حامل هایی مناسب برای تحویل هدفمند مولکول های زیستی، داروها، ژنها و واکسن ها مورد استفاده قرار گرفته اند. این امر باعث افزایش کارایی دارو و به حداقل رساندن عوارض جانبی آنها می گردد (۱۵). پلیمرهای پلی آلکیل سیانوآکریلات از این دسته هستند. مزیتی که این نانوذرات دارند این است که تنها این پلیمرها قادرند بر پدیده مقاومت دارویی غلبه کنند (۴،۳۲). همچنین می توان سطح آنها را با پوشاندن بوسیله سورفاکتانت ها (۳۰) یا بوسیله پیوند کووالانسی با زنجیره های پلی اتیلن گلیکول تغییر داد تا از این طریق نانوذرات مخفی تولید کرد (۲۶).

علاوه بر این، این نانوذرات دو ویژگی جالب دارند که آنها را به عنوان سیستم های دارورسان ممتاز می کند. اول اینکه نسبت به سایر پلیمرهای زیست تخریب پذیر در محیط برون تنی از پایداری بالا برخوردار هستند و در محیط درون تنی سریعاً تجزیه می شوند. این امر باعث می شود بتوان آنها را در آزمایشگاه ذخیره کرد و نانوذراتی با رهش تحت کنترل در محیط درون تنی به دست آورد. دوم اینکه آنها با روش های مختلفی ساخته می شوند، در نتیجه خواص سطحی می تواند طوری تغییر کند که واکنش نانوذرات با ساختارهای زنده سلولی را تحت کنترل درآورد (۳۳).

داروهای مختلفی (مثل دالارگین و لوپرامید) از طریق جذب ساده بر روی سطح این نانوذرات بارگذاری شده اند (۱۹). علاوه بر این متوترکسات یا دوکسوروبیسین با اضافه شدن در طول فرایند پلیمریزاسیون، در این نانوذرات الحاق گشته اند (۱۲،۲۸). ما در این مطالعه موفق به ساخت نانوذره PBCA حاوی کربوپلاتین شدیم. تا آنجائیکه ما اطلاع داریم تنها یک مقاله در مورد بارگذاری سیس پلاتین به عنوان عضوی از داروهای خانواده پلاتینوم، بر روی این نانوذره وجود دارد (۹). که در این مقاله نیز اثر پایدارکننده های مختلف و سورفاکتانت سدیم لوریل سولفات بر روی خواص نانوذره بررسی شده است. اما سایتوتوکسیسیتی مورد ارزیابی قرار نگرفته است. همچنین در جستجوی صورت گرفته در بانک های اطلاعاتی مختلف مطالعه

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.4.1]

ای در مورد بارگذاری کربوپلاتین بر روی PBCA یافت نشد و برای اولین بار گزارش می شود. حامل های دیگری به عنوان حامل کربوپلاتین مورد استفاده قرار گرفته اند (۱،۷،۱۷،۲۴).

نانوذرات تولیدشده در مطالعه ما از نظر اندازه و پتانسیل زتا از کیفیت مطلوب برخوردار بودند. اما به هرحال از نظر سایتوتوکسیسیتی نانوداروی حاصل نتوانست این کمیت را نسبت به داروی آزاد افزایش دهد. این امر می تواند دلایل مختلفی داشته باشد که بارگذاری پایین یکی از این دلایل است. نسبت به مطالعه Egea MA و همکاران، مشخص شد میزان بارگذاری داروی کربوپلاتین بیشتر از سیس پلاتین است. این وضعیت را می توان به میزان انحلال پذیری این دو دارو نسبت داد، چونکه میزان حلالیت کربوپلاتین بیشتر از سیس پلاتین است. از نظر اندازه نانوذرات تولیدی در مطالعه حاضر نسبت به مطالعه Egea MA و همکاران افزایش قابل ملاحظه نشان داد. بطوریکه اندازه نانوذرات حاصل از مطالعه ما، ۱۶۰ نانومتر بزرگتر برآورد گردید. این امر می تواند ناشی از تغییرات وزنی در نوع پایدارکننده استفاده شده در دو مطالعه باشد. وزن مولکولی دکستران استفاده شده در این مطالعه ۷۰ کیلودالتون بود و این درحالیست که Egea MA و همکاران از دکستران ۴۰ کیلودالتون استفاده کرده بودند. هرچند میزان بارگذاری در این مطالعه پایین بود، اما به هرحال از آنجائیکه این نانوذرات در حضور پلی اتیلن گلیکول تهیه شدند، در نتیجه این ویژگی را دارند که به صورت مخفی باقی بمانند. این امر باعث می شود تا نانوذرات مدت زمان بیشتری در جریان خون باقی بمانند، در نتیجه کارایی دارو افزایش می یابد. همچنین از طرف دیگر از آنجائیکه قرار است این نانوذره برای درمان تومور مورد استفاده قرار گیرد، بدلیل خواص ویژه تومور (اثر EPR)، افزایش تجمع دارو در حالت بارگذاری شده بر روی نانوذره ۱۰-۱۰۰ بیشتر از حالت آزاد است (۳۵). همین دو دلیل می توانند در راستای جبران بارگذاری پایین عمل کنند و باعث افزایش کارایی دارو در محیط درون تنی شوند. اما به هرحال مطالعات بیشتری نیاز است تا نانوذره مناسب از داروی کربوپلاتین با استفاده از مونومر BCA تهیه کرد. در این راستا استفاده از روش پلیمریزاسیون مینی امولسیونی یکی از روش های نامزد می تواند قلمداد شود.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.4.1]

منابع

1. Arlt M, Haase D, Hampel S, Oswald S, Bachmatiuk A, Klingeler R, Schulze R, Ritschel M, Leonhardt A, Fuessel S, Büchner B, Kraemer K, Wirth MP. Delivery of carboplatin by carbon-based nanocontainers mediates increased cancer cell death. Nanotechnology, 2010; 21 (33):335101.
2. Beck PH, Kreuter J, Muller EG, Schatton W. Improved Peroral Delivery of Avarol with Polybutyl Cyanoacrylate Nanoparticles. Eur J Pharm Biopharm, 1994; 40:134-7.
3. Brasseur N, Brault D, Couvreur P. Adsorption of Hematoporphyrin onto Polyalkyl Cyanoacrylate Nanoparticles: Carrier Capacity and Drug Release. Int J Pharm, 1991; 70:129-35.
4. Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. Nanoparticles in Cancer Therapy and Diagnosis. Adv Drug Deliv Rev, 2002; 54:631–51.
5. CL Litterst, AF LeRoy, AM Guarino. Disposition and Distribution of Platinum Following Parenteral Administration of Cis-dichlorodiammineplatinum(II) to Animals. CancerTreat Rep, 1979;63:1485-92.
6. Couvreur P, Kante B, Roland M, Guiot P, Bauduin P, Speiser P. Polycyanoacrylate Nanocapsules as Potential Lysosomotropic Carriers: Preparation, Morphological and Sorptive Properties. J Pharm Pharmacol, 1979; 31:331-2.
7. Danhier F, Ansorena E, Silva JM, Coco R, Le Breton A, Préat V. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. J Control Release, 2012; 161 (2):505-22.
8. Douglas SJ, Davis SS, Illum L. Biodistribution of Poly(Butyl 2-Cyanoacrylate) Nanoparticles in Rabbits. Int J Pharm, 1986; 34:145-52.
9. Egea MA, Gamisans F, Valero J, Garcia ME, Garcia ML. Entrapment of Cisplatin into Biodegradable Polyalkylcyanoacrylate Nanoparticles. Farmaco, 1994; 49:211-7.
10. El-Egakey MA, Bentele V, Kreuter J. Molecular Weights of Polycyanoacrylate Nanoparticles. Int J Pharm, 1983; 13:349-52.
11. Gao K, Jiang X. Influence of Particle Size on Transport of Methotrexate Across Blood Brain Barrier by Polysorbate 80-Coated Polybutylcyanoacrylate Nanoparticles. Int J Pharm, 2006; 310:213–9.
12. Gaspar R, Preat V, Roland M. Nanoparticles of Polyisohexyl Cyanoacrylate (PIHCA) as Carriers of Primaquine: Formulation, Physico-Chemical Characterization and Acute Toxicity. Int J Pharm, 1991; 68:111-9.
13. Grislain L, Couvreur P, Lenaerts V, Roland M, Deprez-Decampeneere D, Speiser P. Pharmacokinetics and Biodistribution of A Biodegradable Drug-Carrier. Int J Pharm, 1983; 15:335-45.
14. Gulyaev AE, Gelperina SE, Skidan IN, Antropov AS, Kivman GY, Kreuter J. Significant Transport of Doxorubicin into the Brain with Polysorbate 80-Coated Nanoparticles. Pharm Res, 1999; 16:1564–9.
15. Hans ML, Lowman AM: Biodegradable Nanoparticles for Drug Delivery and Targeting. Current Opinion in Solid State and Materials Science, 2002; 6:319-27.
16. HoYP, Au-Yeung SC,To KK. Platinum-Based Anticancer Agents: Innovative Design Strategies and Biological Perspectives.Med Res Rev, 2003; 23:633-55.
17. Kang SJ, Durairaj C, Kompella UB, O'Brien JM, Grossniklaus HE. Subconjunctival nanoparticle carboplatin in the treatment of murine retinoblastoma. Arch Ophthalmol, 2009; 127 (8):1043-7.
18. Kreuter J, Alyautdin RN, Kharkevich DA, Ivanov AA. Passage of Peptides Through the Blood-Brain Barrier with Colloidal Polymer Particles (Nanoparticles). Brain Res, 1995; 674:171-4.
19. Kreuter J. Nanoparticles-a History Perspective. Int J Pharm, 2007; 331 (1):1–10.
20. Labhasetwar V, Song C, Levy RJ: Nanoparticle Drug Delivery System for Restenosis. Advanced Drug Delivery Reviews, 1997; 24:63-85.
21. Li FR, Yan WH, Guo YH, Qi H, Zhou HX. Preparation of carboplatin-Fe@C-loaded chitosan nanoparticles and study on hyperthermia combined with pharmacotherapy for liver cancer. Int J Hyperthermia, 2009; 25 (5):383-91.
22. M Stein, E Hamacher. Degradation of polybutyl 2-cyanoacrylate microparticles. International Journal of Pharmaceutics, 1992; 80:1l-3.
23. Marchal-Heussler I, Maincent P, Hoffman M, Spittler J, Couvreur P. Antiglaucomatous Activity of Betaxolol Chlorhydrate Sorbed onto Different Isobutyl Cyanoacrylate Nanoparticle Preparations. Int J Pharm, 1990; 58:115-22.
24. Nanjwade BK, Singh J, Parikh KA, Manvi FV. Preparation and evaluation of carboplatin biodegradable polymeric nanoparticles. Int J Pharm, 2010; 385 (1-2):176-80.
25. Bofetta P, Fichtinger-Schepman AMJ, Weiderpass E, Andijkknijnenburg HCM, Stoter G, Vanoosterom AT, Keizer HJ, Fossa SD, Kaldor J, Roy P. Cisplatin-DNA Adducts and Protein-Bound Platinum in Blood of Testicular Cancer Patients. Anti-Cancer Drugs, 1998; 9:125-9.
26. Peracchia MT, Harnisch S, Pinto-Alphandary H, Gulik A, Dedieu JC, et al. Visualization of In Vitro Protein-Rejecting Properties of PEGylated Stealth Polycyanoacrylate Nanoparticles. Biomaterials, 1999; 20:1269–75.
27. Perry MC. The Chemotherapy Source Book. 4th edition. 2007. Lippincott Williams and Wilkins.
28. Petri B, Bootz A, Khalansky A, Hekmatara T, Muller R, et al. Chemotherapy of Brain Tumour Using Doxorubicin Bound to Surfactant-Coated Polybutylcyanoacrylate Nanoparticles: Revisiting the Role of Surfactants. J Controlled Release, 2007; 117:51–8.
29. Schroeder U, Sabel BA. Nanoparticles, a Drug Carrier System to Pass the Blood-Brain Barrier, Permit Central Analgetic Effects of i.v. Dalargin Injections. Brain Res, 1996; 710:121-4.
30. Sommerfeld P, Schroeder U, Sabel BA. Long-Term Stability of PBCA Nanoparticle Suspensions Suggests Clinical Usefulness. Int J Pharm, 1997; 155:201-7.
31. Sweetman, et al. Martindale: The Complete Drug Reference. 37th edition. 2011. Pharmaceutical Press.
32. Vauthier C, Dubernet C, Fattal E, Pinto-Alphandary H, Couvreur P. Drug Delivery to Resistant Tumors: the Potential of Poly(Alkyl Cyanoacrylate) Nanoparticles. J Controlled Release, 2003; 93:151–60.
33. Vauthier C, Labarre D, Ponchel G. Design aspects of poly (alkylcyanoacrylate) nanoparticles for drug delivery. J Drug Target, 2007; 15 (10):641-63.
34. Verdun C, Couvreur P, Vranckx H, Lenaerts V, Roland M. Development of a Nanoparticle Controlled-Release

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.4.1]

Formulation for Human Use. J Cont Rel, 1986; 3:205-10.
35. Wang X, Yang L, Chen ZG, Shin DM. Application of Nanotechnology in Cancer Therapy and Imaging. CA Cancer J Clin, 2008; 58:97-110.
36. Wernyj RP, Morin PJ. Molecular Mechanisms of Platinum Resistance: Still Searching for the Achilles' Heel. Drug Resist Updat, 2004; 7:227-32.
37. Wheate NJ, Walker S, Craig GE, Oun R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. Dalton Trans, 2010; 39 (35):8113-27.
38. Zarei M, Norouzian D, Chiani M, Ebrahimi H, Mohammadi M and Akbarzadeh A. Advantages of paclitaxel-loaded nano niosomes to nanoliposomal formulation: an in vitro study. Int J LifeSc Bt & Pharm Res, 2013; 2 (1):335-42.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.4.1]