مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و ششم، شماره دهم، دی ۱۳۹۷
تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۳/۲۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۸/۲۶

سنتز و بهینه‌سازی حامل های نیوزومی حاوی داروی دوکسوروبیسین به منظور دستیابی به فرمولاسیون نهایی با پتانسیل بالا در دما و اسیدیته سلول‌های سرطانی

هاشم شاهی مالمیر[۱]، سید مهدی کلانتر[۲]، الهام ساسانی[۳]، مرتضی اسگری[۴]،
محمد مجدی زاده[۵]، بی بی فاطمه حقیرالسادات*[۶]

مقاله پژوهشی

مقدمه: دوکسوروبیسین، از متداول ترین داروهای مورد استفاده در شیمی‌درمانی سرطان با عوارض جانبی بسیار همراه بوده و این حقیقت استفاده از آن را با محدودیت هایی مواجه می سازد. در مطالعه حاضر با تکیه بر دانش نانوحامل های دارویی، فرمولاسیون‌های متعددی از فرم نیوزومه شده این دارو سنتز شده و بهینه‌سازی های سطحی در خصوص فرمولاسیون منتخب نهایی اعمال گردید.

روش بررسی: پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی است. سامانه های نیوزومی با فرمولاسیون‌های متعدد و استفاده از توئین-۶۰ و کلسترول به روش هیدراتاسیون فیلم نازک سنتز شدند. داروی دوکسوروبیسین به طور غیرفعال درون نیوزوم ها بارگذاری شد. سپس بهینه سازی ها بر اساس انتخاب تجربی دو فرمول از ۶ فرمول ساخته شده، و بررسی اثر افزودن توئین۲۰، پلیمر DSPE-mPEG (2000) و فسفولیپید کاتیونی DOTAP (به ترتیب) صورت پذیرفت. سپس شاخصه های فیزیکوشیمیایی نانوسامانه از منظر بازده درون‌گیری، پروفایل رهایش دارو در شرایط مشابه سلول‌های سالم و سرطانی، قطر هیدرودینامیک، Poly Dispersity Index، پتانسیل زتا، مورفولوژی و طیف Infrared Spectroscopy (IR) تعیین گردید. به منظور رسم گراف ها و بیان داده ها به ترتیب از نرم افزارهای Origin و Excel استفاده شد.

نتایج: فرمول نیوزوم بهینه شده نهایی نیوزومی دارای قطر ۹۲/۵۹nm، انکپسولاسیون ۰/۴۳ ± ۹۱/۸٪، پتانسیل زتا ۳/۵mV- و شاخص پراکندگی ۰/۱۹۶ می باشد. حداکثر رهایش دارو از نانوسامانه تحت شرایط سلول‌های سالم و سرطانی ($^{\circ}C$ ۳۷، pH=۷/۴ و $^{\circ}C$ ۴۲، pH=۵/۴) بعد از گذشت ۴۸ ساعت، به ترتیب؛ ۶۲/۳٪ و ۷۶/۵٪ بوده است. بررسی های Field Emission Scanning Electron Microscope و IR نشان از مورفولوژی کروی و عدم وجود برهم کنش شیمیایی میان نانوسامانه و دارو بوده است.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نیمه هدفمند بودن این حامل دارویی را اثبات می کند. هم چنین نشان می هد، نیوزوم بدون ایجاد تغییر در ماهیت شیمیایی دارو و با تخصصی نمودن دارورسانی، اثربخشی و کیفیت‌زندگی بیمار را افزایش و عوارض جانبی را کاهش می دهد.

واژه‌های کلیدی: حامل‌های دارویی، نیوزوم، دوکسوروبیسین، ضد سرطان، رهایش دارو

ارجاع: شاهی مالمیر هاشم، کلانتر سید مهدی، ساسانی الهام اسگری، مرتضی، مجدی زاده محمد، حقیرالسادات بی بی فاطمه. **سنتز و بهینه سازی حامل های نیوزومی حاوی داروی دوکسوروبیسین به منظور دستیابی به فرمولاسیون نهایی با پتانسیل بالا در دما و اسیدیته سلول‌های سرطانی**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۷؛ ۲۶ (۱۰): ۹۴-۸۷۹.

۱- کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی، گروه زیست شناسی، موسسه آموزش عالی نوردانش، میمه، اصفهان، ایران.
۲- استاد، مرکز پژوهشی بیوتکنولوژی، پردیس بین الملل، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، ایران
۳- کارشناسی ارشد بیوشیمی، گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور مرکز تفت، یزد، ایران.
۴- دانشیار، گروه زیست شناسی، موسسه آموزش عالی نور دانش، میمه، اصفهان، ایران.
۵- کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی- بیوفیزیک، شرکت ریز زیست فناوران فردانگر، مرکز زیست فناوری، پارک علم و فناوری، یزد، ایران.
۶- دکتری نانوبیوتکنولوژی، گروه علوم و فنون نوین، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۲۵۰۷۱۵۸، پست الکترونیکی: Fhaghirosadat@gmail.com، کد پستی: ۳۳۱۹۱۱۸۶۵۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]

مقدمه

سرطان گروهی از بیماری ها را شامل می شود که مشخصه آنها، رشد سلولی تنظیم نشده و تهاجم و انتشار سلول ها از جایگاه اصلی یا مکان اولیه به نقاط دیگر بدن می باشد (۱). این بیماری یکی از علل اصلی مرگ و ناتوانی در سرتاسر جهان، هر ساله بیش از ۱۴ میلیون نفر را تحت تأثیر قرار می دهد (۲). اپیدمی جهانی سرطان همراه با افزایش مداوم نرخ رشد و پیری در حال افزایش است. آمار به دست آمده در سال ۲۰۱۶ بیان می کند که بیش از چهار پنجم (۸۶٪) بیماران مبتلا به سرطان در ایالات متحده امریکا، سن بالای ۵۰ سال دارند (۳). عدم وابستگی به پیام‌رسانی فاکتورهای رشد طبیعی، گریز از پیام های مهاری رشد، گریز از آپوپتوز، نامحدود بودن همانند سازی، رگ زایی و متاستاز از ویژگی های بارز سلول‌های سرطانی است. پژوهش ها نشان می‌دهد که عواملی همانند محیط، رژیم غذایی، سیگار کشیدن، طول‌مدت باروری و غیره، می توانند خطر ابتلا به سرطان را افزایش دهند. کاهش وزن زیاد بدون دلیل خاص، تب، درد و خستگی مفرط از جمله علائم عمومی سرطان به شمار می رود و در کنار آن سوء هاضمه، سرفه های آزار دهنده، خونریزی و تغییر در اجابت مزاج، از نشانه های اختصاصی ابتلا به سرطان است (۱).

به منظور درمان سرطان ها، معمولاً از سه روش جراحی، رادیودرمانی و شیمی درمانی استفاده می شود که بهره گیری از درمان های آنتی نئوپلاستی به هنگام شکست روش های درمانی دیگر، شانس بقای بیمار را بهبود بخشیده و کیفیت زندگی او را به واسطه کاهش تعداد سلول‌های سرطانی و علائم آنها، افزایش می دهد (۴). عوامل آلکیله کننده با تخریب DNA سلول‌های سرطانی، مواد آنتی‌متابولیت با ایجاد تداخل در عملکرد یا بیان متابولیت های طبیعی مورد نیاز برای همانند سازی و رونویسی DNA، آلکالوئیدهای گیاهی با ایجاد اختلال در فرآیند میتوز، مواد هورمونی و ضدهورمونی و آنتی‌بیوتیک های ضد توموری از جمله موادی هستند که در روند شیمی‌درمانی سلول‌های سرطانی استفاده مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۰-۵).

داروی دوکسوروبیسین، یک ترکیب چهار حلقه ای متعلق به خانواده آنتی‌بیوتیک های آنتراسایکلین است که از باکتری *Streptomyces peucetius* به دست می آید و در درمان طیف وسیعی از سرطان ها کاربرد دارد (۱۱،۱۲). دوکسوروبیسین با اتصال به اهداف مولکولی خود از جمله توپوایزومراز I و II، طیفی از اثرات سایتوتوکسیک به جای می گذارد که در نهایت با آسیب و تخریب DNA همراه است (۱۲). اگرچه طراحی داروهای شیمی درمانی، با پیشرفت های بسیاری همراه بوده است، اما عواملی مانند، مقاومت دارویی و غیراختصاصی عمل نمودن داروهای مورد استفاده در شیمی‌درمانی از جمله دوکسوروبیسین، این روش درمانی سرطان را با چالشی جدی روبرو نموده است. به عنوان مثال، بر اثر غیراختصاصی عمل نمودن داروهای شیمی‌درمانی، علاوه بر سلول‌های سرطانی، سلول‌های سالم نیز مورد هدف قرار می‌گیرند که در پی آن، ارگان های مختلف بدن دچار سمیت شده و عوارض جانبی از قبیل تهوع، استفراغ، ضعف، خستگی و غیره بروز می‌کند. از این رو پژوهش گران حوزه سرطان همواره به دنبال راه کارهایی در جهت کاهش عوارض جانبی داروهای مورد استفاده در شیمی‌درمانی هستند (۱۳). بنابراین نانوپزشکی به دنبال استفاده از ابزارها و نانوحامل هایی است که در سطح مولکولی با بدن وارد تعامل می شوند، تا از این طریق با انتقال دارو به بافت مورد نظر، کارایی درمان را افزایش و عوارض جانبی را کاهش دهد (۱۴). در این میان از نانو حامل های لیپیدی از جمله نیوزوم می توان به عنوان راه کارهایی نوین جهت دارورسانی به بافت های سرطانی اشاره نمود (۱۵). نیوزوم ها، وزیکول‌های سورفکتانتی غیر یونی هستند که از هیدراتاسیون کلسترول با سورفکتانت های غیریونی در محیط آبی تهیه می‌شوند. حضور کلسترول در ساختار دولایه منجر به شکل گیری نیوزوم هایی با نفوذپذیری کمتر می شود (۱۶). سورفکتانت‌های غیریونی نیز، سایز وزیکول را افزایش داده و به آن شارژ می دهند، این دو مورد باعث افزایش بازده بدام اندازی در نیوزوم ها می‌شود (۱۷). طراحی آسان، زیست تخریب پذیری، زیست سازگار بودن، غیر ایمونوژن بودن،

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]

انعطاف پذیری بالا، آهسته رهش بودن و غیره، بخشی از مزایای نیوزوم ها است که آن را به یکی از مهم‌ترین سیستم های دارورسان مبدل کرده است (۱۸،۱۹). با این وجود، توده ای و فیوز شدن نیوزوم ها در بافت های پوست و نفوذپذیری ناچیز این حامل های دارویی در پوست، آن ها را به حامل هایی نامناسب برای دارورسانی پوستی (ترانسدرمال) تبدیل کرده است (۱۶). پژوهش حاضر با هدف سنتز فرمولاسیون‌های متفاوت از نانوذرات نیوزومی حاوی دوکسوروبیسین برای دستیابی به فرمولاسیونی نهایی انجام گرفته است که در طی آن، فرمولاسیون تهیه شده از جهت کارایی درون‌گیری دارو، اندازه ذرات، رهایش ۳۰ ساعته، برهم کنش میان دارو و نانوسامانه و مورفولوژی ذرات، مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

۱- مواد شیمیایی

دوکسوروبیسین هیدروکلراید به صورت ویال های تزریقی با غلظت ۲ میلی گرم بر میلی لیتر متعلق به شرکت Cell pharm GmbH آلمان، خریداری شد. کلسترول، توئین ۶۰ و ۲۰ و DSPE-PEG2000 متعلق به شرکت Merck آلمان و DOTAP chloride متعلق به شرکت Sigma Aldrich آمریکا بوده که تهیه و خریداری شد.

۲- رسم معادله خط کالیبراسیون دوکسوروبیسین هیدروکلراید

به منظور رسم نمودار کالیبراسیون دارو و به دست‌آوردن معادله خط آن، غلظت های متعدد (W/V) mg/mL ۵-۳۵ از دارو به روش سری استاندارد در ایزوپروپیل و PBS (Phosphate Buffered Saline) ساخته شد. سپس جذب نوری آن ها توسط دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ۴۸۱ nm و تکرارهای ۳ تایی (محدوده تابعیت رابطه جذب و غلظت از قانون Beer-Lambart) اخذ گردیده و در نهایت، نسبت به رسم نمودار، به دست آوردن معادله خط و ضریب رگراسیون اقدام گردید (۲۰).

۳- ساخت نیوزوم حاوی دوکسوروبیسین هیدروکلراید

نیوزوم های حاوی دوکسوروبیسین به روش آب پوشانی لایه نازک و با نسبت های مولی جدول ۱ تهیه گردید، که خلاصه آن بدین شرح است: ابتدا سورفکتانت و کلسترول در حلال کلروفرم و در دمای ۴۵ ^{o}C بر روی روتاری (هایدولف، آلمان) حل شده و تحت شرایط خلأ، فیلم نازک خشک تهیه گردید. سپس عمل هیدراته کردن با افزودن آب مقطر استریل و داوری دوکسوروبیسین طی مدت یک ساعت و در دمای ۵۵ ^{o}C انجام گردید. سپس نانوذرات تهیه شده، با استفاده از سونیکیت حمامی برای مدت ۴۰ دقیقه کاهش سایز داده شد (۲۱).

جدول ۱ : فرمولاسیون‌های اولیه نیوزو حاوی داروی دوکسوروبیسین

No.	Formula Code	Lipid/Drug ratio	Tween-60 (%)	Cholestrol (%)
F1	A	۱۰	۱۰۰	۰
F2	B	۱۰	۹۰	۱۰
F3	C	۱۰	۸۰	۲۰
F4	D	۱۰	۷۰	۳۰
F5	E	۱۰	۶۰	۴۰
F6	F	۱۰	۵۰	۵۰

۴- تعیین درصد بارگذاری دارو در نیوزوم

برای این منظور ابتدا نانو نیوزوم ها را بعد از کاهش سایز وارد کیسه دیالیز نموده و به مدت یک ساعت درون بشری با cc ۴۵۰ از بافر PBS و در دمای ۴ °C قرار داده شد تا دوکسوروبیسین آزاد و انکپسوله نشده حذف گردد. سپس نیوزوم های ساخته شده را با نسبت های حجمی ۱:۱۰، ۱:۲۰، ۱:۵۰، ۱:۱۰۰ و ۱:۲۰۰ با ایزوپروپیل مخلوط کرده تا دیواره لیپیدی اطراف دوکسوروبیسین شکسته شود و دارو آزاد گردد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]

در مرحله بعد میزان جذب دوکسوروبیسین انکپسوله شده با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری در طول موج ماکزیمم دوکسوروبیسین (۴۸۱ nm) محاسبه شد. در پایان با استفاده از نمودار استاندارد دوکسوروبیسین در ایزوپروپیل، و رابطه (۱)، درصد لود دوکسوروبیسین در نیوزوم محاسبه گردید (۲۱).

Entrapment Efficiency (EE %) =Encapsulated Drug Concentration/Primary Drug Concentration×100

رابطه (۱)

۵- تعیین اندازه نانو ذرات و ضریب پراکندگی و پتانسیل زتا

پتانسیل زتای (Zeta-Potential) فرمولاسیون‌های نیوزومی، شاخص پراکندگی (Polydispersity Index) و سایز آن ها، با استفاده از دستگاه زتا سایزر شرکت Malvern Instruments مدل Nano-ZetaSizer ES در دمای اتاق و زاویه ۹۰° اندازه گیری گردید.

۶- بررسی روند رهایش دارو

به منظور شبیه سازی رهایش دارو از حامل در محیط in vivo، از PBS و دمای ۳۷°C استفاده شد، تا به توان شرایط سینک را برقرار ساخت. در ادامه مقدار ۰/۵mL از محلول نیوزومی حاوی داروی دوکسوروبیسین درون کیسه دیالیز قرار گرفت. سپس با قرار دادن کیسه دیالیز درون یک محیط ایزوله (فالکون استریل و بسته) با تنظیمات یاد شده استیرر شد. نمونه برداری از محیط اطراف کیسه دیالیز در زمان های مشخص صورت پذیرفت. در انتها با بهره گیری از معادله کالیبراسیون دوکسوروبیسین در بافر PBS نسبت به محاسبه غلظت های آزاد شده دارو در دما های ۳۷ °C و ۴۲ °C و به ترتیب با pH های ۷/۴ و ۵/۴ در زمان های مختلف و رسم نمودار آن اقدام گردید (۲۰،۲۱).

۷- انتخاب فرمولاسیون نهایی

برای انتخاب فرمولاسیون نهایی، در مرحله نخست بر مبنای درصد انکپسولاسیون دارو در نیوزوم، از بین فرمول‌های اولیه A، B، C، D، E و F، دو فرمول انتخاب می‌شود. در مرحله دوم، با افزودن ۱۰µl از ماده Tween-20 به فرمول‌های منتخبِ مرحله نخست، فرمول‌های جدیدی را بازسازی کرده و با مقایسه نتایج به دست آمده از دو فرمول منتخبِ مرحله نخست و دو فرمول جدید بازسازی شده با Tween-20، فرمول نهایی انتخاب می شود. در مرحله سوم به بررسی اثر پلیمر DSPE-mPEG2000 (۳٪M) و لیپید DOTAP (۲٪M) بر فرمول نهایی پرداخته شده است. در پایان کار نیز ویژگی های فیزیکوشیمیایی نانونیوزوم نهایی مورد بررسی قرار گرفته است.

۸- آنالیز نانونیوزم حاوی دوکسوروبیسین، توسط دستگاه طیف سنجی مادون قرمز

حامل های نیوزومی با سانتریفیوژ از سوسپانسیون جدا شده و محلول اضافی تبخیر گردید. نمونه ها با KBr مخلوط شده و در درون پلیت فشرده می شوند. طیف FT-IR به منظور بررسی گروه های عاملی نانو نیوزوم ها در محدوده طول موج cm^{-1} ۴۰۰۰-۴۰۰ برای نمونه های جامد، و طیف AT-IR cm^{-1} ۴۰۰۰-۶۰۰ برای نمونه های مایع، اسکن گردید. بدین منظور طیف تمام مواد اولیه مورد استفاده در ساخت فرمولاسیون‌های نیوزومی و داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید اخذ شده و با فرمولاسیون نهایی مقایسه می گردد. هدف این مرحله بررسی برهمکنش های شیمیایی میان سامانه نیوزومی و دارو است.

۹- تصویربرداری از نانونیوزوم حاوی دوکسوروبیسین

مقدار ۲۵µl از نمونه نیوزومی بر روی یک لام ریخته و محلول در مجاورت هوا خشک شد. نمونه ها چند ثانیه با طلا پوشش داده شده تا رسانا شوند. سپس مورفولوژی سطحی نانوحامل ها (زبری، شکل، صافی و توده ای شدن) با استفاده از دستگاه Field Emission Scanning Electron Microscopes(FE-SEEM) بررسی گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

در مطالعه حاضر بیان داده ها و رسم گراف ها با استفاده از نرم افزار های Excel و Origin صورت پذیرفته است. داده‌ها به صورت (انحراف معیار ± میانگین) بیان شده است.

ملاحظات اخلاقی

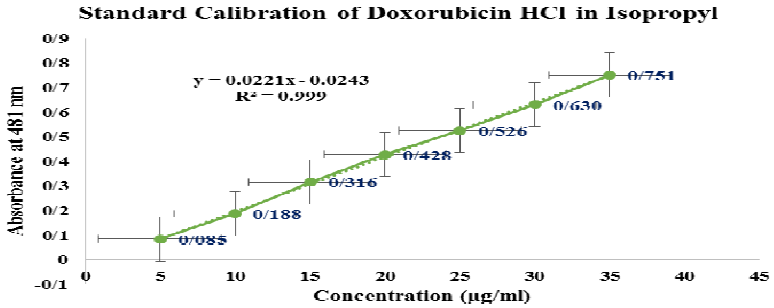
پروپوزال این پژوهش در موسسه آموزش عالی نوردانش طرح و تصویب گردیده است. (کد اخلاق IR.SSU.MEDICINE.REC.1395.6).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]

نتایج

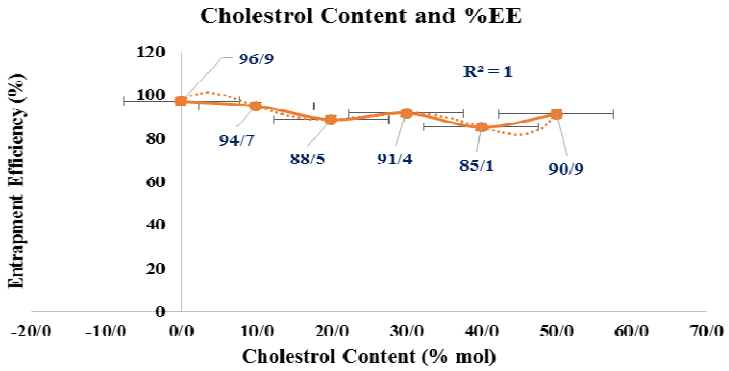
بررسی بازده درون‌گیری، دارو در فرمول‌های اولیه نیوزومی و انتخاب فرمولاسیون‌های برگزیده با استناد به معادله خط کالیبراسیون دوکسوروبیسین هیدروکلراید در ایزوپروپیل (نمودار ۱) و رابطه ۱، درصد انکپسولاسیون دوکسوروبیسین هیدروکلراید برای فرمول‌های اولیه نیوزومی محاسبه شده و نتایج آن در جدول ۲ بیان شده است.



نمودار ۱: کالیبراسیون دوکسوروبیسین در ایزوپروپیل

جدول ۱: درصد انکپسولاسیون برای فرمولاسیون‌های اولیه نیوزومی حاوی داروی دوکسوروبیسین

NO.	Formula	% Encapsulation Efficiency (% EE Mean± SD)
1	A	۹۶/۹±۰/۷۲
2	B	۹۴/۷±۰/۷۹۳
3	C	۸۸/۵±۱/۴۱
4	D	۹۱/۴±۰/۵۳
5	E	۸۵/۱±۰/۷۴
6	F	۹۰/۹±۰/۸۳



نمودار ۲: منحنی تأثیر کلسترول بر بازده درون‌گیری دوکسوروبیسین در حامل های نیوزومی

هم چنین نحوه اثر غلظت کلسترول بر بازده درون‌گیری دارو مطابق نمودار ۲ نشان می‌دهد که میزان غلظت کلسترول بر بازده درون‌گیری موثر بوده است و با کاهش علظت کلسترول، میزان انکپسولاسیون افزایش می‌یابد. بر این اساس از میان فرمول‌های اولیه، فرمول‌های E و D با توجه به درصد انکپسولاسیون و میزان غلظت کلسترول در ساختار سامانه نیوزومی، برای انجام مراحل بعدی آزمایش و انتخاب فرمول نهایی، برگزیده شدند.

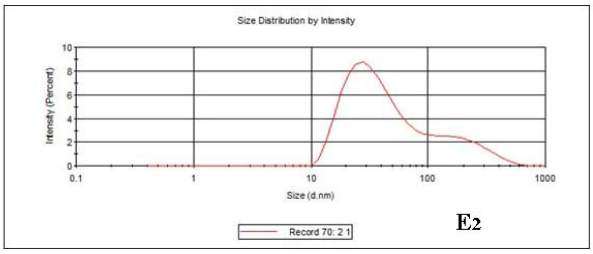
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

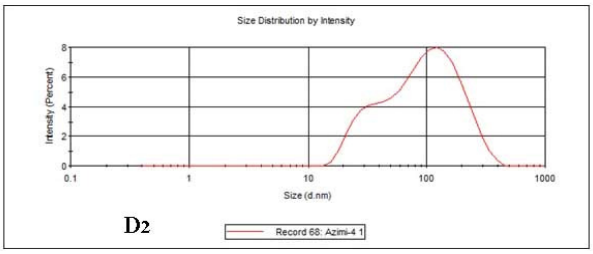
[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]

بررسی اثر افزودن Tween-20، بر فرمولاسیون‌های منتخب (فرمول‌های E و D)

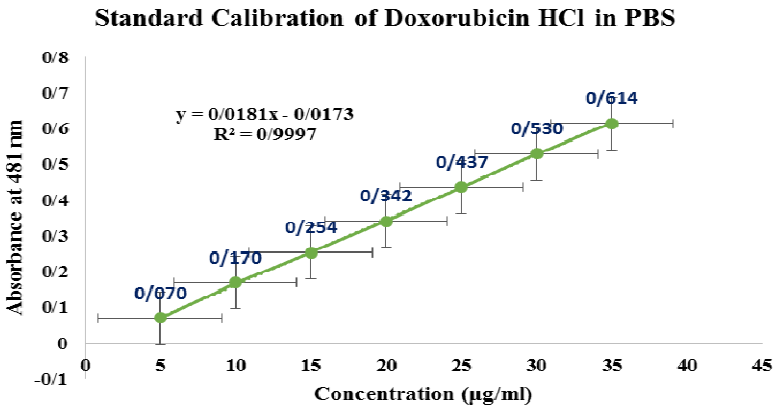
با افزودن Tween-20، به فرمولاسیون‌های منتخب (فرمول‌های E و D)، فرمول‌های جدیدی به نام‌های E_2 و D_2 ایجاد می‌شود که نتایج افزودن این ماده به شرح ذیل می‌باشد: درصد انکپسولاسیون داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید برای فرمول E_2، ۸۸/۷ ±۰/۸۶ و برای فرمول D_2، ۰/۷۳ ± ۹۵/۲ است.

مقایسه درصد انکپسولاسیون در فرمول‌های جدید با درصد انکپسولاسیون در فرمول‌های منتخب اولیه نشان می‌دهد که، با افزودن Tween-20، به فرمول‌های منتخب، بازده درون‌گیری افزایش یافته است. سایز، شاخص پراکندگی (PDI) و پتانسیل زتا برای فرمولاسیون های D_2 به ترتیب ۷۱/۴ nm، ۰/۲۹۵ و ۲/۷۹mV- و برای فرمولاسیون E_2 به ترتیب ۳۵/۸۸nm، ۰/۳۴۱ و ۳/۱۲mV- می باشد.

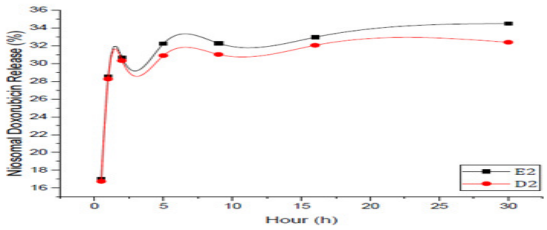




تصویر ۱: توزیع سایز بر اساس شدت برای فرمول D2 (راست) و فرمول E2 (چپ)



نمودار ۳: کالیبراسیون داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید در PBS



نمودار ۴: پروفایل رهایش فرمولاسیون‌های D۲ و E۲ در دمای ۳۷ °C و اسیدیته ۷/۴

▪ با توجه به معادله خط کالیبراسیون دوکسوروبیسین هیدروکلراید در PBS (نمودار ۳)، حداکثر رهایش دارو در دمای ۳۷° C و اسیدیته ۷/۴، برای فرمول E_2، ۳۴/۵ درصد و برای فرمول D_2، ۳۲/۴ درصد است. هم چنین بررسی پروفایل

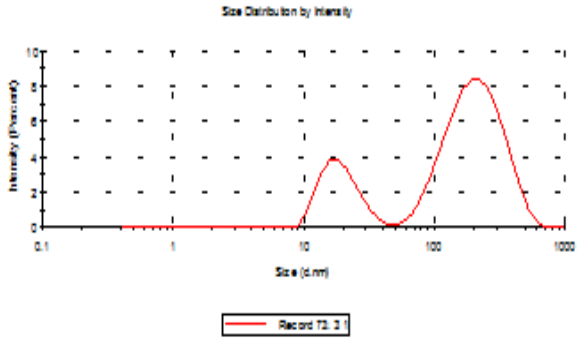
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]

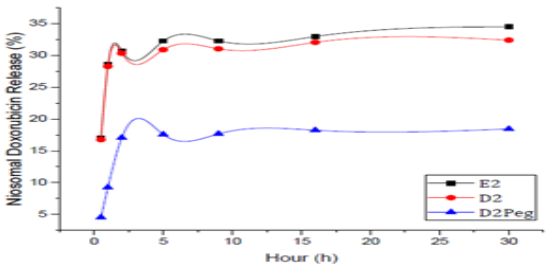
رهایش دارو در فرمول‌های E_2 و D_2، (نمودار ۴) نشان می‌دهد که شیب نمودار رهایش دارو برای هر دو فرمول در ۵ ساعت اولیه، نسبتاً تند ولی در ادامه شیب نمودار رهایش دارو کم می‌شود. بنابراین با توجه به نتایج به دست آمده از بررسی پارامترهای سایز، شاخص پراکندگی ذرات، پتانسیل زتا و پروفایل رهایش دارو، برای فرمول‌های E_2 و D_2، فرمول D_2، به عنوان فرمول نهایی به منظور بررسی اثر پلیمر DSPE-mPEG2000 (۳M٪) و لیپید DOTAP (۲M٪) بر آن انتخاب می‌گردد.

بررسی اثر پگیله‌کردن (افزودن پلیمر DSPE-mPEG2000)، بر فرمولاسیون نهایی (فرمول D_2)

مقدار انکپسولاسیون در فرمول نهایی پگیله‌شده (فرمول D_2-PEG)، نشان می‌دهد که درصد درون‌گیرشدن دارو در این فرمولاسیون، ۰/۳۸ ±۹۴/۶ درصد است که نسبت به فرمولاسیون نهایی پگیله نشده (فرمول D_2) حدود ۰/۶ درصد کاهش یافته است. هم چنین سایز ذرات، شاخص پراکندگی و پتانسیل زتا در فرمول D_2-PEG، به ترتیب، ۸۶/۵۷ nm، ۰/۷۵۵ و ۱۱mV- است که اندازه ذرات و شاخص پراکندگی در اثر پگیله شدن نسبت به فرمول نهایی پگیله نشده (فرمول D_2)، افزایشی محسوسی یافته است و پتانسیل زتا نسبت به فرمول پگیله نشده منفی تر شده است.



تصویر ۲: توزیع اندازه ذره بر اساس شدت برای فرمول D۲-peg



نمودار ۵: پروفایل رهایش فرمولاسیون‌های E۲، D۲ و D۲peg در دمای ۳۷°C اسیدیته ۷/۴

هم چنین بررسی پروفایل رهایش دارو در دمای ۳۷° C و اسیدیته ۷/۴، برای فرمول D_2-PEG، (نمودار ۵) ضمن تایید آهسته رهش بودن سامانه، نشان می‌دهد که در مدت ۳۰ ساعت، حداکثر رهایش دارو ۱۸/۴ درصد است که نسبت به فرمول‌های E_2 و D_2، کاهش قابل توجهی داشته است. منحنی رهایش دارو در فرمول D_2-PEG نشان می‌دهد که همانند فرمول‌های E_2 و D_2، شیب منحنی رهایش در در ۵ ساعت اولیه، نسبتاً تند و سپس کند می‌شود.

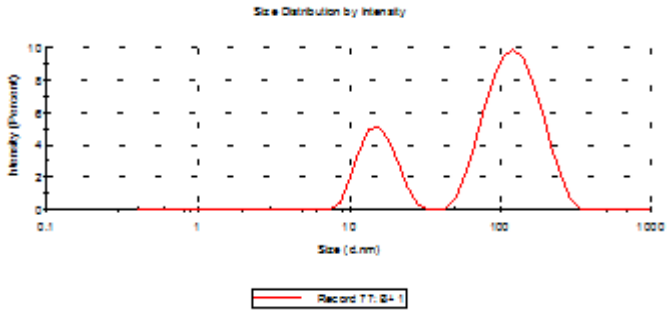
بررسی اثر لیپید DOTAP بر فرمولاسیون D_2PEG

به منظور بررسی اثر لیپید DOTAP بر نیوزوم های پگیله D_2-Peg به مقدار ۲٪ کاتیون DOTAP به ساختار نیوزومی یاد شده افزوده شد و نتایج آن به شرح ذیل می باشد. در اثر افزودن DOTAP به فرمولاسیون D_2PEG، درصد انکپسولاسیون داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید در نانوسامانه به ۰/۴۳ ± ۹۱/۸ کاهش یافته است. اندازه و شاخص پراکندگی ذرات در فرمولاسیون جدید حاصل از افزودن DOTAP (D_2PegTAP)

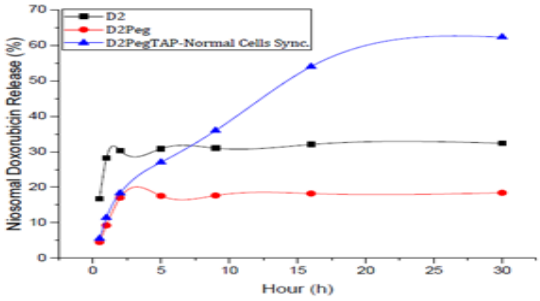
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]
[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]

به ترتیب، ۹۲/۵۹ nm و ۰/۱۹۶، می‌باشد که نشان می‌دهد، براثر افزودن لیپید DOTAP، به فرمولاسیون D_2PEG، اندازه ذرات افزایش یافته و شاخص پراکندگی ذرات کاهش یافته است. پتانسیل زتای فرمولاسیون جدید $D_2PegTAP$، mV ۳/۵- است که نسبت به فرمولاسیون D_2PEG، از شارژ سطحی آن کاسته شده است.

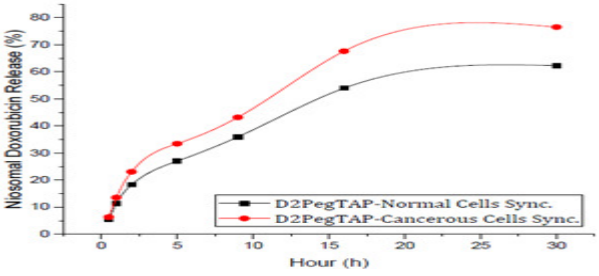
- هم چنین سایز، شاخص پراکندگی و پتانسیل زتا برای فرمولاسیون $D_2PegTAP$ فاقد داروی دوکسوروبیسین به ترتیب ۱۷۷/۴nm، ۰/۲۶۹ و ۷/۳۵mV- می‌باشد که مشخص می‌شود با افزودن دارو به فرمولاسیون $D_2PegTAP$، اندازه و شاخص پراکندگی ذرات کاهش یافته و پتانسیل زتا مثبت تر شده است.



تصویر ۳: توزیع اندازه ذرات بر اساس شدت برای فرمول D2-Peg-TAP



نمودار ۶: پروفایل رهایش دارو برای فرمول ها D2-PegATP و D2PEG و D2 در دمای ۳۷ °C و اسیدیته ۷/۴



نمودار ۷: پروفایل رهایش دارو برای فرمولاسیون D2PegTAP در شرایط سلول سرطانی و شرایط سلول نرمال

هم چنین حداکثر رهایش دارو برای فرمولاسیون D_2-Peg-TAP در ۳۰ ساعت، تحت شرایط سلول سرطانی (۴۲° C و اسیدیته ۵/۴)، حدود ۷۶/۵ درصد می باشد (نمودار ۷).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]

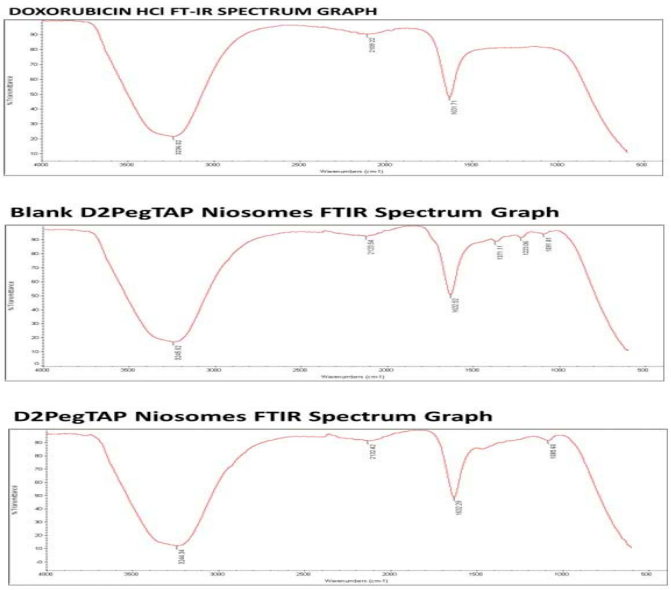
بررسی پروفایل رهایش دارو در در شرایط سلول نرمال (37 C و اسیدیته ۷/۴)، برای فرمولاسیون D_2-Peg-TAP، (نمودار ۶) نشان می‌دهد که حداکثر رهایش دارو در ۳۰ ساعت، ۶۲/۳ درصد است که نسبت به فرمولاسیون D_2 و D_2-Peg افزایش چشم گیری داشته است (نمودار ۶).

نتایج بررسی طیف سنجی مادون قرمز (FT-IR) فرمولاسیون D_2-Peg-TAP

بررسی طیف FT-IR برای دوکسوروبیسین هیدروکلراید (تصویر ۴، بالا)، پیک های شاخص cm^{-1} ۱۶۳۱/۷۱، cm^{-1} ۳۲۳۶/۰۲ و cm^{-1} ۲۱۰۹/۲۲ را نشان می‌دهد. که پیک cm^{-1} ۳۲۳۶/۰۲ مشخصه داروی دوکسوروبیسین و پیک cm^{-1} ۱۶۳۱/۷۱ مشخص کننده گروه عاملی C=O می باشد. مقایسه طیف FT-IR سامانه نیوزومی D_2-Peg-TAP فاقد دارو (تصویر ۴، وسط) و سامانه نیوزومی D_2-Peg-TAP حاوی دارو (تصویر ۴، پایین) نشان می‌دهد که جابه جایی های بسیار کمی به سمت چپ میان پیک های cm^{-1} ۳۲۴۵/۰۲ به cm^{-1} ۳۲۴۴/۳۴ و cm^{-1} ۲۱۲۳/۵۴ به cm^{-1} ۲۱۳۲/۴۲ و cm^{-1} ۱۶۳۲/۵۲ به cm^{-1} ۱۶۳۲/۲۹، مشاهده می‌شود. پیک ۳۲۴۵/۰۲ بیانگر گروه عاملی OH و همپوشان با کششی NH است. هم چنین پیک های ۱۰۹۱/۸۱، ۱۲۲۳/۰۶ و ۱۳۷۱/۱۱ موجود در سامانه بدون دارو، بعد از انکپسولاسیون دارو به بالا شیفت پیدا کرده است. بررسی‌های فوق نشان می‌دهد که پیک های شاخص دوکسوروبیسین در طیف نیوزوم حاوی دارو مشاهده نمی‌شود که این موضوع نشان می‌دهد، دوکسوروبیسین درون فضای مایی نیوزوم ها بخوبی انکپسوله شده است و میان سامانه نیوزومی و دارو برهمکنشی وجود ندارد.

بررسی تصویر میکروسکوپ FE-SEM از فرمولاسیون D_2-Peg-TAP

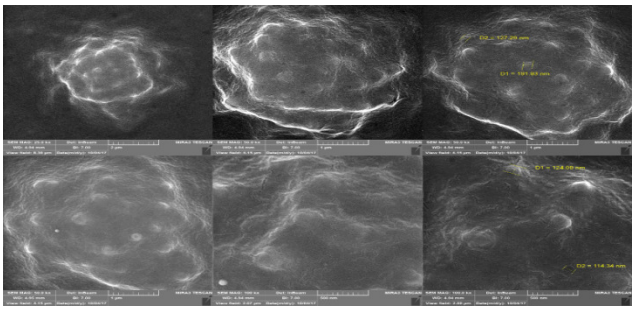
تصاویر FE-SEM گرفته شده از نمونه های نیوزومی نشان دهنده مورفولوژی کروی و صاف نانوسامانه نهایی است. اندازه های تأیید شده در رنج نمودار توزیع اندازه ذرات، و تأییدکننده آن است.



تصویر ۴: طیف IR دوکسوروبیسین هیدروکلراید (بالا)، فرمولاسیون نیوزومی فاقد دارو با کد D2PegTAP (وسط) و فرمولاسیون نیوزومی دارای دارو با کد D2PegTAP

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]



تصویر ۵: تصاویر FESEM از فرمولاسیون نیوزومی نهایی

بحث

پژوهش پیش رو نشان می دهد که فرمولاسیون نهایی (D_2-Peg-TAP) نانوسامانه‌های نیورومی تهیه شده با درصد انکپسولاسیون ۰/۴۳ ± ۹۱/۸، بعد از گذشت ۳۰ ساعت حداکثر رهایش دارو توسط آن در شرایط سلول عادی و شرایط سلول سرطانی به ترتیب ۶۲/۳ و ۷۶/۵ درصد بوده است. آنالیز نانو ذره با دستگاه DLS تائید می‌کند که فرمولاسیون نهایی نیوزومی ضمن برخورداری از سایز nm ۹۲/۵۹ و شاخص پراکندگی ۰/۱۹۶، آنیونی بوده است. هم چنین نتایج حاصل از طیف FT-IR و بررسی تصویر حاصل از میکروسکوپ الکترونی روبشی، نشان می دهد که دارو و نانوسامانه برهم کنش شیمیایی نداشته‌اند و نانو ذرات حاصل ضمن برخورداری از اندازه و توزیع مناسب، دارای شکل کروی و سطحی صاف می باشند. در این میان عدم استفاده از بافر خونی به جای PBS و عدم بررسی های بالینی نانوذره حاصل، از جمله کاستی های پژوهش حاضر می‌باشد، که رفع آن به پژوهش گران بعدی پیشنهاد می‌گردد.

زارعی و همکاران در سال ۲۰۱۳، نانونیوزوم های ساده و پگیله شده حاوی پاکلی تاکسل با روش تزریق اتر و فاز معکوس تهیه نمودند که اندازه بازده درون‌گیری دارو در وزیکول‌های ساده و پگیله حاصل از تزریق اتر به ترتیب، ۹۳/۸ و ۹۶/۸ درصد و اندازه بازده درون‌گیری دارو در وزیکول‌های ساده و پگیله حاصل از تبخیر فاز معکوس به ترتیب ۹۰/۵ و ۹۴/۳ گزارش شده است. هم چنین این پژوهش نشان می‌دهد که اندازه وزیکول‌های ساده و پگیله حاصل از تزریق اتر به ترتیب، ۴۱۰/۶ و ۲۹۲/۷ نانومتر و اندازه وزیکول‌های ساده و پگیله حاصل از تبخیر فاز معکوس به ترتیب ۴۸۱/۲ و ۳۷۳/۱ نانومتر بوده است (۲۲). Fang و همکاران در سال ۲۰۱۳، نانولیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین تهیه نموده که اندازه ذرات حاصل را nm ۷۰-۵۰ و درصد بارگذاری دارو را ۲۱ تا ۵۱ درصد گزارش نموده‌اند(۲۳). اندازه ذرات در پژوهش حاضر نسبت به پژوهش Fang همکاران بزرگ تر ولی از درصد درون‌گیری بالاتری برخوردار هستند.

زارعی و همکاران در سال ۲۰۱۴، سامانه های نیوزومی و لیپوزومی حاوی پاکلی تاکسل تهیه نموده اند که اندازه بازده درون‌گیری دارو در وزیکول های نیوزومی ساده و پگیله به ترتیب، ۹۳/۶ و ۹۸/۹ درصد و اندازه بازده درون‌گیری دارو در وزیکول‌های لیپوزومی ساده و پگیله به ترتیب ۸۰/۴ و ۸۴/۷ درصدگزارش شده است. هم چنین این پژوهش نشان می دهد که اندازه وزیکول‌های نیوزومی ساده و پگیله به ترتیب، ۲۱۱/۵ و ۱۴۶/۹ نانومتر و اندازه وزیکول‌های لیپوزومی ساده و پگیله به ترتیب، ۴۱۰/۷ و ۳۶۱/۳ نانومتر بوده است (۲۴).

کوهی مفتخری اصفهانی در سال ۲۰۱۴، نانولیپوزوم‌های پگیله حاوی داروی پاکلی تاکسل تهیه نمودند که این نانوسامانه های دارویی دارای انکپسولاسیون ۹۵/۲ درصد و اندازه در مقیاس نانویی بودند (۲۵).

بابایی و همکاران در سال ۲۰۱۶، پژوهشی با هدف مقایسه تاثیر دو روش تبخیر فاز معکوس و تزریق اتر بر خواص نانوذرات نیوزومی حامل سیس‌پلاتین انجام دادند که نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد، راندمان انکپسولاسیون و رهایش دارو در طی ۴۸ ساعت برای روش تبخیر فاز معکوس ترتیب، ۴۳/۶ و ۹۷/۵۳ درصد و برای روش تزریق اتر به ترتیب

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]

۵/۲۸ و ۸۱/۲۳ درصد می‌باشد. هم چنین این پژوهش گزارش می‌دهد که اندازه، شاخص پراکندگی ذرات و پتانسیل زتا برای روش تبخیر فاز معکوس به ترتیب، ۲۴۲/۱ نانومتر، ۰/۲۴۲ و ۲۳/۴- میلی‌ولت و برای روش تزریق اتر به ترتیب، ۶/ ۲۱۸ نانومتر، ۰/۲۰۲ و ۱۹/۶- میلی ولت است (۲۶).

بابایی و همکاران در سال ۲۰۱۶، نانونیوزوم های حاوی سیس‌پلاتین در ابعاد نانویی با هدف اثرگذاری بر سرطان پستان تهیه نمودند که راندمان انکپسولاسیون و میزان رهایش داروی آن در طی ۴۸ ساعت به‌ترتیب، ۴۳/۶ و ۹۷ درصد گزارش نموده است (۲۷).

Alyane و همکاران در سال ۲۰۱۶، نانولیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین به روش شیب گرادیان تهیه نمودند که اندازه ذرات حاصل ۱۱۰ nm و بازده درون‌گیری دارو درون لیپوزوم‌ها را ۹۰ درصد گزارش نموده اند (۲۸). حقیرالسادات و همکاران در سال ۲۰۱۶، داروی دوکسوروبیسین را با هدف اثرگذاری بر سرطان استخوان درون حامل های لیپوزومی بارگذاری کردند که نانو سامانه های ساخته شده ضمن برخورداری از انکپسولاسیون ۸۹ درصد، دارای سایزی در حدود ۱۲۶nm بودند. حداکثر رهایش داروی دوکسوروبیسین در مدت ۴۸ ساعت در این پژوهش، ۴۶ درصد بوده است (۲۹). نیوزومه بودن ذرات و انکپسولاسیون بیشتر از مزیای پژوهش حاضر نسبت به پژوهش حقیرالسادات و همکاران است.

Hghiralsadat و همکاران در سال ۲۰۱۷، فرمولاسیون جدیدی برای تهیه نانولیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین پیشنهاد نمودند که سایز متوسط وزیکول‌ها، بازده درون‌گیری، شاخص پراکندگی، پتانسیل زتای فرمول پیشنهاد شده به ترتیب ۹۳/۶۱ nm، ٪ ۸۲/۸، ۰/۱۴و ۲۳- بوده اند (۳۰). حقیرالسادات و همکاران در سال ۲۰۱۷، نانولیپوزوم‌هایی حاوی داروی دوکسوروبیسین به دو روش شیب گرادیان PH و لایه نازک تهیه نمودند که بازده درون‌گیری، اندازه و رهایش دارو در مدت ۴۸ ساعت برای نانولیپوزوم حاصل از شیب گرادیان به ترتیب، ۸۹ درصد، nm ۱۰۵/۹ و ۲۴ درصد و برای نانولیپوزوم‌های حاصل از لایه نازک به ترتیب، ۱۵/۶۵ درصد، nm ۱۳۸/۶ و ۷۸ درصد بوده است (۲۱). نادری نژاد و همکاران در سال ۲۰۱۷، وزیکول‌های نیوزومی حاوی کورکومین تهیه نمودند که دارای سایزی معادل ۲۴۲ nm راندمان انکپسولاسیون ۹۵/۲ درصد، پتانسیل زتای ۳۸- میلی ولت و شاخص پراکندگی ۰/۱۷بودند. این پژوهش نشان می دهد که حداکثر رهایش دارو در طی ۹۶ ساعت ۴۳/۸۷ درصد است (۳۱). اندازه ذرات فرمولاسیون پگیله پژوهش حاضر نسبت به پژوهش نادری نژاد و همکاران کمتر و از شارژ سطحی مثبت تری برخوردار بوده است.

حقیرالسادات و همکاران در سال ۲۰۱۸ فرمالوسیون هایی از لیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین تهیه کردند که درصد انکپسولاسیون در همه فرمولاسیون‌ها بالای ۸۲ درصد و پتانسیل زتای فرمولاسیون‌های مختلف تهیه شده از ۲۳- تا ۲۲/۴+ متغیر بوده است. هم چنین این پژوهش گزارش می دهد که در مدت ۴۸ ساعت، ۴۳ درصد دارو از لیپوزوم‌ها آزاد شده است (۳۲). نیوزومه بودن ذرات، انکپسولاسیون بیشتر و پتانسیل زتای مثبت تر از مزیای پژوهش حاضر نسبت به پژوهش حقیرالسادات و همکاران است.

مجدی‌زاده و همکاران در سال ۲۰۱۸، نانولیپوزوم‌های حاوی اسانس نعناع فلفلی تهیه نمودند که وزیکول‌های لیپوزومی حاوی اسانس با اندازه nm ۱۳/۳۹ ± ۲۴۷، ۲/۷ ± ۶۱/۳۸ درصد میزان راندمان انکپسولاسیون، پتانسیل زتا ۰/۷۴ ± ۳۴/۵۴- میلی‌ولت و شاخص پراکندگی۰/۰۱ ± ۰/۳۲ می‌باشد(۲۰). ساسانی و همکاران در سال ۲۰۱۸، هیبریدهای لیپونیوزومی حاوی کورکومین تهیه نمودند که به ترتیب دارای اندازه، پتانسیل زتای و راندمان احتباس، ۱۴۷/۵ نانومتر، ۸/۹- میلی ولت و ۱/۸۵ ± ۹۸/۱۲ درصد می باشد (۳۳).

بهرامی بنان در سال ۲۰۱۸، ضمن ساخت سامانه های نیوزومی حاوی داروی دوکسوروبیسین ارزیابی میزان سمیت آن را بر رده KG-1 مغز استخوان گزارش نمودند که وزیکول‌های نیورومی حاصل به ترتیب دارای اندازه، پتانسیل زتای و راندمان انکپسولاسیون، ۱۶۰/۳۷±۲/۶۵ نانومتر، ۵۸/۱۱- میلی ولت ۹۴/۱۸ درصد می باشد (۳۴). پتانسیل

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]

زتای مثبت تر و اندازه ذرات کوچک تر از جمله مزایای پژوهش حاضر نسبت به پژوهش بهرامی بنان می باشد.

نتیجه گیری

در این مطالعه ضمن بررسی ویژگی های فیزیکوشیمیایی فرمولاسیون‌های نیوزومی مختلفِ حاوی دوکسوروبیسین هیدروکلراید، فرمولی برای انکپسولاسیون پیشنهاد شد که مشخصه‌های فیزیکوشیمیایی مناسب آن از جمله؛ اندازه و شاخص پراکندگی مناسب، پتانسیل زتای بسیار مطلوب آنیونی و نزدیک به خنثی، میزان درون‌پوشانی بسیار بالا، الگوی رهایش هدفمند و نیز عدم ایجاد پیوند های شیمیایی جدید میان دارو و سامانه، توسط چندین آزمایش تأیید گردیده است. این مطالعه اگر تنها مطالعه موجود بر بهینه سازی فرمولاسیون‌های نیوزومی دوکسوروبیسین با بهره گیری از اثر توئین-۲۰ و فسفولیپید کاتیونی DOTAP نباشد؛ از معدود مطالعات در این حوزه است. با تکیه بر نتایج به دست آمده حاصل از مشخصه یابی نانوسامانه های نیوزومی می توان اذعان نمود که این حامل های مقرون به صرفه می توانند جایگزینی مناسب برای حامل‌های قدیمی لیپوزومی باشند. اصلاح سطحی با فسفولیپید شارژ مثبت و تبدیل سامانه به یک سامانه Stealth با بهره گیری از پوشش DSPE-mPEG خود گواه این مهم است که امکان هرگونه دستکاری سطحی و هدف مندی برای این حامل دارویی و رسانش دارو به تومور وجود دارد. دست یابی به استراتژی‌های نوین و اصلاحات سطحی نانوسامانه نظیر مطالعه حاضر می تواند با بهبود عملکرد رسانش سیستم دارورسانی به سلول‌های سرطانی جایگزینی مناسب برای سیستم‌های دارورسان معمول بوده و گره‌گشای مشکلات ناشی از عوارض جانبی داروهای شیمی درمانی باشند.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر حاصل پایان نامه آقای هاشم شاهی مالمیر، دانشجوی کارشناسی ارشد موسسه آموزش عالی نور دانش است. لازم به توضیح است که تمامی منابع مالی این پژوهش توسط نویسنده اول تامین گردیده است.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1-Pecorino Lauren. ***Molecular biology of cancer mechanism, targets and therapeuticsy***. 3th ed. United Kingdom: Oxford University Press; 2012.

2-Cancer Control : a Global Snapshot in Summary of Results From the 2015 Who Ncd Country Capacity Survey, world Heal. Organ 2015; 1-6.

3-American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2016, Cancer Facts Fig 2016; 1-9.

4-Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. ***Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems***. J Pharm Pharmacol 2013; 65(2): 157-70.

5-Hurley LH. ***DNA and its associated processes as targets for cancer therapy***. Nat Rev Cancer 2002; 2(3): 188-200.

6-Scaife J, Kerr D. ***Antimetabolites in cancer therapy***. In: Anticancer therap. United States: Wiley-Blackwell 2008; 91-3.

7-Tiwari M. ***Antimetabolites: Established cancer therapy***. J Cancer Res Therapeutics; Mumbai 2012; 8(4): 510-9.

8-Ganugapati J, Mukundan M, Mandava A, Jaikumar Ahuja S. ***Insilico Analysis Of Vinca***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]

Alkaloids As Antimitotic And Antimicrotubule Agents: A Potential Cure For Cancer. Ijpsr 2015; 6(7): 2841-2845.

*9-*Renoir JM, Marsaud V, Lazennec G. ***Estrogen receptor signaling as a target for novel breast cancer therapeutics.*** Biochem Pharmacol 2013; 85(4): 449-65.

10- Waksman SA, Woodruff HB. ***Actinomyces antibioticus, a new soil organism antagonistic to pathogenic and non-pathogenic bacteria***. J Bacteriol 1941; 42(2): 231-49.

11- Pigram WJ, Fuller W, Hamilton LD. ***Stereochemistry of intercalation: interaction of daunomycin with DNA***. Nature 1972; 235(53): 17-19.

12- Carvalho C, Santos RX, Cardoso S, Correia S, Oliveira PJ, Santos MS, Moreira PI. ***Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. Curr. Med***. Chem 2009; 16(25): 3267-85.

13- Shepherd GM. ***Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs.*** Clinical reviews in allergy & immunology. 2003 Jun 1;24(3):253-62.

14- Karewicz A, Bielska D, Loboda A, Gzyl-Malcher B, Bednar J, Jozkowicz A, et al. ***Curcumin-containing liposomes stabilized by thin layers of chitosan derivatives.*** Colloids Surfaces B Biointerfaces 2013; 109(1): 307-16.

15- Mirahmadi N, Babaei MH, Vali AM, Dadashzadeh S. ***Effect of liposome size on peritoneal retention and organ distribution after intraperitoneal injection in mice***. Int J Pharm 2010; 383(1): 7-13.

16- Jain S, Jain V, Mahajan SC. ***Lipid Based Vesicular Drug Delivery Systems***. Adv Pharm 2014; 2014(1): 1-12.

17- Kuotsu K, Karim K, Mandal A, Biswas N, Guha A, Chatterjee S, Behera M. ***Niosome: A future of targeted drug delivery systems.*** J Adv Pharm Technol Res 2010; 1(4): 374-80.

18- Kumar A, Pal J, Jaiswal A, Singh V. ***Review on niosomes as novel drug delivery system***. Int Res J Pharm 2011; 2(5): 61-5.

19- Mujoriya RZ, Dhamandeb K, Bodla RB. ***Niosomal Drug Delivery System–A Review***. Int J Appl Pharm 2011; 3(1): 7-10.

20- Majdizadeh M, Zarchi SR, Movahedpour AA, Malmir HS, Sasani E, Haghiralsadat BF. ***A new strategy in improving therapeutic indexes of medicinal herbs: preparation and characterization of nano-liposomes containing Mentha piperita essential oil***. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2018; 25(11): 853-64.[Persian]

21- Haghiralsadat BF, Amouabedini G, Naderinezhad S, Sheikhha MH, Malaei-balasi Z, Akbaezadeh A, et al. ***An evaluation of the transmembrane ammonium sulfate gradients method in lipid system to improve trapping capacity of amphipathic weak***. New Cell Mol Biotechnol J 2017; 7(28): 49-60. [Persian]

22- Zarei M, Arjmand M, Chiyani M, Ebrahimi H, Akbaezadeh A. ***Paclitaxel***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]

formulation and survey of its Cytotoxic Effect on breast cancer cell line (MCF-7). New Cell Mol Biotechnol J 2013; 3(12):17-23. [Persian]

23- Fang Y, Wu X, Chen J, Dang S, Jiang D, Chen M, et al. ***Preparation and Characterization of mPEG Modified Magnetic Long-Circulating Doxorubicin Hydrochloride Liposomes.*** Adv Mater Res 2013; 661: 87-90.

24- Zarei M, Arjmand M, Mohammadi M, Chiani M, Ebrahimi H, Akbaezadeh A. ***Preparation and in vitro evaluation of nano-niosomal pegylated paclitaxel and nano-liposomal pegylated pclitaxel***. New Cell Mol Biotechnol J 2014; 4(15):107-13. [Persian]

25- Maedeh koohi moftakhari esfahani, Alavi seyyed ebrahim, Akbaezadeh A. ***Drug delivery of pegylated nanoliposomal paclitaxel to breast.*** New Cell Mol Biotechnol J 2014; 4(14):47-50.

26- Babaei M, Fasanzadegan-rudsari M, Rashidi N, Arjmand M, Akbarzadeh A. ***The comparison of reverse phase evaporation and ether injection synthesis methods on cisplatin-loaded niosomal nanoparticles properties***. New Cell Mol Biotechnol J 2016; 6(22): 59-64.

27- Babaei M, Akbarzadeh A, Arjmand M, Seif-kordi ali akbar. ***Evaluation the effect of nanoniosomal cisplatin on brain cancer cell line C6.*** NCMB J 2016; 6(23): 61-4.

28- Alyane M, Barratt G, Lahouel M. ***Remote loading of doxorubicin into liposomes by transmembrane pH gradient to reduce toxicity toward H9c2 cells***. SAUDI Pharm J 2016; 24(2):165-75.

29- Haghiralsadat BF, Amouabedini G, Sheikhha MH, Mohammadnezhad MJ, Nadernezhad S, Malaei-balasi Z, et al. ***New Approach for the Synthesis, Entrapment of Hydrophilic Drugs and Evaluation of Physico-Chemical Characteristics of PH-sensitive Nano-Liposome: Improving Therapeutic Efficacy of Doxorubicin in Order to Treatment Bone Tumor and Reducing the Side Effects.*** J Shahid Sdoughi Uni Med Sci Yazd 2016; 24(10):780-9.

30- Haghiralsadat F, Amoabediny G, Sheikhha MH, Zandieh-doulabi B, Naderinezhad S, Helder MN, et al. ***New liposomal doxorubicin nanoformulation for osteosarcoma : Drug release kinetic study based on thermo and pH sensitivity.*** Chem Biol Drug Des 2017; 90(3): 368-79. [Persian]

31- Naderinezhad S, Haghiralsadat BF, Amouabedini G, Naderinezhad A, Esmaeili Z, Akbaezadeh A. ***Synthesis of biodegradable and self-assembled anionic nano –carrier: Novel approach for improvement of Curcumin- delivery to bone tumors cells & Mathematical modeling of drug-release kinetic***. New Cell Mol Biotechnol J 2017; 7(27): 77-84.

32- Haghiralsadat BF, Nadernezhad S, Amoabediny G, Montazeri F, Zandieh-doulabi B. ***effects of surface charge on cytotoxicity of liposomal Doxorubicin on bone cancer cell line*** 2018; 133(25): 19-27. [Persian]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]

33- Sasani E, Shahi Malmir H, Daneshmand F, Majdizadeh M, Haghiralsadat BF. ***A new study on synthesize and optimization of PEGylated LipoNiosomal nanocarriers containing curcumin for use in cancer chemotherapy***. SSU J 2018; 26(6): 528-41. [Persian]

34- Bahrami-Banan F, Hasan Sheikhha M, Ghasemi N, Majdizadeh M, Haghiralsadat BF. ***Preparation and Study of Nano-Niosomes Containing Doxorubicin and Evaluation of its Toxicity on Acute Myeloblastic Leukemia Cell Line KG-1***. J Payavard Salamat 2018; 12(4): 309-23. [Persian]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 26| NO 10 | Jan 2019

Received: 10 Jun 2018
Accepted: 17 Nov 2018

Synthesis and optimization of niosomal carriers containing doxorubicin in order to achieve a final formulation with high potential in cancer cells temperature and acidity

Hashem Shahi Malmir[1], Seyed Mehdi Kalantar[2], Elham Sasani[3], Morteza Asgari[4], Mohammad Majdi zadeh[5] , Bibi Fatemeh Haghiralsadat[*6].

Original Article

Introdution: Doxorubicin is one of the most commonly used drugs in chemotherapy with many side effects; this fact has limited its use. In the present study, based on the knowledge of pharmaceutical nanocarriers, various formulations of the niosomal form of this drug were synthesized and surface optimizations were applied to the final selected formulation.

Methods: The present study was an experimental study. Various formulations of niosomal systems were synthesized by the method of thin-film hydration and using Tween60 and cholesterol. Doxorubicin was encapsulated through niosome inactively. In the following, optimizations were made based on choosing two formulas out of six experimentally, then the effects of adding Tween20, DSPE-mPEG(2000) polymer and cationic phospholipid of DOTAP (respectively) was investigated. Then, physiochemical properties of nanocarriers were determined from the perspective of encapsulation efficiency, drug release profile under healthy and cancerous cells condition, hydrodynamic diameter, Poly Dispersity Index, zeta potential, morphology and Infrared spectroscopy(IR) spectrum. To plot the graphs and express the data Origin and Excel software were used, respectively.

Results: The optimized final niosome formula had 98.59 nm in diameter, 91.8±0.43, -3.5mV zeta potential and 0.196 PDI. The maximum release of drug from the nanocarrier under conditions of healthy and cancerous cells (37°C, pH=7.4 and 42°C, pH=5.4) after 48 hours was 62.3% and 76.5% respectively. Field Emission Scanning Electron Microscope and IR assessments revealed spherical morphology and the absence of chemical interaction between nanocarrier and drug.

Conclusion: The findings of this study prove this drug carrier to be semi-targeting. It also shows that niosome by specializing the drug delivery increases the effectiveness of drug and the life quality of patient while reducing the side effects, all without any change in the chemical nature of the drug.

Keywords: Drug Carriers, Niosome, Doxorubicin, Anticancer, Drug Liberation.

Citation: Shahi Malmir H, Kalantar SM, Sasani E Asgari M, Majdizadeh M Haghiralsadat F. **Synthesis and optimization of niosomal carriers containing doxorubicin in order to achieve a final formulation with high potential in cancer cells temperature and acidity.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2019; 26(10): 879-94.

[1]Department of Biology, Nourdanesh Institute of Higher Education, Meymeh, Isfehan, Iran.

[2]Biotechnology Research Center, International Campus, Shahid Sadoughi University of Medical Science, Yazd, Iran.

[3]Department of Biology, Taft Payame Noor University, Yazd, Iran.

[4]Department of Biology, Nourdanesh Institute of Higher Education, Meymeh, Isfahan, Iran.

[5]Nano-Biotech Foresight Company Biotechnology Campus, Science & Technology Park of Yazd, Yazd, Iran.

[6]Department of Advanced Medical Sciences and Technologies, School of Paramedicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

***Corresponding author: Tel:** 09132507158, **email:** FHaghirosadat@gmail.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]