مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و ششم، شماره یازدهم، بهمن ۱۳۹۷
تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۷/۱۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۹/۱۰

مطالعه آزمایشگاهی: ارزیابی تجربی سامانه فسفولیپیدی حاوی داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید به منظور کاربرد در شیمی درمانی

سید محمد موسوی زاده[۱]، مرتضی باغیانی[۱]، محمد مجدی زاده[۲]،
بی بی فاطمه حقیرالسادات*[۳]، سید محمود موسوی زاده[۱]

مقاله پژوهشی

مقدمه: روش‌های معمول سرطان درمانی به دلیل داشتن عوارض جانبی با مشکلات فراوانی روبرو هستند، بنابراین استفاده از روش‌های نوین در دارو رسانی به سلول‌های سرطانی ضروری است. در مطالعه حاضر فرمولاسیون نانویی از حامل‌های لیپیدی حاوی داروی دوکسوروبیسین سنتز شده و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آن مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: پژوهش حاضر نوعی مطالعه تجربی می‌باشد. سامانه لیپوزومی با استفاده از توئین-۲۰، کلسترول و فسفاتیدیل کولین سویا به روش هیدراتاسیون فیلم نازک سنتز شدند. بعد از بارگذاری داروی دوکسوروبیسین درون لیپوزوم‌ها، شاخصه‌های فیزیوشیمیایی نانوسامانه از منظر بازده درون‌گیری، پروفایل رهایش دارو در شرایط مشابه سلول‌های سالم و سرطانی، اندازه، پتانسیل زتا، مورفولوژی و طیف IR تعیین گردید.

نتایج: نانو حامل‌های لیپوزومی دارای قطر ۱۳۲/۹nm، انکپسولاسیون ۹۳/۷۱٪ و پتانسیل زتا ۰/۱۸ ±۳۸/۷۳ mV- می‌باشد. حداکثر رهایش دارو از نانوسامانه در شرایط pH=۷/۴ ،۳۷ °C و pH=۵/۴ ،۴۲ °C و pH=۵/۴ ،۳۷ °C بعد از گذشت ۷۲ ساعت، به‌ترتیب، ۳۶/۵۴٪ و ۷۴/۱۸٪ و ۵۵/۹٪ بوده است. بررسی‌های SEM و IR نشان از مورفولوژی کروی و عدم وجود برهم‌کنش شیمیایی میان نانوسامانه و دارو بوده است.

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد که سامانه لیپوزومی ضمن برخورداری از ویژگی‌های فیزیوشیمیایی مناسب، تغییری در ماهیت شیمیایی داروی ایجاد نکرده و می‌تواند حاملی مناسب و نیمه هدفمند برای داروی دوکسوروبیسین باشد.

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

ارجاع: موسوی زاده سید محمد، باغیانی مرتضی، مجدی زاده محمد، حقیرالسادات بی بی فاطمه، موسوی زاده سید محمود. **مطالعه آزمایشگاهی: ارزیابی تجربی سامانه فسفولیپیدی حاوی داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید به‌منظور کاربرد در شیمی‌درمانی**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۷؛ ۲۶ (۱۱): ۵۶-۹۴۵.

۱- کارشناسی علوم آزمایشگاهی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، ایران.
۲- کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی، شرکت ریز زیست فناوران فردانگر، مرکز زیست فناوری، پارک علم و فناوری، یزد، ایران.
۳- 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: ۸۹۱۵۸۸۳۶۵۷

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.548]

مقدمه

سرطان بیماری است که به علت وجود نقایص ژنتیکی، در سازوکار و رشد سلول‌ها اختلال ایجاد کرده و باعث تکثیر بی رویه آنها می‌شود (۱) و ممکن است این روند تکثیر بی رویه سلول‌ها از محل اولیه به سایر بافت‌ها منتقل شده (متاستاز) و بدین صورت با اشغال فضای اضافی و ایجاد مشکل در روند تغذیه و اکسیژن رسانی به سلول‌های سالم و یا تخریب بافت‌های سالم باعث آسیب بافتی گردد. بررسی‌های آماری نشان می‌دهد که از هر ۱۲/۷ میلیون مورد مبتلای به سرطان، حدود ۷/۶ میلیون مورد، منتهی به مرگ می‌شود که کشورهای در حال توسعه ۵۶٪ از موارد ابتلا به سرطان و ۶۴٪ از موارد مرگ ناشی از سرطان را به خود اختصاص داده است (۲). هم‌چنین تخمین زده می‌شود که در سال ۲۰۲۰ سرطان به شایع‌ترین بیماری دنیا تبدیل خواهد شد و جان حدود ۱۵ میلیون نفر را خواهد گرفت (۳). برای درمان سرطان با توجه به نوع سلول سرطانی، میزان پیشرفت و هم‌چنین وضعیت بیمار از روش‌های مختلفی از جمله پرتودرمانی، شیمی درمانی، ژن درمانی و جراحی استفاده می‌شود که در این بین استفاده از شیمی درمانی به راهکاری غالب بدل گردیده است (۴). در استراتژی شیمی درمانی از داروهای سایتوتوکسیک از جمله دوکسوروبیسین با اثرگذاری مستقیم و غیر مستقیم بر چرخه سلولی استفاده می‌شود (۵). دوکسوروبیسین متعلق به خانواده آنتی بیوتیک‌های آنتراسایکلینی است که در حلال‌هایی مانند آب، نرمال سالین و متانول محلول و در استون، بنزن، کلروفرم و اتیلن نامحلول است (۶). این داروی موثر در شیمی درمانی تمایل بالایی برای اتصال به DNA دارد که با دخالت فیزیکی درعملکرد آنزیم توپوایزومراز II موجب اختلال در فرایند همانندسازی می‌گردد و با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، مرگ سلولی و آپوپتوز را به همراه دارد (۷). اگرچه استفاده از داروهایی نظیر دوکسوروبیسین در شیمی درمانی، می‌تواند تا حدودی از پیشرفت سرطان جلوگیری نماید، ولی عوارض جانبی زیاد و بروز مقاومت چندگانه دارویی، استفاده از آن‌ها را در مهار سرطان با چالشی بزرگ روبرو نموده است (۸). ازاین رو فناوری نانو در داروسازی به‌دنبال استفاده از نانوحامل‌های لیپیدی نظیر لیپوزوم می‌باشد که در سطح مولکولی با بدن وارد تعامل می‌شوند، تا از این طریق با انتقال دارو به بافت مورد نظر، کارایی درمان را افزایش و عوارض جانبی را کاهش دهد (۹،۱۰). لیپوزوم‌ها ساختارهای کروی هستند که از دولایه فسفولیپیدی ساخته شده‌اند که در هسته مرکزی خود یک فضای آبی را احاطه نموده‌اند. این حامل‌ها در دهه ۱۹۶۰ توسط الک بنگام (Alec Bangham) کشف شدند (۱۳-۱۱). شباهت لیپوزوم با غشای سلول، سمیت سلولی پایین، تنوع و سهولت روش‌های تولید آن، لیپوزوم را به سامانه‌ای مطلوب در دارورسانی تبدیل کرده است (۱۴). پژوهش حاضر با هدف سنتز نانو لیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین انجام گرفته است که در طی آن، نانوذرات از جهت کارایی درون‌گیری دارو، رهایش دارو، اندازه ذرات، بارسطحی نانو ذرات، برهم‌کنش میان دارو و نانو سامانه، مورفولوژی ذرات و رهایش ۷۲ ساعته دارو در pHها و شرایط دمایی مختلف مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

پژوهش حاضر نوعی مطالعه بنیادی–کاربردی می‌باشد که به روش تجربی-آزمایشگاهی به انجام رسیده و مراحل آن به شرح ذیل می‌باشد:

۱- مواد شیمیایی

داروی دوکسوروبیسین‌هیدروکلراید به صورت ویال‌های تزریقی با غلظت ۲ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر متعلق به شرکت Cell pharm GmbH آلمان و کلسترول، فسفاتیدیل کولین سویا و توئین-۲۰ متعلق به شرکت Merck آلمان، تهیه و خریداری شد.

۲- ترسیم نمودار کالیبراسیون دوکسوروبیسین

به منظور رسم نمودار کالیبراسیون دارو و به‌دست آوردن معادله خط آن، غلظت‌های مختلفی از استوک داروی دوکسوروبیسین در ایزوپروپیل و (Phosphate Buffered Saline) PBS به روش سری استاندارد ساخته شد. سپس جذب نوری آنها توسط دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ماکزیمم دوکسوروبیسین (۴۸۱ nm)، با تکرارهای ۳تایی (محدوده تابعیت رابطه جذب و غلظت از قانون Beer-Lambart) گرفته

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.548]

شده و سپس نمودار کالیبراسیون رسم و معادله خط و ضریب رگراسیون آن محاسبه گردید (۱۵).

۳- ساخت لیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین

ابتدا ۲۷/۶۹ mg از فسفولیپید فسفاتیدیل کولین سویا، ۲/۴ mg از کلسترول و ۲۵۰ ul از توئین-۲۰ در حلال کلروفرم و در دمای ۴۵ °C بر روی روتاری (هایدولف، آلمان) حل شده و تحت شرایط خلأ، فیلم نازک خشک تهیه گردید. سپس عمل هیدراته کردن با افزودن مقدار مشخصی آب مقطر استریل به همراه داروی دوکسوروبیسین، طی مدت ۴۵ دقیقه و در دمای ۵۰ °C انجام گردید. سپس نانوذرات تهیه شده، با استفاده از سونیکیت حمامی با فرکانس ۵% KHz ± ۲۸ برای مدت ۶۰ دقیقه کاهش سایز داده شد (۱۶).

۴- تعیین درصد بارگذاری دارو در لیپوزوم

برای این منظور ابتدا لیپوزوم‌ها را بعد از کاهش سایز وارد کیسه دیالیز نموده و به مدت یک ساعت درون بشری محتوی بافر PBS و در دمای ۴ °C قرار داده شد تا دوکسوروبیسین آزاد و انکپسوله نشده حذف گردد. سپس لیپوزوم‌های ساخته شده را با نسبت‌های حجمی ۱:۱۰ و۱:۲۰ با ایزوپروپیل مخلوط کرده تا دیواره لیپیدی اطراف دوکسوروبیسین شکسته شود و دارو آزاد گردد. 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 لیپوزوم محاسبه گردید (۱۶).

$$(\%EE) = \frac{Encapsulated\ Drug\ Concentration}{Primary\ used\ Drug\ Concentration} \times 100$$

رابطه (۱)

۵- بررسی روند رهایش دارو از نانولیپوزوم‌های حاوی

به منظور شبیه‌سازی رهایش دارو از حامل در محیط in vivo، از PBS و دمای ۳۷°C و ۴۲°C در pHهای ۷/۴ و ۵/۴ استفاده شد، تا به‌توان شرایط سینک درون‌تنی را برقرار ساخت. در ادامه مقدار ۱mL از محلول لیپوزومی 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 زمان‌های مشخص صورت پذیرفت. در انتها با بهره‌گیری از معادله کالیبراسیون دوکسوروبیسین در بافر PBS نسبت به محاسبه غلظت‌های آزاد شده دارو در دماهای ۳۷C ° و ۴۲° C و رسم نمودار آن در زمان‌های مختلف اقدام گردید(۱۶، ۱۵).

۶- تعیین اندازه نانو ذرات و ضریب پراکندگی و پتانسیل زتا نانولیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین

پتانسیل زتای (Zeta-Potential) فرمولاسیون لیپوزومی حاوی دارو و اندازه نانو ذرات حاصل از این فرمولاسیون، با استفاده از دستگاه زتا سایزر شرکت Malvern Instruments مدل Nano-ZetaSizer ES در دمای اتاق و زاویه ۹۰° اندازه‌گیری گردید.

۷- آنالیز نانولیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین، توسط دستگاه طیف سنجی مادون قرمز

هدف این مرحله بررسی برهم‌کنش‌های شیمیایی میان سامانه لیپوزومی و دارو است. برای این منظور حامل‌های لیپوزومی با سانتریفیوژ از سوسپانسیون جدا شده و محلول اضافی تبخیر گردید. نمونه‌ها با KBr مخلوط شده و در درون پلیت فشرده می‌شوند. طیف FT-IR به منظور بررسی گروه‌های عاملی نانو لیپوزومی در محدوده طول موج cm^{-1} ۴۰۰۰-۴۰۰ برای نمونه‌های جامد، و طیف FT-IR cm^{-1} ۴۰۰۰-۶۰۰ برای نمونه‌های مایع، اسکن گردید. بدین منظور طیف FT-IR داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید گرفته شده و با طیف FT-IR حاصل از فرمولاسیون نهایی (سامانه حاوی دارو) مقایسه می‌گردد.

۸- تصویربرداری‌ازنانولیپوزوم‌های‌حاوی‌دوکسوروبیسین

مقدار µl ۲۵ از نمونه لیپوزومی حاوی داروی دوکسوروبیسین را بر روی یک لام ریخته و محلول در مجاورت هوا خشک شد. نمونه‌ها چند ثانیه با طلا پوشش داده شده تا رسانا شوند. سپس مورفولوژی سطحی نانوحامل‌ها (زبری، شکل، صافی و توده‌ای شدن) با استفاده از دستگاه Scanning Electron Microscope(SEM) با قدرت Watt ۱۰۰ بررسی گردید.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.548]

ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر در پردیس بین‌الملل دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام شده است (کد اخلاق SSU.MEDICINE.REC.1397.168211).

نتایج

بررسی بازده درون‌گیری و الگوی رهایش دارو در نانولیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین

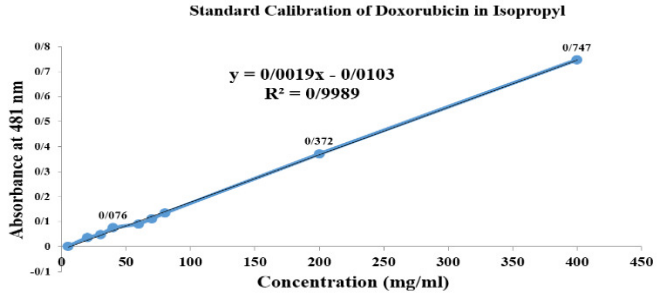
بازده درون‌گیری دارو درون سامانه لیپوزومی با استفاده از معادله خط دوکسوروبیسین در ایزوپروپیل (نمودار ۱) و رابطه ۱، ۹۳/۷۱ درصد محاسبه گردید. هم‌چنین با استناد به معاده خط دوکسوروبیسین در بافر PBS (نمودار ۲)، نمودارهای رهایش دارو در شرایط سلول سالم و شرایط سلول سرطانی طی ۷۲ ساعت رسم گردید که نتایج آن در جدول ۱ مشخص شده است. همان‌طور که در نمودارهای رهایش مشخص است (نمودار ۳)، الگوی رهایش دارو در شرایط مختلفِ دمایی و اسیدیته، دارای دو فاز می‌باشد که در فاز نخست به دلیل اختلاف غلظت زیاد دارو میان لیپوزوم و بافر، رهایش دارو با شدت بیشتری انجام شده است و با گذشت زمان و به دلیل کم شدن این اختلاف غلظت، در فاز دوم، از میزان رهایش دارو کاسته شده و شیب نمودار رهایش دارو، کند گردیده است. هم‌چنین بررسی الگوی رهایش دارو نشان می‌دهد که حداکثر رهایش دارو در شرایط سلول سالم نسبت به سلول‌های سرطانی، کمتر می‌باشد که بر اساس آن می‌توان اطمینان حاصل نمود که داروی دوکسوروبیسین، در سایت توموری تحویل داده می‌شود و فرمول مورد مطالعه در این پژوهش می‌تواند به عنوان یک نانوسامانه نیمه‌هدف‌مند، سلول‌های سالم را از دسترس دارو دور نگه دارد.

اندازه و پتانسیل زتا ذرات نانوسامانه لیپوزومی

داده‌های به‌دست آمده از دستگاه DLS، اندازه نانوذره حاوی دوکسوروبیسین را ۱۳۲/۹ nm (تصویر ۱) و میزان شارژ سطحی (پتانسیل زتا) برای سامانه لیپوزومی را، mV ۰/۱۸±۳۸/۷۳- نشان می‌دهد (تصویر ۲).

جدول ۱: حداکثر رهایش داروی دوکسوروبیسین از نانوسامانه لیپوزومی طی ۷۲ ساعت

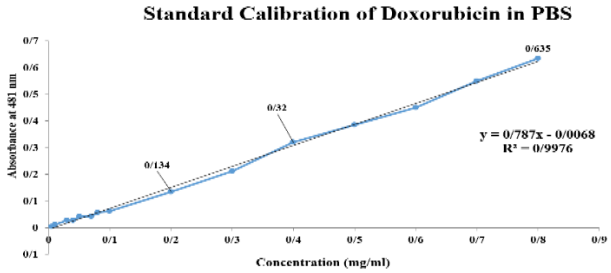
حداکثر رهایش در ۷۲ ساعت (٪)	شرایط رهایش دارو
۳۶/۵۴٪	pH =۷/۴ و ۳۷ ° C (سلول سالم)
۵۵/۹۰٪	pH =۵/۴ و ۳۷ ° C
۷۴/۱۸٪	pH =۵/۴ و ۴۲ ° C (سلول سرطانی)



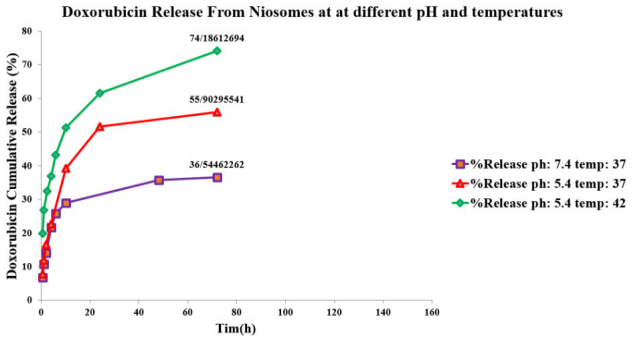
نمودار ۱: نمودار کالیبراسیون داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید در ایزوپروپیل

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

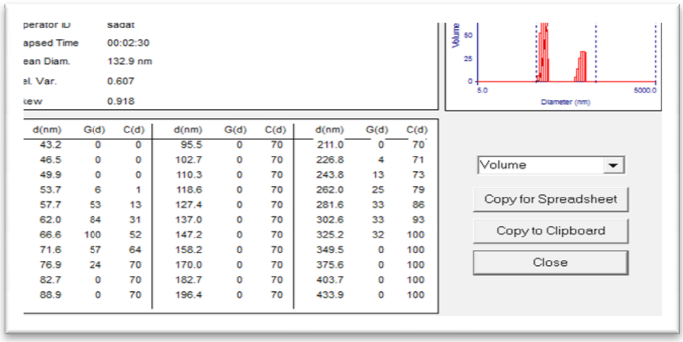
[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.548]



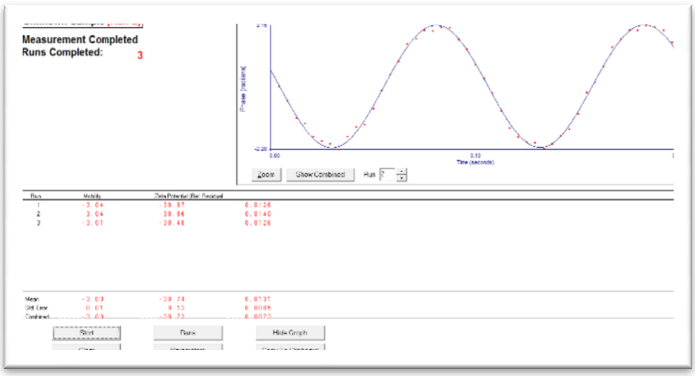
نمودار ۲: نمودار کالیبراسیون داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید در PBS



نمودار ۳: پروفایل رهایش دوکسوروبیسین در شرایط دمایی و اسیدیته مختلف از سامانه لیپوزومی



تصویر ۱: اندازه ذرات سامانه لیپوزومی حاوی دوکسوروبیسین



تصویر ۲: توزیع بار سطحی (پتانسیل زتا) سامانه لیپوزومی حاوی دوکسوروبیسین

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

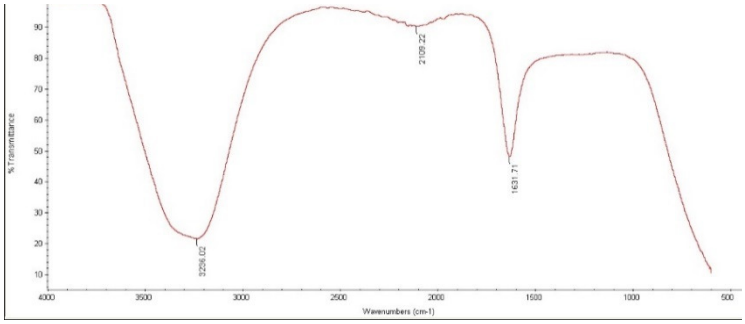
[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.548]

نتایج بررسی طیف سنجی مادون قرمز (FT-IR) نانوسامانه لیپوزومی

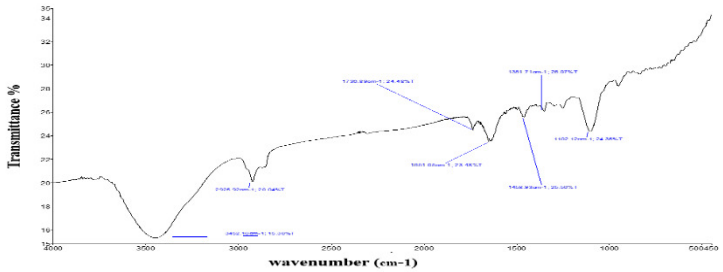
بررسی طیف FT-IR برای دوکسوروبیسین هیدروکلراید (تصویر ۳)، پیک‌های شاخص $۱۶۳۱/۷۱\ cm^{-1}$، $۳۲۳۶/۰۲\ cm^{-1}$ و $۲۱۰۹/۲۲\ cm^{-1}$ را نشان می‌دهد، که پیک $۳۲۳۶/۰۲\ cm^{-1}$ مربوط به گروه کربوکسیل، پیک $۱۶۳۱/۷۱\ cm^{-1}$ مشخص کننده گروه عاملی C=O و پیک $۲۱۰۹/۲۲\ cm^{-1}$ مربوط به گروه آمین می‌باشد. هم‌چنین در طیف FT-IR مربوط به سامانه لیپوزومی حاوی دوکسوروبیسین (تصویر ۴)، پیک‌های شاخص $۳۴۵۲/۱۰\ cm^{-1}$ مربوط به گروه الکلی OH و $۲۹۲۵/۹۲\ cm^{-1}$ مشخصه گروه آلکین وجود دارد. همان‌طور که مشاهده می‌شود هیچ پیک شاخصی از داروی دوکسوروبیسین در طیف لیپوزوم حاوی دارو مشاهده نمی‌شود که این موضوع نشان می‌دهد، دوکسوروبیسین درون لیپوزوم به‌خوبی قرار گرفته است و میان سامانه و دارو برهم‌کنش شیمیایی وجود ندارد.

بررسی تصویر میکروسکوپ الکترونی از نانوسامانه لیپوزومی

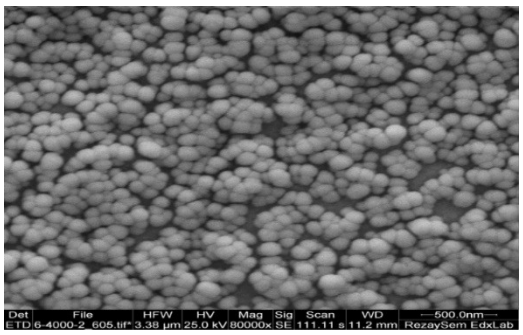
تصویر میکروسکوپ الکترونی (تصویر ۵)، حکایت از این واقعیت دارد که نانو سامانه حاوی داروی دوکسوروبیسین ضمن برخورداری از ویژگی‌های ظاهری مطلوب، وزیکولی و کروی بوده و سطح وزیکول‌ها صاف و هموار هستند.



تصویر ۳: طیف FT-IR داروی دوکسوروبیسین



تصویر ۴: طیف FT-IR نانو سامانه لیپوزومی حاوی دوکسوروبیسین



تصویر ۵: تصویر میکروسکوپ الکترونی از سامانه لیپوزومی حاوی دوکسوروبیسین

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]
[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.548]

بحث

پژوهش حاضر ضمن ساخت نانو سامانه لیپوزومی حاوی داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین به بررسی ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آن می‌پردازد که نتایج آن نشان می‌دهد که این نانو سامانه لیپیدی دارای راندمان انکپسولاسیون ۹۳/۷۱ درصد و رهایش کنترل شده دارو در شرایط سلول‌های سالم و سرطانی می‌باشد. آنالیز نانو ذره با دستگاه DLS تائید می‌کند که فرمولاسیون لیپوزومی دارای اندازه ۱۳۲/۹ nm و پتانسیل زتای ۰/۱۸mV ± ۳۸/۷۳- است.

هم‌چنین بررسی طیف FT-IR و تصویر میکروسکوپ روبشی از سامانه مذکور نشان‌دهنده این امر است که داروی دوکسوروبیسین با نانوحامل لیپوزومی برهم‌کنش شیمیایی نداشته است و نانو ذرات حاصل ضمن برخورداری از اندازه و توزیع مناسب، دارای شکل کروی و سطحی صاف می‌باشند. تاکنون پژوهش‌های متعددی بر روی نانوحامل‌های لیپیدی انجام گرفته است که بخشی از آن اشاره می‌شود. رسولیان بروجنی و همکاران در سال ۲۰۱۱، نانوذرات حاوی داروی Oxaliplatin به‌روش رسوب‌دهی نانو تهیه و مورد ارزیابی قرار دادند که در طی این پژوهش درصد بارگذاری دارو و اندازه نانوذرات حاصل را به ترتیب ۳۶ درصد و ۱۹۴ nm گزارش نمودند (۱۷). تفاوت در نوع نانو ذره، روش ساخت نانو ذره و نوع داروی بارگذاری شده، از جمله عواملی هستند که باعث اختلاف نتایج میان پژوهش بروجنی و پژوهش حاضر شده است. علوی و همکاران در سال ۲۰۱۳، نانو لیپوزوم‌های حاوی هیدروکسی اوره به منظور اثرگذار بر سرطان سینه تهیه نموده که طی آن، راندمان انکپسولاسیون ۷۰/۸۳۶ درصد، اندازه ۴۰۲/۵ نانومتر و میزان رهایش ۲۸ ساعته ۲۸/۸۵ درصد را برای این نانوحامل گزارش کردند (۱۸). اندازه ذرات کوچک‌تر، بررسی ۷۲ ساعته رهایش دارو و راندمان انکپسولاسیون بالاتر از جمله برتری‌های پژوهش حاضر نسبت به پژوهش علوی می‌باشد. 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 (۱۹). علوی و همکاران در سال ۲۰۱۴، نانوحاملهای لیپوزومی پگیله شده محتوی هیدروکسی اوره تهیه نمودند که اندازه، درصد بارگذاری و رهایش ۲۸ ساعته این نانوسامانه را به ترتیب، ۳۳۸/۲ نانومتر، ۶۴/۲۱۲ درصد و ۲۱/۷۱ درصد بیان نموده‌اند (۲۰). کوهی مفتخری اصفهانی در سال ۲۰۱۴، نانولیپوزوم‌های پگیله حاوی داروی پاکلی تاکسل تهیه نمودند که این نانوسامانه‌های دارویی دارای انکپسولاسیون ۹۵/۲ درصد و اندازه در مقیاس نانویی بودند (۲۱). بررسی پروفایل رهایش در شرایط دمایی و اسیدیته مختلف طی ۷۲ ساعت، انکپسولاسیون بالاتر و اندازه ذرات کوچک‌تر از مزایای پژوهش حاضر نسبت به پژوهش‌های علوی و همکاران و کوهی مفتخری و همکاران می‌باشد.

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 کردند (۲۲). حقیرالسادات و همکاران در سال ۲۰۱۶، داروی دوکسوروبیسین را با هدف اثرگذاری بر سرطان استخوان درون حامل‌های لیپوزومی بارگذاری کردند که نانو سامانه‌های 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 (۲۳). هم‌چنین 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 nm ۹۳/۶۱ ، ٪ ۸۲/۸ ، ۰/۱۴ و ۲۳- میلی ولت بوده‌اند (۲۴). نتایج پژوهش‌های حقیرالسادات و همکاران در سال‌های ۲۰۱۶ و ۲۰۱۷ با توجه به شباهت نوع نانو ذره، بسیار نزدیک به پژوهش حاضر می‌باشد. نادری‌نژاد و همکاران در سال ۲۰۱۷، وزیکول‌های نیوزومی حاوی کورمومین 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 می‌دهد که حداکثر رهایش دارو در طی ۹۶ ساعت ۴۳/۸۷ درصد است (۲۵). نتایج پژوهش نادری‌نژاد و

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.548]

همکاران علیرغم تفاوت در نوع نانو ذره، از نقطه نظر میزان درون‌گیری دارو و شارژ سطحی ذرات بسیار نزدیک به پژوهش حاضر می‌باشد. شیرزاد و همکاران در سال ۲۰۱۷، ضمن انکپسولاسیون ماده سیس پلاتین با درصد بارگذاری ۹۸ درصد درون نانولیپوزوم، پتانسیل زتا، اندازه و شاخص پراکندگی ذرات را به ترتیب، ۱۸/۱- میلی ولت، ۱۰۰ نانومتر و ۰/۴ گزارش کردند (۲۶). حقیرالسادات و همکاران در سال ۲۰۱۷، نانولیپوزوم‌های حاوی داروی دوکسوروبیسین به دو روش شیب گرادیان 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، ۱۰۵/۹ nm و ۲۴ درصد و برای نانولیپوزوم‌های حاصل از لایه نازک به ترتیب، ۱۵/۶۵ درصد، ۱۳۸/۶ nm و ۷۸ درصد بوده است (۱۶).

حقیرالسادات و همکاران در سال ۲۰۱۸ فرمولاسیون‌هایی 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. هم‌چنین این پژوهش گزارش می‌دهد که در مدت ۴۸ ساعت، ۴۳ درصد دارو از لیپوزوم‌ها آزاد شده است (۲۷). مجدی زاده و همکاران در سال ۲۰۱۸، نانولیپوزوم‌های حاوی اسانس نعناع فلفلی تهیه نمودند که وزیکول‌های لیپوزومی حاوی اسانس دارای اندازه ۱۳/۳۹ nm ± ۲۴۷، ۲/۷ ± ۶۱/۳۸ درصد میزان راندمان انکپسولاسیون، پتانسیل زتا ۰/۷۴±۳۴/۵۴- میلی‌ولت و شاخص پراکندگی ۰/۰۱ ± ۰/۳۲ بوده‌اند (۱۵). به نظر می‌رسد که علیرغم استفاده از سامانه لیپوزومی و روش ساخت مشابه، به دلیل تفاوت در نوع ماده انکپسوله شده در پژوهش مجدی‌زاده و پژوهش حاضر، نتایج حاصل از دو پژوهش یاد شده از نقطه نظر بازده انکپسولاسیون و اندازه نانو سامانه با همدیگر متفاوت شده‌اند. 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- میلی‌ولت و ۱/۸۵ ± ۹۸/۱۲ درصد می‌باشد (۲۸). نتایج به‌دست آمده از پژوهش ساسانی و همکاران از نقطه نظر اندازه، راندمان انکپسولاسیون و نوع بار سطحی نانو ذره به نتایج پژوهش حاضر بسیار نزدیک بوده است که به نظر می‌رسد که این تشابه نتایج در دو پژوهش، به دلیل استفاده از نانوسامانه لیپیدی و روش ساخت یکسان می‌باشد.

بهرامی بنان در سال ۲۰۱۸، ضمن ساخت سامانه‌های 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، ۲/۶۵±۱۶۰/۳۷ نانومتر، ۵۸/۱۱- میلی‌ولت ۹۴/۱۸ درصد می‌باشد و میزان سمیت داروی انکپسوله نسبت به داروی آزاد بر رده KG-1 بیشتر بوده است (۲۹). نتایج پژوهش بهرامی بنان به دلیل تشابه در روش ساخت و استفاده از سامانه لیپیدی جهت رسانش دارو از نقطه نظر راندمان انکپسولاسیون، بار سطحی و اندازه به نتایج پژوهش حاضر نزدیک می‌باشد.

نتیجه گیری

در پژوهش حاضر، داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین به منظور افزایش شاخصه‌های درمانی آن و در نتیجه عملکرد بهتر دارو در شرایط حاکم بر محیط سلول‌های سرطانی، درون سامانه‌های لیپوزومی بارگذاری شده است. هر چند بررسی سمیت وآزمایش‌های درون تنی و برون تنی این سامانه آنیونی حاوی دوکسوروبیسین قبل از هرگونه استفاده بالینی از آن ضروری است. با استناد به نتایج این مطالعه، فرمولاسیونی برای ساخت نانوسامانه لیپوزومی پیشنهاد شد که ضمن برخورداری از الگوی رهایش کنترل شده در شرایط سلول سالم و سرطانی، دارای شاخصه‌های فیزیکوشیمیایی مطلوب از جمله، بار الکتریکی سطحی منفی، میزان درون پوشانی بالا و اندازه‌ای در حدود ۱۳۰ nm است که می‌تواند به‌عنوان ترکیبی ضد توموری پیشنهاد شود.

سپاسگزاری

پژوهش حاضر حاصل طرح تحقیقاتی تصویب و اجرا شده در دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.548]

می‌باشد و هیچ‌گونه حامی مالی نداشته است. هم‌چنین بدین‌وسیله از زحمات جناب آقای بهادر مقیمی به پاس همکاری علمی در نگارش مقاله تشکر می‌شود.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

*1-*Dos Santos N, Cox KA, McKenzie CA, van Baarda F, Gallagher RC, Karlsson G, Bally MB. ***pH gradient loading of anthracyclines into cholesterol-free liposomes: enhancing drug loading rates through use of ethanol***. Biochimica ET Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes 2004; 1661(1): 47-60.

2- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. ***Global cancer statistics***. CA: A Cancer J Clinicians 2011; 61(2): 69-90.

*3-*Parkin DM. ***Global cancer statistics in the year 2000***. Lancet Oncol 2001; 2(9): 533-43.

*4-*Tinsley R. Harrison, Braunwald E. ***Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed***. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2008.

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

*6-*Kaufmann SH, Earnshaw WC. ***Induction of apoptosis by cancer chemotherapy***. Exp Cell Res 2000; 256(1): 42-9.

*7-*Jain D. ***Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives***. J Nucl Cardiol 2000; 7(1): 53-62.

*8-*Figg WD, McLeod HL. ***Handbook of anticancer pharmacokinetics and pharmacodynamics***. New Jersey; Humana Press Inc 2004.

*9-*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.

10- 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.

11- Daraee H, Etemadi A, Kouhi M, Alimirzalu S, Akbarzadeh A. ***Application of liposomes in medicine and drug delivery***. Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol 2016; 44(1): 381-91.

12- Cheraghi M, Negahdari B, Daraee H, Etemadi A. ***Heart targeted nanoliposomal/nanoparticles drug delivery: An updated review***. Biomed Pharmacother 2017; 86(1): 316-23.

13- Mansoori MA, Agrawal S, Jawade S, Khan MI. ***A review on liposome.*** IJARBP 2012; 2(4): 453-64.

14- Allen TM, Hansen CB, de Menezes DEL. ***Pharmacokinetics of long-circulating liposomes***. Adv Drug Deliv Rev 1995; 16(2): 267-84.

15- Majdizadeh M, Zarchi SR, Movahedpour AA, Malmir HS, Sasani E, Haghiralsadat BF. ***A new strategy in improving therapeutic indexes of***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.548]

medicinal herbs: preparation and characterization of nano-liposomes containing Mentha piperita essential oil. JSSU 2018; 25(11): 853-64.[Persian]

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

17- Rasoulian-broujeni M, Najafi S, Hojati-Emami S, Dehghan MM. ***Preparation and evaluation of nanoparticles containing oxaliplatin for target drug release at the site of breast tumor***. Iran J Breast Dis 2011; 4(3): 33-43. [Persian]

18- Alavi SE, Koohi-moftakhar-esfahani M, Akbarzadeh A. ***Evaluating the effect of nanoliposomal hydroxyurea urea on the breast cancer cell line***. New Cellular & Molecular Biotech J 2013; 3(11) : 63-7. [Persian]

19- 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.

20- Alavi SE, koohi-moftakhari-esfahani M, Akbarzadeh A. ***Cytotoxic activity of pegylated nanoliposomal hydroxyurea in MCF-7 cell line***. NCMBJ 2014; 4(13): 33-6. [Persian]

21- Koohi Moftakhari Esfahani M, Alavi SE, Akbaezadeh A, Ghasemi S, Saffari Z, et al. ***Drug delivery of pegylated nanoliposomal paclitaxel to breast***. New Cell Mol Biotechnol J 2014; 13(8): 1195-98. [Persian]

22- 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.

23- 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***. JSSU Med Sci 2016; 24(10): 780-9. [Persian]

24- 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.

25- 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.

26- Shirzad M, Jamehbozorgi S, Akbarzadeh A,

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.548]

Aghabozorg H. ***Drug Delivery of Pegylated Nanoliposomal Cisplatin in Ovarian Cancer Cell Line A2780CP: in vitro Study***. New Cellular & Molecular Biotech J 2016; 15(3): 77-84. [Persian]

27- 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.*** Daneshvar Med 2018; 25(133):19-26. [Persian]

28- 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***. SSUJ 2018; 26(6): 528-41. [Persian]

29- 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). [Persian]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.548]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 26| NO 11 | Feb 2019

Received: 8 Oct 2018
Accepted: 1 Dec 2018

Experimental study: experimental evaluation of phospholipid system containing doxorubicin HCL for use in chemotherapy

Seyed Mohammad Moosavi zadeh[1], Morteza Baghiani[1], Mohammad Majdizadeh[2], Bibi Fatemeh Haghiralsadat[*3], Seyed Mohamoud Moosavi zadeh[1]

Original Article

Introdution: Common cancer treatment methods have many side effects. Therefore, the use of new methods for drug delivery to cancer cells is necessary. In the present study, nano formulations of lipid carriers containing doxorubicin have been synthesized and its physicochemical properties have been investigated.

Methods: The present study was an experimental study. The liposomal systems were synthesized by the method of thin-film hydration and using Tween-20, cholesterol and soybean phosphatidylcholine. After loading Doxorubicin drug into the liposomes, physiochemical properties of nano-carriers were determined from the perspective of encapsulation efficiency, drug release profile under healthy and cancerous cells condition, hydrodynamic diameter, zeta potential, morphology and IR spectra.

Results: The liposomal system had 132.9 nm in diameter, the encapsulation 93.74% and -38.73±0.18mV zeta potential. The maximum release of drug from the nano-carrier under conditions 37°C, pH=7.4 and 42°C, pH=5.4 and 37°C, pH=5.4 after 72 hours was 36.54% and 74.18% and 55.9% respectively. SEM and IR assessments revealed spherical morphology and the absence of chemical interaction between nano-carrier and drug.

Conclusion: The result of this research indicates that the liposomal system, having the appropriate physiochemical properties, has not changed the chemical nature of drug and thus can be a suitable and semi-targeted carrier for doxorubicin.

Keywords: Drug Carriers, Liposome, Doxorubicin, Anti-cancer, Drug Liberation.

Citation: Moosavi zadeh SM, Baghiani M, Majdizadeh M, Haghiralsadat F, Moosavi zadeh SM. **Experimental study: experimental evaluation of phospholipid system containing doxorubicin HCL for use in chemotherapy.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2019; 26(11): 945-56

[1]Department of Laboratory Sciences, School of Paramedicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
[2]Nano-Biotech Foresight Company Biotechnology Campus, Science & Technology Park of Yazd, Yazd, Iran
[3]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 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.548]