مجله دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه
دوره ۶. شماره ۴. زمستان ۱۳۹۷

مقاله پژوهشی

بررسی اثر نانوذرات لیپیدی حاوی داروی ضد سرطان سیلیبینین بر مهار رشد سلولی در رده سلولی MCF-7 سرطان پستان

ارسلان کریمی مقدم[۱]، نرگس نیکونهاد لطف آبادی[۱*]، بی بی فاطمه حقیرالسادات[۲]، محمد مجدی زاده[۳]

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه علم و هنر یزد، ایران.
۲. گروه علوم و فنون نوین، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۳. گروه زیست فناوری، شرکت ریز زیست فناوران فردانگر، پارک علم و فناوری یزد، یزد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سیلیبینین ترکیبی فلاونو لیگنان است که از گیاه *Silybum marianum* استخراج می‌شود و خواص ضد سرطانی آن بر روی سلول‌های پستان مورد بررسی قرار گرفته است. هدف از این مطالعه، تهیه و ارزیابی فیزیوشیمیایی فرمولاسیون‌های مختلفی از سامانه‌ی نیوزومی حاوی سیلیبینین به منظور دستیابی به فرمولاسیونی هدفمند، جهت مبارزه بهتر با سلولهای سرطان پستان است.

روش‌ها: نانوحامل‌ها با استفاده از نسبت‌های مولی مختلف از کلسترول و پلی سوربات ۲۰ و ۶۰ سنتز و از میان ۹ فرمولاسیون سنتزی، بهترین فرمولاسیون با استناد به بازده درون‌گیری انتخاب گردید. در ادامه الگوی رهایش دارو در محیط شبیه سلول سرطانی، اندازه، بار سطحی نانو حامل، برهمکنش دارو و نانو سامانه با بررسی طیفهای IR و مورفولوژی ذرات با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی بررسی گردید. در پایان میزان سمیت سیلیبینین نیوزومه بر رده سلولی MCF-7 به روش MTT تعیین شد.

نتایج: فرمولاسیون نهایی حاوی سیلیبینین، دارای اندازه‌ی ۱۱۸ نانومتر، بازده انکپسولاسیون ۵ ± ۹۲/۸۷ ٪، پتانسیل زتا ۰/۹ ± ۳۱/۳۳- میلی‌ولت می‌باشد. حداکثر رهایش دارو از نانوسامانه در شرایط سلولهای سرطانی، طی ۴۸ ساعت ۸۹/۰۳ ٪بوده است. بررسی نتایج حاصل از MTT نشان داد که میزان سمیت سیلیبینین انکپسوله نسبت به سیلیبینین انکپسوله نشده بر رده سلولی MCF-7 سرطان پستان بیشتر می‌باشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد که سامانه‌ی نیوزومی با برخورداری از ویژگی‌های فیزیوشیمیایی مناسب، باعث افزایش سمیت سیلیبینین بر رده سلولی MCF-7 گردیده است. بنابراین می‌تواند حاملی مناسب برای رسانش دارو به سلولهای سرطانی باشد.

کلید واژه‌ها:
نیوزوم، سیلیبینین، حاملهای دارویی، عامل ضد سرطان، سلولهای MCF-7

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه محفوظ است.

مقدمه

سرطان به مجموعه ای از بیماری ها اطلاق می شود که شاخص مشترک همه آن‌ها، از حذف محدودیت‌های تقسیم سلولی است که معمولا می تواند در هر بافتی از بدن روی دهد. فرایند اصلی این بیماری کشنده، در انواع مختلف آن یکسان است که طی آن بر اثر تغییرات ژنتیکی ناشی از هورمون‌ها، مواد شیمیایی و گاهی اوقات ویروس‌ها، تنظیم چرخه سلولی دچار نقض می‌شود و سلول‌های عادی به فرایندهای دقیق کنترل چرخه سلولی پاسخ نمی‌دهند و در اثر تکثیر کنترل نشده‌ی این سلول‌ها، توده-ای از سلول‌ها بنام تومور ایجاد می‌شود (۱-۳).

سرطان پستان از شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان و دارای بیشترین میزان مرگ و میر در سطح جهان می باشد. به گونه‌ای که از هر ۹ زن، یک نفر در طول عمر خود، این بیماری را تجربه

*آدرس نویسنده مسئول: یزد، دانشگاه علم و هنر یزد، گروه زیست شناسی
آدرس پست الکترونیک: nikounahad_1976@yahoo.com

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2024-03-28]

می نماید (٤). سبب‌شناسی سرطان پستان چند عاملی بوده که مهم‌ترین آن، شامل سن، یائسگی دیررس، مصرف داروهای خوراکی ضد بارداری، هورمون درمانی، ژنتیک، سابقه بیماریهای خوش خیم پستان، چاقی مفرط و وزن بالا می باشد (٥).

به منظور درمان سرطان‌ها، معمولا از سه روش جراحی، رادیودرمانی و شیمی‌درمانی استفاده می‌شود که در این بین شیمی درمانی با وجود داشتن محدودیتهایی از قبیل، هدفمند نبودن داروهای شیمی درمانی، نیازمند بودن به دوزهای بالای دارو برای مبارزه با سلولهای سرطانی، مقاومت دارویی و عوارض جانبی متعدد، هنوز هم بعنوان یکی از روش‌های درمانی موثر در مبارزه با سلولهای سرطانی بشمار می‌آید (٦ ، ٧). عوارض قلبی، تاول‌زایی، ریزش مو (آلوپسی)، تاثیرات مخرب بر مغز استخوان و غیره از جمله عوارض ناخواسته‌ی حاصل از داروهای رایج شیمی درمانی است، که هرساله گریبان شمار زیادی از بیماران مبتلا به سرطان را می گیرد (٨)، بنابراین دست‌یابی به درمان سرطان یکی از دغدغه های عمده پژوهشگران در زمینه پزشکی است و پژوهشگران بدنبال کشف عوامل ضد سرطانی با کمترین خطر و بیشترین اثر برای بیماران می باشند. مطالعات زیادی در زمینه ترکیبات دارویی با منشأ طبیعی توجه محققین را به خود جلب کرده است، که خاصیت ضد سرطانی برخی ازآن ها به مرحله کار آزمایی بالینی رسیده است (٩).

سیلیمارین و ماده تشکیل دهنده آن سیلیبینین که از عصاره گیاه *Silybum marianum* به دست می آیند، از قدیم در درمان بیماری های زیادی از جمله بیماریهای کبدی مورد استفاده قرار گرفته است و ضمن برخورداری از خواص درمانی بالا، عوارض جانبی بسیار کمی دارد. این ترکیب آنتی اکسیدان ضمن احیا کردن رادیکالهای آزاد، می تواند مکانیسم های مختلفی از جمله تنظیم چرخه‌ی سلولی، مهار رگزایی، تهاجم و متاستاز را تحت تاثیر قرار دهد، بنابراین در درمان سرطان های مختلف مورد بررسی قرار گرفته و به عنوان یک داروی ضد سرطان پیشنهاد شده و اثر ضد سرطانی آن در درمان سرطان های اپیتلیالی مانند پوست، پروستات و ریه مشخص شده است (١٠). در میان تمامی این مزایا، استفاده از ترکیبات گیاهی با چالش-های جدی از جمله، اثرگذاری نامطلوب بر ارگان‌های غیر هدف و اکسید شدن برخی از مواد موثره روبرو است، که فناوری نانو با ساخت و تهیه نانو حامل‌های دارویی از جمله لیپوزوم و نیوزوم توانسته است برخی از مشکلات یاد شده را کاهش داده و یا برطرف نماید. نیوزوم ها وزیکولهای سورفاکتانت غیر یونی هستند که در اثر هیدراتاسیون سورفاکتانت های غیر یونی مرکب یا بدون اختلاط کلسترول و دیگر چربی ها تشکیل می گردند. سیستم وزیکولی آنها می‌تواند به عنوان حامل داروهای آبدوست (لیپوفیل) و آبگریز (هیدروفوب) استفاده شود. همچنین غیر یونی بودن آن باعث سمیت کمتر و محدود شدن واکنش آن با سلول می گردد که این امر به نوبه خود منجر به افزایش شاخص درمانی داروی کپسوله شده می گردد (١١). طراحی و ساخت آسان، هزینه اقتصادی پایین‌تر، سمیت کم‌تر، بازده درونگیری بالاتر، فراهمی زیستی بیشتر، انعطاف پذیری بالا در برابر تغییرات، امکان تغییر بار سطحی آن بصورت آسانتر و غیره از جمله مزایای نانوذرات نیوزومی نسبت به لیپوزوم‌ها هستند (١٢). هدف از این مطالعه، تهیه و ارزیابی فیزیوشیمیایی فرمولاسیون‌های مختلفی از سامانه‌ی نیوزومی حاوی سیلیبینین به منظور دستیابی به فرمولاسیونی هدفمند، جهت مبارزه بهتر با سلولهای سرطان پستان است.

روش کار

مواد شیمیایی: داروی سیلیبینین متعلق به شرکت Sigma آمریکا، کلسترول، پلی سوربات ٦٠ (Tween60) و پلی سوربات ٢٠ (Tween20) متعلق به شرکت Merck آلمان تهیه و خریداری شد.

رسم نمودار استاندارد سیلیبینین در ایزوپروپیل و بافر Phosphate buffered saline(PBS): به منظور رسم نمودار استاندارد سیلیبینین، غلظت‌های مختلفی از استوک سیلیبینین در ایزوپروپیل و PBS به روش سری استاندارد ساخته شد. سپس

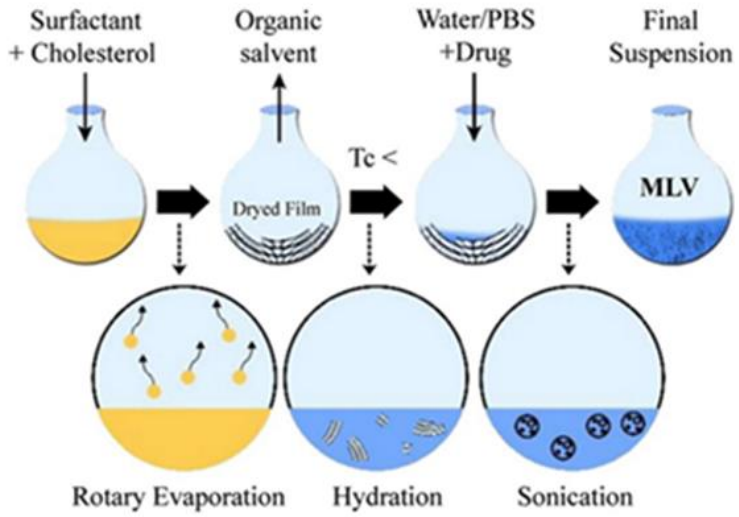
[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2024-03-28]

جذب نوری آنها توسط دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ماکزیمم سیلیبینین (۲٤۰ nm)، با تکرارهای ۳ تایی گرفته شده و سپس نمودار کالیبراسیون رسم و معادله خط آن محاسبه گردید (۱۳).

تهیه‌ی نیوزومهای حاوی سیلیبینین: به منظور تهیه‌ی نانونیوزومهای حاوی سیلیبینین از روش هیدراتاسیون لایه نازک استفاده شد که خلاصه آن بدین شرح است: ابتدا توین ٦۰ و توین ۲۰ و کلسترول را به ترتیب با نسبتهای مولی به همراه سیلیبینین (جدول ۱)، در حلال کلروفرم و در دمای ٤۲ ^{o}C بر روی روتاری (هایدولف، آلمان) حل کرده و تحت شرایط خلأ، فیلم نازک خشک تهیه گردید. سپس عمل هیدراته کردن با افزودن مقدار مشخصی آب مقطر استریل، طی مدت ٦۰ دقیقه و در دمای ٥۲ ^{o}C انجام گردید. سپس نانوذرات تهیه شده، با استفاده از سونیکیت پروبی با توان ٪ ٦۰ (Amplitude) به مدت ۱۰ دقیقه (۱۰ ثانیه روشن و ۱٥ ثانیه خاموش) کاهش اندازه داده شد (۱٤). (شکل شماره ۱)

جدول ۱. نسبتهای مولی مورد استفاده در ساخت فرمولاسیونهای نیوزومی

Formula Code	Tween-60 %	Cholesterol %	Tween-20	Drug / Lipid
A-1	۹۰	۱۰	µl۱۰	۳۰
A-2	۸۰	۲۰	µl۱۰	۳۰
A-3	۷۰	۳۰	µl۱۰	۳۰
B-1	۹۰	۱۰	µl۱۰	۲۰
B-2	۸۰	۲۰	µl۱۰	۲۰
B-3	۷۰	۳۰	µl۱۰	۲۰
C-1	۹۰	۱۰	µl۱۰	۱۰
C-2	۸۰	۲۰	µl۱۰	۱۰
C-3	۷۰	۳۰	µl۱۰	۱۰



شکل ۱: تصویر مراحل ساخت نانو نیوزوم بروش هیدراتاسیون فیلم نازک (۱٥)

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2024-03-28]

محاسبه راندمان انکپسولاسیون: جهت محاسبه‌ی میزان انکپسولاسیون سیلیبینین ، ابتدا نانوحاملهای حاوی سیلیبینین را بعد از کاهش سایز وارد کیسه دیالیز نموده و به مدت یک ساعت درون بشری محتوی بافر (PBS) و در دمای ٤ ^{o}C قرار داده شد تا سیلیبینین انکپسوله نشده حذف گردد. سپس نیوزومهای دارای سیلیبینین با نسبتهای حجمی ۱:۱۰ و ۱:۲۰ با ایزوپروپیل مخلوط کرده تا دیواره لیپیدی اطراف سیلیبینین شکسته شود و دارو آزاد گردد. در مرحله بعد میزان جذب سیلیبینین انکپسوله شده با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری در طول موج ماکزیمم سیلیبینین (۲٤۰ nm) محاسبه شد. در پایان با استفاده از نمودار استاندارد سیلیبینین در ایزوپروپیل، و رابطه (۱)، درصد بارگزاری سیلیبینین در نیوزومهای دارای سیلیبینین محاسبه گردید (۱٤، ۱۳).

رابطه ۱:

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

بررسی سنتیک رهایش دارو از سامانه‌ی نیوزومی حاوی سیلیبینین: به منظور شبیه سازی رهایش دارو از حامل در محیط درون تنی، از PBS و دمای ٤۲°C استفاده شد، تا بتوان شرایط مشابه درون تنی را برقرار ساخت. در مرحله‌ی نخست ۱mL از محلول نیوزومی حاوی سیلیبینین درون کیسه دیالیز قرار گرفت. در مرحله‌ی دوم کیسه دیالیز درون یک محیط ایزوله (فالکون استریل و بسته) با تنظیمات یاد شده قرار داده شد و استیرر گردید. در مرحله‌ی سوم از از محیط اطراف کیسه دیالیز در زمان‌های مشخص صورت نمونه‌برداری شد. در پایان نیز با بهره‌گیری از معادله کالیبراسیون سیلیبینین در بافر PBS نسبت به محاسبه غلظت‌های آزاد شده دارو در دمای ٤۲^{0}C و با pH =٥/٤ در زمان‌های مختلف و رسم نمودار آن اقدام گردید (۱٤).

تعیین اندازه نانو ذرات و پتانسیل زتا: پتانسیل زتای (Zeta-Potential) فرمولاسیون نیوزومی و سایز آن، با استفاده از دستگاه زتا سایزر(ساخت شرکت مالورن، انگلستان) مدل Nano-ZetaSizer ES در دمای اتاق و زاویه ۹۰° اندازه‌گیری گردید.

آنالیز سامانه‌ی نیوزومی حاوی سیلیبینین، توسط دستگاه طیف سنجی مادون قرمز: هدف این مرحله بررسی برهمکنش-های شیمیایی میان سامانه نیوزومی و دارو است. برای این منظور حامل‌های نیوزومی با سانتریفیوژ از سوسپانسیون جدا شده و محلول اضافی تبخیر گردید. نمونه‌ها با پتاسیم برمید (KBr) مخلوط شده و در درون پلیت فشرده می‌شوند. طیف FT-IR به منظور بررسی گروه‌های عاملی نانو نیوزومی در محدوده طول موج cm^{-1} ٤۰۰۰–٤۰۰ برای نمونه‌های جامد، و طیف AT-IR cm^{-1} ٤۰۰۰–٦۰۰ برای نمونه‌های مایع، اسکن گردید. در پایان، نمودار FT-IR داوری سیلیبینین، سامانه نیوزومی فاقد دارو و سامانه نیوزومی حاوی دارو تهیه و با یکدیگر مقایسه گردیدند.

تصویربرداری از نانو نیوزومهای حاوی سیلیبینین

مقدار ۲۵ µl از نمونه حاوی داروی ساخته شده بر روی یک لام ریخته و محلول در مجاورت هوا خشک شد. نمونه‌ها چند ثانیه با طلا پوشش داده شده تا رسانا شوند. سپس مورفولوژی سطحی نانوحامل‌ها (زبری، شکل، صافی و توده‌ای شدن) با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) با قدرت ۱۰۰ وات بررسی و تصویر نانوذرات حاوی دارو با بزرگنمایی ٤۰KX تهیه گردید.

رده سلولی و محیط کشت: در این مطالعه از رده سلول‌های سینه (MCF-7) استفاده شد که از بانک سلولی انستیتو پاستور (تهران، ایران) تهیه گردیده بودند. سلولهای این رده‌ی سلولی در فلاسک‌های یک بار مصرف کشت سلول در محیط کشت DMEM (Thermofisher – GIBCO U.S.A) غنی شده با Glutamine، ۱۰٪ درصد FBS، در دمای ۳۷ °C با فشار ٥٪ از CO2 و ۹٥٪ بخارآب کشت داده شد.

تعیین سمیت سلولی و بقای سلول: سمیت سلولی با روش MTT برای فرمولاسیون مطالعه شده به کارگرفته شد. به منظور اندازه‌گیری سمیت، سلول‌های MCF-7 سرطان پستان به

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2024-03-28]

طور جداگانه با غلظت 10^4 در هرچاهک در پلیت ۹۶ تایی به مدت ۲۴ ساعت کشت داده شدند. سپس، غلظتهای ۱۰۰۰ و ۱۰۰ و ۵ میکروگرم بر میلی لیتر از نیوزوم بدون دارو تهیه و سلولها به مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت با آنها تیمار گردیدند تا میزان سمیت نیوزومهای فاقد دارو بررسی گردد. همچنین غلظت ۱۰۰ µg/ml از سلیبینین و ۱۰۰ µg/ml نانونیوزومهای حاوی سیلیبینین تهیه و سلول های موجود در پلیت ۹۶ خانه برای زمان های ۲۴، ۴۸ ساعت با غلظت های ذکر شده تیمار گردیدند. پس از گذشت زمان تیمارهای مورد نظر، ۲۰ میکرولیتر محلول MTT با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به هر چاک اضافه شد و به مدت ۴ ساعت انکوبه شدند. بعد از آن مایع رویی خارج شد و به‌منظور حل شدن کریستال‌های فورمازون ۱۵۰ میکرولیتر DMSO اضافه گردید. جذب در طول موج ۵۷۰ نانومتر با استفاده از توسط دستگاه الایزا ریدر ثبت و در نهایت با توجه به رابطه‌ی زیر درصد زنده‌مانی سلولها محاسبه شد.

رابطه (۲):

$$\frac{\text{میانگین جذب نوری در محیط کشت–میانگین جذب نوری در گروه آزمون}}{\text{میانگین جذب نوری در محیط کشت –میانگین جذب نوری در گروه کنترل}} \times ۱۰۰$$

نتایج

میزان بارگذاری سیلیبینین، انتخاب فرمول نهایی و بررسی الگوی رهایش دارو از فرمول نهایی: راندمان انکپسولاسیون برای هریک از فرمولاسیون‌ها با توجه به نمودار کالیبراسیون سیلیبینین در ایزوپروپیل(تصویر ۲–a) و همچنین حداکثر رهایش دارو از نانونیوزومهای حاوی سیلیبینین در شرایط شبه سلول سرطانی و با استناد به نمودار کالیبراسیون سیلیبینین در PBS(تصویر ۲–b) محاسبه گردید و نتایج حاصل در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲. حداکثر رهایش داروی سیلیبینین طی ۴۸ ساعت و درصد بارگذاری دارو در فرمولاسیونهای نیوزومی مختلف

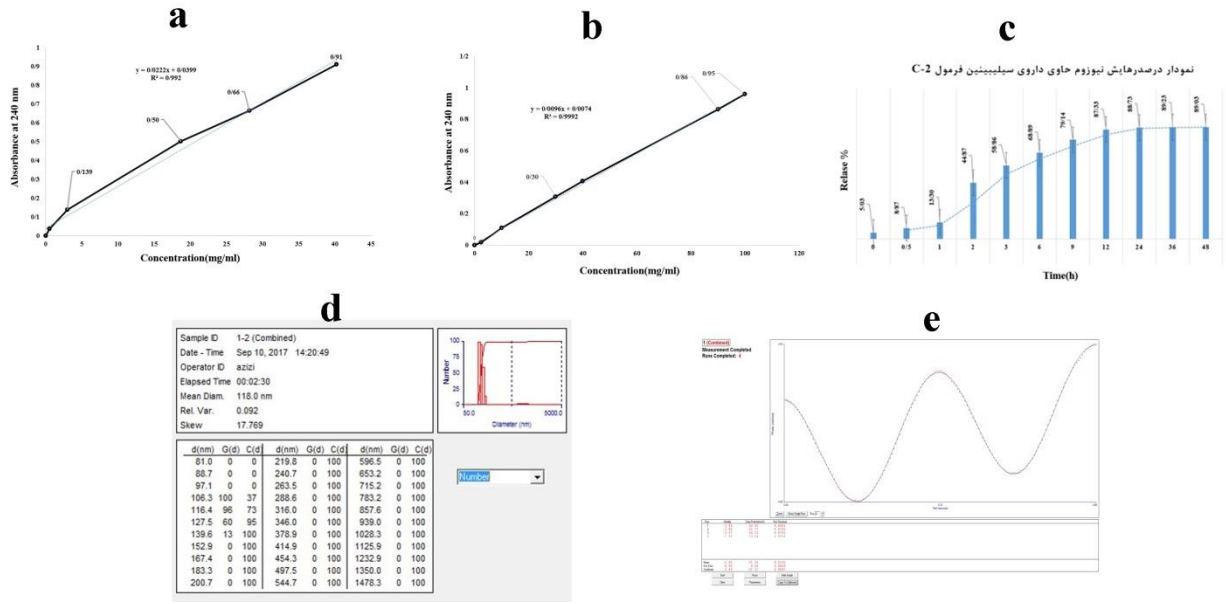
نام فرمولاسیون	درصد بارگذاری دارو	حداکثر رهایش ۴۸ ساعته
A-1	۵۳/۰۳±۲	**۵۸/۷۲**
A-2	۸۶/۰۴ ± ۰/۰۱	**۳۴/۷۲**
A-3	۹۳/۷۲	**۶۷/۶۹**
B-1	۲۲/۰۱±۱	**۵۱/۷**
B-2	۸۳/۷۱ ± ۰/۰۹	**۶۷/۱۵**
B-3	۸۲/۸۸ ± ۲	**۷۷/۳۵**
C-1	۶۶/۰۱ ± ۱	**۷۵/۷۲**
C-2	۹۲/۸۷ ± ۵	**۸۹/۰۳**
C-3	۶۷/۵۹ ± ۱/۴	**۵۸/۴۲**

بنابراین با توجه به درصد بارگذاری دارو در نانونیوزومها و همچنین میزان رهایش دارو از نانونیوزومها طی ۴۸ ساعت، فرمولاسیون C-2 به دلیل برخورداری از درصد بارگذاری بالاتر(۵ ± ۹۲/۸۷ درصد) و نیز حداکثر رهایش دارو طی ۴۸ ساعت به میزان ۸۹/۰۳ درصد، بعنوان فرمولاسیون منتخب برگزیده شده تا سایر بررسیهای فیزیکوشیمیایی بر روی آن انجام گیرد. همچنین با استناد به نمودار کالیبراسیون سیلیبینین (تصویر ۲–b) نمودار رهایش دارویی سیلیبینین از نانونیوزومهای حاصل از فرمولاسیون C-2 رسم گردید (تصویر ۲–c).

بررسی الگوی رهایش دارو از نیوزومهای حاصل از فرمولاسیون C-2 نشان می‌دهد که، در ۱۲ ساعت اولیه به دلیل اختلاف غلظت زیاد دارو میان نانونیوزوم و محیط (بافر)، رهایش دارو با سرعت زیادی انجام میگیرد و در ادامه با کاهش این غلظت شیب رهایش دارو کاهش می‌یابد.

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2024-03-28]

اندازه و پتانسیل زتا فرمولاسیون منتخب(C-2): با استناد به نتایج حاصل از آنالیز نانونیوزوم حاوی دارو توسط دستگاه DLS، نانونیوزوم حاصل از فرمولاسیون C-2 دارای اندازه nm ۱۱۸(تصویر ۲-d) و حاوی بار سطحی(پتانسیل زتا) ۰/۹mV ± ۳۱/۳۳- می‌باشد (تصویر ۲-e).



تصویر ۲. (a) نمودار استاندارد سیلیبینین در ایزوپروپیل، (b) نمودار استاندارد سیلیبینین در PBS، (c) نمودار رهایش داروی سیلیبینین در شرایط شبه سلول سرطانی (C ۴۲°) از فرمولاسیون C-2، (d) اندازه ذرات سامانه نیوزومی حاوی سیلیبینین، (e) پتانسیل زتا سامانه نیوزومی حاوی سیلیبینین

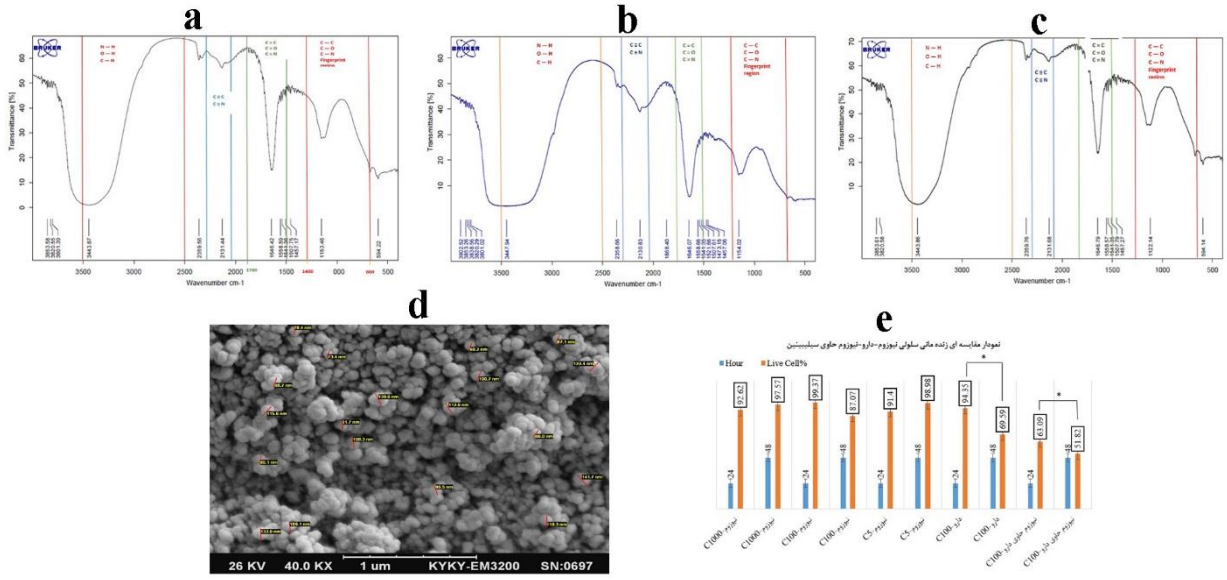
نتایج بررسی طیف سنجی مادون قرمز (FT-IR) : در طیف FT-IR داروی سیلیبینین پیکهای شاخصی همچون ۱۶۴۶ cm^{-1}، ۳۴۴۷cm^{-1} ، ۲۳۵۰ cm^{-1} و ۱۱۵۴ cm^{-1} است که به نظر می‌رسد به ترتیب متعلق به گروهای کربونیل، هیدروکسیل، کربن دی اکسید و C-O های اتری می‌باشد (تصویر ۳-a). همچنین بررسی طیف FT-IR نیوزوم فاقد داروی سیلیبینین نشان که پیک ۳۴۴۳ cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی گروه OH و پیک ۱۱۵۳cm^{-1} مربوط به یک سری حلقه های پنج تایی می‌باشد که در ساختار شیمیایی C-O های اتری قابل مشاهده است (تصویر ۳-b). با مقایسه طیف FT-IR نانونیوزوم فاقد دارو و طیف FT-IR نانونیوزوم حاوی دارو(تصویر ۳-c) شباهت زیادی دیده میشود به گونه‌ای که اکثر پیک‌های اصلی سامانه فاقد دارو با اندکی جا به جایی (شیفت) در سامانه حاوی دارو قابل مشاهده است که نشان دهنده این واقعیت است که دارو ضمن انکپسوله شدن مناسب در نانونیوزم، با نانوسامانه برهمکنش شیمیایی نداشته است و پیک جدیدی مبنی بر برهمکنش دارو و نانوسامانه در طیف نانوسامانه حاوی دارو مشاهده نمی‌شود.

بررسی تصویر میکروسکوپ الکترونی از نیوزومهای حاوی دارو در فرمولاسیون C-2: تصویر حاصل از میکروسکوپ الکترونی روبشی(SEM) نشان میدهد که نانونیوزومهای حاوی دارو از شکل کروی و همگنی برخوردار هستند. همچنین این تصویر نشان می‌دهد که چسبیدگی میان ذرات مشاهده نمی‌شود (تصویر ۳-d).

بررسی سمیت سلولی نانوسامانه بهینه دارای سیلیبینین: بررسی نتایج حاصل از تست سمیت بر رده‌ی MCF-7 نشان میدهد که، با توجه به بقای بیش از ۸۵ درصد سلولها در اثر تیمار با نانیوزوم فاقد دارو در تمامی غلظت ها(۱۰۰۰، ۱۰۰ و ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر) در زمان ۲۴ و ۴۸ ساعت، این نانو سامانه فاقد دارو از سمیت پایین برخوردار می‌باشد. همچنین مقایسه سمیت داروی آزاد سیلیبینین و داروی سیلیبینین نیوزومه شده بر رده‌ی سلولی MCF-7، نشان می‌دهد که در

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2024-03-28]

غلظتهـای مشـابه(۱۰۰ میکروگـرم بـر میلـی‌لیتـر) از دارو و نانونیوزوم حـاوی دارو، سـمیت سـیلیبینین انکپسـوله شـده در مقایسه با داروی آزاد، در زمانهای ۲۴ و ۴۸ ساعت بیشتر است ($P<0.05$). از طرف دیگر مقایسـه میـزان سـمیت داروی آزاد و داروی انکپسـوله شـده نشـان مـی‌دهـد کـه سـمیت دارو آزاد و سـمیت نـانونیوزوم حـاوی دارو وابسـته بـه زمـان بـوده و بـا افزایش زمان تیمار از ۲۴ ساعت به ۴۸ ساعت، سـمیت بیشـتری را ایجاد نموده است (تصویر ۳-e).



تصویر ۳. (a) طیف FT-IR دارو سیلیبینین، (b) طیف FT-IR نانونیوزوم فاقد داروی سیلیبینین (c)، طیـف FT-IR نـانونیوزوم حـاوی دارو سیلیبینین، (d) تصویر SEM از نانونیوزومهای حاوی دارو، (e) نمودار میـزان سـمیت سـیلیبینین انکپسـوله شـده و سـیلیبینین آزاد بـر رده MCF-7 (علامت * نشان دهنده‌ی تفاوتهای معنی‌دار می‌باشد ($P<0.05$))

نتیجه‌گیری

در پـژوهش حاضـر، فرمولاسـیونی از نانونیوزومهـای حـاوی داروی سیلیبینین پیشـنهاد شـد کـه ضـمن برخـورداری از بـار سـطحی منفـی، انکپسولاسـیون ۹۵/۵۸ ٪ و انـدازه‌ی ۱۱۸ nm دارای رهایش آهسته در شرایط شبه سلول سـرطانی اسـت بـه گونه‌ای که حداکثر رهایش دارو برای این نانوسـامانه‌ی لیپیـدی در مدت زمان ۴۸ ساعت در شـرایط سـلول سـرطانی ۸۹/۰۳ ٪ می‌باشد. همچنین بررسی سمیت سـلولی ایـن نانوحامـل حـاوی دارو نشـان مـی‌دهـد کـه در غلظتهـای یکسـان، میـزان سـمیت سیلیبینین نیوزومه در مقایسه با سیلیبینین آزاد بـر روی رده‌ی سلولی MCF-7 سرطان پستان بیشتر است.

تاکنون پژوهش های متعددی بـر روی نانوحامـل هـای لیپیـدی صـورت پذیرفتـه اسـت، ملـک‌پـور و همکـاران (۲۰۱۰)، سـمیت داروی دوکسوروبیسـین لیپوزومـه و آزاد را بـر رده‌ی سـلولی MDA-MB-231 پستان ارزیابی نمودند کـه نتـایج آن حـاکی از سمیت بیشتر داروی لیپوزومه نسبت به شـکل آزاد اسـت (۱۶). علوی و همکاران (۲۰۱۳) نیـز، اثـر گـذارای هیدروکسـی اوره‌ی لیپوزومه را بر رده‌ی سلولی سرطان سـینه ارزیـابی نمودنـد و نشان دادند که سـمیت داروی لیپوزومـه نسـبت بـه داروی آزاد بیشـتر اسـت (۱۷). عـلاوه بـر ایـن علـوی و همکـاران (۲۰۱۴)، نانولیپوزومهای پگیلـه‌ی محتـوی هیدروکسـی اوره بـه منظـور اثرگذاری بر رده‌ی سلولی MCF-7 تهیه کرده و گزارش نمودنـد کـه اثرگـذاری داروی لیپوزومـه نسـبت بـه داروی آزاد بـر رده سلولی MCF-7 به مراتب بیشتر است (۱۸). پژوهشهای ملک‌پور و همکاران (۱۶) و علوی و همکاران (۱۷) همانند پژوهش حاضر نشان میدهد که استفاده از نانوحاملهای لیپیـدی بـرای رسـانش داروهای ضد سرطان، باعث افزایش اثـرات ضـد سـرطانی ایـن داروها می شود.

اوچی اردبیلی و همکـاران (۲۰۱۵) نـانوذرات لیپـوزومی حـاوی سیلیبینین با اندازه ذرات ۴۶/۳ نانومتر، پتانسیل زتای ۲۳/۲۵- و

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2024-03-28]

میزان بارگذاری دارو ۲٤/۳۷ ٪ را تهیه نمودند. در این پژوهش ضمن تایید آهسته رهش بودن نانولیپوزومهای حاوی سیلیبینین، گزارش شده است که حداکثر رهایش دارو از این نانو سامانه طی ۷۵ ساعت ۲٤/۸۷ ٪ می باشد (۱۹). استفاده از نانو ذره نیوزومی و درصد بارگذاری بالاتر دارو در پژوهش حاضر از جمله مزیای پژوهش حاضر نسبت به پژوهش اوچی اردبیلی و همکاران است.

Shah و همکاران (۲۰۱٦)، فرمولاسیونهای مختلفی از نانونیوزومهای حاوی داروی ناپروکسن را تهیه و گزارش نمودند که اندازه، حداکثر بارگذاری دارو و رهایش دارو طی ۱۲ ساعت در این نانوسامانه با توجه به فرمولاسیونهای مختلف به ترتیب بین ۳۸۱ تا ٤۱٤ نانومتر، ٦۰/۳٦ تا ۷۱/۹۸ ٪ و ٦۵/۹۱ تا ۷۵/۲٤ ٪ متغیر بوده است (۲۰). بررسی الگوی رهایش طی ٤۸ ساعت، اندازه ذرات کوچکتر و میزان بارگذاری بیشتر دارو، از جمله مزایای پژوهش حاضر نسبت به پژوهش Shah و همکاران است.

Ying و همکاران (۲۰۱٦)، نانو نیوزومهای حاوی کورکومین با درصد بارگذاری ۹۲/۳ ٪ تهیه نمودند و سمیت آن را بر رده سلولی سرطان تخمدان ارزیابی نمودند. این پژوهش نشان میدهد که کورکومین نیوزومه در مقایسه با کورکومین آزاد از سمیت بالاتری برخوردار است (۲۱). پژوهش Ying و همکاران همانند پژوهش حاضر نشان میدهد که استفاده از نیوزوم جهت رسانش داروهای ضد سرطان باعث افزایش سمیت دارو نسبت به شکل آزاد دارو(نیوزومه نشده) بر سلولهای سرطانی می‌شود.

Naderinezhad و همکاران در سال ۲۰۱۷ نانولیپونیوزومهای حاوی دوکسوروبیسین تهیه و سمیت آن را بر ردههای سلولی KG-1 مغز استخوان، Saos-2 استئوسارکوما و MG-63 استیوبلاست، سنجیده و گزارش نمودند که دوکسوروبیسین محبوس شده باعث کاهش بیشتر بقای سلولهای سرطانی نسبت به شکل آزاد این دارو می‌شود (۲۲). Kanaani و همکاران (۲۰۱۷)، نیوزومهای حاوی کورکومین را با درصد انکپسولاسیون ۹۲/۳ ٪ و رهایش ۸۰ ٪ به روش Solvent evaporation تهیه و گزارش نمودند که میزان سمیت آن بر رده‌ی سلولی A2780 تخمدان نسبت به داروی آزاد کورکومین بیشتر است (۲۳). همچنین شیرزاد و همکاران در سال ۲۰۱۷، اثر نانولیپوزومهای پگیله‌ی حاوی سیس پلاتین را برروی رده‌ی سلولی A2780CP تخمدان ارزیابی نمودند که گزارش نمودند که انکپسولاسیون دارو باعث افزایش کارایی آن بر سلولهای تخمدان می شود (۲٤). نتایج پژوهش های Kanaani و شیرزاد همانند پژوهش حاضر تاییدی بر افزایش سمیت داروهای ضد سرطان نیوزومه شده نسبت به داروهای آزاد(نیوزومه نشده) بر سلولهای سرطانی است.

نادری‌نژاد و همکاران (۲۰۱۷)، نانو نیوزومهای محتوی کورکومین به منظور اثر گذاری بر سرطان استخوان تهیه که دارای اندازه ذرات ۲٤۲ نانومتر، پتانسیل زتا ۳۸- میلی ولت و درصد بارگذاری ۹۵/۲ ٪بودند. همچنین این پژوهش نشان داد که میزان سمیت داروی کورکومین نیوزومه نسبت به حالت آزاد بر رده سلولی MG-63 بیشتر است (۲۵).

حقیرالسادات و همکاران (۲۰۱۷)، فرمولاسیون جدیدی برای تهیه نانولیپوزومهای حاوی دوکسوروبیسین پیشنهاد نمودند که سایز متوسط وزیکول ها، بازده درون گیری، شاخص پراکندگی، پتانسیل زتای فرمول پیشنهاد شده به ترتیب nm ۹۳/٦۱، ٪ ۸۲/۸ ، ۰/۱٤ و ۲۳- میلی ولت بودند (۲٦). Castoldi و همکاران (۲۰۱۷)، لیپوزومهای حاوی کلسیفیدول تهیه نمودند که دارای راندمان انکپسولاسیون ۲۳ درصد، شاخص پراکندگی ۰/۱، پتانسیل زتا ۸- میلی ولت و اندازه ذرات زیر ۲۰۰ نانومتر بوده است. همچنین این پژوهش نشان میدهد که کلسیفیدول انکپسوله شده باعث کاهش بقای عفونت باکتریایی در برونشیای انسانی می شود(۲۷).

حقیرالسادات و همکاران (۲۰۱۸)، اثر گذاری نانولیپوزومهای دارای دوکسوروبیسین با شارژهای سطحی متفاوت را بر روی رده‌ی سلولی سرطان استخوان بررسی نمودند که نتایج این پژوهش نشان می دهد که میزان سمیت داروی دوکسوروبیسین

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2024-03-28]

در حالت لیپوزومه نسبت به حالت آزاد بیشتر است. علاوه بر این این پژوهش گزارش می دهد که سمیت دارو در نانولیپوزومهای کاتیونی نسبت به آنیونی بیشتر است (۲۸). اگرچه پژوهش حقیرالسادات و همکاران از منظر نوع نانو ذره مورد استفاده و نوع داروی محبوس شده با پژوهش حاضر متفاوت است، ولی همانند پژوهش حاضر نشان میدهد که نانو ذرات لیپیدی حاملهای مناسبی جهت رسانش داروهای ضد سرطانی به رده‌های سلولهای سرطانی هستند.

مجدی زاده و همکاران (۲۰۱۸)، نانولیپوزوم‌های حاوی اسانس نعناع فلفلی تهیه نمودند که وزیکول‌های لیپوزومی حاوی اسانس با اندازه ۱۳/۳۹ ± ۲۴۷ نانومتر، ۲/۷ ± ۶۱/۳۸ ٪ میزان راندمان انکپسولاسیون، پتانسیل زتا ۰/۷۴ ± ۳۴/۵۴- میلی‌ولت و شاخص پراکندگی ۰/۰۱ ± ۰/۳۲ می‌باشد (۱۳). اندازه ذرات کوچکتر، درصد بارگذاری بیشتر و استفاده از نانوحامل نیوزومی، از جمله مزیتهای پژوهش حاضر نسبت به پژوهش مجدی زاده و همکاران میباشد که به نظر میرسد تفاوت در نوع ماده بارگذاری در پژوهش مجدی زاده نسبت به پژوهش حاضر، دلیل اصلی تفاوت زیاد درصد انکپسولاسیون و اندازه ذرات باشد.

ساسانی و همکاران (۲۰۱۸)، هیبریدهای لیپونیوزومی حاوی کورکومین تهیه نمودند که به ترتیب دارای اندازه، پتانسیل زتای و راندمان احتباس، ۱۴۷/۵ نانومتر، ۸/۹- میلی ولت و ۱/۸۵ ± ۹۸/۱۲ درصد می باشد (۲۹). نتایج بدست آمده از پژوهش ساسانی و همکاران به دلیل تشابه در روش ساخت و استفاده از نانوحاملهای مشابه به نتایج پژوهش حاضر بسیار نزدیک بوده است. هرچند مثبت‌تر بودن بار سطحی وزیکولهای پژوهش ساسانی و همکاران، از مزیت‌های آن بر پژوهش حاضر می‌باشد. Tang و همکاران (۲۰۱۸)، لیپوزومهایی دارای گامبوجیک اسید تهیه نموده اند که ضمن برخورداری از فعالیت ضد توموری بالا نسبیت به گامبوجیک اسید انکپسوله نشده، دارای راندمان انکپسولاسیون ۹۵ درصد و اندازه ذرات ۷۵ نانومتر بوده است (۳۰).

بهرامی بنان (۲۰۱۸)، ضمن ساخت سامانه‌های نیوزومی حاوی داروی دوکسوروبیسین ارزیابی میزان سمیت آن را بر رده KG-1 مغز استخوان گزارش نمودند که وزیکولهای نیورومی حاصل به ترتیب دارای اندازه، پتانسیل زتای و راندمان انکپسولاسیون، ۲/۶۵±۱۶۰/۳۷ نانومتر، ۵۸/۱۱- میلی ولت ۹۴/۱۸٪ می‌باشد و میزان سمیت داروی انکپسوله نسبت به داروی آزاد بر رده KG-1 بیشتر بوده است (۳۱). نتایج پژوهش بهرامی بنان به دلیل تشابه در روش ساخت و نوع نانو ذره به نتایج پژوهش حاضر بسیار نزدیک بوده و همانند پژوهش حاضر موید این نکته است که انکپسوله کردن داروهای ضد سرطان باعث افزایش سمیت آنها بر رده‌های مختلف سلولهای سرطانی می‌شود.

نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر فرمولاسیونهای مختلفی از نانوحاملهای لیپیدی حاوی سیلیبینین طراحی و ساخته شد که سرانجام منتهی به فرمولی نهایی(C-2) با درصد بارگذاری بالا از این نانوسامانه‌ی حاوی سیلیبینین شد که با برخورداری ویژگیهای فیزیکوشیمیایی مناسب، رهایش کنترل شده‌ای در شرایط سلول سرطانی دارد و باعث افزایش سمیت سیلیبینین در حالت انکپسوله شده در مقایسه با حالت آزاد گردیده است. بنابراین با توجه به شواهد فوق، نانو سامانه های نیوزومی حاضر را میتوان احتمالا به عنوان حاملی مناسب جهت رسانش داروی سیلیبینین به سلولهای سرطانی از جمله سرطان پستان پیشنهاد نمود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد می‌باشد. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از تمامی کسانی که در اجرای پژوهش حاضر همکاری نمودند، تقدیر و تشکر نمایند.

تضاد منافع

در این پژوهش هیچ گونه تعارض منافعی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2024-03-28]

References

1. Anand P, Kunnumakkara AB Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, & Aggarwal BB. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. pharm res.. 2008; 25(9): 2097–116.

2. Clark WH. Tumour progression and the nature of cancer. Br J Cancer.. 1991; 64(4): 631–44. 3.

3. Dellaire G, Berman N J and Arceci J R. Cancer Genomics: From Bench to Personalized Medicine. Academic Press. 2014; 194-211.

4. Salehi Z, Mohammaddoust S, Saedi H. The Genetic Association of SEP15 G1125A Polymorphism with breast. jour guilan uni med sci. 2017;26(101):1–7.

5. Nelson NJ. Migrant studies aid the search for factors linked to breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 2006;98(7):436-8.

6. Das M, Mohanty C, Sahoo SK. Ligand-based targeted therapy for cancer tissue. Expert Opin Drug Deliv.6(3):285–304.

7. Poste G, Kirsh R. Site–Specific (Targeted) drug delivery in cancer therapy. natuer biotechnology. 1983; 1:869-78

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

9. Pashaei-Asl F, Pashaiasl M. Anti-Cancer Effect of Silibinin on Epithelial Ovarian Cancer Cell Line and P21 Gene Expression. J Ardabil Univ Med Sci. 2016; 16 (3) :300-308

10. Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A. Silibinin induces apoptosis and inhibits proliferation of estrogen receptor (ER)-negative breast carcinoma cells through suppression of nuclear factor kappa B activation. Archives of Iranian medicine. 2014 May 1;17(5):366.Pawar SD, Pawar RG, Kodag PP, Waghmare AS, Niosome: An Unique Drug Delivery System, International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences,3, 2012, 409-412.

11. Pawar SD, Pawar RG, Kodag PP, Waghmare AS. Niosome: an unique drug delivery system. International journal of biology, pharmacy and allied sciences. 2012; 3: 409-412.

12. Mujoriya RZ, Dhamande K, Bodla RB. Niosomal drug delivery system—a review. Int J Appl Pharm. 2011 May 28;3(3):7-10.

13. Majdizadeh M, Rezaei Zarchi S, Movahedpour AA, Shahi Malmir H, Sasani E, Haghiralsadat BF. A new strategy in improving therapeutic indexes of medicinal herbs: preparation and characterization of nano-liposomes containing Mentha piperita essential oil. J Shaeed Sdoughi Univ Med Sci Yazd. 2018;25(10):853–64. [Persian]

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

15. Moghassemi S, Hadjizadeh A. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: an illustrated review. Journal of controlled release. 2014 Jul 10;185:22-36.

16. Malekpour B, Jalalinadoushan mohammad reza, Mansoori S, Hajihoseini R, Mirzaei M, Jamali D. Comparison of the Killing Effect of Free, Negative and Neutral Charged Liposomal Doxorubicin on Breast Cancer Cell Line. Daneshvar Medicine. 2010;17(85): 63–70. [Persian]

17. Alavi seyyed ebrahim, Koohi-moftakhar-esfahani M, Akbarzadeh A. Evaluating the effect of nanoliposomal hydroxyurea urea on the breast cancer cell line. New Cellular & Molecular Biotechnology Journal. 2013; 3(11): 63–7. [Persian]

18. Alavi seyyed ebrahim, Koohi-moftakhar-esfahani M, Akbarzadeh A. Cytotoxic activity of pegylated nanoliposomal hydroxyurea in MCF-7 cell line. New Cellular & Molecular Biotechnology Journal. 2014; 4(13): 33–6. [Persian]

19. Ochi Ardebili M, Amoabediny G, Rezayat S, Akbarzadeh A, Ebrahimi B. Design and Preparation of Encapsulated Nano-Liposome Controlled Release including Silibinin Anti-Cancer Herbal Drug (Nano Phytosome). JSSU. 2015; 23 (3) :2000-2012. [Persian]

20. Shah N, Gupta MK, Jain NK & Jain N. Charcterization, optimization and niosome containing Naproxen. Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research 2016; 5(1): 1-6.

21. Xu YQ, Chen WR, Tsosie JK, Xie X, Li P, Wan JB, He CW, Chen MW. Niosome encapsulation of curcumin. Journal of Nanomaterials. 2016 Mar 1;2016:15.

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2024-03-28]

22. Naderinezhad S, Amouabedini G, Haghiralsadat F. Co-delivery of hydrophilic and hydrophobic anticancer drugs using biocompatible pH-sensitive lipid-based nano-carriers for multidrug-resistant cancers. RSC Adv. 2017;7(1):30008–19

23. Kanaani L, Mazloumi Tabrizi M & Akbarzadeh Khiyavi A. Improvement the efficacy of cisplatin by Niosome Nanoparticles against human Breast cancer cell line BT-20: An in vitro study. Asian Pacific Journal of Cancer Biology 2017; 2(2): 25-6.

24. Shirzad M, Jamehbozorgi S, Aghabozorg H, Akbarzadeh A. Drug Delivery of Pegylated Nanoliposomal Cisplatin in Ovarian Cancer Cell Line A2780CP: in vitro Study. New Cellular & Molecular Biotechnology Journal. 2017; 7(25): 77–84. [Persian]

25. Naderinezhad S, Haghiralsadat BF, Amouabedini G, Naderinezhad A, Esmaeili Z, Akbarzadeh A. Synthesis of biodegradable and self-assembled anionic nano –carrier: Novel approach for improvement of Curcumin- delivery to bone tumors cells & Mathematical modeling of drug-release kinetic. New Cell Mol Biotechnol J. 2017;7(27):77–84. [Persian]

26. Haghiralsadat F, Amoabediny G, Sheikhha MH, Zandieh-doulabi B, Naderinezhad S, Helder MN, et al. New liposomal doxorubicin nanoformulation for osteosarcoma : Drug release kinetic study based on thermo and pH sensitivity. Chem Biol Drug Des. 2017;90(3):368–79.

27. Castoldi A, Herr C, Niederstraßer J, Labouta HI, Melero A, Gordon S, Schneider-Daum N, Bals R, Lehr CM. Calcifediol-loaded liposomes for local treatment of pulmonary bacterial infections. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2017 Sep 1;118:62-7.

28. Haghiralsadat BF, Nadernezhad S, Amoabediny G, Montazeri F, Zandieh-doulabi B. effects of surface charge on cytotoxicity of liposomal Doxorubicin on bone cancer cell line. Daneshvar Med. 2018;25(133):19–26. [Persian]

29. Sasani E, Shahi Malmir H, Daneshmand F, Majdizadeh M, Haghiralsadat B F. A new study on synthesize and optimization of PEGylated LipoNiosomal nanocarriers containing curcumin for use in cancer chemotherapy . JSSU. 2018; 26 (6): 528-541. [Persian]

30. Tang WL, Tang WH, Szeitz A, Kulkarni J, Cullis P, Li SD. Systemic study of solvent-assisted active loading of gambogic acid into liposomes and its formulation optimization for improved delivery. Biomaterials. 2018 Jun 1;166:13-26.

31. Bahrami-Banan F, Shekhha M H, Ghasemi N, Majdizadeh M, Haghiralsadat B F. Preparation and Study of Nano-Niosomes Containing Doxorubicin and Evaluation of its Toxicity on Acute Myeloblastic Leukemia Cell Line KG-1. payavard. 2018; 12 (4). [Persian]

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2024-03-28]

Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences
2018, Volume 6, No.4:1-12.

Review article

Investigating the effect of lipid nanoparticles containing silibinin anti-cancer drug on the growth of breast cancer MCF-7 cell line

Arsalan Karimi-Moghddam[1], Narges Nikoonahad Lotfabadi[1*], Bibi Fatemeh Haghiralsadat[2], Mohammad Majdizadeh[3]

1. Department of Biology, Sciences Faculty, Science and Arts University, Yazd, Iran

2. Department of Advanced Medical Sciences and Technologies, School of Paramedicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

3. Department of Nano-Biotechnology, Nano-Biotech Foresight Company, Science & Technology Park of Yazd, Yazd, Iran

***Corresponding author*: nikounahad_1976@yahoo.com**

Keywords:
Niosome,
Silibinin,
Drug Carriers,
Anti-neoplastic Agents,
MCF-7 cells

©2018 Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. All rights reserved.

Abstract

Background & Aim: Silibinin is a blend of flavonoids, which is extracted from *Marianum Silybum*, and its anti-cancer effects on breast cells have been studied. The aim of this study was to provide physiochemical evaluation of various formulations of the niosomal system containing silibinin, in order to achieve targeted formulation to better fight breast cancer cells.

***Methods*:** Nano-carriers were synthesized using different molar ratios of structural elements such as Cholesterol, Polysorbates 20 and 60 and of the 9 synthetic formulations; the best formulation was selected based on the encapsulation efficiency. Then, the pattern of drug release in conditions similar to cancerous cells, the size of nano-carrier and surface charge were investigated. Furthermore, the interaction of drugs and nano-carries was studied by investigating IR spectra and particle morphology using scanning electron microscopy. At the end, using the MTT method, niosomal silibinin toxicity was measured on the MCF-7 cell line.

***Results*:** The final formulation containing silibinin, had 118nm size, 92.87±5% encapsulation efficiency, -31.33±0.9 mV zeta potential. The maximum release rate of the drug for this nano–carrier in cancerous cells within 48 hours was 89.03%. The results of MTT show that the amount of toxicity of encapsulated silibinins is higher than the non-capsulated silibinbin on MCF-7 cell line.

***Conclusion*:** The results of this study showed that the niosomal system, having the proper physiochemical properties, increases the toxic effect of silibinin on MCF-7 cell line. Therefore, it can be a suitable carrier for drug delivery to cancer cells.

How to Cite this Article: Karimi-Moghddam A, Nikoonahad Lotfabadi N, Haghiralsadat BF, Majdizadeh M. Investigating the effect of lipid nanoparticles containing silibinin anti-cancer drug on the growth of breast cancer MCF-7 cell line. Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. 2018;6(4):1-12.

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2024-03-28]