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

NCMBJ
Research Article
مقاله تحقیقی

بررسی اثر فرمولاسیون پاکلی تاکسل نانوآرکئوزومه بر روی رده ی سلولی MCF-7 و پیش بینی رهایش دارو از فرمولاسیون نانوآرکئوزومی با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی

سید ابراهیم علوی، مائده کوهی مفتخری اصفهانی، عظیم اکبرزاده،

کارشناس ارشد، تهران، انستیتو پاستور ایران، بخش بیوتکنولوژی، پایلوت
کارشناس ارشد، تهران، انستیتو پاستور ایران، بخش بیوتکنولوژی، پایلوت
پرفسور، تهران، انستیتو پاستور ایران، بخش بیوتکنولوژی، پایلوت

چکیده

سابقه و هدف: در سال های اخیر نانوحامل ها تحول شگرفی را در درمان بسیاری از بیماری ها بوجود آورده اند. در میان این نانوحامل ها، نانوحامل های لیپیدی دارای اهمیت خاصی هستند. یکی از نانو حامل های لیپیدی آرکئوزوم می باشد. در این مطالعه برای افزایش کارایی و کاهش عوارض جانبی پاکلی تاکسل، این دارو نانوآرکئوزومه شد.

مواد و روش ها: برای تهیه پاکلی تاکسل نانوآرکئوزومه، آرکئوزوم در نسبت مشخصی از بافر PBS حل شد. میانگین قطر ذرات با استفاده از دستگاه زتاسایزر بدست آمد. بازده انکپسولاسیون فرمولاسیون تهیه شده با روش اسپکتروفتومتری محاسبه شد. با استفاده از روش MTT میزان سایتوتوکسیسیتی فرمولاسیون تهیه شده بررسی شد. الگوی رهایش دارو طی ۲۶ ساعت با استفاده از روش دیالیز مورد بررسی قرار گرفت. با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی میزان رهایش دارو از فرمولاسیون نانوآرکئوزومی با دقت بالا پیش بینی شد. در این روش از ۴ لایه با ۲۰ نورون در لایه های پنهان، رهایش پاکلی تاکسل از فرمولاسیون نانوآرکئوزومی پیش بینی شد.

یافته ها: میانگین قطر پاکلی تاکسل نانوآرکئوزومه ۵۲۱/۴ نانومتر شد. بازده انکپسولاسیون فرمولاسیون تهیه شده ۹۹/۱±۰/۲۱ درصد بدست آمد. میزان رهایش دارو از نانولیپوزوم های پگیله طی ۲۶ ساعت ۰/۱۴۹٪ بدست آمد. مقادیر پیش بینی شده برای رهایش پاکلی تاکسل نانوآرکئوزومی دارای رگرسیون (R) ۰/۹۹۷۱۶ و میانگین مربع خطای (MSE) $۴/۰۱ \times ۱۰^{-۱۳}$ بود.

نتیجه گیری: مدل استفاده شده در این مطالعه نشان دهنده ی این است که شبکه عصبی مصنوعی می تواند میزان انتشار را با دقت بالا پیش بینی کند. همچنین این امکان وجود دارد که میزان انتشار را برای داروهای دیگر با این مدل پیش بینی کند. اگرچه باید در نظر گرفته شود که انتشار دارو دارای الگوی خاصی است.

کلمات کلیدی: نانوآرکئوزوم، پاکلی تاکسل، سایتوتوکسیسیتی، MCF-۷، شبکه عصبی مصنوعی

مقدمه

پاکلی تاکسل از داروهای مورد استفاده در درمان سرطان سینه می باشد. متاسفانه این دارو با یک نیمه عمر کوتاه متابولیزه می شود و به همین دلیل به منظور دستیابی به غلظت مورد نیاز در طی دوره های مناسب زمانی، استفاده مکرر از دوزهای نسبتا بالا ضروری است و این مسئله منجر به سمیت می شود (۱۳). استفاده از نانوحامل ها به منظور بهبود کارایی و الگوی سمیت پاکلی تاکسل به نظر امیدبخش می رسد. نانوحامل ها به عنوان یک فناوری پیشگام در نانوفناوری استفاده می شود (۱). از میان این نانوحامل ها، دارورسانی مبتنی بر چربی[۱]، در دهه های اخیر بیشتر مورد توجه بوده است (۱۲). آرکئوزوم ها از نانوحامل های لیپیدی بوده و ساختار آنها از چربی های غشاءِ آرکئوباکتریال شامل چربی های دی اتر و/یا تترا اتر ساخته شده است (۱۶). این نانوحامل ها زیست سازگار و زیست تخریب پذیر هستند و در داخل بدن[۲] سمی نیستند (۱۵،۱۰). چربی های آرکی باکتریال در مقایسه با دیگر فسفولیپیدها، ساختار منحصر

آدرس نویسنده مسئول : تهران، انستیتو پاستور ایران، بخش بیوتکنولوژی، پایلوت
Email :maedehkoohi@gamil.com
تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۹/۲۰.
تاریخ پذیرش: ۹۲/۰۲/۰۱

۱ Lipid
۲ In vivo

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-05]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.10.7]

به فردی دارند. این چربی ها از زنجیره های ایزوپرونوئید که به گلیسرول متصل شده اند ساخته شده اند (۸). که این ساختار باعث بوجود آمدن ویژگی های متمایزی از جمله پایداری در مقابل اکسیداسیون، افزایش pH و مقابله با نمک های صفراوی و لیپازها می شود (۳).

هدف از این مطالعه، نانوآرکئوزومه کردن پاکلی تاکسل به منظور بهبود شاخص درمانی و کاهش عوارض جانبی و همچنین پیش بینی رهایش این دارو با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی (ANN)[1] می باشد.

از آنجا که انجام روش های آزمایشگاهی چه در محیط in vitro و چه در محیط in vivo هزینه زیادی را در بر دارند، می توان با استفاده از تکنیک ANN تا حد زیادی هزینه های اقتصادی را کم کرد.

شبکه عصبی مصنوعی الهام گرفته از سیستم عصبی انسان است و همانند مغز انسان، متشکل از نورون های متعدد است. این شبکه ها دارای پتانسیل برای یادگیری، به خاطر سپردن، و جعل ارتباط بین داده ها است (۶).

این شبکه ها سیستم هوشمند پویا مبتنی برداده های تجربی هستند که به هیچ قیاس منطقی و انتقال دانش برای ساختار شبکه از طریق پردازش داده های تجربی نیاز ندارند. شبکه های عصبی مصنوعی، قواعد عمومی بر اساس محاسبات انجام شده بر روی داده های عددی و یا نمونه ها بدست می آورد (۱۱).

مواد و روش ها

پاکلی تاکسل و محلول MTT[2] (۰/۵ میلی گرم بر میلی لیتر) از شرکت سیگما[3] خریداری شد. اتانول، ایزوپروپانول، DMSO، Pepton، Yeast extract، HCl، KCl، $Mg_2Cl_2.5H_2O$، $MgSO_4.7H_2O$ و $CaCl_2.2H_2O$ از شرکت مرک[4] تهیه گردید. محیط کشت RPMI ۱۶۴۰ از شرکت اینویتروژن[5] و سلول MCF-۷ از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه شد.

ساخت داروی نانوآرکئوزومه

برای تهیه ی محیط کشت، نسبت های مشخصی از Pepton، Yeast extract، HCl، KCl، $Mg_2Cl_2.5H_2O$، $MgSO_4.7H_2O$، $CaCl_2.2H_2O$ در ۸ میلی لیتر بافر PBS با pH۷.۴ حل شد. پس از اتوکلاو کردن محیط کشت ساخته شده، آرکی باکتر ها به آن اضافه شد و جهت رشد درون دستگاه شیکر انکوباتور با دمای ۳۰ درجه سانتیگراد و سرعت ۱۵۰ دور بر دقیقه قرار داده شد. پس از ۴۸ ساعت محیط کشت حاوی باکتری با سرعت ۴۰۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. پس از آن سوپرناتانت دفع شد. آرکئوزوم ها با استفاده از روش بلیق و دیر استخراج شدند (۴). لیپید های قطبی با استفاده از استون سرد شدند و پس از اینکه رسوب کردند در کلروفرم ذخیره شدند. آرکئوزوم های تهیه شده در ۲۰ میلی لیترPBS به همراه ۱۰ میلی گرم پاکلی تاکسل که قبلا در ۱۰۰ میکرولیتر DMSO حل شده بود، حل شد. به منظور یکنواخت کردن آرکئوزوم ها و افزایش بهره بری فرمولاسیون تهیه شده به مدت ۱۰ دقیقه با فرکانس ۶۰ هرتز سونیکه (Bandelin Sonorex Digitec) شد.

تعیین اندازه نانو ذره

متوسط قطر نانوآرکئوزوم ها با استفاده از دستگاه زتا سایزر[6] مورد بررسی قرار گرفت.

بازده انکپسولاسیون

جهت بررسی مقدار پاکلی تاکسل بارگذاری شده، یک میلی لیتر (۲/۵ میلی گرم) از فرمولاسیون تهیه شده با سرعت ۱۳۰۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ شد. سپس با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر (مدل ۱۶۰۱PC – UV شرکت SHIMADZU) جذب نوری سوپرناتانت حاصله در طول موج ۲۲۷ نانومتر سنجیده شد. پس از آن با استفاده از فرمول زیر، بازده بارگذاری محاسبه گردید (۳).

۱۰۰ × (حداکثر داروی انکپسوله شده / مقدار داروی انکپسوله شده) = درصد بارگذاری دارو

برای رسم منحنی استاندارد غلظت های متفاوتی از پاکلی تاکسل بصورت سریالی تهیه شد و مقدار جذب با روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۲۲۷ نانومتر سنجیده شد.

بررسی رهایش دارو

برای بررسی الگوی آزاد شدن دارو از نانوآرکئوزوم ها، مقدار

۱ Artificial neural network

۲ (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide

۳ Sigma

٤ Merck

٥ Invitrogen

٦ Zeta sizer

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.10.7]

۱ میلی لیتر (۲/۵ میلی گرم) از فرمولاسیون پاکلی تاکسل نانورکئوزومه شده، در داخل کیسه دیالیز ریخته شد و در ۱۰۰ میلی لیتر بافر PBS با pH=۷/۴ در حالی که بر روی مگنتیک استایرر قرار داشت، قرار داده شد (۲۶ ساعت، دمای ۳۷ درجه سانتی گراد). سپس میزان داروی آزاد شده در بافر PBS در بازه های زمانی مختلف، طی ۲۶ ساعت با استفاده از روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۲۲۷ نانومتر اندازه گیری و درصد رهایش پاکلی تاکسل با استفاده از منحنی استاندارد به دست آمد.

بررسی اثر سایتوتوکسیسیتی

صد میکرولیتر محیط کشت RPMI ۱۶۴۰ حاوی ۱۰۰۰۰ سلول MCF۷ را در چاهک های پلیت ۹۶ خانه ای[۷] ریخته و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و تحت ٪۵ CO_2 انکوبه شد. پس از ۲۴ ساعت محیط رویی سلول ها را برداشته و غلظت های مختلف از فرمولاسیون پاکلی تاکسل نانوآرکئوزومه شده و کنترل آن بر روی سلول ها ریخته و به مدت ۲۴ ساعت در شرایط ذکر شده انکوبه شد. سپس محلول رویی را برداشته و محلول MTT(۰.۵ mg/ml) اضافه شد و پس از ۳ ساعت انکوباسیون رنگ ارغوانی (مربوط به تشکیل فورمازان) در سلول های زنده در ۱۰۰ میکرولیتر ایزوپروپانول حل گردید. جذب در طول موج ۵۷۰ نانومتر اندازه گیری (اسپکتروفتومترمدل Power Eave XS) و میزان IC۵۰ با استفاده از برنامه ی Pharm محاسبه گردید.

نتیجه گیری

تعیین اندازه ی نانو ذره

میانگین قطر نانوذرات با استفاده از دستگاه زتاسایزر ۵۲۱/۴ نانومتر بدست آمد.

درصد انکپسولاسیون

درصد بارگذاری پاکلی تاکسل با توجه به منحنی استاندارد محاسبه شد. با توجه به فرمول بازده بارگذاری، مقدار داروی بارگذاری نشده بدست آمد، که با کم کردن از مقدار داروی اولیه درصد داروی بارگذاری شده طی ۲۶ ساعت ۹۹/۱ بدست آمد.

بررسی رهایش دارو

مقدار پاکلی تاکسل آزاد شده از فرمولاسیون پاکلی تاکسل نانوآرکئوزمه شده در بافر PBS طی بازه های زمانی ۳۰ دقیقه، ۱ ساعت، ۱ ساعت و ۳۰ دقیقه، ۲ ساعت، ۳ ساعت و ۴ ساعت، ۵ ساعت، ۶ ساعت، ۲۴ ساعت، ۲۵ ساعت، ۲۶ ساعت با استفاده از منحنی استاندارد به دست آمد. مقدار درصد پاکلی تاکسل آزاد شده پس از ۲۶ ساعت ۰/۱۴۹ درصد بدست آمد. الگوی رهایش داروی پاکلی تاکسل نانوآرکئوزومه در شکل ۱ آورده شده است.

شکل ۱: الگوی رهایش دارو از فرمولاسیون پاکلی تاکسل نانو آرکئوزومه شده در مدت ۲۶ ساعت

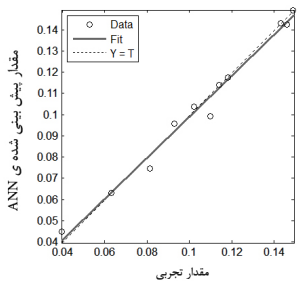
بررسی اثر سایتوتوکسیسیتی

میزان سایتوتوکسیسیتی فرمولاسیون پاکلی تاکسل نانوآرکئوزومه شده در غلظت های مختلف به کمک روش MTT بررسی شد که نتایج در شکل ۲ آورده شده است.

شکل ۲: مقادیر IC۵۰ (Mμ) برای دو فرمولاسیون پاکلی تاکسل نانوآرکئوزومه شده و پاکلی تاکسل استاندارد

شبکه عصبی مصنوعی

در این تحقیق از یک شبکه عصبی ۴ لایه ای با ۲۰ نورون در لایه های پنهان استفاده شد. تعداد نورون های لایه های پنهان با توجه به حداقل خطای میانگین مربعات (MSE) برای پیش بینی داروی آزاد شده در مقایسه با مقادیر تجربی تعیین شد. برای آموزش شبکه از الگوریتم feed-forward back propaga-tion استفاده شد. در مطالعه ی کنونی برای پیش بینی پاکلی تاکسل آزاد شده از یک مجموعه ی داده (زمان انتشار) استفاده شد. پس از مرحله ی آموزش مجموعه ی دیگری از داده ها که در آموزش شبکه مداخله نداشته اند، برای تست شبکه استفاده شد. مقادیر پیش بینی شده برای رهایش دارو با مقادیر تجربی مقایسه شد و نمودار مربوطه در شکل ۲ مشاهده می شود.



شکل ۲: مقادیر پیش بینی شده برای پاکلی تاکسل نانوآرکئوزومه با استفاده از ANN در مقایسه با مقادیر تجربی

۷ 96 Well Plate

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.10.7]

مقادیر پیش بینی شده برای رهایش پاکلی تاکسل نانوآرکئوزومه دارای رگرسیون (R) ۰/۹۹۷۱۶ است. جدول ۱ آنالیز آماری مدلسازی را نشان می دهد.

	MSE	R
فرمولاسیون نانوآرکئوزومه	**۴/۰۱ × ۱۰$^{-۱۳}$**	۰/۹۹۷۱۶

جدول شماره ۱: نتایج حاصل از آنالیز آماری مدل سازی

بحث

داروررسانی هدفمند نوعی از درمان نوین برای درمان انواع بیماری ها است. ثابت شده است که نانوحامل ها توانایی رساندن داروها را به سلول های هدف دارند. یکی از این نانوحامل ها آرکئوزوم است.

در سال ۲۰۱۰ لی و همکاران، پتانسیل آرکئوزوم ها را به عنوان یک حاملی برای دارو رسانی از طریق دهان در مورد داروهای پپتیدی (انسولین) بر روی موش های دیابتی بررسی کردند (۸). در مطالعه ای که کریشنا و همکاران بر روی موش انجام دادند به این نتیجه رسیدند که آرکئوزوم هیچ گونه سمیتی حتی در دراز مدت بر روی موش ها ندارد (۷). در سال ۲۰۱۱ لی و همکاران پتانیسل های ایمنی آرکئوزوم های ساخته شده از PLFE[۸] را به عنوان وسیله انتقال واکسن از راه دهان مورد بررسی قرار دادند و نتایج گویای این بود که آرکئوزوم ها ثبات قابل توجهی در محیط های شبیه سازی شده ی معده ای و روده ای داشتند و همچنین آرکئوزوم ها باعث طولانی تر شدن طول عمر آنتی ژن های نشان دار شده با فلورسنت دستگاه گوارش پس از تجویز خوراکی شدند (۹).

در این مطالعه اثر فرمولاسیون پاکلی تاکسل نانوآرکئوزومه بر روی رده ی سلولی سرطان سینه مورد بررسی قرار داده شد. نتایج حاصل از اندازه گیری میانگین قطر نانوذرات در فرمولاسیون پاکلی تاکسل نانوآرکئوزومه اندازه ی ذرات را در ابعاد نانو تایید کرد (۱۷). همچنین بررسی میزان داروی بارگذاری شده نشان داد که مقدار قابل توجهی از پاکلی تاکسل بارگذاری شده است.

اثر سایتوتوکسیسیتی فرمولاسیون پاکلی تاکسل نانوآرکئوزومه شده با روش MTT مورد بررسی قرار گرفت. در این آزمایش فرمولاسیون نانوآرکئوزومه ی فاقد دارو اثر سایتوتوکسیسیتی ناچیزی را بر روی MCF-۷ نشان داد. شکل ۲ نشان می دهد که اثر سایتوتوکسیسیتی فرمولاسیون پاکلی تاکسل نانوآرکئوزومه بیشتر از داروی استاندارد پاکلی تاکسل مقدار می باشد. برای توجیه این مطلب می توان گفت که فرمولاسیون حاوی آرکئوزوم پایداری بیشتری نسبت به شرایط مختلف (pH، دما، لیپازها و غیره) از خود نشان می دهند و بدلیل وجود پوشش لیپیدی، رهایش دارو از آن نسبت به داروی استاندارد کندتر می باشد.

برای بررسی الگوی رهایش دارو در بازه های زمانی مختلف از روش دیالیز استفاده شد. این بررسی نشان داد که رهایش دارو به صورت نسبتاً آهسته انجام می گیرد و همانطور که انتظار داشتیم استفاده از نانوآرکئوزوم ها به عنوان عامل دارو رسانی نقش بسزایی در کند کردن سرعت رهایش دارو دارد (۵). با توجه به شکل ۱، آزاد سازی پاکلی تاکسل شامل دو فاز انتشار سریع و کند بود. همچنین در این شکل نشان داده شده است که میزان رهایش دارو در ۳ ساعت اول بیشتر بود. در این پژوهش رهایش دارو با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی پیش بینی گردید. شبکه های عصبی مصنوعی در چند دهه ی اخیر و در مطالعات صورت گرفته برای مدلسازی سیستم های پیچیده و غیر خطی قابلیت بسیار بالایی از خود نشان داده اند. در مواردی که امکان پیدا کردن یک الگوریتم به عنوان فرمول نباشد، و یا زمانی که تعداد نمونه های ورودی و خروجی از سیستم زیاد باشد و قصد طراحی مدلی برای آن سیستم وجود داشته باشد، استفاده از شبکه های عصبی مصنوعی می تواند مفید باشد. شبکه های عصبی ابزار قدرتمندی در تعیین روابط بسیار پیچیده برای مدل سازی در سیستم هایی که تنها ورودی و خروجی در آن مشخص است، می باشد (۱۴).

این مدل با استفاده از یک مجموعه داده از دارو برای آموزش بود و با مجموعه ی دیگری از داده ها که در مرحله آموزش دخالتی نداشت تست شد . مدل استفاده شده که در آن برای آموزش شبکه از الگوریتم feed-forward back propagation استفاده شد نشان داد که روش شبکه عصبی مصنوعی می تواند مقدار انتشار را با دقت بالا پیش بینی کند. همچنین این امکان وجود دارد که مقدار انتشار را برای داروهای دیگر با این مدل پیش بینی کند، اگرچه باید در نظر گرفته شود که انتشاردارو دارای الگوی خاصی است .

۸ Polar lipid fraction E

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.10.7]

منابع

(1) A.arbib M. Handbook of brain theory and neural networks. 2nd ed. The MIT press. USA. 2002; 164-166.

(2) Barbeau J, Cammas-Marion S, Auvray P, Benvegnu T. Preparation and characterization of stealth archaeosomes based on a synthetic PEGylated archaeal tetraether lipid. J Drug Deliv. 2011;2011:396068.

(3) Bava SV, Puliappadamba VT, Deepti A, Nair A, Karunagaran D, Anto RJ. Sensitization of taxol-induced apoptosis by curcumin involves down-regulation of nuclear factor-kappaB and the serine/threonine kinase Akt and is independent of tubulin polymerization. J Biol Chem, 2005; 280 (8):6301-8. 2

(4) Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. Can J Biochem Physiol, 1959; 37 (8):911–7.

(5) Graupe D. Principles of artificial neural network. 2nd ed. Singapore. World Scientific Publishing Co. 2007; 10.

(6) Krishnamachari Y, Geary SM, Lemke CD, Salem AK. Nanoparticle delivery systems in cancer vaccines. Pharm Res, 2011; 28 (2):215-36.

(7) Krishnan L, Dicaire CJ, Patel GB, Sprott GD. Archaeosome vaccine adjuvants induce strong humoral, cell-mediated, and memory responses: comparison toconventional liposomes and alum. Infect Immun, 2000; 68 (1):54-63.

(8) Li Z, Chen J, Sun W, Xu Y. Investigation of archaeosomes as carriers for oral delivery of peptides. Biochem Biophys Res Commun, 2010; 394 (2):412-7.

(9) Li Z, Zhang L, Sun W, Ding Q, Hou Y, Xu Y. Archaeosomes with encapsulated antigens for oral vaccine delivery. Vaccine, 2011; 29 (32):5260-6.

(10) Mansour HM, Rhee YS, Wu X. Nanomedicine in pulmonary delivery. Int J Nanomedicine. 2009; 4:299-319.

(11) Omri A, Agnew BJ, Patel GB. Short-term repeated-dose toxicity profile of archaeosomes administered to mice via intravenous and oral routes. Int J Toxicol, 2003; 22 (1):9-23.

(12) Patel GB, Agnew BJ, Deschatelets L, Fleming LP, Sprott GD. In vitro assessment of archaeosome stability for developing oral delivery systems. Int J Pharm, 2000; 194 (1): 39-49.

(13) Patel GB, Omri A, Deschatelets L, Sprott GD. Safety of archaeosome adjuvants evaluated in a mouse model. J Liposome Res, 2002; 12 (4):353-72.

(14) Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. Nat Nanotechnol, 2007; 2 (12):751-60.

(15) Stuart J, Norvig R, Norvig P. Artificial intelligence: a modern approach. 3rd ed. Pearson education, Inc. USA. 2003; 86-90.

(16) Woodley JF. Liposomes for oral administration of drugs. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 1985; 2 (1):1-18.

(17) Zhang Z, Feng SS. The drug encapsulation efficiency, in vitro drug release, cellular uptake and cytotoxicity of paclitaxel-loaded poly(lactide)-tocopheryl polyethylene glycol succinate nanoparticles, Biomaterials. 2006; 27 (21):4025-33.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.10.7]