مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره ششم، شماره بیست و دو - بهار ۱۳۹۴

NCMBJ
Research Article
مقاله تحقیقی

مقایسهٔ دو روش سنتز تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر بر خواص نانوذرات نیوزومی بارگذاری شده با سیس پلاتین

ماهرخ بابایی*[۱]، مجید حسن زادگان رودسری[۱]، نیلوفر رشیدی[۱]، مهدی ارجمند[۲]، عظیم اکبرزاده[۳]

۱. گروه مهندسی شیمی، گروه بیوتکنولوژی ، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران
۲. گروه مهندسی شیمی ،دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران جنوب، تهران، ایران
۳. بخش بیوتکنولوژی، پایلوت، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: نیوزوم یکی از نانوحامل های با سورفاکتانت غیریونی می باشد که باعث افزایش پایداری دارو در بدن می شود. در این مطالعه داروی سیس پلاتینِ مورد استفاده برای درمان سرطان با استفاده از فناوری نانو، نیوزومه شد.

مواد و روش ها: نانونیوزوم ها به دو روش تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر ساخته شدند. میانگین قطر ذرات تهیه شده با استفاده از دستگاه زتاسایزر اندازه گیری شد. . بازده انکپسولاسیون، بارگذاری دارو و رهایش دارو طی ۴۸ ساعت با استفاده از روش اسپکتروفتومتری محاسبه شد. میزان سمیت سلولی نیز به کمک روش MTT بر روی رده سلولی C6 بررسی شد.

یافته ها:نتایج اندازه ذرات را در ابعاد نانو تایید کرد. بازده انکپسولاسیون، بارگذاری و رهایش دارو برای هر دو روش تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر به ترتیب ۴/۵۹± ۴۳/۶٪، ۳/۲۲ ± ۵۲/۸٪؛ ۰/۰۸ ± ۴/۳۶٪، ۰/۱۷±۵/۲۸٪؛ ۰/۵۵±۹۷/۵۳٪ و ۱/۷۴±۸۱/۲۳٪ بود.

بحث: این مطالعه نشان داد سمیت فرمولاسیون تهیه شده با استفاده از روش تزریق اتر بیش تر از فرمولاسیون تهیه شده با روش تبخیر فاز معکوس است.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد تهیه نانونیوزوم های بارگذاری شده با سیس پلاتین از روش سنتز تزریق اتر نسبت به تبخیر فاز معکوس مناسب تر است.

کلمات کلیدی : دارورسانی، سیس پلاتین، نیوزوم، MTT، رده سلولی C6

مقدمه

امروزه فناوری نانو تحول شگرفی را در علوم مختلف به ویژه در صنعت پزشکی ایجاد کرده است. با کمک این فناوری، بسیاری از درمان های زمان بر و پرهزینه به درمان های سریع تر و ارزان تر توسعه یافته اند. از کاربردهای مهم فناوری نانوداورسانی، هدفمند بودن آن ها می باشد. به تازگی نیز ثابت شده که می توان با استفاده از فناوری نانو علاوه بر کاهش عوارض جانبی، کارایی درمان را نیز افزایش داد (۱۳،۱۸).

سرطان از بیماری های خطرناکی است که سالانه جان بسیاری از انسان ها را می گیرد (۲). از بزرگ ترین مشکلات سلامتی در نقاط مختلف جهان می توان به این بیماری اشاره کرد (۵). از جمله روش های درمانی در درمان سرطان می توان به جراحی، شیمی درمانی و پرتودرمانی اشاره کرد. تومورهای مغزی، به ویژه گلیومای بدخیم، به عنوان تهاجمی ترین سرطان انسانی طبقه بندی شده اند و با وجود پیشرفت های گسترده در تکنیک های جراحی مغز و اعصاب، شیمی درمانی و پرتودرمانی هنوز هیچ درمان موثری برای این تومورها وجود ندارد (۳،۱۰،۱۵). تومورهای مغزی دومین عامل مرگ و میر کودکان (مرد و زن) زیر ۲۰ سال (سرطان خون اول شناسایی شده است)، دومین عامل مرگ و میر مردان در سنین ۳۹-۲۰ (سرطان خون رتبه اول است) و پنجمین عامل اصلی مرگ و میر زنان در سنین ۳۹-۲۰ می باشد. در سال ۲۰۱۳، حدود ۴۳۰۰ کودک کم تر از ۲۰ سال با تومورهای مغزی اولیه شناسایی شدند که ۳۰۵۰ نفر آن ها زیر ۱۵ سال بودند (۱). سیس پلاتین از داروهای شیمی درمانی مورد استفاده در درمان انواع مختلفی از سرطان ها از جمله سرطان مغز و یک عامل ضد تومور می باشد (۳). مکانیسم عمل سیس

نویسنده مسئول :گروه مهندسی شیمی، گروه بیوتکنولوژی ، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران
پست الکترونیکی: azimakbarzadeh1326@gmail.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۹/۲۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۴/۲۰

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-08]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.22.8.3]

پلاتین به این گونه است که با آلکیله کردن DNA مانند سایر عوامل آلکیله کننده یک گروه آلکیل ($CnH2\ n+1$) را به مولکول DNA پیوند می دهد و با این روش مانع همانندسازی DNA می شود (۸،۱۵،۲۰).

استفاده از این دارو علاوه بر خواص درمانی، عوارض جانبی نیز دارد. نوتروپنی، ترمبوسیتوپنی، سمیت کلیوی، افزایش اسید اوریک خون، اشکال شنوایی، از دست دادن حس چشایی، کاهش غلظت کلسیم و منیزیم خون از عوارض جانبی است که در بیماران تحت درمان سیس پلاتین در دراز مدت مشاهده شده است (۹). به همین دلیل روش های مختلفی برای کاهش عوارض جانبی و افزایش راندمان درمان به کار گرفته شده است. فناوری نانودارورسانی لیپیدی یکی از روش های مدرن و موفق در این زمینه می باشد. نیوزوم ها یکی از نانوحامل های لیپیدی زیست سازگار و زیست تخریب پذیر هستند (۷،۱۹). این نانوذرات حاصل از سورفاکتانت های غیریونی هستند که در اثر آب دهی این سورفاکتانت ها با کلسترول و دیگر چربی ها یا بدون حضورآن ها تشکیل می شوند. از نیوزوم ها می توان به عنوان حامل داروهای چربی دوست استفاده کرد. به دلیل غیریونی بودن نیوزوم ها، نانوذرات دارویی تهیه شده با آن ها باعث سمیت کم تر و افزایش شاخص درمانی داروها می شوند (۱۴).

هدف از این مطالعه، مقایسهٔ دو روش سنتز تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر برای ساخت نیوزوم و بررسی تاثیرات دو روش بر خواص نانوذرات نیوزومی بارگذاری شده با سیس پلاتین است.

مواد و روش ها

مواد

سیس پلاتین، کلسترول و اسپن ۶۰ از شرکت سیگما خریداری شد. اتانول و دی اتیل اتر از شرکت مرک تهیه شد. محیط کشت RPMI-1640 از شرکت Invitrogen و سلول C6 (گلیوبلاستومای موشی) از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه شد.

تهیه داروی نانونیوزومه شده

روش تبخیر فاز معکوس

برای تهیه این نانوذرات مقدار ۳۰ میلی گرم اسپن ۶۰، ۱۵ میلی گرم کلسترول و ۵ میلی گرم سیس پلاتین در ۱۰ میلی لیتر اتانول ۹۸٪ تحت شرایط هم زدن (۳۷ درجه سانتی گراد، ۳۰۰ rpm، ۳۰ دقیقه) حل شد. فاز حلال توسط دستگاه روتاری اواپوراتور (۵۰ درجه سانتی گراد، ۹۰ rpm) تبخیر شد. سپس ۱۰ میلی لیتر PBS به ژلوز حاصل اضافه گردید. مشاهده شد مواد جامد تشکیل شده تحت شرایط هم زدن به وسیله دستگاه هم زن مغناطیسی (حمام آب ۳۷ درجه ، ۳۰۰ rpm) پس از گذشت ۶ ساعت به طور کامل در بافر حل شدند.

روش تزریق اتر

برای تهیه این نانوذرات مقدار ۳۰ میلی گرم اسپن ۶۰ و ۱۵ میلی گرم کلسترول در ۱۰ میلی لیتر دی اتیل اتر حل شد. سپس ۲ میلی لیتر اتانول ۹۸٪ حاوی ۵ میلی گرم سیس پلاتین به آن اضافه گردید و با کمک هم زن مغناطیسی به هم زده شد (۳۷ درجه سانتی گراد، ۳۰۰ rpm، ۳۰ دقیقه). محلول به دست آمده به آرامی (با سرعت یک میلی لیتر در دقیقه) به کمک یک میکروسرنگ با سرسوزن ۱۴ گیج به داخل ۱۰ میلی لیتر بافر فسفات نمکی (pH 7.4) تزریق گشت. این محلول بر روی هم زن مغناطیسی در دمای ۶۵-۶۰ درجه سانتی گراد به هم زده شد. در این روش هنگامی که محلول لیپیدی به آرامی به داخل فاز آبی تزریق می شود، تفاوت در دمای بین فازها سبب تبخیر سریع اتر شده و در نتیجه موجب تشکیل نیوزوم ها می گردد.

سونیکاسیون و هموژناسیون نانوذرات

به منظور همگن کردن وزیکول های سنتز شده به روش تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر، سوسپانسیون های حاصل به مدت ۱۵ دقیقه با فرکانس ۶۰ هرتز در دمای محیط درون دستگاه سونیکاتور (BandelinSonorexDigitec, Germany) قرار گرفتند.

هم چنین از هموژنایزر جهت تولید نانوذرات ریزتر استفاده شد. به این منظور سوسپانسیون های تولید شده به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۰۰۰۰ rpm هموژنیزه (SilentCrusher M,. Heidolph Instruments GmbH, Schwabach, Germany) گردیدند.

تعیین اندازه نانو ذره

متوسط قطر و پتانسیل زتای نیوزوم ها با استفاده از دستگاه Zeta sizer (Malvern Instruments Ltd) اندازه گیری شد.

تعیین بازده انکپسولاسیون

برای بررسی مقدار داروی انکپسوله شده توسط هر دو روش تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر یک میلی لیتر از هر یک از فرمولاسیون ها که حاوی ۰/۵ میلی گرم داروی سیس پلاتین بود سانتریفیوژ شد (۳۰ دقیقه، ۴ درجه سانتی گراد، ۲۱۰۰۰ rpm). جذب نوری محلول رویی دو فرمولاسیون در طول موج ۳۰۰ نانومتر با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر (مدل UV – 1601PC شرکت SHIMADZU) اندازه گیری شد. پس از آن با استفاده از فرمول زیر بازده انکپسولاسیون (EE) و بارگذاری (LE) دارو محاسبه گردید (۱۷).

فرمول ۱

$$EE\%=[ICC(mg/ml)-CCS(mg/ml)]/ICC\ (mg/ml)$$

که در اینجا

Initial concentration of cisplatin: ICC

Concentration of cisplatin in supernatant: CCS

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-08]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.22.8.3]

فرمول ۲

$$LE\%=AND\ (mg)/WN\ (mg)$$

که در اینجا

Amount of drug nanoparticle: AND

Weight of nanoparticle: WN

بررسی رهایش دارو در محیط آزمایشگاهی

برای بررسی میزان رهاسازی سیس پلاتین از نانونیوزوم ها، ۱ میلی لیتر از هر یک از فرمولاسیون های تهیه شده به روش تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر که حاوی ۰/۵ میلی گرم سیس پلاتین بود در داخل کیسه دیالیز ریخته شد و در ۲۵ میلی لیتر بافر فسفات سالین با pH 7.4 در حالی که بر روی مگنتیک استایرر قرار داشت، قرار داده شد (۳۷ درجه سانتی گراد، ۳۰۰ rpm). سپس طی ۴۸ ساعت و در فواصل زمانی مختلف مقدار ۲ میلی لیتر از بافر فسفات برداشته با حجم برابر از بافر فسفات تازه جایگزین شد. جذب نوری نمونه ها به صورت جداگانه در طول موج ۳۰۰ نانومتر با دستگاه اسپکتروفوتومتر UV-VIS اندازه گیری گردید و با استفاده از منحنی استاندارد دارو، غلظت داروی آزاد شده در هر زمان محاسبه شد. در نهایت نمودار رهایش دارو بر حسب زمان ترسیم گردید (۱۲).

بررسی اثر سایتوتوکسیسیتی دارو

صد میکرولیتر محیط کشت RPMI-1640 حاوی ۱۰۰۰۰ سلول C6 را در چاهک های پلیت ۹۶ خانه ای 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 سیس پلاتین نانونیوزومه تهیه شده به دو روش تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر و کنترل آن ها را بر روی سلول ها ریخته و به مدت ۲۴ ساعت در شرایط ذکر شده انکوبه شد. سپس محلول های رویی را برداشته و محلول MTT (0.5 mg/ml) به آن ها 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 ۵۴۰ نانومتر توسط دستگاه الایزاریدر (BioTek Instruments, VT, U.S.A.) اندازه گیری و میزان IC50 با استفاده از برنامه ی Pharm محاسبه گردید (۱۱).

آنالیز آماری

داده های حاصل از مطالعه با نرم افزار SPSS نسخه ۱۱ مورد بررسی قرار گرفتند. مقادیر پی کم تر از ۰/۰۵ از نظر آماری با اهمیت تلقی گردید.

یافته ها

تعیین اندازه نانو ذره

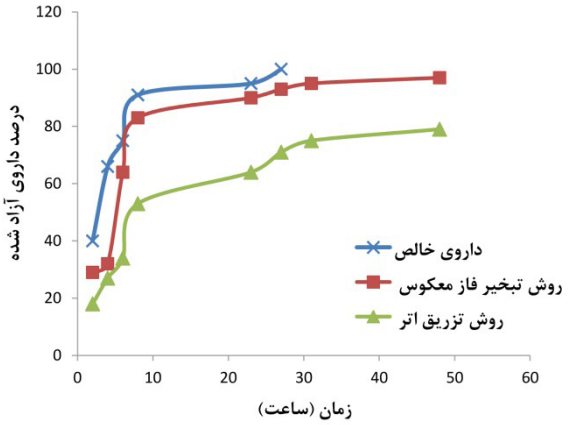
برای نیوزوم های تهیه شده به روش تبخیر فاز معکوس میانگین قطر، توزیع اندازه ذرات و پتانسیل زتای آن ها به ترتیب ۵/۱۰±۲۴۲/۱ نانومتر، ۰/۲۴۲ و ۲۳/۴- میلی ولت و برای نانو ذرات نیوزومی سنتز شده به روش تزریق اتر به ترتیب ۳/۴۲±۲۱۸/۶ نانومتر، ۰/۲۰۲ و ۱۹/۶- میلی ولت به دست آمد.

بازده انکپسولاسیون

درصد انکپسولاسیون و بارگذاری سیس پلاتین به کمک منحنی استاندارد تهیه شده برای این دارو محاسبه شد. با توجه به فرمول بازده انکپسولاسیون، ابتدا مقدار داروی انکپسولاسیون نشده به دست آمد و با کم کردن از مقدار داروی اولیه درصد داروی انکپسوله شده محاسبه شد که این عدد برای نانوذرات تهیه شده به روش تبخیر فاز معکوس ۴/۵۹±۴۳/۶٪ درصد و برای روش تزریق اتر ۰/۱۷±۵/۲۸٪ به دست آمد. درصد بارگذاری دارو درون وزیکول ها نیز با تقسیم کردن مقدار داروی انکپسوله شده به وزن کل نانوذره محاسبه شد. درصد بارگذاری دارو درون نانوذرات برای روش تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر به ترتیب ۰/۰۸± ۴/۳۶٪درصد و ۰/۱۷±۵/۲۸٪ درصد به دست آمد.

بررسی رهایش دارو در محیط آزمایشگاهی

مقدار سیس پلاتین آزاد شده از نانوذرات نیوزومی تهیه شده به روش تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر در بافر PBS طی بازه های زمانی۲، ۴، ۶، ۸، ۲۳، ۲۵، ۳۱و ۴۸ ساعت و با استفاده از منحنی استاندارد به دست آمد. مقدار داروی آزاد شده پس از ۴۸ ساعت برای فرمولاسیون تهیه شده به روش تبخیر فاز معکوس ۰/۵۵±۹۷/۵۳٪ درصد و برای روش تزریق اتر۱/۷۴±۸۱/۲۳٪ درصد به دست آمد. در شکل ۱ الگوی رهایش سیس پلاتین از نانوذرات نیوزومه سنتز شده توسط هر دو روش نشان داده شده است.



شکل ۱: مقایسه رهایش دارو از فرمولاسیون سیس پلاتین نانو نیوزومه تهیه شده به دو روش تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر در مقایسه با نمونه استاندارد در مدت ۴۸ ساعت. نتایج به صورت میانگین ۵± درصد خطا نشان داده شده است.

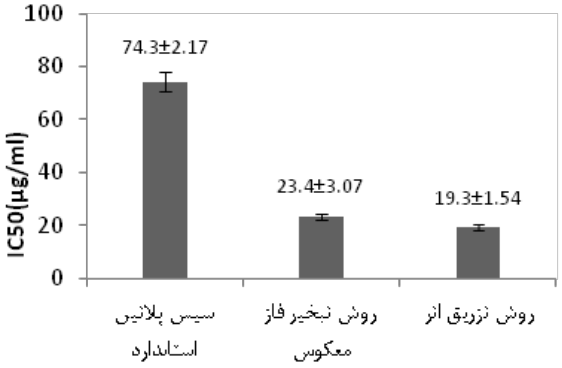
بررسی اثر سایتوتوکسیسیتی دارو

میزان سایتوتوکسیسیتی فرمولاسیون سیس پلاتین نانونیوزومه تهیه شده به دو روش تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر در غلظت های

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-08]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.22.8.3]

مختلف به کمک روش MTT بررسی شد که نتایج در شکل ۲ نشان شده است.



شکل ۲: مقایسه IC50 (برحسب µg/ml) بین فرمولاسیون سیس پلاتین نانونیوزومه تهیه شده به دو روش تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر و داروی استاندارد. نتایج به صورت میانگین ۵± درصد خطا نشان داده شده است.

بحث

بشر برای درمان بیماری ها با مشکلاتی روبرو است. داروهای مورد استفاده جهت درمان بیماری ها علاوه بر خواص درمانی، اثر ها سمی بر روی عضوها و بافت های سالم نیز دارد. از دیگر مشکلات در درمان بیماری ها ناتوانی در رساندن غلظت های درمانی دارو به بافت های هدف می باشد. به همین دلیل در این مطالعه سعی شده است با استفاده از نانوداورسانی از بروز این عوارض بکاهد.

از بین نانوحامل ها، نانوحامل های لیپیدی زیست سازگارتر هستند و در شرایط درون تنی سمی نیستند (۸،۲۲). استفاده از این نانوحامل ها نه تنها باعث افزایش ماندگاری دارو در جریان خون می شود بلکه اثر سایتوتوکسیسیتی دارو را بر روی سلول های غیرهدف کاهش می دهد (۷،۱۹). در مطالعه حاضر میزان رهایش، بارگذاری و سمیت فرمولاسیون سیس پلاتین نانونیوزومه شده که توسط دو روش سنتز تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر تهیه شده بودند مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج حاصل از اندازه گیری میانگین قطر ذرات در فرمولاسیون سیس پلاتین نانونیوزومه شده برای هر دو روش سنتز، اندازه ذرات را در ابعاد نانو تایید کرد (۶). Yang و همکارانش در سال ۲۰۱۳، خواص نانو ذرات نیوزومی سیس پلاتین تهیه شده با استفاده از اسپن ۴۰ را مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه اندازه ذرات سنتز شده nm ۷۳۳۰ گزارش شد (۱۶). در این مطالعه ۶۰ برای تهیه نیوزوم ها از اسپن استفاده شد. میانگین قطر ذرات تهیه شده با روش تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر به ترتیب ۲۴۲/۱ و ۲۱۸/۶ نانومتر به دست آمد. مقایسه نتایج نشان دهنده کوچک تر بودن اندازه ذرات تهیه شده به روش تزریق اتر و برتری این روش نسبت به تبخیر فاز معکوس بود. بررسی ها نشان داده که ذرات کوچکتر از ۴۰۰ نانومتر، می توانند از خلال اندوتلیال رگ خارج شوند و در جایگاه تومور تجمع نمایند (۴). در بررسی توزیع اندازه ذرات توسط زتاسایزر مشخص گردید نانوذرات دارای توزیع اندازه مناسب می باشند. میزان بارگذاری دارو با استفاده از روش اسپکتروفتومتری سنجیده شد و بررسی ها نشان داد که مقدار قابل قبولی از دارو درون نانو ذرات بارگذاری شده است. این در حالی است که میزان بارگذاری دارو درون وزیکول های ساخته شده به روش تزریق اتر ۵/۸۶ درصد بود که نسبت به روش تبخیر فاز معکوس ۱/۰۲ درصد و نسبت به مطالعه Yang در سال ۲۰۱۳، ۲/۹ درصد بیش تر بود (۲۱). در مطالعهٔ حاضر میزان رهایش دارو در بازه های زمانی مختلف با استفاده از روش دیالیز مورد بررسی قرار گرفت. استفاده از نیوزوم ها باعث افزایش پایداری دارو در بدن از طریق رهایش آهسته دارو می شود. در سال ۲۰۰۵ بررسی میزان رهایش سیس پلاتین توسط Sahib انجام گرفت. نتایج، رهایش ۹۶/۸۷ درصدی دارو را طی ۱۲ ساعت از نانو ذرات نیوزومی تهیه شده با اسپن ۶۰ نشان داد (۱۶). در تحقیق حاضر طی ۴۸ ساعت، مقدار داروی آزاد شده از نیوزوم های تهیه شده به روش تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر به ترتیب ۹۷/۵۳ و ۸۱/۲۳ درصد بود. با توجه به اینکه رهایش سیس پلاتین از نانو ذرات تهیه شده به روش تزریق اتر به صورت آهسته تری انجام می گیرد، می توان نتیجه گرفت این روش، روش مناسب تری نسبت به روش تبخیر فاز معکوس است. رهایش دارو از نیوزوم ها شامل دو فاز انتشار سریع و کند بود. شکل ۱ نشان داد که میزان رهایش دارو در ۸ ساعت اول بیش ترین مقدار را دارا بود. اثر سایتوتوکسیسیتی فرمولاسیون های تهیه شده با روش MTT مورد بررسی قرار گرفت. رده سلولی استفاده شده در این مطالعه C6 بود. در این آزمایش فرمولاسیون نانونیوزومه فاقد دارو اثر سایتوتوکسیسیتی ناچیزی داشت. با توجه به نتایج حاصل می توان گفت که داروی نانونیوزومه شده با هر دو روش سنتز نسبت به فرم استاندارد آن بر روی سلول های سرطانی اثر سایتوتوکسیسیتی بهتری را دارد. هم چنین مشاهده شد میزان سایتوتوکسیسیتی فرمولاسیون تهیه شده به روش تزریق اتر نسبت به روش تبخیر فاز معکوس کم تر بود که این نشان دهندهٔ برتری روش سنتز تزریق اتر نسبت به تبخیر فاز معکوس در این مطالعه بود. برای توجیه این مطلب می توان گفت که فرمولاسیون های نانونیوزومی نسبت به داروی استاندارد پایداری بیش تری را در شرایط مختلف (pH، دما، لیپازها) از خود نشان می دهند.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج حاصل از بررسی اندازه ذرات، بارگذاری، رهایش و سمیت سلولی در این مطالعه می توان نتیجه گرفت روش تزریق اتر برای سنتز نانو ذرات نیوزومی بارگذاری شده با سیس پلاتین مناسب تر از روش تبخیر فاز معکوس می باشد.

سپاسگزاری

این مطالعه در بخش پایلوت نانوبیوتکنولوژی انستیتو پاستور ایران انجام شد. بدین وسیله از تمامی همکاران تشکر می گردد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-08]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.22.8.3]

منابع

1. American Brain Tumor Assiciation. http://www.abta.org.
2. American Cancer Society, www.cancer.org.
3. Cepeda V, Fuertes MA, Castilla J, Alonso C, Quevedo C, Pérez JM. Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. Anticancer Agents Med Chem, 2007; 7 (1):3-18.
4. Duan J, Zhang Y, Han S, Chen Y, Li B, Liao M, et al. Synthesis and in vitro/in vivo anti-cancer evaluation of curcumin-loaded chitosan/poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. Int J Pharm, 2010; 400 (1-2):211-220.
5. Guo J, Bourre L, Soden DM, O'Sullivan GC, O'Driscoll C. Can non-viral technologies knockdown the barriers to siRNA delivery and achieve the next generation of cancer therapeutics? Biotechnol Adv, 2011; 29 (4):402-417.
6. Heidi M, Yun-Seok R, Xiao W. Nanomedicine in pulmonary delivery. International Journal of Nanomedicine, 2009; 2009 (4): 299-319.
7. Ismail AA, Sanaa A, Gizawy E, Fouda MA, Donia MA. Influence of a niosomal formulation on the oral bioavailability of acyclovir in rabbits. AAPS Pharm Sci Tech, 2007; 8 (4):E1-E7.
8. Julie B, Sandrine C, Pierrick A, Thierry B. Preparation and Characterization of Stealth Archaeosomes Based on a Synthetic PEGylated Archaeal Tetraether Lipid. Journal of Drug Delivery, 2011 (2011), 11:396088.
9. Kelland LR. Preclinical perspectives on platinum resistance. Drugs, 2000; 59 (4) :1-8; 37-38.
10. Kornblith PL, Walker M. Chemotherapy for malignant gliomas. J. Neurosurg, 1998; 68 (1); 1-17.
11. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods, 1983, 16;65 (1-2):55-63.
12. Naresh A, Vipin S, Vijay Kumar B, Atul G, Monika H, Joyati S, Kunal N. FORMULATION AND EVALUATION OF LANSOPRAZOLE NIOSOME. RJC Rasayan J. Chem, 2008; 1 (3): 561-563.
13. Nelson DF, Nelson JS, Davis DR, Chang CH, Griffin TW, Pajak TF. Survival and prognosis of patients with astrocytoma with atypical or anaplastic features. J. Neurooncol, 1985; 3 (2); 99-103.
14. Pawar SD, Pawar RG, Kodag PP, Waghmare AS. Niosome: An Unique Drug Delivery System. International Journal of Biology, 2012; 1 (3):409-412.
15. Pinto AL, Lippard SJ. Sequence-dependent termination of in vitro DNA synthesis by cis and trans-diammine dichloro platinum (II). Proc Natl Acad Sci U S A, 1985; 82 (14):4616-4619.
16. Sahib S. An Approach For Design And Characterization Of Niosomal Drug Delivery For Cisplatin. Health Sciences, 2005;10-2124.
17. Sudhamani T, Priyadarisini N, Radhakrishnan M. Proniosomes – A Promising Drug Carriers. International Journal of Pharm Tech Research, 2010; 4 (2): 1446-1454.
18. Varshney M, Mohan S. NANOTECHNOLOGY" CURRENT STATUS IN PHARMACEUTICAL SCIENCE. A, IJTA, 2012; 6: 14 – 24.
19. Verma S, Singh SK, Syan N, Mathur P, Valecha V. Nanoparticle vesicular systems: A versatile tool for drug delivery. J. Chem. Pharm. Res, 2010, 2 (2): 496-509.
20. Villani G, Hübscher U, Butour JL. Sites of termination of in vitro DNA synthesis on cis-diammine dichloro platinum (Ii) treated single-stranded DNA: a comparison between E.coli DNA polymerase I and

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-08]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.22.8.3]

eucaryotic DNA polymerases α. Nucleic Acids Res, 1988;16 (10):4407-4418.

21. Yang H, Deng A, Zhang J, Wang J, Lu B, Preparation, characterization and anticancer therapeutic efficacy of cisplatin-loaded niosomes. J Microencapsul, 2013; 30 (3):237-244.

22. Zhengrong L, Jian C, Wenqiang S, Yuhong X. Investigation of archaeosomes as carriers for oral delivery of peptides. BBRC, 2010; 394 (2), 412–417.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-08]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.22.8.3]