مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره نوزدهم، شماره ۶، خرداد ۱۳۹۶، صفحه ۷۰-۶۴

طراحی و ساخت نانوذرات هدفمند اکسید آهن دارای کورکومین به منظور درمان سرطان

حمید حیدری شیخ حسین (MSc)[۱]، علی ضرابی (PhD)[۱*]، عاطفه زارع‌پور (MSc)[۱]

۱-گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه اصفهان

دریافت: ۹۵/۱۰/۲، اصلاح: ۹۶/۱/۲۱، پذیرش: ۹۶/۲/۲۷

خلاصه

سابقه و هدف: با گسترش روزافزون آمار مبتلایان به بیماری سرطان و ناکارآمد بودن نسبی درمانهای موجود، یافتن شیوه‌ای نوین جهت درمان سرطان از جمله موضوعات اساسی مورد مطالعه توسط محققین در دهه‌های اخیر می‌باشد. هدف از این مطالعه بارگذاری داروی ضد سرطان کورکومین بر روی نانوذرات اکسید آهن هدفمند شده می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش آزمایشگاهی ابتدا نانوذرات اکسید آهن با روش پلی‌ال سنتز شدند. سپس توسط پوشش پلیمری پلی‌گلیسرول و با استفاده از روش حلقه گشا پوشش داده شدند. همچنین از فولیک اسید (با سه نسبت وزنی ۵، ۲۵ و ۵۰ درصد) به منظور هدفمند کردن سامانه ساخته شده جهت نفوذ اختصاصی به سلول‌های سرطانی استفاده شد. آزمایش‌های بارگذاری دارو با سه نسبت وزنی ۰/۵، ۱ و ۲ (میکروگرم) دارو: نانوذره، بر روی نانوذرات پوشش‌دار و هدفمند شده انجام شد و سپس میزان رهایش دارو در شرایط برون‌تنی اندازه‌گیری شد. در انتها از آزمون MTT Assay به منظور بررسی سمیت سلولی داروی بارگذاری شده استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان دهنده ساخت موفق نانوذرات با ابعاد ۲۰ نانومتر بود. بیشترین میزان بارگذاری دارو داخل سامانه حدود ۸۸ و ۸۲ درصد مربوط به نانوذرات غیر هدفمند و هدفمند شده بوده و افزایش میزان هدفمندی اثر عکس بر میزان بارگذاری دارو دارد. همچنین داروی بارگذاری شده نسبت به نوع آزاد آن اثر درمانی موفق‌تری را دارا بوده‌است.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که نانوذرات ساخته شده در این پژوهش کارایی لازم جهت عمل به عنوان سامانه‌ای جهت انتقال داروی ضد سرطان را دارا می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات اکسید آهن، هدفمندی، کورکومین، سرطان.

مقدمه

کورکومین یک ترکیب پلی‌فنل آب‌گریز با وزن مولکولی پایین می‌باشد که از ریزوم‌های گیاه کورکوما لانگا استخراج می‌شود. بخش اعظم پودر استخراج شده که در زبان فارسی به آن زردچوبه گفته می‌شود را کورکومین تشکیل می‌دهد (۲و۱). این دارو اگرچه طی قرن‌ها در آسیا برای طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله عفونت مجاری تنفسی استفاده می‌شد اخیرا در غرب به دلیل خواص ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضد سرطانی بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۳). علی‌رغم خواص ذکر شده، حلالیت پایین، پایداری ضعیف و متابولیسم سریع آن در شرایط درون‌تنی تا حد زیادی استفاده از آن در شرایط بالینی را محدود ساخته است (۶-۴). در زمینه درمان سرطان، سامانه‌های دارورسانی نقش بسیار مهمی را برای افزایش اثربخشی درمان ارائه می‌دهند. به طور کلی سامانه دارورسانی به حامل‌هایی که توانایی اتصال به دارو یا محبوس نگه داشتن و حمل آن را در بدن داشته باشند، گفته می‌شود (۷). نانوساختارها می‌توانند از طریق سیستم‌های انتقال غیرفعال مانند اثر نگه‌داری و افزایش نفوذپذیری (Enhanced Permeability and Retention effect) یا انتقال فعال که به واسطه اتصال لیگاندهایی مانند مولکول‌های کوچک، پپتید یا آنتی‌بادی می‌باشند، به طور اختصاصی به بافت‌های سرطانی نفوذ پیدا کنند (۸). توسعه مواد مبتنی بر نانوذرات برای رهایش عوامل درمانی رویکرد امیدوار کننده‌ای برای بهبود حلالیت، پایداری و پراکنش زیستی عوامل درمانی فراهم کرده است. در واقع این سیستم رهایش هدفمند منجر به افزایش بازده درمان، کاهش دوز مصرفی دارو و کاهش سمیت ناشی از عوامل درمانی در بافت‌های سالم می‌شود (۲). در این راستا ساختارهای مختلفی برای سیستم‌های رهایش دارو توسعه یافته‌اند از جمله این ساختارها می‌توان به دندریمرها، میسل‌ها، لیپوزوم‌ها و نانوذرات مبتنی بر پلیمر اشاره کرد (۹). از جمله موادی که به طور گسترده در سیستم‌های رهایش دارو استفاده می‌شوند نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن می‌باشند که به دلیل خصوصیات ویژه‌ای نظیر اندازه کوچک آنها، سمیت پایین و سطح ویژه بالا و خواص مغناطیسی، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند (۱۰). تاکنون انواع مختلفی از نانوسامانه‌ها برپایه اکسید آهن طراحی شده و به منظور انتقال دارو مورد استفاده قرار گرفته است که یکی از فراوان‌ترین انواع این سامانه‌ها نانوسامانه‌های پلیمری می‌باشد. در اینجا از انواع مختلف پلیمرهای طبیعی و سنتزی به منظور پوشش‌دهی نانوذرات آهن استفاده شده است، از جمله می‌توان به پژوهش انجام شده توسط Liang و همکارانش در سال ۲۰۱۶ اشاره کرد که از نانوذرات پوشیده شده با پلیمر پلی‌اتیلن گلیکول به منظور انتقال دوکسوروبیسین استفاده کردند (۱۱). در پژوهش دیگری در سال ۲۰۱۷، Patitsa و همکارانش از نانوذرات پوشش داده شده با پلیمر پلی‌آرابیک اسید به منظور انتقال دوکسوروبیسین استفاده کرده و سامانه ساخته شده را به عنوان یک عامل ترانوستیک معرفی کردند (۱۲). انتخاب نوع پلیمر به‌طور مستقیم وابسته به خاصیت زیست‌سازگاری، آب‌دوستی و عدم جذب پروتئین توسط آن

▣ این مقاله حاصل پایان نامه حمید حیدری شیخ حسن دانشجوی کارشناسی ارشد رشته بیوتکنولوژی دانشگاه اصفهان می باشد.

*مسئول مقاله: دکتر علی ضرابی
آدرس: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین. تلفن:۰۳۱-۳۷۹۳۴۳۶۰
E-mail: a.zarrabi@ast.ui.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.6.8.9]
[DOI: 10.22088/jbums.19.6.9]

می‌باشد. پلی‌گلیسرول پرشاخه (HPG=Hyperbranched Polyglycerol) دسته‌ای از پلی‌اترهای آب‌دوست می‌باشد که دارای خواصی مانند زیست‌سازگاری بالا، سمیت پایین و سنتز آسان می‌باشد. همچنین این ساختارها دارای گروه‌های هیدروکسیل انتهایی بسیاری می‌باشد که امکان اتصال لیگاندهای هدفمند بر روی آنها را فراهم می‌کند (۱۳).

این نخستین سامانه گزارش شده متشکل از اکسید آهن پوشش‌دار با پلی-گلیسرول و هدفمند با فولیک اسید می‌باشد که در این پژوهش هدف ساخت نانوذرات اکسیدآهن پوشش‌دار شده با پلیمر پلی‌گلیسرول و هدفمند کردن آن با درصدهای مختلفی از فولیک اسید می‌باشد. سپس داروی کورکومین در داخل این سامانه بارگذاری شده و توانایی این سامانه برای بارگذاری و رهایش دارو مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در انتها سامانه بارگذاری شده بر روی رده سلولی سرطانی آزمایش شده و نتایج آن با نمونه داروی آزاد مقایسه می‌گردد.

مواد و روش‌ها

مواد مورد استفاده: آهن III استیل استانوات، اتیل استات، دی سیکلوهگزیل کربو دی ایمید (DCC) و دی متیل آمینوپیریدین (DMAP) ساخت شرکت Merck می‌باشد. گلایسدیول، دی متیل سولفوکسید (DMSO)، اسید فولیک (FA)، کورکومین (CUR) و MTT ساخت شرکت Sigma می‌باشند. همچنین مواد شیمیایی مورد نیاز با گرید آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گرفت.

سنتز نانوذرات اکسید آهن پوشش‌دار با پلی‌گلیسرول و اتصال فولیک اسید بر روی آن: نانوذرات اکسید آهن با استفاده از روش پلی‌ال ساخته شده و توسط پلیمر پر شاخه پلی‌گلیسرول براساس روش حلقه گشا مطابق با پژوهش‌های گزارش شده به انجام رسید (۱۴). برای هدفمند کردن نانوذرات از سه نسبت هدفمندی (۵، ۲۵ و ۵۰ درصد وزنی فولیک اسید) استفاده شد. برای ۵ درصد هدفمندی، ۵ میلی‌گرم فولیک اسید با ۱۰۰ میلی‌گرم از Fe3O4@HPG در ۵ میلی‌لیتر DMSO حل شد. به ترتیب ۱/۵۳ میلی‌گرم DMAP و ۲/۹۵۵ میلی‌گرم DCC به عنوان کاتالیزور و اتصال دهنده به محلول حاوی Fe3O4-HPG اضافه شد. در ادامه حرارت‌دهی در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۶ ساعت صورت گرفت. بعد از اتمام فرآیند، محلول با استفاده از کیسه دیالیز ۱۲ کیلودالتونی جهت حذف DCC، DMAP و FA متصل نشده، دیالیز شد. بعد از اتمام دیالیز Fe3O4@HPG هدفمند شده با FA با استفاده از خشک‌کن انجمادی خشک شدند. برطبق ۵ درصد هدفمندی، ۲۵ و ۵۰ درصد هدفمندی نانوذرات با FA صورت گرفت (۱۵).

بارگذاری کورکومین بر روی Fe3O4@HPG و Fe3O4@HPG@FA: به منظور بررسی بارگذاری داروی کورکومین، سه نسبت وزنی ۱:۲، ۱:۱ و ۲:۱ دارو به نانوذره تهیه شده و نمونه‌ها به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد در داخل شیکر جهت نفوذ کورکومین به داخل پوشش پلیمری قرار داده شدند. بعد از گذشت ۱۲ ساعت، سانتریفیوژ نمونه‌ها جهت رسوب مقدار کورکومین بارگذاری نشده در دور ۴۰۰۰ rpm به مدت ۱۵ دقیقه صورت گرفت. بازده بارگذاری دارو در هر یک از نسبت‌ها با استفاده از معادله زیر محاسبه شد.

$$\text{بازده بارگذاری کورکومین} = \frac{\text{میزان کورکومین بارگذاری نشده} - \text{میزان کورکومین اولیه}}{\text{میزان کورکومین اولیه}} \times 100$$

رهایش داروی کورکومین از Fe3O4@HPG و Fe3O4@HPG@FA: رهایش داروی کورکومین از Fe3O4-HPG و Fe3O4-HPG-FA در محلول بافر نمک فسفات (PBS) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد صورت گرفت، بدین منظور رهایش دارو در بازه‌های زمانی مشخص تا ۸ روز اندازه‌گیری شد. بدین منظور نمونه نانوذرات حاوی دارو به درون کیسه دیالیز منتقل شده و کیسه داخل محلول PBS قرار داده شد. پس از گذشت زمان مورد نظر، محلول PBS جهت رسوب کورکومین آزاد شده سانتریفیوژ شده و جذب دارو در ۴۵۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. غلظت کورکومین رها شده نیز محاسبه شده و با استفاده از میزان کورکومین اولیه درصد رهایش دارو بر طبق معادله زیر بدست آمد.

$$\text{درصد رهایش کورکومین} = \frac{\text{کل کورکومین رها شده از ساعت اول تا ساعت مورد آزمایش}(mg)}{\text{میزان کورکومین اولیه}(mg)}$$

آزمون MTT: به منظور بررسی اثر سمیت نانوسامانه حامل کورکومین از آزمون MTT بر روی رده‌ی سلولی HeLa استفاده شد. برای این منظور تعداد ۵ هزار سلول در داخل هر چاهک پلیت ۹۶ خانه کشت داده شد. بعد از گذشت ۲۴ ساعت، محیط کشت خارج شده و محیط کشت حاوی نانوذرات حامل دارو و همچنین غلظت معادل از داروی آزاد به پلیت اضافه شد. بعد از گذشت سه بازه زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت آزمون MTT (با غلظت ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در PBS) انجام شده و جذب نوری چاهک‌ها در طول موج ۴۹۲ nm توسط ELISA reader خوانده شد.

آنالیز آماری: داده‌های حاصل از آزمون MTT توسط تحلیل واریانس دو اثر ثابت ارائه شده و به دنبال آن از آزمون توکی استفاده شد و $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

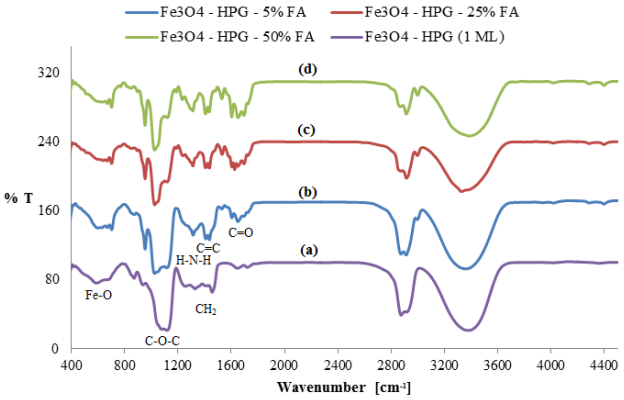
یافته‌ها

نتیجه آزمون FT-IR نانوذرات پوشش داده شده با پلی‌گلیسرول و هدفمند شده با فولیک اسید افزایش قابل توجهی در پیک‌های ارتعاشی در محدودهٔ نواحی ۳۳۰۰ cm-1، ۲۹۰۰ و ۱۱۰۰ نشان داد که به ترتیب مربوط به باندهای O-H، C-H و C-O-C است و بیان‌کنندهٔ پلیمریزاسیون گلایسیدول بر سطح نانوذرات مغناطیسی آهن می‌باشد(شکل ۱). افزایش شدت پیک O-H در شکل ۱a علاوه بر اینکه تأییدکنندهٔ پلیمریزاسیون است، بیان‌کنندهٔ افزایش آب‌دوستی نانوذرات پوشش‌داده شده نیز هست (۱۶). چنانچه در شکل ۱ مشخص است پیک ناحیه ۱۱۰۰ بعد از هدفمندکردن نانوذرات کاهش پیدا کرده است. در ناحیه ۳۴۰۰–۳۵۰۰ و ۱۵۶۰–۱۶۴۰ باند آمین‌های اولیه مربوط به اسید فولیک حضور دارند که در ناحیه ۳۴۰۰–۳۵۰۰ به علت هم‌پوشانی با باند مربوط به گروه هیدروکسیل قابل رویت نمی‌باشد (شکل ۱b,c,d) (۱۷). در ناحیهٔ ۱۶۵۰، پیک مربوط به گروه C=O آمیدی و در ناحیهٔ ۱۷۰۰، پیک مرتبط با C=O گروه استری و کربوکسیلی موجود در ساختمان مولکولی اسید فولیک است که پیک استر خود دلیلی بر اتصال صحیح اسید فولیک به پلیمر سطحی است. در شکل ۱b,c,d مربوط به نمونه‌های هدفمندشده با اسید فولیک، در ناحیهٔ ۱۴۰۰ و ۱۶۲۰ به ترتیب پیک‌های مربوط به حلقهٔ پتریدین و موتیف آمینوبنزوئیک اسید دیده می‌شوند. در ناحیهٔ ۱۶۴۰ همچنین پیک مربوط به باند C=C از حلقه‌های ۶

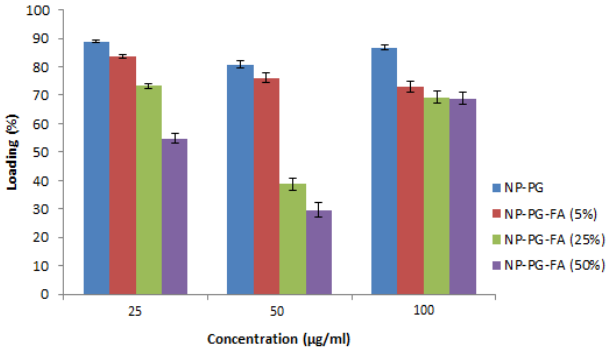
[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.6.8.9]
[DOI: 10.22088/jbums.19.6.9]

کربنی موجود در ساختمان اسید فولیک وجود دارد که در نمونه‌های هدفمندشده به خوبی به صورت پیک‌های به شدت افزایش یافته نسبت به نمونهٔ پوشش‌دار، قابل مشاهده می‌باشد (۱۸).

بارگذاری و رهایش کورکومین: نمودار مربوط به بارگذاری دارو با سه نسبت مختلف دارو: ازآنجاییکه میزان تغییرات برای نسبت ۲:۱ کمتر است، این نسبت جهت انجام آنالیز رهایش دارو برای نانوذرات پوشش‌دار و هدفمند شده انتخاب شد. میزان بارگذاری دارو در این‌جا بترتیب حدود ۸۷ و ۷۸ درصد مربوط به نانوذرات پوشش‌دار و هدفمند می‌باشد. چنانچه در شکل ۲ مشخص است با افزایش درصد هدفمندی میزان بارگذاری دارو کاهش پیدا می‌کند چرا که گروه‌های کربوکسیل کورکومین با گروه‌های کروبوکسیل مربوط به فولیک اسید برهمکنش داده و از ورود کورکومین به داخل شبکه پلیمری جلوگیری می‌کند.

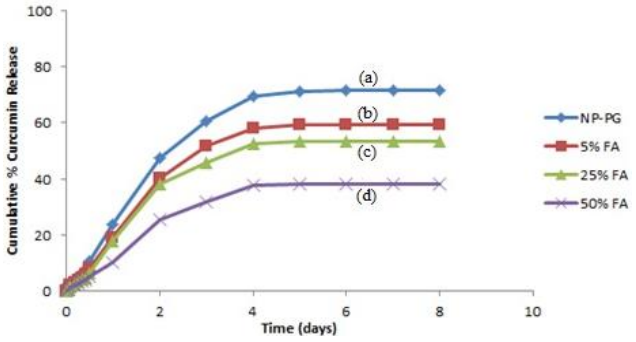


شکل ۱. نتیجه آزمون FT-IR مربوط به نانوذرات اکسید آهن پوشش داده شده با (a) پلیمر پرشاخه پلی‌گلیسرول و نانوذرات هدفمند شده با (b)۵ (c)۲۵ (d)۵۰ درصد فولیک اسید



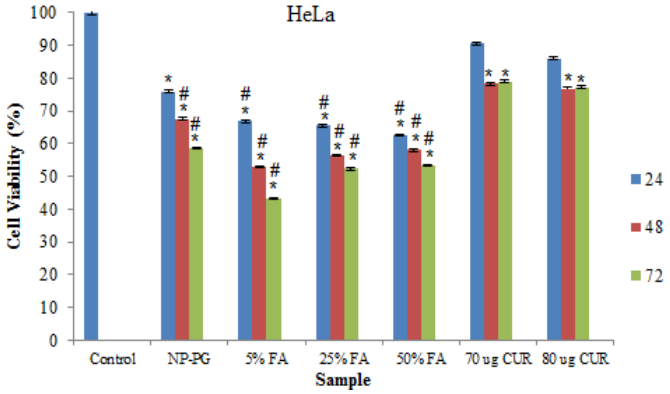
شکل ۲. نمودار مربوط به بارگذاری کورکومین بر روی نانوذرات پوشش داده شده و هدفمند شده با سه درصد هدفمندی (۵، ۲۵ و ۵۰ درصد فولیک اسید)

نتایج مربوط به رهایش کورکومین از نانوذرات پوشش‌دار و هدفمند شده با سه درصد هدفمندی (۵، ۲۵ و ۵۰ ٪) نشان داد که بیشترین میزان رهایش دارو حدود ۷۵ و ۶۰ درصد مربوط به نانوذرات پوشش‌دار و هدفمند می‌باشد. میزان رهایش کورکومین در نانوذرات فاقد هدفمندی نسبت به نانوذرات هدفمند شده به مراتب بیشتر است همچنین با افزایش درصد هدفمندی میزان رهایش کورکومین کاهش پیدا می‌کند (شکل ۳) که احتمالا به دلیل افزایش گروه‌های کربوکسیل مربوط به فولیک اسید می‌باشد که با برهمکنش با گروه‌های کورکومین مانع از خروج دارو از بین شاخه‌های پلیمر می‌شود.



شکل ۳. نمودار مربوط به رهایش کورکومین برای نانوذرات (a) پوشش داده شده با پلی‌گلیسرول پرشاخه و نانوذرات هدفمند شده با (b) ۵ (c) ۲۵ (d) ۵۰ درصد فولیک اسید

آزمون MTT: نتیجه حاصل از آزمون MTT را بر روی رده سلول هلا در سه بازه زمانی ۴۸،۲۴ و ۷۲ ساعت نشان داد که با افزایش زمان در معرض قرارگیری سلول‌ها با نانوذرات حامل دارو میزان زنده ماندن سلول‌ها کاهش پیدا می‌کند. در واقع با افزایش زمان میزان رهایش کورکومین از شبکه پلیمری افزایش می‌یابد، همچنین در بین درصدهای مختلف هدفمندی بیشترین اثر بازدارندگی رشد مربوط به نانوذرات هدفمند شده با ۵ درصد فولیک اسید می‌باشد که در این نمونه میزان زنده ماندن سلول‌ها به حدود ۴۰ درصد کاهش یافته چرا که میزان کورکومین بارگذاری شده در آن به مراتب بیشتر از سایر درصدهای هدفمندی بود(شکل ۴). مقایسه کورکومین آزاد با کورکومین بارگذاری شده بر روی نانوحامل نشان می‌دهد که نفوذ نانوذرات هدفمند شده به درون سلول به مراتب بیشتر بوده و اثر سمیت بالاتری را از خود نشان می‌دهند.



شکل ۴. نتایج آزمون MTT نانوسامانه حامل دارو بر روی رده سلول HeLa در سه بازه زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت. p<۰/۰۵*، اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل. p<۰/۰۵#، اختلاف معنی‌دار با میانگین ۲۴،۴۸ و ۷۲ ساعت ug CUR ۷۰.

نتایج حاصل از تحلیل واریانس نشان دهنده وجود اختلاف معنی‌دار بین نوع نانوسامانه و اثرات متقابل نوع نانوسامانه/بازه زمانی با میزان زنده ماندن سلول‌ها می‌باشد در صورتی که بازه زمانی به تنهایی اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد و بر میزان زنده ماندن سلول‌ها بی تاثیر می‌باشد (p<۰/۰۵). نتایج نشان داد که اختلاف بین میانگین نمونه‌ها با کنترل برای نمونه‌های نانوسامانه و کورکومین آزاد در ۴۸ و ۷۲ ساعت، معنی‌دار در صورتیکه برای کورکومین آزاد در ۲۴ ساعت

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.6.8.9]
[DOI: 10.22088/jbums.19.6.9]

اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد که این نتیجه نشان دهنده موثر بودن نانوسامانه نسبت به کورکومین آزاد می‌باشد (p<۰/۰۵). همچنین اختلاف میانگین نانوسامانه‌ها با کورکومین آزاد برای نمونه‌های هدفمندی نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بوده اما برای نمونه بدون هدفمندی در ۲۴ ساعت اختلاف معناداری را نشان نمی‌دهد که به طور کلی این خود تائید کننده اثر عامل هدفمندی در بهبود سمیت دارو بر سلول سرطانی می‌باشد (p<۰/۰۵).

بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از این پژوهش نشان‌دهنده ساخت موفق نانوسامانه نوین هدفمند جهت بارگذاری و انتقال داروهای ضد سرطان و رهایش کنترل شده دارو از آن بود که موفق شد تاثیر درمانی چشم‌گیری را نسبت به مقدار مشابه از داروی آزاد داشته باشد. تاکنون بررسی‌های زیادی در رابطه با طراحی و ساخت نانوسامانه‌ها جهت استفاده به عنوان حامل‌های داروهای ضد سرطان صورت گرفته است (۱۹).

در پژوهشی Salem و همکارانش از نانوذرات مغناطیسی پوشیده شده با β- سایکلودکسترین هدفمند به منظور انتقال کورکومین استفاده نمودند. . نتایج مربوط به بارگذاری کورکومین نشان داد که بعد از هدفمند کردن نانوذرات میزان بازده بارگذاری کورکومین از ۷۳/۴ درصد برای نانوذرات پوشش‌داده شده به ۴۱/۴ درصد برای نانوذرات هدفمند شده کاهش می‌یابد(۲۰). همان‌طور که مشاهده می‌شود میزان بارگذاری دارو در هر دو حالت با و بدون هدفمندی کمتر از پژوهش حاضر بوده و این مقدار بویژه در مورد نانوذرات هدفمند چشمگیر می‌باشد که این خود بیان‌کننده برتری سامانه طراحی شده در این پژوهش نسبت به گروه نام‌برده می‌باشد که علت آن را می‌توان به قابلیت پوشش پرشاخه پلی‌گلیسرول در بارگذاری حجم بالاتری از داروی آبگریز مربوط دانست. Nam و همکارانش که از چیتوسان هدفمند شده با فولات به منظور انتقال کورکومین استفاده نمودند. در این پژوهش نیز اثبات شد که بارگذاری عامل هدفمند کننده برسطح پلیمر سبب کاهش چشمگیر در توانایی بارگذاری دارو توسط نانوسامانه می‌شود (۲۱). Qi و همکارانش از نانوذرات اکسید آهن پوشیده شده با پلیمر هدفمند دی مرکاپتوسوکسینیک اسید به منظور انتقال کورکومین استفاده کردند. در اینجا نانوذرات هدفمند که دارای گروه عاملی انتهایی آمینی می‌باشند دارای درصد لود ۷۶/۲۹ درصدی بوده که نسبت به مورد مطرح شده در این پژوهش کمتر می‌باشد (۲۲). در پژوهش دیگری که توسط Lian و همکارانش انجام شد از نانوذرات آهن–طلای پوشش داده شده با هیدروکسی پروپیل بتا سایکلودکسترین برای بارگذاری کورکومین استفاده شد. در این‌جا از غلظت چهار برابری نانوحامل نسبت به دارو استفاده شد و درصد بارگذاری ۸۸٪ برای دارو بدست آمد که مشابه مقدار بارگذاری شده توسط نانوحامل معرفی شده در این پژوهش می‌باشد با این تفاوت که در پژوهش حاضر غلظت نانوحامل نصف دارو بوده و می‌توان این‌گونه نتیجه گرفت که ظرفیت آن برای پذیرش دارو بالاتر می‌باشد (۲۳). علی‌رغم مطالعات صورت گرفته در رابطه با استفاده از نانوذرات اکسید آهن و پوشش پلی‌گلیسرول به عنوان سامانه‌های دارورسانی، مطالعه حاضر اولین بررسی صورت گرفته در زمینه استفاده از نانوذرات اکسید آهن پوشش‌دار شده با پلی‌گلیسرول و هدفمند شده با فولیک اسید جهت استفاده برای رهایش کنترل شده داروی کورکومین می‌باشد. نتایج مطالعه نشان داد که نانوذرات ساخته شده در این پژوهش کارایی لازم جهت عمل به عنوان سامانه‌ای جهت انتقال داروی ضد سرطان را دارا می‌باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه اصفهان جهت حمایت مـالی از این تحقیق تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.6.8.9]
[DOI: 10.22088/jbums.19.6.9]

Design and Construction of Curcumin – Loaded Targeted Iron Oxide Nanoparticles for Cancer Treatment

H. Heydari Sheikh Hossein (MSc)[1], A. Zarrabi (PhD)[1*], A. Zarepour (MSc)[1]

1.Department of Biotechnology, Faculty of Advanced Sciences & Technologies, University of Isfahan, Isfahan, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 19(6); Jun 2017; PP: 64-70
Received: Dec 22th 2016, Revised: Apr 10th 2017, Accepted: May 17th 2017.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Considering the increasing number of patients with cancer and the relative ineffectiveness of existing treatments, finding a modern technique for cancer treatment has been one of the major topics of research in recent decades. The present study aims to load curcumin anticancer drug on targeted iron oxide nanoparticles.

METHODS: In this laboratory research, iron oxide nanoparticles were synthesized using polyol method. Then, they were coated with polyglycerol as a polymeric coating through ring – opening polymerization method. Folic acid (with three weight ratios of 2, 25 and 50%) was used to target the system constructed for specific penetration into the cancer cells. The experiments of loading the drug were performed with three weight ratios of 0.5, 1 and 2 µg nanoparticles on coated and targeted nanoparticles. Then, drug release rate was measured under in vitro conditions. Finally, MTT Assay was used to analyze cell toxicity of the loaded drug.

FINDINGS: Results indicated successful construction of 20 nm nanoparticles. The maximum rate of drug loading into the system was about 88 and 82% for non-targeted nanoparticles and targeted nanoparticles, respectively, while increased targeting had adverse effects on drug loading. Moreover, the loaded drug had a more successful therapeutic effect compared with the free drug.

CONCLUSION: Results of the study demonstrated that the constructed nanoparticles have the necessary efficiency to act as a system for transferring anticancer drug.

KEY WORDS: *Iron Oxide Nanoparticles, Targeting, Curcumin, Cancer*.

Please cite this article as follows:

Heydari Sheikh Hossein H, Zarrabi A, Zarepour A. Design and Construction of Curcumin – Loaded Targeted Iron Oxide Nanoparticles for Cancer Treatment. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(6):64-70.

* **Corresponding author: A Zarrabi (PhD)**
Address: Department of Biotechnology, Faculty of Advanced Sciences & Technologies, University of Isfahan, Isfahan, I.R.Iran
Tel: +98 31 3793436
E-mail: a.zarrabi@ast.ui.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.6.8.9]
[DOI: 10.22088/jbums.19.6.9]

References

1.Alizadeh AM, Khaniki M, Azizian S, Mohaghgheghi MA, Sadeghizadeh M, Najafi F. Chemoprevention of azoxymethane-initiated colon cancer in rat by using a novel polymeric nanocarrier–curcumin. Eur J Pharmacol. 2012;689(1);226-32.

2. Babaei E, Sadeghizadeh M, Hassan ZM, Feizi MAH, Najafi F, Hashemi SM. Dendrosomal curcumin significantly suppresses cancer cell proliferation *in vitro* and *in vivo*. Int Immunopharmacol. 2012;12(1);226-34.

3. Anitha A, Deepagan V, Rani VD, Menon D, Nair S, Jayakumar R. Preparation, characterization, in vitro drug release and biological studies of curcumin loaded dextran sulphate–chitosan nanoparticles. Carbohydrate Poly. 2011;84(3);1158-64.

4. Goud NR, Suresh K, Sanphui P, Nangia A. Fast dissolving eutectic compositions of curcumin. Int J Pharm. 2012;439(1);63-72.

5. Gao Y, Li Z, Sun M, Guo C, Yu A, Xi Y, Cui J, Lou H, Zhai G. Preparation and characterization of intravenously injectable curcumin nanosuspension. Drug deliv. 2011;18(2);131-42.

6. Jahed V, Zarrabi A, Bordbar Ak, Hafezi MS. NMR (1 H, ROESY) spectroscopic and molecular modelling investigations of supramolecular complex of β-cyclodextrin and curcumin. Food chemistry. 2014;165;241-6.

7. Vilar G, Tulla-Puche J, Albericio F. Polymers and drug delivery systems. Curr Drug Deliv. 2012;9(4);367-94.

8.Rosen JE, Chan L, Shieh DB, Gu FX. Iron oxide nanoparticles for targeted cancer imaging and diagnostics. Nanomedicine. 2012;8(3);275-90.

9.Gündüz U. Preparation of polyethylene glycol coated magnetic nanoparticles for targeting of cancer cells. phd diss. middle east technical university 2012.

10.Reddy LH, Arias JL, Nicolas J, Couvreur P. Magnetic nanoparticles: design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications. Chemical Rev. 2012;112(11):5818-78.

11.Liang PC, Chen YC, Chiang CF, Mo LR, Wei SY, Hsieh WY, Lin WL. Doxorubicin-modified magnetic nanoparticles as a drug delivery system for magnetic resonance imaging-monitoring magnet-enhancing tumor chemotherapy. Int J Nanomed. 2016;11:2021.

12.Patitsa M, Karathanou K, Kanaki Z, Tzioga L, Pippa N, Demetzos C, Verganelakis DA, Cournia Z, Klinakis A. Magnetic nanoparticles coated with polyarabic acid demonstrate enhanced drug delivery and imaging properties for cancer theranostic applications. Sci Rep. 2017;7(1):775.

13.Sunder A, Mülhaupt R, Haag R, Frey H. Hyperbranched polyether polyols: a modular approach to complex polymer architectures. Adv Mater. 2000;12(3):235-9.

14.Jahandar M, Zarrabi A, Shokrgozar MA, Mousavi H. Synthesis, characterization and application of polyglycerol coated Fe_3O_4 nanoparticles as a nano-theranostics agent. Material Res Exp. 2015;2(12):125002.

15.Zhang L, Hu CH, Cheng SX, Zhuo RX. Hyperbranched amphiphilic polymer with folate mediated targeting property. Biointerface. 2010;79(2):427-33.

16.Mousavi H, Movahedi B, Zarrabi A, Jahandar M. A multifunctional hierarchically assembled magnetic nanostructure towards cancer nano-theranostics. RSC Adv. 2015;5(94):77255-63.

17.Sun C., Sze R., Zhang M.. Folic acid-PEG conjugated superparamagnetic nanoparticles for targeted cellular uptake and detection by MRI. J Biomed Mater Res A. 2006;78(3);550-7.

18.Sahoo B, Devi KSP, Dutta S, Maiti TK, Pramanik P, Dhara D. Biocompatible mesoporous silica-coated superparamagnetic manganese ferrite nanoparticles for targeted drug delivery and MR imaging applications. J Colloid Int sci. 2014;431:31-41.

19.Gao Z, Zhang L, Sun Y. Nanotechnology applied to overcome tumor drug resistance. J Control Release. 2012;162(1);45-55.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.6.8.9]
[DOI: 10.22088/jbums.19.6.9]

20.Salem M, Xia Y, Allan A, Rohani S, Gillies ER. Curcumin-loaded, folic acid-functionalized magnetite particles for targeted drug delivery. RSC Adv. 2015;5(47):37521-32.

21.Nam NH, Doan DH, Nhung HTM, Quang BT, Nam PH, Thong PQ, Phuc NX, Thu HP. Folate attached, curcumin loaded Fe_3O_4 nanoparticles: A novel multifunctional drug delivery system for cancer treatment. Mater Chem Phys. 2016;172;98-104.

22.Qi M, Zhang K, Li S, Wu J, Pham-Huy C, Diao X, Xiao D, He H. Superparamagnetic Fe_3O_4 nanoparticles: synthesis by a solvothermal process and functionalization for a magnetic targeted curcumin delivery system. New J Chem. 2016;40(5):4480-91.

23.Lian T, Peng M, Vermorken AJ, Jin Y, Luo Z, Van de Ven WJ, Wan Y, Hou P, Cui Y. Synthesis and Characterization of Curcumin-Functionalized HP-β-CD-Modified GoldMag Nanoparticles as Drug Delivery Agents. J Nanosci Nanotechnol. 2016;16(6):6258-64.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.6.8.9]
[DOI: 10.22088/jbums.19.6.9]