

## آنالیز اندازه ذرات و بار سطحی نانوسیستم‌های دارویی بوسیله پراکنش دینامیکی در درمان سرطان

محمدحسین کرمی<sup>۱</sup>، مجید عبدوس<sup>۱</sup> ماندانا کرمی<sup>۲</sup>  
۱- دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران  
۲- پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی، تهران، ایران

### چکیده

استفاده از نانوذرات به عنوان حامل دارو نیز به دلیل قابلیت حمل دارو به قسمت‌های مختلف بدن در زمان مناسب، بسیار مهم است. استفاده از سیستم‌های دارورسانی بر پایه نانوذرات بارگذاری شده با عوامل ضد سرطان، روشی موثر برای هدفگذاری سلول‌های سرطانی است. این سیستم‌ها با قابلیت نفوذ بهتر در داخل سلول‌ها، دارو را به صورت هدفمند در سلول‌ها ترکیب می‌کنند. همچنین، به دلیل افزایش نفوذپذیری (EPR)، امکان تجمع بهتر داروها در محل تومور فراهم می‌شود. اندازه ذرات یکی از عوامل مهم و تأثیرگذار در نانوحامل‌های داروی ضد سرطان است. محدوده پتانسیل زتا بین ۳۰- تا ۳۰+ میلی ولت برای طراحی نانو حامل بسیار مناسب است زیرا باعث پایداری نانو حامل در جریان خون و همچنین، ماندگاری زیاد در جریان خون می‌شود. در بیشتر پژوهش‌ها، اندازه ذرات مناسب برای رهایش هدفمند نانو حامل‌های دارویی راه مقدار کمتر از ۳۰۰ یا ۲۰۰ نانومتر گزارش کرده‌اند. این مقدار مناسب برای کاربرد رهایش دارو برای انتشار در بین بافت‌ها است و باعث ایجاد اثر افزایش نفوذپذیری می‌شود. این مطالعه برای اولین بار به بررسی و تحلیل اندازه ذرات به دست آمده از طریق آزمون پراکنش نوری دینامیکی و ارزیابی مقدار پتانسیل بارسطحی سطحی در بهبود رهایش داروهای ضد سرطان می‌پردازد.

واژه‌های کلیدی: نانو حامل‌های دارویی، پراکنش نوری دینامیکی، بار سطحی، پتانسیل زتا، شاخص پراکنش

ایمیل نویسنده مسئول: [phdabdouss44@aut.ac.ir](mailto:phdabdouss44@aut.ac.ir)

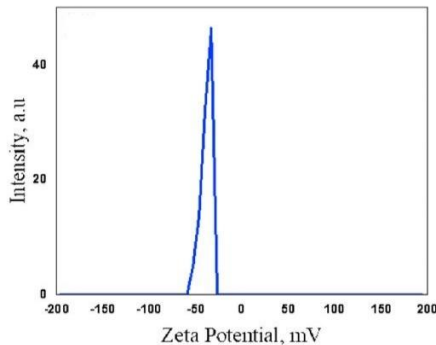
### ۱. مقدمه:

زیاد شدن سریع شیوع سرطان در سرتاسر جهان، اهمیت استراتژی‌های درمانی را بیشتر دستخوش توجه کرده است. سیستم‌های هدفمند تحویل دارو، علاوه بر کاهش عوارض جانبی درمان‌های سنتی، عملکرد و اثربخشی را بهبود می‌بخشند. در حال حاضر روش‌های درمانی مختلفی مانند پزشکی، پرتودرمانی و شیمی درمانی وجود دارند، اما هر کدام دارای محدودیت‌هایی هستند و به عنوان روش‌های امن و مؤثر شناخته می‌شوند [۱]. برای مقابله با این مشکلات، رهایش دارو بر روی سلول‌های سرطانی هدف در مقایسه با بافت سالم، از طریق سیستم‌های تحویل دارو (DDS) پیشنهاد شده است [۲]. به‌ویژه، با توجه به اینکه محیط تومورها دارای pH پایین‌تری نسبت به سلول‌های سالم است، توسعه سیستم‌های پاسخ‌دهنده به pH، بهبود قابل توجهی را در رهایش داروهای ضد سرطان نسبت به درمان‌های سنتی به ارمغان می‌آورد، عوارض جانبی را کاهش می‌دهد و مصرف غیرضروری را کاهش می‌دهد [۳]. همچنین، به دلیل افزایش نفوذپذیری، امکان تجمع بهتر داروها در محل تومور فراهم می‌شود. اندازه ذرات یکی از عوامل مهم و تأثیرگذار در نانوحامل‌های داروی ضد سرطان است [۴].

در این مطالعه برای نخستین بار به بررسی و تحلیل اندازه ذرات به دست آمده از طریق آزمون پراکنش نوری دینامیکی و ارزیابی مقدار پتانسیل بارسطحی در بهبود رهایش داروهای ضد سرطان می‌پردازد.

۲- بررسی اندازه ذرات و بار سطحی در نانو حامل‌های جدید: هیدروژل نانو کامپوزیت کیتوسان حاوی، آگارز و نانو رس را برای بهبود رهایش داروی ضد سرطان کورکومین در رده سلولی سرطان سینه طراحی کردند [۵]. نتایج نشان داد که اندازه ذرات در نانو کامپوزیت بوسیله آزمون پراکنش نوری (DLS)، در محدوده ۳۴۰ تا ۴۶۰ نانومتر قرار دارد و همچنین شاخص پراکنش (PDI) برابر با ۰/۲ است. این مقدار از پراکنش نشان از پراکنش مطلوب از نوع مونو را دارد (mono disperse) و برای کاربرد در رهایش دارو بسیار مناسب است. مقدار بار سطحی به دست آمده بوسیله آزمون پتانسیل زتا (Zeta potential)، برابر با ۴۷ میلی ولت است که نشان از پایداری نانو حامل دارد. در پژوهشی دیگر، نانوحامل کیتوسان حاوی نانو ذرات آلبومین (bovine serum albumin) برای رهایش داروی ضد سرطان (methotrexate) برای بهبود درمان سرطان سینه آماده کردند [۶]. نتایج نشان داد که اندازه ذرات بین ۲۳۴/۱ تا ۷۳۳/۱ نانومتر است و محدوده شاخص پراکنش بین

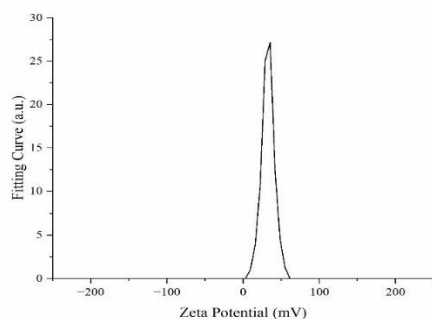
ماکرو فاژها (macrophages) می‌شود. ماکروفاژها به سلول‌های ایمنی بدن انسان گفته می‌شوند که سلول‌های مرده، سلول‌های سرطانی و میکروب‌ها را شناسایی کرده و می‌بلعند. محدوده پتانسیل زتا بین ۳۰- تا ۳۰+ میلی ولت برای طراحی نانو حامل بسیار مناسب است. زیرا باعث پایداری نانو حامل در جریان خون و همچنین، ماندگاری زیاد در جریان خون می‌شود (شکل ۲).



شکل ۲- نمودار پتانسیل زتا نانو حامل کیتوسان حاوی نانو ذرات آگارز و دارو های ضد سرطان کورکومین و ۵ فلورواوراسیل [۵].

در پژوهشی دیگر، نانو حامل کیتوسان حاوی نانو لوله هالوزیت، نانو لوله کربنی برای بهبود درمان سرطان سینه طراحی شد [۱۲]. در این نانو حامل داروی ضد سرطان کورکومین بارگذاری شد. نتایج آزمون پراکنش نوری پیک باریک و نوک تیز را نشان می‌دهد که پراکنش از نوع مونومر می‌باشد و همچنین اندازه نانوحامل ۲۶۷/۳۷ است.

در شکل ۳، پتانسیل زتا برای نانو حامل کیتوسان حاوی نانو لوله هالوزیت، نانولوله کربنی در شکل نشان داده شده است. نتایج نشان داد مقدار بار سطحی برابر با ۳۲/۵ میلی ولت است که نشان از پایداری نانوحامل دارد، زیرا نیروی دافعه الکترواستاتیک بیش از ۳۰ میلی ولت باعث پایداری نانو حامل می‌شود [۱۳].



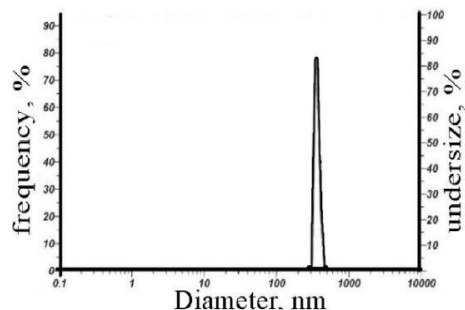
شکل ۳- نمودار پتانسیل زتا، نانو حامل کیتوسان حاوی نانو لوله هالوزیت، نانو لوله کربنی و کورکومین [۱۲].

نانوحامل پلی اتیلن گلیکول حاوی نانو ذرات رزین استر (rosin ester) برای بهبود درمان سرطان سینه با هدف

۰/۲۹۴ تا ۰/۵۸۳ است. حضور کیتوسان (۳۶ میلی گرم) باعث کاهش اندازه ذرات شده است. همچنین، کاهش اندازه ذرات می‌تواند به دلیل افزایش شبکه ای شدن نانوذرات آلبومین باشد که در نتیجه پایداری نانو حامل افزایش می‌یابد. در صورتی که از مقدار های کم از (۱۲ و ۲۴ میلی گرم) ذرات کیتوسان در این نانو حامل استفاده شود، کلوخه ای شدن مشاهده می‌شود [۷]. برای کنترل رفتار زیستی رهایش دارو از نانو حامل باید از تعیین اندازه بار سطحی که حاصل الکترو استاتیک صفحات برشی ذرات (shear plane of a particle) است، استفاده شود. مقدار بار سطحی به دست آمده برابر با ۳۸/۷۰ میلی ولت است. افزایش بار سطحی باعث افزایش نیروی دافعه شده و از کلوخه ای شدن ذرات جلوگیری می‌کند [۸].

نانوحامل 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 طراحی کردند. نتایج نشان داد که اندازه نانو حامل در محدوده بین ۸۶۰ تا ۹۱۰ نانومتر است و شاخص پراکنش برابر با مقدار ۰/۴ است [۹]. نتایج به دست آمده برای بهبود رهایش دارو از نانو حامل قابل قبول است. مقدار بار سطحی به دست آمده بین ۳۴- تا ۳۷/۳ میلی ولت است که نشان از پایداری نانو حامل طراحی شده دارد [۱۰].

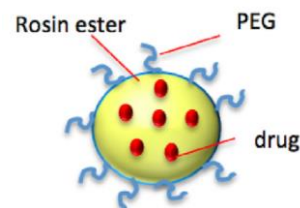
پژوهشگران، نانوحامل کیتوسان حاوی نانو ذرات آگارز برای بهبود درمان سرطان سینه طراحی کردند [۱۱]. در ابتدا دارو های ضد سرطان کورکومین و ۵ فلورواوراسیل (5-fluorouracil)، در این نانو حامل بارگذاری شد تا به صورت همزمان رهایش داشته باشند. نتایج نشان داد که اندازه نانو حامل ۳۴۱ نانومتر است و همچنین شاخص پراکنش ذرات برابر با ۱/۰۷ است. مقدار پتانسیل زتا برای این نانوحامل برابر با میلی ۳۳/۱- ولت است (شکل ۱).



شکل ۱- نمودار اندازه ذرات نانوحامل نانو حامل کیتوسان حاوی نانو ذرات آگارز و دارو های ضد سرطان کورکومین و ۵ فلورواوراسیل [۱۱].

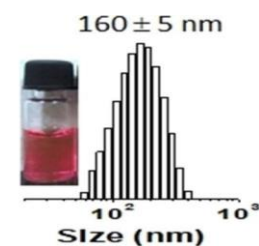
مقدار بار سطحی منفی باعث عدم تمایل به جذب پروتئین پلاسما می‌شود که این عمل، منجر به حذف نانو ذرات از

بهبود رهایش داروهای ۵ فلوروآوراسیل و کارمافور (Carmofur) طراحی شد (شکل ۴) [۱۳]. نتایج نشان داد که، بارگذاری دو داروی متفاوت باعث تغییر اندازه نانو حامل میشود. اندازه ذرات نانو حامل حاوی داروی ۵ فلوروآوراسیل و کارمافور به ترتیب برابر با ۱۹۷/۹ و ۱۸۲/۸ نانو متر است. مقدار پتانسیل زتا برای هردو نانو حامل برابر با ۰/۷ میلی ولت با قطبیت منفی بود. شاخص پراکندگی برای نانو حامل حاوی داروی ضد سرطان ۵ فلوروآوراسیل برابر با مقدار ۰/۲۰۳ بود و همچنین، برای نانوحامل حاوی داروی ضدسرطان کارمافور برابر با ۰/۱۴۵ تعیین شد.



شکل ۴- طرحواره ساختار نانوحامل پلی اتیلن گلیکول حاوی نانو ذرات رزین استر و داروهای ضد سرطان ۵ فلوروآوراسیل و کارمافور [۱۳].

پژوهشگران نانوحامل فلوروسنت (Fluorescent ABC-Triblock) حاوی داروی ضد سرطان سیسپلاتین (Cisplatin)، برای بهبود درمان سرطان سینه وگردن آماده کردند [۱۴]. نتایج نشان داد اندازه نانو حامل برابر با ۱۶۰ نانو متر می باشد و این اندازه با نتایج حاصل به دست آمده از میکروسکوپ الکترونی روبشی برابر بود (شکل ۵).



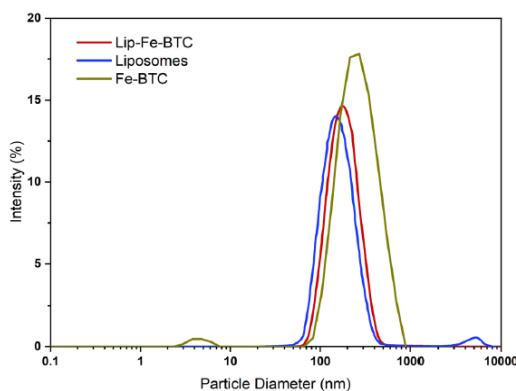
شکل ۵- نمودار اندازه ذرات نانو حامل فلوروسنت حاوی داروی ضد سرطان سیسپلاتین [۱۵].

در پژوهشی دیگر، هیدروژل نانو حامل کیتوسان، کربن کوانتوم دات و آپتامر را برای بهبود رهایش داروی ضد سرطان ۵ فلوروآوراسیل در رده سلولی سرطان سینه طراحی شد [۱۵]. 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 میتواند نفوذ کند.

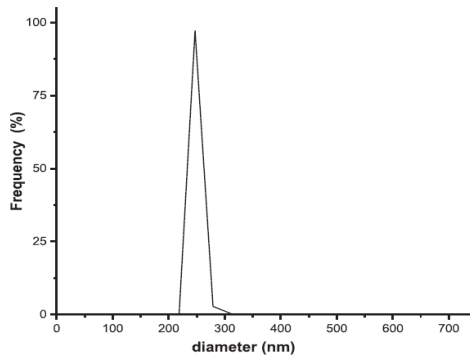
همچنین، اندازه بار سطحی این نانو حامل برابر با ۳۱/۲ میلی ولت بود. پتانسیل زتا بالا با پایداری و دافعه بیشتر بین اجزای نانوذره مرتبط می شود. بار مثبت نانوذره می تواند به گروه های

آمین مثبت ساختار کیتوسان مربوط باشد. مقدار پتانسیل زتا نانوحامل مناسب بود و می توان نتیجه گرفت که نانوحامل پایدار است. در صورتی که بار سطحی مثبت باشد، نانو حامل مزیت جذب بهتر توسط سلول ها را دارد [۱۶]. بنابراین نانو ذرات به صورت الکترواستاتیکی با سطوح سلولی برهمکنش دارند. در پژوهشی دیگر، نانو حامل حاوی نانو قفسه های کربنی (nanocage) و نانو کیتوسان به صورت هیبریدی برای رهایش داروی ۵ فلوروآوراسیل ساختند [۱۷]. نتایج این پژوهش نشان داد که اندازه نانو حامل برابر با ۹۶۰/۸ نانو متر بوده است. پژوهشگران، به بررسی نانو حامل حاوی نانو طلا (هسته) و پلیمر ایزو پروپیل آکریل آمید کو متیل آکریل اسید-polyN(isopropylacrylamide-co-methacrylic acid) به عنوان (پوسته) برای رهایش داروی ۵ فلوروآوراسیل پرداختند. نتایج این پژوهش نشان داد که میانگین اندازه ذرات نانو حامل برابر با ۱۹۵ نانومتر بوده است.

محققین، نانوحامل لیپوزوم حاوی نانوذرات چارچوب آلی فلزی از نوع نانوذرات آهن نوع سوم (تری کربوکسیلات بنزن) برای رهایش داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین طراحی کردند (شکل ۶) [۱۸]. نتایج آزمون پراکنش نوری نشان داد که اندازه نانو ذرات به تنهایی برابر با ۲۸۷/۳ و شاخص پراکندگی ۰/۲۰۶ است. با افزودن لیپوزوم به نانو حامل، اندازه نانو حامل به مقدار ۱/۱۶۳ و شاخص پراکندگی ۰/۰۹۰ تغییر میکند و این بدان معناست که حضور لیپوزوم باعث کوچک تر شدن نانو حامل شده است. نانوذرات به تنهایی باعث کلوخه ای شدن می شوند، ولی وقتی که با لیپوزوم (اندازه ذرات ۱۵۰ نانو متر) ترکیب می شوند، از کلوخه ای شدن نانو حامل جلوگیری می-شود [۱۹]. این مقدار برای طراحی نانو حامل بسیار مناسب است، زیرا از ۲۰۰ نانو متر کم تر است. نانوذرات با اندازه بزرگتر می توانند سیستم ایمنی را تحریک و فعال کنند. از این رو آنها قبل از رسیدن به محل تومور سرطان، از بین می روند (cleared before reaching the cancer site).



شکل ۶- نمودار اندازه ذرات، نانو حامل لیپوزوم حاوی نانو ذرات چارچوب آلی فلزی برای رهایش داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین (نمونه آبی لیپوزوم، نمونه سبز نانو ذرات و نمونه نانو حامل قرمز رنگ است) [۱۸].



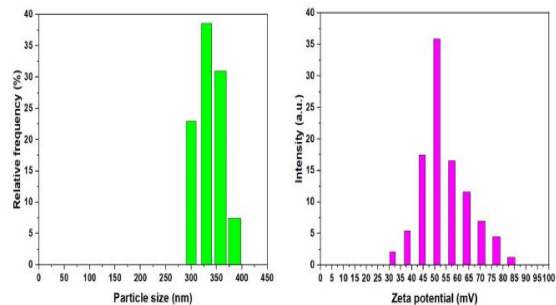
شکل ۸- نمودار اندازه ذرات نانوحامل کیتوسان، پلی وینیل پیرولیدون و نانو ذرات اکسید آهن برای رهایش داروی دوکسوروبیسین [۲۴].

نانو حامل پیرولیدون، هیدروکسی آپاتیت حاوی آگارز ساخته شد. در ابتدا داروی کوئرستین را در این نانو حامل بار گذاری شد و در رده سلولی سرطان سینه، پژوهش ها در مورد رهایش دارو انجام شد [۲۵]. نتایج 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 می باشد. عدد به دست آمده برای شاخص پراکنش، با توجه به پژوهش ها گذشته در مورد نانو حامل ها، برای رهایش دارو مناسب و قابل قبول است. مقدار بار سطحی این نانو حامل برابر با ۲۸/۱ تا ۲۹/۵ است که نشان از پایداری نانو حامل دارد [۲۶].

نانو حامل کیتوسان، پلی وینیل پیرولیدون حاوی نانو ذرات آلومینا، برای رهایش داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان سینه ارزیابی شد [۲۷]. نتایج نشان داد که میانگین اندازه ذرات برابر با ۱۴۱ نانومتر است و شاخص پراکنش برابر با ۰/۱۲ می باشد. مقدار شاخص پراکنش نشان می دهد که نانو کامپوزیت تقریباً پراکنش از نوع مونو را دارد. پتانسیل زتا برابر با ۴۷- میلی ولت می باشد که نشان از پایداری نانو کامپوزیت دارد. گزارش شده است که نانوکامپوزیت های با بار منفی به دلیل برهم کنش بار مثبت و بار منفی غشای سلولی، زیست سازگارتر از نانوکامپوزیت های دارای بار مثبت هستند. همچنین، نانوکامپوزیت های با بار منفی طولانی تر در جریان خون باقی می ماندند، زیرا آنها آهسته تر از نانوکامپوزیت های با بار مثبت حرکت می کنند [۲۸].

در پژوهشی دیگر، نانوحامل پلی آکرلیک اسید، پلی وینیل پیرولیدون، حاوی نانو ذرات گاما آلومینا و داروی ضد سرطان کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۹) [۲۹]. نتایج نشان داد که میانگین اندازه نانو حامل برابر با ۴۰۲/۴ نانومتر است و همچنین، شاخص پراکنش نانو حامل برابر با ۰/۲۴ است. ساخت نانو حامل به روش دبل امولسیون می تواند باعث کاهش اندازه ذرات می شود. شاخص پراکنش زیر مقدار ۰/۳، مقداری مناسب برای طراحی نانو حامل می باشد و همچنین همانطور که در نمودار، مشخص است فقط یک پیک مشاهده می شود که نشان از حالت پراکنش از نوع مونو را دارد. مقدار پتانسیل زتا برابر با ۳۴/۹ میلی ولت است

در پژوهشی دیگر، نانو حامل پلی وینیل پیرولیدون و پلی وینیل الکل حاوی نانو ذرات اکسید تیتانیوم را برای رهایش داروی کوئرستین در رده سلولی فیبرو بلاست (L929)، و U87، بررسی کردند (شکل ۷) [۲۰]. U87 یک رده سلولی اولیه گلیوبلاستوما انسانی است که معمولاً در پروژه های پژوهش های بر روی سرطان مغز استفاده می شود. نتایج این پژوهش نشان داد که، اندازه نانو حامل پلی وینیل پیرولیدون و پلی وینیل الکل برابر با ۱۱۹ نانومتر و ۳۱ میلی ولت است. حضور نانو ذرات اکسید تیتانیوم در نانو حامل، باعث افزایش اندازه ذرات به ۳۰۰ نانومتر می شود و همچنین مقدار بار سطحی برابر با ۷ میلی ولت می شود. با افزودن دارو به نانوحامل، اندازه نانو حامل برابر با ۳۳۰ نانومتر و پتانسیل زتا برابر با ۵۱ میلی ولت می شود [۲۱]. پتانسیل زتا بالای مقدار ۳۰ میلی ولت بسیار مناسب است، زیرا باعث ایجاد دافعه الکترواستاتیکی می شود و می تواند از کلوخه ای شدن ذرات جلوگیری کند. با هر مرحله افزودن نانوذرات به نانو حامل، اندازه نانو حامل افزایش می یابد. این افزایش بدان معناست که سنتز نانو حامل به درستی انجام شده است [۲۲].

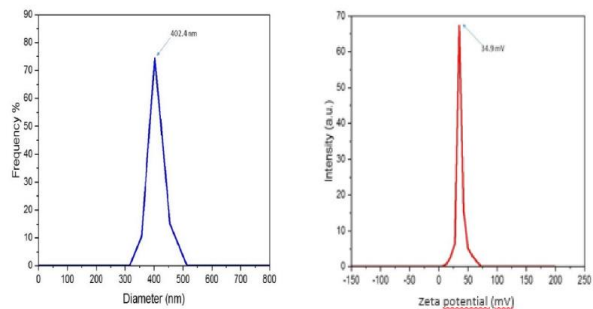


شکل ۷- نمودار اندازه ذرات و پتانسیل زتا، نانو حامل پلی وینیل پیرولیدون، پلی وینیل الکل، نانو ذرات اکسید تیتانیوم و داروی کوئرستین [۲۱].

پژوهشگران، نانو حامل کیتوسان، پلی وینیل پیرولیدون و نانوذرات اکسید آهن برای رهایش داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۸) [۲۳]. نتایج آزمون پراکنش نوری نشان داد که اندازه ذرات نانو امل برابر با ۲۴۷ نانومتر می باشد و همچنین، پتانسیل زتا برابر با ۳۱/۲ میلی ولت است. مقدار پتانسیل زتا بالاتر از ۳۰ میلی ولت نشان از پایداری نانو حامل دارد زیرا که باعث عدم کلوخه ای شدن نانو حامل می شود. در واقع در مقادیر پتانسیل کم، نانو ذرات تمایل به کلوخه ای شدن دارند [۲۴].

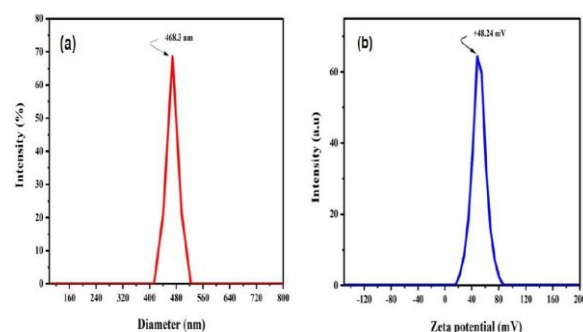
همانطور که در شکل مشخص است توزیع ذرات بسیار باریک است یا مونو دیسپرس است.

که نشان از پایداری نانوحامل دارد. در این پژوهش استفاده از اسپین ۸۰/۸۰ (Span80) که یک نوع ماده فعال در سطح است، باعث افزایش پایداری نانوحامل می‌شود [۳۰].



شکل ۹- نمودار اندازه ذرات و پتانسیل زتا، نانو حامل پلی آکرلیک اسید، پلی وینیل پیرولیدون حاوی نانو آلومینا و داروی کوئرستین [۲۹].

پژوهشگران، نانو حامل کیتوسان حاوی نانو آلومینا و نانو ذرات اکسید آهن را برای داروی ضد سرطان، ۵ فلورواوراسیل در رده سلولی سرطان سینه مورد ارزیابی قرار دادند (شکل ۱۰) [۳۰]. نتایج نشان داد که نانو حامل ساختار از نوع پراکنش مونو را دارد و میانگین قطر هیدرودینامیکی نانو حامل برابر با ۴۶۸/۳ نانو متر است. این مقدار به دست آمده برای کاربردهای دارورسانی مناسب است. مقدار پتانسیل زتا برابر ۴۸/۲۴ میلی ولت است که پایداری نانو حامل را نشان می‌دهد. شاخص پراکنندگی برابر با مقدار ۰/۵ است، که نشان از توزیع مناسب نانو حامل ساخته شده دارد. مقدار زیاد پتانسیل زتا به دست آمده در این پژوهش، به حضور آمین در ساختار کیتوسان نسبت داده شده است و همچنین، نشان از پوشش مناسب کیتوسان برای نانو حامل دارد [۳۱].

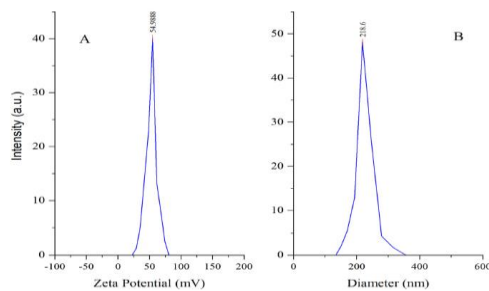


شکل ۱۰- نمودار اندازه ذرات و پتانسیل زتا، نانو حامل کیتوسان حاوی نانو آلومینا و نانو ذرات اکسید آهن و داروی ۵ فلورواوراسیل [۳۰].

نانوحامل حاوی نانو لوله های کربنی چند دیواره و کربوکسی هیدرات لیگان را برای رهایش داروی دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد. اگر کربو هیدرات از نوع

گالاکتوز، مانوز و لاکتوز باشد، اندازه نانو حامل برابر با ۲۰۴، ۱۷۱ و ۱۵۷ نانو متر می شود و همچنین مقدار شاخص پراکنش نانو حامل به ترتیب برابر با ۰/۲۳، ۰/۲۴ و ۰/۲۴ می باشد. مقدار پتانسیل زتا برای کربو هیدرات از نوع گالاکتوز برابر با ۱۹/۷ میلی ولت و برای کربو هیدرات از نوع های مانوز و لاکتوز به ترتیب برابر با ۱۶/۶ و ۱۵/۹ میلی ولت است [۳۲]. محققین در پژوهشی دیگر، نانو حامل کیتوسان، نانو رس، و نانو ذرات کربن کوانتوم دات حاوی نیتروژن، برای رهایش داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند [۳۳]. نتایج نشان داد که اندازه نانو حامل برابر با ۲۷۶/۸۰ نانو متر است و توزیع از نوع مونو پراکنش دارد. زمانیکه نانو حامل از نظر شکل و اندازه یکسان باشد، توزیع پراکنش از نوع مونو می باشد. همچنین مقدار بار سطحی یا پتانسیل زتا برابر با ۳۱/۵ میلی ولت می باشد، که نشان از پایداری نانو حامل دارد. بعد از گذشت یک ماه نمونه بررسی، و کلوخه ای شدن دیده نشد. بنابراین، مقدار زتای پتانسیل مثبت باعث بهبود در جذب دارو در بدن می شود [۳۰-۲۷].

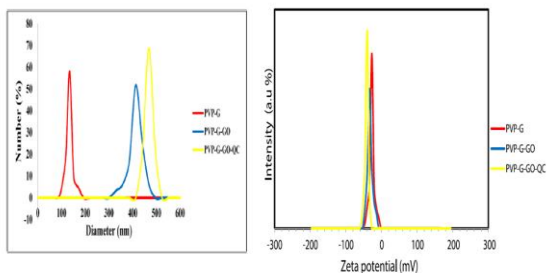
نانو حامل کیتوسان حاوی ژلاتین، نانو ذرات کربن کوانتوم دات را برای بهبود رهایش داروی ضد سرطان کورکومین در رده سلولی سرطان مغز بررسی کردند. نتایج نشان داد که اندازه نانو حامل برابر با ۲۱۶/۸ نانو متر می باشد و دارای پیک نوک تیزمی باشد (شکل ۱۱). همچنین، مقدار پتانسیل زتا به دست آمده در محدوده بین ۲۵ تا ۷۵ میلی ولت است که به دلیل بالا تر بودن از مقدار ۲۰، مقداری مناسب برای طراحی نانو حامل است و نانو امل پایدار و پراکنش مناسبی دارد [۲۹-۲۷].



شکل ۱۱- نمودار اندازه ذرات و پتانسیل زتا، نانو حامل کیتوسان حاوی ژلاتین، نانو ذرات کربن کوانتوم دات و داروی کورکومین

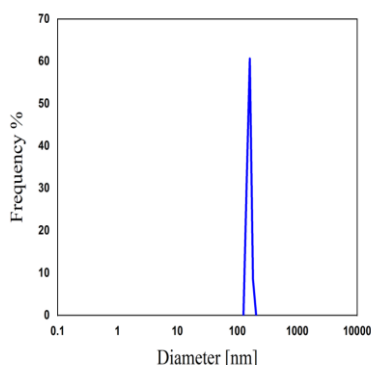
همچنین، نانو حامل حاوی کربوکسی متیل سلولز، ژلاتین و نانو ذرات چارچوب آلی فلزی از نوع ایمیدازولات ژئولیتی (ZIF-8) را برای بهبود رهایش داروی ضد سرطان کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۱۲) [۳۳]. تجزیه و تحلیل پتانسیل زتا بار سطحی به مقدار منفی ۴۰/۱ میلی ولت را نشان داد که پایداری نانوحامل ها را تأیید می‌کند، زیرا قدر مطلق زتا بالای ۳۰ میلی ولت بود [۳۴]. حضور کربوکسی متیل سلولز یک بار سطحی منفی ایجاد می‌کند که در برابر چسبندگی پروتئین پلاسما مقاومت می‌کند و گردش خون را افزایش می‌دهد و از تجمع ذرات جلوگیری می‌کند. نانوحامل

بدان معناست که سنتز و آماده سازی نمونه به درستی انجام شده است. همچنین، اندازه به دست آمده نانو حامل برای کاربرد رهایش دارو مناسب است [۱۴-۱۲]. مقدار پتانسیل زتا برای نانو حامل برابر با منفی ۴۰ میلی ولت است که نشان از پایداری نانو حامل دارد. این پتانسیل زتای منفی مربوط به بار سطحی منفی لایه‌های مختلف است. همچنین، از آنجایی که نانوکامپوزیت های دارای بار منفی، آهسته تر از نانوکامپوزیت های دارای بار مثبت حرکت می کنند، زیست سازگاری بیشتری دارند و برای مدت طولانی تری در جریان خون باقی می ماندند [۳۸].



شکل ۱۳- نمودار اندازه ذرات و پتانسیل زتای، نانو حامل حاوی پلی وینیل پیرولیدون، ژلاتین حاوی نانو ذرات گرافن اکساید و داروی کوئرستین [۳۷].

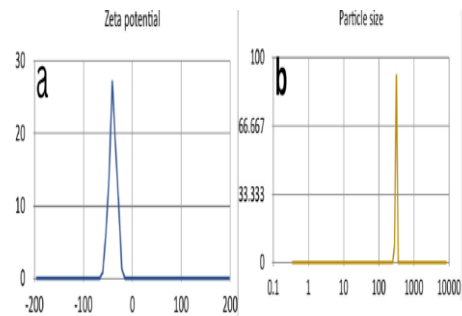
نانوحامل کیتوسان، نانو رس، و نانو ذرات اکسید آهن، برای رهایش داروی ضد سرطان کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد [۳۴]. نتایج این پژوهش نشان داد که (شکل ۱۴)، اندازه نانو حامل برابر با ۱۶۱/۳ نانو متر است و همچنین، مقدار پتانسیل زتا برابر با ۵۳ میلی ولت است. مقدار پتانسیل بالای گزارش شده به دلیل حضور گروه های آمینی در کیتوسان نسبت داده شده است، که باعث ایجاد پوشش مناسب برای نانو حامل است [۳۵].



شکل ۱۴- نمودار اندازه ذرات نانو حامل کیتوسان حاوی نانو رس و نانو ذرات اکسید آهن و بارگذاری داروی کوئرستین [۳۵].

در پژوهشی دیگر، نانو حامل کیتوسان، نانو هالوزیت، حاوی نانو ذرات گرافیت نیتريد کربن، برای رهایش داروی ضد سرطان

های تهیه شده دارای توزیع اندازه باریک با میانگین اندازه ذرات ۲۵۰ نانومتر بودند که پراکندگی را به صورت مونو را نشان می دهد. اندازه ذرات کوچک نانوحامل ها آنها را قادر می سازد باعث افزایش نفوذ پذیری در تومور شوند به در محل های تومور تجمع کنند [۳۵].



شکل ۱۲- نمودار اندازه ذرات و پتانسیل زتا، نانو حامل حاوی کربوکسی متیل سلولز، ژلاتین و نانو ذرات ایمیدازولات ژئولیتی و داروی کوئرستین [۳۴].

در پژوهشی دیگر، نانوحامل حاوی کربوکسی متیل سلولز، نشاسته حاوی نانو ذرات گرافن اکساید کاهش یافته و داروی کورکومین را در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد [۳۵]. نتایج آزمون پراکندگی دینامیکی نشان داد که اندازه نانو حامل در محدوده بین ۴۵۵-۲۴۷ نانو متر می باشد. همچنین شاخص پراکنش برابر با ۰/۲۳ می باشد که مقداری مناسب برای رهایش دارو است زیرا که مقدار شاخص پراکنش کم تر از مقدار ۰/۳، برای رهایش دارو مناسب است و باعث پراکنش از نوع مونو میشود [۳۲-۳۴]. استفاده از روش دبل امولسیون باعث افزایش اندازه نانو حامل میشود زیرا در سنتز نانو حامل از اسپن ۸۰ به عنوان ماده فعال در سطح استفاده شد. استفاده از ماده فعال در سطح باعث ایجاد لایه در نانو حامل شده و نانو حامل ساخته شده به مانند غشاء می شود. همانطور که در شکل ۱۷، مشخص است، مقدار بار سطحی در محدوده بین منفی ۷/۸ تا مثبت ۸۲/۴ میلی ولت گزارش شد (میانگین ۵۲/۶- میلی ولت). زمانیکه نانو حامل با حضور ماده فعال در سطح مانند غشا عمل میکند، باعث پایداری در نانو حامل میشود که از نتایج به دست آمده مشخص است، زیرا مقدار پتانسیل قدر مطلق بالای ۳۰ میلی ولت می باشد. در بیشتر پژوهش ها استفاده از ماده فعال در سطح ۸۰، باعث ایجاد پتانسیل زتای منفی شده است [۳۶].

نانو حامل حاوی پلی وینیل پیرولیدون، ژلاتین حاوی نانو ذرات گرافن اکساید و داروی کوئرستین را در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۱۳). نتایج نشان داد که اندازه نانو حامل ساخته شده، برابر با ۴۶۸ نانو متری باشد [۳۷]. با افزودن هر مرحله از ماد به سیستم، با افزایش شعاع هیدرودینامیکی در لایه نانوحامل مواجه خواهیم شد. این

گذاری شد و در رده سلولی سرطان سینه، پژوهش‌ها در مورد رهایش دارو انجام شد [۴۹]. نتایج نشان داد که، اندازه نانو حامل برابر با ۲۷۹ نانومتر است. این نتیجه نه تنها پتانسیل نانوکامپوزیت‌ها را برای انتقال آسان نشان می‌دهد، بلکه به دلیل شباهت آن به نتایج میکروسکوپ الکترونیکی، اختلاط همگن را تأیید می‌کند. مقدار پتانسیل زتای به دست آمده برای این نانو حامل برابر با ۴۸ میلی‌ولت است که نشان از پایداری نانو حامل در جریان خون دارد [۵۱-۵۰].

در پژوهشی دیگری در سال ۲۰۲۳، راشدی و همکاران نانو حامل کیتوسان حاوی نشاسته و مولیبدینوم دی سولفید (MoS<sub>2</sub>)، را برای بهبود رهایش دارو کورکومین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج اندازه ذره بوسیله آزمون پراکنش نوری نشان داد که اندازه نانو حامل بین ۱۷۱/۲۵ تا ۳۸۵/۴۷۲ نانومتر است [۵۲].

یزدیان و همکارانش، نانوحامل کیتوسان حاوی نانو ذرات کربن کوانتوم دات و نانوذرات اکسید آهن برای رهایش داروی ضد سرطان کورکومین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج نشان داد که اندازه نانو حامل برابر با ۲۷۲/۲ نانومتر است [۵۳].

کرمی و همکارانش در سال ۲۰۲۳، نانوحامل کیتوسان حاوی نانو ذرات آلومینا و نانو ذرات کربن کوانتوم دات را در رده سلولی سرطان سینه برای رهایش داروی کورکومین مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج نشان داد که، میانگین اندازه نانو حامل برابر با ۲۲۷/۳ نانومتر است [۵۴].

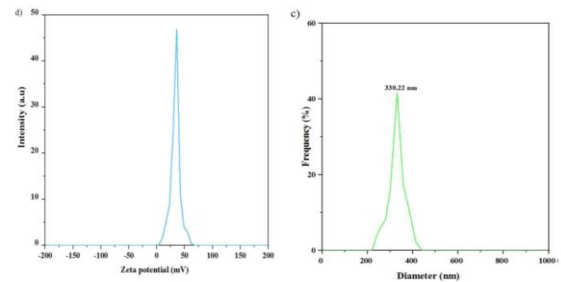
عبدوس و همکارانش، نانوحامل پلی آکرلیک اسید حاوی نشاسته و نانو ذرات تیتانیوم دی اکساید را در رده سلولی سرطان سینه برای رهایش مناسب داروی کورکومین در بافت سرطانی بررسی کردند. نتایج نشان داد که، میانگین اندازه نانو حامل برابر با ۱۵۱ نانومتر است [۵۵].

عبدوس و همکارانش در سال ۲۰۲۳، نانوحامل پلی آکرلیک اسید حاوی پلی وینیل پیرولیدون و نانو ذرات آلومینا را در رده سلولی سرطان سینه برای رهایش داروی کوئرستین بررسی کردند. نتایج نشان داد که، میانگین اندازه نانو حامل برابر با ۴۰۲/۴ نانومتر است [۵۶].

۳. آنالیز اندازه ذرات و بار سطحی در نانو حامل‌های جدید بوسیله آزمون پراکنش نوری دینامیکی و پتانسیل زتا:

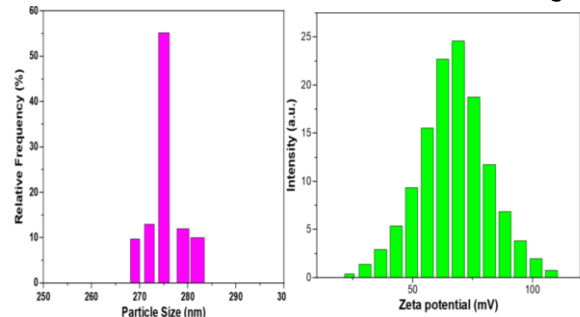
در جدول ۱، اندازه ذرات نانو حامل‌های جدید طراحی شده جمع‌آوری شده است. همانطور که مشخص است استفاده از داروی کورکومین و کوئرستین بسیار زیاد بوده است که به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و سمیت کم آنها در شیمی‌درمانی بوده است. اندازه نانو ذرات یکی از عوامل مهم و تأثیرگذار در نانو داروهای ضد تومور است [۵۰]. محدوده پتانسیل زتا بین ۳۰- تا ۳۰+ میلی‌ولت برای طراحی نانو دارو بسیار مناسب است زیرا باعث پایداری نانو سیستم در جریان خون در بدن انسان می‌شود. در بیشتر پژوهش‌ها اندازه ذرات مناسب برای رهایش هدفمند نانوداروهای ضد تومور، مقدار کمتر از ۳۰۰ یا ۲۰۰ نانومتر گزارش شده است [۵۱].

کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد (شکل ۱۵) [۳۹]. نتایج نشان داد که، اندازه نانو حامل برابر با ۴۵۴/۶۵ نانومتر است. همچنین، مقدار شاخص پراکنش برابر با ۰/۴ می‌باشد که نشان از پراکنش مناسب، برای کاربردهای رهایش دارو دارد و همچنین، مقدار پتانسیل زتا، ۲۳/۵۵ میلی‌ولت است. این مقدار از پتانسیل زتا نشان می‌دهد که، نیروهای دفعه الکترواستاتیک، پایداری بالایی را برای نانوذرات فراهم می‌کنند. برای پتانسیل زتا بیش از ۳۰+ میلی‌ولت، نیروهای الکترواستاتیک دفعه از نوسان و کلوخه‌ای شدن ذرات جلوگیری می‌کند. با این حال، ذرات در مقادیر پتانسیل زتا کمتر از ۳۰ میلی‌ولت، تمایل به کلوخه‌ای شدن دارند [۴۴-۴۱].



شکل ۱۵- نمودار اندازه ذرات و پتانسیل زتای، نانو حامل کیتوسان، نانو هالوزیت، حاوی نانو ذرات گرافیت نیترید کربن، و کوئرستین [۴۰].

پژوهشگران، نانوحامل کیتوسان، آگارز، حاوی نانو ذرات گاما آلومینا، برای رهایش داروی ضد سرطان، ۵ فلوراوراسیل را در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۱۶) [۴۷-۴۵]. نتایج آزمون پراکنش نوری نشان داد که، اندازه نانو حامل برابر با ۲۷۲ نانومتر می‌باشد و همچنین مقدار پتانسیل زتا برابر با ۶۷ میلی‌ولت است. بر اساس پژوهش‌ها گذشته، مقدار پتانسیل زتای به دست آمده بیش از ۳۰ میلی‌ولت کاملاً پایدار در نظر گرفته می‌شوند. این مقدار بار سطحی دفعه الکترواستاتیکی کافی را القا می‌کند تا اطمینان حاصل شود که تجمع ذرات مشکلی برای نانو حامل ایجاد نخواهد کرد [۴۸].



شکل ۱۶- نمودار اندازه ذرات و پتانسیل زتای نانو حامل کیتوسان، آگارز، حاوی نانو ذرات گاما آلومینا، و ۵ فلوراوراسیل

نانو حامل کیتوسان، حاوی نانو ذرات اکسید آهن و آگارز را طراحی شد. در ابتدا داروی کورکومین را در این نانو حامل بار

## ج

جدول ۱. نتایج اندازه ذره و پتانسیل زتا به دست آمده نانو حامل های دارویی از آزمون پراکنش نوری دینامیکی [۳۰-۵۶]

پتانسیل زتا (میلی ولت)	اندازه ذرات (نانو متر)	دارو	نانو حامل
۴۷	۳۴۰-۴۶۰	کورکومین	کیتوسان حاوی، آگارز و نانو رس
۳۸/۷۰	۲۳۴-۷۳۳	متو ترکسات	کیتوسان حاوی نانو ذرات آلومین
۳۴ تا ۳۷/۳	۸۶۰-۹۱۰	کورکومین	کیتوسان حاوی نانو ذرات اکسید آهن نوع سوم و نانو ذرات گرافن اکساید
۳۳/۱	۳۴۱	کورکومین و ۵ فلورواوراسیل	کیتوسان حاوی نانو ذرات آگارز
۳۲/۵	۲۶۷/۳۷	کورکومین	کیتوسان حاوی نانو لوله هالوزیت و نانو لوله کربنی
۰/۷	۱۸۲/۸-۱۹۷/۹	۵ فلورواوراسیل- کارمافور	پلی اتیلن گلیکول حاوی نانو ذرات رزین استر (rosin ester)
-----	۱۶۰	سیسپلاتین	فلوروسنت (Fluorescent ABC- Triblock)
۳۱/۲	۱۲۲/۷	۵ فلورواوراسیل	کیتوسان، کربن کوانتوم دات و آپتامر
-----	۹۶۰/۸	۵ فلورواوراسیل	نانو قفسه های کربنی و نانو کیتوسان
-----	۱۹۵	۵ فلورواوراسیل	نانو طلاو ایزو پروپیل آکریل آمید کو متیل آکریل اسید
-----	۲۸۷/۳	دوکسوروبیسین	لیپوزوم حاوی نانو ذرات چارچوب آلی فلزی از نوع نانو ذرات آهن نوع سوم
۵۱	۳۳۰	کوئرستین	پلی وینیل پیرولیدون و پلی وینیل الکل حاوی نانو ذرات اکسید تیتانیوم
۳۱/۲	۲۴۷	دوکسوروبیسین	کیتوسان، پلی وینیل پیرولیدون و نانو ذرات اکسید آهن
۲۸/۱ تا ۲۹/۵	۴۴۰-۵۳۶	کوئرستین	پیرولیدون، هیدروکسی آپاتیت حاوی آگارز
۴۷	۱۴۱	دوکسوروبیسین	کیتوسان، پلی وینیل پیرولیدون حاوی نانو ذرات آلو مینا
۳۴/۹	۴۰۲/۴	کوئرستین	پلی آکرلیک اسید، پلی وینیل پیرولیدون، حاوی نانو ذرات گاما آلومینا
۴۸/۲۴	۴۶۸/۳	۵ فلورواوراسیل	کیتوسان حاوی نانو آلومینا و نانو ذرات اکسید آهن
۱۶/۶، ۱۹/۷ و ۱۵/۹	۱۵۷ و ۲۰۴، ۱۷۱	دوکسوروبیسین	نانو لوله های کربنی چند دیواره و کربوکسی هیدرات لیگاند کربو هیدرات از نوع گالاکتوز، مانوز و لاکتوز باشد
۳۱/۵	۲۷۶/۸۰	دوکسوروبیسین	کیتوسان، نانو رس، و نانو ذرات کربن کوانتوم دات حاوی نیترژن
۷۵ تا ۲۵	۲۱۶/۸	کورکومین	ژلاتین و نانو ذرات کربن کوانتوم دات
۴۰/۱	۲۵۰	کوئرستین	کربوکسی متیل سلولوز، ژلاتین و نانو ذرات چارچوب آلی فلزی از نوع ایمیدازولات زئولیتی
۵۲/۶	۲۴۷-۴۵۵	کورکومین	کربوکسی متیل سلولوز و نشاسته حاوی نانو ذرات گرافن اکساید کاهش یافته
۴۰	۴۶۸	کوئرستین	پلی وینیل پیرولیدون و ژلاتین حاوی نانو ذرات گرافن اکساید
۵۳	۱۶۱/۳	کوئرستین	کیتوسان حاوی نانو رس و نانو ذرات اکسید آهن
۵۵/۲۳	۴۵۴/۶۵	کوئرستین	کیتوسان، حاوی نانو هالوزیت و نانو ذرات گرافیت نیترید کربن
۶۷	۲۷۲	۵ فلورواوراسیل	کیتوسان حاوی آگارز و نانو گاما آلومینا

کلوخه ای شدن ذرات جلوگیری کند. با هر مرحله افزودن نانوذرات به نانوحامل، اندازه نانو حامل افزایش می یابد. این افزایش بدان معناست که سنتز نانوحامل به درستی انجام شده است. همچنین، نانوکامپوزیت‌های با بار منفی طولانی‌تر در جریان خون باقی می‌مانند، زیرا آنها آهسته‌تر از نانوکامپوزیت‌های با بار مثبت حرکت می‌کنند. در بیشتر پژوهش‌ها استفاده از ماده فعال در سطح ۸۰، باعث ایجاد پتانسیل زتای منفی شده است. بر اساس پژوهش‌ها گذشته، مقدار پتانسیل زتای به دست آمده بیش از ۳۰ میلی ولت کاملاً پایدار در نظر گرفته می‌شوند. این مقدار بار سطحی دافعه الکترواستاتیکی کافی را القا می‌کند تا اطمینان حاصل شود که تجمع ذرات مشکلی برای نانو حامل ایجاد نخواهد کرد. در بیشتر پژوهش‌ها اندازه ذرات مناسب برای رهایش هدمند نانو حامل‌های دارویی را، مقدار کمتر از ۳۰۰ یا ۲۰۰ نانومتر گزارش کرده‌اند. این مقدار مناسب برای کاربرد رهایش دارو برای انتشار در بین بافت‌ها می‌باشد و باعث ایجاد اثر EPR می‌شود. تفاوت اندازه نانو حامل به دست آمده از آزمون میکروکوپ الکترونی و پراکنش نوری دینامیکی، به دلیل این است که در آزمون پراکنش نوری، قطر هیدرودینامیکی تعیین می‌شود و در حالت سوسپانسیون است ولی در آزمون میکروکوپ الکترونی، اندازه ذرات در حالت جامد است.

#### مراجع:

- [1] Norouzi Z, Abdouss M. Electrospun nanofibers using  $\beta$ -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] Mohaghepour 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.

۴. آنالیز اندازه ذرات در نانوحامل‌های جدید بوسیله آزمون میکروسکوپ الکترونی:  
در جدول ۲، اندازه ذرات از آزمون میکروسکوپ الکترونی گزارش شده است. به طور کلی تفاوت اندازه نانو حامل به دست آمده از FESEM و DLS، به دلیل این است که در آزمون پراکنش نوری، قطر هیدرودینامیکی هسته ذرات که پوشش یافته است، تعیین می‌شود و در حالت سوسپانسیون است ولی در آزمون میکروسکوپ الکترونی، اندازه ذرات در حالت جامد است [۵۲]. بنابراین مطابق با پژوهش‌های اخیر در مورد نانو حامل، انتظار می‌رود که اندازه نانو حامل از DLS باید بیشتر از نتایج به دست آمده از FESEM باشد [۵۶-۵۴].

جدول ۲. اندازه ذرات در نانو حامل‌های جدید بوسیله آزمون میکروسکوپ الکترونی [۵۶-۳۰].

اندازه ذرات (نانو متر)	دارو	نانو حامل
۳۰	کورکومین	کیتوسان حاوی، آگارز و نانورس
۱۲۷/۳-۲۳۲/۶	۵ فلورواوراسیل و کارمافور	پلی اتیلن گلیکول حاوی نانو ذرات رزین استر (rosin ester)
۸۶-۹۱۰	کورکومین	کیتوسان حاوی نانو ذرات اکسید آهن نوع سوم و نانو ذرات گرافن اکساید
۵۰۰	کورکومین ۵ فلورواوراسیل	کیتوسان حاوی نانو ذرات آگارز
۳۴-۲۳/۳	کورکومین	نانو ذرات اکسید آهن، گرافن کوانتوم دات و فولیک اسید
۱۶۰	سیسپلاتین	فلوروسنت (Fluorescent ABC-Triblock)
۱۲۲/۷	۵ فلورواوراسیل	کیتوسان، کربن کوانتوم دات و آبتامر
۷۵-۱۱۰	کوئرستین	پلی وینیل پیرولیدون و پلی وینیل الکل حاوی نانو ذرات اکسید تیتانیوم
۲۰۰-۳۷۰	کوئرستین	پلی آکرلیک اسید، پلی وینیل پیرولیدون
۳۰۰	۵ فلورواوراسیل	کیتوسان حاوی نانو آلومینا و نانو ذرات اکسید آهن
۴۵۰	کوئرستین	پلی وینیل پیرولیدون و ژلاتین حاوی نانو ذرات گرافن اکساید
۱۴۸/۲	کوئرستین	کیتوسان حاوی نانو رس و نانو ذرات اکسید آهن
۲۳۰	کورکومین	کیتوسان حاوی ژلاتین و نانو ذرات کربن کوانتوم دات

#### ۵. نتیجه گیری:

محدوده پتانسیل زتا بین ۳۰- تا ۳۰+ میلی ولت برای طراحی نانو حامل بسیار مناسب است زیرا باعث پایداری نانو حامل در جریان خون و همچنین ماندگاری زیاد در جریان خون می‌شود زیرا نیروی دافعه الکترواستاتیکی بیش از ۳۰ میلی ولت باعث پایداری نانو حامل می‌شود. اگر اندازه ذرات کمتر از ۲۰۰ نانومتر باشد، منجر به بهبود توزیع در داخل سیستم و در بدن انسان می‌شود و بافت تومور سرطانی می‌تواند نفوذ کند. پتانسیل زتا بالای مقدار ۳۰ میلی ولت بسیار مناسب است، زیرا باعث ایجاد دافعه الکترواستاتیکی می‌شود و می‌تواند از



- 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] Karami M, Abdouss M, Kalae M, Moradi O. Application of Nano Hydrogels In Improving The Performance Of Wound Dressings and Drug Delivery: A Review Study. *J Appl Res Chem.* 2023;17(2):In Press. doi: 10.30495/jacr.2023.1982375.2107.
- [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 TiO<sub>2</sub> 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, Vermonden T, Hennink PWE, Duffy GP, [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] Imeni M, Karami M, Abdouss M, Kalae M. Evaluation of nanoparticle size of drug carriers by electron microscopy in improving cancer treatment. *Nano World.* 2023;19(71):30-44. dor: 20.1001.1.24765945.1402.19.71.4.9.
- [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 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



- [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.
- [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 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 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.



- [47] Nešović K, Janković A, Kojić V, Vukašinić-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.
- [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.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] Omrani A, Pourmadadi M, Yazdian F, Rashedi H. Preparation and characterization of pH-sensitive chitosan/starch/MoS<sub>2</sub> nanocomposite for control release of curcumin macromolecules drug delivery; application in the breast cancer treatment. *Int J Biol Macromol.* 2023;250:125897. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.125897.
- [53] Zoghi M, Pourmadadi M, Yazdian F, Nigjeh MN, Rashedi H, Sahraeian R. Synthesis and characterization of chitosan/carbon quantum dots/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanocomposite comprising curcumin for targeted drug delivery in breast cancer therapy. *Int J Biol Macromol.* 2023;249:125788. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.125788.
- [54] Karami MH, Pourmadadi M, Abdouss M, Kalae MR, Moradi O, Rahdar A, Díez-Pascual AM. Novel chitosan/γ-alumina/carbon quantum dot hydrogel nanocarrier for targeted drug delivery. *Int J Biol 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] Karami MH, Abdouss M, Kalae M, Moradi O. Chitosan-Based Nanocarriers For The Release Of The Anticancer Drug Curcumin: A Review. *Nashrieh Shimi va Mohandesi Shimi Iran.* 2023; In Press.
- [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.
- [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] Karami M.H., Abdouss M., Kalae M.R., Moradi O., A Review of Hydrogels Containing Fibers in Drug Delivery Systems: A review study, Iran polymer technology, research and development, In Press, 2023.
- [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.



Macromol. 2023;251:126280.  
doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.126280.

[55] Pourmadadi M, Tajiki A, Abdouss M. A green approach for preparation of polyacrylic acid/starch incorporated with titanium dioxide nanocomposite as a biocompatible platform for curcumin delivery to breast cancer cells. *Int J Biol Macromol.* 2023;242(Pt 1):124785. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.124785

[56] Darvishan S, Pourmadadi M, Abdouss M, Mazinani S, Yazdian F, Rahdar A, Diez-Pascual AM. Gamma alumina coated-PAA/PVP hydrogel as promising quercetin nanocarrier: Physicochemical characterization and toxicity activity. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2023;84:104500. doi:10.1016/j.jddst.2023.104500.



## Analysis of particle size and surface charge of pharmaceutical nanosystems by dynamic scattering in cancer treatment

MohammadHossein Karami<sup>1</sup>, Majid Abdouss<sup>1\*</sup>, Mandana Karami<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemistry, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Polymer and Petrochemical Research Institute, Tehran, Iran

### Abstract:

The utilization of nanoparticles as drug carriers is of utmost importance due to their ability to effectively transport drugs to specific areas of the body at the appropriate time. Incorporating anticancer agents into nanoparticle-based drug delivery systems has emerged as a highly efficient approach for targeting cancer cells. These systems possess the capability to penetrate cells more effectively, enabling the precise combination of drugs within the cells. Moreover, they take advantage of the enhanced permeability and retention (EPR) effect, allowing for better accumulation of drugs at tumor sites. Particle size is a critical factor influencing the efficacy of anticancer nanocarriers. The zeta potential range of -30 to +30 millivolts is particularly favorable for designing nanocarriers, as it ensures their stability in the bloodstream and prolonged circulation. Many studies have indicated that the optimal particle size for targeted drug release falls below 300 or 200 nanometers. This size range facilitates efficient drug diffusion among tissues and enhances permeability. This study, for the first time, focuses on analyzing particle size obtained through dynamic light scattering and evaluating the surface charge potential to enhance the release of anticancer drugs.

**Keywords:** Nanocarriers, Dynamic light scattering, Surface Charge, Zeta Potential, Dispersity Index.