مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره هفتم، شماره بیست و پنجم - زمستان ۱۳۹۵

Research Article
مقاله تحقیقی

داروررسانی نانولیپوزومه پگیله شده سیس پلاتین به رده سلولی سرطان تخمدان A2780CPدرمطالعه برون تنی

معصومه شیرزاد[۱]، سعید جامه بزرگی[۲]، حمیدرضا آقابزرگ[۳]، عظیم اکبرزاده[۴،*]

۱- گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی اراک، ایران

۲ - دانشگاه آزاد اسلامی همدان، ایران

۳- پژوهشکده کاتالیست و نانوفناوری، پژوهشگاه صنعت نفت، تهران، ایران

۴- بخش پایلوت بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه : نانوداروررسانی و استفاده از نانو حامل هایی مانند نانو لیپوزوم پگیله شده یکی از روش های موثر در درمان سرطان شناخته شده است. در این مطالعه فرمولاسیون نانو ذرات متفاوتی از داروی سیس پلاتین تهیه شد و کارایی فرمولاسیون های تولید شده در حالت برون تنی بررسی شد.

مواد و روش ها : از روش تبخیر فاز معکوس برای سنتز نانو لیپوزوم پگیله سیس پلاتین استفاده شد. اثر سمیت سلولی نانو لیپوزوم پگیله سیس پلاتین با روش MTT بر روی رده سلولی سرطان تخمدان A2780CP بررسی شد. میزان بارگذاری سیس پلاتین با طیف سنجی پلاسمای جفت شده القایی اندازه گیری شد.

یافته ها: برای فرمولاسیون های متفاوت نانو داروی تهیه شده، میانگین اندازه نانوذرات و پتانسیل زتای نانودارو به ترتیب در گستره ۲/nm۲ ± ۱۰۰ و ۱/۵ mV ± ۱۸/۱- حاصل شد. مقادیر IC_{50} برای داروی استاندارد و نانو دارو به ترتیب ۳/۱ µg/mL ± ۷۶/۶ و µg/ mL ۳/ ۲± ۴۶/۶ بر روی رده سلولی سرطان تخمدان A2780CP به دست آمد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که نانو ذرات لیپوزوم پگیله شده، به عنوان نانو حاملی مناسب برای دارو رسانی سیس پلاتین است. هم چنین مشخص شد که میزان تأثیر دارو در فرمولاسیون های نانو دارو نسبت به داروی استاندارد بیش تر است.

کلمات کلیدی: سیس پلاتین، لیپوزوم، نانوداروررسانی، نانو لیپوزوم پگیله شده

مقدمه

تکنولوژی نوین نانو داروررسانی شامل نانوساختارهایی است که مولکول های دارو را حمل می کنند. لیپوزوم ها وزیکول های دولایه ای لیپیدی هستند که از سال ۱۹۷۰ به عنوان نانو حامل های دارویی مورد استفاده قرار گرفته اند. سیستم های نانو حامل بر پایه سورفکتانت[۱]، لیپید و پلیمر یا ترکیبی از آن ها تقسیم بندی می شود. نمونه هایی از سیستم های نانو حامل شامل میکروسفرها[۲]، نانوسفرها[۳]، نانولیپوزوم ها، آرکئوزوم ها [۴] و نیوزوم ها [۵]هستند. روش های متفاوتی برای تهیه سیستم های نانو حامل وجود دارد که از حلال های آلی یا استرس های مکانیکی مانند سونیکه کردن [۶]استفاده می شود. برخی از روش های تهیه سیستم های نانو حامل شامل تبخیر فاز معکوس[۷]، تکنیک تزریق اتر[۸]، و سونیکه کردن برای تهیه لیپوزوم ها استفاده می شود (۳،۱،۵). لیپوزوم ها با پدیده اپسونیزاسیون[۹] شناسایی شده و به پروتئین های موجود در خون متصل می شوند و در نتیجه توسط ماکروفاژهای

نویسنده مسئول:
بخش پایلوت بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران
پست الکترونیکی: azimakbarzadeh21@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۸/۵
تاریخ پذیرش:۱۳۹۴/۱۲/۳

1-Surfactant

2- Microspheres
3- Nanospheres
4- Archaeosomes
5-Niosomes
6- Sonication
7- Reverse-phase evaporation
8- Ether-injection technique
9- Opsonization

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-24]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.6.0]

موجود در کبد و طحال از جریان خون حذف می شوند. بنابراین لیپوزوم ها نیمه عمر کوتاهی در جریان خون دارند که با پوشیده شدن سطح لیپوزوم ها با پلیمرهای آب دوست مانند پلی اتیلن گلیکول (PEG) مدت زمان گردش لیپوزوم ها در خون افزایش می یابد. پگیلاسیون زمان گردش لیپوزوم ها در خون را از یک ساعت به یک یا دو روز افزایش می دهد. لیپوزوم های پگیله شده از شناسایی نانوذرات توسط ماکروفاژها محافظت شده و به عنوان نانوحامل های دارویی برای درمان سرطان استفاده می شوند (۶، ۷). PEG پلیمری غیر سمی و محلول در آب است که توسط FDA تایید شده است. PEG به آسانی در آب و حلال های آلی مانند تولوئن، دی کلرو متان ، استون و الکل حل می شود اما در هیدروکربن های آلیفاتیک[10] مانند هگزان ، سیکلوهگزان و دی اتیل اتر حل نمی شود. بر خلاف این که پلی اتیلن گلیکول ساده به نظر می رسد در شاخه های بیوتکنولوژی و بیوپزشکی بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۱۳). پلی اتیلن گلیکول پروپیونالدهید یکی از مهم ترین مشتق های پلیمری مورد استفاده در صنایع داروسازی است که به طور معمول با واکنش ویلیامسون از ۳- کلرو پروپیونالدهید دی اتیل استال با آلکوکسید PEG سنتز شده است (۲۳) و برای حفاظت گروه آلدهیدی آب کافت می شود (۹). لیپوزوم ها وزیکولی هایی فسفولیپیدی هستند که از یک دم آب گریز و یک سر آب دوست تشکیل شده اند و می توانند داروهای محلول در آب را در فضای داخلی لیپوزوم و داروهای محلول در چربی را در غشاء آب گریز لیپوزوم ها کپسوله کنند. سیس پلاتین یکی از داروهای متداول برای درمان انواع سرطان ها مانند سرطان ریه، تخمدان ، بیضه، مری، روده و سرطان سر و گردن است. سیس پلاتین یک ترکیب معدنی با ساختار مسطح مربعی است که با DNA واکنش می دهد و ضایعات DNA را ترمیم کرده و موجب بقای سلولی می شود یا این که به طور برگشت ناپذیر مرگ سلولی[11] را القا می کند.به هر حال درمان با سیس پلاتین همراه با عوارض جانبی شامل سمیت کلیوی، سمیت دستگاه گوارش، سمیت شنوایی و ضعف عمومی است که به نظر می رسد اتصال سیس پلاتین به پروتئین ها و آنزیم ها علت اصلی این عوارض باشد (۳). استفاده از نانو لیپوزوم پگیله سیس پلاتین می تواند یکی از تکنولوژی های نوین در دارورسانی با هدف کاهش عوارض جانبی و افزایش مدت زمان گردش نانودارو در خون است. در این پژوهش، نانولیپوزوم پگیله شده سیس پلاتین با متوکسی پلی اتیلن گلیکول پروپیونالدهید ۲۰کیلو دالتون سنتز شده تا کارایی دارو افزایش یابد (۲۲). اثری سمیت سلولی[12] این نانو دارو با داروی استاندارد مقایسه شد و پایداری و رهایش نانودارو مورد ارزیابی قرارگرفت (۵).

10- Aliphatic
11- Apoptosis

مواد و روش ها

سیس پلاتین، ایزوپروپانول، سدیم فسفات، کلسترول، فسفاتیدیل کولین، مشتق تترازولیوم بروماید[13]، متوکسی پلی اتیلن گلیکول پروپیونالدهید و کلروفرم از شرکت Sigma و محیط کشت RPMI ۱۶۴۰ از شرکت Invitrogen خریداری شد. رده سلولی سرطان تخمدان A۲۷۸۰CP از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه شد.

تهیه نانوداروی لیپوزوم پگیله سیس پلاتین

برای تهیه لیپوزوم از روش تبخیر فاز معکوس استفاده می شود به این ترتیب که ۵۰ mg فسفاتیدیل کولین، ۱۰ mg کلسترول و ۸۰ mg متوکسی پلی اتیلن گلیکول پروپیونالدهید در حلال کلروفرم حل شده و محلول به دست آمده در دمای ۴۵ °C و ۹۰ rpm تبخیر در خلاء(Heidolph, Schwabach, Germany) انجام شد و ترکیب ژله ای به دست آمده در بافر سدیم فسفات حل شد و به مدت یک ساعت بر روی همزن مغناطیسی (IKA-Werke, Germany)به هم زده شد. سپس یک میلی لیتر از داروی سیس پلاتین با غلظت ۱۰۰۰ µg/mL به ۵ میلی لیتر از این سوسپانسیون افزوده شد و به مدت یک ساعت به هم زده شده و سپس سونیکه (Bandelin Sonorex Digitec) شد.

تعیین بارگذاری داروی سیس پلاتین

برای بررسی مقدار داروی بارگذاری شده، سوسپانسیون لیپوزوم پگیله شده حاوی داروی سیس پلاتین با سرعت rpm ۴۵۰۰۰ به مدت ۶۰ دقیقه در دمای°C ۱۰ اولتراسانتریفوژ شد (ultracentrifuge, Beckman Coulter) سوپرناتانت حاصل جدا شده و یک میلی لیتر از سوپرناتانت در ۵ میلی لیتر تیزاب سلطانی[14] حل شد و تا حجم ۱۰ میلی لیتر رقیق شد. به منظور آنالیز کمی[15]، مقدار پلاتین در سوپرناتانت و در سوسپانسیون نانو دارو قبل از اولتراسانتریفوژ با دستگاه پلاسمای جفت شده القایی[16] (ICP-OES) (Spectra۲۲۰, Varian) اندازه گیری شد. پس از آن با استفاده از فرمول زیر، میزان بارگذاری دارو محاسبه شد (۱).

$$EP = \frac{[Pt]liposome - [Pt]supernatant}{[Pt]liposome} \times 100$$

که در این فرمول EP میزان بارگذاری داروی سیس پلاتین از تعیین

12- Cytotoxicity effects
13- (3- [4, 5-dimethyl-2-thiazolyl] -2, 5-diphenyl tetrazolium bromide)
14- Aqua rejia
15- Quantitative analysis
16- Inductively coupled plasma

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-24]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.6.0]

مقدار پلاتین در سوسپانسیون لیپوزوم پگیله شده سیس پلاتین قبل از اولتراسانتریفوژ و مقدار پلاتین در سوپرناتانت به دست می آید.

میانگین اندازه، توزیع اندازه و پتانسیل زتای نانو دارو

به منظور توصیف نانوذرات از نظر اندازه، توزیع اندازه و پتانسیل زتا از دستگاه DLS (Malvern instrument, UK) استفاده شد.

بررسی سمیت سلولی فرمولاسیون نانو داروی سیس پلاتین

به منظور بررسی اثری سمیت سلولی نانو داروی لیپوزوم پگیله شده سیس پلاتین و داروی استاندارد سیس پلاتین، از رده سلولی سرطان تخمدان A2780CP و آزمون MTT استفاده شد (۸). نخست سلول ها در محیط کشت RPMI 1640 کشت داده شد و ۱۰۰ میکرولیتر از آن که حاوی 10^4 سلول بود در چاهک های پلیت ۹۶ خانه ریخته شد و در دمای ۳۷ °C و گاز کربن دی اکسید ٪ ۵ انکوبه شد. پس از ۲۴ ساعت محلول روئی را جدا کرده و با غلظت های متفاوتی از فرمولاسیون نانو داروی لیپوزوم پگیله شده سیس پلاتین (۱۰۰ µg/mL، ۵۰، ۲۵، ۱۲/۵، ۶/۲۵) به مدت ۴۸ ساعت انکوبه شد. سپس محلول روئی را بیرون ریخته و ۱۰۰ میکرولیتر محلول MTT با غلظت ۰/۵ µg/mL به آن افزوده شده و پس از ۲ ساعت انکوبه شدن در دمای ۳۷ °C بلورهای فورمازان ارغوانی رنگ تشکیل شد که با افزایش ۱۰۰ میکرولیتر ایزوپروپانول، بلورهای فورمازان حل شد. جذب در طول موج ۵۷۰ nm با دستگاه الایزا ریدر (Thermo) اندازه گیری شد و IC_{50} با استفاده از نرم افزار Pharm-PCS محاسبه شد (۲).

میزان رهایش نانو داروی سیس پلاتین

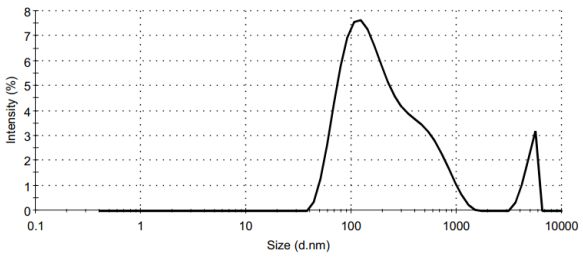
برای بررسی رهایش از فرمولاسیون نانو لیپوزوم پگیله شده سیس پلاتین با غلظت ۱ µg/mL استفاده شد که در کیسه دیالیز (cut off 12000) ریخته و در بافر فسفات سالین (PBS, PH : 7/4) به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ °C بر روی همزن مغناطیسی قرار داده شد (۲۰ ، ۱۰، ۴) سپس در فواصل زمانی مشخص ۱۰۰۰ میکرولیتر از محلول را برداشته و با همان حجم از بافر جایگزین شد. سپس مقدار داروی آزاد شده در بافر PBS به روش اسپکتروفوتومتری در طول موج ۲۱۰ nm اندازه گیری و درصد رهایش دارو با استفاده از منحنی استاندارد حاصل شد .

نتایج

اندازه، توزیع اندازه و پتانسیل زتای فرمولاسیون نانودارو

نانوذره لیپوزوم پگیله شده حاوی دارو با موفقیت سنتز شد و توزیع اندازه نانو دارو اندازه گیری شد (شکل-۱). اندازه ذرات نانو داروی لیپوزوم پگیله شده توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی[17] (SEM) بررسی شده است.

17- Scanning electron microscopy



شکل۱- توزیع اندازه ذرات نانو لیپوزوم سیس پلاتین

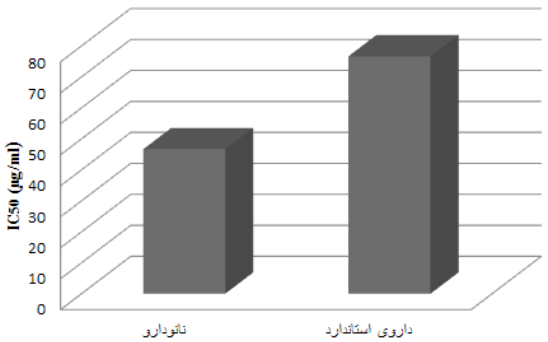
به طوری که نتایج نشان داده است، میانگین اندازه نانو ذرات و ضریب پلی دیسپرسیتی[18] (PDI) برای فرمولاسیون های متفاوت نانو دارو به ترتیب در محدوده۲/۲. nm ± ۱۰۰ و ۰/۱ ± ۰/۴ حاصل شد. هم چنین پتانسیل زتای نانو دارو در گستره mV ۱/۵± ۱۸/۱- به دست آمد. بر اساس نتایج به دست آمده ، میزان توزیع اندازه، پتانسیل زتا و میانگین اندازه نانودارو در همه فرمولاسیون ها مناسب برآورد شد.

بازده بارگذاری نانو دارو

درصد بارگذاری با توجه به نتایج حاصل از آنالیز کمی پلاتین در نانو دارو محاسبه و میزان داروی بارگذاری شده ۱/۵ ± ۹۸ درصد محاسبه شد.

میزان سمیت سلولی فرمولاسیون نانو دارو

با استفاده از آزمون MTT میزان سمیت سلولی نانو داروی لیپوزوم پگیله شده سیس پلاتین با فرمولاسیون های مختلف بررسی شد و مقادیر IC_{50} برای داروی استاندارد و نانو دارو به ترتیب µg/mL ۳/۱± ۷۶/۶۳ و µg/mL ۲/۳± ۴۶/۶۲ بر روی رده سلولی سرطان تخمدان A۲۷۸۰CP به دست آمد. نتایج نشان داده است که تأثیر دارو در فرمولاسیون های نانو دارو نسبت به داروی استاندارد بیش تر است (شکل-۲).



شکل۲- مقایسه مقادیر IC_{50} بین فرمولاسیون نانوداروی لیپوزوم پگیله شده و داروی استاندارد

بررسی رهایش نانو داروی سیس پلاتین

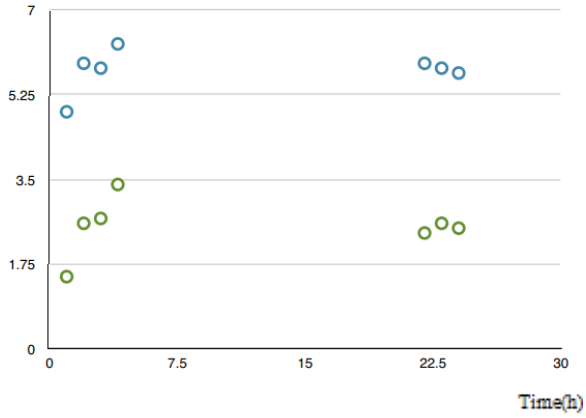
با استفاده از منحنی استاندارد[19] داروی سیس پلاتین مقدار داروی

18- Polydispersity index
19- Standard curve

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-24]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.6.0]

آزاد شده از فرمولاسیون نانو لیپوزوم پگیله شده سیس پلاتین در بافر PBS در گستره زمانی ۱ ، ۲، ۳، ۴، ۲۲، ۲۳ و ۲۴ ساعت، به دست آمد و مقدار رهایش داروی نانو لیپوزوم پگیله شده سیس پلاتین۱ ± ۲/۵ درصد تعیین شد (شکل ۳).



شکل۳- برزسی رهایش نانو داروی لیپوزوم پگیله شده سیس پلاتین(سبز) و داروی استاندارد سیس پلاتین(آبی)

بحث

سیس پلاتین یک کمپلکس معدنی با ساختار مسطح مربعی است که با DNA واکنش داده و به عنوان داروی ضد سرطانی در درمان انواع سرطان ها مانند سرطان تخمدان، ریه، پروستات واستخوان استفاده می شود (۱۹ ، ۹). بررسی تأثیر سیس پلاتین در القای مزگ سلولی در رده های سلولی سرطانی گوناگون مورد بررسی قرارگرفته است. در این پژوهش، بررسی اثری ضد سرطانی داروی سیس پلاتین لیپوزوم پگیله شده انجام شد که با تهیه فرمولاسیون های مختلف نانو داروی سیس پلاتین و بررسی تأثیر آن ها بر روی رده سلولی سرطانی تخمدان در مدت زمان ۴۸ ساعت با استفاده از روش MTT انجام شد. نتایج MTT نشان داد که میزان تأثیر دارو در فرمولاسیون های نانو دارو نسبت به داروی استاندارد بیش تر است به طوری که مقادیر $IC_{۵۰}$ برای داروی استاندارد و نانو دارو به ترتیب ۳/۱ µg/mL ± ۷۶/۳۶ و ۲/۳ µg/mL ± ۴۶/۶۲ بر روی سلول های سرطانی تخمدان A۲۷۸۰CP به دست آمد. هم چنین مشاهده شد که با کاهش مقدار $IC_{۵۰}$، فرمولاسیون نانو دارو تأثیر بیش تری را نسبت به داروی استاندارد نشان داده است و کشندگی نانودارو نسبت به داروی استاندارد افزایش می یابد به طوری که کشندگی نانودارو نسبت به داروی استاندارد بر روی سلول های سرطان تخمدان A۲۷۸۰CP به میزان ۱/۶ برابر افزایش نشان داد. تأثیر افزایش کشندگی نانو داروها نسبت به داروی استاندارد و کاهش مقادیر $IC_{۵۰}$ فرمولاسیون نانو دارو های گوناگون نسبت به داروهای استاندارد بر روی رده های سلولی سرطان پوست و سرطان سینه بررسی شده است و نتایج مشابهی را در توافق با دانشمندان دیگر نشان داده است (۶،۱۷). بررسی ها نشان داده است که ذرات کوچک تر از ۴۰۰ نانومتر می توانند از سیستم اندوتلیال رگ خارج شوند و در جایگاه تومور تجمع یابند (۵). اندازه میانگین نانوذرات سنتز شده در این پژوهش، بر اساس نتایج DLS در حدود ۱۰۰ نانومتر است و شکل هندسی نانوذرات سنتز شده کروی است. نتایج بررسی ویژگی های فیزیکی و شیمیایی نانوذرات سنتز شده در این پژوهش، نشان داد که اندازه نانوذرات بارگذاری شده با داروی سیس پلاتین از اندازه نانوذرات بدون دارو، بیش تر است. هم چنین پتانسیل زتای نانوذرات بارگذاری شده با داروی سیس پلاتین از پتانسیل زتای نانوذرات بدون دارو، مثبت تر است. این امکان مطرح می شود که نانوذرات با بار مثبت سبب بهبود پایداری در حضور یون های بیولوژیک شوند و برهم کنش با غشاء زیستی را که بار منفی دارند بهبود می بخشند (۵). میانگین اندازه نانوذرات سنتز شده در این پژوهش که در حدود ۱۰۰ نانومتر به دست آمد کمتر از میانگین اندازه نانوذراتی است که توسط Krieger و همکارانش با اندازه ذرات ۱۱۰ نانومتر تهیه شد (۱۱). یکی از عوامل موثر در اندازه نانوذرات، روش مورد استفاده برای تهیه نانوذرات است که در این پژوهش از روش تبخیر فاز معکوس استفاده شد. برخی از روش های تهیه سیستم های نانو حامل شامل تبخیر فاز معکوس، تکنیک تزریق اتر و روش فیلم است که برای تهیه لیپوزوم ها استفاده می شود (۱۸ ، ۱۲). در روش تزریق اتر، لیپید در اتانول حل شده و سپس به محلول بافری که حاوی دارو است تزریق می شود. در روش تبخیر فاز معکوس، محلول لیپیدی و یک حلال آلی به یک محلول بافری افزوده شده تا یک امولسیون یکنواخت تشکیل شود. سپس این امولسیون تحت خلاء تبخیر شده و لیپوزوم تشکیل می شود (۲۰ ، ۱۶). ترکیب لیپیدی مورد استفاده در این پژوهش (Pc/ Chol/ mPE-ALD) با نسبت مولی ۵ : ۳۰ : ۶۵ که برای تهیه لیپوزوم از روش تبخیر فاز معکوس استفاده شد و مقدار بارگذاری دارو در نانو لیپوزوم پگیله ۱/۵ ± ۹۸ درصد محاسبه شد در حالی که ترکیب لیپیدی مورد استفاده در پژوهش Krieger و همکارانش (Pc/ Chol/ mPEG-PE) و با نسبت مولی ۵ : ۳۰ : ۶۵ و از روش فیلم استفاده شد (۲۱ ، ۱۱). ویژگی های فیزیکی و شیمیایی نانوذرات به شرایط آزمایشگاهی تهیه نانوذرات، مانند غلظت، دما و مدت زمان سونیکه شدن بستگی دارد به طوری که با تغییر این شرایط، توزیع اندازه نانوذرات تغییر می کند. هم چنین انتخاب نوع حلال در تهیه لیپوزوم ها مهم است به طوری که در این پژوهش، اتانول و کلروفرم به عنوان

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-24]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.6.0]

حلال مورد آزمایش قرار گرفتند و نتایج نشان داد که کلروفرم حلال مناسب تری است به دلیل این که زمان واکنش تهیه لیپوزوم را کاهش داده و نانوذراتی با اندازه کوچک تر به دست آمد. پژوهش های متعددی به بارگذاری داروهای ضد سرطانی بر روی نانو لیپوزوم ها و بررسی کارآمدی آن ها در مقایسه با داروی آزاد بر روی رده های سلولی گوناگون انجام شده است. در مطالعه ای، اثر داروی سیس پلاتین بارگذاری شده بر روی لیپوزوم ها بر روی رده سلولی سرطان تخمدان بررسی شده است و با توجه به مقادیر IC_{50} به دست آمده، اثربخشی فرمولاسیون نانو دارو نسبت به داروی آزاد افزایش نشان داد (۲۰). در مطالعه ای، گزارش شده است که سیس پلاتین بارگذاری شده درون لیپوزوم، اثر سمیت بیش تری را نسبت به سیس پلاتین استاندارد بر روی سلول های سرطانی پوست نشان داد. هم چنین درصد بارگذاری دارو با در نظر گرفتن وجود PEG در فرمولاسیون نانودارو تا ٪ ۷۰ افزایش یافته است (۹). بررسی رهایش داروی سیس پلاتین با روش اسپکتروفوتومتری انجام شد و نتایج نشان داد که رهایش داروی نانو لیپوزوم سیس پلاتین نسبت به داروی سیس پلاتین استاندارد کندتر انجام شد (۱۵ ، ۱۴). نانولیپوزوم پگیله داروهای ضد سرطانی به عنوان نانو حامل های داروسانی، راه کاری مناسب برای غلبه بر محدودیت های شیمی درمانی سلول های سرطانی مطرح شده است (۳). این یافته ها اهمیت لیپوزوم ها را در نانوداورسانی مطرح می کند (۸). نارسائی سیستم های داورسانی، زیست دسترس پذیری[۲۰] کم دارو، پایداری پایین در محیط درون تنی و انحلال پذیری ناچیز دارو است. افزون بر این، پایین بودن کارایی درمان و عوارض جانبی از موانع دیگر در ارتباط با این سیستم های داورسانی است (۳).

نتیجه گیری

امروزه سیستم های داورسانی به ویژه لیپوزوم ها، به عنوان زمینه پژوهشی نوین در نانوتکنولوژی مطرح شده است. در این پژوهش، نانولیپوزوم پگیله شده سیس پلاتین با روش تبخیر فاز معکوس با موفقیت تهیه شد. تأثیر نانوداروی تهیه شده بر روی رده سلولی سرطان تخمدان با روش MTT بررسی شد و نتایج نشان داد که میزان تأثیر دارو در فرمولاسیون های نانو دارو نسبت به داروی استاندارد بیش تر است. پیشنهاد می شود که مطالعه ها درون تنی برای فرمولاسیون های نانو لیپوزوم ها انجام شوند.

سپاسگزاری

این مقاله به عنوان بخشی از پایان نامه دکتری در بخش پایلوت بیوتکنولوژی انستیتو پاستور ایران انجام شده است که از تمام کارشناسان بخش پایلوت بیوتکنولوژی که در انجام این پروژه تحقیقاتی همکاری کردند تشکر می شود.

20-Bioavailability

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-24]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.6.0]

منابع

1. Carvalho Júnior A, Vieira F, De Melo V, Lopes M, Silveira J, Ramaldes G, Garnier-Suillerot A, Pereira-Maia E, De Oliveira M, Preparation and cytotoxicity of cisplatin-containing liposomes. Braz. J. Med. Biol. Res. 2007; 40: 1149-1157.

2. Chen J, Gu W, Yang L, Chen C, Shao R, Xu K, Xu ZP. Nanotechnology in the management of cervical cancer. Rev Med Virol. 2015; 25: 72-83.

3. Cheng TL, Chuang KH, Chen BM, Roffler SR. Analytical measurement of PEGylated molecules. Bioconjug Chem. 2012; 23**:** 881-899.

4. Dou YN, Zheng J, Foltz WD, Weersink R, Chaudary N, Jaffray DA, Allen C. Heat-activated thermosensitive liposomal cisplatin (HTLC) results in effective growth delay of cervical carcinoma in mice. J. Control. Release. 2014; 178**:** 69-78.

5. Dua J, Rana A, Bhandari A. Liposome: methods of preparation and applications. Int J Pharm Stud Res. 2012; 3: 14-20.

6. Eskolaky EB, Ardjmand M, Akbarzadeh A. Evaluation of anti-cancer properties of pegylated ethosomal paclitaxel on human melanoma cell line SK-MEL-3. Trop J Pharm Res. 2015; 14: 1421-1425.

7. Gharib A, Faezizadeh Z, Godarzee M. Preparation and characterization of nanoliposomal beta-cryptoxanthin and its effect on proliferation and apoptosis in human leukemia cell line K562. Trop J Pharm Res. 2015; 14 : 187-194.

8. Hoseineh SS, Akbarzadeh A, Attar H. Effect of cytotoxicity of pegylated liposomal recombinant human erythropoietin-alfa on neuroblastoma cell line SH-SY5Y. Trop J Pharm Res. 2015; 14: 977-981.

9. Hwang TL, Lee WR, Hua SC, Fang JY. Cisplatin encapsulated in phosphatidylethanolamine liposomes enhances the in vitro cytotoxicity and in vivo intratumor drug accumulation against melanomas. J. Dermatol Sci. 2007; 46: 11-20.

10. Kohli A, Kivimäe S, Tiffany M, Szoka F. Improving the distribution of Doxil® in the tumor matrix by depletion of tumor hyaluronan. J Control Release. 2014; 191: 105-114.

11. Krieger M.L, Eckstein N, Schneider V, Koch M, Royer HD, Jaehde U, Bendas G. Overcoming cisplatin resistance of ovarian cancer cells by targeted liposomes in vitro. Int. J. Pharm. 2010; 389: 10-17.

12. Laouini A, Jaafar-Maalej C, Limayem-Blouza I, Sfar S, Charcosset C, Fessi H. Preparation, characterization and applications of liposomes: state of the art. J. Colloid. Sci. Biotech. 2012; 1: 147-168.

13 Madni A, Sarfraz M, Rehman M, Ahmad M, Akhtar N, Ahmad S, Tahir N, Ijaz S, Kassas R, Lobenberg R. Liposomal drug delivery: a versatile platform for challenging clinical applications. J. Pharm. Pharm. Sci. 2014; 17**:** 401-426.

14. Nguyen TT, Østergaard J, Stürup S, Gammelgaard B. Determination of platinum drug release and liposome stability in human plasma by CE-ICP-MS. Int. J. Pharm. 2013; 449: 95-102.

15. Panwar P, Pandey B, Lakhera P, Singh K. Preparation, characterization, and in vitro release study of albendazole-encapsulated nanosize liposomes. Int. J. Nanomedicine. 2010; 5: 101.

16. Popovska O. An overview: methods for preparation and characterization of liposomes as drug delivery systems. Int J Pharm Phytopharmacol Res. 2014; 3.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-24]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.6.0]

17. Shahbazian S, Akbarzadeh A, Torabi S, Omidi M. Anti-cancer activity of pegylated liposomal trans-anethole on breast cancer cell lines MCF-7 and T47D. Biotechnol lett**.** 2015: 1-5

18. Stepniewski M, Pasenkiewicz-Gierula M, Róg T, Danne R, Orlowski A, Karttunen M, Urtti A, Yliperttula M, Vuorimaa E, Bunker A. Study of PEGylated lipid layers as a model for PEGylated liposome surfaces: molecular dynamics simulation and Langmuir monolayer studies. Langmuir. 2011; 27: 7788-7798.

19. Stölting DP, Koch M, Wiese M, Royer HD, Bendas G. Liposomal cisplatin can overcome chemotherapy resistance of A2780 ovarian cancer cells by inducing the extrinsic apoptotic pathway. Int. J. Clin. Pharm. Ther. 2014; 52: 78-81.

20. Wang Y, Zhou J, Qiu L, Wang X, Chen L, Liu T, Di W. Cisplatin–alginate conjugate liposomes for targeted delivery to EGFR-positive ovarian cancer cells. Biomaterials. 2014; 35**:** 4297-4309.

21. Zalba S, Navarro I, Troconiz I, Ilarduya C, Garrido M. Application of different methods to formulate PEG-liposomes of oxaliplatin: Evaluation in vitro and in vivo. Eur J Pharm Biopharm. 2012; 81: 273-280.

22. Zhang H, Wilson J, Zhang J, LUO Y. Characterization of potential degradation products in a PEGylating reagent 20kDa monomethoxy polyethylene glycol propionaldehyde by RP-HPLC, AP-CI-MS and NMR. J. Pharm. Biomed Anal. 2014; 89**:** 221-226.

23. Zhao YJ, Zhai YQ, Ma GH, Su ZG. Kinetic analysis and improvement of the Williamson reaction for the synthesis of polyethylene glycol propionaldehyde. J. Appl. Polym. Sci. 2009; 111: 1638-1643.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-24]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.6.0]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.6.0]
[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-24]