

ارزیابی اندازه ذرات نانوحامل‌های دارویی بوسیله میکروسکوپ الکترونی در بهبود درمان سرطان

مهشید ایمنی^۱، محمدحسین کرمی^۲، مجید عبدوس^{۱*}، محمدرضا کلاهی^۳

۱- دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران

۲- دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران

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

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

چکیده

افزایش سریع سرطان در سراسر جهان اهمیت استراتژی‌های درمانی را نشان می‌دهد. سیستم‌های دارورسانی هدفمند افزون‌بر کاهش عوارض جانبی درمان‌های مرسوم، عملکرد و اثربخشی را افزایش می‌دهند. در حال حاضر استراتژی‌های زیادی مانند روش‌های پزشکی، پرتودرمانی و شیمی درمانی، که هر کدام دارای محدودیت‌هایی هستند و ایمن و موثر تلقی نمی‌شوند. برای غلبه بر این مشکلات، ره‌ایش دارو بر روی سلول‌های سرطانی هدف در مقایسه با بافت طبیعی از طریق سیستم‌های دارورسانی (DDSs) پیشنهاد شده است. به طور خاص، از آنجایی که محل‌های تومور نسبت به سلول‌های سالم PH پایین‌تری دارند، توسعه سیستم‌های پاسخ‌دهنده به pH انتخاب‌پذیری داروهای ضد سرطان را در مقایسه با درمان‌های سنتی بهبود می‌بخشد، عوارض جانبی را به حداقل می‌رساند و مصرف بیش از حد را از بین می‌برد. این سیستم‌ها همچنین، به دلیل افزایش نفوذپذیری (EPR) برای افزایش تجمع داروها در محل‌های تومور امکان‌پذیر هستند. اندازه ذرات یکی از عوامل مهم و تاثیرگذار در نانو حامل‌های حاوی داروهای ضد سرطان است. در این پژوهش برای اولین بار به بررسی و آنالیز اندازه ذرات به دست آمده نانوحامل‌ها از آزمون میکروسکوپ الکترونی در بهبود ره‌ایش داروهای ضد سرطان پرداخته شده است.

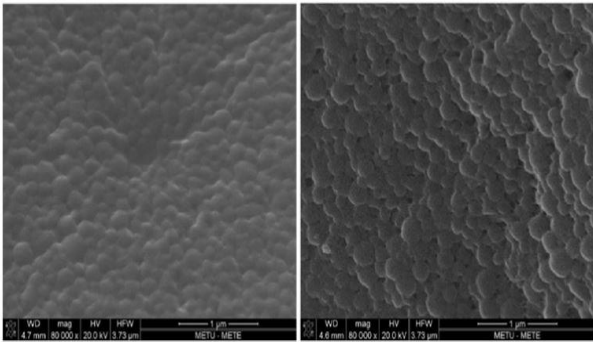
واژه‌های کلیدی: نانوذرات، نانو حامل، داروهای ضد سرطان، میکروسکوپ الکترونی روبشی، اندازه ذرات

ایمیل نویسنده مسئول: phdabdouss44@aut.ac.ir

ویژگی خاص، دانشمندان را قادر می‌سازد تا داروهای ضد سرطان را محصور کنند و ره‌ایش دارو را در یک رفتار حساس به محرک را کنترل کنند [۱۵-۱۷]. در بیشتر موارد، داروهای ضد سرطان به میزان قابل توجهی سمی هستند، که می‌تواند عوارض جانبی زیادی ایجاد می‌کند و از نظر فیزیکی یا از ثبات ضعیفی برخوردار است از نظر شیمیایی، داروها را روی سلول‌های سرطانی بی‌اثر می‌کند [۳]. فناوری جدید ره‌ایش دارو با ارائه ره‌ایش بیشتر دارو با رفتار ره‌ایش کنترل‌شده دارو و همچنین ره‌ایش دارو به سلول‌های تومور هدف در رویکردی محرک، این مسائل را در بر می‌گیرد. با این حال، برخی محدودیت‌های جدید از جمله زیست‌سازگاری، حلالیت و نفوذپذیری ظاهر شده‌اند که باید برای درمان موثرتر سرطان‌ها بهبود و بهینه شوند. اندازه نانوذرات نقش مهمی در ره‌ایش دارو به هدف دارند [۴]. برای بررسی بهبود ره‌ایش دارو در نانو حامل‌های دارویی، اندازه نانوحامل‌ها یک عامل بسیار مهم است. در

۱. مقدمه:

با پیشرفت فناوری، عوامل خطر مانند سیگار کشیدن، هوا آلودگی، عدم تحرک بدنی و غذاهای فست فود، باعث سرطان می‌شوند بسیار گسترده شده‌اند. بنابراین، انواع مختلفی از سرطان‌ها پدید آمده‌اند و افراد زیادی رنج می‌برند. دانشمندان تلاش زیادی برای درمان سرطان‌ها انجام دادند، در حالی که روش‌های مرسوم از جمله جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی سنتی بی‌اثر بودند یا عوارض جانبی جدی داشتند. بنابراین، محققان و دانشمندان با بهره‌برداری از علوم نانو و بیوتکنولوژی، سیستم‌های ره‌ایش دارویی جدیدی را توسعه داده‌اند [۱]. فن‌آوری‌های جدید ره‌ایش دارو را می‌توان در فرآیند شیمی‌درمانی به کار برد، در حالی که عامل فعال معمولاً با آن پوشانده می‌شود پوششی که می‌تواند به طور هدفمند ساخته شود تا به شرایط فیزیکی و شیمیایی حساس باشد [۲]. این



شکل ۲- تصویر ذرات نانو ذرات آلبومین (شکل چپ) و نانو حامل کیتوسان حاوی نانو ذرات آلبومین و داروی متوترکسات (شکل راست)

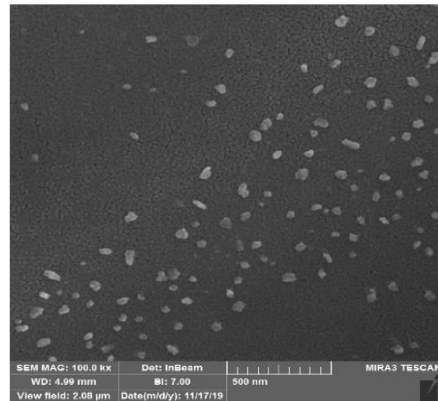
در پژوهشی دیگر، نانو حامل کیتوسان حاوی نانو ذرات اکسید آهن نوع سوم (Fe_3O_4) و نانو ذرات گرافن اکساید را برای بهبود رهایش داروی ضد سرطان کورکومین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. در این تحقیق از میکروسکوپ الکترونی روبشی استفاده نشد و برای تعیین اندازه ذرات از آزمون پراکنش نوری استفاده شد. نتایج نشان داد که اندازه نانو حامل در محدوده بین ۸۶۰ تا ۹۱۰ نانومتر است و شاخص پراکنش برابر با مقدار ۰/۴ است. نتایج به دست آمده برای بهبود رهایش داروی ضد سرطان کورکومین از قابل قبول است [۷].

نانو حامل کیتوسان حاوی نانو ذرات آگارز برای بهبود درمان سرطان سینه طراحی شد. در ابتدا داروهای ضد سرطان کورکومین و ۵-فلوروراسیل (5-fluorouracil)، در این نانو حامل بارگذاری شد تا به صورت همزمان رهایش داشته باشند. نتایج نشان داد که اندازه نانو حامل ۵۰۰ نانومتر است (شکل ۳). حضور دارو در نانو حامل باعث زبر (rough) شدن سطح نانو حامل شده است و این مطلب حضور دارو در نانو حامل را تایید می کند و این بدان معناست که سنتز نانو حامل به درستی انجام شده است [۸].

این پژوهش به بررسی اندازه نانوحامل های ساخته شده برای بهبود رهایش داروهای ضد سرطان پرداخته شده است.

۲- بررسی اندازه ذرات نانو حامل های جدید:

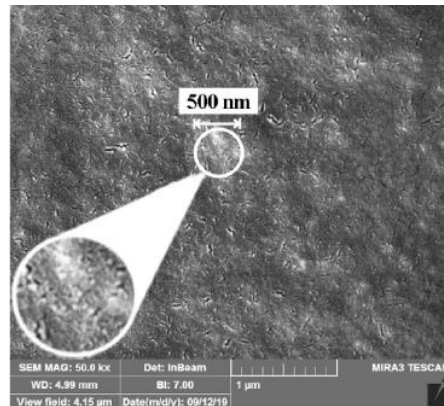
هیدروژل نانو چندسازه کیتوسان، آگارز حاوی نانو رس را برای بهبود رهایش داروی ضد سرطان کورکومین در رده سلولی سرطان سینه طراحی شد. از تصویر مشخص است (شکل ۱)، که ذرات شکل کروی با ساختاری جامد و مترکم دارند. سازگاری خوب بین اجزای نانوذرات از سطح همگن نانوذرات مشهود است. میانگین قطر ذرات در تصاویر FESEM در محدوده ۳۰ نانومتر تعیین شد [۵].



شکل ۱- تصویر ذرات هیدروژل نانو چندسازه کیتوسان، آگارز حاوی نانو رس و کورکومین

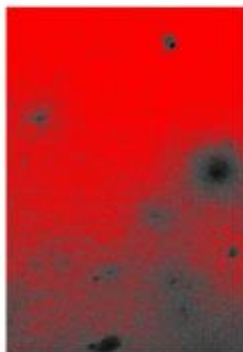
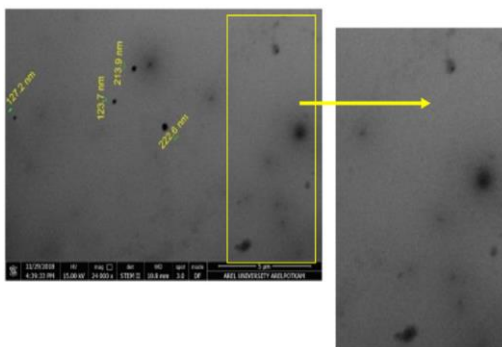
نانو حامل کیتوسان حاوی نانو ذرات آلبومین (bovine serum albumin) برای رهایش داروی ضد سرطان متوترکسات (methotrexate) برای بهبود درمان سرطان سینه آماده کردند. تصویر میکروسکوپ روبشی در شکل ۲، نمونه با کیتوسان و بدون حضور کیتوسان نشان داده شده است. نتایج نشان داد که، هر دو مورفولوژی ساختار یکسانی دارند. همچنین با افزایش مقدار غلظت کیتوسان، اندازه ذرات بیشتر میشود [۶].

نانوحامل ساختار پیچیده دارد، بنا بر این به وسیله هوش مصنوعی و نرم افزار Image J تحلیل ساختار نانو حامل پرداخته شود. محدوده ذرات بین ۲۲۲/۶ تا ۱۲۷/۲ نانومتر بوده است. نتایج دیگر تحقیقات با آزمون پراکنش نوری نشان داد که، بارگذاری دو داروی متفاوت باعث تغییر اندازه نانو حامل میشود. اندازه ذرات نانوحامل حاوی داروی ۵ فلورواوراسیل و کارمافور به ترتیب برابر با ۱۹۷/۹ و ۱۸۲/۸ نانومتر است [۱۱].



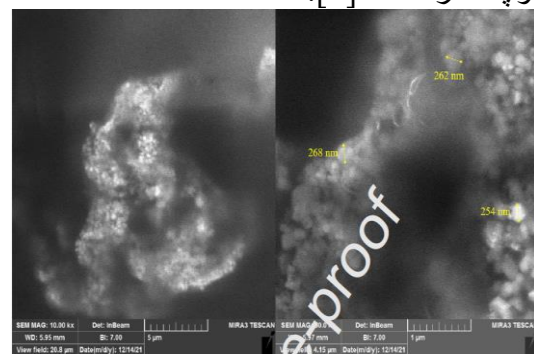
شکل ۳- اندازه ذرات نانو حامل نانو حامل کیتوسان حاوی نانو ذرات آگارز و داروهای ضد سرطان کورکومین و ۵ فلورواوراسیل

نانوحامل کیتوسان حاوی نانو لوله هالوزیت، نانو لوله کربنی برای بهبود درمان سرطان سینه طراحی شد. در این نانو حامل داروی ضد سرطان کورکومین بارگذاری شد. مشاهده مورفولوژیکی برای نانو حامل توسط آزمون میکروسکوپ روبشی انجام شد. همانطور که در شکل ۴، نشان داده شده است، دو مقیاس ۵ میکرومتر و ۱ میکرومتر وجود دارد. می توان تصور کرد که ذرات نانوچندسازه تقریباً کروی هستند و توزیع تقریباً تک اندازه دارند. علاوه بر این، ساختار نسبتاً متراکم آن را می توان به اجزای سازنده مواد نانوچندسازه نسبت داد که سازگاری خوب مواد نانوچندسازه است [۹].



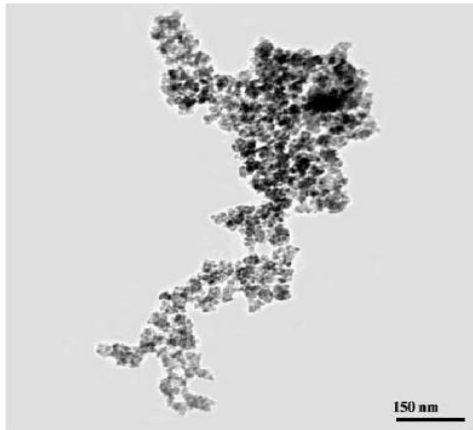
شکل ۵- اندازه ذرات نانو حامل پلی اتیلن گلیکول حاوی نانو ذرات رزین استر و داروی ضد سرطان ۵ فلورواوراسیل

همچنین، نانوحامل فلوروسنت (Fluorescent ABC-Triblock) حاوی داروی ضد سرطان سیسپلاتین (Cisplatin)، برای بهبود درمان سرطان سینه و گردن آماده شد. نتایج در شکل ۶، نشان داد که اندازه ذرات برابر با ۱۶۰ نانومتر است همچنین، اندازه ذرات به دست آمده با آزمون پراکنش نوری هم، تطابق دارد [۱۲].



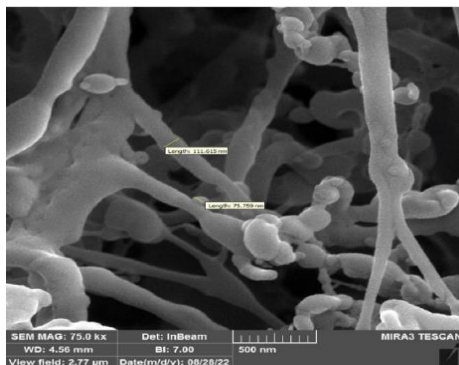
شکل ۴- اندازه ذرات نانو حامل کیتوسان حاوی نانو لوله هالوزیت، نانو لوله کربنی و کورکومین

پژوهشگران، نانو امل پلی اتیلن گلیکول حاوی نانو ذرات رزین استر (rosin ester) برای بهبود درمان سرطان سینه با هدف بهبود رهایش داروهای ۵ فلورواوراسیل و کارمافور (Carmofur) طراحی کردند [۱۰]. نتایج در شکل ۵، نشان داد که

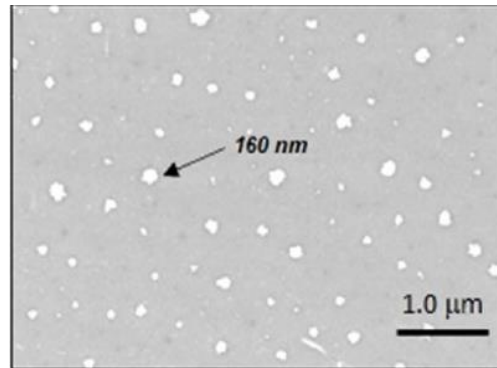


شکل ۸- اندازه ذرات ، نانوحامل حاوی نانو ذرات اکسید آهن، گرافن کوانتوم دات، فولیک اسید و داروی کورکومین

نانوحامل پلی وینیل پیرولیدون و پلی وینیل الکل حاوی نانو ذرات اکسید تیتانیوم را برای رهائش داروی کوئرستین در رده سلولی فیبرو بلاست (L929)، و U87، مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۹) [۱۵]. U87 یک رده سلولی اولیه گلیوبلاستوما انسانی است که معمولاً در پروژه های تحقیقاتی بر روی سرطان مغز استفاده می شود. نتایج به دست آمده از میکروسکوپ روبشی نشان داد که، اندازه نانوحامل برابر با ۷۵ تا ۱۱۰ نانومتر است. در شکل ۹، مشخص است که نانو حامل توزیع یکسان دارد و دارای سطوح صاف است که نشان دهنده سازگاری خوب بین دارو و نانو حامل است و به برهمکنش های شیمیایی قوی بین این اجزا نسبت داده می شود که منجر به تشکیل یک شبکه یکپارچه می شود [۱۶].

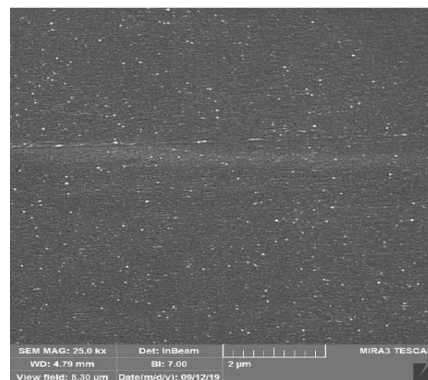


شکل ۹- اندازه ذرات ، نانو حامل پلی وینیل پیرولیدون و پلی وینیل الکل حاوی نانو ذرات اکسید تیتانیوم برای رهائش داروی کوئرستین



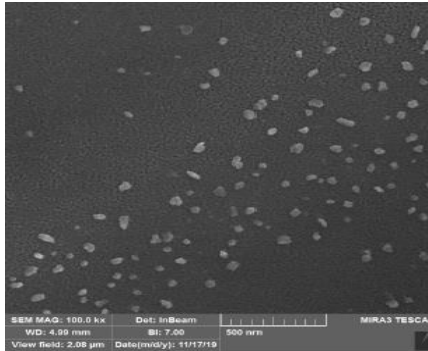
شکل ۶- اندازه ذرات نانوحامل فلوروسنت حاوی داروی ضد سرطان سیسپلاتین

در تحقیق دیگری، هیدروژل نانوحامل کیتوسان، کربن کوانتوم دات و آپتامر را برای بهبود رهائش داروی ضد سرطان ۵ فلورواوراسیل در رده سلولی سرطان سینه طراحی کردند. نتایج نشان داد که میانگین اندازه ذرات نانو حامل برابر با ۱۲۲/۷ نانومتر بود. اگر اندازه ذرات کمتر از ۲۰۰ نانومتر باشد، منجر به بهبود توزیع در داخل سیستم و در بدن انسان می شود و بافت تومور سرطانی می تواند نفوذ کند [۱۳].



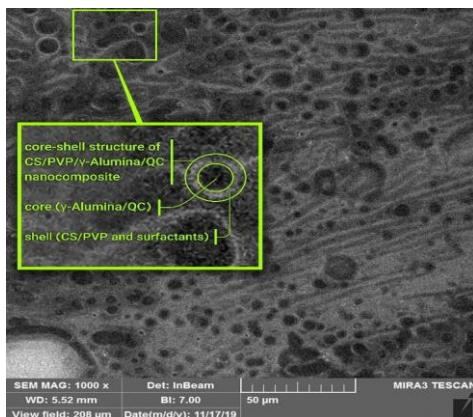
شکل ۷- اندازه ذرات ، نانو حامل کیتوسان، کربن کوانتوم دات و آپتامر را برای بهبود رهائش داروی ضد سرطان ۵ فلورواوراسیل

محققین، نانو حامل حاوی نانو ذرات اکسید آهن، گرافن کوانتوم دات و فولیک اسید را برای رهائش داروی ضد سرطان کورکومین آماده و بررسی کردند (شکل ۸). نتایج این تحقیق فقط اندازه نانوحامل را بدون دارو نشان داد [۱۴]. اندازه نانو حامل بدون دارو برابر با ۲۳ تا ۳۴/۳ نانومتر است. همانطور که در شکل مشخص است نانو حامل، ساختار کروی دارد و مقداری کلوخه ای شدن دیده شد.



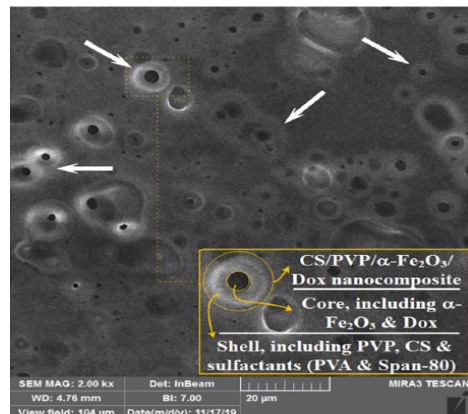
شکل ۱۱ - اندازه ذرات، نانو حامل پیرولیدون، هیدروکسی آپاتیت حاوی آگارز و داروی کوئرستین

نتایج در شکل ۱۱، نشان داد که، بیشتر نانوجندسازه ها دارای شکل کروی با ساختاری جامد و متراکم هستند. بهترین شکل نانوذرات در کاربرد دارورسانی، شکل کروی است و سازگاری خوب بین اجزای نانوجندسازه از سطح همگن نانوجندسازه مشهود است [۲۱]. در این تحقیق از آزمون میکروسکوپ روبشی برای به دست آوردن اندازه ذرات استفاده نشد. نتایج به دست آمده از آزمون پراکنش نوری نشان داد که، اندازه نانو دارو در محدوده بین ۴۴۰ تا ۵۳۶ نانومتر قرار دارد و همچنین شاخص پراکنش نانو حامل برابر با ۰/۴ است. عدد به دست آمده برای شاخص پراکنش، با توجه به تحقیقات گذشته در مورد نانو حامل ها، برای رهائش دارو مناسب و قابل قبول است. نانو حامل کیتوسان، پلی وینیل پیرولیدون حاوی نانو ذرات آلو مینا، برای رهائش داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان سینه مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۱۲) [۲۲].



شکل ۱۲ - اندازه ذرات، نانو حامل کیتوسان، پلی وینیل پیرولیدون حاوی نانو ذرات آلو مینا، و داروی دوکسوروبیسین

همچنین، نانو حامل کیتوسان، پلی وینیل پیرولیدون و نانو ذرات اکسید آهن برای رهائش داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۱۰) [۱۷]. نتایج در شکل ۱۰، نشان داد که نانو حامل ساختار هسته و پوسته دارد. این ویژگی از رهائش غیرقابل کنترل دارو جلوگیری می کند. نانوذرات کروی بهترین کارایی را برای کاربردهای دارورسانی دارند [۴۱]. همانطور که به طور مشخص در تصاویر مشاهده می شود، نانوجندسازه ها دارای مورفولوژی کروی و تک پراکندگی مناسب در مقیاس نانو با سطوح صاف هستند. علاوه بر این، سطح صاف نانوجندسازه نشان دهنده اختلاط و سازگاری همگن بین دو بسپار است و همچنین این سطح صاف از ساختار جزیره ای (island structure) جلوگیری می کند. در این پژوهش، برای به دست آوردن اندازه نانو حامل از روش میکروسکوپ الکترونی استفاده نشد [۱۸].



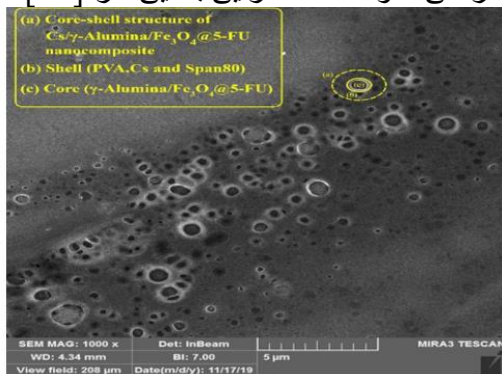
شکل ۱۰ - اندازه ذرات، نانو حامل کیتوسان، پلی وینیل پیرولیدون و نانو ذرات اکسید آهن برای رهائش داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین

نتایج به دست آمده از آزمون پراکنش نوری نشان داد که، اندازه نانو حامل ساخته شده برابر با ۲۴۷ نانومتر است [۱۹].

پژوهشگران، نانو حامل پیرولیدون، هیدروکسی آپاتیت حاوی آگارز را طراحی کردند. در ابتدا داروی کوئرستین را در این نانو حامل بار گذاری شد و در رده سلولی سرطان سینه، تحقیقات در مورد رهائش دارو انجام شد [۲۰].

مشخص می شود که نانو حامل ها، دارای ساختار شش ضلعی هستند. نانوامولسیون ها معمولاً به شکل کرولی (یا شبه کرولی) هستند که مناسب ترین روش برای دارورسانی است. ساختار هسته-پوسته، ویژگی های برجسته ای مانند کاهش سمیت سلولی، پراکندگی بالاتر، افزایش زیست سازگاری، بهبود کونژوگاسیون و افزایش پایداری را ارائه می دهد. بنابراین، سمیت و زیست سازگاری داروها و نانوذرات در هسته توسط لایه پوسته کاهش می یابد. علاوه بر این، لایه پوسته می تواند ویژگی های مورد نظر را برای میکرومولسیون فراهم کند، مانند رفتار پاسخگو به محرک [۲۶].

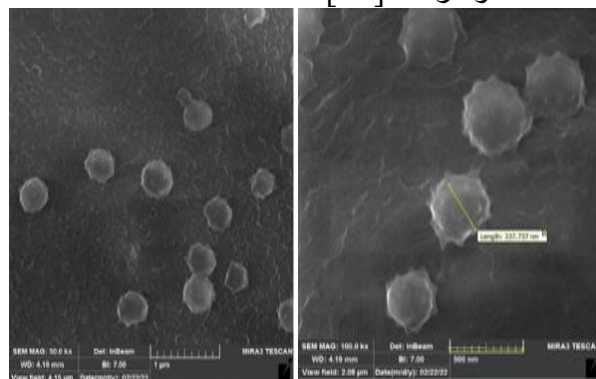
مطالعه نانو حامل کیتوسان حاوی نانوالومینا و نانوذرات اکسید آهن را برای داروی ضد سرطان، ۵ فلورواوراسیل در رده سلولی سرطان سینه انجام شد (شکل ۱۴). نتایج نشان داد که، نانوسیستم ها ساختارهای کرولی جامد و متراکمی با قطر متوسط حدود ۳۰۰ نانومتر پیدا کردند. این ساختار کرولی از رهائش بی رویه دارو جلوگیری می کند و در طراحی نانوحامل ها کارایی بالایی دارد [۲۷].



شکل ۱۴ - اندازه ذرات، نانوحامل کیتوسان حاوی نانوالومینا و نانوذرات اکسید آهن را برای داروی ضد سرطان، ۵ فلورواوراسیل

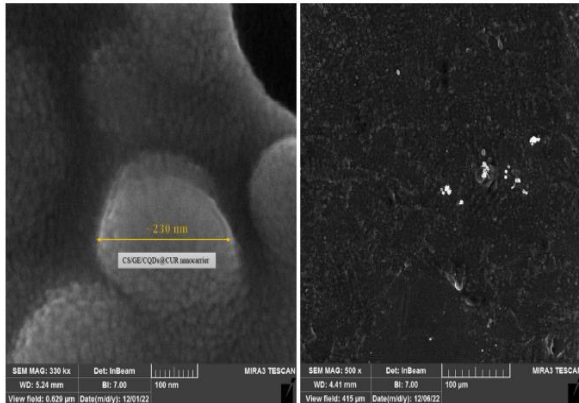
پژوهشگران نانوحامل حاوی نانولوله های کربنی چند دیواره و کربوکسی هیدرات لیگاند را برای رهائش داروی دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. در این تحقیق از میکروسکوپ روبشی برای تعیین اندازه ذرات استفاده نشد و از آزمون پراکنش نوری برای اندازه ذرات نانو حامل استفاده شد. اگر کربو هیدرات از نوع گالاکتوز، مانوز و لاکتوز باشد، انداز نانو حامل برابر با ۱۷۱، ۲۰۴ و ۱۵۷ نانومتر می شود و همچنین مقدار شاخص پراکنش نانوحامل به ترتیب برابر با ۰/۲۱، ۰/۲۳ و ۰/۲۴ است. مقدار

تصویر شکل ۱۲، نشان می دهد که تقریباً ساختار نانو حامل کرولی و با سطوح صاف است. ساختارهای هسته-پوسته به دلیل خواصی مانند سمیت سلولی کمتر، افزایش پراکندگی، زیست سازگاری بیشتر، کونژوگاسیون بهبود یافته و افزایش پایداری برای سیستم های دارورسانی مفید هستند [۲۳]. لایه پوسته سمیت داروها و نانوذرات را در هسته کاهش می دهد و آنها را زیست سازگارتر می کند. علاوه بر این، لایه پوسته می تواند ویژگی های مطلوبی مانند رفتار پاسخگو به محرک ها را به نانوحامل ها اضافه کند. همچنین نانوحامل ها منفرد هستند و به نظر می رسد همگن هستند که نشان دهنده سازگاری خوبی در بین اجزای نانوحامل است. این ریخت شناسی می تواند محافظت دارویی بالا، پایداری عالی و انتشار کنترل شده را فراهم کند. این تحقیق از روش میکروسکوپ الکترونی، اندازه نانو ذرات را گزارش نکرد [۲۴]. میانگین اندازه نانو حامل به دست آمده از آزمون پراکنش نوری برابر با، ۱۴۱ نانومتر است. در تحقیقی دیگر، نانو حامل پلی آکرلیک اسید، پلی وینیل پیرولیدون و داروی ضد سرطان کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۱۳). نتایج نشان می دهد که، اکثر میکرومولسیون ها شکلی شبه کرولی داشتند و اندازه ذرات نانو حامل برابر با ۲۰۰ تا ۳۷۰ نانومتر است و میانگین متوسط اندازه ذرات برابر با ۳۳۸ نانومتر است [۲۵].



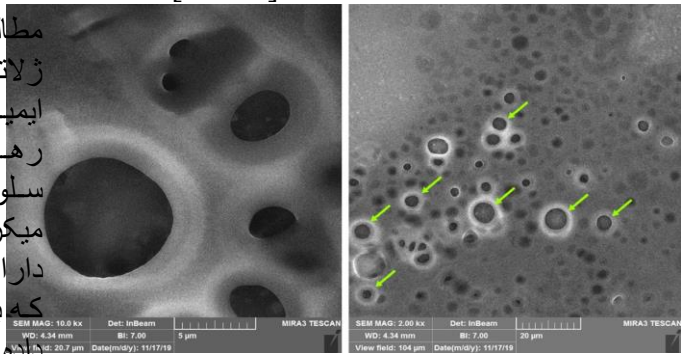
شکل ۱۳ - اندازه ذرات، نانوحامل پلی آکرلیک اسید، پلی وینیل پیرولیدون و کوئرستین (شکل سمت چپ در مقیاس ۱ میکرومتر و شکل سمت راست در مقیاس ۵۰۰ نانومتر)

مطابق با مطالعات قبلی بر سنتز نانو حامل ها به روش نانوامولسیونی، و بررسی دقیق تر تصاویر

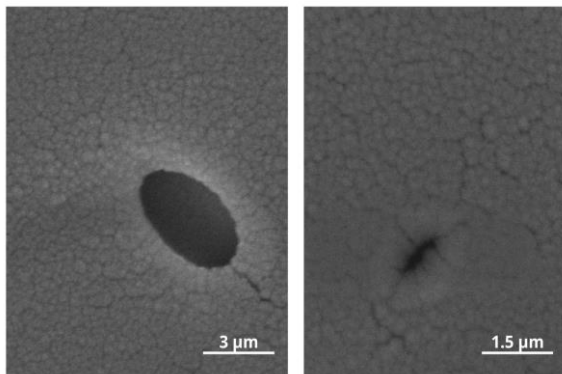


شکل ۱۶ - اندازه ذرات، نانوحامل کیتوسان حاوی ژلاتین، نانو ذرات کربن کوانتوم دات و داروی کورکومین

مطالعه نانو حامل حاوی کربوکسی متیل سلولز، ژلاتین و نانو ذرات چارچوب آلی فلزی از نوع ایمپدازولات زئولیتی (ZIF-8) را برای بهبود رهایش داروی ضد سرطان کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه انجام شد. تصاویر آزمون میکروسکوپ الکترونی نشان داد که نانوداروها دارای اندازه یکنواخت و دارای سطح صاف هستند که به همگنی بالای نانوداروی ساخته شده نسبت داده می شود زیرا ساختار بلوکه‌ای دارد [۳۳].

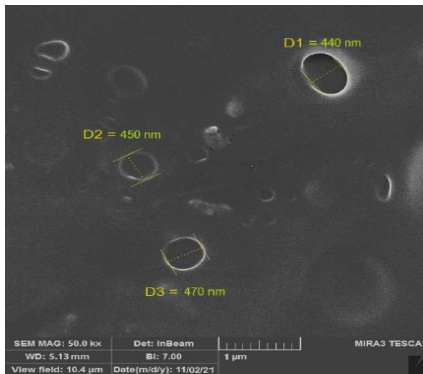


شکل ۱۵ - اندازه ذرات، نانو حامل کیتوسان، نانو رس، و نانوذرات کربن کوانتوم دات حاوی نیتروژن، و داروی دوکسوروبیسین



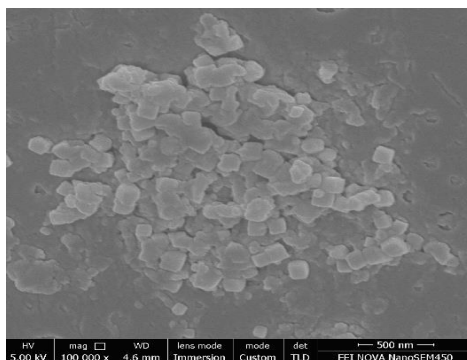
شکل ۱۷ - اندازه ذرات، نانو حامل حاوی کربوکسی متیل سلولز، ژلاتین و نانو ذرات چارچوب آلی فلزی و داروی کوئرستین در پژوهشی دیگر، نانو حامل کربوکسی متیل سلولز، نشاسته حاوی نانو ذرات گرافن اکساید کاهش یافته و داروی کورکومین را در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. بررسی سطح نانودارو، یکی از مهم ترین عوامل تعیین کننده رفتار رهایش دارو است [۳۴]. مورفولوژی نانوسیستم به طور قابل توجهی بر پروفایل رهایش دارو تأثیر می گذارد. تصاویر نانوحامل در دو

نانو حامل کیتوسان حاوی ژلاتین، نانو ذرات کربن کوانتوم دات را برای بهبود رهایش داروی ضد سرطان کورکومین در رده سلولی سرطان مغز بررسی شد (شکل ۱۶). برای تجزیه و تحلیل نانوچندسازه ساخته شده از آزمون میکروسکوپ الکترونی استفاده شد. نتایج در شکل ۱۶، نشان داد که شکل نانوحامل تقریباً کروی است و لایه های سطحی صاف و خوب را نشان می دهد. افزون بر این، توزیع همگن را می توان برای نانوچندسازه های بارگذاری شده با دارو مشاهده کرد و اندازه نانو حامل برابر با ۲۳۰ نانومتر است [۳۲].



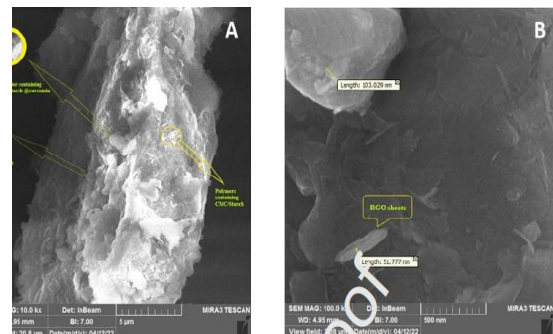
شکل ۱۹ - اندازه ذرات، نانوحامل حاوی پلی وینیل پیرولیدون، ژلاتین حاوی نانو ذرات گرافن اکساید و داروی کوئرستین

در مطالعات دیگری، نانوحامل حاوی پلی وینیل پیرولیدون، ژلاتین حاوی نانو ذرات گرافن اکساید و داروی کوئرستین را در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۱۹). نتایج این تحقیق نشان داد که، نانوذرات کروی بوده و سطحی همگن دارند. اندازه متوسط ذرات حدود ۴۵۰ نانومتر است که در سیستم های دارورسانی معمول است. چیدمان نانوذرات در فاصله یکنواخت از یکدیگر نیز به تثبیت و بهبود رهاسازی کمک می کند [۳۹-۴۱]. نانو حامل کیتوسان، نانورس، و نانو ذرات اکسید آهن، برای رهایش داروی ضد سرطان کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۲۰). نتایج آزمون میکروسکوپ الکترونی نشان داد که، میانگین اندازه نانوذرات سنتز شده ۱۴۸/۲ نانومتر بود. این نتیجه مطابق با آزمون پراکنش نوری بود که نشان از پراکنش مناسب ذرات یا به عبارتی مواد افزودنی، در نانو حامل دارد [۴۲].



شکل ۲۰ - اندازه ذرات، نانو حامل کیتوسان، نانورس، و نانو ذرات اکسید آهن، و داروی کوئرستین

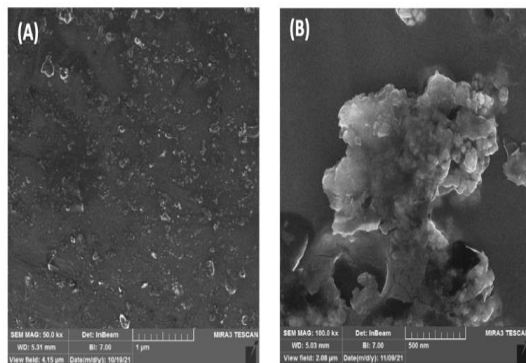
بزرگ نمایی ۵ میکرومتر و ۵۰۰ نانومتر در شکل ۱۸، نشان داده شده است. نتایج نشان داد که، سطح نانوحامل به صورت یکنواخت است که در واقع سازگاری عالی بین اجزای آن را نشان می دهد [۳۵]. کربوکسی متیل سلولز و نانو ذرات گرافن اکساید ساختار لایه ای را حفظ کردند، که بدان معناست که، فرایند آماده سازی نمونه ویژگی های مواد دچار تغییر نمی شود و به همین دلیل هیچ گونه تجمعی از صفحات گرافن اکساید دیده نشد. این یافته نشان می دهد که کربوکسی متیل سلولز تنها با گروه های فعال روی سطح گرافن اکساید کاهش یافته واکنش نشان می دهد، بدون اینکه ساختار داخلی آن را تغییر دهد. علاوه بر این نانو حامل از دارای مورفولوژی متخلخل است. بنابراین، مورفولوژی هیدروژل های بر پایه کربوکسی متیل سلولز را می توان با هدایت حباب های CO₂ از طریق فیلتری با حفره های شناخته شده که حاوی هیدروژل است، متخلخل نشان داد. تخلخل فیلتر می تواند اندازه منافذ هیدروژل را تغییر دهد. علاوه بر این، برای تمام درجات اتصال عرضی، چگالی منافذ با افزایش عرض منافذ، کاهش می یابد و وجود منافذ رفتار تومی هیدروژل را تغییر می دهد [۳۸-۳۶].



شکل ۱۸ - اندازه ذرات، نانو حامل کربوکسی متیل سلولز، نشاسته حاوی نانو ذرات گرافن اکساید کاهش یافته و داروی کورکومین

شکل ۲۲ - اندازه ذرات، نانوحامل کیتوسان، آگارز، حاوی نانو ذرات گاما آلومینا، و داروی فلووراسیل

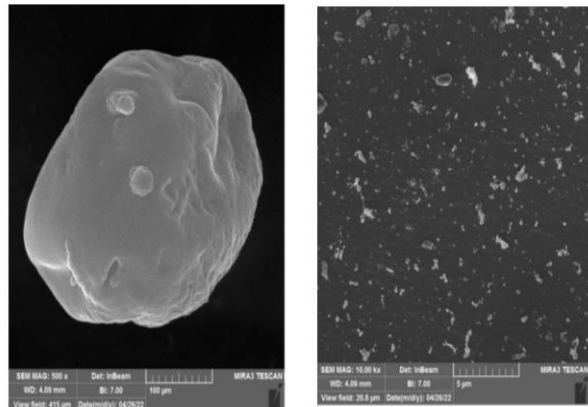
شکل ۲۲، با مقیاس های ۱۰۰ نانومتر و ۲۰ میکرومتر. مشاهده می شود که نانوذرات سنتز شده دارای شکل کروی هستند که بهترین هندسه برای حامل های دارو است. افزون بر این، بدیهی است که کره ها دارای توزیع اندازه به نسبت یکنواختی هستند که نتایج آزمایش پراکندگی نور دینامیکی را تأیید می کند. همچنین، سطح صاف نانو تشکیل یک کمپلکس همگن بین اجزای ساختمانی نانوذرات شامل کیتوسان، آگارز، آلومینا و دارو را تأیید می کند [۴۶]. پژوهشگران، نانوحامل کیتوسان، حاوی نانوذرات اکسید آهن و آگارز را طراحی کردند. در ابتدا، داروی کورکومین را در این نانو حامل بار گذاری شد و در رده سلولی سرطان سینه، تحقیقات در مورد رهایش دارو انجام شد (شکل ۲۳).



شکل ۲۳ - اندازه ذرات، نانوحامل کیتوسان، حاوی نانو ذرات اکسید آهن و آگارز و داروی کورکومین

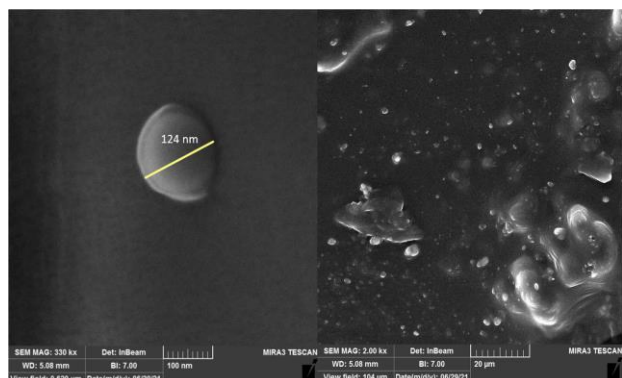
نتایج این پژوهش نشان داد که، پراکندگی یکنواخت نانوحامل را نشان می دهد. این توزیع همگن ذرات و اندازه منجر به نتایج دقیق در آزمایش های رهایش دارو از نانو حامل می شود و آنها را قابل اعتماد می کند. اندازه نانوچندسازه های سنتز شده کمتر از ۳۰۰ نانومتر است که یک اندازه مناسب است. این مقدار مناسب برای کاربرد رهایش دارو برای انتشار در بین بافت ها است و باعث ایجاد اثر EPR می شود. از این رو، ریخت شناسی نانو حامل توسعه یافته و اندازه ذرات آن مناسب است [۴۹-۴۶].

نانو حامل کیتوسان، نانو هالوزیت، حاوی نانو ذرات گرافیت نیتريد کربن، برای رهایش داروی ضد سرطان کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد (شکل ۲۱) [۴۳]. برای درک بهتر پراکنش نانو حامل در ابتدا باید، پراکنش نانو هالوزیت و نانو ذرات گرافیت نیتريد کربن در کیتوسان را بررسی کرد. همانطور که در تصاویر مشخص است، نانو ذرات به طور یکنواخت در کیتوسان پخش شده اند. ساختار دو بعدی نانوذرات گرافیت نیتريد کربن باعث شده است تا بر روی نانو هالوزیت قرار بگیرد و نانو هالوزیت هم با کیتوسان پوشش داده شده است. به دلیل برهم کنش بین سطحی دو نانو ذرات معدنی با کیتوسان، ذرات در نانو حامل کلوخه ای نمی شوند [۴۴].



شکل ۲۱ - اندازه ذرات، نانوحامل کیتوسان، نانو هالوزیت، حاوی نانو ذرات گرافیت نیتريد کربن، و داروی کوئرستین

مطالعه، نانوحامل کیتوسان، آگارز، حاوی نانو ذرات گاما آلومینا، برای رهایش داروی ضد سرطان، ۵ فلووراسیل را در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد (شکل ۲۲) [۴۵].



نتیجه‌گیری

اندازه ذرات یکی از عوامل مهم و تاثیر گذار در نانو حامل های حاوی داروهای ضد سرطان است این عامل میتواند باعث بهبود نفوذ پذیری دارو در بافت سرطانی شود. روش سنتز نانو امولسیون باعث بهبود پراکنش ذرات و کروی شدن ذرات نانو حامل می شود، بنابر این ساختار کروی نانو حامل برای رهایش مناسب و هدفمند دارو، بسیار مطلوب است زیرا از رهایش بی رویه دارو جلوگیری می کند. در بیشتر تحقیقات اندازه ذرات مناسب برای رهایش هدفمند نانوحامل های دارویی را، مقدار کمتر از ۳۰۰ یا ۲۰۰ نانومتر گزارش کرده اند. این مقدار مناسب برای کاربرد رهایش دارو برای انتشار در بین بافت ها است و باعث ایجاد اثر EPR می شود. ریخت شناسی لایه پوسته می تواند ویژگی های مطلوبی مانند رفتار پاسخگو به محرک ها را به نانوحامل ها بیافزاید زیرا باعث محافظت دارویی بالا، پایداری عالی و رهایش کنترل شده دارو را فراهم می کند.

مراجع

- [1] Norouzi Z, Abdouss M. Electrospun nanofibers using β -cyclodextrin grafted chitosan macromolecules loaded with indomethacin as an innovative drug delivery system. *Int J Biol Macromol.* 2023;233:123518. ISSN 0141-8130.
- [2] Shahriari MH, Hadjizadeh A, Abdouss M. Advances in self-healing hydrogels to repair tissue defects. *Polym Bull.* 2023;80:1155-1177. doi:10.1007/s00289-022-04133-1.
- [3] Mohaghehpour E, Farzin L, Ghoorchian A, Sadjadi S, Abdouss M. Selective detection of manganese(II) ions based on the fluorescence turn-on response via histidine functionalized carbon quantum dots. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2022;279:121409. doi:10.1016/j.saa.2022.121409.
- [4] Shahriari MH, Hadjizadeh A, Abdouss M. Advances in self-healing hydrogels to repair tissue defects. *Polym Bull.* 2023;80:1155-1177. doi:10.1007/s00289-022-04133-1.

[5] Karami M.H., Abdouss M., Kalae M.R., Moradi O., Application of Hydrogel Nanocomposites in Biotechnology: A review study, *Iran polymer technology, research and development, In Press, 2023, dor:* 20.1001.1.25383345.1402.8.1.3.5.

[6] Karami, M., Abdouss, M., Kalae, M., Moradi, O. Investigating the Antibacterial Properties of Chitosan Nanocomposites Containing Metal Nanoparticles For Using in Wound Healings: A Review Study. *Basparesh, 2023; InPress , doi:* 10.22063/basparesh.2023.3285.1648.

[7] Karami, M. H., Abdouss, M., Kalae, M., Moradi, O. The application of chitosan-based nanocarriers in improving the release of the anticancer drug quercetin: a review study. *Nano World, 2023; 19(70): 21-11.dor.* 20.1001.1.24765945.1402.19.70.2.5.

[6] Lu B, Huang Y, Chen Z, Ye J, Xu H, Chen W, Long X. Niosomal nanocarriers for enhanced skin delivery of quercetin with functions of anti-tyrosinase and antioxidant. *Molecules.* 2019;24. doi:10.3390/molecules24122322.

[7] Hatahet T, Morille M, Hommos A, Devoisselle JM, Müller RH, Bégu S. Liposomes, lipid nanocapsules and smartCrystals®: A comparative study for an effective quercetin delivery to the skin. *Int. J. Pharm.* 2018;542:176-185. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.03.019.

[8] García-Mediavilla V, Crespo I, Collado PS, Esteller A, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ, González-Gallego J. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear



2017;75:1259-1267.

doi:10.1016/j.msec.2017.03.032.

[14] Awasthi R, Manchanda S, Das P, Velu V, Malipeddi H, Pabreja K, Pinto T, Gupta G, Dua K. Poly(vinylpyrrolidone)- Chapter 9, in: Eng. Biomater. Drug Deliv. Syst. Beyond Polyethyl. Glycol. Elsevier Ltd; 2018. pp. 255-272. doi:10.1016/B978-0-08-101750-0.00009-X.

[15] Priya P, Raja A, Raj V. Interpenetrating polymeric networks of chitosan and egg white with dual crosslinking agents polyethylene glycol/polyvinylpyrrolidone as a novel drug carrier. Cellulose. 2016;23:699-712. doi:10.1007/s10570-015-0821-x.

[16] Cao L, Wu X, Wang Q, Wang J. Biocompatible nanocomposite of TiO₂ incorporated bi-polymer for articular cartilage tissue regeneration: A facile material. J. Photochem. Photobiol. B Biol. 2018;178:440-446.

doi:10.1016/j.jphotobiol.2017.10.026.

[18] Ninan N, Forget A, Shastri VP, Voelcker NH, Blencowe A. Antibacterial and Anti-Inflammatory pH-Responsive Tannic Acid-Carboxylated Agarose Composite Hydrogels for Wound Healing. ACS Appl Mater Interfaces. 2016;8:28511-28521. doi:10.1021/acsami.6b10491.

[19] van Elk M, Murphy BP, Eufrásio-da-Silva T, O'Reilly DP, Vermond T, Hennink PWE, Duffy GP, Ruiz-Hernández E. Nanomedicines for advanced cancer treatments: Transitioning towards responsive systems. Int J Pharm. 2016;515:132-164.

doi:10.1016/j.ijpharm.2016.10.013.

[20] Malekimusavi N, Ghaemi A, Masoudi G, et al. Graphene oxide-l-arginine nanogel A pH-sensitive fluorouracil nanocarrier. Biotechnol Appl Biochem. 2019;66:772-780. doi:10.1002/bab.1768.

[21] Date P, Tanwar A, Ladage P, Kodam KM, Ottoor D. Carbon dots-incorporated

factor kappaB pathway in Chang Liver cells. Eur. J. Pharmacol. 2007;557:221-229. doi:10.1016/j.ejphar.2006.11.014.

[9] Jia L, Huang S, Yin X, Zan Y, Guo Y, Han L. Quercetin suppresses the mobility of breast cancer by suppressing glycolysis through Akt-mTOR pathway mediated autophagy induction. Life Sci. 2018;208:123-130.

doi:10.1016/j.lfs.2018.07.027.

[10] Scambia G, Ranelletti FO, Panici PB, De Vincenzo R, Bonanno G, Ferrandina G, Piantelli M, Bussa S, Rumi C, Cianfriglia M, Mancuso S. Quercetin potentiates the effect of adriamycin in a multidrug-resistant MCF-7 human breast-cancer cell line: P-glycoprotein as a possible target. Cancer Chemother. Pharmacol. 1994;34:459-464.

doi:10.1007/BF00685655.

[11] Hemati M, Haghirsadat F, Yazdian F, Jafari F, Moradi A, Malekpour-Dehkordi Z. Development and characterization of a novel cationic PEGylated niosome-encapsulated forms of doxorubicin, quercetin and siRNA for the treatment of cancer by using combination therapy. Artif. Cells, Nanomedicine Biotechnol. 2019;47:1295-1311.

doi:10.1080/21691401.2018.1489271.

[12] Sarkar A, Ghosh S, Chowdhury S, Pandey B, Sil PC. Targeted delivery of quercetin loaded mesoporous silica nanoparticles to the breast cancer cells. Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj. 2016;1860:2065-2075.

doi:10.1016/j.bbagen.2016.07.001.

[13] Maghsoudi A, Yazdian F, Shahmoradi S, Ghaderi L, Hemati M, Amoabediny G. Curcumin-loaded polysaccharide nanoparticles: Optimization and anticarcinogenic activity against Streptococcus mutans. Mater. Sci. Eng. C.

- [28] Zhao H, Wu C, Gao D, Chen S, Zhu Y, Sun J, Luo H, Yu K, Fan H, Zhang X. Antitumor effect by hydroxyapatite nanospheres: Activation of mitochondria-dependent apoptosis and negative regulation of phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B pathway. *ACS Nano*. 2018;12:7838-7854. doi:10.1021/acsnano.8b01996.
- [29] Rawat AT, Mahavar HK. Study of electrical properties of polyvinylpyrrolidone/polyacrylamide blend thin films. *Bull Mater Sci*. 2014;37:273-279.
- [30] Zucca P, Fernandez-Lafuente R, Sanjust E. Agarose and its derivatives as supports for enzyme immobilization. *Molecules*. 2016;21:1-25. doi:10.3390/molecules21111577.
- [31] Vasile C, Pamfil D, Stoleru E, Baican M. New Developments in Medical Applications of Hybrid Hydrogels Containing Natural Polymers. *Molecules*. 2020;25:1539. doi:10.3390/molecules25071539.
- [32] Gun'ko VM, Savina IN, Mikhalovsky SV. Properties of Water Bound in Hydrogels. *Gels*. 2017;3:37. doi:10.3390/gels3030037.
- [33] Wang H, Heilshorn SC. Adaptable hydrogel networks with reversible linkages for tissue engineering. *Adv Mater*. 2015;27:3717-3736. doi:10.1002/adma.201501051.
- [34] Dabiri G, Damstetter E, Phillips T. Choosing a Wound Dressing Based on Common Wound Characteristics. *Adv Wound Care*. 2016;5:32-41. doi:10.1089/wound.2014.0603.
- pH-responsive agarose-PVA hydrogel nanocomposites for the controlled release of norfloxacin drug. *Polym Bull*. 2020;77:5323-5344. doi:10.1007/s00289-019-03015-3.
- [22] Wang K, Wen HF, Yu DG, Yang Y, Zhang DF. Electrospayed hydrophilic nanocomposites coated with shellac for colon-specific delayed drug delivery. *Mater Des*. 2018;143:248-255. doi:10.1016/j.matdes.2018.02.016.
- [23] Ding Y, Dou C, Chang S, Xie Z, Yu DG, Liu Y, Shao J. Core-shell eudragit S100 nanofibers prepared via triaxial electrospinning to provide a colon-targeted extended drug release. *Polymers (Basel)*. 2020;12. doi:10.3390/POLYM12092034.
- [24] Larrañeta E, Stewart S, Ervine M, Al-Kasasbeh R, Donnelly RF. Hydrogels for hydrophobic drug delivery. Classification, synthesis and applications. *J Funct Biomater*. 2018;9. doi:10.3390/jfb9010013.
- [25] Argenta DF, dos Santos TC, Campos AM, Caon T. Hydrogel Nanocomposite Systems- Chapter 3. In: *Nanocarriers Drug Deliv Nanosci Nanotechnol Drug Deliv*. 2019:81-131. doi:10.1016/b978-0-12-814033-8.00003-5.
- [26] Kong L, Mu Z, Yu Y, Zhang L, Hu J. Polyethyleneimine-stabilized hydroxyapatite nanoparticles modified with hyaluronic acid for targeted drug delivery. *RSC Adv*. 2016;6:101790-101799. doi:10.1039/c6ra19351j.
- [27] Fan L, Zhang J, Wang A. In situ generation of sodium alginate/hydroxyapatite/halloysite nanotubes nanocomposite hydrogel beads as drug-controlled release matrices. *J Mater Chem B*. 2013;1:6261-6270. doi:10.1039/c3tb20971g.



[42] Brown BN, Badylak SF. Extracellular matrix as an inductive scaffold for functional tissue reconstruction. *Transl Res*. 2014;163(4):268-285.

doi:10.1016/j.trsl.2013.11.010.

[43] Xin H, Biswas N, Li P, Zhong C, Chan TC, Nudleman E, Ferrara N. Heparin-binding VEGFR1 variants as long-acting VEGF inhibitors for treatment of intraocular neovascular disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(5):e1921252118.

doi:10.1073/pnas.1921252118.

[44] Zhang X, Tan B, Wu Y, Zhang M, Liao J. A Review on Hydrogels with Photothermal Effect in Wound Healing and Bone Tissue Engineering. *Polymers*. 2021;13(12):2100.

doi:10.3390/polym13122100.

[45] Verhelst S, Bongers KM, Willems LI. Bioorthogonal Reactions in Activity-Based Protein Profiling. *Molecules*. 2020;25(26):5994.

doi:10.3390/molecules25265994.

[46] Gupta A, Briffa SM, Swingler S, Gibson H, Kannappan V, Adamus G, Kowalczyk M, Martin C, Radecka I. Synthesis of Silver Nanoparticles Using Curcumin-Cyclodextrins Loaded into Bacterial Cellulose-Based Hydrogels for Wound Dressing Applications. *Biomacromolecules*. 2020;21(5):1802-1811. doi:10.1021/acs.biomac.0c00113.

[47] Nešović K, Janković A, Kojić V, Vukašinović-Sekulić M, Perić-Grujić A, Rhee KY, Mišković-Stanković V. Silver/poly(vinyl alcohol)/chitosan/graphene hydrogels—Synthesis, biological and physicochemical properties and silver release kinetics. *Compos Part B Eng*. 2018;154:175-185. doi:10.1016/j.compositesb.2018.08.014.

[35] Du X, Zhou J, Shi J, Xu B. Supramolecular Hydrogelators and Hydrogels: From Soft Matter to Molecular Biomaterials. *Chem Rev*. 2015;115:13165-13307. doi:10.1021/acs.chemrev.5b00112.

[36] Bashir S, Hina M, Iqbal J, Rajpar AH, Mujtaba MA, Alghamdi NA, Wageh S, Ramesh K, Ramesh S. Fundamental Concepts of Hydrogels: Synthesis, Properties, and Their Applications. *Polymers*. 2020;12:2702. doi:10.3390/polym12112702.

[37] Rebers L, Reichsöllner R, Regett S, Tovar G, Borchers K, Baudis S, Southan A. Differentiation of physical and chemical cross-linking in gelatin methacryloyl hydrogels. *Sci Rep*. 2021;11:3256. doi:10.1038/s41598-021-82614-2.

[38] Morello G, Polini A, Scalera F, Rizzo R, Gigli G, Gervaso F. Preparation and Characterization of Salt-Mediated Injectable Thermosensitive Chitosan/Pectin Hydrogels for Cell Embedding and Culturing. *Polymers*. 2021;13:2674. doi:10.3390/polym13162674.

[39] O'Meara S, Martyn-St James M, Adderley UJ. Alginate dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2015):CD010182. doi:10.1002/14651858.CD010182.pub2.

[40] Echalié C, Laurine V, Martinez J, Mehdi A, Gilles S. Chemical cross-linking methods for cell encapsulation in hydrogels. *Materials Today Communications*. 2019;20:100536. doi:10.1016/j.mtcomm.2019.100536.

[41] Chang NS, Lin R, Sze CI, Aqeilan RI. Editorial: WWDomain Proteins in Signaling, Cancer Growth, Neural Diseases, and Metabolic Disorders. *Front Oncol*. 2019;9:719. doi:10.3389/fonc.2019.00719.



[48] Sun A, He X, Li L, Li T, Liu Q, Zhou X, Ji X, Li W, Qian Z. An injectable photopolymerized hydrogel with antimicrobial and biocompatible properties for infected skin regeneration. *NPG Asia Mater.* 2020;12:25. doi:10.1038/s41427-020-0215-8.

[49] Abdollahi Z, Zare EN, Salimi F, Goudarzi I, Tay FR, Makvandi P. Bioactive Carboxymethyl Starch-Based Hydrogels Decorated with CuO Nanoparticles: Antioxidant and Antimicrobial Properties and Accelerated Wound Healing In Vivo. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2531. doi:10.3390/ijms22052531.



Evaluation of nanoparticle size of drug carriers by electron microscopy in improving cancer treatment

M.Emeni¹, M.H. Karami^{1,3}, M. Abdouss^{1*}, M. R. Kalaei^{2,3}

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

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

³NanoTechnology Research Center, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran

Abstract:

The global rise in cancer cases highlights the need for effective therapeutic strategies that not only reduce side effects but also enhance performance and efficacy. Conventional treatments such as medical methods, radiation therapy, and chemotherapy have limitations and safety concerns. To address these issues, drug delivery systems (DDSs) have been proposed to release drugs specifically on cancer cells while sparing normal tissue. pH-responsive systems have been developed to improve the selectivity of anticancer drugs by taking advantage of the lower pH of tumor sites. This approach minimizes side effects and overdosage and is made possible by enhanced permeability (EPR), which increases drug accumulation at tumor sites. Particle size is a crucial factor in nanocarriers containing anticancer drugs, and in this study, for the first time, the particle size of nanocarriers was analyzed using electron microscopy to improve the release of anticancer drugs.

Keywords: Nanoparticles, Nanocarriers, Anticancer drugs, Scanning Electron Microscope, Particle Size.