مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره ششم، شماره بیست و چهارم- پائیز۱۳۹۵

Research Article
مقاله تحقیقی

ارزیابی کارایی نانو ذرات لیپوزومه مغناطیسی به عنوان حامل پاکلی تاکسل در سرطان تخمدان: یک مطالعه برون تنی

سارا یوسفی علداشی[۱] ، عظیم اکبرزاده *[۲] ، امیر حیدری نسب[۱]

۱. دانشکده فنی و مهندسی ،دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران ، ایران

۲. بخش پایلوت بیوتکنولوژی ، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: با گسترش دانش پیرامون سرطان پیشرفت های زیادی نیز برای درمان آن صورت گرفته است. اثرات سمی داروهای شیمی درمانی یکی از معضلات درمان به شمار می آید لذا دارورسانی به کمک نانوحامل ها به سبب تغییر فارماکوکنتیک دارو و هدف یابی دقیق تر به عنوان یکی از راه کارهای خوش آتیه در درمان سرطان و بیماری های صعب العلاج مطرح است.

مواد و روش ها: نانوذرات مغناطیسی آهن با روش هم رسوبی ساخته شد. سپس با استفاده از روش آب دهی، فیلم نانو ذرات لیپوزومی حاوی پاکلی تاکسل و نانو ذرات مغناطیسی آهن تهیه گردید. نانوذرات از نظر اندازه، پتانسیل زتا، کپسولاسیون دارو و میزان رهش دارو و میزان سایتوتوکسیسیتی نانو ذرات حاوی دارو با استفاده از آزمون MTT بر روی رده سلولی سرطان تخمدان A۲۷۸۰CP مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: میزان کپسولاسیون دارو در نانو ذرات لیپوزومه مغناطیسی و لیپوزوم به ترتیب ۹۷ و ۹۶ درصد برآورد شد. مطالعه های رهش نشان دهنده رهش پیوسته و کنترل شده دارو از نانو ذرات لیپوزومه مغناطیسی بود. نتایج MTT نیز نشان داد نانو ذرات لیپوزومه مغناطیسی حاوی پاکلی تاکسل نسبت به نانو ذرات لیپوزومی حاوی دارو، سایتوتوکسیسیتی بالاتری علیه سلول های A۲۷۸۰CP اعمال کردند.

بحث: نانو ذرات بارگیری شده با داروهای ضدسرطان نسبت به داروی استاندارد می توانند به راحتی به غشاء سلول رسیده و غلظت دارو را در سطح سلول بالا ببرند، که این روند باعث بالارفتن غلظت دارو در داخل سلول شده و افزایش اثر دارو را به همراه دارد.

نتیجه گیری: نتایج حاصل از مطالعه نشان داد نانو ذرات لیپوزومه مغناطیسی نسبت به نانو ذرات لیپوزومی، حامل مناسبی برای تحویل داروی پاکلی تاکسل به سلول های سرطان تخمدان A۲۷۸۰CP هستند.

کلمات کلیدی : سرطان تخمدان، نانو ذرات لیپوزومه مغناطیسی، پاکلی تاکسل، سایتوتوکسیسیتی

مقدمه

استفاده پزشکی از پودرهای مغناطیسی به دوران یونان باستان و روم بر می گردد، ولی به شکل اصولی و تحقیقاتی از سال ۱۹۷۰ در علوم بیولوژی و پزشکی مورد استفاده قرار گردید. (۱۰) نانو ذرات مغناطیسی یکی از مهم ترین و پرکاربردترین انواع نانو مواد می باشند که ویژگی های منحصر به فردشان موجب ایجاد کارایی های خاص آن ها نسبت به سایر نانو ساختارها می شود. زیست سازگارپذیری بالا، سمیت کم و قابلیت هدایت تحت میدان مغناطیسی از علل کاربرد زیاد نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن است. (۱۳،۱)

نانو ذرات اکسید آهن در مقادیر کم تر از µg/ml ۱۰۰ غیر سمی گزارش شده است. (۱۲) طبق نتایج حاصل از کشت سلول و تحقیقاتی که بر روی نانو ذرات اکسید آهن روی کارسینوم تخمدان صورت گرفته، نتایج اثر هم افزایی نانوذره اکسید آهن بر کشندگی دارو را به اثبات رساند. (۹) نانو ذرات مغناطیسی با ایجاد شار مغناطیسی با دمای بالا (اثر هایپرترمی) باعث مرگ سلول های سرطانی می شوند. حالتی که در آن نانو ذرات مغناطیسی تحت تاثیر میدان مغناطیسی متناوب با فرکانس بالا گرما تولید می کنند، با در نظرگرفتن این واقعیت که سلول های

نویسنده مسئول :
تهران، انستیتو پاستور ایران، بخش پایلوت نانوبیوتکنولوژی
پست الکترونیکی azimakbarzadeh1326@gmail.com
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۱۰/۱۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۲/۰۳

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.11.0]

سرطانی در دمای ۴۵-۴۲ °C به طور برگشت ناپذیری از بین می روند. (۱۱،۷) پلی مرهای آب دوست مثل پلی اتیلن گلیکول[1] (PEG) به عنوان اصلاح کننده های سطحی در این ساختارها به کار می روند که در این صورت این نانو ذرات نیمه عمر طولانی تری دارند و رهاسازی دارو در بدن طی مدت زمان بیش تری انجام می گیرد. (۸)

سرطان عبارت است از ناهماهنگی میان رشد و مرگ سلول ها که نتیجه آن انباشته شدن تعداد بیش از حد سلول ها است. آمار سازمان بهداشت جهانی نشانگر این است که یک زن از هر ۵۵ زن در جهان در مقطعی از زندگی اش با این سرطان دست و پنجه نرم می کند. به طور معمول این بیماری زنان بالای ۵۰ سال را درگیر می کند. در مطالعه حاضر سرطان مورد نظر ما سرطان تخمدان با رده سلولی A۲۸۷۰CP است. به دلیل تشخیص دیر هنگام سرطان تخمدان و عدم شیوه های درمانی مؤثر، این بیماری از نظر تلفات در بین سرطان های زنان بیش ترین مرگ و میر را دارد. روش های درمان به طور معمول به سه دسته عمده تقسیم می شوند: جراحی، شیمی درمانی و اشعه درمانی که تمامی این روش ها مشکلات و عوارضی را در پی دارد. نانو ذرات در تلاش هستند که این اثرات منفی را به حداقل برسانند. یکی از داروهای مورد استفاده در درمان سرطان پاکلی تاکسل است. با وجود اثر درمانی پاکلی تاکسل، شیمی درمانی این دارو دو مشکل عمده به همراه دارد که یکی مسیر پاکسازی آن از خون و دیگری مقاومت دارو است. (۱۴) هم چنین داروی پاکلی تاکسل در روش هایی همانند شیمی درمانی نمی تواند به صورت اختصاصی تنها بر روی سلول های سرطانی تاثیرگذار باشد و به سایر بافت های بدن از جمله مو و گوارش تاثیر سوء می گذارد بنابراین در حال حاضر عامل محدودکننده در شیمی درمانی، عدم انتخابی بودن داروها در مقابل سلول های سرطانی است. (۳)

روش کار

مواد

فسفاتیدیل کولین تولید شرکت Acros(Belgium)، کلسترول و پاکلی تاکسل تولید شرکت Sigma (آمریکا)، PEG۳۳۵۰ تولید شرکت کیمیاگران امروز (ایران)، اتانول تولید شرکت ویسیان (ایران) و اکسید آهن تولیدی بخش پایلوت نانوبیوتکنولوژی انستیتو پاستور ایران مورد استفاده قرار گرفت. هم چنین سلول A۲۸۷۰CPاز بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه شد.

تهیه نانوذرات اکسید آهن

در ابتدا نانو ذرات اکسید آهن با استفاده از دو نمک $FeCl_2$ و $FeCl_3$ به روش هم رسوبی به کمک احیاکننده آمونیاک ساخته شد. (۱۵)

ساخت نانو ذره لیپوزومه مغناطیسی و لیپوزومه پاکلی تاکسل

برای تهیه نانو لیپوزومه مغناطیسی ابتدا لسیتین، کلسترول، PEG و داروی پاکلی تاکسل (به دلیل اینکه داروی پاکلی تاکسل چربی دوست است و در حلال آلی حل می شود باید در این مرحله اضافه گردد) با مقادیر مشخصی در اتانول ۹۶ درصد بر روی هیتر استیرر حل گردید. سپس با استفاده از روتاری اواپوریتور (Heidolph. Germany) حلال آبی بافر نمکی فسفات[2] (PBS) جایگزین حلال آلی (اتانول) گردید. برای تهیه نانولیپوزومه مغناطیسی، نانوذرات Fe_3O_4 (۱ mg/ml) را در PBS ریخته و توسط دستگاه سونیکاتور به طور کامل پراکنده (Disperse) و سپس به ژلوز اضافه و روی هیتر قرار داده شد تا به خوبی مخلوط شود. محلول لیپوزومه پاکلی تاکسل نیز به همین صورت تهیه شد فقط اکسید آهن به آن اضافه نشده است.

برای همگن کردن ذرات توسط دستگاه هموژنایزر با دور rpm ۱۳۰۰۰ نانوذرات هموژن شدند و برای کوچک و هم اندازه کردن ذرات، سوسپانسیون به مدت ۵ دقیقه در حمام سونیکاتور (۶۰ HZ. Bandelin Sonorex Digitec) سونیکه گردید.

تعیین اندازه و پتانسیل زتای نانوذرات

توسط دستگاه زتاسایزر (Malvern Instruments, Malvern, U K) اندازه و پتانسیل زتا نانوذرات بررسی شد.

میزان به دام افتادگی دارو

حال برای تعیین میزان به دام افتادگی دارو در محلول های لیپوزومه و لیپوزومه مغناطیسی باید جذب نوری (OD) هر یک از محلول های مورد نظر مشخص شود، برای این منظور ۲ ml از هر یک از محلول ها را درون یک میکروتیوب ریخته و درون سانتریفوژ با دور rpm ۱۴۰۰۰ دمای C° ۴ به مدت ۳۰ دقیقه قرار داده شد، سپس محلول شفاف رویی برداشته و جذب نوری آن ها در در طول موج ۲۲۷ نانومتر با دستگاه اسپکتروفتومتر (Hitachi, Japan) خوانده شد.

فرمول ۱:

$$\text{میزان کپسولاسیون دارو} = \frac{\text{غلظت داروی آزاد} - \text{غلظت اولیه دارو}}{\text{غلظت اولیه دارو}} \times ۱۰۰$$

جهت رسم منحنی استاندارد محلول هایی با غلظت های متفاوتی از پاکلی تاکسل تهیه و میزان جذب محلول ها با روش اسپکتروفوتومتری در طول موج ۲۲۷ نانومتر سنجیده شد.

بررسی میزان رهایش دارو

برای بررسی میزان رهایش دارو یک میلی لیتر از سوسپانسیون

1- Polyethylene glycol (PEG)

2- Phosphate Buffer Saline (PBS)

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.11.0]

نانوذرات برداشته و درون کیسه دیالیز ریخته شد و به مدت ۴۸ ساعت درون یک استوانه مدرج که حاوی ۲۵ cc بافر PBS بود، قرار داده و سپس در فواصل زمانی منظم از محلول بافر PBS داخل استوانه مدرج برداشته درون یک میکروتیوب ریخته و بافر جدید جایگزین آن شد به همین ترتیب طی ۴۸ ساعت نمونه گیری کرده و میزان جذب نمونه ها در طول موج ۲۲۷ نانومتر خوانده و نمودار آن رسم شد.

رده سلولی و بررسی رشد سلول

سلول مورد استفاده در این بررسی، سلول های سرطان تخمدان A۲۷۸۰CP بود. سلول ها در محیط کشت RPMI ۱۶۴۰ حاوی ۱۰ درصد FBS و آنتی بیوتیک پنی سیلین و استرپتومایسین (جهت جلوگیری از رشد باکتریهای گرم مثبت و منفی)، به مدت ۲۴ ساعت در شرایط ۳۷ C° و CO_2 ۵٪ انکوبه شدند. از آنجایی که سلول ها چسبنده بودند جهت جداسازی سلول ها از کف فلاسک از محلول تریپسین و EDTA استفاده شد. درصد سلول های زنده با رنگ تریپان بلو در تمامی آزمون ها مشخص گردید که بالای ۸۰٪ بود.

بررسی اثر سمیت و کشندگی دارو

جهت بررسی سمیت از روشMTT استفاده شد. البته در این مطالعه سلول های مورد استفاده در فاز لگاریتمی رشد بودند. ابتدا سلول ها از کف فلاسک جدا شده و بعد از سانتریفوژ، ۱۰۰۰۰ سلول به هرکدام از چاهک های پلیت ۹۶ خانه ای اضافه شد. سپس پلیت به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ °C و CO_2 ۵٪ انکوبه گردید. روز بعد محلول های دارویی آماده شده با رقتهای مختلف به سلول ها اضافه گردید و دوباره در شرایط بهینه فوق به مدت ۴۸ ساعت انکوبه گردید. سرانجام ۱۰۰ میکرولیتر محلول MTT به تمامی چاهک ها اضافه شد و به مدت ۳ ساعت انکوبه گردید. بعد از سپری شدن زمان فوق و تشکیل کریستال های فورمازان، آن ها را در ایزوپروپانول حل نموده، جذب نمونه ها را در طول موج ۵۴۰ nm قرائت شد. میزان IC_{50} با استفاده از نرم افزار Pharm-PCS statistical package (Springer-Verlag. New York) محاسبه گردید.

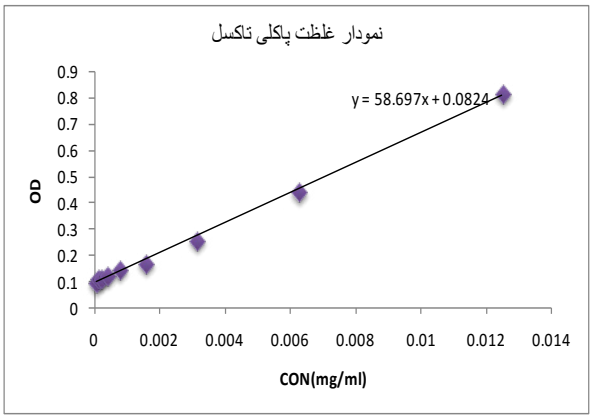
نتایج

تعیین اندازه و پتانسیل زتای نانو ذره لیپوزومه مغناطیسی

میانگین قطر نانوذرات لیپوزومه مغناطیسی پاکلی تاکسل ۲۵۱ نانومتر و برای نانولیپوزومه پاکلی تاکسل ۱۹۷/۸ و هم چنین پتانسیل زتای لیپوزومه مغناطیسی پاکلی تاکسل ۱۹/۳- و برای نانولیپوزومه پاکلی تاکسل ۱۹/۸- میلی ولت گزارش گردید.

تعیین میزان محصورسازی (کپسولاسیون) دارو

برای بررسی میزان به دام افتادگی و میزان کپسولاسیون دارو، ابتدا نمودار غلظت (منحنی استاندارد) رسم شد و معادله خط مربوطه که نشان دهنده رابطه ی میان غلظت و جذب است مشخص گردید.



شکل ۱: منحنی استاندارد داروی پاکلی تاکسل

طبق نمودار رسم شده معادله غلظت به دست آمده برابر بود با:

فرمول ۲: OD ۵۸/۶۹۷ + ۰X/۰۸۲۴ =

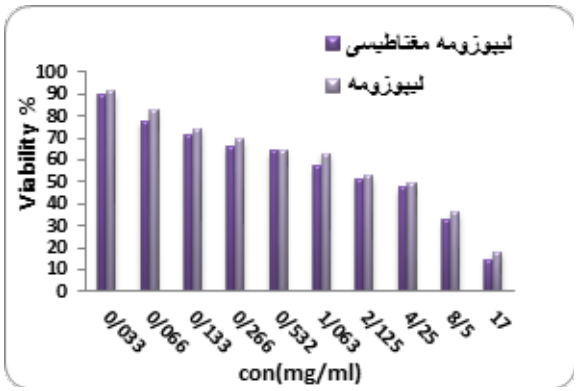
OD میزان جذب محلول ها است که توسط دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه گیری می شود. از طریق فرمول و محاسبات گفته شده میزان کپسولاسیون برای نانولیپوزومه مغناطیسی ۰۱/ ۹۷ درصد و برای نانولیپوزومه ۹۶/۴۶ درصد محاسبه شد.

بررسی سمیت دارو

برای بررسی سمیت دارو بر روی رده سلولی نام برده شده از روش MTT استفاده شد. نتایج به صورت زیر محاسبه گردید.

محلول های مورد نظر	میزان IC_{50}
داروی نانولیپوزومه مغناطیسی	۱/۸۸۴
داروی نانولیپوزومه	۲/۱۴۲

جدول۱: میزان IC_{50} داروی نانولیپوزومه مغناطیسی و نانولیپوزومه



شکل ۲: نمودار درصد حیات سلولی در مجاورت نانولیپوزومه مغناطیسی حاوی پاکلی تاکسل و نانولیپوزومه پاکلی تاکسل

همان طور که شکل ۲ نشان می دهد این نمودار بر اساس مقادیر

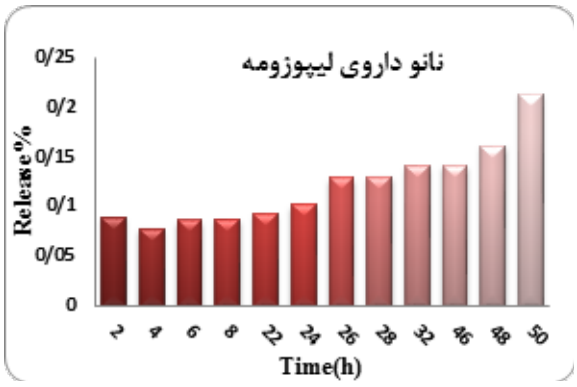
[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.11.0]

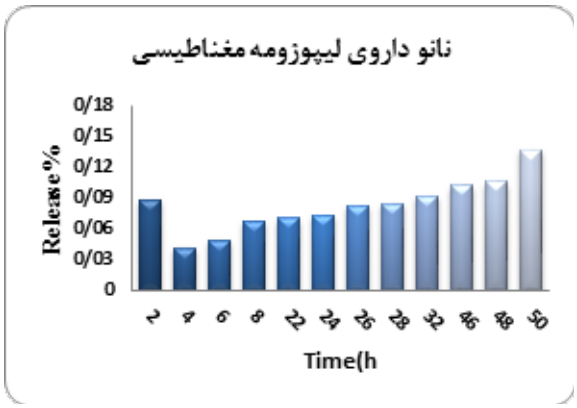
زیست پذیری (viability) و بر اساس غلظت (concentrate) رسم گردید. هرچه میزان IC_{50} کم تر باشد نشان دهنده این است که ما برای از بین بردن نیمی از سلول های سرطانی مورد نظر به میزان دوز داروی مصرفی کم تری احتیاج داریم و همین طور که در نمودار و جدول مشاهده می کنید، میزان IC_{50} برای داروی نانولیپوزومه مغناطیسی از همه کم تر است، پس هدفمندتر است و به میزان داروی مصرفی کم تری احتیاج است.

بررسی میزان رهایش دارو

نتایج رهایش حامل ها همان طور که در نمودار به وضوح پیداست، نشان می دهد که نانوذرات لیپوزومه رهایش سریع تری از پاکلی تاکسل نسبت به نانوذرات لیپوزومه مغناطیسی حاوی دارو داشته در نتیجه نانوذرات لیپوزومه مغناطیسی مدت زمان بیش تری دارو را در بدن حفظ می کنند و رهایش کندتری از دارو اتفاق می افتد که مفیدتر است.



شکل ۳: رهایش پاکلی تاکسل از ترکیب نانولیپوزومه



شکل ۴: رهایش پاکلی تاکسل از ترکیب نانولیپوزومه مغناطیسی

بحث

سرطان بیماری است که از تکثیر غیرطبیعی سلول های بدن شروع می شود. سرطان تخمدان به دلیل تشخیص دیرهنگام و عدم شیوه های درمانی مؤثر، از نظر تلفات در بین سرطان های زنان بیش ترین مرگ و میر را دارد. سازگاری مناسب خونی نانوذرات بارگذاری شده با دارو دارای اهمیت زیادی می باشد .(۵،۲) با وجود اثر درمانی داروی پاکلی تاکسل، شیمی درمانی این دارو دو مشکل عمده را به همراه دارد که یکی مسیر پاک سازی آن از خون و دیگری مقاومت دارو است. زیست سازگارپذیری بالا، سمیت کم و قابلیت هدایت تحت میدان مغناطیسی از علل کاربرد زیاد نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن است. کمپلکس دارو- حامل ایجاد شده از طریق تزریق وریدی یا سرخرگی، به بدن وارد می شود و با کمک میدان مغناطیسی خارجی، امکان هدایت و تغلیظ دارو در محل تومور یا سایر بافت های هدف فراهم می شود. (۴) در این تحقیق، اثر پاکلی تاکسل نانولیپوزومه و پاکلی تاکسل نانولیپوزومه ی مغناطیسی بر روی رده ی سلولی سرطان تخمدان مورد بررسی قرار گرفت. در ابتدا مرحله ساخت و سنتز نانولیپوزومه و نانولیپوزومه مغناطیسی پاکلی تاکسل صورت گرفت پس از ساخت هر دو لیپوزوم، با استفاده از نمودار غلظت استاندارد دارو، میزان کپسولاسیون حساب شد که میزان کپسولاسیون در هر دو روش بسیار به هم نزدیک بود. با استفاده از دستگاه زتاسایزر قطر فرمولاسیون نانولیپوزومه و نانولیپوزومه ی مغناطیسی اندازه گیری شد. نتایج نشان داد که اندازه ذرات لیپوزومه مغناطیسی کمی بزرگ تر است که این امر می تواند به دلیل وجود ذرات ناپایدار اکسید آهن باشد که تمایل به تجمع دارند. اثر سایتوتوکسیک پاکلی تاکسل نانولیپوزومه و پاکلی تاکسل نانولیپوزومه ی مغناطیسی با روش MTT مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که کم ترین IC_{50} متعلق به فرمولاسیون پاکلی تاکسل نانولیپوزومه مغناطیسی می باشد، این بدین معناست که میزان کشندگی سلولی فرمولاسیون نانولیپوزومه مغناطیسی از فرمولاسیون نانولیپوزومه پاکلی تاکسل بیش تر است و لذا احتیاج به دوز مصرفی کم تری دارد.

برای این که مقدار دوز داروی آزاد شده در زمان های مختلف مشخص شود از روش دیالیز استفاده شد. بررسی نمودار میزان رهایش و درصد رهایش نشان دهنده این بود که فرمولاسیون نانولیپوزومه مغناطیسی نسبت به نانولیپوزومه پاکلی تاکسل رهایش آهسته تری دارد که این امر می تواند به دلیل وجود ذرات آهن باشد.

نانو ذرات بارگیری شده با داروهای ضدسرطان نسبت به داروی استاندارد می توانند به راحتی به غشاء سلول رسیده و غلظت دارو را در سطح سلول بالا ببرند، که این روند باعث بالارفتن غلظت دارو در داخل سلول شده و افزایش اثر دارو را به همراه دارد. (۶،۱۶)

نتیجه گیری

زیست سازگارپذیری بالا، سمیت کم و قابلیت هدایت تحت میدان

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.11.0]

مغناطیسی خارجی از علل کاربرد زیاد نانو ذرات مغناطیسی است. بررسی خواص حامل لیپوزومه مغناطیسی پاکلی تاکسل نشان داد که حامل مورد نظر می تواند به عنوان یک حامل کارآمد با تاثیرات بهتر پا به عرصه تولید و مصرف بگذارد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از استادان گرانقدر جناب آقای پروفسور اکبرزاده و جناب آقای دکتر حیدری نسب و همکاران بخش پایلوت نانوبیوتکنولوژی انستیتو پاستور ایران سرکار خانم زهرا صفاری و مریم فرحناک ضرابی که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند، قدردانی می گردد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.11.0]

منابع

1. A.A. Kuznetsov, V.I. Filippov, R.N. Alyautdin, N.L. Torshina, O.A. Kuznetsov,Application of magnetic liposomes for magnetically guided transport of muscle relaxants and anti-cancer photodynamic drugs, J. Magn. Magn. Mater. 225(2001) 95–100.
2. B.C. Dash, G. Réthoré, M. Monaghan, K. Fitzgerald, W. Gallagher, A. Pandit, The influence of size and charge of chitosan/polyglutamic acid hollow spheres on cellular internalization, viability and blood compatibility, Biomaterials 31 (2010). 8818-8197.
3. Benita, S. "MicroencapsulationMethods and Industrial Applications", 2nd Edition, USA: CRC Press, (2006).
4. Dobson, J. Magnetic nanoparticles for drug delivery. willy (11 MAY 2006)
5. E.A. Bender, M.D. Adorne, L.M. Colomé, D.S. Abdalla, S.S. Guterres, A.R.Pohlmann, Hemocompatibility of poly(e-caprolactone) lipid-core nanocapsules stabilized with polysorbate 80-lecithin and uncoated or coated with chitosan, Int. J. Pharm. 426 (2012) 271–279.
6. G.A. Koning, A.M.M. Eggermont, L.H. Lindner, T.L.M. ten Hagen, Hyperthermia and thermosensitive liposomes for improved delivery of chemotherapeutic drugs to solid tumors, Pharm. Res. 27 (2010) 1750–1754
7. G. Glöckl, R. Hergt, M. Zeisberger, S. Dutz, S. Nagel, W. Weitschies, The effect of field parameters, nanoparticles properties and immobilization on the specific heating power in magnetic particle hyperthermia, J. Phys. Cond. Matter 18 (2006) S2935–S2950.
8. Hu, C.M. J., Aryal, S., Zhang, L. "Nanoparticle-assisted Combination Therapiesfor Effective Cancer Treatment",Therapeutic Delivery, Vol.1, pp. 323–334, (2010).
9. Jiang Z., Chen B., Xia G., Wu Q., Zhang Y., Hong T., Zhang W., Cheng J., Gao F., Liu L., Li X. and Wang X.: The reversal effect of magnetic Fe3O4 nanoparticles loaded with cisplatin on SKOV3/DDP ovarian carcinoma cells. International Journal of Nanomedicine.(2009) 4:107-114
10. Kim, J. E., Shin, J. Y. & Cho, M. H. Magnetic nanoparticles: an update of application for drug delivery and possible toxic effects.Archives of Toxicology 86, 685-700, (2012).
11. K. Tanaka, A. Ito, T. Kobayashi, T. Kawamura, S. Shimada, K. Matsumoto, T. Saida, H. Honda, Heat immunotherapy using magnetic nanoparticles and dendritic cells for T-lymphoma, J. Biosci. Bioeng. 100 (2005) 112–115.
12. Liu Y., Chen Z., Wang J.: Systematic evaluation of biocompatibility of magnetic Fe3O4 nanoparticles with six different mammalian cell lines. J Nanopart Res. 2010 Springer 1-14
13. M. Yoshida, M. Sato, Y. Yamamoto, T. Maehara, T. Naohara, H. Aono, H.Sugishita, K. Sato, Y. Watanabe, Tumor local chemohyperthermia using docetaxel-embedded magnetoliposomes: interaction of chemotherapy and hyperthermia, J. Gastroenterol. Hepatol. 27 (2012) 406–411.
14. Mozafari MR & Mortazavi SM. (Eds. Nanoliposomes: From Fundamentals to Recent Developments. Trafford Pub.Ltd,Oxford,UK. 2005
15. R. Massart, Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media, IEEE Trans. Magn. 17 (1981) 1247–1248
16. Z.S. Al-Ahmady, W.T. Al-Jamal, J.V. Bossche, T.T. Bui, A.F. Drake, A.J. Mason, K.Kostarelos, Lipid-peptide vesicle nanoscale hybrids for triggered drug release by mild hyperthermia in vitro and in vivo, ACS Nano 6 (2012) 9335–9346

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.11.0]