ساخت و ارزیابی نانوذرات حاوی داروی oxaliplatin جهت رهایش هدفمند دارو در محل تومور پستان

*مرتضی رسولیان بروجنی: دانشجوی کارشناسی ارشد بیومتریال، دانشکدهٔ مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران
صفا نجفی: استادیار خون و سرطان شناسی، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران
شهریار حجتی امامی: دانشیار بیومتریال، دانشکدهٔ مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران
محمدمهدی دهقان: دانشیار جراحی حیوانات، دانشکدهٔ دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: داروی oxaliplatin داروی ضد سرطانی است که در درمان سرطان پستان نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده است. با این وجود، کاربرد بالینی آن به‌دلیل عوارض جانبی محدودکنندهٔ دوز و فعالیت کم ضدتومور به‌خاطر تجمع کم آن در بافت تومور تحت تأثیر قرار گرفته است. بنابراین برای گسترش سیستم داورسانی هدفمند برای این دارو نیاز مبرمی احساس می‌شود. در این مطالعه روش‌های جدیدی برای ساخت نانوذرات هدفمند غیرفعال حامل oxaliplatin پیشنهاد می‌شود.

روش بررسی: نانوذرات pegylated PLGA حامل oxaliplatin برای دستیابی به بازده محبوس‌سازی بالا و توزیع اندازهٔ ذرات خوب به سه روش ساخته شدند. روش امولسیون دوتایی به‌عنوان روش مرسوم برای محبوس کردن داروهای آبدوست تغییر داده شد و یک روش امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی اصلاح‌شده گسترش یافت. روش رسوب‌دهی نانوی مرسوم نیز اصلاح شد تا بازده محبوس‌سازی بالا برای داروی آبدوست oxaliplatin به‌دست آید. نانوذرات از نظر بازده محبوس‌سازی و بارگذاری، اندازه، بارسطحی، مورفولوژی و توزیع دارو مشخصه‌یابی شدند.

یافته‌ها: اصلاح روش امولسیون دوتایی بازده محبوس‌سازی را از ۳ درصد به ۳۸ درصد افزایش داد. به‌علاوه، روش رسوب‌دهی نانوی اصلاح شده بازده محبوس‌سازی ۳۶ درصد و توزیع یکنواخت ذرات با اندازهٔ متوسط ۱۹۴ نانومتر را سبب شد. روش‌های امولسیونی برای pegylation مناسب‌تر بودند. پروفیل توزیع دارو نقش اصلاحات انجام شده در بهبود بازده محبوس‌سازی تکنیک امولسیونی را تأیید کرد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه دو روش جدید برای تهیهٔ نانوذرات حامل oxaliplatin به‌کار گرفته شد و نانوذرات تهیه‌شده به‌روش رسوب‌دهی نانو برای رهایش هدفمند دارو امیدوارکننده به‌نظر می‌رسیدند.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، هدف‌گیری غیرفعال، oxaliplatin، نانوذرات پوشش داده شده با PEG

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.3.3.4]

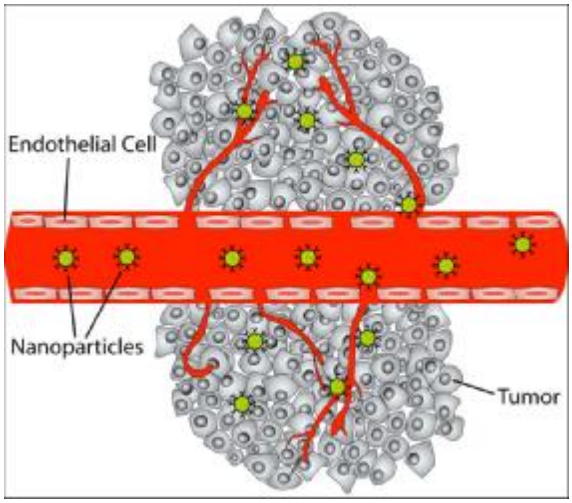
نشانی نویسندهٔ پاسخگو: تهران، خیابان حافظ، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکدهٔ مهندسی پزشکی، مرتضی رسولیان بروجنی
تلفن: ۰۲۲۸۴۳۸- ۰۹۳۷ نشانی الکترونیک: m.rasoolian@aut.ac.ir

مقدمه

داروی oxaliplatin یکی از انواع داروهای شیمی‌درمانی است که در حال حاضر برای درمان خط دوم سرطان‌های کولورکتال تأیید شده است و به‌صورت تجاری عرضه می‌شود [۱و۲]. این دارو ترکیبی آبدوست از پلاتین است که مانند دیگر مشتقات پلاتین از جمله cisplatin و carboplatin از سنتز DNA ممانعت می‌کند. این دارو فعالیت آنتی‌نئوپلاستیک وسیعی دارد و نتایج به‌دست‌آمده در مورد سرطان پستان بسیار امیدوارکننده است[۳]. این دارو در مطالعات فاز II در مورد سرطان پستان متاستاتیک نتایج خوبی را از خود نشان داده است [۴]. ترکیباتی که این دارو برای ممانعت از سنتز DNA ایجاد می‌کند از cisplatin و carboplatin سمی‌تر است [۵و۶]. علاوه بر این بر خلاف cisplatin این دارو می‌تواند مانع سنتز RNA شود [۷]. با این وجود گزارش شده است که فعالیت ضد تومور درون‌تنی oxaliplatin وقتی که به‌تنهایی استفاده شود، کم است [۸و۹]. این فعالیت کم را می‌توان به partitioning زیاد به گلبول‌های قرمز و تجمع کم دارو در بافت‌های تومور پس از تزریق داخل وریدی نسبت داد. از طرفی کارآمدی کلینیکی این دارو توسط عوارض جانبی آن مانند neurotoxicity که محدودکنندهٔ دوز نیز می‌باشند، محدود می‌شود [۱۰و۱۱]. عوارض جانبی oxaliplatin و دیگر داروهای شیمی‌درمانی نتیجهٔ تجویز سیستمیک و درنتیجه تأثیر این داروها بر سلول‌های طبیعی علاوه بر سلول‌های سرطانی است. با توجه به مطالب بیان شده استفاده از یک سیستم دارورسانی نوین که بتواند با رساندن دارو به محل تومور و جلوگیری از ورود آن به بافت‌های طبیعی از طرفی سبب تجمع دارو در بافت تومور و افزایش فعالیت ضدتومور شود و از طرف دیگر از عوارض جانبی بکاهد، ضروری به نظر می‌رسد.

یک تودهٔ سلولی تومور، مواد غذایی مورد نیاز برای رشد خود را از طریق نفوذ غیرفعال به‌دست می‌آورد تا وقتی که به اندازه‌ای حدود دو میلی‌متر مکعب برسد[۱۲]. جهت ادامهٔ رشد، تشکیل رگ‌های خونی جدید برای تأمین مواد غذایی مورد نیاز تودهٔ تومور ضروری است. سیگنال‌های بیولوژیک متنوعی باعث شروع رگزایی تومور می‌شوند اما این فرآیند منظم نمی‌باشد و تومورها در مناطقی رگزایی محدودی دارند که نتیجهٔ آن نکروز است و توزیع دارو در این مناطق به‌طور ضعیف صورت می‌گیرد. بعضی از مناطق تومور نیز دارای رگزایی قابل توجه هستند. نکتهٔ مهم این است که عروق تومور غیر طبیعی می‌باشند و پیچ و خم‌ها و حلقه‌های کور نابه‌جایی در شاخه‌های عروق وجود دارد. عروق تومور به‌دلیل غیر طبیعی بودن غشای پایه و تعداد کم سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال بسیار نفوذپذیر و نشت‌کننده هستند[۱۳]. این خاصیت سبب افزایش قابلیت نفوذ برای عبور مولکول‌ها از دیوارهٔ عروق و رسیدن آن‌ها به شبکهٔ احاطه‌کنندهٔ سلول‌های تومور می‌شود.

اندازهٔ شکاف بین سلول‌های اندوتلیال نشت‌کننده بسته به نوع تومور از ۱۰۰ تا ۷۸۰ نانومتر متغیر است [۱۴]. این اندازه با فاصلهٔ کم بین سلول‌های اندوتلیال عروق طبیعی که معمولاً ۱۰-۵ نانومتر است، کاملاً متفاوت می‌باشد. علاوه بر این تومورها شبکه‌های لنفاوی کامل و سرتاسری ندارند بنابراین داروهایی که به قسمت میان بافتی تومور می‌رسند ممکن است زمان‌های اقامت طولانی در این شبکه داشته باشند. این ویژگی به اثر EPR مشهور می‌باشد و باعث تجمع دارو در شبکهٔ میان‌بافتی تومور می‌شود [۱۵]. بنابراین با استفاده از نانوذراتی با اندازهٔ خاص که بتوانند از روزنه‌های اندوتلیوم نشت‌کنندهٔ سرطان عبور کنند و درعین‌حال نتوانند وارد بافت‌های طبیعی شوند، می‌توان غلظت نانوذرات در محل تومور را افزایش داد و به‌دلیل سیستم لنفاوی ناکارآمد تومور، اثر EPR اتفاق می‌افتد. با تخریب نانوذره و آزاد شدن دارو در محل تومور، هدف‌گیری غیرفعال انجام شده است که شماتیک آن در شکل ۱ آمده است.



شکل ۱: شماتیک فرآیند هدف‌گیری غیرفعال تومور

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.3.3.4]

اندازهٔ ذرات همچنین نشانه‌گذاری شدن و حذف سریع توسط سیستم رتیکولواندوتلیال (RES) را که غالباً در کبد، ریه‌ها، طحال و مغز استخوان توزیع شده‌است برای نانوذرات موجود در گردش خون تحت تأثیر قرار می‌دهد. بجز در مواردی‌که رهایش دارو در این بافت‌ها مطلوب است (مثل متاستازهای کبدی یا سرطان ابتدایی کبد)، سطح نانوذرات باید برای فرار از RES اصلاح شود. راهکار مورد نظر، pegylation است که در این حالت پلی‌اتیلن‌گلایکول (PEG) برروی سطح نانوذرات اضافه می‌شود. این تکنولوژی، ذرات " نهان " را ایجاد می‌کند که از دید ماکروفاژها مخفی هستند [۱۶]. پلیمرهای آبدوست مانند PEG که سطح نانوذرات را می‌پوشانند، پروتئین‌های پلاسما را دفع می‌کنند و از نشانه‌گذاری شدن و حذف نانوذرات جلوگیری می‌نمایند[۱۷].

بنابراین ساخت نانوذراتی تخریب‌پذیر با اندازهٔ زیر ۸۰۰ نانومتر و بارگذاری مناسب دارو که روی آن‌ها PEG پوشش داده شده باشد، می‌تواند در هدف‌گیری غیرفعال تومور مفید باشد. پلیمر PLGA به‌دلیل زیست تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری مواد حاصل از تخریب و همچنین تأییدیهٔ FDA از جمله پلیمرهای پرکاربرد بدین منظور می‌باشد [۱۸] که در مطالعهٔ حاضر نیز از آن استفاده می‌شود.

تاکنون، مطالعهٔ خاصی برای محبوس کردن داروی oxaliplatin در نانوذرات pegylated-PLGA انجام نشده است اما، برای محبوس‌سازی cisplatin چند کار تحقیقاتی انجام گرفته است [۲۱-۱۹]. Avgoustakis و همکارانش در سال ۲۰۰۲ برای اولین بار داروی cisplatin را در نانوذرات pegylated-PLGA محبوس نمودند و اثر وزن مولکولی پلیمر بر روی ویژگی‌های نانوذرات را بررسی کردند [۱۹]. در سال ۲۰۰۷، گروه Avgoustakis و همکاران پارامترهای مختلف مربوط به روش ساخت نانوذرات و اثرهای آن‌ها را برروی بازده محبوس‌سازی دارو و اندازهٔ نانوذرات بررسی کردند [۲۰]. در سال ۲۰۰۸، Moreno و همکارانش با استفاده از روش امولسیون دوتایی معرفی شده توسط Avgoustakis و همکارانش در سال ۲۰۰۲ و با اعمال اصلاحاتی نانوذرات PLGA حاوی cisplatin را به‌دست آوردند. در سال ۲۰۱۱، Qi و همکارانش نانوذرات PLGA را به‌عنوان حامل همزمان ژن hPNAS-4 و داروی cisplatin برای بررسی اثرهای درمانی ترکیبی در سرطان تخمدان بررسی کردند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که استفاده از ترکیب این دو ماده از تک‌تک آن‌ها مؤثرتر است [۲۱].

در این مطالعه ساخت نانوذرات از جنس PLGA-PEG حاوی داروی oxaliplatin با بارگذاری و اندازهٔ مناسب برای هدف‌گیری غیرفعال مدنظر است. روش امولسیون دوتایی روش معمول برای محبوس‌سازی داروهای آبدوست در PLGA است [۲۲] که برای دستیابی به بارگذاری بیشتر اصلاح شده‌است و یک روش امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی جدید معرفی می‌گردد. برای دستیابی همزمان به بازده محبوس‌سازی و اندازهٔ ذرات مناسب نیز یک روش جدید رسوب‌دهی نانو برای ساخت نانوذرات پیشنهاد می‌شود. نانوذرات از جنبه‌های مختلف شامل میزان بارگذاری دارو، اندازهٔ ذرات، بار سطحی، مورفولوژی و نحوهٔ توزیع دارو در داخل ذرات بررسی خواهند شد.

روش بررسی

مواد مورد استفاده

کوپلیمر دوبلوکی پلی(لاکتیک-گلایکولیک اسید)-کو-پلی اتیلن گلایکول (PLGA-PEG) با نام تجاری Resomer® 50105 از شرکت Boehringer Ingelheim خریداری شد. ژلاتین میکروبیولوژی، ساکاروز و لاکتوز مونو هیدرات از شرکت مرک تهیه شدند. پودر داروی قابل تزریق oxaliplatin ساخت شرکت Actavis بود. کلیهٔ حلال‌ها از نوع آزمایشگاهی با خلوص بالا بودند.

ساخت نانوذرات حاوی دارو

نانوذرات حاوی داروی oxaliplatin به سه روش امولسیون دوتایی [۱۹]، امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی اصلاح شده [۲۰] و رسوب‌دهی نانوی اصلاح شده [۲۳] تهیه شدند.

روش امولسیون دوتایی

در این روش، ۰/۵ میلی‌لیتر محلول ۴ mg/ml دارو در آب به آرامی به محلول پلیمر شامل ۶ میلی‌لیتر پلیمر در ۱/۵ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان زیر سونیکیتور میله‌ای و در مخلوط آب و یخ اضافه شد و با توان ۱۰۰W

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.3.3.4]

(Hielscher, UP400S, Germany) برای ۳۰ ثانیه امولسیون‌سازی گردید تا امولسیون اول شکل بگیرد. امولسیون اول با استفاده از سرنگ قطره‌قطره زیر سونیکیتور به ۴/۵ میلی‌لیتر محلول ۲ درصد ژلاتین در آب اضافه و با همان دامنه به‌مدت ۱ دقیقه امولسیون‌سازی شد تا امولسیون دوم شکل بگیرد. این امولسیون به بشر منتقل و روی استیرر تا تبخیر کامل حلال آلی همزده شد. سوسپانسیون نانوذرات شکل گرفته برای مدت ۱۰ دقیقه در ۱۲۰۰۰g سانتریفیوژ (Thermo electron corporation, Microelite RF model, USA, 10000rpm) و محلول امولسیفایر و داروی آزاد با محلول ساکاروز در آب جایگزین شد و نانوذرات دوباره در آب شناور شدند. مقدار ساکاروز اضافه شده در هر فرآیند ۶ برابر مقدار پلیمر یعنی ۳۶ میلی‌گرم بود. سوسپانسیون نانوذرات پس از فریز شدن در دمای ۲۵- درجهٔ سانتی‌گراد به‌مدت ۲۴ ساعت در دمای ۵۰- درجهٔ سانتی‌گراد و فشار ۰/۴mbar فریزدرای شد تا پودر قابل نگهداری برای انجام تست‌های بعدی به‌دست آید. نانوذرات خالی نیز به‌همین روش تهیه شدند با این تفاوت که به‌جای محلول دارو از محلول لاکتوزمونوهیدرات استفاده شد.

روش امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی اصلاح شده

در این روش ۰/۵ میلی‌لیتر محلول mg/ml ۴ دارو در آب به آرامی به محلول پلیمر شامل ۶ میلی‌گرم پلیمر در ۱/۲میلی‌لیتر دی‌کلرومتان و ۰/۳ میلی‌لیتر استون زیر سونیکیتور میله‌ای و در مخلوط آب و یخ اضافه شد و با توان ۱۰۰W برای ۳۰ ثانیه امولسیون‌سازی گردید تا امولسیون اول شکل بگیرد. امولسیون اول با استفاده از سرنگ قطره قطره زیر سونیکیتور به ۴/۵ میلی‌لیتر محلول ۲ درصد ژلاتین در آب اضافه و با همان دامنه به مدت ۱ دقیقه امولسیون‌سازی شد تا امولسیون دوم شکل بگیرد. این امولسیون به بشر منتقل و روی استیرر تا تبخیر کامل حلال آلی همزده شد. سوسپانسیون نانوذرات شکل گرفته برای مدت ۱۰ دقیقه در ۱۲۰۰۰g سانتریفیوژ و محلول امولسیفایر و داروی آزاد با محلول ساکاروز در آب جایگزین شد و نانوذرات دوباره در آب شناور شدند. مقدار ساکاروز اضافه شده در هر فرآیند ۶ برابر مقدار پلیمر یعنی ۳۶ میلی‌گرم بود. سوسپانسیون نانوذرات پس از فریز شدن در دمای ۲۵- درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۵۰- درجهٔ سانتی‌گراد و فشار ۰/۴mbar فریزدرای شد تا پودر قابل نگهداری برای انجام تست‌های بعدی به‌دست آید. نانوذرات خالی نیز به‌همین روش تهیه شدند با این تفاوت که به‌جای محلول دارو از محلول لاکتوزمونوهیدرات استفاده شد. این روش به نوعی اصلاح روش امولسیون دوتایی محسوب می‌شود.

روش رسوب‌دهی نانوی اصلاح شده

در این روش ۵ میلی‌گرم پلیمر به همراه ۰/۴ میلی‌گرم دارو در ۱ میلی‌لیتر دی‌متیل‌فرم‌آمید حل شد. سپس ۲ میلی‌لیتر اتانول به‌عنوان ضدحلال در سونیکیتور حمامی قرار داده شد و محلول پلیمر-دارو قطره قطره توسط سرنگ به آن اضافه شد تا با تشکیل رسوب نانوذرات شکل بگیرند. سوسپانسیون نانوذرات شکل‌گرفته در اتانول برای مدت ۱۰ دقیقه در ۱۲۰۰۰g سانتریفیوژ و مخلوط اتانول و DMF و داروی آزاد با آب جایگزین شد. سانتریفیوژ با شرایط قبلی دوباره تکرار و این بار آب با محلول ساکاروز در آب جایگزین شد و نانوذرات دوباره شناور شدند. مقدار ساکاروز اضافه‌شده در هر فرآیند ۶ برابر مقدار پلیمر یعنی ۳۰ میلی‌گرم بود. سوسپانسیون نانوذرات پس از فریز شدن در دمای ۲۵- درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۵۰- درجهٔ سانتی‌گراد و فشار ۰/۴mbar فریزدرای شد تا پودر قابل نگهداری برای انجام تست‌های بعدی به‌دست آید. نانوذرات خالی نیز به‌همین روش تهیه شدند با این تفاوت که به‌جای محلول پلیمر- دارو از محلول پلیمر-لاکتوزمونوهیدرات استفاده شد.

تعیین بازده محبوس‌سازی و بارگذاری دارو در نانوذرات

بازده محبوس‌سازی و بارگذاری دارو در نانوذرات با استفاده از یک دستگاه طیف‌سنجی UV-Vis ساخت شرکت Analytik Jena آلمان مدل SPECORD 210 به‌دست آمد. برای این کار ابتدا غلظت‌های استاندارد مختلف µg/ml ۰/۱۲۵-۰ از دارو تهیه شد و با صفر کردن دستگاه با محلول‌های لاکتوزمونوهیدرات با غلظت معادل هریک از نمونه‌های استاندارد، میزان جذب در ۲۶۰ نانومتر تعیین و نمودار استاندارد رسم شد. برای تعیین میزان داروی بارگذاری شده هر بچ از نانوذرات تهیه شده (شامل ۶ میلی‌گرم پلیمر برای روش‌های امولسیونی و ۵ میلی‌گرم برای روش رسوب‌دهی) در ۲ میلی‌لیتر

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.3.3.4]

دی‌کلرومتان حل و با ۸ میلی‌لیتر آب به خوبی مخلوط شد تا نانوذرات باز شوند و دارو به داخل آب استخراج شود. این مخلوط برای ۱۰ دقیقه در ۶۰۰۰rpm سانتریفیوژ شد تا آب و دی‌کلرومتان از هم جدا شوند و از محلول آبی دارو برای اندازه‌گیری استفاده شد. در مورد نانوذرات خالی نیز همین کار انجام شد و محلول آبی به‌دست آمده برای صفر کردن دستگاه استفاده شد. با اندازه‌گیری میزان جذب، غلظت دارو از روی نمودار استاندارد به‌دست آمد و باتوجه به حجم محلول، مقدار داروی محبوس‌شده در هر بچ محاسبه گردید. بازده محبوس‌سازی EE% و بارگذاری loading% از روابط زیر محاسبه گردید:

$$EE\% = \frac{m_e}{m_o} \times ۱۰۰ \quad , \quad \%loading = \frac{m_e}{m_p + m_e} \times ۱۰۰$$

m_e میزان داروی محبوس شده است که با استفاده از UV به‌دست می‌آید، m_0 مقدار داروی اولیه می‌باشد که برای نمونه‌های امولسیونی ۲ میلی‌گرم و برای نمونه‌های رسوب‌دهی ۰/۴ میلی‌گرم است. مقدار m_p جرم پلیمر مورد استفاده در هر بچ است که برای نمونه‌های امولسیونی برابر ۶ میلی‌گرم و برای نمونه‌های رسوب‌دهی برابر ۵ میلی‌گرم می‌باشد.

بررسی اندازهٔ ذرات و توزیع اندازهٔ ذرات

اندازهٔ متوسط ذرات و توزیع اندازهٔ ذرات توسط دستگاه Malvern zetasizer مدل Nano ZS ساخت کشور انگلستان تعیین شد. بدین منظور به هر بچ ۲ میلی‌لیتر آب اضافه گردید و پس از سونیکیت کردن برای غوطه‌ورسازی نانوذرات در آب در طول موج ۶۰۰ نانومتر اندازه‌گیری انجام شد. شایان ذکر است که به‌دلیل تشکیل لخته در نمونه‌های امولسیونی، این نمونه‌ها پس از اضافه کردن آب به‌مدت ۲ دقیقه در ۱۰۰۰g سانتریفیوژ شدند تا لخته‌های بزرگ جدا شوند اما، نمونهٔ رسوب‌دهی نانو نیازی به این کار نداشت.

بررسی بار سطحی نانوذرات

بار سطحی نانوذرات با اندازه‌گیری پتانسیل زتا تعیین می‌شود. پتانسیل زتای نانوذرات پس از اضافه کردن ۲ میلی‌لیتر آب به هر بچ توسط دستگاه Malvern zetasizer مدل Nano ZS ساخت کشور انگلستان اندازه‌گیری شد.

بررسی مورفولوژی نانوذرات

مورفولوژی نمونه‌های ساخته‌شده با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی(SEM) بررسی شد. پودر نانوذرات پس از پوشش با طلا در ولتاژهای ۱۰ kV و ۱۵ kV با استفاده از میکروسکوپ الکترونی Philips XL30 ساخت ژاپن مورد مطالعه قرار گرفت. شایان ذکر است نمونه‌های ساخته‌شده برای بررسی مورفولوژی عمداً کمی بزرگ‌تر ساخته شدند تا مورفولوژی بهتر مشخص شود.

بررسی توزیع دارو در داخل ذرات

به‌دلیل وجود عنصر پلاتین در ساختار دارو می‌توان جهت بررسی حضور و توزیع دارو در داخل ذرات از EDAX استفاده کرد. برای انجام این کار میکروذراتی به‌روش امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی تهیه شد تا اثر استون به‌عنوان حلال در این روش برروی نحوهٔ پراکنش دارو بررسی گردد. میکرواسفرها پس از تثبیت در پارافین با استفاده از میکروتوم‌های موجود در آزمایشگاه‌های پاتولوژی برش داده شدند و این برش‌ها با استفاده از Philips XL30 EDAX برای بررسی حضور پلاتین مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته‌ها

ساخت نانوذرات

در این مطالعه، نانوذرات pegylated-PLGA حاوی داروی ضدسرطان oxaliplatin ابتدا با استفاده از روش امولسیون دوتایی ساخته شدند. پس از آن، این روش جهت افزایش بازده محبوس‌سازی و بارگذاری دارو اصلاح شد و روش امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی با پارامترهای جدید استفاده گردید. درنهایت، روش رسوب‌دهی نانو به‌دلیل سادگی و تولید نانوذرات یکنواخت با اندازهٔ کوچک با اعمال اصلاحات خاصی جهت افزایش بازده محبوس‌سازی و بارگذاری داروی آبدوست oxaliplatin به‌کار گرفته شد. روش‌های بر پایهٔ امولسیون نسبت به رسوب‌دهی نیاز به صرف وقت و هزینهٔ بیشتری داشتند درحالی‌که روش رسوب‌دهی نانو بسیار ساده می‌باشد و در زمان کوتاهی می‌توان نمونه‌های زیادی ساخت. روش رسوب‌دهی نانو یک مشکل اساسی دارد و آن حذف کامل حلال آلی یعنی DMF است. برتری بسیار قابل توجه روش رسوب‌دهی معرفی‌شده نسبت به روش‌های امولسیونی و رسوب‌دهی معمول قابلیت بازیافت

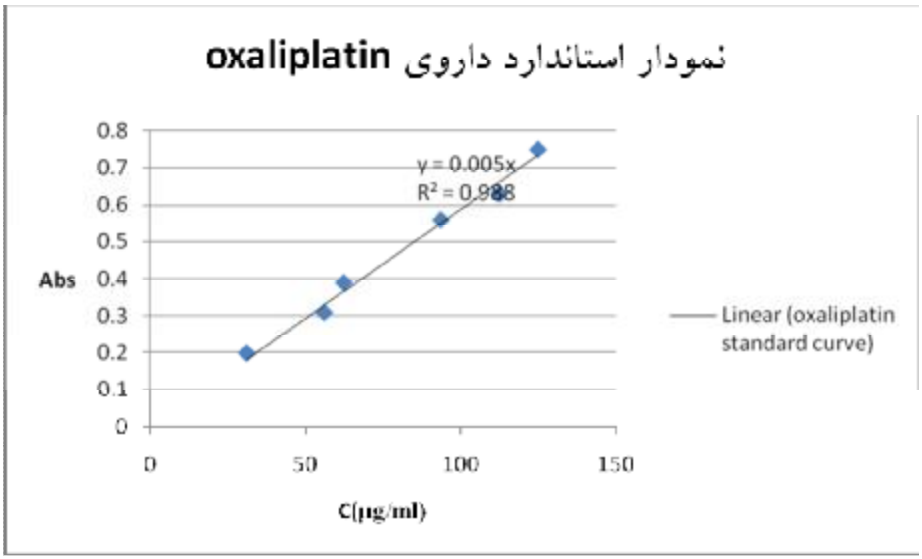
[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.3.3.4]

داروی محبوس‌نشده می‌باشد. روش کار بدین صورت است که پس از سانتریفیوژ کردن سوسپانسیون نانوذرات در اتانول، supernatant به‌دست‌آمده نبایستی دور ریخته شود. این supernatant حاوی داروی آزاد محبوس نشده، اتانول و DMF می‌باشد. باتوجه به فراریت زیاد اتانول نسبت به DMF می‌توان به‌راحتی مقدار زیادی از آن را از مخلوط حذف کرد. با حذف اتانول می‌توان مقداری پلیمر جدید در DMF حاوی دارو حل کرد و با اضافه کردن این محلول به اتانول جدید برای بار دوم نانوذرات حاوی دارو را به‌دست آورد. این فرآیند را می‌توان تا جایی که به‌صرفه باشد تکرار نمود و از هدر رفتن داروی گران‌قیمت تا حد زیادی جلوگیری کرد.

بازده محبوس‌سازی و بارگذاری دارو

نمودار استاندارد محلول دارو در آب رسم شد و رابطهٔ خطی بین غلظت (C) و جذب (Abs) به‌صورت $C(\mu g/ml) = 200Abs$ با ضریب همبستگی R^2=۰/۹۸۸ به‌دست آمد (شکل ۲). با استفاده از روابط ذکر شده در قسمت روش‌ها و اندازه‌گیری‌های مختلف، میزان بازده محبوس‌سازی و بارگذاری دارو در روش‌های مختلف مطابق جدول ۱ به‌دست آمد. همان‌طور که از اطلاعات این جدول مشخص است، روش امولسیون دوتایی پایین‌ترین بازده محبوس‌سازی و بارگذاری را دارا می‌باشد. با اصلاح این روش و استفاده از روش امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی بازده محبوس‌سازی و بارگذاری دارو به‌اندازهٔ چشمگیری افزایش می‌یابد که نشان‌دهندهٔ کارآمد بودن اصلاحات اعمال‌شده می‌باشد. با اصلاحات انجام شده در روش رسوب‌دهی نانو نیز داروی آبدوست مورد نظر با بازده نسبتاً بالایی در داخل نانوذرات بارگذاری شد که این داده نیز کارآمد بودن اصلاحات اعمال‌شده در این روش را نشان می‌دهد.



شکل ۲: نمودار استاندارد داروی oxaliplatin

جدول ۱: بازده محبوس‌سازی و بارگذاری متوسط دارو برای هر یک از نمونه‌ها

روش ساخت	%EE	%loading
امولسیون دوتایی	۳/۲ ±۱/۳۶	۱/۰۷ ±۰/۴۶
امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی	۳۸/۰۵ ±۱/۲	۱۱/۲۵ ±۰/۳۵
رسوب‌دهی نانو	۳۶	۲/۸

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.3.3.4]

اندازهٔ متوسط ذرات و توزیع اندازهٔ ذرات

اندازهٔ متوسط نانوذرات ساخته‌شده به روش‌های مختلف و شاخص پراکندگی (PdI) که نمایانگر توزیع اندازه و یکنواختی سیستم می‌باشد، در جدول۲ آمده است. در این جدول همچنین اندازهٔ بزرگ‌ترین و کوچک‌ترین ذرهٔ موجود در سیستم و اندازهٔ ذره‌ای که بیشترین فراوانی را دارد، آورده شده است. همان‌گونه که از اطلاعات این جدول مشخص است، روش رسوب‌دهی نانو اندازهٔ ذرات کوچک‌تر و یکنواخت‌تری را به‌دست می‌دهد. این درحالی‌است که در روش‌های ساخت امولسیونی لخته تشکیل می‌شود و باید آن را جدا کرد، درحالی‌که در روش رسوب‌دهی نانوی ارائه‌شده لخته‌ای تشکیل نمی‌شود و نیازی به جداسازی نیست.

جدول ۲: اندازهٔ متوسط ذرات، شاخص پراکندگی و ویژگی‌های مختلف ذرات به دست آمده از روش‌های امولسیونی و رسوب‌دهی

روش ساخت	اندازهٔ متوسط (نانومتر)	PdI	کمینهٔ اندازهٔ ذرات (نانومتر)	بیشینهٔ اندازهٔ ذرات (نانومتر)	اندازهٔ فراوان‌ترین ذره (نانومتر)
امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی	۳۴۸/۳	۰/۳۹۸	۷۸/۸۲	۱۷۱۸	۱۲۲/۴
رسوب‌دهی نانو	۱۹۴/۸	۰/۲۱۰	۶۸/۰۶	۴۵۸/۷	۱۰۵/۷

بار سطحی نانوذرات

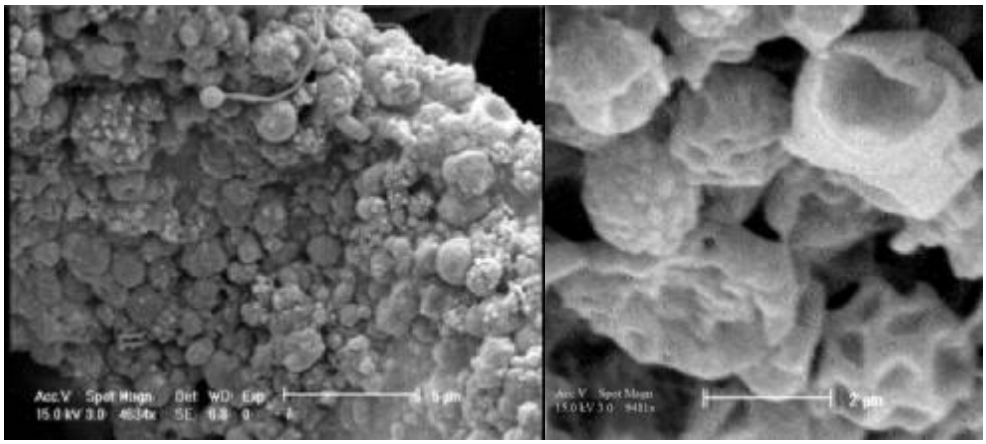
بار سطحی نانوذرات با اندازه‌گیری پتانسیل زتا تعیین می‌شود. پتانسیل زتای نمونه‌های مختلف در جدول ۳ آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، نمونهٔ تهیه‌شده به‌روش امولسیونی، پتانسیل زتای نزدیک به صفر دارد که نشان‌دهندهٔ عدم وجود بار روی سطح نانوذرات است. پتانسیل زتای نمونهٔ رسوب‌دهی نانو مقداری منفی است که بار منفی روی سطح نانوذرات تهیه‌شده به این روش را نشان می‌دهد.

جدول ۳: پتانسیل زتای نمونه‌های مختلف

روش ساخت	پتانسیل زتا (mV)
امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی	۲/۸۹
رسوب‌دهی نانو	-۲۶

مورفولوژی نانوذرات

شکل ۳ تصاویر SEM مربوط به نمونه‌های ساخته شده به دو روش امولسیون دوتایی و امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی را نشان می‌دهد. همان‌گونه که گفته شد این نمونه‌ها برای بررسی دقیق‌تر مورفولوژی با نیروی برشی کمتر ساخته شدند تا ذرات بزرگ‌تری به‌دست آیند. تصاویر SEM وجود تخلخل‌هایی در سطح ذرات به‌دست آمده به روش امولسیون دوتایی را نشان می‌دهند.



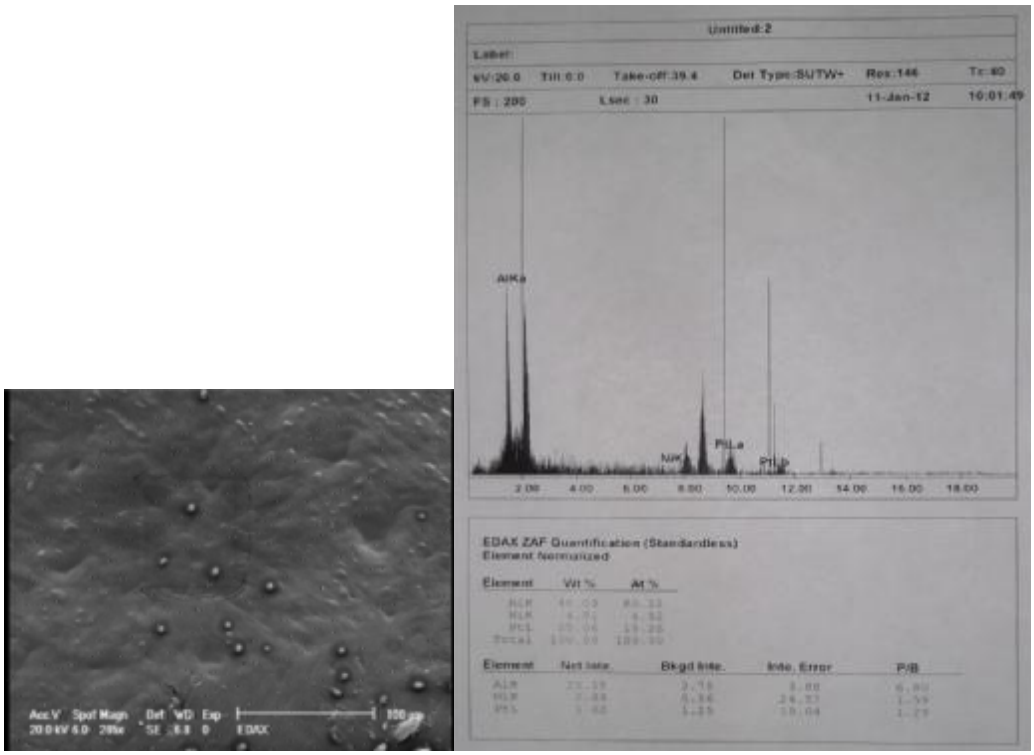
شکل ۳: تصاویر SEM مربوط به نمونه‌های الف) امولسیون دوتایی ب) SESD

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.3.3.4]

نحوهٔ پخش دارو در ذرات

با برش میکرواسفرهای ساخته‌شده به‌روش امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی، مشاهده و سطح مقطع آن‌ها ممکن شد. آنالیز EDAX حضور عنصر پلاتین در سطح مقطع میکرواسفرها را تأیید کرد و نحوهٔ پخش دارو در ذرات بررسی شد. شکل ۴ نتایج حاصل از این تست را نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که در سطح اسکن‌شده، پلاتین حضور دارد و حدود ۵۵ درصد از عناصر سطح را تشکیل می‌دهد. نقاط سفیدرنگ، محل تجمع دارو می‌باشند. همان‌گونه که مشاهده می‌شود از داخل به خارج این نقاط کم شده است که نشان از تجمع دارو در مرکز دارد.



شکل ۴ : نتایج حاصل از تست EDAX الف) حضور پلاتین ب) نحوهٔ توزیع دارو در داخل ذرات

بحث

همان‌طور که از جدول ۱ مشخص است، روش امولسیون دوتایی پایین‌ترین بازده محبوس‌سازی و بارگذاری را دارا می‌باشد. دلیل محبوس‌سازی پایین ممکن است تماس دوفاز آبی داخلی و خارجی و یا partitioning دارو از داخل به خارج باشد. نتایج به‌دست‌آمده برای بارگذاری با نتایج به‌دست‌آمده توسط Avgoustakis و همکارانش تطابق دارد. این گروه نیز با استفاده از روش امولسیون دوتایی به بارگذاری پایینی (۰/۹۲ درصد) برای داروی cisplatin دست یافتند [۱۹].

با اصلاح روش امولسیون دوتایی توسط اضافه‌کردن استون (روش امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی) بارگذاری به‌شدت افزایش می‌یابد. دلیل این پدیده را می‌توان نفوذ سریع استون به فاز آبی و درنتیجه ایجاد نواحی فوق اشباع از پلیمر در سطح دانست که باعث رسوب پلیمر در سطح نانوذره می‌شود و از خروج دارو جلوگیری می‌کند [۲۴]. افزایش بارگذاری در اثر اضافه کردن حلال امتزاج‌پذیر با آب با بسیاری از مطالعات مطابقت دارد [۲۴و۲۵]. در مطالعهٔ انجام‌شده توسط Avgoustakis و همکارانش با اضافه‌کردن DMF، بارگذاری تا حدود ۳ درصد افزایش یافت [۲۵]. این گروه افزایش بارگذاری را ناشی از قابلیت DMF برای حل کردن مقادیر زیاد دارو و درنتیجه افزایش مقدار داروی اولیهٔ ورودی به سیستم می‌دانند. آن‌ها همچنین مشاهده کردند که با افزایش بیش از حد DMF، بارگذاری افت می‌کند و این مشاهده را به خروج دارو به‌همراه DMF از نانوذره هنگام نفوذ حلال به داخل فاز آبی نسبت دادند و

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.3.3.4]

میزان بهینه‌ای را برای DMF تعیین کردند که در آن بیشترین بارگذاری حاصل می‌شود [۲۰]. در این مطالعه با اصلاح روش امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی و با استفاده از استون به‌عنوان حلال دوم، بارگذاری به‌شدت افزایش یافت که این امر را می‌توان علاوه بر ایجاد نواحی فوق اشباع روی سطح به نامحلول بودن oxaliplatin در استون نسبت داد. نامحلول بودن دارو در استون سبب می‌شود که دارو موقع خروج استون از نانوذره به‌همراه آن خارج نشود و در نانوذره محبوس شود.

با استفاده از روش رسوب‌دهی نانو نیز بازده محبوس‌سازی نسبتاً بالایی حاصل شد. معمولاً در روش رسوب دهی نانو از آب به‌عنوان ضدحلال استفاده می‌شود و همین امر سبب می‌شود که بازده این روش برای محبوس کردن داروهای آبدوست پایین باشد. در این مطالعه از اتانول به‌جای آب استفاده شد که از طرفی ضدحلال پلیمر است و از طرفی دارو را در خود حل نمی‌کند بنابراین در حین فرآیند ساخت انتظار می‌رود که دارو به‌دلیل عدم تمایل به اتانول از نانوذره خارج نشود و بازده مطلوبی به‌دست آید. بارگذاری پایین این روش نسبت به روش امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی را بایستی به تفاوت در انتخاب پارامترهای روش مانند مقدار داروی اولیه نسبت داد که از ویژگی‌های روش محسوب می‌شود.

ذکر این نکته ضروری به نظر می‌رسد که سیستم رسوب‌دهی معرفی‌شده در اینجا نسبت به سیستم‌های سنتی با ضدحلال آب نتایج واقعی‌تری را در مورد بازده محبوس‌سازی به‌دست می‌دهد. از سیستم‌های سنتی برای محبوس‌سازی داروهای آبگریز استفاده می‌شود، بنابراین درصورت خروج دارو از نانوذره و ورود آن به آب، این دارو آگلومره می‌شود و می‌تواند مانند یک نانوذره رفتار کند. این آگلومره‌ها توسط سانتریفیوژ جدا می‌شوند و در اندازه‌گیری‌ها مانند داروی محبوس شده با آن‌ها رفتار می‌شود زیرا جدا کردن آن‌ها بسیار مشکل است. بنابراین در سیستم‌های سنتی میزان بازده گزارش شده از مقدار واقعی آن بیشتر است، اما، در روش معرفی شده در اینجا آگلومره‌های داروی موجود در اتانول در مرحله‌ای که نانوذرات با آب شستشو می‌شوند حذف می‌شود و بازده گزارش شده مقدار واقعی و دقیق داروی محبوس شده را نشان می‌دهد.

به‌طورکلی روش رسوب‌دهی نانو، نانوذراتی با اندازهٔ متوسط کم و توزیع باریک به‌دست می‌دهد [۲۳]. با وجود حذف لخته‌های بزرگ از نمونهٔ ساخته‌شده بر پایهٔ امولسیون هنوز هم مشکلاتی از جمله ذرات بزرگ و توزیع پهن وجود دارد. دلیل این امر را می‌توان پدیده‌های سطحی دانست. پدیده‌های سطحی مانند Ostwald ripening و Coalescence نه تنها باعث افزایش اندازهٔ نانوذرات می‌شوند، بلکه این کار را به‌صورت غیرهمگون انجام می‌دهند بدین معنی که همهٔ قطرات با یک سرعت رشد نمی‌کنند و سرعت رشد قطرات بزرگ‌تر بیشتر است. این امر علاوه بر افزایش اندازهٔ متوسط ذرات سبب پهن‌شدن تابع توزیع اندازهٔ ذرات می‌شود.

پتانسیل زتای نزدیک به صفر از پوشش PEG روی نانوذرات حکایت دارد [۲۳ و۲۶]. پتانسیل زتای نزدیک به صفر نمونه‌های امولسیونی نزدیک به صفر است که pegylation خوب این ذرات را نشان می‌دهد. پتانسیل زتای ۲۶mV- برای نمونه‌های رسوب‌دهی نانو نشان‌دهندهٔ پوشش نسبی آن‌ها است و این ذرات را می‌توان partially pegylated دانست زیرا پتانسیل زتای ذرات PLGA بدون پوشش PEG معمولاً بین ۶۰- تا ۵۰- میلی‌ولت است [۲۶]. بار سطحی ذرات در حذف آن‌ها از بدن مؤثر است. البته تحقیقات نشان می‌دهد که بار مثبت نسبت به بار منفی و یا خنثی سرعت حذف را به‌شدت افزایش می‌دهد[۲۷].

تخلخل‌های موجود در سطح نانوذرات به‌دست‌آمده از امولسیون دوتایی را می‌توان نتیجهٔ خروج حلال از ذرات دانست. علت ناصافی سطح و کروی نبودن ذرات تهیه شده به‌روش امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی، رسوب غیریکنواخت پلیمر در سطح می‌باشد که ویژگی نانوذرات تهیه‌شده به‌روش رسوب‌دهی می‌باشد.

با استفاده از روش‌های بر پایهٔ امولسیون دوتایی نانوذرات به شکل کپسول درمی‌آیند بدین معنی که در مرکز ذره مخزنی ایجاد می‌شود که محل اصلی محبوس‌سازی دارو می‌باشد. آنالیز EDAX تجمع دارو در مرکز را تأیید می‌کند. به‌علاوه نحوهٔ توزیع دارو را می‌توان به حلال امتزاج‌پذیر با آب نسبت داد که در هنگام خروج از ذره تمایلی به حمل دارو و خارج کردن آن ندارد در غیر این‌صورت می‌بایستی رد این حلال در نحوهٔ توزیع دارو در سطح مقطع ذره مشخص‌تر بود. با ساخت نمونه‌های مشابه

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.3.3.4]

از DMF و استون و بررسی و مقایسهٔ ویژگی‌های مختلف نانوذرات از جمله بازده محبوس‌سازی، بارگذاری و نحوهٔ توزیع دارو در ذرات می‌توان اثر استفاده از استون به‌عنوان حلال دوم را به‌جای DMF مشخص‌تر کرد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه نانوذرات pegylated PLGA حاوی داروی ضد سرطان oxaliplatin به روش‌های مختلف و جهت رهایش هدفمند دارو در محل تومور تهیه شدند. نانوذرات ابتدا به‌روش امولسیون دوتایی ساخته شدند و با استفاده از یک روش امولسیون نفوذ حلال خودبه‌خودی جدید بارگذاری آن‌ها به‌طور چشمگیری افزایش داده شد. درنهایت، یک نوع روش رسوب‌دهی نانو معرفی شد که علاوه بر سادگی، بازده محبوس‌سازی بالا و اندازهٔ ذرات مناسب، قابلیت بازیابی دارو را نیز دارا است. نانوذرات تهیه‌شده با روش‌های مختلف از لحاظ بارگذاری، اندازه، بارسطحی، مورفولوژی و نحوهٔ پراکنش دارو مورد ارزیابی قرار گرفتند و نقاط قوت و ضعف هر روش بررسی شد. در این پروژه چند روش جدید یا به‌عبارت دقیق‌تر اصلاح اساسی روش‌های قبلی به‌صورت موفقیت‌آمیز گسترش یافت.

References

1. Nishikawa T, Akiyama N, Kunimasa K, Oikawa T, Ishizuka M, Tsujimoto M, Natori S. Inhibition of in vivo angiogenesis by N-beta-alanyl-5-S-glutathionyl-3,4 dihydroxy phenylalanine. Eur. J. Pharmacol 2006; 539: 151–7.
2. Masuda T, Ohba S, Kawada M, Osono M, Ikeda D, Esumi H, Kunimoto S. Antitumor effect of kigamicin D on mouse tumor models. J. Antibiot 2006; 59: 209-14.
3. Leonardi V, Savio G, Laudani A, Blasi L, Agostara B. New approaches to breast cancer: oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and folinic acid in pretreated advanced breast cancer patients: preliminary reports. Ann N Y Acad Sci 2002; 963: 91-7.
4. Delpeuch A, Leveque D, Rob L, Bergerat JP. Off-label use of oxaliplatin in patients with metastatic breast cancer. Anticancer Res 2011; 31: 1765-7.
5. Basaki Y, Chikahisa L, Aoyagi K, Miyadera K, Yonekura K, Hashimoto A, Okabe S, Wierzba K, Yamada Y. Gamma-hydroxybutyric acid and 5-fluorouracil, metabolites of UFT, inhibit the angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor. Angiogenesis 2001; 4: 163–73.
6. Tashiro T, Kawada Y, Sakurai Y, Kidani Y. Antitumor activity of a new platinum complex, oxalato (trans-l-1,2-diaminocyclohexane) platinum (II): new experimental data. Biomed. Pharmacother 1989; 43: 251–60.
7. Yonekura K, Basaki Y, Chikahisa L, Okabe S, Hashimoto A, Miyadera K, Wierzba K, Yamada Y. UFT and its metabolites inhibit the angiogenesis induced by murine renal cell carcinoma, as determined by a dorsal air sac assay in mice. Clin. Cancer Res 1999; 5: 2185–91.
8. Suzuki R, Takizawa T, Kuwata Y, Mutoh M, Ishiguro N, Utoguchi N, Shinohara A, Eriguchi M, Yanagie H, Maruyama K. Effective anti-tumor activity of oxaliplatin encapsulated in transferrin-PEG-liposome. Int. J. Pharm 2008; 346: 143–50.
9. Pendyala L, Creaven PJ. In vitro cytotoxicity, protein binding, red blood cell partitioning, and biotransformation of oxaliplatin. Cancer Res 1993; 53: 5970–6.
10. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. Semin. Oncol 2003; 30: 5–13.
11. Pietrangeli A, Leandri M, Terzoli E, Jandolo B, Garufi C. Persistence of high-dose oxaliplatin-induced neuropathy at long-term follow-up. Eur. Neurol 2006; 56: 13–6.
12. Jones A, Harris AL. New developments in angiogenesis: A major mechanism for tumor growth and target for therapy. Cancer J. Sci. Am 1998; 4: 209 –17.
13. Baban DF, Seymour LW. Control of tumor vascular permeability. Adv. Drug Deliv. Rev 1998; 34: 109 –19.
14. Hobbs SK, Monsky WL, Yuan F, Roberts WG, Griffith L, Torchilin VP, Jain RK. Regulation of transport pathways in tumor vessels: Role of tumor type and microenvironment. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998; 95: 4607–12.
15. Maeda H. The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature:

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.3.3.4]

The key role of tumor-selective macromolecular drug targeting. Adv. Enzyme. Regul 2001; 41:189 –207.
16. Storm G, Belliot SO, Daemen T, Lasic DD. Surface modification of nanoparticles to oppose uptake by the mononuclear phagocytic system. Adv. Drug Deliv. Rev 1995; 17: 31–48.
17. Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. Adv. Drug Deliv. Rev 2002; 54: 631–51.
18. Garinot M, Fiévez V, Pourcelle V, Stoffelbach F, Rieux AD, Plapied L, Theate I, Freichels H, Jérôme C, Marchand-Brynaert J, Schneider YJ, Préat V. PEGylated PLGA-based nanoparticles targeting M cells for oral vaccination. J. Control. Release 2007; 120: 195–204.
19. Avgoustakis K, Beletsi A, Panagi Z, Klepetsanis P, Karydas AG, Ithakissios DS. PLGA–mPEG nanoparticles of cisplatin: in vitro nanoparticle degradation, in vitro drug release and in vivo drug residence in blood propertie. J. Control. Release 2002; 79: 123–35.
20. Gryparis EC, Mattheolabakis G, Bikiaris D, Avgoustakis K. Effect of Conditions of Preparation on the Size and Encapsulation Properties of PLGA-mPEG Nanoparticles of Cisplatin. Drug Deliv 2007; 14: 371–80.
21. Qi X, Song X, Liu P, Yi T, Li S, Xie C, Zheng Y, Bai Y, Sun C, Wei Y, Zhao X. Antitumor effects of PLGA nanoparticles encapsulating the human PNAS-4 gene combined with cisplatin in ovarian cancer. Oncol. Rep 2011; 26: 703-10.
22. Tewes F, Munnier E, Antoon B, Okassa LN, Jonathan SC, Marchais H, Eyrolles LD, Souce M, Dubois P, Chourpa I. Comparative study of doxorubicin-loaded poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles prepared by single and double emulsion methods. Eur. J. Pharm. Biopharm 2007; 66: 488–92.
23. Danhier F, Lecouturier N, Vroman B, Jérôme C, Marchand-Brynaert J, Feron O, Préat V. Paclitaxel-loaded PEGylated PLGA-based nanoparticles: In vitro and in vivo evaluation. J. Control. Release 2009; 133: 11–7.
24. Park J, Fong PM, Lu J, Russell KS, Booth CJ, Saltzman WM, Fahmy TM. PEGylated PLGA nanoparticles for the improved delivery of doxorubicin. Nanomed-Nanotechnol 2009; 5: 410–8.
25. Gryparis EC, Hatziapostolou M, Papadimitriou E, Avgoustakis K. Anticancer activity of cisplatin-loaded PLGA-mPEG nanoparticles on LNCaP prostate cancer cells. Eur. J. Pharm. Biopharm 2007; 67: 1–8.
26. Beletsi A, Panagi Z, Avgoustakis K. Biodistribution properties of nanoparticles based on mixtures of PLGA with PLGA–PEG diblock copolymers. Int. J. Pharm 2005; 298: 233–41.
27. Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, Farokhzad OC. Factors Affecting the Clearance and Biodistribution of Polymeric Nanoparticles. Mol. Pharm 2008; 5: 505-15.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.3.3.4]