

کاربرد نانوحامل های پایه کیتوسان در بهبود رهائش داروی ضد سرطان کوئرتستین: مطالعه مروری

محمدحسین کرمی^{۱*}، مجید عبدوسی^{۲*}، محمدرضا کلایی^{۳*}، امید مرادی^۴

۱- پژوهشگر پسا دکتري، دانشکده شيمي، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران

۲- دانشکده شيمي، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران

۳- گروه مهندسی پلیمر، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران

۴- گروه شيمي، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس، تهران

۵- مرکز تحقیقات فناوری نانو، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران

چکیده

کیتوسان از منابع تجدیدپذیر غیر سمی مشتق شده و به عنوان مواد زیستی سازگار و موثر عمل می کند. کوئرتستین به عنوان یک داروی ضدسرطان، حلالیت کمی دارد. نانوحامل های بر پایه کیتوسان از اهمیت ویژه ای برخوردار هستند، زیرا می توانند فراهمی زیستی و کارایی ضدسرطانی داروی کوئرتستین را با هدف گیری غیرفعال یا فعال برای بافت های سرطانی بهبود بخشد. از یک سو، سایت های فعال بر ساختار اصلی کیتوسان به نانوحامل ها اجازه می دهد تا با پیوندهای مختلف بر روی سطح، مهندسی بیشتری داشته باشند، تا منجر به رهائش هدفمند به داخل بدن بیمار می شود و مانع از آسیب به بافت های سالم می شود. از سوی دیگر، کیتوسان یک زیست پلیمر حساس به pH است که تعادل آبدوستی و آبگریز خود را در شبکه ماکرومولکولی تحت شرایط مختلف pH تغییر می دهد و باعث از هم گسیختگی ساختار آن در پاسخ به محیط اسیدی اطراف سلول سرطانی می شود و در نتیجه باعث رهائش کنترل شده کوئرتستین در تومور سرطانی، و کاهش اثرات مضر بر سلول های طبیعی می شود. در این پژوهش، به بررسی عملکرد نانو حامل های بر پایه کیتوسان در بهبود و توسعه رهائش داروی ضد سرطان کوئرتستین پرداخته می شود.

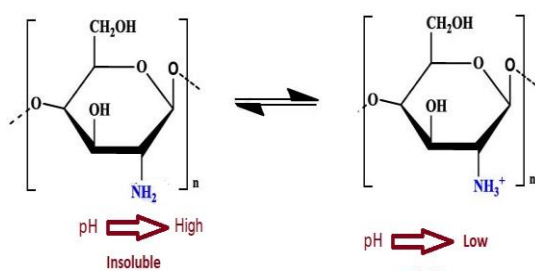
واژه های کلیدی: نانو حامل، کیتوسان، داروی کوئرتستین، رهائش دارو، نانوذرات

ایمیل نویسنده مسئول: phdabdouss44@aut.ac.ir

۱. مقدمه:

کیتوسان برای نخستین بار توسط روژه در سال ۱۸۵۹ به عنوان شکل استیل زدایی شده از کیتین بسیاری طبیعی کشف و مورد بحث قرار گرفت [۱]. در اوایل دهه ۱۹۹۰، کیتوسان وارد عرصه داروسازی شد و این امر علاقه پژوهشگران و صنعت گران را برای ایجاد سیستم درمانی موثرتر و جدیدتر بر اساس آن برانگیخت [۲]. تطبیق پذیری کیتوسان به دلیل گروه های آمینه فعال آنها است که به عنوان محل واکنشی برای انواع اتصالات گروه های جدید با استفاده واکنش با شرایط بهینه است و همچنین، با ویژگی کاتیونی کیتوسان که به گروه های آمینه نیز نسبت داده می شود به عنوان آمینو

پلی ساکارید شناخته می شود. کیتوسان در واقع یک گلوکز آمینی است که در ساختار خود گروه هیدروکسیل و آمین دارد. در pH پایین، کیتوسان به عنوان یک گونه چند کاتیونی، به دلیل پروتونه شدن گروه آمینه با افزایش خاصیت محلول باقی می ماند (شکل ۱) [۳].

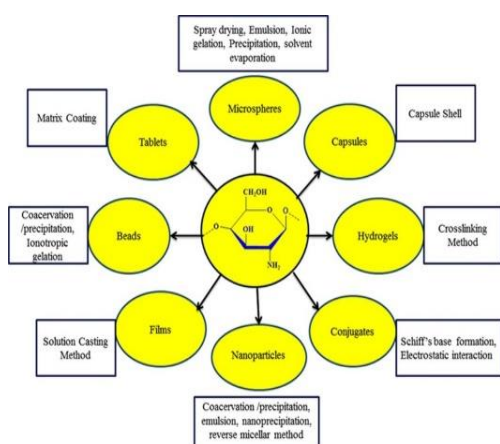


شکل ۱. ساختار کیتوسان در pH مختلف [۲]

¹ Mild Reaction

مفید است [۶]. کیتوسان یک پلی ساکارید طبیعی است که در زیست فناوری استفاده می شود و اکنون نانوچندسازه کیتوسان به عنوان یک زمینه جذاب جدید برای محققین مطرح شده است. نانوچندسازه کیتوسان دارای خواص مکانیکی و پایداری حرارتی خوبی است. این چندسازه ها بسته به کاربردهایی که مورد استفاده قرار می گیرند، می توانند به صورت پودر، فیلم، مش الیافی، غشا، مهره، چارچوب متخلخل و هیدروژل و غیره باشند [۷].

کیتوسان دارای خواص زیستی استثنایی است که به دلیل آن اهمیت زیادی در فرمولاسیون زیست مواد پیدا کرده و تحت اکتشاف گسترده در سیستم های دارورسانی قرار گرفته است. کیتوسان زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری عالی دارد [۸]. علاوه بر این، برخی از خواص حیاتی دیگر شامل هموستاتیک، باکتریواستاتیک، ضد کلسترمیک، ضد سرطان و قارچ است. کیتوسان را می توان در اشکال مختلف بسته به عملکرد و کاربرد حامل استفاده کرد. شکل ۲، فرم های گوناگون استفاده از کیتوسان در رهائش دارو را نشان می دهد. روش های آماده سازی مانند پایداری شیمیایی و حرارتی عوامل زیست فعال، اندازه ذرات، سمیت باقیمانده محصولات نهایی، نمودارهای سینتیکی رهائش دارو و در نهایت نوع سیستم رهائش دارو را باید در نظر گرفت [۹].



شکل ۲. فرم های گوناگون استفاده از کیتوسان در رهائش دارو [۹].

۲-۱- میکرو حفره های کیتوسان:

سیستم های رهائش دارو در میکرو حفره ها اجازه می دهد تا با تنظیم دقیق فرمولاسیون ترکیبات

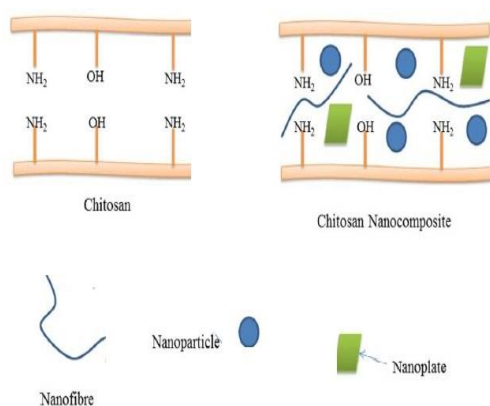
افزون بر این، خاصیت کاتیونی کیتوسان را می توان از طریق سولفوناسیون معکوس کرد تا ویژگی آنیونی محلول در آب، باعث سیالیت بهتر، کاهش نسبت آب زیاد، و خاصیت ضد انعقادی تبدیل کرد. بسته به روش آماده سازی و منابع آنها، وزن ملکولی ممکن است از ۳۰۰ تا بیش از ۱۰۰۰ کیلو دالتون با درجه استیل زدایی از ۳۰٪ تا ۹۵٪ متغیر باشد [۳]. در ابتدا کیتوسان به طور کلی در کاربردهای پزشکی مانند پانسمان زخم، لاغری و مهندسی بافت مورد استفاده قرار گرفت، اما با گذشت زمان کیتوسان به عنوان یک نامزد برجسته برای سیستم دارورسانی توسعه یافت [۴]. در این پژوهش، مروری بر نانوحامل های پایه کیتوسان در بهبود رهائش دارو ضد سرطان کوئرتستین پرداخته می شود.

۲- کیتوسان در رهائش دارو:

کیتوسان از منابع تجدیدپذیر غیرسمی مشتق شده و به عنوان مواد زیستی سازگار و موثر عمل می کند. فعالیت ضد میکروبی همراه با زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری استثنایی آن، فرصت کافی برای پیشرفت آن ها در بسیاری از زمینه ها را فراهم کرده است. سایر خواص زیستی کیتوسان مانند چسبندگی مخاطی، انتقال دارو کنترل شده، ژل سازی درجا، افزایش نفوذ، هدف گیری کولون، همه به گروه عاملی آمین اولیه آن نسبت داده می شوند [۴]. خواصی مانند چسبندگی زیستی باعث چسبندگی بسیار با بافت های نرم و سخت می شود که کاربردهای زیادی در ارتوپدی، دندانپزشکی، چشم پزشکی و اقدامات جراحی دارند [۵].

نانوچندسازه کیتوسان به طور کلی به بسیار کیتوسان که حاوی نانوپرکننده های پراکنده با اندازه متوسط ذرات کمتر از ۱۰۰ نانومتر، اشاره دارد. بنابراین این چندسازه خواص فوق العاده ای را در مورد بسیار و نانوذرات حفظ می کند. به طور کلی بسیار های طبیعی به دلیل پایداری، سازگاری با محیط زیست، غیرسمی بودن، زیست تخریب پذیری و زیست سازگاری به عنوان مواد میزبان خوبی برای نانوذرات به ویژه برای کاربردهای زیست فناوری در نظر گرفته می شوند [۶]. نانوچندسازه هیبریدی آلی- معدنی مشخص شده است در بسیاری از زمینه ها مانند رهائش دارو، مهندسی بافت، مواد بسته بندی، پوشش و حسگرها

نوع نانویرکننده وجود دارد که بسته به هندسه و نسبت ابعاد آنها طبقه بندی می شوند: نوع اول به صورت ذرات لایه ای یا پلاکتی که نانو صفحه ای نامگذاری میشود، درنوع دوم، نانو ذرات کروی هستند و نوع سوم نانوالیاف است. نسبت منظر (نسبت طول ذرات به ضخامت) به عنوان یک عامل کلیدی در افزایش خواص نانو چندسازها در تعریف نانو چندسازها اهمیت دارد. در شکل ۳، نحوه قرار گیری نانو ذرات در ماتریس کیتوسان ارائه شده است [۱۹-۲۱].



شکل ۳. نحوه قرارگیری نانوذرات در ماتریس کیتوسان [۱۹].

ونکاتسان و همکارانش؛ نانوچندسازه هیدروکسی آپاتیت - کیتوسان حاوی سلوکسیب را به عنوان یک وسیله موثر و بالقوه برای استفاده از سلوکسیب برای درمان سرطان روده بزرگ، با راندمان بالای ارتباط دارویی و پروفیل های آزاد پایدار و همراه با حل اثر جانبی جدی که به عنوان یک مانع قوی برای کاربرد آن در درمان سرطان باقی می ماند، را بررسی کردند [۲۰]. نتایج نشان داد که باعث بهبود تومور سرطانی در روده بزرگ می شود و همچنین، اثرات جانبی جدی بر بدن انسان ندارد. در ادامه پژوهش مشخص شد از آنجایی که این ذرات بسیار کوچک هستند، و به دلیل انرژی سطح ویژه بالای خود، تمایل به تجمع پیدا می کنند و تصاویر نامشخصی را در میکروسکوپ الکترونی روبشی تشکیل می-دهند (شکل ۴) [۲۰-۲۲].

دارویی بسیاری مختلف، بر روی پروفایل رهایش دارو و محل هدف خاص کنترل شود [۹]. این نوع سیستم رهایش دارو باعث افزایش طول عمر، سرعت رهایش کنترل شده و رهایش داروی هدفمند می شود. روش های مختلف برای تشکیل میکروحفرة ها شامل برهمکنش با یون های متقابل مانند آنیون ها (سولفات، فسفات، هیدروکسیدها)، اتصال عرضی، تبخیر حلال، ژل شدن یونی، خشک کردن اسپری، بسپارش امولسیون و رسوب است [۱۰]. جمیلا و همکارانش، میکرو حفرة های کیتوسان شبکه ای شده و گلوکار آلدئیدی را آماده کردند و به عنوان یک ابزار رهایش زیست تخریب پذیر طولانی مدت با استفاده از میتوکسانترون^۳، به عنوان یک عامل ضد نئوپلاستیک جدید، مورد هدف قرار گرفتند [۱۱]. سرعت رهایش دارو به وسعت اتصال عرضی بستگی دارد. با استفاده از یک میکروحفرة بسیار شبکه ای شده مشخص شد که تنها ۲۵ درصد از داروی کامل ترکیب شده به مدت ۳۶ روز آزاد شد. میکروحفرة های تهیه شده زیست سازگاری خوبی نشان دادند، اما پس از ۳ ماه در عضله اسکلتی موش ها، زیست تخریب پذیری قابل توجهی نشان ندادند [۱۱-۱۶].

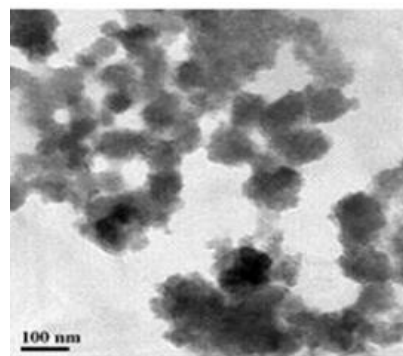
۲-۲- نانوچندسازه های پایه کیتوسان :

استفاده از هیدروژلها در دارو سازی به دلیل خواص مناسب به مانند روش آماده سازی ساده، هزینه کم، زیست سازگار و رهایش طولانی مدت می باشد [۱۷]. ژل های بسیاری که شبکه های سه بعدی تشکیل می دهد، عامل کنترل کننده رهایش دارو است. به دلیل زیست سازگاری و غیرسمی بودن کیتوسان به عنوان ماتریکس برای تهیه قرص استفاده می شود. روش های تهیه آماده سازی برای داروها می تواند به صورت گرانول مرطوب یا با تکنیک های فشرده سازی مستقیم باشد [۱۸]. نانوچندسازه های پایه کیتوسان در مقایسه با چندسازه های معمولی که دارای پرکننده های کلاسیک به مقدار ۴۰ تا ۵۰ درصد هستند، افزایش بسیار خوبی در خواص حتی در سطح بسیار پایین پرکننده های نانو از خود نشان می دهند [۱۹]. درصد کیتوسان در چندسازه ها معمولاً بالا نگه داشته می شود که منجر به محصولاتی با زیست فعالی و زیست سازگاری خوب می شود. به طور کلی سه

پاسخ مغناطیسی با ثبت چرخه پسماند از طریق قرار گرفتن در معرض یک آهنربای دائمی مورد بررسی قرار گرفت. گیر افتادن دارو در پوسته بسپاری، بارگذاری داروی بالاتری را همراه با مشخصات رهائش کندتر دارو ایجاد می کند. بنابراین رهائش دارو با محرک های حساس، هدفگیری مغناطیسی، با بارگذاری داروی بالا و رهائش آهسته همراه با قابلیت القای هیپرترمی با پتانسیل بالا برای درمان مؤثر سرطان، سنتر شد. در گزارش دیگری، یک نانوجندساز کیتوسان حاوی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن و سیلیس برای رهائش داروی دوکسوروبیسین بررسی شد [۲۸]. کیتوسان به عنوان یک عامل مسدود کننده برای مهار رهائش زودرس دارو عمل می کند. نانو چندساز حساسیت به pH خوبی را نشان می دهد و ۸۶/۱ درصد از کل داروی بارگیری شده در ۴۸ ساعت را در pH برابر با ۴، آزاد می کند. و مکانیسم رهائش دارو از نوع نفوذ کنترل شده بود و داده های آزمایشگاهی از مدل هیگچی پیروی می کند [۲۹].

لین و همکارانش^۹، نانوجندساز پلی اتیلن گلیکول و کیتوسان حاوی اکسید آهن طراحی کردند. نتایج نشان داد که، این چندساز دارای پتانسیل در تصویربرداری فلورسانس و رزونانس مغناطیسی است و به دلیل ویژگی های فوق پارامغناطیس، و حضور فلورسنت به عنوان داروی ضد سرطانی هدفمند عمل می کند [۳۰]. در پژوهش دیگری، نانو چندساز کیتوسان حاوی نانو ذرات اکسید روی به عنوان یک نانو چندساز مناسب برای رهائش داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین گزارش شده است. افزایش غلظت نانوذرات اکسید روی در چندساز باعث آزادسازی طولانی تر و کنترل شده دارو می شود [۳۱].

بائو و همکارانش^{۱۰} اکسید گرافن عامل دار شده با کیتوسان را به عنوان یک نانو سیستم برای رهائش دارو و ژن تهیه و بررسی کردند. فرآیند آمیداسیون جهت تشکیل پیوند آمیدی بین گرافن اکساید و کیتوسان برای عملکرد گرافن اکساید استفاده شد [۳۲]. داروی ضد سرطان گامپوتسین که نامحلول در آب است، از طریق انباشته شدن $\pi-\pi$ و برهمکنش آبگریز در نانو حامل بارگذاری شد. در نانو حامل حدود ۲۰ درصد وزنی دارو بارگذاری



شکل ۴- نانو چندساز کیتوسان حاوی هیدروکسی آپاتیت و داروی سلکوکسیب [۲۲].

لیو و همکارانش^۵، هیدروژل نانوجندساز کیتوسان دارای نانو رس را برای آزادسازی کنترل شده ویتامین B12 تحت اثر تحریک الکتریکی آماده کرد. آزادسازی ویتامین B12 به شدت تحت تأثیر چگالی اتصال عرضی بین کیتوسان و نانو رس قرار دارد [۲۳]. چگالی اتصال عرضی به نانو صفحات سیلیسی لایه برداری شده بستگی دارد که به عنوان رابط بین کیتوسان و نانو رس عمل می کنند. در غلظت کم نانو رس، سینتیک رهائش دارو از مرتبه اول پیروی می کند [۲۴]. تحت تحریک الکتریکی، مشخصات رهاسازی از حالت انتشار به حالت کنترل تورم تغییر کرد. پاسخ الکتریکی به تکرار عملیات "روشن" و "خاموش" در غلظت بالاتر نانو رس کاهش یافت. با این حال رفتار ضد خستگی به طور قابل توجهی بهبود یافته است [۲۶-۲۳]. هاو و همکارانش^۶، رهائش افلوکساسین از هیدروژل نانوجندساز کیتوسان دارای نانو رس را بررسی کردند. ترکیب نانو رس با دانه های کیتوسان باعث افزایش گیر افتادن دارو، رفتار تورم و کاهش سرعت رهاسازی می شود. نانورس حتی پس از ۱۰ ساعت غوطه ور شدن در برابر فروپاشی نیز مقاوم است. بنابراین، تعامل الکترواستاتیکی بین کیتوسان و نانو رس برای افزایش پایداری دانه های نانوذرات رس پیشنهاد شد و به عنوان یک کاندیدای خوبی برای رهائش افلوکساسین است [۲۷]. آریاس و همکاران^۸ نانوجندساز کیتوسان حاوی نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن را برای تامین داخل وریدی جمستابین آنالوگ نوکلئوزیدی ضد سرطان آماده کردند [۲۸].

⁵ Liu et al.

⁶ Antifatigue

⁷ Hau et al

⁸ Arias et al ¹

⁹ Lin et al

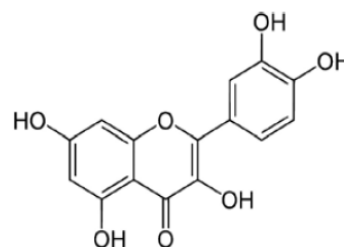
¹ Bao et al

¹ Camptothecin

شد. رهائش دارو به مقدار ۱۷/۵ درصد مشاهده شد، که این رهائش در ۷۲ ساعت و دردمای ۳۷ درجه سانتی گراد در بافر نمک فسفات بررسی شد [۳۲].

۳- کوئرستین:

کوئرستین^۱ یکی از ترکیبات فلاونوئیدی، در غذاهای روزانه مانند گشنیز، پیاز، سیب و انواع توت ها یافت می شود (شکل ۵) [۳۳]. بسیاری از ترکیب های دارویی مورد استفاده برای درمان سرطان از جمله کوئرستین محلولیت پایینی در آب و مایع های زیست دستگاه گوارش دارند که موجب کاهش مقدار و سرعت جذب آنها از راه استفاده خوراکی شده است. کوئرستین می تواند برخی از اهداف اصلی انتقال سیگنال را متوقف کند، بنابراین نه تنها می تواند سلول های تومور را درمان کند، بلکه از سرطان نیز جلوگیری می کند [۳۴]. با این حال، سطح حلالیت این دارو در آب کم است و به حلال دیگری مانند اتانول نیاز است [۳۵]. پاتل و همکارانش^۲، سمیت سلولی بر نانوذرات هیبریدی بسپاری لیپیدی بارگذاری شده با کوئرستین را با کوئرستین آزاد مقایسه کردند. نتایج نشان داد که نانوحامل در مقایسه با کوئرستین آزاد، رهائش بهتری برای درمان سرطان پستان دارد [۳۶].

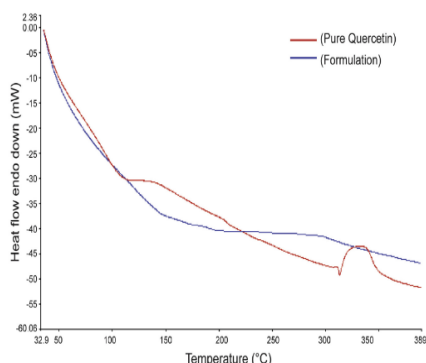


شکل ۵- ساختار داروی کوئرستین [۲۴].

۴- بررسی خواص فیزیکی، شیمیایی و رهائش داروی کوئرستین در نانو حامل های طراحی شده:

در پژوهشی توسط ژانگ و همکارانش^۳ نانوحامل کیتوسان و ستوکسیمب^۴ برای رهائش داروی کوئرستین و پاکلیتاکسل استفاده شد. با توجه با این موضوع که دو داروی یادشده، حلالیت بسیار کمی در آب دارند، پس، خواص ضد تومری این دارو ها کم خواهد شد. بنابر این برای بهبود

حلالیت، نانو حامل کیتوسان و ستوکسیمب مهیا شد [۲۷]. نتایج نشان داد که این نانو حامل پایداری مناسبی دارد و همچنین ذرات تمایل به کلوخه ای شدن کمی دارند. هزرا و همکاران^۵ نانو حامل کیتوسان و سدیم آلزینات را برای رهائش داروی ضد سرطان کوئرستین بررسی کردند (شکل ۶) [۲۸]. نتایج نمودار جریان گرمایی به دست آمده از آزمون پویشی گرمایشی تفاضلی نشان داد که، داروی کوئرستین مورد استفاده در این پژوهش دارای یک پیک گرماگیر شدید و تیز در دمای ۳۱۶ درجه سانتی گراد است و این بدان معناست که در این دما تخریب گرمایی به واسطه ذوب شدن اتفاق می افتد که این نتایج مشابه پژوهش دیگر توسط یونگ و همکارانش بود. همچنین این نتایج نشان می دهد که داروی کوئرستین در سراسر نانوحامل کیتوسان و سدیم آلزینات پراکنده شده است و نانو حامل حالت بی شکل با انرژی بالا را تشکیل می دهد [۲۸].



شکل ۶. نمودار جریان گرمایی به دست آمده از آزمون پویشی گرمایشی تفاضلی داروی کوئرستین خالص و نانو حامل کیتوسان/سدیم آلزینات /کوئرستین [۲۸].

کادیو و همکارانش^۶ برای بهبود رهائش داروی ضد سرطان کوئرستین بر روده انسان پژوهش کردند. رهائش داروی کوئرستین از نانو حامل کیتوسان شبیه ای شده حاوی ذرات لیپوزوم و سدیم تری پلی فسفات^۷ بود. مطابق با شکل ۷، در دو محیط اسیدی (بافت سرطانی) و محیط بافت سالم بدن این نانو حامل بررسی شد. در pH اسیدی، رهائش داروی کوئرستین وابسته به زمان نبود و پس از ۱۰ دقیقه به حداکثر مقدار رسید و تا ۲

¹ Quercetin

¹ Patel et al

¹ Zhang et al

¹ Cetuximab

¹ Hazra et al.

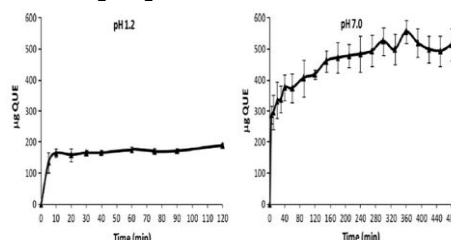
¹ Caddeo et al

¹ sodium tripolyphosphate

جدول ۱- نانو حامل‌های پایه کیتوسان برای رهایش داروی کوئرستین [۲۹، ۲۴، ۲۵، ۱۸، ۲۰، ۱۵، ۱۲]

هدف درمانی	نوع نانو ذرات	نوع آماده سازی نمونه	مطالعات
سرطان سینه	به صورت حالت آب دوست و آبریز به کیتوسان متصل می شوند که آنها آمفیپیل هستند و در pH برابر با ۵، به بهترین وجه آزاد می شوند.	آماده سازی به صورت سلف اسمبل	کیتوسان های آب دوست و چربی دوست
سرطان سینه	اکسید مس پوشانده شده با کیتوسان و سدیم تری پلی فسفات	یون شدن ژلی با تری پلی فسفات	نانو ذرات اکسید مس
سرطان ریه	کیتوسان و سدیم تری پلی فسفات	یون شدن ژلی	سلول های سرطانی ریه مقاوم به پاکلیتاکسل
سرطان کبد	پاسخگو به pH و ردوکس با تری متیل کیتوسان، بریج دی سولفید و پلی اتیلن گلیکول	سلف اسمبل و سونیکیشن	رهایش همزمان کوئرستین با دوکوروبیسین که به صورت هم افزایی عمل میکند
سرطان روده بزرگ	هسته لیپیدی گلیسرل مونو اولئات با پوسته کیتوزان	نانوآمولسیون O/W با فراصوت، همگن سازی با فشار بالا و لیوفیلیزاسیون	رهایش همزمان کوئرستین با اسید گالیک
آنتی اکسیدان ها	پلی ساکارید سوبا (SSPS) / کیتوسان	روش کپسوله سازی مبتنی بر pH، با کوئرستین به SSPS در pH برابر با ۱۲ به مقدار اضافه شده و سپس قبل از افزودن کیتوسان به pH عدد ۷، تنظیم می شود.	کیتوسان و پلی ساکارید سوبا
پیشگیری از آب مروارید	کمپلکس سیکلودکستین پوشش داده شده با کمپلکس کیتوسان-N-استیل-سیستئین	روش تبخیر حلال	بهبود نفوذپذیری به عدسی به دلیل گروه های تیول سیستئین و شاید کیتوزان، شواهد برای پیشگیری از آب مروارید ضعیف است

ساعت ثابت می ماند [۲۹-۲۷]. رهایش دارو دریافت سالم افزایش یافته و وابسته به زمان بود. پس از ۲ ساعت مقدار داروی رهایش یافته، ۲ برابر بیشتر از مقدار بدست آمده در محیط اسیدی بود و پس از ۸ ساعت ۲/۷ برابر بیشتر بود. بنابراین، می توان نتیجه گرفت که سیستم رهایش دارو وابسته به pH است. افزون بر این، رهایش پایدار مشاهده شده ممکن است به رهایش داروی کوئرستین از طریق سیستم هیبریدی تهیه شده نسبت داده شود [۲۹].



شکل ۷. رهایش داروی کوئرستین از نانو حامل کیتوسان شبکه ای شده و لیپوزوم به همراه سدیم تری پلی فسفات [۲۹].

در جدول ۱، پژوهش های اخیر نانوحامل های پایه کیتوسان برای رهایش داروی کوئرستین در بهبود سلول های سرطانی، جمع آوری شده اند.

پاتیل و همکارانش^۱، به بررسی سینتیک رهایش داروی کوئرستین بوسیله نانو حامل کیتوسان و گالیک اسید پرداختند. نتایج نشان داد که رهایش دارو از مدل کورسمیر - پیاس تبعیت دارد. مقدار n به دست آمده برای دارو و گالیک اسید به ترتیب برابر ۱/۶۸۴ و ۲/۰۶۳ بود. با توجه به مقادیر به دست آمده هر دو مواد از مکانیسم نفوذ فیزیکی تبعیت میکند. مقدار بارگذاری گالیک اسید و داروی کوئرستین به ترتیب برابر با ۳/۱۰ و ۳۰/۳۰ درصد می باشد [۳۷]. نیومن و همکارانش^۲، به بررسی سینتیک رهایش داروی کوئرستین بوسیله نانو حامل کیتوسان و ۲ کلرو دی اتیل اتیل آمین^۳ پرداختند [۳۸]. در ابتدا مشخص شد رهایش دارو از

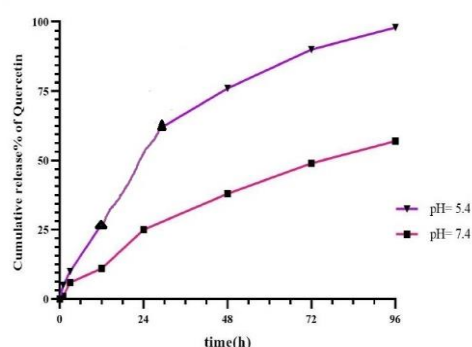
¹ Patil et al
² Neumann et al
³ 2-chloro-N,N-diethylethylamine

درصد، و برای بافت سالم ۲۰ درصد گزارش شد [۳۸،۳۹].

افزون بر این، پروتونه شدن گروه های آمین در ساختار نانو حامل در شرایط اسیدی، نیروهای بین مولکولی بین آب و نانوحامل برادر شده با دارو را افزایش می دهد و این امر باعث تسریع در تخریب زنجیره های نانوحامل و اجازه آزادسازی داروی کوئرستین را می دهد [۳۶]. هنگامی که داروی کوئرستین از سلول های طبیعی در شرایط اولیه عبور می کند تا به سلول های سرطانی نزدیک شود، رفتار آهسته و تاخیری، در ساختار نانوحامل باعث می شود تا عوارض جانبی این دارو را محدود می کند که این خود نشان دهنده حساسیت به pH، این نانو حامل می باشد [۳۷].

یزدیان و همکاران^۲، مقدار پتانسیل زتا نانوچندسازه پلی وینیل پیرولیدون حاوی نانو ذرات گاما آلومینا و نانو ذرات کیتوسان را بررسی کردند [۳۸]. نتایج نشان داد که داروی کوئرستین بارگذاری شده ۴۷-، میلی ولت بود که پایداری خوبی را برای نانوچندسازه نشان می دهد. گزارش شده است که نانوچندسازه های با بار منفی به دلیل برهمکنش بار مثبت منفی با غشای سلولی، زیست سازگارتر از نانوچندسازه های دارای بار مثبت هستند. همچنین، نانوچندسازه های با بار منفی طولانی تر در جریان خون باقی می ماندند، زیرا آهسته تر از بار مثبت حرکت می کند [۳۶-۳۸]. قربانیان و همکاران^۲ نانو حامل کیتوسان حاوی نانو رس، نانو ذرات اکسید آهن و داروی کوئرستین را تهیه کردند. نتایج آزمون پراکنش نوری دینامیکی، نشان داد که، میانگین اندازه نانوذرات سنتز شده ۴۸/۲ نانومتر است. در شکل ۹، تصویر الکترونی روبشی گسیل میدانی نانوحامل ساخته شده نشان داده شده است [۳۹].

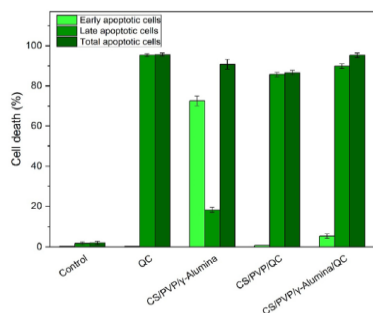
مدل کورسمیر - پیپاس^۲ تبعیت میکند و همچنین مکانیسم از نوع نفوذ فیزیکی است. نانوکلوخه ها باعث اثر هم افزایی در کنترل سلول های زنده در داروی کوئرستین شده است. آزمون پراکنش نوری دینامیکی، اندازه نانو حامل را ۴۱۰ نانومتر گزارش کرد [۳۸]. یزدیان و همکارانش^۲ به بررسی رهائش داروی کوئرستین از نانو حامل کیتوسان حاوی هالوزیت، گرافیت نیتريدکربن در رده سلولی سرطان سینه پرداختند (شکل ۸) [۳۹].



شکل ۸- رهائش داروی کوئرستین از نانوحامل کیتوسان حاوی هالوزیت و گرافیت نیتريدکربن [۳۹].

با توجه به ساختار و ویژگی های هالوزیت، از جمله فضای باریک در داخل نانوذرات، سینتیک بارگذاری و رهائش دارو در نانو حامل های هالوزیت بسیار مناسب برای رهائش هدفمند دارو می باشند. نیتريدکربن گرافیتی^۲ نوعی نانو ماده دو بعدی است که دارای سطح ویژه بزرگی است و سمیت زیستی کمی دارد، زیرا مواد تشکیل دهنده آن فقط کربن و نیتروژن هستند و می توان از آن در سیستم های زیستی با توجه به ترکیب ساده اش استفاده کرد [۳۹]. نتایج نشان داد که رهائش دارو در محیط بافت سرطانی (pH= 5.4) بهتر از بافت سالم است که نشان از رهائش پایدار و حساسیت نانو حامل به pH دارد که به دلیل برهم کنش الکترواستاتیک و پیوند هیدروژنی بین داروی ضد سرطان کوئرستین و نانوسیستم است که در محیط اسیدی نسبت به بافت سالم کمتر است. بنابراین، میزان رهائش دارو در محیط اسیدی بیشتر می شود. پس از ۴۸ ساعت رهائش داروی کوئرستین در محیط بافت سرطانی ۷۶

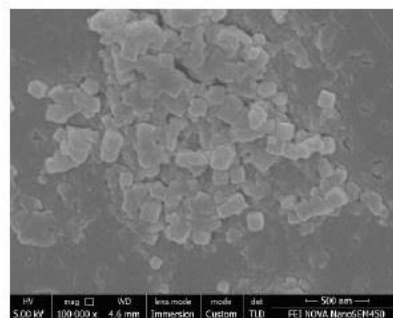
یزدیان و همکارانش، آزمون فلوسایتومتری رده سلولی سرطان سینه را برای نمونه پلی وینیل پیرولیدون حاوی نانوذرات گاما آلومینا و نانوذرات کیتوسان را بررسی کردند (شکل ۱۱) [۴۱-۴۲]. نتایج نشان داد که آپوپتوز اولیه نمونه پلی وینیل پیرولیدون حاوی نانوذرات گاما آلومینا و نانوذرات کیتوسان بیشتر از نمونه نانو حامل حاوی داروی کوئرستین است و همچنین، آپوپتوز اولیه نانوحامل حاوی داروی کوئرستین از نمونه پلی وینیل پیرولیدون حاوی نانوذرات کیتوسان و داروی کوئرستین (بدون نانو ذرات آلومینا) بیشتر است [۴۳]. این نتایج نشان می‌دهد که نانو آلومینا باعث افزایش سلول‌های آپوپتوز اولیه و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی شده است. به دلیل اندازه نانو ذرات و مساحت سطح بالا، نانو آلومینا باعث ایجاد گونه‌های اکسیژن فعال درون سلولی^{۳۰} می‌شود که باعث ایجاد تنش اکسیداتیو می‌شود. متشکل از رادیکال سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل است که فعالیت کاسپاز نوع ۳، را افزایش داده و به اجزای سلولی از جمله DNA آسیب می‌رساند و در نهایت منجر به مرگ سلولی آپوپتوز می‌شود [۴۴-۴۹].



شکل ۱۱- آزمون فلوسایتومتری رده سلولی سرطان سینه را برای نمونه پلی وینیل پیرولیدون حاوی نانوذرات گاما آلومینا و نانوذرات کیتوسان [۴۱].

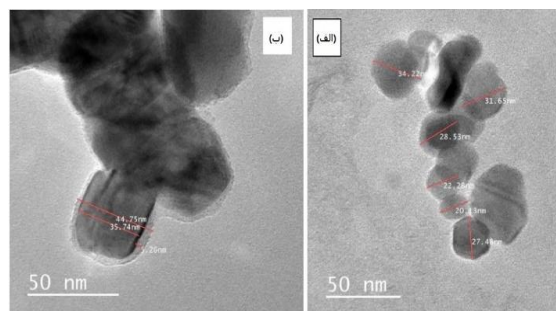
۵- نتیجه‌گیری:

اگرچه کیتوسان و برخی دیگر از بسپارهای زیستی به طور کلی به عنوان ماده بی خطر شناخته می‌شوند، اما تهیه نانوحامل‌های بر پایه کیتوسان برای رهایش داروی کوئرستین، اغلب شامل حلال‌های آلی و مواد شیمیایی سمی است که ممکن است خطری بالقوه بر سمیت و ایمنی آنها در هنگام مصرف داشته باشد. علاوه بر این، فرایندهای



شکل ۹- تصویر الکترونی روبشی گسیل میدانی، نمونه نانو حامل کیتوسان حاوی نانو رس، نانوذرات اکسید آهن و داروی کوئرستین [۳۹].

نتایج تصاویر الکترونی روبشی گسیل میدانی، نتایج به دست آمده از آزمون پراکنش نوری دینامیکی را تایید می‌کند [۳۹]. شایون و همکارانش^{۲۲} نانوحامل کیتوسان حاوی نانوذرات اکسید مس برای رهایش داروی کوئرستین تهیه کردند [۴۰]. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نانوذرات اکسید مس و نانوحامل در شکل ۱۰، نشان داده شده است. نانوذرات اکسید مس ذرات به صورت فرم کروی و نیمه کروی یکنواخت و پراکندگی خوب را با اندازه تقریباً 26 ± 3 نانومتر نشان داد. در حالی که، اندازه نانوحامل به حدود 50 ± 3 نانومتر افزایش یافت. افزون بر این، یک حالت پوشش مانند^{۲۲} تقریباً ۵ الی ۶ نانومتر در اطراف ذرات نانوحامل وجود دارد که وقوع کونژوگه شدن را تایید می‌کند [۳۹-۴۰].



شکل ۱۰- الف). نانوذرات اکسید مس و ب). نانو حامل کیتوسان حاوی نانو رس، نانوذرات اکسید آهن و داروی کوئرستین [۴۰].

[16] I. Lisiecki, Journal of the American Chemical Society. 115, 3887-3896, (1993).

[17] X.H. Peng, International journal of nanomedicine. 3, 311,(2008).

[18] K. Subramani, Current Nanoscience. 5, 135-140,(2009).

[19] J. Frenkel, Nature. 126, 274-275,(1930).

[20] M. Mahmoudi, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 75, 300-309, (2010).

[21] T. Osaka, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 71, 325-330,(2009).

[22] M.H. Karami, Advanced Composites and Hybrid Materials, 5, 390-401 ,(2022).

[23] M.A. Abakumov, Journal of biochemical and molecular toxicology. 32, 22225,(2018).

[24] A. M. Predescu, Royal Society open science. 5, 171525,(2018).

[25] S. Laurent, Chemical reviews. 108, 2064-2110,(2008).

[26] S. A. M. K. Ansari, Materials. 12, 465,(2019).

[27] Z. Gao, Advanced Science. 7, 1901624,(2020).

[28] A. López-Cruz, Journal of Materials Chemistry. 19, 6870-6876, (2009).

[29] I. Hilger, Academic radiology. 9, 198-202,(2002).

[30] L. Babes, Journal of colloid and interface science. 212, 474-482,(1999).

[31] H. Wei, Proceedings of the national academy of sciences. 114, 2325-2330,(2017).

[32] K. J. Widder, Advances in Pharmacology. 16, 213-271,(1979).

[33] A. S. Garanina, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 25, 102171,(2020).

[34] C. Iacovita, Molecules. 21, 1357,(2016).

[35] M. Freeman, Journal of Applied Physics. 31, S404-S405,(1960).

[36] S. M. Moghimi, Pharmacological reviews. 53, 283-318,(2001).

[37] S. Douglas, Critical reviews in therapeutic drug carrier systems. 3, 233-261,(1987).

تخریب، هضم و حذف نانو ذرات مبتنی بر کیتوسان هنوز به خوبی درک نشده است و تجمع نانو ذرات در اندام‌های مختلف بدن انسان، باعث ایجاد نگرانی برای سلامت انسان است. غلظت بیش از حد نانو ذرات می‌تواند سمیت سلولی قابل‌توجهی ایجاد کند. بازده بارگذاری و سرعت رهایش نانو ذرات با توجه به فرایند ساخت تغییر می‌کند. از این رو، بررسی بیشتر دوز و طراحی منطقی روش‌های آماده‌سازی، پیش شرطی ضروری برای کاربردهای بالینی است. پژوهش‌های بسیار کمی در مورد نانو حامل‌های پایه کیتوسان و داروی کوئرستین موجود است، بنابراین، انتظار می‌رود با توجه خواص آنتی‌اکسیدان این دارو، در آینده پژوهشگران اطلاعات بیشتری در این زمینه ارائه دهند.

مراجع:

[1] J. Kurczewska, Materials Chemistry and Physics. 211, 34-41,(2018).

[2] T. Yih, Journal of cellular biochemistry. 97, 1184-1190,(2006).

[3] M. J. Mitchell, Nature Reviews Drug Discovery. 20, 101-124,(2021).

[4] T. Dai, Biomaterials Science. 8, 3784-3799,(2020).

[5] A. A. Yetisgin, Molecules (Basel, Switzerland). 25, 2193,(2020).

[6] P. Chelle, Clinical Pharmacokinetics. 59, 245-256,(2020).

[7] S. Marchesan, ACS Medicinal Chemistry Letters. 4, 147-149,(2013).

[8] J. K. Patra, Journal of Nanobiotechnology. 16, 71, (2018)

[9] M. M. Mohareri, Main Group Chemistry. Preprint, 1-11,(2021).

[10] E. Alphandéry, Drug Discovery Today. 25, 141-149,(2020).

[11] J.E. Kim, Archives of toxicology. 86, 685-700,(2012).

[12] H.W. Yang, Nanotechnology, science and applications. 5, 73, (2012).

[13] A. Gholami, Drug metabolism reviews. 52, 205-224,(2020).

[14] O. Veis, Advanced drug delivery reviews. 62, 284-304,(2010).

[15] W. Gao, Journal of drug targeting. 23, 619-626,(2015).



- [38] S. M. Janib, Advanced drug delivery reviews. 62, 1052-1063,(2010).
- [39]M.M. Swidan, DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 27, 49-58,(2019).
- [40]. E. Sattarzadeh, Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 317, 1333-1339,(2018).
- [41] E. S. Khameneh, Radiochimica Acta. 106, 897-907,(2018).
- [42] Z. Pourmanouchehri, Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials. 28, 1980-1990,(2018).
- [43] S. Kakaei, Current Nanoscience. 16, 608-616,(2020).
- [44] H. Tayeri, International Journal of Radiation Research. 18, 235-241,(2020).
- [45] Q. Feng, Scientific reports. 8, 1-13,(2018).
- [46] M.H. Karami, Molecules, 27, 2870,(2022).
- [47] M.H. Karami, Iran polymer technology, research and development, In Press,(2023).
- [48]M.H. Karami, Basparesh, In Press,(2023).
- [49] M.H. Karami, Journal of Applied Research in Chemisry, In Press,(2023).



The Application of Chitosan-Based Nanocarriers in Improving the Release of the Anticancer Drug Quercetin: A Review Study

M.H. Karami^{1,4}, M. Abdouss¹³, M. R. Kalae^{2,4}, O.Moradi³

¹Department of Chemistry, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

²Department of Polymer Engineering, Faculty of Engineering, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

³Department of Chemistry, Shahre-Qods Branch, Islamic Azad University, Shahre-Qods, Tehran, Iran

⁴NanoTechnology Research Center, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, I

Abstract:

Chitosan is derived from non-toxic renewable resources and acts as a compatible and effective biomaterial. As an anti-cancer drug, quercetin has low solubility. Chitosan-based nanocarriers are of particular interest because they can enhance the bioavailability and anticancer efficacy of quercetin by passively or actively targeting cancer tissues. On the other hand, the active centers in the main structure of chitosan enable the creation of nanocarriers with various cross-links on the surface. Thus, this leads to targeted release in the patient's body and avoids damage to healthy tissue. On the other hand, chitosan is a pH-sensitive biopolymer, which changes the hydrophilic and hydrophobic balance in the polymer network according to pH conditions and reacts to the acidic environment around cancer cells to collapse the structure. As a result, it causes the controlled release of quercetin in cancerous tumors and reduces its harmful effects on normal cells. This study investigated the effectiveness of chitosan-based nanocarriers in improving and promoting the release of the anti-cancer drug quercetin.

Keywords: Nano carrier, Chitosan, Drug Quercetin, Drug Release, Nanoparticles.

