

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

ارسان کریمی مقدم^۱, نیکونهاد لطف آبادی^{۱*}, بی بی فاطمه حقیرالسادات^۲, محمد مجیدی 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، تهییه 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 مورفوولوژی 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 $\pm ۹۲/۸۷\%$ ، پتانسیل زتا $۰/۹ \pm ۳۱/۳۳$ -۳۱/۳۳ میلی ولت می‌باشد. حداکثر رهایش دارو از نانوسامانه در شرایط سلول‌های سرطانی، طی ۴۸ ساعت $۸۹/۰^{\circ}$ 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

و سلول‌های عادی به فرایندهای دقیق کنترل چرخه سلولی پاسخ نمی‌دهند و در اثر تکثیر کنترل نشده‌ی این سلول‌ها، توده‌ای از اسلول‌ها بنام تومور ایجاد می‌شود (۱-۳). سرطان پستان از شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان و دارای بیشترین میزان مرگ و میر در سطح جهان می‌باشد. به گونه‌ای که از هر ۹ زن، یک نفر در طول عمر خود، این بیماری را تجربه

سرطان به مجموعه‌ای از بیماری‌ها اطلاق می‌شود که شاخص مشترک همه آن‌ها، از حذف محدودیت‌های تقسیم سلولی است که معمولاً می‌تواند 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

*آدرس نویسنده مسئول: یزد، دانشگاه علم و هنر یزد، گروه زیست شناسی

آدرس پست الکترونیک: nikounahad_1976@yahoo.com

پیشنهاد شده و اثر ضد سرطانی آن در درمان سرطان های اپیتیالی مانند پوست، پروستات و ریه مشخص شده است (۱۰). در میان تمامی این مزایا، استفاده از ترکیبات گیاهی با چالش های جدی از جمله، اثرگذاری نامطلوب بر ارگان های غیر هدف و اکسید شدن برخی از مواد موثره روبرو است، که فناوری نانو با ساخت و تهیه نانو حامل های دارویی از جمله لیپوزوم و نیوزوم توانسته است برخی از مشکلات یاد شده را کاهش داده و یا برطرف نماید. نیوزوم ها و زیکولهای سورفاکtant غیر یونی هستند که در اثر هیدراتاسیون سورفاکtant های غیر یونی مرکب یا بدون اختلاط کلسترول و دیگر چربی ها تشکیل می گردند. سیستم وزیکولی آنها می تواند به عنوان حامل داروهای آبدوست (لیپوفیل) و آبرگریز (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 (۱۱). طراحی و ساخت آسان، هزینه اقتصادی پایین تر، 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 لیپوزوم ها هستند (۱۲). هدف از این مطالعه، تهیه و ارزیابی فیزیوشیمیایی فرمولاسیون های مختلفی از سامانه هی 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 ۶۰ (Tween60) و پلی سوربات ۲۰ (Tween20) متعلق به شرکت Merck آلمان تهیه و خریداری شد.

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

می نماید (۴). سبب شناسی سرطان پستان چند عاملی بوده که مهم ترین آن، شامل سن، یائسگی دیررس، مصرف داروهای خوراکی ضد بارداری، هورمون درمانی، ژنتیک، سابقه بیماری های خوش خیم پستان، چاقی مفرط و وزن بالا می باشد (۵).

به منظور درمان سرطان ها، معمولاً از سه روش جراحی، رادیو درمانی و شیمی درمانی استفاده می شود که در این بین شیمی درمانی با وجود داشتن محدودیتها ای از قبیل، هدفمند نبودن داروهای شیمی درمانی، نیازمند بودن به دوز های بالای دارو برای مبارزه با سلولهای سرطانی، مقاومت دارویی و عوارض جانبی متعدد، هنوز هم بعنوان یکی از روش های درمانی موثر در مبارزه با سلولهای سرطانی بشمار می آید (۶)، (۷). عوارض قلبی، تاول زایی، ریزش مو (آلوبسی)، تاثیرات مخرب بر مغز استخوان و غیره از جمله عوارض ناخواسته ای حاصل از داروهای رایج شیمی درمانی است، که هرساله گریبان شمار زیادی از بیماران مبتلا به سرطان را می گیرد (۸)، بنابراین دست یابی به درمان سرطان یکی از دغدغه های عمده پژوهشگران در زمینه پژوهشی 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 از آن ها به مرحله کار آزمایی بالینی رسیده است (۹).

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 بیماری های 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 چرخه ای سلولی، مهار رگزایی، تهاجم و متابولیز را تحت تاثیر قرار دهد، بنابراین در درمان سرطان های مختلف مورد بررسی قرار گرفته و به عنوان یک داروی ضد سرطان

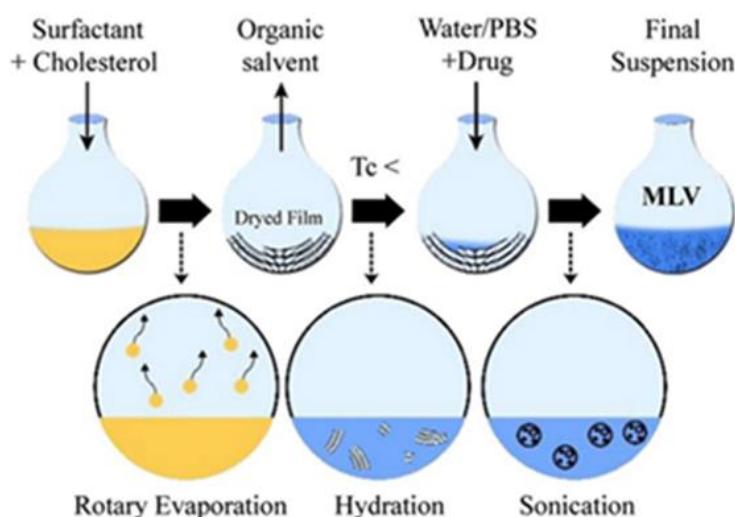
همراه سیلیبینین (جدول ۱)، در حلال کلروفرم و در دمای 42°C بر روی روتاری (هایدوف، آلمان) حل کرده و تحت شرایط خلا، فیلم نازک خشک تهیه گردید. سپس عمل هیدراته کردن با افزودن مقدار مشخصی آب مقطر استریل، طی مدت ۶۰ دقیقه و در دمای 52°C انجام گردید. سپس نانوذرات تهیه شده، با استفاده از سونیکیت پروبی با توان % ۶۰ (Amplitude) به مدت ۱۰ دقیقه (۱۰ ثانیه روشن و ۱۵ ثانیه خاموش) کاهش اندازه داده شد (۱۴). (شکل شماره ۱)

جذب نوری آنها توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر در طول موج ماکزیم سیلیبینین (nm ۲۴۰)، با تکرارهای ۳ تایی گرفته شده و سپس نمودار کالیبراسیون رسم و معادله خط آن محاسبه گردید (۱۲).

تهیه نیوزومهای حاوی سیلیبینین: به منظور تهیه نانو نیوزومهای حاوی سیلیبینین از روش هیدراتاسیون لایه نازک استفاده شد که خلاصه آن بدین شرح است: ابتدا تویین ۶۰ و تویین ۲۰ و کاسترول را به ترتیب با نسبتها مولی به

جدول ۱. نسبتها 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 (۱۵)

Nano-ZetaSizer ES در دمای اتاق و زاویه 90° اندازه‌گیری گردید.

آنالیز سامانه‌ی نیوزومی حاوی سیلیبینین، توسط دستگاه طیف سنجی مادون قرمز: هدف این مرحله بررسی برهمکنش‌های 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 پتابسیم برمید (KBr) مخلوط شده و در درون پلیت فشرده می‌شوند. طیف FT-IR به منظور بررسی گروه‌های عاملی نانو نیوزومی در محدوده طول موج $4000-400\text{ cm}^{-1}$ برای نمونه‌های جامد، و طیف IR-AT $4000-600\text{ cm}^{-1}$ برای نمونه‌های مایع، اسکن گردید. در پایان، نمودار FT-IR داوری سیلیبینین، سامانه نیوزومی قادر دارو و سامانه نیوزومی حاوی دارو تهیه و با یکیگر مقایسه گردیدند.

تصویربرداری از نانو نیوزومهای حاوی سیلیبینین مقدار $25\text{ }\mu\text{l}$ 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 $100\times$ استقراره از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) با قدرت $40\times$ تهیه گردید.

رده سلولی و محیط کشت: در این مطالعه از رده سلول‌های سینه (MCF-7) استفاده شد که از بانک سلولی انسیتو پاستور (تهران، ایران) تهیه گردیده بودند. سلولهای این رده‌ی سلولی در فلاسکهای یک بار مصرف کشت سلول در محیط کشت (Thermofisher – GIBCO U.S.A) DMEM غنی شده با 10% FBS، 10% Glutamine در دمای 37°C با فشار 5% از CO_2 و 95% بخار آب 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

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 محتوى بافر (PBS) و در دمای 4°C قرار داده شد تا سیلیبینین انکپسوله نشده حذف گردد. سپس نیوزومهای دارای سیلیبینین با نسبتهای حجمی $1:10$ و $1:20$ 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 اسپکتروفتومتری در طول موج ماکزیم سیلیبینین (240 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 (۱۳، ۱۴).

رابطه ۱:

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 42°C استفاده شد، تا بتوان شرایط مشابه درون تنی را برقرار ساخت. در مرحله‌ی نخست 1 mL از محلول نیوزومی حاوی سیلیبینین درون کیسه دیالیز قرار گرفت. در مرحله‌ی دوم کیسه دیالیز درون یک محیط ایزووله (فالکون استریل و بسته) با تنظیمات یاد شده قرار داده شد و استیرر گردید. در مرحله‌ی سوم 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 42°C و $\text{pH}=5/4$ در زمان‌های مختلف و رسم نمودار آن اقدام گردید (۱۴).

تعیین اندازه نانو ذرات و پتانسیل زتا: پتانسیل زتا (Zeta-Potential) فرمولاسیون نیوزومی و سایز آن، با استفاده از دستگاه زتا سایز (ساخت شرکت مالورن، انگلستان) مدل

توسط دستگاه الایزا ریدر ثبت و در نهایت با توجه به رابطه‌ی زیر درصد زنده‌مانی سلولها محاسبه شد.

(رابطه (۲):

$$\text{میانگین جذب نوری در محیط کشت - میانگین جذب نوری در گروه آزمون} \times 100 \\ \text{میانگین جذب نوری در محیط کشت - میانگین جذب نوری در گروه کنترل}$$

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 a-۲) و همچنین حداکثر رهایش دارو از نانونیوزومهای حاوی سیلیبینین در شرایط شبه سلول سرطانی و با استناد به نمودار کالیبراسیون سیلیبینین در PBS (تصویر b-۲) 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	۷۷/۲۵
C-1	۶۶/۰۱±۱	۷۵/۷۲
C-2	۹۲/۸۷±۵	۸۹/۰۳
C-3	۶۷/۵۹±۱/۴	۵۸/۴۲

نانونیوزومهای حاصل از فرمولاسیون C-2 رسم گردید (تصویر c-۲).

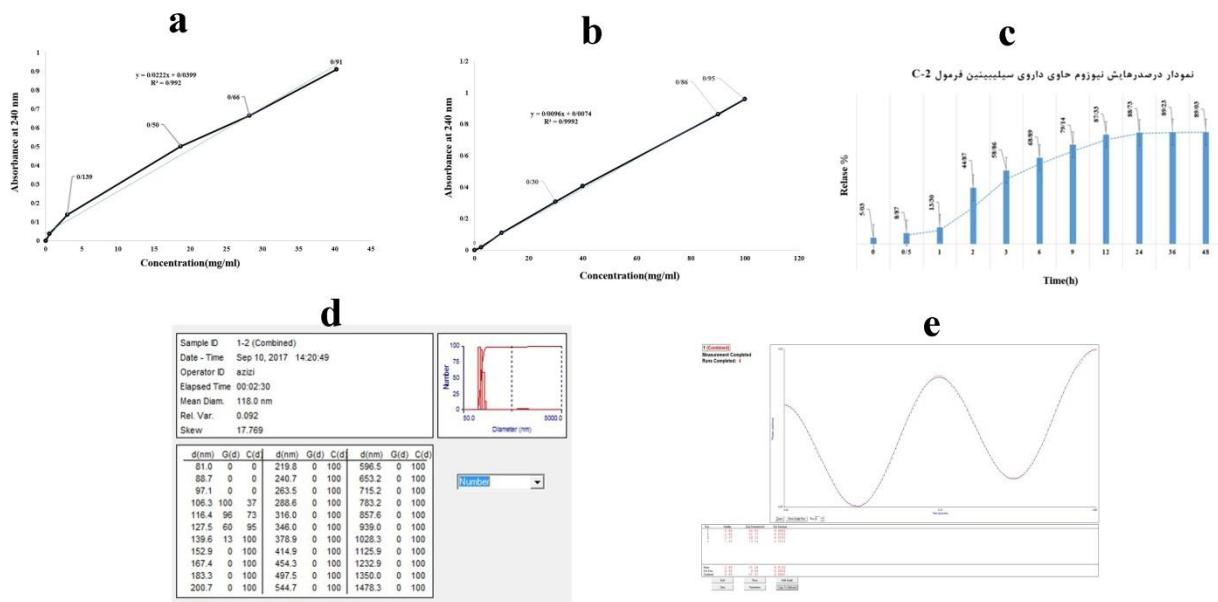
بررسی الگوی رهایش دارو از نیوزومهای حاصل از فرمولاسیون C-2 نشان می‌دهد که، در ۱۲ ساعت اولیه به دلیل اختلاف غلظت زیاد دارو میان نانونیوزوم و محیط (بافر)، رهایش دارو با سرعت زیادی انجام می‌گیرد و در ادامه با کاهش این غلظت شبیه رهایش دارو کاهش می‌یابد.

طور جدگانه با غلظت 10^4 در هر چاهک در پلیت ۹۶ تایی به مدت ۲۴ ساعت کشت داده شدند. سپس، غلظتهاي 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 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ از سیلیبینین و $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ نانونیوزومهای حاوی سیلیبینین تهیه و سلول‌های موجود در پلیت ۹۶ خانه برای زمان‌های ۴۸، ۲۴، ۲۴ ساعت با غلظت‌های ذکر شده تیمار گردیدند. پس از گذشت زمان تیمارهای مورد نظر، $20 \mu\text{l}$ 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 به منظور حل شدن کریستال‌های فورمازان $150 \mu\text{l}$ میکرولیتر DMSO اضافه گردید. جذب در طول موج 570 nm با استفاده از

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

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 ($92/۸۷ \pm ۰/۰۳$ درصد) و نیز حداکثر رهایش دارو طی ۴۸ ساعت به میزان $89/۰۳$ درصد، بعنوان فرمولاسیون منتخب برگزیده شده تا سایر بررسیهای فیزیکوشیمیایی بر روی آن انجام گیرد. همچنین با استناد به نمودار کالیبراسیون سیلیبینین (تصویر b-۲) نمودار رهایش داروی سیلیبینین از

۱۱۸ (تصویر ۲-d) و حاوی بار سطحی (پتانسیل زتا) $\pm ۰/۹\text{mV}$ -۳۱/۳۳ می‌باشد (تصویر ۲-e).



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

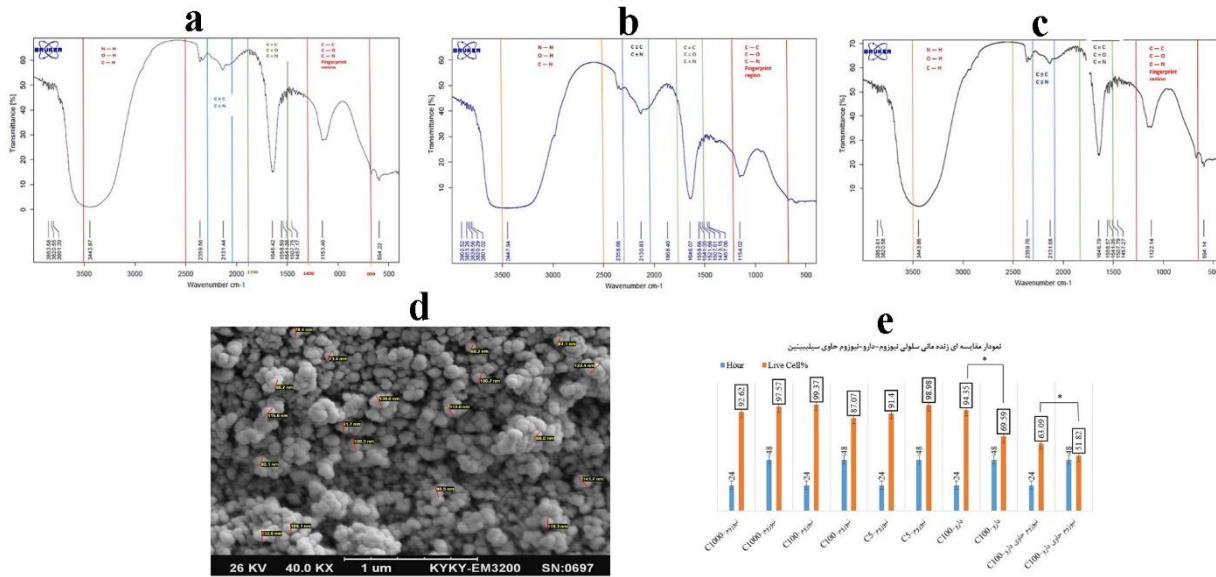
نداشته است و پیک جدیدی مبنی بر برهمکنش دارو و نانوسامانه در طیف نانوسامانه حاوی دارو مشاهده نمی‌شود. بررسی تصویر میکروسکوپ الکترونی از نیوزومهای حاوی دارو در فرمولاسیون C-2: تصویر حاصل از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) نشان میدهد که نانونیوزومهای حاوی دارو از شکل کروی و همگنی برخوردار هستند. همچنین این تصویر نشان می‌دهد که چسبیدگی میان ذرات مشاهده نمی‌شود (تصویر ۲-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 نانونیوزوم قادر دارو در تمامی علاظت‌ها (۱۰۰ و ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر) در زمان ۲۴ و ۴۸ ساعت، این نانوسامانه قادر 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

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

نتایج بررسی طیف سنجی مادون قرمز (FT-IR): در طیف FT-IR داروی سیلیبینین پیکهای شاخصی همچون $۱۶۴۶\text{ cm}^{-۱}$, $۱۱۵۴\text{ cm}^{-۱}$, $۲۲۵۰\text{ cm}^{-۱}$, $۳۴۴۷\text{ cm}^{-۱}$ و $۳۶۱۰\text{ cm}^{-۱}$ است که به نظر می‌رسد به ترتیب متعلق به گروه‌ای کربونیل، هیدروکسیل، کربن دی اکسید و O-های اتری می‌باشد (تصویر ۲-a). همچنین بررسی طیف FT-IR نیوزوم قادر داروی سیلیبینین نشان که پیک $۳۴۴۳\text{ cm}^{-۱}$ مربوط به ارتعاشات کششی گروه OH و پیک $۱۱۵۲\text{ cm}^{-۱}$ مربوط به یک سری حلقه‌های پنج تایی می‌باشد که در ساختار شیمیایی C-O-های اتری قابل مشاهده است (تصویر ۲-b). با مقایسه طیف FT-IR نانونیوزوم قادر دارو و طیف FT-IR نانونیوزوم حاوی دارو (تصویر ۲-c) شباهت زیادی دیده می‌شود به گونه‌ای که اکثر پیکهای اصلی سامانه قادر 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

داروی انکپسوله شده نشان می‌دهد که سمیت دارو آزاد و سمیت نانو NI-ZO می‌باشد. دارو وابسته به زمان بوده و با افزایش زمان تیمار از ۲۴ ساعت به ۴۸ ساعت، سمیت بیشتری را ایجاد نموده است (تصویر ۲).



تصویر ۳. (a) طیف FT-IR دارو سیلیبینین، (b) طیف FT-IR نانو NI-ZO میزان سمیت سیلیبینین افزایش داده شده دارو سیلیبینین، (d) تصویر SEM از نانو NI-ZO میزان سمیت سیلیبینین افزایش داده شده و سیلیبینین آزاد بر رده MCF-7 (علامت * نشان دهنده تفاوت‌های معنی‌دار می‌باشد ($P<0.05$))

سمیت بیشتر داروی لیپوزومه نسبت به شکل آزاد است (۱۶). علی و همکاران (۲۰۱۲) نیز، اثر گذاری هیدروکسی اوره‌ی لیپوزومه را بر رده‌ی سلولی سرطان سینه ارزیابی نمودند و نشان دادند که سمیت داروی لیپوزومه نسبت به دارو آزاد بیشتر است (۱۷). علاوه بر این علی و همکاران (۲۰۱۴) بیشتر است (۱۷). علاوه بر این علی و همکاران (۲۰۱۴) نانولیپوزومهای پگیله‌ی محتوى هیدروکسی اوره به منظور اثرگذاری بر رده‌ی سلولی MCF-7 تهیی کرده و گزارش نمودند که اثرگذاری داروی لیپوزومه نسبت به دارو آزاد بر رده سلولی MCF-7 به مراتب بیشتر است (۱۸). پژوهش‌های ملکپور و همکاران (۱۶) و علی و همکاران (۱۷) همانند پژوهش حاضر نشان میدهد که استفاده از نانوحاملهای لیپیدی برای رسانش داروهای ضد سرطان، باعث افزایش اثرات ضد سرطانی این داروها می‌شود.

اوچی اردبیلی و همکاران (۲۰۱۵) نانوذرات لیپوزومی حاوی سیلیبینین با اندازه ذرات $46/2$ نانومتر، پتانسیل زتای $-22/25$ و

غلظتهای مشابه (۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) از دارو و نانو NI-ZO حاوی دارو، سمیت سیلیبینین انکپسوله شده در مقایسه با دارو آزاد، در زمانهای ۲۴ و ۴۸ ساعت بیشتر است ($P<0.05$). از طرف دیگر مقایسه میزان سمیت دارو آزاد و

نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر، فرمولاسیونی از نانو NI-ZO میزان سمیت سیلیبینین پیشنهاد شد که ضمن برخورداری از بار سطحی منفی، انکپسولاسیون $95/58\%$ و اندازه‌ی 118 nm دارای رهایش آهسته در شرایط شبیه سلول سرطانی است به گونه‌ای که حداقل رهایش دارو برای این نانوسامانه‌ی لیپیدی در مدت زمان ۴۸ ساعت در شرایط سلول سرطانی $89/03\%$ می‌باشد. همچنین بررسی سمیت سلولی این نانوحامل حاوی دارو نشان می‌دهد که در غلظتهای یکسان، میزان سمیت سیلیبینین NI-ZO در مقایسه با سیلیبینین آزاد بر روی رده‌ی سلولی MCF-7 سرطان پستان بیشتر است.

تاکنون پژوهش‌های متعددی بر روی نانوحاملهای لیپیدی صورت پذیرفته است، ملکپور و همکاران (۲۰۱۰)، سمیت داروی دوکسوروپیسین لیپوزومه و آزاد را بر رده‌ی سلولی MDA-MB-231 پستان ارزیابی نمودند که نتایج آن حاکی از

انکپسولاسیون ۹۲/۳٪ رهایش ۸۰٪ به روش Solvent evaporation تهیه و گزارش نمودند که میزان سمیت آن بر ردهی سلولی A2780 تخدمان نسبت به داروی آزاد کورکومین بیشتر است (۲۲). همچنین شیرزاد و همکاران در سال ۲۰۱۷ اثر نanolipozome‌های پگیله‌ی حاوی سیس پلاتین را بر روی ردهی سلولی A2780CP تخدمان ارزیابی نمودند که گزارش نمودند که انکپسولاسیون دارو باعث افزایش کارایی آن بر سلولهای تخدمان می‌شود (۲۴). نتایج پژوهش‌های 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 ۲۴۲ 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 Nanolipozome‌های حاوی دوکسوروبیسین پیشنهاد نمودند که سایز متوسط و زیکول‌ها، بازده درون گیری، شاخص پراکندگی، پتانسیل زتابی فرمول پیشنهاد شده به ترتیب nm ۹۲/۶۱، ۸۲/۸٪، ۰/۱۴ و -۲۳- میلی ولت بودند (۲۶). Castoldi و همکاران (۲۰۱۷)، لیپوزومهای حاوی کلسفیدول 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 کلسفیدول انکپسوله شده باعث کاهش بقای عفونت باکتریایی در برونشیای انسانی می‌شود (۲۷).

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

میزان بارگذاری دارو ۲۴/۳۷٪ را تهیه نمودند. در این پژوهش ضمن تایید آهسته رهش بودن Nanolipozome‌های حاوی سیلیبینین، گزارش شده است که حداقل رهایش دارو از این نانو سامانه طی ۷۵ ساعت ۲۴/۸۷٪ می‌باشد (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 (۲۰۱۶)، فرمولاسیونهای مختلفی از Nanoniyozome‌های حاوی داروی ناپروکسن را تهیه و گزارش نمودند که اندازه، حداقل بارگذاری دارو و رهایش دارو طی ۱۲ ساعت در این نانوسامانه با توجه به فرمولاسیونهای مختلف به ترتیب بین ۳۸۱ تا ۴۱۴ نانومتر، ۶۰/۳۶ تا ۶۵/۹۱٪ و ۷۱/۹۸٪ تا ۷۱/۹۸٪ متغیر بوده است (۲۰). بررسی الگوی رهایش طی ۴۸ ساعت، اندازه ذرات کوچکتر و میزان بارگذاری بیشتر دارو، از جمله مزایای پژوهش حاضر نسبت به پژوهش Shah و همکاران است.

Ying و همکاران (۲۰۱۶)، نانو نیوزومهای حاوی کورکومین با درصد بارگذاری ۹۲/۳٪ تهیه نمودند و سمیت آن را بر رده سلولی سرطان تخدمان 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 Nanolipozome‌های حاوی دوکسوروبیسین تهیه و سمیت آن را بر رده‌های سلولی MG-63، MG-1، MG-2، MG-3 استخوان، Saos-2 استئوسارکوما و 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

بهرامی بنان (۲۰۱۸)، ضمن ساخت سامانه‌های نیوزومی حاوی داروی دوکسورو بیسین 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، $160 \pm 2/65$ نانومتر، 58 ± 11 -میلی ولت $94/18$ % 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 سامانه‌های نیوزومی حاضر را میتوان احتمالاً 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. نویسندهای بروز 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 نویسندهای گزارش نشده است.

در حالت لیپوزومه نسبت به حالت آزاد بیشتر است. علاوه بر این این پژوهش گزارش می‌دهد که سمیت دارو در نانولیپوزومهای کاتیونی نسبت به آنیونی بیشتر است (۲۸). اگرچه پژوهش حقیرالسدات 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 نانوذرات لیپیدی حاملهای مناسبی جهت رسانش داروهای ضد سرطانی به رده‌های سلولهای سرطانی هستند.

مجدى زاده و همکاران (۲۰۱۸)، نانولیپوزومهای حاوی اسانس نعناع فلفلی تهیه نمودند که وزیکولهای لیپوزومی حاوی اسانس با اندازه $12/39 \pm 2/7$ نانومتر، $247 \pm 12/39$ % میزان راندمان انکپسولاسیون، پتانسیل زتا $0/74 \pm 0/54 \pm 34/5$ -میلی ولت و شاخص پراکندگی $0/01 \pm 0/32$ می‌باشد (۱۲). اندازه ذرات کوچکتر، درصد بارگذاری بیشتر و استفاده از نانوحامل نیوزومی، از جمله مزیتهاي پژوهش حاضر نسبت به پژوهش مجدى زاده و همکاران میباشد که به نظر میرسد تفاوت در نوع ماده بارگذاری در پژوهش مجدى 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 $\pm 1/85$ و راندمان احتباس، $147/5$ نانومتر، $8/9$ -میلی ولت و $98/12$ درصد می‌باشد (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 مزیتهاي آن بر پژوهش حاضر می‌باشد. Tang و همکاران (۲۰۱۸)، لیپوزومهایی دارای گامبوجیک اسید تهیه نموده اند که ضمن برخورداری از فعالیت ضد توموری بالا نسبت به گامبوجیک اسید انکپسوله نشده، دارای راندمان انکپسولاسیون 95 درصد و اندازه ذرات 75 نانومتر بوده است (۳۰).

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

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, Esmaeli 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, Majdzadeh 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.

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

Arsalan Karimi-Moghdam¹, Narges Nikoonahad Lotfabadi^{1*}, Bibi Fatemeh Haghirsadat², Mohammad Majdzadeh³

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

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, $92.87 \pm 5\%$ 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-Moghdam A, Nikoonahad Lotfabadi N, Haghirsadat BF, Majdzadeh 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.