

آنالیز سمیت سلولی نانو حامل های ساخته شده در درمان سرطان سینه

محمدحسین کرمی^۱، مجید عبدوس^{۲*} ماندانا کرمی^۳

۱- پژوهشگر پسا دکتری، دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، صندوق پستی: ۴۴۱۳-۱۵۸۷۵

۲- دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، صندوق پستی: ۴۴۱۳-۱۵۸۷۵

۳- پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی، تهران، ایران، صندوق پستی: ۱۱۲-۱۴۹۷۵

چکیده

سیستم های رهایش دارو بر پایه فناوری نانو، باعث کاهش اثرات جانبی، افزایش زمان رهایش دارو و رهایش کنترل شده دارو می باشد. نانوذرات پلیمری که به عنوان نانوحامل های دارویی استفاده می شوند، منجر به افزایش حلالیت و پایداری داروها می شوند. افزایش نگرانی ها در مورد ایمنی داروهای شیمیایی و افزودنی ها، باعث تقاضا در استفاده از زیست فعال ها شده است. غلظت دارو، یکی از عوامل مهم برای بررسی سمیت سلولی می باشد که می تواند بر روی مرگ سلولی، و عدم تکثیر و رشد سلول های سرطانی نقش داشته باشد. بنابراین رهایش موثر دارو توسط نانو حامل ها، باعث حذف حلالیت ضعیف و غیر پایداری در سلول ها می شود. نانو حامل طراحی شده باعث طولانی مدت شدن رهایش دارو در محیط تومور سرطانی میشود که در نتیجه، سمیت سلولی را افزایش می دهد. در بیشتر تحقیقات جدید، نانو حامل ها به روش دبل امولسیون ساخته شدند، که این روش باعث پایداری و یکسان شدن فرم نانو ذرات می شود و همچنین باعث جلوگیری از تسریع نانو ذرات در طول فرآیند رهایش دارو می شود. در این پژوهش به آنالیز سمیت سلولی، نانو حامل های جدید ساخته شده در رده سلولی سرطان سینه پرداخته شده است.

واژه های کلیدی: سمیت سلولی، سرطان سینه، نانو حامل، نانو ذرات، رهایش دارو.

ایمیل نویسنده مسئول: phdabdouss44@aut.ac.ir

۱. مقدمه:

یکی از سخت ترین بیماری ها در درمان پزشکی، سرطان می باشد و تحقیقات در مورد بهبود درمان سرطان با حداقل عوارض جانبی ادامه دارد. شیمی درمانی، درمان هدفمند، پرتو درمانی و ایمونوتراپی، از رایج ترین روشهای درمانی غیر تهاجمی سرطان می باشد. شیمی درمانی و پرتو درمانی باعث اثربخشی کم و همچنین باعث سمیت بافت طبیعی بدن می شود. بنابر این، برخی از داروها به عنوان کمکی برای کنترل تومور و کاهش آسیب به بافت طبیعی پیشنهاد شده است. امروزه نانوذرات به دلیل کاربردهای وسیع در زمینه های مختلف بیولوژیکی، دارو و پزشکی بسیار محبوب شده اند [۱]. از نظر ساختاری اندازه آنها در محدوده ۱۰۰ نانومتر می باشد. محدوده وسیعی از داروها همچون داروهای کوچک آبدوست و آبگریز، واکسرها و مولکولهای بیولوژیکی به وسیله این نانوذرات می توانند هدایت شوند. کاربرد وسیعی در بهبود درمان و تشخیص بیماریها دارند. نانوذرات به شکل های نانولیپوزوم، نانو لوله های کربنی، نانوفیبرها، نانوکره ها برای حامل های دارو و ساخت داربست سلولی کاربرد

گسترده ای داشته اند [۲]. متأسفانه نانوذرات در هنگام ورود به بدن از طریق سیستم گردش خون و یا فاگوسیتوز، گیر می افتند که میتواند این مشکل را از طریق اصلاح سطح حل کرد [۳]. سیستم های انتقال دارو، به منظور بهبود خواص دارویی و درمانی ایجاد می شوند و به صورت یک مخزن دارو را در خود جا می دهند. این سیستم ها دارو را به مقدار معین در محل خاص آزاد میکند، و در نتیجه در توزیع دارو در بدن موثر هستند. از مزایای این سیستم، ماندگاری طولانی در جریان خون، دارورسانی هدفمند، کاهش عوارض جانبی، و کاهش مصرف مکرر دارو اشاره کرد [۴]. نانو حامل های دارویی به دو گروه، آلی و غیر آلی تقسیم بندی می شوند. گروه آلی به مانند لیپوزوم و فارماکوزوم، مایسل و پلیمر زوم، نانو ذرات، دندریمر، کریستال مایع، هیدروژل ها، کوبوزوم و هگزوزوم، نیوزوم و فیتوزوم می باشد و برای گروه غیر آلی به مانند نانو ذرات فلزی، نانو ذرات کربنی و نانو ذرات سرامیکی، می باشد [۵]. در سیستم های دارورسانی در سنتز محصولات، دو هدف سنتز نانو حامل و داروی محبوس شده و بارگیری دارو،

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۷/۱۷ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۱۰/۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۱۶

دارد [۹]. دارو رسانی به واسطه امواج فراصوت نیز یکی دیگر از روش های جدید دارورسانی است که از ترکیب تکنولوژی فراصوت با میکرو حباب های حاوی ترکیبات دارویی و تسهیل جذب سلولی با استفاده از یک میدان فراصوت خارجی انجام می شود. دارورسانی هدفمند توسط نور نیز به دلیل غیرتهاجمی بودن و امکان کنترل از راه دور فضایی و زمانی مورد توجه زیادی واقع شده است. در طی چندسال گذشته طیف وسیعی از سیستم های حساس به منظور دستیابی به دستیابی به دارویی که در پاسخ به طول موج مشخصی از نور (فراابنفش، مرئی یا مادون قرمز نزدیک) رهایش یافته، گسترش یافته است. از طرفی استراتژی های زیادی برای رهایش یکباره و یا چندباره دارو بر اساس ساختارهای حساس به نور متصل شده به نانوذرات تدوین شده است [۱۰].

۲-۲- هدف گیری غیر فعال:

هدف گیری غیر فعال زمانی است که بافت مورد نظر ویژگی های فیزیولوژیکی منحصر به فردی نسبت به سایر بافت ها داشته باشد که براساس آن بتوان شرایط رقم زد که منجر به تجمع انتخابی دارو در بافت گردد. نانوسیستم ها قادر به استفاده از ویژگی های ساختاری بافت تومور، برای هدف گیری غیر فعال هستند. هنگامی که حجم تومور ۲ میلی متر مکعب یا بیشتر می رسد، دچار محدودیت نفوذپذیری می گردد. این محدودیت، بر روی قابلیت جذب غذا، مواد زائد و اکسیژن رسانی به سلول ها، اثر می گذارد. بافت توموری به منظور غلبه بر این مشکل، فرایند رگ زایی را شروع می کند [۱۱]. متداول ترین نمونه ی هدف گیری غیر فعال درمان تومور (افزایش نفوذپذیری و نگهداری با ویژگی (یا Enhanced Permeation Retention) این ویژگی بر پایه دو خصوصیت بافت توموری است: (۱). چینش سلول های اندوتلیال مویرگ در بافت بدخیم، نامنظم تر از بافت های سالم است و نفوذپذیری بالا تری نسبت به ماکرومولکول ها دارد. (۲). عدم وجود تخلیه لنفاوی در بستر تومور منجر به گیر افتادن دارو در این ناحیه می شود [۱۲].

۲-۳- هدف گیری فعال:

پیشرفته ترین رویکرد هدف گیری در دارورسانی هدف گیری فعال است که با اتصال مولکول های هدف گیرنده به سامانه های دارورسانی امکان پذیر شده است. در این روش می توان دارو را بصورت

مورد توجه است. روش های متفاوتی برای انکپسولاسیون دارو موجود است که دو روش فعال و غیر فعال بیشتر مطرح میشود. در روش غیر فعال، به دام انداختن دارو در حین ساخت نانو حامل یا قبل آن می باشد، اما در روش فعال، به نوع مشخصی از ترکیبات با گروه های یونیزه شونده میتواند به داخل نانو حامل بعد از مرحله تشکیل، نفوذ کنند [۶]. به طور کلی، نانوذرات پلیمری سیستمهای جامد کلوییدی با سایز کوچکند که دارو در آنها به صورت فیزیکی پخش یا حل شده و یا به صورت شیمیایی به زنجیرهای اصلی پلیمری آنها متصل میشود. از مزایای استفاده از نانوذرات پلیمری به عنوان نانوحامل های دارویی این است که حلالیت و پایداری داروها افزایش می یابد. بنابراین، نانوذرات پلیمری جزو پرکاربردترین سیستمهای رهایش دارو به شمار می روند [۷]. در این پژوهش، به بررسی اهمیت نانو ذرات در سیستم های دارو رسانی، و پیشرفت های اخیر در نانو حامل ها در بهبود دارو رسانی، معرفی مکانیسم های آن و اثر نانو حامل های جدید طراحی شده در بررسی سمیت سلولی در رده سلولی سرطان سینه، پرداخته شده است.

۲- مکانیسم های دارو رسانی هدفمند :

دارورسانی هدفمند را می توان با استفاده از روش های متفاوت از ساده تا پیچیده انجام داد. به طور کلی مکانیسم های دارورسانی به سه گروه هدف گیری فیزیکی، هدف گیری انفعالی و هدف گیری فعال تقسیم می شوند.

۲-۱- هدف گیری فیزیکی:

هدف گیری فیزیکی توسط نیروهای مختلف، نظیر میدان مغناطیسی، فراصوت، نور، حرارت، میدان الکتریکی به منظور تجمع یا پراکنده سازی عامل دارویی در محل مورد نظر انجام می شود. به نظر می رسد از بین این موارد استفاده از میدان مغناطیسی، نور و امواج فراصوت کاربرد گسترده تری پیدا کرده است که از این بین میدان مغناطیسی به سبب ارزان بودن و راحتی استفاده کاربردهای تجاری گسترده ای پیدا کرده است [۸]. خصوصیات منحصر به فرد نانوذرات مغناطیسی آنها را به پلنفرمی جذاب برای دارورسانی هدفمند تبدیل نموده است. نانو ذرات اکسید آهن، از موفق ترین نانو ذره ای می باشد که در روش میدان مغناطیسی، کاربرد

کاملاً اختصاصی به بافت مورد درمان، اندامک های درون سلولی و یا مولکولهای اختصاصی منتقل کرد [۱۳].

۳- هیدروژل ها در دارورسانی:

امروزه ابزارهای دارورسانی بر پایه هیدروژل ها گسترده عمده ای از زمینه های پژوهشی را شامل شده است. هدف از طراحی و کاربرد سامانه های دارورسانی، کاهش دفعات مصرف دارو، افزایش اثربخشی و کاهش عوارض جانبی ناشی از مصرف آن هاست. ماهیت نرمی و آب دوستی هیدروژل ها، این ترکیبات را به طور ویژه به عنوان سامانه های دارورسانی نوین مناسب کرده است. وجود منافذ در هیدروژل های پلیمری شبکه ای شده موجب قرار گرفتن راحت دارو در این سامانه ها می شود که به شکل قطعه، میکروذرات، نانوذرات، پوشش یا فیلم برای داروهای آب دوست و آب گریز استفاده می شوند. تخلخل زیاد که از مشخصه هیدروژل هاست، امکان بارگذاری دارو درون ماتریس ژل و سپس رهایش آن را در سرعتی از پیش طراحی شده فراهم می کند [۱۴]. تخلخل هیدروژل به راحتی می تواند با کنترل چگالی شبکه ای شدن و تمایل به آب ماتریس هیدروژل تنظیم شود. هیدروژل ها دارو را از محیط های ناسازگار مانند وجود pH کم در معده محافظت می کنند. آنزیم و رهایش دارو با چند سازوکار شامل کنترل شده با نفوذ، با تورم، با روش شیمیایی یا پاسخ گویی محیطی انجام می شود. با طراحی مناسب، هیدروژل ها می توانند در کاربردهای مختلف شامل رهایش پایدار، هدفمند یا رهایش زیست مولکول استفاده شوند. در جدول ۱، انواع هیدروژل نانو کامپوزیت ها در رهایش دارو به همراه ویژگی و روش ساخت آنها آورده شده است [۹].

ویژگی ها	روش ساخت	نوع هیدروژل نانو کامپوزیت
• پاسخ گو به محرک مغناطیسی • بهبود پایداری حرارتی • جذب و رهایش کنترل شده	بسیپاراش محلولی	اکسید آهن-سلولز
• پاسخ گو به محرک های دما و pH • کاهش نرخ تورم • بهبود رهایش در PH اسیدی	بسیپاراش درجا	نانو نقره-اکریلو-پپیرازین
• کاهش بلورینگی و دمای انتقال شیشه ای • بهبود مدول ویسکوز	بسیپاراش درجا	نانو رس- پلی وینیل الکل
• افزایش رفتار ترمومی با افزایش نانوذرات • بهبود در رهایش • عدم پیروی از سازوکار فیک در رهایش و تورم	تابش گاما	نانو نقره- پلی وینیل الکل
• بهبود استحکام • کاهش درجه تورم • افزایش مدول الاستیک	بسیپاراش رادیکال آزاد	اکریل آمید -گرافن اصلاح شده
• خود ترمیم شونده • بهبود استحکام مکانیکی • خاصیت چسبندگی	بسیپاراش رادیکال آزاد	دندریمرز- پلی اتیلن گلیکول
• بهبود خواص الاستیک • بهبود استحکام مکانیکی • بهبود پایداری فیزیولوژیک	بسیپاراش رادیکال آزاد	هیدروکسی آپاتیت- پلی اتیلن گلیکول
• بهبود خواص مکانیکی • بهبود چسبندگی سلولی	بسیپاراش رادیکال آزاد	سیلیکا- پلی اتیلن گلیکول
• بهبود استحکام مکانیکی	اتصالات عرضی	پلی آمیدوآمین-کلاژن
• کاهش رهایش دارو در pH=7.4 • پاسخ گو به محرک pH • استحکام برهم کنش بین نانوذره و پلیمر	اتصالات عرضی فیزیکی	گرافن اکساید- کربوکسی متیل سلولز
• بهبود خواص مکانیکی • بهبود پایداری حرارتی • بهبود پاسخ گویی به محرک های مغناطیسی و الکتریکی • پیروی رفتار ترمومی از هم دمای لانگمویر • بهبود ظرفیت جذب	بسیپاراش رادیکال آزاد	آهن اکسید - سدیم کربوکسی متیل سلولز اصلاح شده
• بهبود استحکام مکانیکی • خود ترمیم شونده	بسیپاراش محلولی	اکریلوپیل- ۶ آمینو- گرافن اکساید کاپرونیک اسید
• بهبود در رهایش • پاسخ گو به محرک دما	بسیپاراش درجا	لیپوزوم-کیتوسان

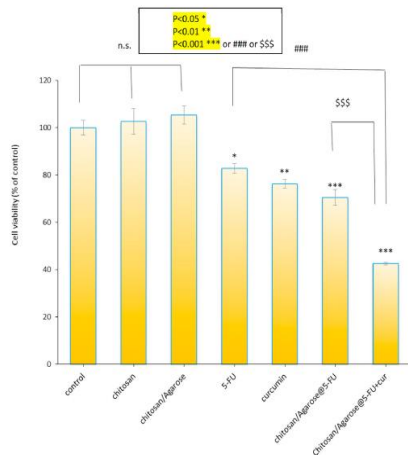
۴- مروری بر نانو حامل های طراحی شده در

بهبود دارورسانی:

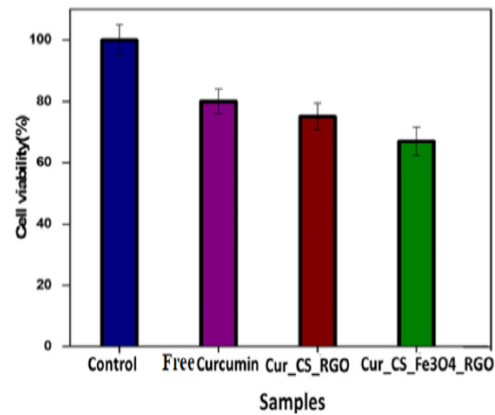
یزدیان و همکاران (Yazdian et al.)، نانو حامل کیتوسان حاوی نانو ذرات اکسید آهن و گرافن اکساید کاهش یافته را برای داروی ضد سرطان کورکومین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج بررسی سمیت سلولی در شکل ۱، نشان داده شده است. نانو حامل طراحی شده میتواند سرعت ورود دارو به سلول سرطانی افزایش میدهد و همچنین درصد مرگ سلولی برابر با ۳۳ درصد

جدول ۱. انواع هیدروژل نانو کامپوزیت ها در رهایش دارو [۱-۱۴].

بوده است. بنابراین این این نانو حامل، پتانسیل بهبود رهائش داروی کورکومین را دارد [۱۳].



شکل ۲. مقایسه نمودار سلول های زنده نمونه شاهد و نانو حامل [۱۴].



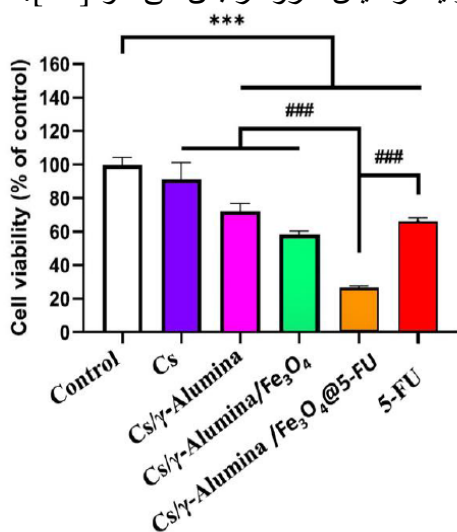
شکل ۱. مقایسه نمودار سلول های زنده نمونه شاهد و نانو حامل [۱۳].

یزدیان و همکاران (Yazdian et al.)، نانو حامل کیتوسان حاوی آپتامر و نانو ذرات کربن کوانتوم دات را برای بهبود رهائش داروی ۵ فلورواوراسیل در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج آزمون سمیت سلولی، نشان داد که کیتوسان حاوی نانو ذرات کربن کوانتوم دات، رفتار مشابه با گروه کنترل را دارد و این بدان معناست که این نانو ذرات زیست سازگار هستند. نانو حامل کیتوسان حاوی کربن کوانتوم دات و دارو، مقدار سلول های زنده به مقدار ۶۷ درصد را دارد که نشان از افزایش سمیت سلولی این نانو حامل است و زمانیکه به این نانو حامل آپتامر اضافه میشود، سمیت سلولی افزایش می یابد. داروی آزاد مطابق با نمودار، رفتار مشابه با نانو حامل را دارد ولی در زمان یکسان نانو حامل رهائش آهسته تر و پایدار را دارد که در نتیجه باعث اتلاف کمتر دارو و اثرات جانبی در بدن انسان میشود [۱۵].

یزدیان و همکاران (Yazdian et al.)، نانو حامل پلی وینیل پیرولیدون حاوی نانو ذرات کیتوسان و نانو ذرات اکسید آهن را برای رهائش داروی دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج سمیت سلولی در شکل ۳، نشان داده شده است. همانطور که مشخص است داروی بارگذاری شده در نانو حامل پلی وینیل پیرولیدون حاوی نانو ذرات کیتوسان و نانو ذرات اکسید آهن در مقایسه با دیگر نمونه ها سمیت سلولی بیشتر در مقابل رده سلولی سرطان سینه دارد ولی در مقایسه با داروی آزاد سمیت سلولی کمتری دارد که به دلیل وابستگی داروی دوکسوروبیسین به زمان رهائش

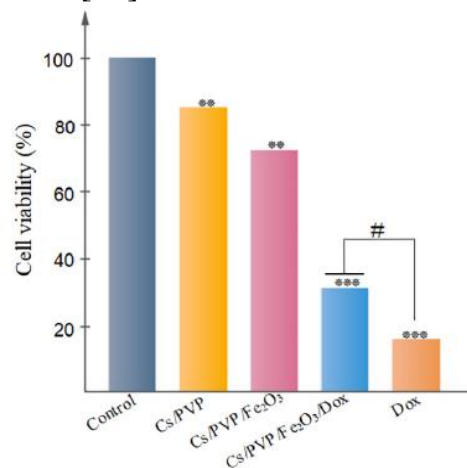
راشده و همکاران (Rashedi et al.)، نانو حامل حاوی آگارز و کیتوسان را برای رهائش هدفمند هم زمان دو دارو ضد سرطان کورکومین و ۵ فلورواوراسیل، برای رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. در شکل ۲، نانو مواد و نانو حامل با یکدیگر مقایسه شد. زمانیکه دو دارو همزمان در این نانو حامل بارگذاری شد، این نانو حامل باعث مرگ سلولی به مقدار ۵۵ درصد شد. نمونه کیتوسان و نمونه کیتوسان حاوی آگارز، تغییرات چشمگیری در مقایسه با نمونه کنترل نداشتند. نانو حامل کیتوسان حاوی آگارز به دلیل زیست سازگار بودن، سمیت سلولی کمی را از خود نشان میدهد و یا به عبارتی دیگر در نمودار مشخص است که این نانو حامل، درصد سلول های زنده بیشتری در مقایسه با دیگر نمونه ها دارد. همچنین این نانو حامل حاوی داروی ۵ فلورواوراسیل تغییرات زیادی در مقایسه با داروی آزاد نداشت [۱۴].

نشان داد که کیتوسان با پلی وینیل پیرولیدون سمیت سلولی کمی از خود نشان میدهد زیرا این نمونه رفتار بالای ۸۰ درصد سلول زنده از خود نشان داد. بعد از اضافه کردن نانو ذرات گامام آلومینا به کیتوسان و پلی وینیل پیرولیدون، درصد سلول های زنده کاهش می یابد که به دلیل سمیت نانو ذرات آلومینا می باشد که در نتیجه باعث افزایش چشمگیر مرگ سلولی میشود. زمانیکه داروی کوئرستین به این نانو حامل اضافه میشود، درصد سلول های زنده به ۹ درصد می شود و این بدان معناست که نانو حامل کیتوسان حاوی پلی وینیل پیرولیدون و نانو ذرات آلومینا برای رهایش داروی کوئرستین میتواند سمیت سلولی را به شدت افزایش بدهد و اثر سمی زیادی بر سلول های سرطان سینه دارد [۱۸]. راشدی و همکاران (Rashedi et al.)، نانو حامل کیتوسان حاوی نانو ذرات اکسید آهن و نانو ذرات گاما آلومینا برای رهایش داروی ۵ فلورواوراسیل در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۴). نتایج نشان داد که حضور نانو ذرات به تنهایی نمیتواند سمیت سلولی را افزایش دهد که نشاندهنده زیست سازگاری این نانو ذرات می باشد و همچنین نانو حامل طراحی شده باعث ممانعت از رشد و تکثیر سلول های سرطانی می شود. این نانو حامل به روش دبل امولسیون ساخته شد که این روش باعث پایداری و یکسان شدن فرم نانو ذرات میشود و همچنین باعث جلوگیری از تسریع نانو ذرات در طول فرآیند رهایش دارو در بدن می شود [۱۹].



شکل ۴. مقایسه نمودار سلول های زنده نمونه شاهد و نانو حامل [۱۹].

می باشد و همچنین نشاندهنده پایداری نانو حامل در بهبود رهایش دارو می باشد [۱۶].



شکل ۳. مقایسه نمودار سلول های زنده نمونه شاهد و نانو حامل [۱۶].

یزدیان و همکاران (Yazdian et al.)، نانو حامل پلی وینیل پیرولیدون حاوی آگارز و هیدروکسی آپاتیت برای بهبود رهایش داروی کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. پلی وینیل پیرولیدون و آگارز در مطالعات قبلی هم نشان داد که، اثرات سمیت سلولی کمی دارند. زمانیکه هیدروکسی آپاتیت به پلی وینیل پیرولیدون و آگارز اضافه میشود، سمیت سلولی افزایش می یابد. نانو حامل پلی وینیل پیرولیدون و آگارز در حضور داروی کوئرستین، سمیت سلولی را نسبت به نمونه پلی وینیل پیرولیدون حاوی آگارز و هیدروکسی آپاتیت، افزایش بیشتری میدهد که بدان معناست که داروی کوئرستین سمیت سلولی بیشتری را نسبت به هیدروکسی آپاتیت ایجاد میکند. بنابراین نانو حامل پلی وینیل پیرولیدون حاوی آگارز و هیدروکسی آپاتیت و داروی کوئرستین بهترین نمونه برای رهایش داروی کوئرستین می باشد زیرا که مطابق با نمودار، سمیت سلولی بیشتری ایجاد میکند. رهایش مناسب این نانو حامل باعث جلوگیری از رشد و تکثیر سلولی تومور سرطانی میشود و همچنین این نانو حامل رهایش پایداری دارد که در نتیجه باعث القا آپوپتوز در سلول ها میشود. تهیه نانو حامل، به روش دبل امولسیون باعث رهایش پایدار و وابسته به زمان میشود [۱۷].

فتورچی و همکاران (Fatoorehchi et al.)، نانو حامل کیتوسان حاوی پلی وینیل پیرولیدون و گاما آلومینا برای رهایش داروی کوئرستین برای بررسی رده سلولی سرطان سینه طراحی کردند. نتایج،

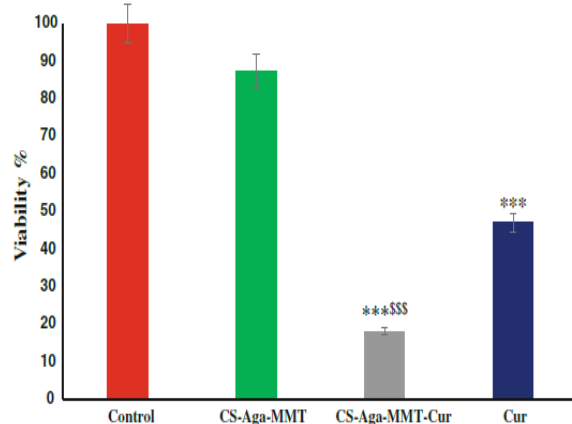
شکل ۵. مقایسه نمودار سلول های زنده نمونه شاهد و نانو حامل [۲۱].

پارسی و همکاران (Parsi et al.)، نانو حامل کیتوسان حاوی نانو هالوزیت و گرافیت کربن نیتريد برای رهائش داروی کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد. نتایج نشان داد که نمونه کیتوسان، کیتوسان و نانو هالوزیت، و نانو حامل کیتوسان حاوی نانو هالوزیت و گرافیت کربن نیتريد، سمیت سلولی برابر با نمونه کنترل دارند و نشان از زیست سازگاری این مواد است. داروی آزاد کوئرستین، سمیت سلولی را افزایش میدهد ولی زمانیکه با نانو حامل کیتوسان حاوی نانو هالوزیت و گرافیت کربن نیتريد ترکیب می شود، در مقایسه با دیگر نمونه ها، بیشترین سمیت سلولی را دارد که این بدان معناست که این نانو حامل ساخته شده میتواند اثر سمیت سلولی زیادی بر رده سلولی سرطان سینه ایجاد کند زیرا سمیت سلولی را ۳۵ درصد کاهش میدهد [۲۲].

یزدیان و همکاران (Yazdian et al.)، نانو حامل کیتوسان حاوی نانو ذرات هالوزیت و نانو لوله های کربنی را برای بهبود رهائش داروی ضد سرطان کورکومین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نمونه کیتوسان مقدار ۸۷ درصد سلول های زنده را نشان میدهد که بدان معناست این ماده بسیار زیست سازگار است و همچنین زمانیکه نانو هالوزیت افزوده میشود، تغییرات زیادی در سمیت سلولی مشاهده نمیشود. بنابر این نانو حامل کیتوسان حاوی نانو هالوزیت با توجه به خواص زیست سازگار، نانو حامل مناسبی برای رهائش دارو میباشد. مقایسه نانو حامل بدون دارو و داروی آزاد نشان میدهد که نانو حامل، سمیت سلولی بیشتری در مقایسه با داروی آزاد دارد. با افزودن داروی به این نانو حامل، سمیت سلولی افزایش می یابد که به دلیل اثر هم افزایی بین دارو و نانو حامل می باشد و بدان معناست که این نانو حامل اثر بازدارندگی بیشتری در سلولهای سرطانی دارد [۲۳].

یزدیان و همکاران (Yazdian et al.)، نانو حامل کیتوسان حاوی آگارز و نانو ذرات اکسید آهن برای رهائش داروی کورکومین در رده سلولی سرطان سینه و سلول های نرمال بررسی کردند (شکل ۶). نتایج نشان داد که نانو حامل طراحی شده تا ۴۸ درصد باعث مرگ سلولی در سرطان سینه میشود که در مقایسه با داروی آزاد ۱۲ درصد بیشتر است. نانو حامل کیتوسان حاوی آگارز نانو ذرات اکسید

قریبان و همکاران (Ghorbanian et al.)، نانو حامل کیتوین حاوی نانو ذرات اکسید آهن و نانو رس را برای رهائش داروی کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نانو حامل حاوی نانو ذرات کیتوسان و نانو ذرات اکسید آهن و نانو رس، اثر چشمگیری بر تومور سلولی ندارد که نشاندهنده سازگاری نانو حامل و زیست سازگاری آن می باشد. نانو حامل حاوی دارو باعث ۶۶ درصد مرگ سلولی شده است و این نانو حامل به مقدار ۲۲ درصد از داروی آزاد کوئرستین، سمیت سلولی کمتری دارد. این نانو حامل باعث اتلاف کمتر دارو و در نتیجه اثرات جانبی دارو بر بدن می شود و همچنین پتانسیل استفاده در کاربرد رهائش دارو در درمان سرطان سینه را دارد [۲۰]. یزدیان و همکاران (Yazdian et al.)، نانو حامل کیتوسان حاوی آگارز و نانو رس برای رهائش داروی کورکومین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج بررسی سمیت سلولی در شکل ۵، نشان داد که سمیت سلولی نانو حامل کیتوسان بدون حضور دارو در مقایسه با نمونه کنترل، تغییر زیادی ندارد ولی میتواند باعث بهبود رهائش دارو شود. داروی آزاد کورکومین هم به تنهایی توانسته، سمیت سلولی را افزایش دهد. نانو حامل حاوی دارو میتواند سمیت سلولی را بیشتر از دیگر نمونه ها افزایش دهد. حلالیت داروی کورکومین بسیار کم است و دارویی آب گریز است، بنابراین رهائش موثر دارو باعث حذف حلالیت ضعیف و غیر پایداری در سلول ها میشود. نانو حامل طراحی شده باعث طولانی مدت شدن رهائش دارو در محیط تومور سرطانی میشود که در نتیجه، سمیت سلولی را افزایش میدهد [۲۱].



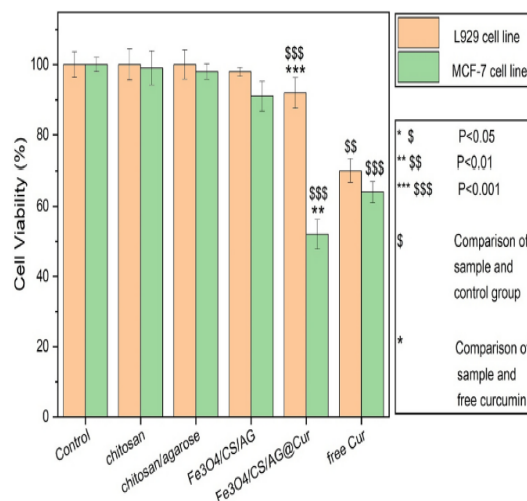
غلظت های ۰/۵ تا ۵ میکرو گرم بر میلی لیتر تغییرات سمیت سلولی از خود نشان میدهد [۲۷]. بردانیا و همکاران (Bardania)، نانو حامل حاوی نانو ذرات طلا، نانو ذرات اکسید آهن و آلومین برای رهایش داری پادوفلوتوکسین (Podophyllotoxin)، در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج نشان داد که، آلومین به عنوان یک پوشش نانو ذرات اکسید آهن و نانو ذرات طلا را در خود جا داده است و تشکیل ساختار هسته پوسته داریم. غلظت نهایی نیمه بازدارنده (نیمه حداکثر غلظت بازدارندگی معیاری از قدرت یک ماده در مهار یک عملکرد بیولوژیکی یا بیوشیمیایی خاص است یا IC_{50}) برای داروی آزاد و نانو حامل حاوی دارو به ترتیب برابر با ۳۰۸۵/۷۵ و ۱۸۶۸/۰۹ می باشد که نشان از افزایش سمیت سلولی این نانو حامل دارد [۲۸].

آتیروگلو و همکاران (Atiroglu et al.)، رهایش دوگانه داروی ۵ فلوروراسیل و جمسیتابین هیدروکلراید (gemcitabine hydrochloride)، در نانو حامل کیتوسان حاوی نانو ذرات چارچوب آلی (Metal Organic Framework) از نوع MIL-100 بارگذاری کردند. نتایج سمیت سلولی نشان داد که، رهایش دارو بهبود می یابد و سمیت سلولی افزایش می یابد [۲۹].

بالا کومارو همکاران (Balakumar et al.)، رهایش داروی دوگانه ۵ فلوروراسیل و هسپیریدين (Hesperidin)، در نانو حامل کیتوسان در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج نشان داد که سمیت سلولی داروی آزاد فلوروراسیل در مقایسه با نانو حامل کیتوسان حاوی داروی فلوروراسیل و داروی هسپیریدين، بیشتر می باشد زیرا داروی آزاد به راحتی واکنش میدهد و جذب بدن میشود ولی نانو حامل رفتار رهایش آهسته و پایدار را دارد [۳۰].

سیل و همکاران (Sil et al.)، نانو حامل سیلیکا حاوی پلی آکرلیک اسید و فولیک اسید را برای بهبود رهایش داروی کریسین (Chrysin)، بررسی کردند نتایج سمیت سلولی نشان داد که نانو حامل با اسید فولیک و بدون حضور آن و همچنین در مقایسه با داروی آزاد، وابسته به غلظت دارو یا به عبارتی وابسته به دوز دارو میباشد. نانو حامل حاوی فولیک اسید سمیت سلولی بیشتری نسبت به سلول های نرمال دارد [۳۱].

آهن بدون حضور دارو، سمیت سلولی بسیار کمی از خود نشان داد که نشان از مناسب بودن این نانو حامل و زیست سازگار بودن آن است [۲۴].



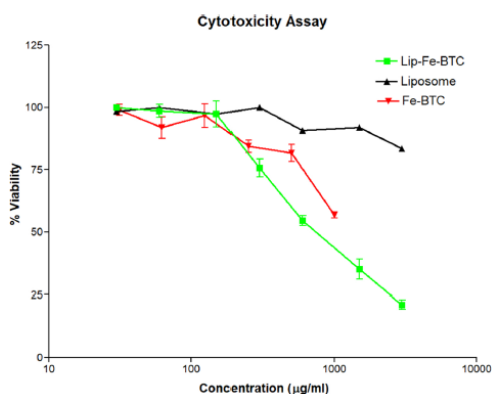
شکل ۶. مقایسه نمودار سلول های زنده نمونه شاهد و نانو حامل [۲۴].

صالحی و همکاران (Saehi et al.)، نانو حامل گرافن حاوی نانو ذرات گرافن کوانتوم دات، نانو ذرات اکسید آهن و کاتژوگه شده با فولیک اسید را برای بهبود رهایش داروی کورکومین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج نشان داد در غلظت های پایین تر بارگذاری داروی کورکومین ($5 \mu\text{gr ML}^{-1}$) در نانو حامل، مرگ سلولی بیشتری اتفاق می افتد که نشاندهنده اثر هم افزایی بین دارو و نانو حامل می باشد [۲۵]. محمدی و همکاران (Mohammad et al.) [۲۶]، نانو حامل پلی متا آکریل آمید حاوی نانو ذرات اکسید آهن برای رهایش داروی دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان ریه بررسی کردند. نتایج نشان از سمیت سلولی بیشتر نانو حامل (25 and 125 $\mu\text{gr ML}^{-1}$) در غلظت های بیشتر در مقایسه با داروی آزاد و نانو حامل بدون دارو بود.

هسسیسک و همکاران (Hascicek)، نانو حامل کیتوسان حاوی سرم آلومین برای بهبود رهایش داروی متوترکسات (Methotrexate)، ساختند و در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج سمیت سلولی نشان داد که، با افزودن دوزی متوترکسات با غلظت های ۰/۵، ۱۰، ۵ و ۱ میکرو گرم بر میلی لیتر به این نانو حامل، سمیت سلولی افزایش می یابد. عامل مقدار دوز دارو و زمان در محدوده

سیونی و همکاران (Sabouni et al.)، نانو حامل لیپوزوم حاوی چارچوب آلی فلزی آهن ۳ بنزن-۳، ۵، تری کربوکسیلات برای رهایش داروی دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد (شکل ۱۳). این نانو حامل برای رهایش دارو، رفتار حساسیت دوگانه یا پاسخ دوگانه (dual responsive)، به امواج ما فوق صوت و pH دارد [۳۰].

پاسکوال و همکاران (Díez-Pascual et al.)، نانو کامپوزیت حاوی پلی وینیل پیرولیدون، پلی اتیلن گلیکول و نانو ذرات اکسید تیتانیوم را برای بهبود رهایش داروی کوئرستین در درده سلولی بافت سالم (L929)، بررسی کردند (شکل ۸). نتایج تحقیق نشان داد که، بار سطحی مثبت بالا می‌تواند منجر به میل الکترواستاتیکی بین نانو ذرات شود و غشای سلولی با بار منفی باعث بهبود می‌شود. پاسخ به pH نانو کامپوزیت طراحی شده دلیل این رفتار است، زیرا مقدار کمتر دارو در محیط خنثی سلول‌های L929 در مقایسه با محیط اسیدی سلول‌های U87 آزاد می‌شود. این نتیجه بسیار مناسب است زیرا اثرات جانبی نانو حامل‌های ساخته شده را کاهش می‌دهد [۲۵].



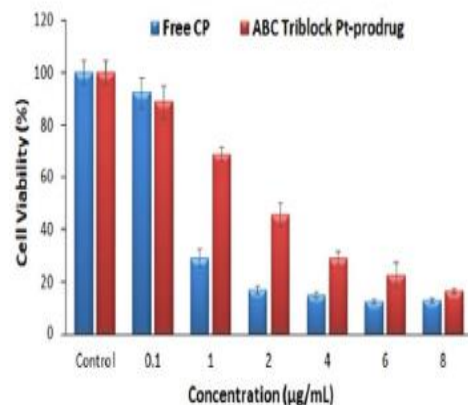
شکل ۸. مقایسه نمودار سلول‌های زنده نمونه شاهد و نانو حامل [۲۵].

در شکل ۱۳، سمیت سلولی لیپوزوم، نانو حامل لیپوزوم و ذرات آهن و، نانو حامل ذرات آهن فلزی از نوع چارچوب آلی فلزی، بررسی شد. نتایج نشان داد که لیپوزوم سمیت سلولی کمی دارد و زیست سازگار است و همچنین نانو حامل لیپوزوم و ذرات آهن و نانو حامل ذرات آهن فلزی، در غلظت‌های ۵۰ تا ۵۰۰ میکرو گرم بر میلی لیتر تقریباً سمیت سلولی مشابه یکدیگر دارند. با افزایش غلظت از ۵۰۰ تا ۱۰۰۰۰ میکرو گرم بر میلی

کالیندمیرتاس و همکاران (Kalindemirtas et al.)، نانو حامل رزین استر (Rosin)، و پلی اتیلن گلیکول برای بهبود رهایش داروی ۵ فلورو اوراسیل و کارمافور (Carmofur)، طراحی کردند. این نانو حامل برای هر دو دارو، سمیت سلولی را افزایش می‌دهد. این روش ممکن است یک استراتژی جدید امیدوارکننده برای سیستم‌های دارویی کنترل شده و هدفمند باشد. نتایج به دست آمده از آزمایش‌ها نشان داد که مطالعات آینده باید بر توسعه و آماده‌سازی نانوفرمولاسیون‌های خاص میتوکندری بر پایه پلی اتیلن گلیکول و رزین استر، در سیستم‌های دارورسانی هدفمند متمرکز باشند [۳۲].

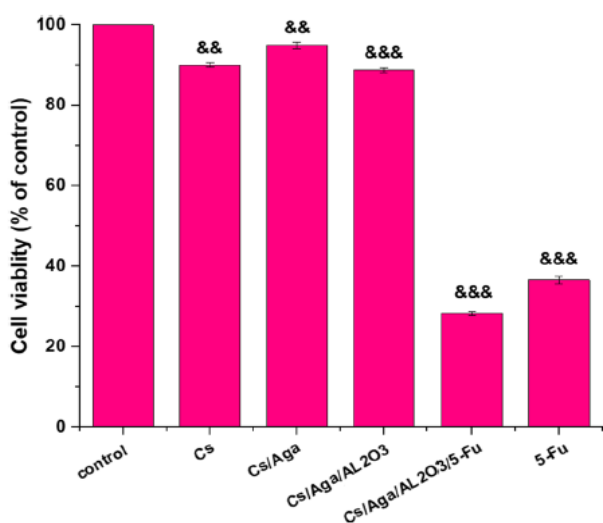
جایا کانان و همکاران (Jayakannan et al.)، نانو حامل پلی کاپرولاکتون حاوی کربوکسیلیک اسید برای رهایش داروی سیسیپلاتین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج نشان داد که این نانو حامل بدون حضور دارو رفتار زیست سازگار از خود نشان می‌دهد و سمیت سلولی کمی دارد که برای کاربرد‌های تصویر برداری (bioimaging) در پزشکی بسیار مفید است. در شکل ۷، نمودار سمیت سلولی این نانو حامل و داروی آزاد در غلظت‌های متفاوت نشان داده است [۳۳].

همانطور که در نمودار مشخص است، نانو حامل در غلظت ۰/۱ میکروگرم بر میلی لیتر، سمیت سلولی بیشتری از داروی آزاد دارد و با افزایش غلظت، داروی آزاد سمیت سلولی بیشتری از نانو حامل دارد. رفتار مشابه سمیت سلولی داروی آزاد و نانو حامل به دلیل رهایش آهسته دارو از نانو حامل نسبت داده شده است. بنابر این نانو حامل، پتانسیل درمان سرطان سینه را دارد [۳۴].



شکل ۷. مقایسه نمودار سلول‌های زنده نمونه شاهد و نانو حامل [۳۴].

سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج مطابق با شکل ۱۰، نشان داد که سمیت سلولی نانو حامل حاوی دارو سمیت سلولی بیشتری از داروی آزاد دارد. درصد سلول های زنده برای نانو حامل و داروی آزاد به ترتیب برابر با ۲۸ درصد و ۳۶ درصد می باشد. همچنین نانو حامل بدون حضور دارو، تغییرات زیادی در سمیت سلولی در رده سلولی سرطان سینه از خود نشان نداد که بدان معناست این نانو حامل اثر سمیت سلولی کمی دارد [۳۲].



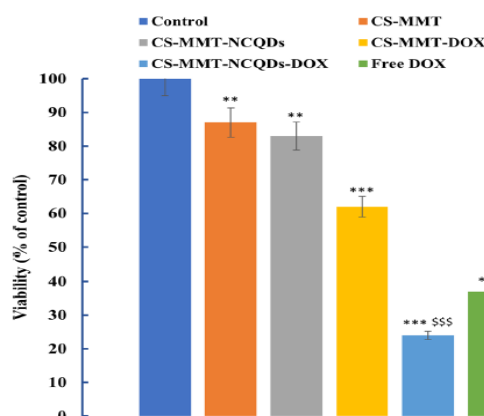
شکل ۱۰. مقایسه نمودار سلول های زنده نمونه شاهد و نانو حامل [۳۲].

در پژوهشی دیگر (Tiwary et al.)، نانو حامل حاوی نانو لوله های کربنی چند دیواره اصلاح شده با لیگاند و در حضور لیسین (lysine)، برای رهایش داروی دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد. نتایج نشان داد در غلظت های کمتر از ۱۲/۵ میکرو گرم بر میلی لیتر، سمیت سلولی داروی آزاد بیشتر از نانو حامل می باشد که می تواند به دلیل رهایش آهسته نانو حامل در مقایسه با داروی آزاد باشد و همچنین نانو حامل حاوی نانو لوله های کربنی اصلاح شده با مانوز (mannose) و گالاکتوز (galactose)، سمیت سلولی را در مقایسه با داروی آزاد، افزایش می دهند [۳۴-۳۶].

پور مددی و همکاران (Pourmadadi et al.)، نانو حامل حاوی کربوکسی متیل سلولز، ژلاتین و نانو ذرات چارچوب آلی فلزی از نوع ایمیدازولات زئولیتی (ZIF-8) را برای بهبود رهایش داروی ضد سرطان کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه

لیتر، سمیت سلولی نانو حامل لیپوزوم و ذرات آهن، افزایش می یابد [۱۷].

یزدیان و همکاران (Yazdian et al.)، نانو حامل کیتوسان حاوی نانو رس، نانو ذرات نیتروژن کربن کوانتوم دات برای رهایش داروی دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند.

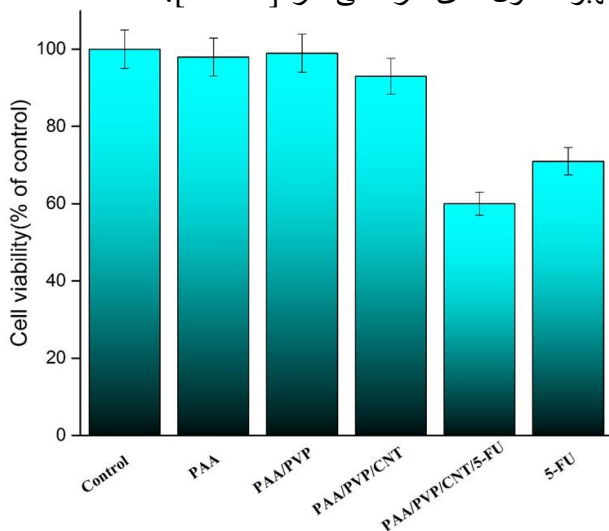


شکل ۹. مقایسه نمودار سلول های زنده نمونه شاهد و نانو حامل [۲۵].

(شکل ۹). نتایج سمیت سلولی نشان داد که نانو حامل حاوی کیتوسان و نانو رس و نانو ذرات نیتروژن کوانتوم دات، دارای سمیت سلولی کمی می باشند. بر اساس دستور العمل سازمان استاندارد ایزو در مورد سلول های زنده، نانو حامل های دارویی باید دارای سلول های زنده بیش از ۸۰ درصد باشد، در این صورت برای کاربرد نانو حامل های زیست سازگار مناسب می باشند. بنابراین نانو حامل کیتوسان و نانو رس و نانو حامل حاوی کیتوسان، نانو رس و نانو ذرات نیتروژن کوانتوم دات، با توجه به مقدار بیش از ۸۰ درصد سلول های زنده، نانو حامل زیست سازگار می باشند. حضور نانو ذرات نیتروژن کوانتوم دات باعث افزایش سمیت سلولی در مقایسه با نانو حامل حاوی کیتوسان و نانو رس شده است که نشان از اثر سمیت نانو ذرات نیتروژن کوانتوم دات دارد. نانو حامل حاوی دارو سمیت سلولی بیشتر از داروی آزاد دارد که در نتیجه این نانو حامل با رهایش طولانی تر، باعث القای آپتوز و افزایش سمیت سلولی شده است [۳۰].

یزدیان و همکاران (Yazdian et al.)، نانو حامل کیتوسان حاوی نانو ذرات آلومینا، آگارز را برای بهبود رهایش داروی ۵ فلورواوراسیل در رده

پلی وینیل پیرولیدون و نانو لوله های کربنی استفاده کردند (شکل ۱۱). نتایج نشان داد که، طور کلی، نانو حامل طراحی شده بدون حضور دارو، حداقل سمیت و زیست سازگاری خوب را نشان داد. بنابراین می توان آن را یک نانو حامل مناسب برای بهبود رهایش دارو در نظر گرفت. این در حالی است که نانو حامل حاوی دارو، سمیت سلولی بالاتری نسبت به داروی آزاد داشت و باعث مرگ سلولی ۴۰ درصد بیشتر از گروه کنترل داشت. این نانو حامل، پتانسیل قابل توجهی برای بهبود اثربخشی در درمان های ضد تکثیر سلولی برای بهبود سلول های سرطانی دارد [۴۲-۴۶].



شکل ۱۱. مقایسه نمودار سلول های زنده نمونه شاهد و نانو حامل [۴۳].

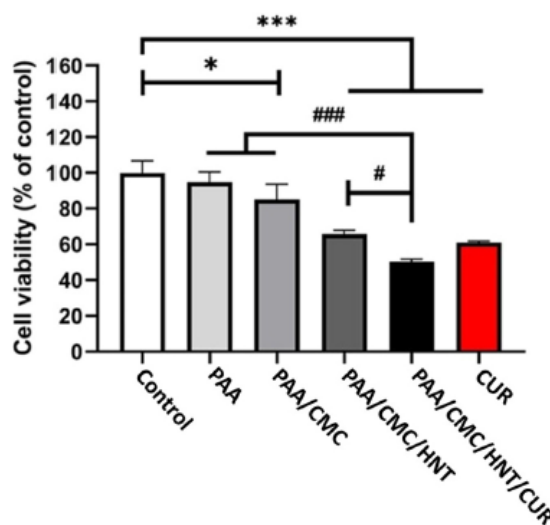
راهدار و همکاران پلی آکرلیک اسید حاوی کربوکسی متیل سلولز و نانو لوله های کربنی را برای رهایش داروی کورکومین طراحی کردند (شکل ۱۲). نتایج نشان داد که درصد سلول های زنده پلی آکرلیک اسید و پلی آکرلیک اسید حاوی کربوکسی متیل سلولز به ترتیب برابر با ۹۵ و ۸۵ درصد می باشد. همچنین حضور نانو لوله های کربنی در پلی آکرلیک اسید حاوی کربوکسی متیل سلولز، مقدار درصد سلولهای زنده را به ۶۰ درصد می رساند. با افزودن دارو به این نانو حامل، درصد سلولهای زنده به ۵۰ می رسد و همچنین، درصد سلولهای زنده داروی آزاد به مقدار ۵۸ درصد می باشد.

بررسی کردند. نتایج نشان داد که، سمیت سلولی دارو و نانو حامل حاوی دارو به ترتیب برابر با ۷۰ و ۵۵ درصد است. بنابر این نانو حامل میتواند در مقایسه با داروی آزاد، سمیت سلولی را افزایش داده است و در نتیجه باعث افزایش مرگ سلولی بیشتری شده است. پاسکوال و همکاران (Díez-Pascual et al.)، نانو حامل حاوی کربوکسی متیل سلولز، نشاسته حاوی نانو ذرات گرافن اکساید کاهش یافته و داروی کورکومین را در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج نشان داد که نانو حامل در مقایسه با داروی آزاد سمیت سلولی بیشتری دارد و همچنین عوارض جانبی داروهای ضد سرطان مانند کورکومین را کاهش می دهد و رهایش کنترل شده آنها را تسهیل می کند [۳۹].

راشیدی و همکاران نانو حامل پایه کیتوسان حاوی نشاسته، مولیبدینوم دی سولفید برای رهایش داروی کورکومین بررسی کردند. برای ترکیب کیتوزان و نشاسته پس از ۴۸ ساعت، هیچ تغییر معنی داری بین سلول ها مشاهده نشد که نشان می دهد هیدروژل تأثیری بر زندهمانی سلولی ندارد. نانو صفحات مولیبدینوم دی سولفید، زیست سازگاری بالایی از خود نشان داد. با توجه به نتایج، نانوکامپوزیت طراحی شده به سختی برای سلول ها مضر است. بر اساس نتایج مشخص شد که کورکومین آزاد، دارای سمیت قابل توجهی است. در حالی که وقتی دارو در نانوکامپوزیت بارگذاری می شود، سمیت نانوحامل حاوی دارو افزایش می یابد و به ۵۴ درصد می رسد که نشان دهنده افزایش فعالیت ضد سرطانی این نانو حامل می باشد [۴۰].

راشیدی و همکاران نانو حامل کیتوسان حاوی نانو ذرات آهن و نانو ذرات کربن کوانتوم دات برای بهبود رهایش داروی کورکومین طراحی کردند. شرایط اسیدی سریعتر از محیط خنثی می باشد که به دلیل حساسیت pH داروی ساخته شده می باشد. این نتیجه قابل قبول است زیرا از مدل سینتیکی کورسمیر پیاس، برای سیستم های رهایش دارو استفاده شده است و همچنین داروی ساخته شده از مواد پلیمری تشکیل شده است. در این پژوهش، علاوه بر این، رهایش سریع یا انفجاری مشاهده نشد. در نتیجه، رهایش داروی ساخته شده را تایید می کند [۴۱].

راهدار و همکاران برای بهبود رهایش داروی ۵ فلورو اوراسیل، از نانو حامل پلی آکرلیک اسید،



شکل ۱۲. مقایسه نمودار سلول های زنده نمونه شاهد و نانو حامل [۴۶].

مراجع:

[Kazemi S, Pourmadadi M, Yazdian F, Ghadami A. The synthesis and characterization of targeted delivery curcumin using chitosan-magnetite-reduced graphene oxide as nano-carrier. *Int J Biol Macromol.* 2021;186:554-62.

doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.06.184.

[2] Pourmadadi M, Ahmadi MJ, Abdouss M, Yazdian F, Rashedi H, Navaei-Nigjeh M, Hesari Y. The synthesis and characterization of double nanoemulsion for targeted Co-Delivery of 5-fluorouracil and curcumin using pH-sensitive agarose/chitosan nanocarrier. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2022;70:102849.

doi:10.1016/j.jddst.2021.102849.

[3] Omrani Z, Pourmadadi M, Yazdian F, Rashedi H. Preparation and characterization of pH-sensitive chitosan/starch/MoS₂ 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.

[4] Shakouri S, Pourmadadi M, Abdouss M, Rahdar A, Pandey S. pH-responsive double emulsion system for targeted anticancer therapy based on polyacrylic acid-polyvinyl pyrrolidone containing carbon nanotubes for 5-fluorouracil as an anticancer medication. *Inorg Chem*

۴- نتیجه گیری:

در این پژوهش، به بررسی سمیت سلولی نانو حامل های جدید ساخته شده برای رهایش هدفمند داروهای ضد سرطان، در رده سلولی سرطان سینه پرداخته شده است. نانو حامل های گونا گونی در سال های ۲۰۲۲ و ۲۰۲۳ ساخته شده است که در همه آنها، تغییرات غلظت دارو بر سمیت سلولی نانو حامل ها تاثیر داشته است و در صورتیکه در برخی از پژوهش ها، نانو حامل مقدار سمیت سلولی را در مقایسه با داروی آزاد، افزایش نداده باشد ولی باعث رهایش پایدار و هدفمند دارو شده است و وابستگی دارو در رهایش به زمان رهایش را نشان می دهد. در بیشتر نانو حامل های ساخته شده، مرگ سلولی بیشتری اتفاق می افتد که نشاندهنده اثر هم افزایی بین دارو و نانو حامل می باشد. در بیشتر تحقیقات جدید، نانو حامل به روش دبل امولسیون ساخته شد که این روش باعث پایداری، یکسان شدن فرم نانو ذرات و باعث جلوگیری از رهایش انفجاری و سریع، نانو ذرات در طول فرآیند رهایش دارو در بدن می شود.



- 2023;242(Part3):125134.
doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.125134.
- [10] Pourmadadi M, Ahmadi MJ, Yazdian F. Synthesis of a novel pH-responsive Fe₃O₄/chitosan/agarose double nanoemulsion as a promising Nanocarrier with sustained release of curcumin to treat MCF-7 cell line. *Int J Biol Macromol.* 2023;235:123786. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.123786.
- [11] Bayat F, Pourmadadi M, Eshaghi MM, et al. Improving Release Profile and Anticancer Activity of 5-Fluorouracil for Breast Cancer Therapy Using a Double Drug Delivery System: Chitosan/Agarose/ γ -Alumina Nanocomposite@Double Emulsion. *J Clust Sci.* 2023;34(5):2565-77. doi:10.1007/s10876-023-02405-y.
- [12] Rajaei M, Rashedi H, Yazdian F, Navaei-Nigjeh M, Rahdar A, Díez-Pascual AM. Chitosan/agarose/graphene oxide nanohydrogel as drug delivery system of 5-fluorouracil in breast cancer therapy. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2023;82:104307. doi:10.1016/j.jddst.2023.104307.
- [13] Pourmadadi M, Darvishan S, Abdouss M, Yazdian F, Rahdar A, Díez-Pascual AM. pH-responsive polyacrylic acid (PAA)-carboxymethyl cellulose (CMC) hydrogel incorporating halloysite nanotubes (HNT) for controlled curcumin delivery. *Ind Crops Prod.* 2023;197:116654. doi:10.1016/j.indcrop.2023.116654.
- [14] Ostovar S, Pourmadadi M, Shamsabadipour A, Mashayekh P. Nanocomposite of chitosan/gelatin/carbon quantum dots as a biocompatible and efficient nanocarrier for improving the Curcumin delivery restrictions to treat brain cancer. *Int J Biol Macromol.* 2023;242(Part 3):124986. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.124986.
- Commun.* 2023;158(Part 1):111494. doi:10.1016/j.inoche.2023.111494.
- [5] Zoghi M, Pourmadadi M, Yazdian F, Navaei Nigjeh M, Rashedi H, Sahraeian R. Synthesis and characterization of chitosan/carbon quantum dots/Fe₂O₃ 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.
- [6] Eshaghi MM, Pourmadadi M, Rahdar A, Díez-Pascual AM. Improving quercetin anticancer activity through a novel polyvinylpyrrolidone/polyvinyl alcohol/TiO₂ nanocomposite. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2023;81:104304. doi:10.1016/j.jddst.2023.104304.
- [7] Najafabadi AP, Pourmadadi M, Yazdian F, Rashedi H, Rahdar A, Díez-Pascual AM. pH-sensitive ameliorated quercetin delivery using graphene oxide nanocarriers coated with potential anticancer gelatin-polyvinylpyrrolidone nanoemulsion with bitter almond oil. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2023;82:104339. doi:10.1016/j.jddst.2023.104339.
- [8] Rahmani E, Pourmadadi M, Ghorbanian SA, Yazdian F, Rashedi H, Navaee M. Preparation of a pH-responsive chitosan-montmorillonite-nitrogen-doped carbon quantum dots nanocarrier for attenuating doxorubicin limitations in cancer therapy. *Eng Life Sci.* 2022;22:634-49. doi:10.1002/elsc.202200016.
- [9] Abdouss A, Pourmadadi M, Zahedi P, Abdouss M, Yazdian F, Rahdar A, Díez-Pascual AM. Green synthesis of chitosan/polyacrylic acid/graphitic carbon nitride nanocarrier as a potential pH-sensitive system for curcumin delivery to MCF-7 breast cancer cells. *Int J Biol Macromol.*

- 2023;243:125168.
doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.125168.
- [20] Eshaghi MM, Pourmadadi M, Ebrahimi SA, Díez-Pascual AM. Improving quercetin anti-cancer activity by embedding into a polyvinylpyrrolidone/polyvinyl alcohol/TiO₂ nanocomposite. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2023;81:104304. doi:10.1016/j.jddst.2023.104304
- [21] Arvishan S, Pourmadadi M, Abdouss M, Mazinani S, Yazdian F, Rahdar A, Díez-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.
- [22] Parvaneh S, Pourmadadi M, Abdouss M, Pourmousavi SA, Yazdian F, Rahdar A, Díez-Pascual AM. Carboxymethyl cellulose/starch/reduced graphene oxide composite as a pH-sensitive nanocarrier for curcumin drug delivery. *Int J Biol Macromol.* 2023;241:124566. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.124566.
- [23] Eshaghi M, Pourmadadi M, Rahdar A, Díez-Pascual AM. Novel Carboxymethyl Cellulose-Based Hydrogel with Core-Shell Fe₃O₄@SiO₂ Nanoparticles for Quercetin Delivery. *Materials.* 2022;15:8711. doi:10.3390/ma15248711.
- [24] Ahmadi MJ, Pourmadadi M, Ghorbanian SA, Yazdian F, Rashedi H. Ultra pH-sensitive nanocarrier based on Fe₂O₃/chitosan/montmorillonite for quercetin delivery. *Int J Biol Macromol.* 2021;191:738-745. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.09.023.
- [25] Haseli S, Pourmadadi M, Samadi A, et al. A novel pH-responsive [15] Gerami AE, Pourmadadi M, Fatoorehchi H, Yazdian F, Rashedi H, Nigjeh MN. Preparation of pH-sensitive chitosan/polyvinylpyrrolidone/ α -Fe₂O₃ nanocomposite for drug delivery application: Emphasis on ameliorating restrictions. *Int J Biol Macromol.* 2021;173:409-20. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.01.067.
- [16] Samadi A, Pourmadadi M, Yazdian F, Rashedi H, Navaei-Nigjeh M, Eufrazio-da-silva T. Ameliorating quercetin constraints in cancer therapy with pH-responsive agarose-polyvinylpyrrolidone-hydroxyapatite nanocomposite encapsulated in double nanoemulsion. *Int J Biol Macromol.* 2021;182:11-25. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.03.146.
- [17] Ematollahi E, Pourmadadi M, Yazdian F, Fatoorehchi H, Rashedi H, Navaei Nigjeh M. Synthesis and characterization of chitosan/polyvinylpyrrolidone coated nanoporous γ -Alumina as a pH-sensitive carrier for controlled release of quercetin. *Int J Biol Macromol.* 2021;183:600-13. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.04.160.
- [18] Darvishan S, Pourmadadi M, Abdouss M, Mazinani S, Yazdian F, Rahdar A, Díez-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.
- [19] Pourmadadi M, Aslani A, Abdouss M. Synthesis and characterization of biological macromolecules double emulsion based on carboxymethylcellulose/gelatin hydrogel incorporated with ZIF-8 as metal organic frameworks for sustained anti-cancer drug release. *Int J Biol Macromol.*



Properties of Chitosan Nanocomposites Containing Metal Nanoparticles For Using in Wound Healings: A Review Study. *Basparesh*. 2023; In Press. doi:10.22063/basparesh.2023.3285.1648

[32] Karami MH, Abdouss M, Kalae MR, 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. doi:10.1001.1.24765945.1402.19.70.2.5.

[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 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*.

nanoniosomal emulsion for sustained release of curcumin from a chitosan-based nanocarrier: Emphasis on the concurrent improvement of loading, sustained release, and apoptosis induction. *Biotechnol Prog*. 2022;38(5). doi:10.1002/btpr.3280.

[26] Sabzini M, Pourmadadi M, Yazdian F, Khadiv-Parsi P, Rashedi H. Development of chitosan/halloysite/graphitic-carbon nitride nanovehicle for targeted delivery of quercetin to enhance its limitation in cancer therapy: An in vitro cytotoxicity against MCF-7 cells. *Int J Biol Macromol*. 2023;226:159-171. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.11.189.

[27] 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 Macromol*. 2023;251:126280. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.126280.

[28] Karami MH, Abdouss M, Kalae MR, Moradi O. A Review of Hydrogels Containing Fibers in Drug Delivery Systems: A review study. *Iran Polymer Technology, Research and Development*. In Press, 2023.

[29] 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.

[30] Karami MH, Abdouss M, Kalae MR, Moradi O. Application of Hydrogel Nanocomposites in Biotechnology: A review study. *Iran Polymer Technology, Research and Development*. In Press, 2023. doi:10.1001.1.25383345.1402.8.1.3.5.

[31] Karami M, Abdouss M, Kalae M, Moradi O. Investigating the Antibacterial

- 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 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) . doi:10.1073/pnas.1921252
- 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) . doi:10.1002/14651858.CD010182.pub2.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Verhelst S, Bongers KM, Willems LI. Bioorthogonal Reactions in Activity-Based Protein Profiling. *Molecules.* 2020;25(26):5994. doi:10.3390/molecules25265994.
- [44] 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.
- [45] Nešović K, Janković A, Kojić V, Vukašinović-Sekulić M, Perić-Grujić A, Rhee KY, Mišković-Stanković V. Silver/poly(vinyl alcohol)/chitosan/graphene hydrogels—



Cytotoxicity Analysis of Nanocarriers Developed for Breast Cancer Treatment

MohammadHossein Karami¹, Majid Abdouss^{1*}, Mandana Karami²

¹Department of Chemistry, Amirkabir University of Technology, Tehran P.O. Box: 15875-4413

²Polymer and Petrochemical Research Institute, Tehran, Iran, PO Box: 14975/112

*E-mail addresses: phdabdouss44@aut.ac.ir

Abstract:

Drug release systems based on nanotechnology reduce side effects, increase drug release time, and control drug release. Polymeric nanoparticles that are used as pharmaceutical nanocarriers lead to increasing the solubility and stability of drugs. Increasing concerns about the safety of chemical drugs and additives has caused a demand for the use of bioactives. Drug concentration is one of the important factors for investigating cytotoxicity, which can play a role in cell death and anti proliferation. Therefore, effective drug release by nanocarriers eliminates poor and unstable solubility in cells. The designed nanocarrier causes long-term drug release in the cancerous tumor environment, which, as a result, increases cytotoxicity. In most of the new researches, nanocarriers were made by double emulsion method, which makes the shape of nanoparticles stable and uniform and also prevents the acceleration of nanoparticles during the drug release process. In this research, the cytotoxicity analysis of new nanocarriers made in breast cancer cell line has been analyzed.

Keywords: Cytotoxicity, Breast Cancer, Nanocarrier, Nanoparticles, Drug Release.