

بررسی رهایش نانوحامل‌های دارویی پایه کیتوسان در درمان تومورهای سرطانی

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

۱- تهران، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده شیمی، پژوهشگر پسا دکتری

۲- تهران، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده شیمی

۳- تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی

چکیده ...

سامانه‌های هدفمند رهایش دارو منجر به کاهش عوارض جانبی در بدن انسان می‌شوند و به دلیل افزایش نفوذپذیری، امکان تجمع بهتر داروها در محل تومور سرطانی را فراهم می‌کنند. سرعت رهاسازی آهسته برای کاربرد رهایش دارو مناسب است، زیرا میزان آسیب به سلول‌های طبیعی را کاهش می‌دهد و منجر به کاهش عوارض جانبی می‌شود. پیوند هیدروژنی در محیط بافت سالم، باعث افزایش پایداری می‌شود و همچنین ساخت نانوحامل دارویی به روش امولسیون دوگانه باعث رهایش داروها به صورت آهسته می‌شود. استفاده از نانوذرات به عنوان حامل دارو نیز به دلیل قابلیت حمل دارو به قسمت‌های مختلف بدن در زمان مناسب، بسیار مهم است. استفاده از سامانه‌های دارورسانی بر پایه نانوذرات بارگذاری شده با عوامل ضدسرطان، روشی موثر برای هدف‌گذاری سلول‌های سرطانی است. این سامانه‌ها با قابلیت نفوذ بهتر در داخل سلول‌ها، دارو را به صورت هدفمند در سلول‌ها ترکیب می‌کنند. همچنین، به دلیل افزایش نفوذپذیری (EPR)، امکان تجمع بهتر داروها در محل تومور فراهم می‌شود. در سامانه‌های دارورسانی، افزایش رهایش در محیط سرطانی نسبت به سامانه‌های فیزیولوژیکی به عنوان مزیت برای کاهش سمیت بر روی بافت سالم در نظر گرفته می‌شود. در این پژوهش برای اولین بار، پروفایل رهایش نانوحامل‌های دارویی حاوی داروهای ضدسرطان بررسی شده است

واژه‌های کلیدی:

نانوحامل،
کیتوسان،
سرطان،
تومور،
رهایش دارو

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

phdabdouss44@aut.ac.ir

۱ مقدمه

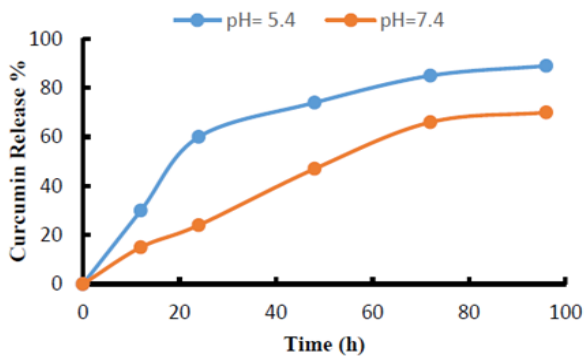
افزایش سریع شیوع سرطان در سراسر جهان، باعث توجه بیشتر به اهمیت راهبردهای درمانی شده است. سامانه‌های هدفمند رهائش دارو، علاوه بر کاهش عوارض جانبی درمان‌های سنتی، عملکرد و اثربخشی را بهبود می‌بخشند. در حال حاضر روش‌های درمانی مختلفی مانند پزشکی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی وجود دارند، اما هر کدام دارای محدودیت‌هایی هستند و به‌عنوان روش‌های امن و مؤثر شناخته نمی‌شوند [۱]. رهائش دارو در بدن بر روی سلول‌های سرطانی هدف در مقایسه با بافت سالم، از طریق سامانه‌های رهائش دارو امکان‌پذیر است [۲].

محیط تومور سرطانی، pH کمتری نسبت به بافت‌های سالم دارد. بنابراین سامانه‌های هدفمند رهائش دارو منجر به کاهش عوارض جانبی در بدن انسان می‌شود و به دلیل افزایش نفوذپذیری، امکان تجمع بهتر داروها در محل تومور سرطانی فراهم می‌شود [۳]. با پیشرفت فناوری، عواملی مانند سیگار کشیدن، آلودگی هوا، عدم تحرک بدنی و غذاهای فوری، باعث ایجاد سرطان می‌شوند. پژوهشگران، تلاش‌های زیادی برای درمان سرطان انجام دادند، در حالی که روش‌های مرسوم از جمله جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی سنتی بی‌اثر بودند یا عوارض جانبی زیادی داشتند. بنابراین سامانه‌های رهائش دارو، با بهره‌برداری از علوم نانو و زیست‌فناوری توسعه یافت [۴]. به‌طور کلی، استفاده از سامانه‌های رهائش دارو می‌تواند باعث افزایش کارایی دارو در مقابل سلول‌های سرطانی و کاهش اثرات جانبی بر روی بافت‌های سالم شود. همچنین، این سامانه‌ها می‌توانند بهبود قابلیت جذب و توزیع دارو در بدن را نیز به همراه داشته باشد [۵]. ویژگی‌های منحصر به فرد نانوحامل‌های دارویی باعث می‌شود که پژوهشگران داروهای ضدسرطان را در رفتار حساس به محرک کنترل کنند [۶]. با این حال، برخی محدودیت‌های جدید از جمله زیست‌سازگاری، حلالیت و نفوذپذیری ظاهر شده‌اند که باید برای درمان موثرتر سرطان‌ها بهینه شوند. در این پژوهش، برای اولین بار به بررسی و تحلیل رهائش نانوحامل‌های دارویی جدید پرداخته شد.

۲ بررسی پروفایل رهائش دارو در نانوحامل‌های دارویی

هیدروژل نانوکامپوزیت کیتوسان-آگارز حاوی نانورس را برای بهبود رهائش دارو ضدسرطان کورکومین در رده سلولی سرطان سینه طراحی کردند [۷].

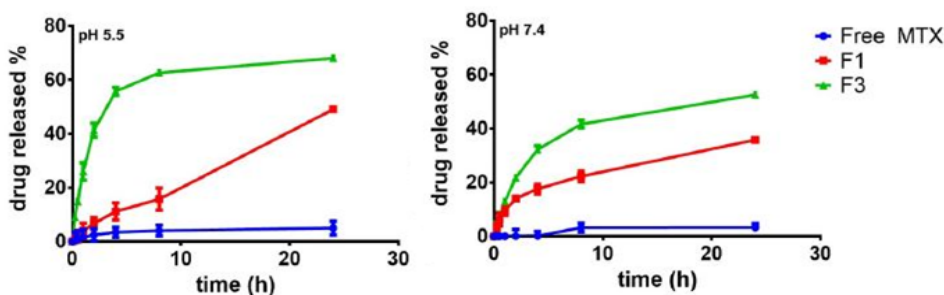
مطالعه رهائش دارو کورکومین از نانوکامپوزیت هیدروژلی با روش دیالیز در دو محیط بافر مختلف $pH=7/4$ برای بافت سالم و $pH=5/4$ برای بافت توموری در دمای ۳۷ درجه



شکل ۱ نمودار رهائش دارو کورکومین از نانوکامپوزیت کیتوسان-آگارز حاوی نانورس [۷].

سلسیوس به مدت ۹۶ ساعت انجام شد (شکل ۱). پس از ۲۴ ساعت، ۲۴ درصد کورکومین از نانوکامپوزیت ساخته شده در بافت سالم آزاد شد. در پروفایل رهائش در بافت سالم، به صورت رهائش تدریجی و تقریباً پایدار از کورکومین مشاهده شد. در مقابل، در بافت توموری (محیط اسیدی)، نرخ رهائش کورکومین در مقایسه با بافت سالم بیشتر بود. پس از ۲۴ ساعت در بافت اسیدی، ۶۰ درصد کورکومین از نانوکامپوزیت آزاد شد [۸]. این نتیجه رفتار حساس به pH نانوکامپوزیت‌ها را تأیید می‌کند. پس از ۹۶ ساعت، در بافت توموری رهائش بیشتری (۸۹ درصد) در مقایسه با بافت سالم (۷۰ درصد) پس از ۷۲ ساعت) مشخص شد. نتایج این مطالعه انتشار طولانی مدت را نشان می‌دهد که با رهائش پایدار در یک دوره زمانی ۹۶ ساعت به دست آمده است. رهائش طولانی مدت می‌تواند منجر به تجویز کمتر دارو شود و مقدار دارو برای مدت طولانی‌تری در سطح درمانی باقی می‌ماند [۹].

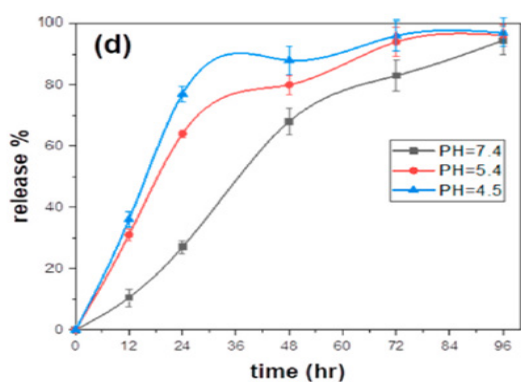
نانوحامل کیتوسان حاوی نانوذرات آلبومین (Bovine Serum Albumin) برای رهائش دارو ضدسرطان متوترکسات (Methotrexate) برای بهبود درمان سرطان سینه آماده کردند [۱۰]. همان‌طور که در شکل ۲، مشخص است، نانوحامل کیتوسان (F3) در مقایسه با نانوحامل بدون کیتوسان (F1)، رهائش بهتری را دارد. نانوحامل کیتوسان الگوی رهاسازی دو فازی با رهائش انفجار اولیه دارد و به دنبال آن رهائش طولانی مدت را نشان داد. رهاسازی اولیه می‌تواند از داروی محصور شده در لایه پوشش حاصل شود و رهائش طولانی مدت با مولکول‌های دارو در نانوذرات هسته مرتبط شود. دلیل این رهائش بهتر را می‌توان به نقطه ایزوالکتریک کیتوسان نسبت داد. نقطه ایزوالکتریک (Isoelectric Point)، کیتوسان حدود ۶/۵ است و در زیر این نقطه، پلیمر پروتونه، و آب‌دوست تر



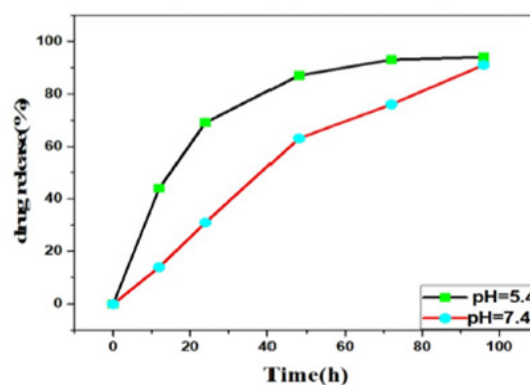
شکل ۲ نمودار رهائش داروی متوترکسات از نانوحامل کیتوسان حاوی نانوذرات آلومین (F3)، و نانوذره بدون حضور کیتوسان (F1) [۱۱].

می‌شود که دارو در محیط اسیدی بهتر آزاد می‌شود [۱۴]. نانوحامل کیتوسان حاوی نانوذرات آگارز برای بهبود درمان سرطان سینه طراحی کردند [۱۵]. در ابتدا داروهای ضدسرطان کورکومین و فلورواوراسیل (5-fluorouracil)، در این نانوحامل بارگذاری شد تا به صورت همزمان رهائش داشته باشند (شکل ۴). نتایج رهائش همزمان دو دارو نشان داد که پس از ۲۴ ساعت نانوحامل مقدار ۶۴ درصد از دارو را آزاد می‌کند و برای بافت سالم مقدار ۲۷ درصد آزاد می‌شود. رهائش دارو از نانوحامل مقدار داروی جزئی (Drugs Fraction)، روی سطح نانوکامپوزیت باعث می‌شود که سرعت رهائش اولیه سریع باشد، اما رهائش انفجاری در محیط اسیدی در ساعات بعدی ادامه نمی‌یابد. رهائش دارو در محیط‌های شبیه‌سازی شده، فاز آهسته را به همراه خواهد داشت. در نتیجه، رهائش مداوم داروها منجر به رهائش کنترل شده و هدر رفتن کمتر دارو می‌شود و عوارض جانبی را محدود می‌کند [۱۶]. نانوحامل کیتوسان حاوی نانولوله هالوزیت، نانولوله کربنی برای بهبود درمان سرطان سینه طراحی کردند. در این نانوحامل داروی ضدسرطان کورکومین بارگذاری شد [۱۷].

و متورم می‌شود و اجازه می‌دهد تا از طریق منافذ نانوذره نفوذ کند. بنابراین، این ساختار آب‌دوست بیشتر کیتوسان باعث افزایش رهائش بیشتر دارو می‌شود [۱۱]. در پژوهشی دیگر، نانوحامل کیتوسان حاوی نانوذرات اکسید آهن نوع سوم (Fe_3O_4) و نانوذرات اکسیدگرافن را برای بهبود رهائش داروی ضدسرطان کورکومین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند [۱۲]. همان‌طور که در شکل ۳ مشخص است، در دو محیط بافت سالم و بافت توموری، رهائش دارو بررسی شده است. محیط فیزیولوژیک (pH ۷/۴) برای تقلید از pH معمول خون و محیط اسیدی (pH ۵/۴) برای تقلید از شرایط معمول ریزمحیط تومور انتخاب شد [۱۳]. پس از ۲۴ ساعت، ۶۹ درصد دارو از نانوحامل در محیط اسیدی آزاد شد، در حالی که این میزان در محیط خنثی، بسیار کمتر بود. حدود پس از ۷۲ ساعت درصد، ۹۶ درصد کورکومین در بافت توموری رهائش دارد، اما در بافت سالم پس از ۷۲ ساعت تنها ۴۰ درصد کورکومین رهائش دارد. روند رهائش دارو در بافت اسیدی بیشتر از بافت سالم بود که نشان از رفتار حساس نانوحامل به pH دارد و مشخص



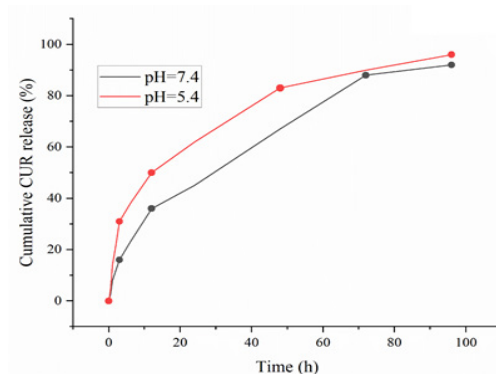
شکل ۴ نمودار رهائش داروی کورکومین و فلورواوراسیل از نانوحامل کیتوسان حاوی نانوذرات آگارز [۱۵].



شکل ۳ نمودار رهائش داروی کورکومین از نانوحامل کیتوسان حاوی نانوذرات اکسید آهن و نانوذرات اکسیدگرافن [۱۲].

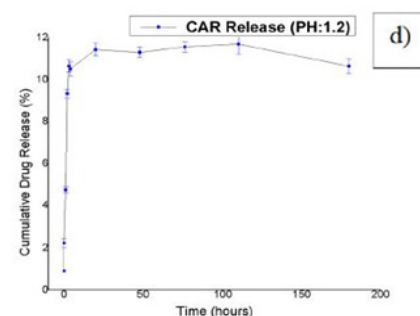
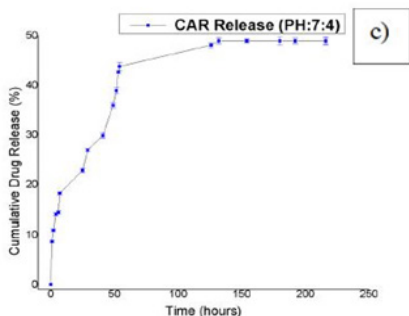
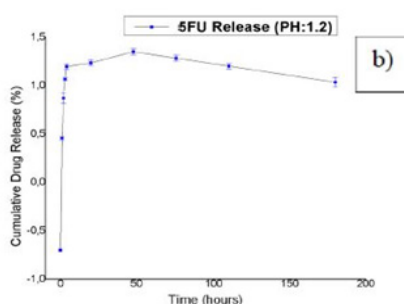
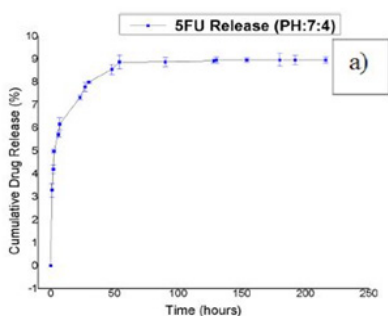
بود. با تجزیه و تحلیل رفتار رهاسازی، می توان نتیجه گرفت که نانوحامل حساسیت خود را به pH بسیار نشان داده است. در محیط با $pH=5.4$ ، شبیه سازی شده به عنوان محیط سرطانی، در ابتدا انتشار انفجار مشاهده شد. این رفتار به دلیل این است که در این pH، گروه های آمین در کیتوسان پروتونه می شوند و هیدروژن را تشکیل می دهند [۱۹]. در نتیجه با مولکول های آب اطراف خود پیوند برقرار می کند و این منجر به تشدید دافعه الکترواستاتیکی بین گروه های آمین پروتونه شده در شبکه پلیمری و بزرگ شدن آن می شود. فضای بین زنجیر پلیمر در نتیجه این انبساط متورم می شود و باعث افزایش رهایش دارو در محیط اسیدی می شود. پس از آن، سرعت رهایش کاهش می یابد و دارو با تأثیر گردش طولانی مدت تا ۴۸ ساعت با سرعت کنترل شده و پایدار به رهایش در بدن ادامه می دهد. سرعت رهایش پس از ۴۸ ساعت حتی آهسته تر می شود. در محیط بافت دارو مناسب است، زیرا میزان آسیب به سلول های طبیعی را کاهش می دهد و منجر به کاهش عوارض جانبی می شود [۲۰]. نانو حامل پلی اتیلن گلیکول حاوی نانوذرات رزین استر (Rosin Ester) را برای بهبود درمان سرطان سینه با هدف بهبود رهایش داروهای ۵ فلورو اوراسیل و کارمافور (Carmofur) طراحی کردند (شکل ۶) [۲۱].

نتایج پروفایل رهایش دو دارو در شکل ۶، نشان داد که این



شکل ۵ نمودار رهایش داروی کورکومین از نانوحامل کیتوسان حاوی نانولوله هالوزیت و نانولوله کربنی [۱۷].

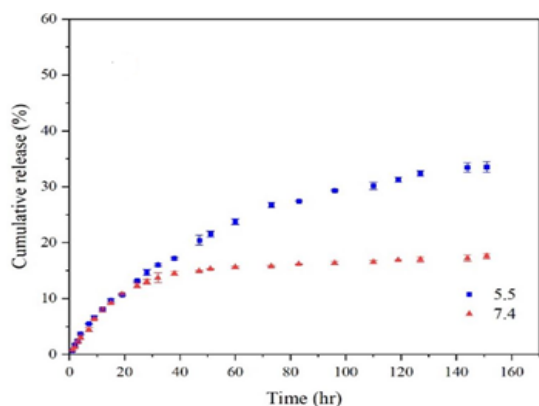
نتایج بررسی پروفایل رهایش نانوحامل نشان داد که در ۱۲ ساعت اول، ۳۶ درصد رهایش در بافت سالم انجام شد، در حالی که ۵۰ درصد دارو از نانوکامپوزیت در بافت اسیدی آزاد شد. این به معنای رهایش اولیه سریع است و در مدت ۲۴ ساعت، ۶۲ درصد از داروی کورکومین در بافت توموری رهایش شد و در همین مدت، فقط ۴۵ درصد از دارو در بافت سالم آزاد شد (شکل ۵) [۱۸]. همچنین در بافت توموری به ترتیب پس از ۴۸ و ۷۲ ساعت مقدار ۸۳ و ۹۲ درصد از دارو آزاد شد و در آخر در مدت ۹۶ ساعت، ۹۶ درصد از دارو آزاد شد. مقدار داروی آزاد شده در همین مدت برای بافت سالم برابر با ۹۲ درصد



شکل ۶ نمودار رهایش داروی فلورو اوراسیل و کارمافوراز نانوحامل پلی اتیلن گلیکول حاوی نانوذرات رزین استر [۲۱].

آماده و بررسی کردند (شکل ۸) [۳۵]. نتایج نشان داد که رهایش دارو بدون حضور فولیک‌اسید در بافت سالم و توموری بعد از ۱۵۰ ساعت به ترتیب برابر با ۱۸ و ۵۲ درصد است. همچنین در حضور فولیک‌اسید رهایش دارو در بافت سالم و توموری به ترتیب برابر با مقادیر ۱۵ و ۳۳ درصد است. این بدان معناست که حضور فولیک‌اسید باعث رهایش آهسته داروی کورکومین می‌شود. حضور فولیک‌اسید باعث افزایش گروه‌های هیدروکسیل در نانوحامل می‌شود و در نتیجه باعث برهم‌کنش قوی داروی کورکومین با نانوحامل حاوی فولیک‌اسید می‌شود. این نتایج نشان می‌دهد که داروی کورکومین می‌تواند رهایش آهسته داشته باشد. بعد از ۶ ساعت اول، کم‌تر از ۱۰ درصد رهایش داروی کورکومین در دو محیط گزارش شد که این بدان معناست که رهایش دارو انفجاری است [۳۶]. همچنین این رفتار، پس از گذشت ۳۰ ساعت مجدد اتفاق افتاد. دلیل این گونه رفتار نانوحامل، این است که در ساعت‌های اول، حضور داروی کورکومین در سطح بیرونی نانوحامل منجر به عدم برهم‌کنش قوی با سامانه می‌شود. بنابراین دارو جدا می‌شود و رهایش اتفاق می‌افتد. بعد از گذشت ۸۰ ساعت، شیب پروفایل رهایش داروی کورکومین در محیط اسیدی، به تدریج کاهش می‌یابد و در نهایت به مقدار ثابت می‌رسد. در محیط اسیدی گروه‌های هیدروکسیل ملکول کورکومین ضعیف می‌شوند و این پیوند ضعیف باعث افزایش آب‌دوستی و حلالیت در ارتباط بین نانوحامل و دارو می‌شود. به عبارت دیگر، پیوند هیدروژنی در محیط بافت سالم، باعث افزایش پایداری می‌شود [۳۷].

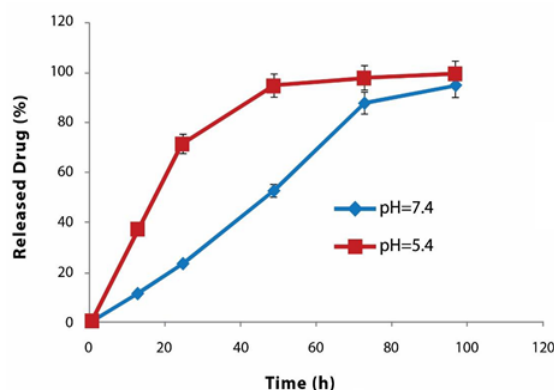
نانوحامل پلی‌وینیل‌پیرولیدون و پلی‌وینیل‌الکل حاوی نانوذرات اکسیدتیتانیوم را برای رهایش داروی کوئرستین در رده سلولی فیرو بلاست (L929) و U87 بررسی کردند (شکل ۹)



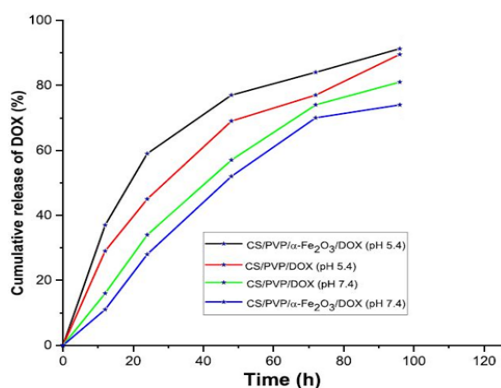
شکل ۸ نمودار رهایش داروی کورکومین از نانوحامل حاوی نانوذرات اکسید آهن، گرافن نقطه‌ی کوانتومی، فولیک‌اسید [۳۷].

تحقیق در $pH=1/2$ و محیط $pH=7/4$ انجام شده است. رهایش داروی فلوروآراسیل، از نانوحامل در $pH=1/2$ در مدت ۱۰ ساعت ۱/۲ درصد محاسبه شد، با این حال، این مقدار در بافت سالم در ۵۰ ساعت به ۹ درصد افزایش یافت. همچنین، رهایش داروی کارمافور در مدت ۱۰ ساعت، در محیط $pH=1/2, 11$ درصد محاسبه شد، با این حال، این میزان نیز در بافت سالم در ۵۰ ساعت به ۵۰ درصد افزایش یافت [۲۲].

هیدروژل نانوحامل کیتوسان، کربن نقطه‌ی کوانتومی و آپتامر را برای بهبود رهایش داروی ضدسرطان ۵ فلوروآراسیل در رده سلولی سرطان سینه طراحی کردند (شکل ۷) [۲۳]. نتایج نشان داد که رهایش سریع در ۱۰ دقیقه تا ۶ ساعت اتفاق می‌افتد. بعد از ۲۴ ساعت مقدار رهایش دارو در نانوحامل در محیط اسیدی برابر با ۷۱ درصد است و همچنین در محیط بافت سالم، برابر با ۷۷ درصد است. پس از گذشت ۴۸ ساعت در محیط اسیدی تقریباً مقدار کل دارو از نانوحامل رهایش دارد؛ ولی در بافت سالم، هنوز دارو در داخل نانوحامل قرار دارد. با توجه به آهستگی رهایش دارو در بافت سالم و همچنین سرعت زیاد رهایش در بافت سرطانی، مشخص می‌شود که نانوحامل ساخته شده می‌تواند حساس به pH باشد [۱۲]. این رفتار می‌تواند باعث رهایش بهتر دارو در محیط میکروتومور شده و باعث حذف اثرات جانبی دارو در بدن انسان شود. در محیط اسیدی گروه‌های آمینی دارای گروه‌های پروتون هستند. این پروتون شدن گروه‌های آمینی و کربوکسیل، منجر به تغییر برهم‌کنش الکترواستاتیک بین کیتوسان و نانوذرات کربن نقطه‌ی کوانتومی می‌شود و در نتیجه باعث رهایش دارو می‌شود [۲۴]. نانوحامل حاوی نانوذرات اکسید آهن، گرافن نقطه‌ی کوانتومی و فولیک‌اسید را برای رهایش داروی ضدسرطان کورکومین



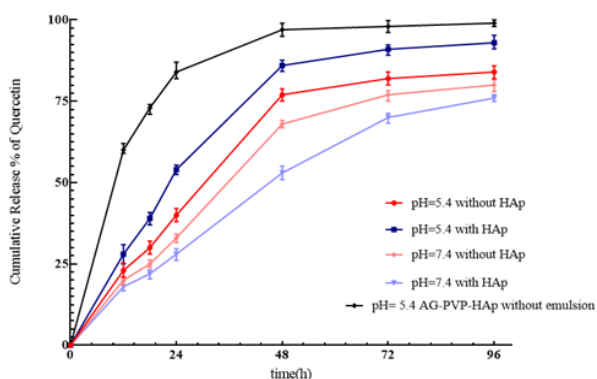
شکل ۷ نمودار رهایش داروی فلوروآراسیل از نانوحامل کیتوسان، کربن نقطه‌ی کوانتومی و آپتامر [۳۴].



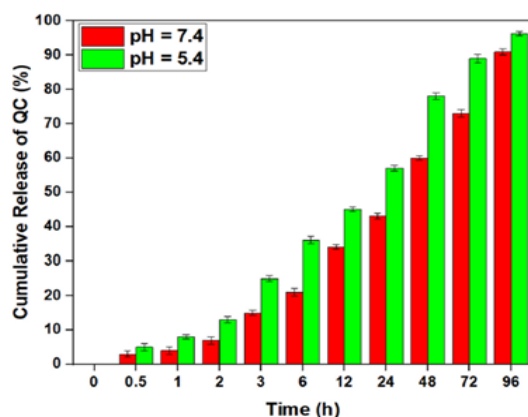
شکل ۱۰ نمودار ره‌ایش داروی دوکسوروبیسین نانوحامل کیتوسان، پلی‌وینیل‌پیرولیدون و نانوذرات اکسید آهن [۴۰].

روی دوکسوروبیسین و کیتوسان در $pH=5/4$ پروتونه می‌شوند و می‌تواند تخریب زنجیره‌های هیدروژل مولکولی را در این شرایط تسریع کند. این نتیجه رفتار حساس به pH نانوکامپوزیت را نشان می‌دهد. با افزودن نانوذرات اکسید آهن، پس از ۴۸ ساعت، ۵۲ درصد دوکسوروبیسین از نانوکامپوزیت‌ها در $pH=7/4$ آزاد شد. این رفتار ماندگاری آهسته و عالی در شرایط اولیه می‌تواند عوارض جانبی دارو را بر روی سلول‌های طبیعی در مدت زمانی که آن‌ها برای رسیدن به سلول‌های تومور طی می‌کنند را کاهش می‌دهد [۴۲]. محققان نانوحامل پیرولیدون-هیدروکسی‌آپاتیت حاوی آگارز را طراحی کردند (شکل ۱۱) [۴۳].

نتایج نشان داد نانوحامل در محیط اسیدی در مدت ۲۴ ساعت مقدار ره‌ایش برابر با ۵۴ درصد دارد و زمانی که از هیدروکسی‌آپاتیت استفاده نشد به مقدار ۴۰ درصد رسید. در بافت سالم ره‌ایش دارو در نانوحامل کم‌تر از نانوحامل پیرولیدون حاوی آگارز بدون حضور هیدروکسی‌آپاتیت



شکل ۱۱ نمودار پروفایل ره‌ایش داروی کوئرستین از نانوحامل پیرولیدون، هیدروکسی‌آپاتیت حاوی آگارز [۴۳].



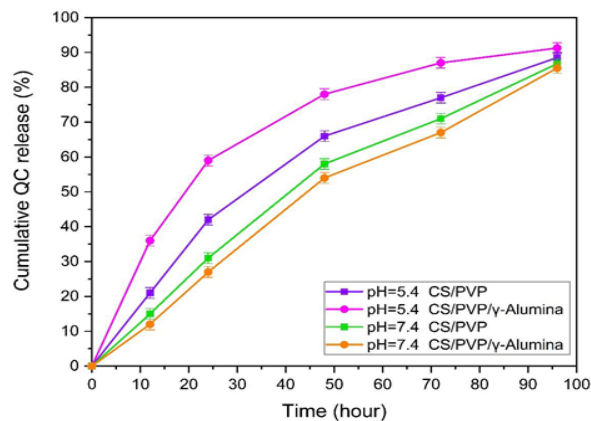
شکل ۹ نمودار ره‌ایش داروی کوئرستین، نانوحامل پلی‌وینیل‌پیرولیدون و پلی‌وینیل‌الکل حاوی نانوذرات اکسیدتیتانیوم [۳۹].

[۳۸]. نتایج نشان داد که بعد از گذشت ۱۲ ساعت ره‌ایش دارو در محیط بافت توموری و بافت سالم به ترتیب برابر با ۴۵ و ۳۳ درصد است. این بدان معناست که نانوحامل ساخته‌شده از چندین ریزمحیط خنثی (Neutral Microenvironments) عبور کرده تا به بافت هدف برسد [۳۹]. مقدار ره‌ایش دارو بعد از ۱۰، ۲۴، و ۵۷ ساعت در محیط اسیدی بیشتر از خنثی است. در pH های پایین، پروتوناسیون گروه‌های کربونیل و هیدروکسیل که پیوندهای هیدروژنی بین پلی‌وینیل‌پیرولیدون و پلی‌وینیل‌الکل و دارو منجر به جدا شدن این پیوندها و افزایش ره‌ایش دارو می‌شود. علاوه بر این، به محبوس شدن داروی بارگذاری‌شده در نانوحامل به همراه امولسیون آب و روغن بیشتر به جلوگیری از ره‌ایش انفجاری و به دست آوردن پروفایل دارای شیب تدریجی (Gradual Profile) کمک می‌کند [۱۲].

لایه روغن سامانه امولسیونی (به‌عنوان غشای کنترل‌کننده) به همراه عامل سطح‌فعال SPAN ۸۰ (به‌عنوان عامل تثبیت‌کننده) به آزادسازی دارو حتی پس از تجزیه ساختار نانوکامپوزیت کمک می‌کند [۳۵].

نانوحامل کیتوسان، پلی‌وینیل‌پیرولیدون و نانوذرات اکسید آهن را برای ره‌ایش داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۱۰) [۴۰].

نتایج پروفایل ره‌ایش دارو نشان داد که بعد از ۴۸ ساعت مقدار ره‌ایش دارو در محیط بافت اسیدی برابر با ۶۹ درصد و در بافت سالم برابر با ۵۷ درصد است. به دلیل ضعیف‌تر بودن پیوند H و برهم‌کنش الکترواستاتیکی کیتوسان و پلی‌وینیل‌پیرولیدون در نانوکامپوزیت‌ها در شرایط اسیدی ($pH=5/4$) در مقایسه با شرایط پایه ($pH=7/4$)، داروی بیشتری از نانوکامپوزیت ساخته شده در $pH=5/4$ آزاد می‌شود [۴۱]. علاوه بر این، گروه‌های آمینه

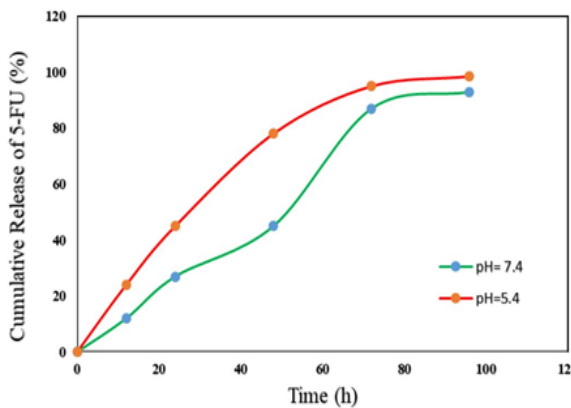


شکل ۱۲ نمودار پروفایل رهائش داروی کوئرستین از نانوحامل کیتوسان- پلی وینیل‌پیرولیدون حاوی نانوذرات آلومینا.

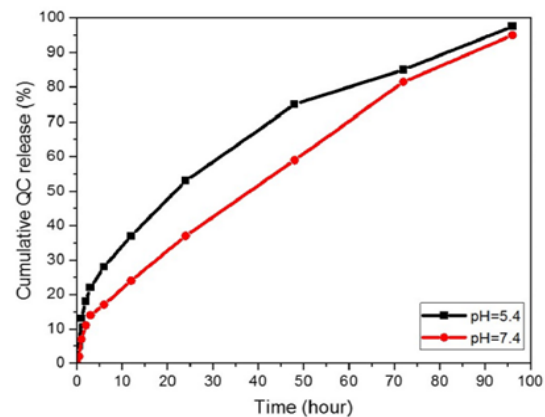
و بدون نانوالومینا بررسی شد. سوخت‌وساز سلول‌های سرطانی غلظت یون‌های H^+ را افزایش می‌دهد که منجر به pH پایین‌تر در بافت تومور در مقایسه با بافت سالم می‌شود. همان‌طور که در شکل ۱۲، نشان داده شده است، رهائش دارو به pH محیط بستگی دارد. زیرا کیتوسان پلی‌ساکارید حساس به pH بر اساس خواص تورم آن است. با این حال، نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که ۷-آلومینا رفتار حساس به pH نانوکامپوزیت را بهبود بخشیده است [۴۶]. بعد از گذشت زمان ۲۴ ساعت نانوحامل کیتوسان حاوی پلی‌وینیل‌پیرولیدون و دارو در محیط توموری ۴۲ درصد و در محیط بافت سالم ۳۱ درصد رهائش دارو داشته است. گروه‌های آمین باقی‌مانده در کیتوسان در pH کمتر از ۶/۴ پروتونه می‌شوند و پیوندهای هیدروژنی با مولکول‌های آب ایجاد می‌کنند. به دنبال آن، دافعه الکترواستاتیکی بین گروه‌های آمین باعث ایجاد پروتون‌دهی شده شبکه پلیمری می‌شود و آن را تشدید می‌شود و فضای خالی بین زنجیرها افزایش می‌یابد. این افزایش در پلیمر باعث تورم پلیمر شده و افزایش رهائش دارو در محیط اسیدی اتفاق می‌افتد. در مقابل، در $pH=7/4$ ، زنجیرهای پلیمری پروتون‌زدایی و متراکم شده و رهائش دارو آهسته انجام می‌شود. زمانی که از نانوالومینا در نانوحامل استفاده شد، پس از گذشت ۲۴ ساعت رهائش دارو در محیط اسیدی و بافت سالم به ترتیب برابر با ۵۹ و ۲۷ درصد بود. این نتایج نشان داد که حضور نانوالومینا حساسیت به pH را در نانوحامل بهبود می‌بخشد. تراکم لایه‌های کیتوسان با پلی‌وینیل‌پیرولیدون باعث ایجاد رهائش کم‌تر در بافت سالم شده است و در نتیجه به بافت سالم آسیب کم‌تری می‌رسد. با ورود نانوحامل به سلول‌های سرطانی، لایه‌های نانوحامل توسط ریزمحیط‌های درون‌سلولی اسیدی مانند اندوزوم‌ها (Endosomes) تحریک می‌شود که

است. در واقع، برهم‌کنش‌های بین نانوذرات، پلیمرها و دارو، یکپارچگی ساختار نانوکامپوزیت را حفظ می‌کند که منجر به کاهش رهائش نانوحامل در بافت سالم در مقایسه با نمونه‌ی دیگر شده است. پس از ۹۶ ساعت، ۹۳/۵ درصد از کوئرستین در $pH=5/4$ آزاد شد، در حالی که تنها ۷۶ درصد از کوئرستین در $pH=7/4$ آزاد شد [۴۴]. علاوه بر این رهائش تدریجی اولیه قبل از رهائش مداوم کوئرستین در بافت سالم صورت گرفت. همان‌طور که در شکل ۱۱ مشاهده می‌شود، رفتار آهسته و تأخیری رهائش در شرایط اولیه، دارو را حین عبور نانوحامل تا رسیدن به سلول‌های تومور حفظ می‌کند. رهائش دارو در محل مورد نظر تفاوت در رفتار رهائش در هر دو محیط است و گروه‌های هیدروکسی‌آپاتیت، باعث رفتار پاسخ‌گو به pH نانوحامل ساخته‌شده است [۴۵]. این خاصیت به انحلال سریع هیدروکسی‌آپاتیت (فسفات‌کلسیم) در شرایط اسیدی به‌دلیل پروتونه‌شدن هیدروکسی‌آپاتیت، نسبت داده می‌شود. این پروتونه‌شدن همراه با پروتونه‌شدن گروه‌های کربونیل در پلی‌وینیل‌پیرولیدون، گروه‌های هیدروکسیل در کوئرستین و آگارز منجر به ایجاد نیروی دافعه بین بار مثبت مجاور در هیدروکسی‌آپاتیت و سایر گروه‌های پروتونه‌شده می‌شود که نیروی دافعه را تشدید می‌کند و انحلال نانوکامپوزیت را تسهیل می‌کند. در نتیجه مقدار داروی آزاد شده افزایش می‌یابد. بنابراین، افزایش نرخ رهاسازی دارو برای نانوحامل ساخته‌شده در بافت اسیدی، می‌تواند به حساسیت گروه‌های هیدروکسی‌آپاتیت و پروتونه‌شدن پلیمرها در pH پایین مربوط باشد [۱۲]. تفاوت معناداری بین سنتز از روش امولسیون و امولسیون دوگانه در پروفایل رهائش دارو از نانوحامل در نمودار مشخص است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، بیش از ۸۰ درصد دارو در شرایط اسیدی پس از ۲۴ ساعت آزاد شد. این مقدار برای گروهی که در امولسیون دوگانه گنجانده شده بود به ۵۴ درصد کاهش یافت. این به‌دلیل تأثیر لایه میانی روغن در امولسیون دوگانه آب در روغن در آب است. پس از انحلال نانوکامپوزیت، این لایه به‌عنوان غشایی برای کنترل رهائش داروی کوئرستین عمل می‌کند و دوره رهاسازی را طولانی می‌کند. علاوه بر این، حضور پلی‌وینیل‌الکل به‌عنوان عامل سطح‌فعال در فاز آبی امولسیون ثانویه باعث تثبیت بیشتر نانوحامل و طولانی‌تر شدن دوره رهاسازی می‌شود [۲۲].

محققان نانوحامل کیتوسان-پلی‌وینیل‌پیرولیدون حاوی نانوذرات آلومینا را برای رهائش داروی ضدسرطان کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۱۲) [۴۶]. نتایج پروفایل رهائش دارو برای نانوحامل حاوی نانوالومینا



شکل ۱۴ نمودار پروفایل رهایش داروی فلورواوراسیل از نانوحامل کیتوسان حاوی نانوالومینا و نانوذرات اکسید آهن [۴۸].

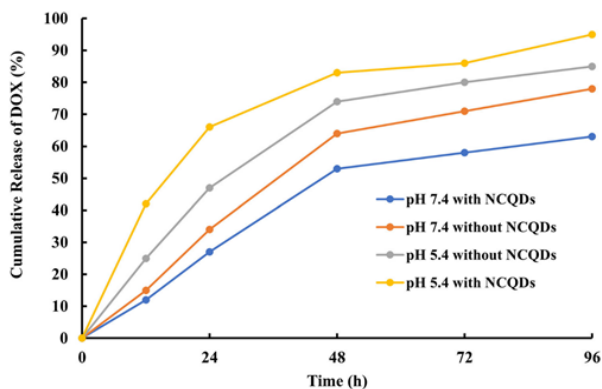


شکل ۱۳ نمودار پروفایل رهایش داروی کوئرستین از نانوحامل پلی آکرلیک اسید، پلی وینیل پیرولیدون [۴۷].

در محیط اسیدی سلول‌های سرطانی با سازوکار هدف‌گیری غیرفعال می‌شود و در نتیجه اثرات سمی دارو بر روی سلول‌های غیرسرطانی کاهش می‌یابد [۳۲].

در مطالعه‌ی دیگری نانوحامل حاوی نانولوله‌های کربنی چنددیواره و کربوکسی‌هیدرات لیگاند برای رهایش داروی دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد. نتایج نشان داد که نانولوله‌های کربنی چنددیواره در ریزمحیط تومور با توجه به pH آنجا، داروی بیشتری رها می‌کنند [۴۹]. علاوه بر این، رهایش دارو در طول گردش خون و در محل‌های بافت طبیعی در (pH=۷/۴) بسیار کمتر خواهد بود که به کاهش عوارض جانبی دارو کمک می‌کند [۵۰].

نانوحامل کیتوسان، نانورس و نانوذرات کربن نقطه‌ی کوانتومی حاوی نیتروژن برای رهایش داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان سینه بررسی شدند (شکل ۱۵) [۵۰]. همان‌طور که در تصاویر مشخص است در ۱۲ ساعت اول،



شکل ۱۵ نمودار پروفایل رهایش داروی دوکسوروبیسین از نانوحامل کیتوسان، نانورس و نانوذرات کربن نقطه‌ی کوانتومی حاوی نیتروژن [۵۰].

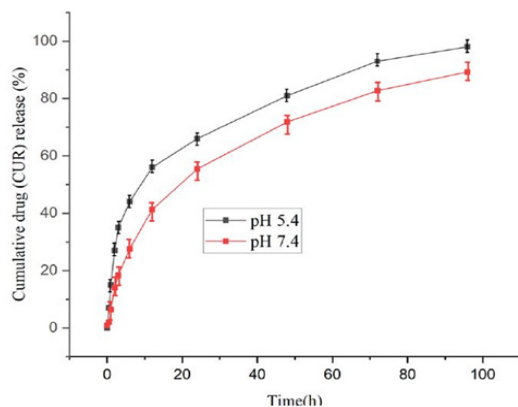
منجر به متورم‌شدن سریع و رهایش دارو در داخل سلول‌های سرطانی می‌شود [۱۲].

نانوحامل پلی آکرلیک اسید، پلی وینیل پیرولیدون و داروی ضدسرطان کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۱۳). نتایج نشان می‌دهد که بعد از گذشت ۱۲ و ۲۴ ساعت در محیط اسیدی رهایش دارو به ترتیب برابر با ۳۷ و ۵۳ درصد بود و برای بافت سالم به ترتیب برابر با ۲۴ و ۳۷ درصد گزارش شد [۴۷].

در فاز اصلی رهایش سریع مقدار محدودی دارو روی سطح میکرومولسیون رها شد، در حالی که فاز تأخیری ناشی از نفوذ است. رهایش طولانی‌مدت در نانوحامل منجر به توزیع منظم دارو و کاهش عوارض جانبی می‌شود [۳۳].

محققان نانوحامل کیتوسان حاوی نانوالومینا و نانوذرات اکسید آهن را برای داروی ضدسرطان، ۵ فلورواوراسیل در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۱۴) [۴۸].

نتایج نشان داد که در محیط اسیدی پس از گذشت ۱۲، ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت به ترتیب ۸۷، ۴۵، ۲۷، ۱۲ و ۹۳ درصد از دارو مورد رهایش قرار می‌گیرد. همچنین در محیط بافت سالم مقدار رهایش دارو در همان مقدار ساعات به ترتیب برابر با ۹۸، ۷۸، ۴۵، ۲۴ و ۹۸/۵ درصد است. مقایسه مقادیر به دست آمده در دو pH نشان‌دهنده مقدار بیشتری از داروی آزاد شده در pH اسیدی در مقایسه با pH=۷/۴ است که حساسیت این سامانه دارورسانی را تأیید می‌کند [۱۸]. سلول‌های سرطانی به دلیل تکثیر بیش از حد و کمبود اکسیژن کافی، وارد مسیرهای بی‌هوایی (Anaerobic) می‌شوند و اسیدلاکتیک را با pH کمتر از بافت‌های طبیعی تولید می‌کنند. در نتیجه این سامانه دارورسانی دارای قابلیت رهاسازی کنترل‌شده و خاص است. این دارو

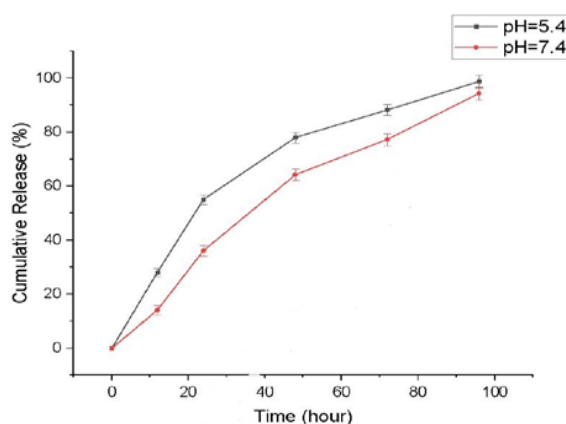


شکل ۱۶ نمودار پروفایل رهائش داروی کورکومین از نانوحامل کیتوسان حاوی ژلاتین و نانوذرات کربن نقطه‌ی کوانتومی [۴۲].

بود. بر این اساس نانوحامل ساخته شده می‌تواند ویژگی‌های حساس به pH را داشته باشد و در محیط توموری، رهائش بهتری داشته باشد [۴۳].

محققان نانوحامل حاوی کربوکسی‌متیل سلولوز، ژلاتین و نانوذرات چارچوب آلی فلزی از نوع ایمیدازولات زئولیتی (ZIF-8) را برای بهبود رهائش داروی ضدسرطان کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند [۴۴].

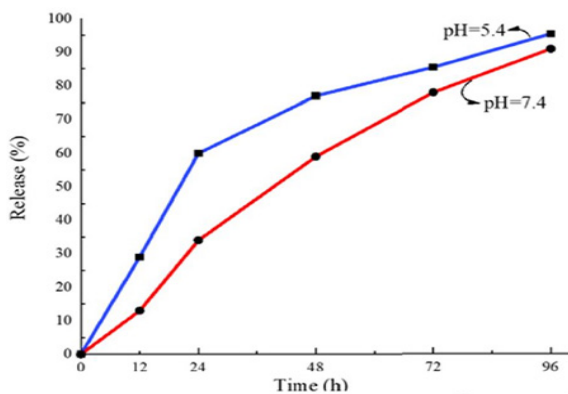
همان‌طور که در شکل ۱۷، نشان داده شده است، در هیچ‌یک از محیط‌ها هیچ رهائش اولیه انفجاری‌ای وجود نداشت و رهاسازی به صورت کنترل شده و آهسته اتفاق افتاد. تفاوت بین دو محیط در ۲۴ ساعت بیشتر بود، جایی که ۵۳ درصد از دارو در محیط اسیدی در مقایسه با ۳۸ درصد در محیط خنثی آزاد شد. سرعت انتشار در محیط اسیدی در طول مدت آزمایش بالاتر بود. در مقایسه با گزارش‌های قبلی در مورد رهائش این



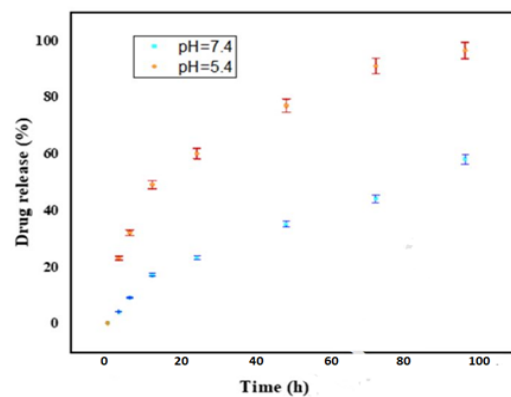
شکل ۱۷ نمودار پروفایل رهائش داروی کوئرستین از کربوکسی‌متیل سلولوز، ژلاتین و نانوذرات چارچوب آلی فلزی [۴۵].

رهائش به صورت انفجاری است که به دلیل جذب مقداری دارو در سطح نانوحامل است. گرادپان غلظت زیاد دارو و تورم می‌شود. همچنین رهائش دارو در نانوحامل بدون حضور نانوذرات نقطه‌ی کوانتومی در محیط اسیدی و بافت سالم به ترتیب برابر با مقادیر ۷۴ و ۶۴ درصد است. رهائش بیشتر دارو در محیط اسیدی به دلیل پیوند H ضعیف‌تر و برهم‌کنش الکترواستاتیک بین نانوکامپوزیت‌های کیتوسان و نانورس است [۳۹]. در محیط اسیدی، گروه‌های آمینه دارو و کیتوسان، پروتونه می‌شوند و تجزیه زنجیره‌های هیدروژل پلیمری را تسریع می‌کنند. زمانی که نانوذرات نقطه‌ی کوانتومی در نانوحامل استفاده می‌شود، پس از گذشت ۲۴ ساعت، مقدار ۶۷ درصد از دارو آزاد می‌شود. این در حالی است که در زمان مشابه، برای نانوحامل فاقد نانوذرات کوانتوم، مقدار ۴۷ درصد دارو آزاد می‌شود. در بافت سالم در مدت ۲۴ ساعت برای نانوحامل فاقد نانوذره و همچنین نانوحامل حاوی نانوذره به ترتیب برابر با ۲۷ و ۳۴ درصد است. در واقع، پروتونه شدن گروه‌های آمین، تورم و تخریب زنجیره‌های هیدروژل و بی‌ثباتی ساختار نانوحامل منجر به رهائش داروی بیشتری در نانوحامل فاقد نانوذرات نسبت به نانوحامل حاوی نانوذرات شد. بنابراین حضور نانوذرات نقطه‌ی کوانتومی نیتروژن‌دار شده، باعث بهبود بارگذاری دارو شده است [۴۰]. این نوع نانوذره با گروه‌های آمینی با بار مثبتی که دارد، می‌تواند باعث تغییر ساختار نانوحامل شده و رهائش دارو را منجر شود. گروه‌های آمینه پروتونه شده در ساختار کیتوسان و نانوذرات نقطه‌ی کوانتومی نیتروژن‌دار شده در محیط‌های کم‌تر از pH اسیدی باعث به هم‌ریختن ساختار (Disrupted) و عدم برهم‌کنش‌های مناسب الکترواستاتیکی بین اجزای نانوحامل می‌شوند. این امر منجر به بهبود نفوذ بافر در داخل ماتریس نانوحامل و در نتیجه افزایش نرخ رهائش می‌شود. در نتیجه زمانی که مقدار رهائش دارو در بافت اسیدی بیشتر از بافت سالم باشد، باعث ایجاد رهائش بهتر دارو در محیط میکروتومور و عوارض جانبی کمتر در بدن انسان می‌شود [۴۱].

نانوحامل کیتوسان حاوی ژلاتین، نانوذرات کربن نقطه‌ی کوانتومی را برای بهبود رهائش داروی ضدسرطان کورکومین در رده سلولی سرطان مغز بررسی کردند. (شکل ۱۶) [۴۲]. نتایج نشان می‌دهد که الگوهای رهائش دارو در هر دو pH با روند تدریجی افزایشی و شیب تقریباً مساوی ثابت تر شده است. در نهایت، مقدار داروی کورکومین در محیط اسیدی پس از ۹۶ ساعت از دوره آزمایش، بیش از ۹۸ درصد بود، در حالی که این مقدار در بافت سالم در همان مقیاس زمانی، ۸۱ درصد



شکل ۱۹ نمودار رهائش داروی کوئرتستین از نانوحامل حاوی پلی‌وینیل‌پیرولیدون، ژلاتین حاوی نانوذرات اکسید گرافن [۴۹].



شکل ۱۸ نمودار پروفایل رهائش داروی کورکومین از نانوحامل کربوکسی‌متیل سلولز، نشاسته حاوی نانوذرات اکسیدگرافن کاهش‌یافته [۴۷].

درصد و برای بافت اسیدی ۹۵/۵ درصد بود [۴۹]. سنتز به روش نانوامولسیون دوگانه، امولسیون باعث می‌شود تا به‌عنوان غشا در اطراف نانوکامپوزیت عمل کند و نیز باعث حفظ بهتر دارو می‌شود. لایه میانی روغن باعث کنترل رهائش دارو می‌شود و زمان رهائش را افزایش می‌دهد [۵۰] نتایج به‌دست آمده در زمان‌های مختلف، حساسیت به pH در نانوکامپوزیت را تأیید می‌کند. این دارو در پاسخ به pH موجود در ریزمحیط تومور آزاد می‌شود که در آن مولکول‌های فعال زیستی می‌توانند تعادل متابولیک طبیعی را بر هم بزنند. از نظر مکانیکی، سامانه‌های دارورسانی حساس به pH در محیط‌های اسیدی غیرپایدار می‌شوند. سپس دارو به‌صورت گزینشی می‌تواند از غشای چربی دوست به‌عنوان هدف‌گیری خاص در محل تومور عبور کند [۴۷].

محققان نانوحامل پایه کیتوسان حاوی نشاسته، مولیبدینوم‌دی‌سولفید برای رهائش داروی کورکومین (رده سلولی سرطان سینه) را بررسی کردند. نانوکامپوزیت طراحی شده پس از ۲۴ ساعت، داروها را در pH=۵/۴ سریع‌تر آزاد می‌کند. این رفتار حساسیت نانوکامپوزیت سنتز شده به pH اسیدی را نشان می‌دهد. علاوه بر این، پس از ۹۶ ساعت، ۹۰ درصد از دارو در pH=۵/۴ آزاد شد، در حالی که تنها ۷۹ درصد در pH=۷/۴ رهائش داشت. آزمایش به مدت ۹۶ ساعت انجام شد و این آزمایش برای مقایسه در دو pH طراحی شده است. با بررسی نتایج تعیین‌شده از حساسیت نانوکامپوزیت به محیط اسیدی، رهائش پایدار دارو در زمان‌های مختلف تأیید می‌شود [۴۴].

نانوحامل کیتوسان، نانورس و نانوذرات اکسید آهن برای رهائش داروی ضدسرطان کوئرتستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی شدند. نتایج نشان داد که، میزان رهائش داروی کوئرتستین در محیط شرایط تومور (pH=۵/۴) در مقایسه با محیط

نوع نانوذرات، ترکیب این مواد منجر به رهائش کنترل‌شده در مدت زمان طولانی بدون رهائش اولیه انفجاری شد. لایه لیپیدی بین دو فاز آبی باعث افزایش آهسته رهائش داروها شد. همچنین سنتز نانوحامل به روش نانوامولسیون دوگانه باعث رهائش آهسته دارو در نانوحامل شده است [۴۶].

محققان نانوحامل کربوکسی‌متیل سلولز، نشاسته حاوی نانوذرات اکسیدگرافن کاهش‌یافته و داروی کورکومین را در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند (شکل ۱۸) [۴۷].

بر اساس نتایج، پس از ۲۴ ساعت، ۶۰ درصد از دارو در محیط اسیدی آزاد شد، در حالی که این میزان در بافت سالم به‌طور قابل‌توجهی کم‌تر بود. در ۷۲ ساعت، تقریباً ۹۱ درصد از کورکومین در بافت توموری آزاد شد، در حالی که تنها ۸۳ درصد در بافت سالم رهائش داشت. این نتایج حساسیت به pH نانوحامل ساخته شده را تأیید می‌کند و منجر به آزادسازی موثرتر دارو در محیط اسیدی می‌شود. در این کار از فرایند امولسیون برای تهیه نانوحامل و افزایش پایداری آن استفاده شد. کربوکسی‌متیل سلولز و نشاسته لایه ژل بیرونی اطراف ورقه‌های اکسیدگرافن کاهش‌یافته حاوی کورکومین را تشکیل می‌دهند و به‌دلیل حساسیت به pH، در کربوکسی‌متیل سلولز و نشاسته، دارو به روشی حساس به pH از لایه‌های اکسیدگرافن آزاد می‌شود [۴۸].

در مطالعه‌ی دیگری نانوحامل حاوی پلی‌وینیل‌پیرولیدون، ژلاتین حاوی نانوذرات اکسیدگرافن و داروی کوئرتستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد (شکل ۱۹) [۴۹].

نتایج این تحقیق نشان داد رهائش دارو در محیط بافت سالم و بافت توموری به ترتیب ۳۴ و ۶۰ درصد است. همچنین بعد از ۹۶ ساعت مقدار رهائش برای بافت سالم برابر با ۹۱

ساعت اول، درصد داروی آزاد شده برای محیط اسیدی و خنثی به ترتیب ۹۴ و ۴۹ درصد است. اختلاف زیاد بین درصد انتشار دو محیط، حساسیت به pH نانوحامل سنتز شده را نشان می‌دهد. دلیل حساسیت به pH نانوحامل را می‌توان به پروتونه شدن گروه‌های آمین و هیدروکسیل اجزای پلیمری نسبت داد که منجر به تشکیل نیروهای دافعه بین آن‌ها و در نتیجه از هم پاشیدگی ساختار نانوذرات می‌شود. جدا از فعل و انفعالات شیمیایی بین دارو و کیتوسان، آگارز و ۷-آلومینا، عامل دیگری است که به پروفایل رهائش پایدار کمک می‌کند، سامانه امولسیون دوگانه آب در روغن در آب است. لایه میانی که چربی دوست است، رهائش دارو را کنترل می‌کند و از رهائش انفجاری جلوگیری می‌کند. همچنین وجود اجزای سطح فعال به حفظ یکپارچگی ساختاری لایه‌های امولسیونی کمک می‌کند تا پس از متلاشی شدن شبکه پلیمری، ترکیدگی ایجاد شود [۵۰].

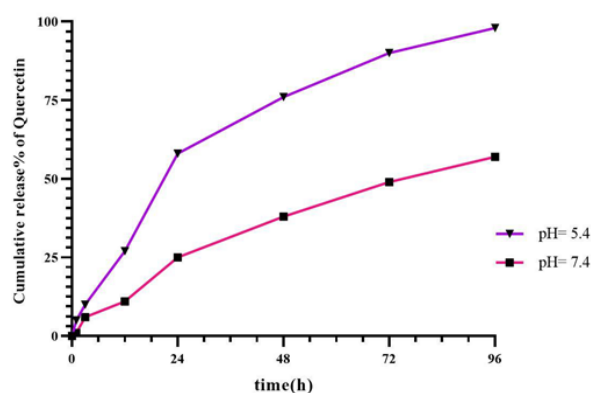
محققان نانوحامل کیتوسان، حاوی نانوذرات اکسید آهن و آگارز را طراحی کردند. در ابتدا داروی کورکومین در این نانوحامل بارگذاری شد و در رده سلولی سرطان سینه، تحقیقات در مورد رهائش دارو انجام شد [۴۳]. نتایج نشان داد که در ۶ ساعت اول، رهائش سریع دارو رخ داد که به دلیل ذرات دارویی بود که روی سطح نانوحامل به هم متصل شده بودند. بعد از ۷۲ ساعت، از آنجایی که غلظت دارو باقی مانده است، سرعت رهائش به میزان قابل توجهی کاهش یافت. به عنوان مثال، در ۴۸ ساعت اول، داروی رهائشده از نانوکامپوزیت‌های $Fe_3O_4/CS/AG$ و CS/AG که وارد محیط سرطانی می‌شوند به ترتیب ۳۳ و ۲۶ درصد بیشتر از آن‌هایی بودند که در $pH=7/4$ آزاد شدند. این رفتار، حساسیت به pH نانوکامپوزیت سنتز شده را نشان می‌دهد [۴۴].

در پژوهشی دیگر نانوکامپوزیت پلی‌آکرلیک اسید حاوی کربوکسی‌متیل سلولز و نانوهالوزیت برای رهائش داروی کورکومین در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد [۴۶]. پس از اضافه کردن نانوهالوزیت به کامپوزیت حاوی دارو، زنجیره‌های پلیمری از آزاد شدن دارو از نانوهالوزیت جلوگیری می‌کنند، در نتیجه رهاسازی کنترل شده مشاهده می‌شود. در واقع زنجیره‌های پلیمری انتهای لوله‌های نانوهالوزیت را می‌بندند و به همین دلیل داروی کورکومین راهی برای خروج از نانوهالوزیت پیدا نمی‌کند. در سامانه‌های دارورسانی، افزایش رهائش در محیط سرطانی نسبت به سامانه‌های فیزیولوژیکی به عنوان مزیتی برای کاهش سمیت بر روی بافت سالم در نظر گرفته می‌شود. از سوی دیگر، رهائش انفجاری کورکومین در pH اسیدی در

فیزیولوژیکی ($pH=7/4$) بیشتر بود که حساسیت pH نانوحامل را ثابت می‌کند. رهاسازی سریع اولیه داروی کوئرستین به دلیل حضور مقدار کمی از دارو بر روی سطح نانوکامپوزیت است. در حالی که رهائش آهسته از پدیده نفوذ حاصل می‌شود. رهائش کنترل شده دارو، باعث محدود کردن عوارض جانبی و هدر رفتن کمتر دارو می‌شود. بنابراین، این نانوحامل می‌تواند به عنوان نانوحامل ضدباکتری برای کورستین برای سامانه دارورسانی هدفمند در زمینه درمان سرطان استفاده شود [۴۶-۴۴].

نانوحامل کیتوسان، نانو هالوزیت، حاوی نانوذرات گرافیت نیتريد کربن، برای رهائش داروی ضدسرطان کوئرستین در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد (شکل ۲۰) [۴۷]. نتایج نشان داد در ۲۴ ساعت اول، رهائش دارو از نانوحامل در محیط اسیدی بیشتر از محیط بازی است. این مقدار به ترتیب در محیط اسیدی و بازی برابر با ۵۸ و ۲۵ درصد است. این بدان معناست که برهم کنش الکترواستاتیکی و پیوند هیدروژنی بین دارو و نانوحامل در محیط اسیدی ضعیف تر است. همچنین بعد از ۴۸ ساعت مقدار رهائش دارو در محیط اسیدی برابر با ۷۶ درصد و در محیط بازی برابر با ۳۸ درصد است. در این راستا، با وجود این که داروی مدل، از سلول‌های طبیعی در شرایط اولیه عبور می‌کند تا به سلول‌های سرطانی نزدیک شود، اولین رهائش آهسته دارو قبل از رهائش طولانی مدت در $pH=7/4$ بود. رفتار رهائش آهسته دارو، ساختار نانوحامل، عوارض جانبی دارو در $pH=7/4$ را محدود می‌کند. این سازوکار رهائش دارو، نشان‌دهنده رفتار حساس به pH است [۴۸].

نانوحامل کیتوسان، آگارز، حاوی نانوذرات گاما آلومینا، برای رهائش داروی ضدسرطان، ۵ فلواوراسیل در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد (شکل ۲۱) [۴۹]. نتایج نشان داد که در ۴۸

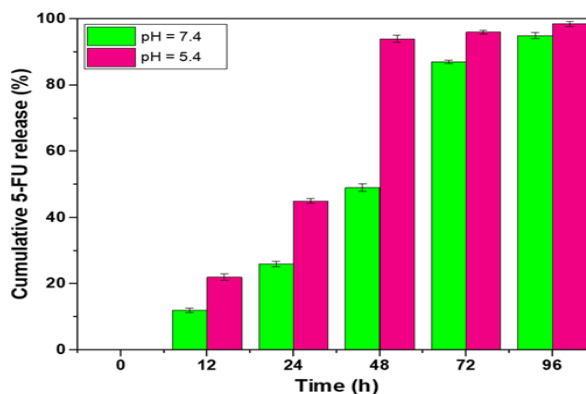


شکل ۲۰ نمودار رهائش داروی نانوحامل کیتوسان، نانو هالوزیت، حاوی نانوذرات گرافیت نیتريد کربن و داروی کوئرستین [۴۸].

سیتیکی کورسمیر پیاس برای این سامانه قابل استفاده است و داروی ساخته شده از مواد پلیمری تشکیل شده است [۴۸-۵۱].

۳ نتیجه گیری

در این پژوهش به بررسی پروفایل رهائش داروی نانوحامل‌های ضدسرطان پرداخته شد. به‌عنوان مثال در نانوحامل‌های پایه کیتوسان، دلیل رهائش بهتر را می‌توان نقطه ایزوالکتریک کیتوسان دانست. نقطه ایزوالکتریک کیتوسان حدود ۶/۵ است و در زیر این نقطه، پلیمر پروتونه، آب‌دوست‌تر و متورم می‌شود و به دارو اجازه می‌دهد تا از طریق منافذ حامل نفوذ کند. بنابراین، ساختار آب‌دوست‌تر کیتوسان باعث افزایش رهائش بیشتر دارو می‌شود. روند رهائش دارو در بافت اسیدی بیشتر از بافت سالم بود که نشان از حساسیت نانوحامل به pH دارد و مشخص می‌شود که دارو در محیط اسیدی بهتر آزاد می‌شود. در محیط بافت سالم، سرعت رهاسازی آهسته است که برای کاربرد رهائش دارو مناسب است، زیرا آسیب به سلول‌های طبیعی را کاهش می‌دهد و منجر به کاهش عوارض جانبی می‌شود. در محیط اسیدی گروه‌های هیدروکسیل مولکول کورکومین ضعیف می‌شوند. این پیوند ضعیف باعث افزایش آب‌دوستی و حلالیت بین نانوحامل و دارو می‌شود. به عبارت دیگر، پیوند هیدروژنی در محیط بافت سالم، باعث افزایش پایداری می‌شود. در روش امولسیون دوگانه، لایه روغن سامانه امولسیون (به‌عنوان غشای کنترل‌کننده) به همراه عامل سطح‌فعال SPAN ۸۰ (به‌عنوان عامل تثبیت‌کننده) به آزادسازی دارو حتی پس از تجزیه ساختار نانوکامپوزیت کمک می‌کند. همچنین لایه لیپیدی بین دو فاز آبی، باعث رهائش آهسته داروها شد.



شکل ۲۱ نمودار رهائش داروی نانوحامل کیتوسان، آگارز، حاوی نانوذرات گاما آلومینا و داروی ۵ فلوروراسیل [۵۰].

ساعات اولیه، پتانسیل بالای هیدروژل توسعه‌یافته را برای سرکوب سلول‌های سرطانی نشان می‌دهد [۴۴]. نانوکامپوزیت پلی‌آکرلیک‌اسید حاوی پلی‌وینیل‌پیرولیدون و نانولوله‌های کربنی برای رهائش داروی ۵ فلوروراسیل در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد. نتایج رهائش دارو نشان داد که این کامپوزیت می‌تواند گزینه‌ی مناسبی برای رهائش دارو در محیط توموری باشد [۴۷].

نانوحامل پایه کیتوسان حاوی نانوکربن نقطه‌ی کوانتومی و نانوآکسید آهن برای رده سلولی سرطان سینه و رهائش داروی کورکومین استفاده شد. برهمکنش الکترواستاتیکی بین نقاط کوانتومی کربن و کیتوسان در نتیجه پروتونه‌شدن کربوکسیل و آمین از بین می‌رود. به همین دلیل رهائش کورکومین در شرایط اسیدی سریع‌تر اتفاق می‌افتد. این نتیجه قابل قبول است؛ زیرا مدل

مراجع

1. Tang J.D., Mura C., Lampe K.J., Stimuli-Responsive, Pentapeptide, Nanofiber Hydrogel for Tissue Engineering, *Journal of the American Chemical Society*, 141, 4886-99, **2019**.
2. Khorasani MT., Joorabloo A., Adeli H., Mansoori-Moghaddam Z., Moghaddam A., Design and Optimization of Process Parameters of Polyvinyl (alcohol)/ Chitosan/Nano Zinc Oxide Hydrogels as Wound Healing Materials, *Carbohydrate Polymers*, 207, 542-54, **2019**.
3. Ali A., Ahmed S., A Review on Chitosan and its Nanocomposites in Drug Delivery, *International Journal of Biology Macromolecule*, 109, 273-86, **2018**.
4. Haraguchi K., Nanocomposite Hydrogels, *Current Opinion Solid State Material Science*, 11:47-54, **2017**.
5. Satarkar NS., Biswal D., Hilt JZ., Hydrogel Nanocomposites: A Review of Applications as Remote Controlled Biomaterials, *Soft Matter*, 6, 2364-71, **2010**.
6. Gooneh-Farahani S., Naimi-Jamal MR., Naghib SM., Stimuliresponsive Grapheme Incorporated Multifunctional Chitosan for Drug Delivery Applications: A Review, *Expert Opinion Drug Delivery*, 16, 79-99, **2019**.
7. Kaur R., Kaur S., Roles of Polymers in Drug Delivery, *Journal of Drug Delivery*, 4, 32, **2014**.
8. LaftahWA., Hashim S., Ibrahim AN., Polymer Hydrogels: A Review, *Polymer-Plastics Technology and Materials*, 50, 1475-86, **2011**.
9. Zhao F., Yao D., Guo R., Deng L., Dong A., Zhang J., Composites of Polymer Hydrogels and Nanoparticulate Systems for Biomedical and Pharmaceutical Applications, *Nanomaterial*, 5, 2054-130, **2015**.
10. Sannino A., Demitri C., Madaghiele M., Biodegradable Cellulosebased Hydrogels: Design and Applications. *Material*, 2, 353- 73, **2019**.
11. Ma J., Li X., Bao Y., Advances in Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels, *RSC Advanves*, 5, 59745-57, **2015**.
12. Gholamali I., Stimuli-Responsive Polysaccharide Hydrogels for Biomedical Applications: A Review, *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 7, 1- 24, **2019**.
13. HeM., Zhao Y., Duan J., Wang Z., ChenY., Zhang L., Fast Contact of Solid-Liquid Interface Created High Strength Multi-layered Cellulose Hydrogels with Controllable Size, *ACS Applies Material Interfaces*, 6, 1872-8, **2014**.
14. Qiu X., Hu S., Smart., Materials Based on Cellulose: A Review of the Preparations, Properties and Applications, *Material*, 6, 738- 81, **2013**.
15. Barkhordari S., Yadollahi M., Carboxymethyl Cellulose Capsulated Layered Double Hydroxides/Drug Nanohybrids for Cephalexin Oral Delivery, *Applied Clay Science*, 121, 77-85, **2016**.
16. Yadollahi M., Gholamali I., Namazi H., Aghazadeh M., Synthesis and Characterization of Antibacterial Carboxymethyl Cellulose/ZnO Nanocomposite Hydrogels, *International Journal of Biological Macromolecules*, 74, 136-41, **2015**.
17. Yadollahi M., Namazi H., Aghazadeh M., Antibacterial Carboxymethyl Cellulose/Ag Nanocomposite Hydrogels Crosslinked with Layered Double Hydroxides, *International Journal of Biological Macromolecules*, 79, 269-77, **2015**.
18. Yadollahi M., Gholamali I., Namazi H., Aghazadeh M., Synthesis and Characterization of Antibacterial Carboxymethylcellulose/CuO Bio-Nanocomposite Hydrogels, *International Journal of Biological Macromolecules*, 73, 109-14, **2014**.
19. Gholamali I., Facile Preparation of Carboxymethyl Cellulose/Cu Bio-Nanocomposite Hydrogels for Controlled Release of Ibuprofen, *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 6, 115, 24, **2020**.
20. Foroutan R., Ahmadlouydarab M., Ramavandi B., Mohammadi R., Studying the Physicochemical Characteristics and Metals Adsorptive Behavior of CMC-g-HAp/Fe₃O₄ Nanobiocomposite., *The Journal of Environmental Chemical Engineering*, 6, 6049, 58, **2018**.
21. Shen J., Song Z., Qian X., Yang F., Carboxymethyl Cellulose, *Journal of Non-Crystalline Solids*, 511, 201-11, **2019**.
22. Che Nan NF., Zainuddin N., Ahmad M., Preparation and Swelling Study of CMC Hydrogel as Potential Superabsorbent, *Journal of Science & Technology*, 27, 489-98, **2019**.
23. Behzadi Nia S., Pooresmaeil M., Namazi H., Carboxymethyl Cellulose/ Layered Double Hydroxides Bio-Nanocomposite Hydrogel: a Controlled Amoxicillin Nanocarrier for Colonic Bacterial Infections Treatment, *International Journal of Biological Macromolecules*, 155, 1401-9, **2020**.
24. Youssef AM., El-Sayed SM., Bionanocomposites Materials for Food Packaging Applications: Concepts and Future Outlook, *Carbohydrate Polymers*, 193, 19-27, **2018**.
25. Rakhshaei R., Namazi H. A., Potential Bioactive Wound Dressing Based on Carboxymethyl Cellulose/ZnO Impregnated MCM-41 Nanocomposite Hydrogel, *Materials Science and Engineering: C*, 73, 456-64, **2017**.

26. Javanbakht S., Shaabani A., Carboxymethyl Cellulose-Based Oral Delivery Systems, *International Journal of Biological Macromolecules*, 133, 9–21, **2019**.
27. Farhoudian S., Yadollahi M., Namazi H., Facile Synthesis of Antibacterial Chitosan/CuO Bio-Nanocomposite Hydrogel Beads, *International Journal of Biological Macromolecules*, 82, 837–843, **2016**.
28. Upadhyaya L., Singh J., Agarwal V., Tewari RP., The Implications of Recent Advances in Carboxymethyl Chitosan Based Targeted Drug Delivery and Tissue Engineering Applications, *Journal of Control Release*, 186, 54–87, **2014**.
29. Yamada M., Foote M., Prow T.W., Therapeutic Gold, Silver, and Platinum Nanoparticles, *Wires Nanomed Nanobiotechnology*, 7, 428–445, **2015**.
30. Khorasani MT., Joorabloo A., Moghaddam A., Shamsi H., Mansoori M.Z., Incorporation of ZnO Nanoparticles into Heparinized Polyvinyl Alcohol/Chitosan Hydrogels for Wound Dressing Application, *International Journal of Biological Macromolecules*, 114, 1203–15, **2018**.
31. Chen R., Chen Q., Huo D., Ding Y., Hu Y., Jiang X., In situ Formation of Chitosan-Gold Hybrid Hydrogel and Its Application For Drug Delivery, *Colloid Surface B: Biointerfac*, 97, 132–1377, **2012**.
32. Li T., Zhang M., Wang J., Wang T., Yao Y., Zhang X., Thermosensitive Hydrogel Co-loaded with Gold Nanoparticles and Doxorubicin for Effective Chemoradiotherapy, *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 18, 146–55, **2016**.
33. Zhang Z., He Z., Liang R., Ma Y., Huang W., Jiang R., Fabrication of a Micellar Supramolecular Hydrogel for Ocular Drug Delivery, *Biomacromolecules*, 17, 798, 807, **2016**.
34. Satarkar NS., Biswal D., Hilt JZ., Hydrogel Nanocomposites: A Review of Applications as Remote Controlled Biomaterials, *Soft Matter*, 6, 2364–71, **2010**.
35. Sun X., Liu C., Omer AM., Lu W., Zhang S., Jiang X., pH Sensitive ZnO/Carboxymethyl Cellulose/Chitosan Bionanocomposite Beads for Colon-specific Release of 5-fluorouracil, *International Journal of Biological Macromolecules*, 128, 468–79, **2019**.
36. Gholamali I., Hosseini SN., Alipour E., Yadollahi M., Preparation and Characterization of Oxidized Starch/CuO nanocomposite Hydrogels Applicable in a Drug Delivery System. *Starch/Stärke*, 71, 1800118, **2019**.
37. Karami M. H., Kalae M. R., Investigation of Curing Kinetics Modeling of Epoxy Nanocomposites in the Presence of Nano Graphene Oxide: A Review Study, *Iranian Chemical Engineering Journal*, 21(124), 71-83, **2022**.
38. Karami M. H., Kalae M.R., Khajavi R., Moradi O., Zaarei D., Effect of Nano Diamond on Thermal Behavior and Thermal Stability of Epoxy Resin, *Nano World*, 18, 11-19, **2022**.
39. Lombardo D., Kiselev MA., Caccamo MT., Smart Nanoparticles for Drug Delivery Application: Development of Versatile Nanocarrier Platforms in Biotechnology and Nanomedicine, *International Journal of Nanomedicine*, 1-29, **2019**.
40. Karami M.H., Abdouss M., Kalae M.R., Moradi O., Investigating the Antibacterial Properties of Chitosan Nanocomposites Containing Metal Nanoparticles for Using in Wound Healings: A Review Study, *Basparesh*, In Press, **2023**.
41. Qiu X., Hu S., Smart Materials Based on Cellulose: A Review of the Preparations, Properties, and Applications, *Materials*, 6, 738–81, **2013**.
42. Karami M.H., Kalae M.R., Khajavi R., Moradi O., Zaarei D., Thermal Degradation Kinetics of Epoxy Resin Modified with Elastomeric Nanoparticles, *Advanced Composite and Hybrid Materials*, 5, 390-401, **2022**.
43. Karami M.H., Kalae M.R., Mazinani S., Shakiba M., Shafiei N.S., Abdouss M., Beig Mohammadi A., Zhao W., Koosha M., Song Z., Li T., Curing Kinetics Modeling of Epoxy Modified by Fully Vulcanized Elastomer Nanoparticles Using Rheometry Method, *Molecules*, 27, 2870, **2022**.
44. Patra J.K., Das G., Fraceto L.F., Campos E.V., Del Pilar Rodriguez-Torres M., Acosta-Torres L.S., Diaz-Torres L.A., Grillo R., Swamy M.K., Sharma S., Habtemariam S., Nano Based Drug Delivery Systems: Recent Developments and Future Prospects, *J. Nanobiotechnology*, 16, 1-33, **2018**.
45. Xie X., Zhang Y., Li F., Lv T., Li Z., Chen H., Jia L., Gao Y., Challenges and Opportunities from Basic Cancer Biology for Nanomedicine for Targeted Drug Delivery., *Current Cancer Drug Targets*, 19, 257-276, **2019**.
46. Pattni B.S., Chupin V.V., Torchilin V.P., New Developments in Liposomal Drug Delivery., *Chemical Reviews*, 115, 10938–10966, **2015**.
47. Abu-Thabit N.Y., Makhlof A.S., Historical Development of Drug Delivery Systems: From Conventional Macro-scale to Controlled, Targeted, and Responsive Nano-scale Systems., *Woodhead Publishing, Holland*, 3-41, **2018**.
48. Weinberg B.D., Blanco E., Gao J., Polymer Implants for Intratumoral Drug Delivery and Cancer Therapy, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97, 1681–1702, **2008**.
49. Jia X., He J., Shen L., Chen J., Wei Z., Qin X., Niu D., Li Y., Shi J., Gradient Redox-Responsive and Two-Stage Rocket-Mimetic Drug Delivery System for Improved Tumor Accumu-

- lation and Safe Chemotherapy, *Nano Letter.*, 19, 8690–8700, **2019**.
50. Yin Q., Shen J., Zhang Z., Yu H., Li Y., Reversal of Multidrug Resistance by Stimuli-Responsive Drug Delivery Systems for Therapy of Tumor, *Advanced Drug Delivery Reviews.*, 65, 1699– 1715, **2013**.
51. Karami M.H., Pourmadadi M., Abdouss M., Kalae M.R., Moradi O., Rahdar A., Diez-Pascual A.M., Novel Chitosan/ γ -alumina/carbon Quantum Dot Hydrogel Nanocarrier for Targeted Drug Delivery, *International Journal of Biological Macromolecules.*, 251, 126280(1-13), **2023**.

