Iranian Journal of Breast Diseases. 2022; 14(1):64-77

Original Article

Fabrication and Characterization of Liposomal Nanoparticles Containing Hydroalcoholic Extract of *Artemisia Absinthium*and Its Toxicity against MCF-7 Breast Cancer Cell Line

Taebpour M[1], Majdizadeh M[2], Haghiralsadat BF[3,4*]

[1]Department of Advanced Medical Sciences and Technologies, School of Paramedicine, ShahidSadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
[2]Nano-Biotech Foresight Company Biotechnology Campus, Science & Technology Park of Yazd, Yazd, Iran
[3]Medical Nanotechnology & Tissue Engineering Research Center, Yazd Reproductive Sciences Institute, ShahidSadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
[4]Department of Advanced Medical Sciences and Technologies, School of Paramedicine, ShahidSadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Receive:1/1/2021
Accepted:7/3/2021

[*]**Corresponding Author:**
Fhaghirosadat@gmail.com

Ethics Approval:
IR.SSU.RSI.REC.1398.038

Abstract

Introduction: The use of chemotherapy drugs has side effects, and the use of herbal compounds in the treatment of cancer faces challenges. Nanoparticles, especially liposomes, with appropriate properties in drug delivery, such as slow drug release and low toxicity at the target cell site, can solve some of these problems. Therefore, the aim of the present study was to develop a liposomal system containing *Artemisia absinthium* extract and to investigate its toxicity against the MCF-7 cell line.

Methods: Three liposomal systems containing extracts with different molar percentages of soybean phosphatidylcholine (80% and 60%) along with cholesterol were prepared using the thin-film hydration method. The most suitable formulation was selected according to the loading percentage and release rate. Extract release from the selected formulation, particle size, and zeta potential were investigated. Finally, the toxicity of the extract-loaded system, the free extract, and the unloaded system against the MCF-7 cell line was measured.

Results: Extract loading, particle size, dispersion index, and zeta potential for the selected formulation are 49.2% ± 0.4%, 121.9 nm, 0.129, and −10.6 mV. The system showed a slow release at temperatures similar to healthy and cancer cells. Also, the liposome-encapsulated extract was more toxic against MCF-7 cells compared with the free extract, and extract-free liposomes had little toxicity against MCF-7 cells.

Conclusion: The liposomal system containing *Artemisia absinthium* extract has a higher toxicity than the free extract against breast cancer cells, which can be due to the physicochemical properties of the system, including targeted release.

Keywords: Nanoparticles, Liposome, *Artemisia absinthium*, MCF-7

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.5.2]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.1.64]

فصلنامه بیماری های پستان ایران
۱٤۰۰؛ ۱٤(۱): ٦٤-۷۷

مقاله پژوهشی

ساخت و مشخصه‌یابی نانوذرات لیپوزومال حاوی عصاره هیدروالکلی *Artemisia Absinthium* و بررسی سمیت آن بر رده سلولی MCF-7 سرطان پستان

محمد طائب‌پور[۱]، محمد مجدی‌زاده[۲]، بی بی فاطمه حقیرالسادات[۳،۴*]

[۱] گروه علوم و فنون نوین پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
[۲] گروه زیست فناوری، شرکت ریز زیست فناوران فردانگر، پارک علم و فناوری یزد، یزد، ایران
[۳] گروه علوم و فنون نوین پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
[۴] مرکز تحقیقات نانوتکنولوژی پزشکی و مهندسی بافت، پژوهشکده علوم تولید مثل، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

تاریخ ارسال: ۹۹/۱۰/۱۴
تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۲/۱۹

* **نویسنده مسئول:**
Fhaghirosadat@gmail.com

چکیده

مقدمه: استفاده از داروهای شیمی‌درمانی دارای عوارض جانبی و استفاده از ترکیبات گیاهی در درمان سرطان با چالش‌هایی روبرو است. نانوذرات و به‌ویژه لیپوزوم‌ها با داشتن ویژگی‌های مناسب در رسانش دارو از جمله رهایش آهسته دارو، سمیت پایین در محل سلول‌های هدف، می‌تواند بخشی از این مشکلات را برطرف نماید. بنابراین هدف از مطالعه حاضر، ساخت سامانه لیپوزومال حاوی عصاره *Artemisia Absinthium* و بررسی سمیت آن بر روی رده سلول MCF-7 است.

روش بررسی: سه سامانه لیپوزومی حاوی عصاره با درصد مولی متفاوتی از SPC80 و SPC60 به همراه کلسترول بروش فیلم نازک تهیه گردید. فرمولاسیون مناسب‌تر با توجه به درصد بارگذاری و میزان رهایش انتخاب گردید. الگوی رهایش عصاره از فرمولاسیون منتخب، اندازه ذرات و پتانسیل زتا بررسی گردید. در پایان سمیت سامانه منتخب حاوی عصاره، و عصاره آزاد و سامانه فاقد عصاره بر رده سلولی MCF-7 سنجیده شد.

یافته‌ها: میزان بارگذاری عصاره، اندازه ذرات، شاخص پراکندگی، و پتانسیل زتا برای فرمولاسیون منتخب، به‌ترتیب ٪۴۹/۲±۰/۴، ۱۲۱/۹nm، ۰/۱۲۹ و ۱۰/۶- mV می‌باشد. سامانه منتخب در شرایط دمایی مشابه سلول سالم و سرطانی، آهسته رهش بود. همچنین عصاره لیپوزومه نسبت به عصاره آزاد سمیت بیشتری بر رده سلولی MCF-7 داشت. و لیپوزوم‌های فاقد عصاره از سمیت ناچیزی بر رده سلولی MCF-7 برخوردار است.

نتیجه‌گیری: سامانه منتخب لیپوزومی حاوی عصاره *Artemisia Absinthium* از سمیت بالاتری نسبت به عصاره آزاد بر سلول‌های سرطانی پستان برخوردار است که می‌تواند ناشی از ویژگی‌های فیزیوشیمیایی مناسب سامانه از جمله رهایش هدفمند باشد.

واژه‌های کلیدی: نانو ذرات، لیپوزوم، افسنطین، MCF-7

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.5.2]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.1.64]

مقدمه

سرطان به‌عنوان یکی از عوامل مهم مرگ و میر، مانعی برای افزایش امید به زندگی در کشورها در قرن ۲۱ است (۱). بر پایه اطلاعات آماری از سوی آژانس بین المللی تحقیقات سرطان با تمرکز بر تنوع جغرافیایی در ۲۰ منطقه جهان مشخص شد که در سال ۲۰۱۸ حدود ۱۸ میلیون مورد جدید سرطان کشف شده که ۶/۹ میلیون مورد آن منجر به مرگ شده است (۲). مطالعات نشان داده که تومور در انسان یک فرایند چند مرحله‌ای است که تغییرات ژنتیکی یا اپی ژنتیک را در سلول‌ها شامل می‌شود که در نهایت موجب ایجاد تومورهای سرطانی می‌شود (۳). علیرغم پیشرفت‌های قابل توجه در زمینه درک مکانسیم عمل سرطان و درمان آن، این بیماری یکی از بزرگ‌ترین تهدیدات بهداشت عمومی و دومین علت مرگ و میر جهانی پس از بیماری‌های قلبی عروقی است (۴). سرطان پستان به‌طور قابل ملاحظه‌ای در سراسر جهان شایع است. به گونه‌ای که در سال ۲۰۱۸، این بدخیمی مسئول حدود ۲/۱ میلیون مورد ابتلا به سرطان و پنجمین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان بوده است (۵). در ایران، آمارها نشان می‌دهد که در سال بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۹ بیشتر موارد جدید ابتلا به سرطان در جامعه زنان ایرانی مربوط سرطان پستان بوده است (۶، ۷).

روش‌های درمانی کنونی برای درمان سرطان شامل جراحی، پرتودرمانی، ایمنوتراپی و شیمی‌درمانی است که هرکدام با عوارض جانبی مختلفی همراه است (۸). زیرا هیچ یک از درمان‌های یاد شده هدفمند نیستند و به‌عنوان نمونه شیمی‌درمانی علاوه بر تاثیر بر روی سلول‌های سرطانی بر سلول‌های سالم نیز تاثیر گذاشته و عوارض جانبی شدیدی نظیر سرکوب میلیوئیدی، سمیت عصبی،کم خونی، سمیت قلبی و غیره را به‌دنبال دارد (۹). بنابراین گیاهان با داشتن ترکیبات سیتوتوکسیک نظیر فلاوونوئید که نقش مهمی در آپوپتوز سلول‌های سرطانی دارد، می‌تواند بیش از پیش در مبارزه با بیماری سرطان مورد توجه قرار گیرد (۱۰). ترکیبات فلاوونوئیدی در روند سرطان‌زایی با مسیرهای انتقال سیگنال‌های متعدد تداخل می‌کنند و بنابراین تکثیر، آنژیوژنز و متاستاز سلول‌های سرطانی را محدود کرده و آپوپتوز را افزایش می‌دهند (۱۰). افسنطین با نام علمی *Artemisia Absinthium* از خانواده *Asteraceae*، گیاهی علفی است که به دلیل برخورداری از ترکیبات فنولی و فلاوونوئیدی که جزء مهم‌ترین متابولیت‌های ثانویه هستند، دارای خواص بایولوژیکی زیادی از جمله ضد میکروبی و ضدسرطانی می‌باشد (۱۱-۱۴).

با وجود تمامی فواید گیاهان دارویی در درمان و پیشگیری بیماری‌ها، استفاده از ترکیبات گیاهی با چالش‌هایی نظیر اثرگذاری نامطلوب بر ارگان‌های غیر هدف و اکسید شدن برخی از مواد موثره، روبرو است. در این میان فناوری نانو با ساخت و تهیه نانو حامل‌های دارویی از جمله لیپوزوم توانسته است بسیاری از مشکلات یاد شده را کاهش داده و یا برطرف نماید (۱۵). لیپوزوم‌های نانو حامل‌های لیپیدی هستند که بر اثر تجمع لیپیدها در محیط‌های آبی ایجاد می‌شوند. توانایی این نانوساختارها کروی در بدام اندازی مقدار زیاد دارو، به حداقل رساندن عوارض جانبی ناخواسته، اثر بخشی بالا و سمیت پایین توانسته علاقه محققین را به این نانوساختار جلب کند. علاوه بر این از دیگر مزایای نانولیپوزوم‌ها می‌توان به سهولت تولید حجم‌های صنعتی، کیفیت عالی ساخت، تنوع در اندازه ذره، ترکیب شیمیایی و بار الکتریکی اشاره کرد (۱۶-۱۸). تاکنون پژوهش‌های متعددی بر روی سامانه‌های لیپیدی به منظور تهیه داروهای ضدسرطان با اثرگذاری بالاتر و عوارض جانبی کمتر انجام شده است. به عنوان نمونه داروی اونی واید، تایید شده در سال ۲۰۱۵ توسط آمریکا، شامل ایرینوتکان لیپوزومی به منظور درمان سرطان پانکراس، داروی MRX34 که فاز اول آن در سال ۲۰۱۶ تایید گردیده است به‌منظور درمان سرطان‌های پیشرفته، داروی مارکیبو که در سال ۲۰۱۲ در آمریکا تایید شده است و دارای سولفات وینکریستین لیپوزومی است، به منظور درمان لوسمی حاد لنفاوی، داروی لیپوزو که در سال ۲۰۰۶ در چین تایید شده و دارای پاکلی تاکسل لیپوزومه است، به منظور درمان سرطان تخمدان و پستان، داروی Myocet با گواهی تایید از اروپا و کانادا در سال ۲۰۰۰ به منظور مبارزه با سرطان پستان متاستاز شده و داروی داکسیل با تاییدیه آمریکا در ۱۹۹۵ و حاوی دوکسوروبیسین لیپوزومه به منظور درمان سرطان تخمدان، مثال‌هایی از داروهایی هستند که بر مبنای نانوذرات لیپیدی به‌منظور درمان انواع سرطان تولید گردیده‌اند (۱۹).

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.5.2]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.1.64]

هدف از پژوهش حاضر، ساخت سامانه لیپوزومی حاوی عصاره *Artemisia Absinthium* با استفاده از فرمولاسیون‌های مختلف و بررسی ویژگی‌های فیزیوشیمیایی آن از منظر الگوی رهایش عصاره طی ۴۸ ساعت در شرایط دمایی سلول سالم و سرطانی، اندازه و بار سطحی ذرات (پتانسیل زتا) می‌باشد. در پایان میزان سمیت نانوحامل فاقد عصاره و دارای عصاره بر رده سلولی MCF-7 سرطان پستان سنجیده شده است. انتظار می‌رود که نتایج این پژوهش بتواند، مسیری در جهت درمان مبارزه با سلول‌های سرطانی پستان با عارضه کم، اثرگذاری بالا و بر مبنای ترکیبات گیاهی، ایجاد نماید، تا بیماران مبتلا به این بیماری در طول درمان از کیفیت بالاتری در زندگی خود برخوردار باشند.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر نوعی مطالعه آزمایشگاهی از نوع کاربردی بوده که طی ۶ ماه تحت نظر دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد در مرکز ناباروری و سلول‌های بنیادی آن دانشگاه با شناسه اخلاق IR.SSU.RSI.REC.1398.038 به انجام رسیده است. در این مطالعه ضمن ساخت و مطالعه‌ی ویژگی‌های فیزیوشیمیایی نانو لیپوزوم‌های حاوی عصاره *Artemisia Absinthium* به بررسی سمیت عصاره لیپوزومه و آزاد *Artemisia Absinthium* بر رده سلولی MCF-7 سرطان پستان با استفاده از کنترل منفی پرداخته شده است.

مواد شیمیایی

فسفاتیدیل کولین سویا ۸۰ و ۶۰ متعلق به شرکت lipoid-Gmbh آلمان، کلسترول متعلق به شرکت sigma-Aldrih آمریکا، ایزوپروپیل، اتانول و کلروفرم متعلق به شرکت Merck آلمان تهیه و خریداری گردید.

عصاره‌گیری از گیاه *Artemisia Absinthium*

۴۰gr گیاه خشک *Artemisia Absinthium* توزین و در ۴۰۰mL اتانول ۷۰٪ مخلوط و توسط دستگاه سوکسوله عصاره اتانولی آن پس از سه ساعت، استخراج شد. پس از گذراندن محلول عصاره از کاغذ صافی به ظرف شیشه‌ای منتقل شد و به مدت چهار روز در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد و به دور از نور خورشید نگهداری و در نهایت عصاره هیدورالکلی *Absinthium Artemisia* جمع‌آوری شد.

رسم نمودار استاندارد عصاره *Artemisia Absinthium* در حلال ایزوپروپیل و فسفات سالین

برای رسم نمودار استاندارد ابتدا عصاره مورد نظر در بافر فسفات سالین (PBS) حل شده سپس سری رقت در غلظت‌های مختلف به‌ترتیب در حلال PBS و ایزوپروپیل ساخته شده و جذب هر کدام به صورت جداگانه با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر (مدل uv-vis 2150، شرکت UNICO آمریکا) خوانش شد. در انتها با استفاده از طول موج‌های جذبی به‌دست آمده به‌ترتیب نمودار استاندارد عصاره*Artemisia Absinthium* در PBS و نمودار استاندارد عصاره مذکور در ایزوپروپیل رسم گردید (۲۰). تمامی آزمایشات این مرحله با ۳ مرتبه تکرار انجام گردیده است.

تهیه لیپوزوم حاوی عصاره

برای ساخت فرمولاسیون‌های لیپوزوم‌های حاوی عصاره *Artemisia Absinthium* از روش هیدراتاسیون فیلم نازک استفاده شده است که خلاصه آن به شرح زیر است: ابتدا کلسترول و نوع مشخصی از فسفاتیدیل کولین سویا (SPC60 یا SPC80) مطابق با درصد مولی جدول ۱ در حلال کلروفرم و در دمای ۴۰°C بر روی روتاری (شرکت هایدولف، آلمان) حل شده و تحت شرایط خلأ، فیلم نازک خشک تهیه گردید. سپس با افزودن مقدار مشخصی از حلال PBS به همراه عصاره *Artemisia Absinthium*، عمل هیدراتاسیون در دمای ۴۵°C به مدت ۶۰ دقیقه انجام پذیرفت. در ادامه محلول حاصل حاوی عصاره با فیلترهای ۰/۴ و ۰/۲ نانومتر، فیلتر گردید. در پایان سامانه لیپوزومی حاوی عصاره، به‌منظور کاهش سایز با استفاده از سونیکیت پروبی (مدل UP200Ht، شرکت Hielscher آلمان)، در دمای ۴°C، طی مدت ۳۰ دقیقه کاهش سایز داده شد (۱۵).

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.5.2]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.1.64]

جدول ۱: نوع و درصد فسفولیپید و درصدکلسترول برای ساخت سامانه‌های لیپوزومی حاوی عصاره *Artemisia Absinthium*

Formula Code	Lipid/Drug	SPC60 (%)	SPC80 (%)	Cholestrol (%)
F1	۱۰	۰	۸۰	۲۰
F2	۱۰	۸۰	۰	۲۰
F3	۱۰	۷۰	۰	۳۰

ارزیابی میزان و الگوی رهایش عصاره از سامانه‌های لیپوزومی

برای ارزیابی میزان رهایش عصاره بارگذاری شده در سامانه لیپوزومی، شرایط دمایی مشابه با سلول سالم و سرطانی فراهم گردید. ۰/۵ml از سامانه لیپوزومی حاوی عصاره را درون کیسه دیالیز قرار داده و آن را به درون فالکون استریل حاوی PBS با شرایط دمایی سلول سالم (۳۷^{o}C) و شرایط دمایی سلول سرطانی (۴۲^{o}C) قرار داده و استریر گردید. سپس در فاصله‌های زمانی مشخصی از محلول PBS درون فالکون ۱ml نمونه برداشته و به همان مقدار PBS جایگزین کرده و جذب نمونه‌های برداشت شده در فواصل زمانی مشخص را با اسپکتوفتومتر بررسی و میزان رهایش عصاره را با استناد به داده‌های اسپکتروفتومتر و با استفاده از نمودار استاندارد عصاره در PBS محاسبه و نمودار آن رسم گردید (۱۵).

تعیین درصد بارگذاری عصاره در سامانه لیپوزومی

ابتدا نانوحامل‌های لیپوزومی حاوی عصاره را درون کیسه دیالیز و به مدت یک ساعت درون بشری محتوی بافر فسفات سالین (PBS) و در دمای ۴^{o}C قرار داده شد تا عصاره بارگذاری نشده حذف گردد. سپس لیپوزوم‌های حاوی عصاره با نسبت‌های حجمی ۱:۹ با ایزوپروپیل مخلوط کرده تا دیواره لیپیدی اطراف عصاره شکسته شود و عصاره آزاد گردد. در ادامه میزان جذب عصاره بارگذاری شده با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری در طول موج ماکزیمم عصاره (۳۲۷ nm) گرفته شد. با توجه به میزان جذب به‌دست آمده و تطبیق آن با نمودار استاندارد عصاره در ایزوپروپیل میزان غلظت عصاره درون لیپوزوم محاسبه و با استفاده از رابطه (۱)، درصد بارگذاری عصاره*Artemisia Absinthium* در لیپوزوم‌ها محاسبه گردید (۱۵).

رابطه (۱):

$$EntrapmentEfficiency(\%EE) = \frac{EncapsulatedDrugConcentration}{PrimaryusedDrugConcentration} \times 100$$

تعیین اندازه و پتانسیل زتا ذرات سامانه لیپوزومی

به‌منظور بررسی اندازه نانوذرات و و شاخص پراکندگی و پتانسیل زتا آن از دستگاه تفرق دینامیکی نور (مدل SZ-100z Dynamic Light Scattering & Zeta potential analyzer، شرکت Horiba) در دمای ۲۵^{o}C، زاویه ۹۰ درجه با تابش طول موج ۶۵۷ nm استفاده گردید.

رده سلولی و محیط کشت

این مطالعه در محیط in vitro و بر روی سلول سرطانی MCF-7 انجام گرفته است. رده سلولی MCF-7 از انیستیتو پاستور ایران تهیه گردید و در محیط کشت DMEM حاوی۱۰٪ FBS و L-گلوتامین به همراه آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین-استرپتومایسین در انکوباتور ۳۷^{o}C و ۵٪ کربن دی‌اکسید، کشت و تکثیر داده شد (۲۱، ۲۲).

تعیین سمیت سلولی و درصد زنده‌مانی

در پژوهش حاضر به‌منظور اندازه‌گیری سمیت سلولی از تست MTT استفاده شده است. ابتدا رده سلولی MCF-7با غلظت 10^{4} در هر چاهک در پلیت ۹۶تایی به مدت ۴۸ ساعت کشت داده شدند. سلول‌های سرطانی به‌ترتیب با ۶۲/۵µg/ml و ۱۲۵، ۲۵۰ از لیپوزوم بدون عصاره به مدت ۴۸ ساعت تیمار گردیدند تا میزان سمیت لیپوزوم فاقد عصاره بررسی گردد. همچنین به‌منظور مقایسه سمیت سامانه حاوی عصاره و عصاره آزاد بر سلول‌های سرطانی، سلول‌های MCF-7 به‌ترتیب با ۶۲/۵µg/ml و ۱۲۵، ۲۵۰ از عصاره آزاد و عصاره لیپوزومه در پلیت ۹۶ خانه برای ۴۸ ساعت تیمار گردیدند. پس از گذشت زمان تیمارهای مورد نظر، ۲۰ میکرولیتر محلول MTT با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به هر چاهک اضافه شد و

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.5.2]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.1.64]

به مدت ۴ ساعت انکوبه شدند. بعد از آن مایع رویی خارج شد و به منظور حل شدن کریستال‌های فورمازون، ۱۵۰ میکرولیتر DMSO اضافه گردید. جذب در طول موج ۵۷۰ نانومتر با استفاده از خوانش‌گر پلیت (مدل Epoch، شرکت Biotek آمریکا) ثبت و در نهایت با توجه به رابطه ۲٪ زنده‌مانی سلول‌ها محاسبه و IC50 عصاره آزاد و سامانه لیپوزومی حاوی عصاره بر روی سلول‌های سرطانی MCF-7 گزارش شد.

رابطه (۲):

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

آنالیزهای آماری

در پژوهش حاضر به منظور تفسیر داده‌های عددی حاصل از آزمون‌ها، انحراف معیار و انحراف از میانگین داده‌های هر یک از آزمون‌ها در محیط نرم افزار Excel محاسبه و نمودارهای مرتبط با رهایش دارو و استاندارد در محیط Graph Pad رسم گردید. همچنین معناداری داده‌ها با استفاده آزمون آنوا دو طرفه با سطح معنادار بودن $P<0.05$ محاسبه شد.

یافته‌ها

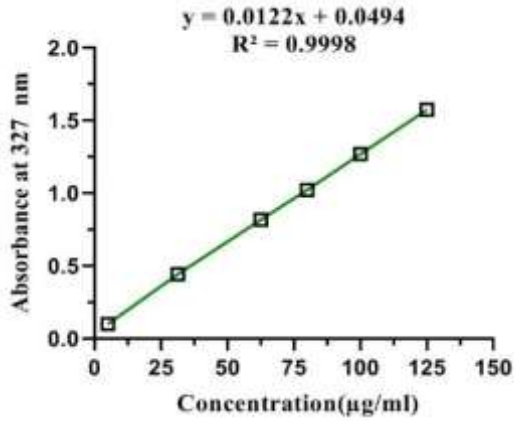
نتایج حاصل از بررسی بارگذاری و رهایش عصاره از سامانه‌های لیپوزومی نمودار استاندارد عصاره *Artemisia Absinthium* در حلال ایزوپروپانول و PBS در طول موج ۳۲۷ nm با استفاده از داده‌های دستگاه اسپکتوفتومتری رسم گردید (نمودار ۱ و ۲). با استناد به نمودار استاندارد عصاره *Artemisia Absinthium* در حلال ایزوپروپیل و با استفاده از رابطه ۱، درصد بارگذاری عصاره در لیپوزوم‌های حاصل از فرمولاسیون‌های F_1، F_2 و F_3 به‌ترتیب ۱/۵±۵۲/۷، ۰/۸±۴۱/۹ و ۰/۴±۴۹/۲ درصد محاسبه شد. همچنین با استفاده از نمودار استاندارد عصاره *Artemisia Absinthium* در حلال PBS، میزان رهایش عصاره، از هر یک از فرمولاسیون‌ها مطابق جدول ۲ گزارش گردید.

انتخاب فرمولاسیون مناسب

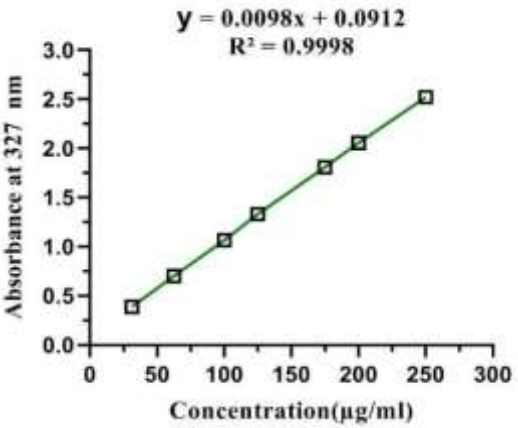
از میان سامانه‌های ساخته شده با فرمولاسیون‌های F_1، F_2 و F_3 بر اساس میزان بارگذاری عصاره و الگوی رهایش عصاره، فرمولاسیون F_3 به‌منظور بررسی و انجام مراحل بعدی آزمایش انتخاب گردید.

بررسی اندازه، پتانسیل زتا و شاخص پراکندگی سامانه‌های لیپوزومی (فرمولاسیون F_3)

نتایج حاصل از زتا سایزر نشان می‌دهد که اندازه و پتانسیل زتا و شاخص پراکندگی ذرات سازنده سامانه حاصل از فرمولاسیون F_3 به‌ترتیب ۱۲۱/۹nm، ۱۰/۶mV- و ۰/۱۲۹ می‌باشد (تصویر ۱ و ۲).



نمودار ۱: نمودار استاندارد عصاره *Artemisia Absinthium* در حلال ایزوپروپانول



نمودار ۲: نمودار استاندارد عصاره *Artemisia Absinthium* در حلال PBS

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.5.2]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.1.64]

جدول ۱ : میزان بارگذاری و رهایش عصاره *Artemisia Absinthium* در فرمولاسیون مختلف

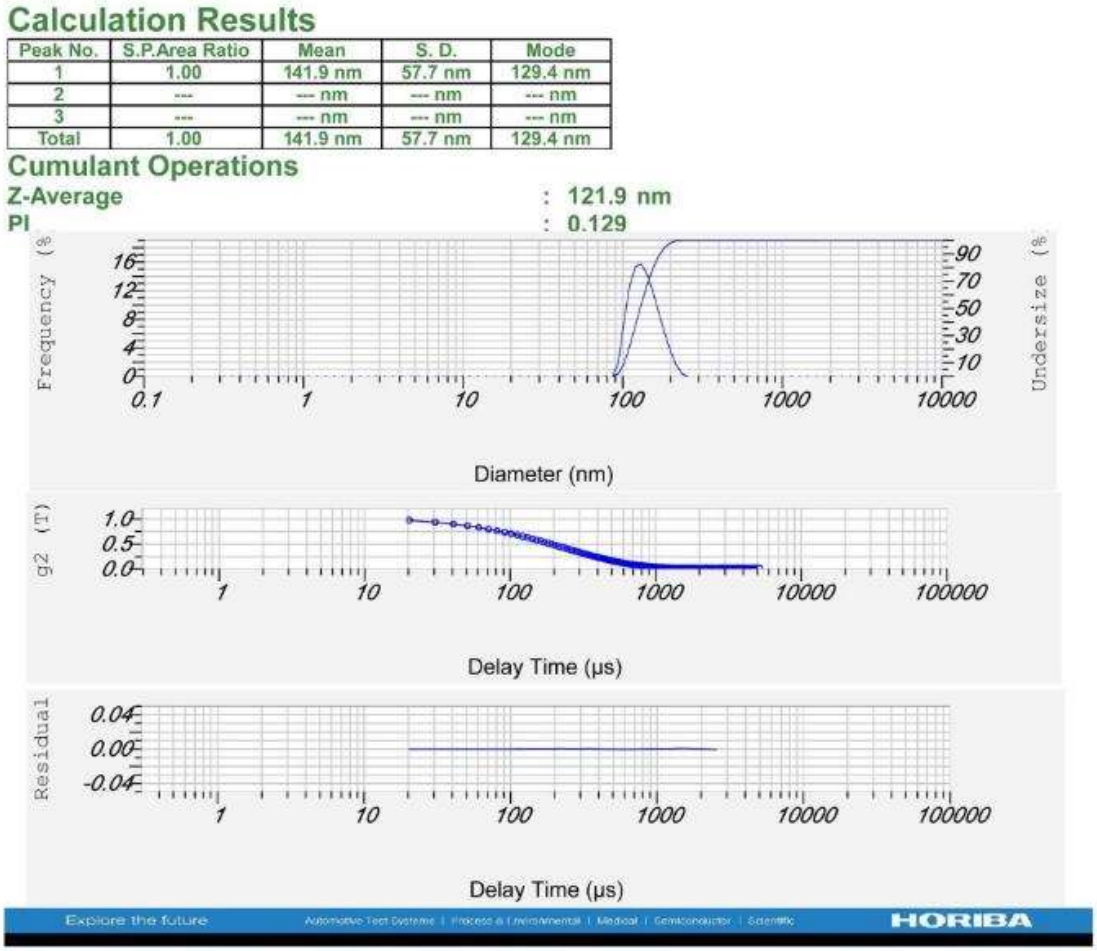
کد فرمول	رهایش % (۸ساعت)	رهایش% (۲۴ساعت)	رهایش% (۴۸ساعت)
F_1	۲۰/۱۲	۲۵/۱۴	۳۰/۴۸
F_2	۱۸/۳۶	۲۷/۱۹	۳۴/۲۸
F_3	۲۹/۶۱	۳۳/۹۳	۳۶/۸۷

بررسی الگوی رهایش عصاره *Artemisia Absinthium* از حامل‌های لیپوزومی حاصل از فرمولاسیون F_3

نمودار رهایش عصاره *Artemisia Absinthium* از نانوذرات حاصل از فرمولاسیون F_3 با استفاده از نمودار استاندارد عصاره در PBS، طی ۴۸ ساعت رسم گردید (نمودار ۳). بررسی این نمودار نشان می‌دهد که رهایش عصاره از ذرات لیپوزومی در شرایط دمایی مشابه سلول سالم و سرطانی آهسته و پیوسته است. همچنین میزان رهایش عصاره از نانو ذرات در شرایط سلول سرطانی بیشتر بوده و حدکثر رهایش عصاره *Artemisia Absinthium* طی ۴۸ ساعت در شرایط دمایی مشابه سلول سالم و سرطانی به ترتیب ۳۶/۸۷ و ۴۴/۲۵ درصد می‌باشد. از آنجا که نتایج آماری اختلاف معنی‌داری را در زمان‌های مختلف نمونه‌برداری بین دمای 37^oC و 42^oC نشان می‌دهد ($P<0.05$)، می‌توان نتیجه گرفت که سامانه لیپوزومی حاوی عصاره به‌صورت نیمه هدفمند عمل می‌کند (تصویر ۳).

بررسی سیمیت نانو سامانه لیپوزومال حاوی عصاره *Artemisia Absinthium*

بررسی نتایج حاصل از تست سمیت سلولی ۴۸ ساعته عصاره *Artemisia Absinthium* بر رده سلول سرطانی MCF-7 نشان داد که سمیت عصاره لیپوزومه شده نسبت به عصاره‌ی آزاد در تمامی غلظت‌های مورد آزمایش، بر سلول سرطانی بیشتر (نمودار ۶) و معنادار بوده است ($P<0.05$). از سوی دیگر بررسی لیپوزوم بدون بر رده سلول سرطانی MCF-7 نشان می‌دهد که این نانو سامانه از سمیت ناچیزی برخوردار است. همچنین میزان IC50 برای عصاره آزاد و عصاره لیپوزومه به‌ترتیب ۱۶۳/۲ $\frac{\mu g}{ml}$ و ۷۱/۱۷ $\frac{\mu g}{ml}$ می‌باشد (نمودار ۴ و ۵).



تصویر ۱: اندازه نانوذرات لیپوزومال حاوی عصاره *Artemisia Absinthium*

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.5.2]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.1.64]

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.5.2]

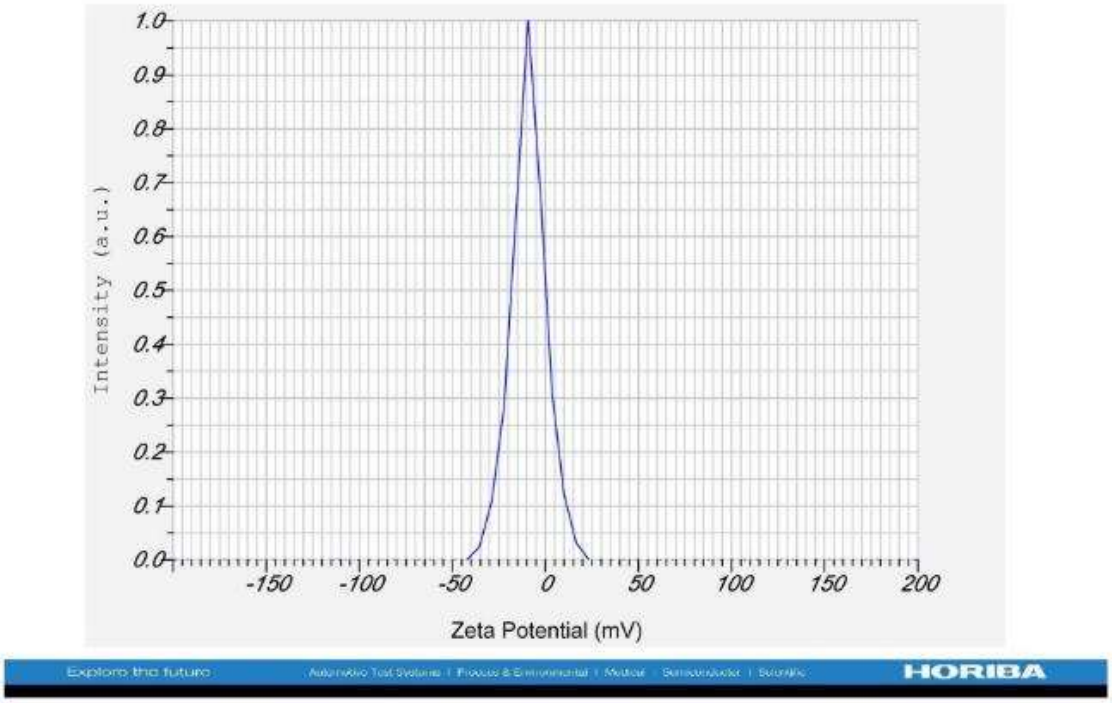
[DOI: 10.30699/ijbd.14.1.64]

Calculation Results

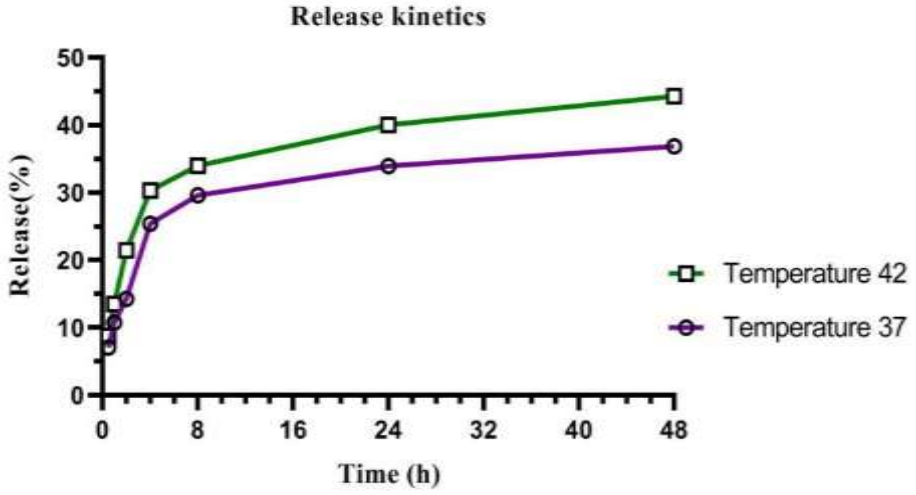
Peak No.	Zeta Potential	Electrophoretic Mobility
1	-10.6 mV	-0.000502 cm2/Vs
2	--- mV	--- cm2/Vs
3	--- mV	--- cm2/Vs

Zeta Potential (Mean) : -10.6 mV

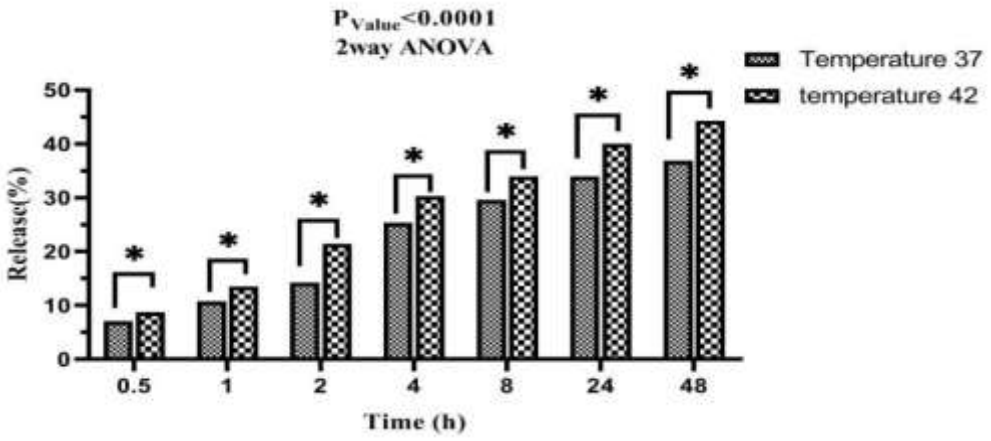
Electrophoretic Mobility Mean : -0.000502 cm²/Vs



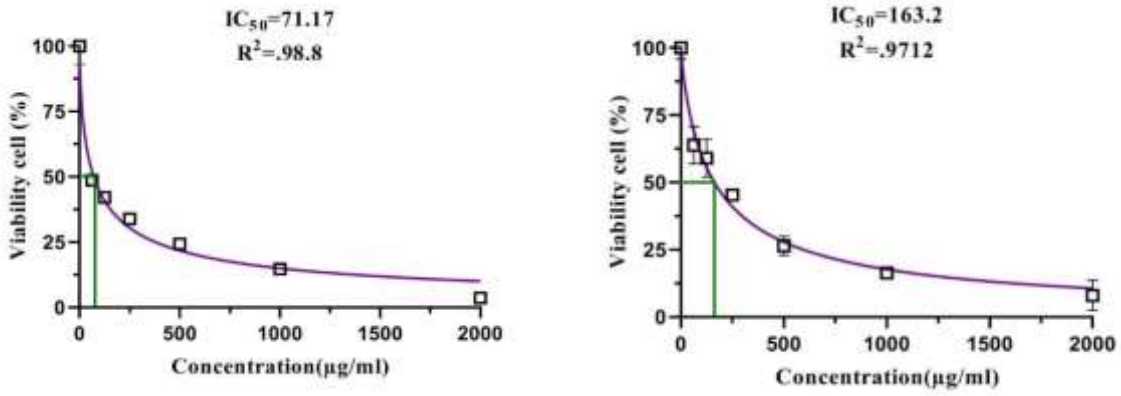
تصویر ۲: پتانسیل زتای نانوذرات لیپوزومال حاوی عصاره *Artemisia Absinthium*



نمودار ۳: نمودار رهایش عصاره *Artemisia asintium* طی ۴۸ ساعت در دمای ۳۷°C و ۴۲°C

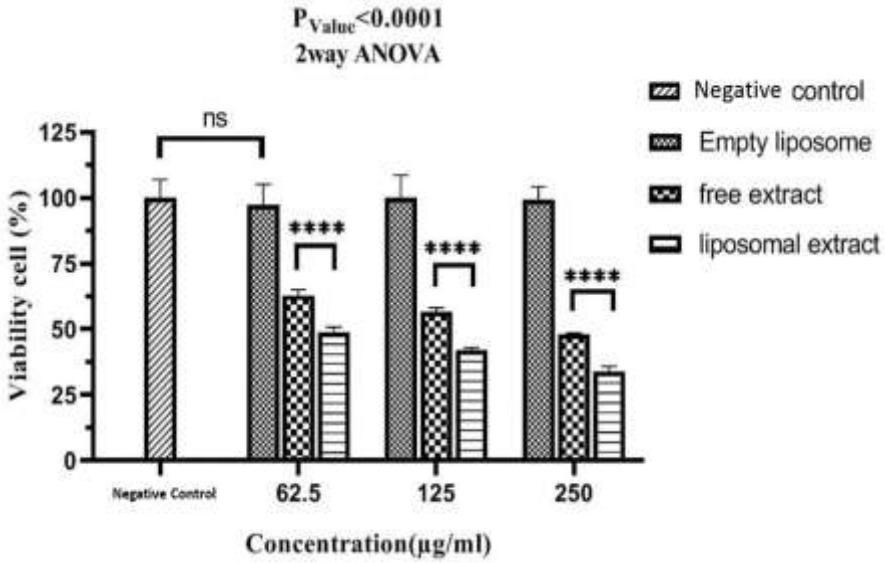


تصویر ۳: بررسی معنادار بودن الگوی رهایش عصاره *Artemisia asintium* از نانوذرات لیپوزومال در زمان‌های مختلف در دمای ۳۷°C و ۴۲°C بر پایه تست 2- way ANOVA و معیار آماری P (* P<0.05، عدم اختلاف معنادار=ns)



نمودار ۴: IC_{50} عصاره آزاد *Artemisia Absinthium* بر رده سلول سرطانی MCF-7

نمودار ۵: IC_{50} نانوذرات لیپوزومال حاوی عصاره *Artemisia Absinthium* بر رده سلول سرطانی MCF-7



نمودار ۶: درصد زنده‌مانی سلول MCF-7 در مواجه با عصاره آزاد *Artemisia Absinthium*، لیپوزم خالی و لیپوزوم حاوی عصاره *Artemisia Absinthium* در مدت زمان ۴۸ ساعت با بررسی معنادار بودن سمیت سلولی در غلظت‌های مختلف بر اساس تست 2-way ANOVA محاسبه و بر اساس معیار آماری P گزارش شد. (**P<0.05، *** P<0.0001، عدم اختلاف معنادار =ns)

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.5.2]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.1.64]

بحث

استفاده از ترکیبات سیتوتوکسیک گیاهی می‌تواند جایگزین مناسبی برای داروهای شیمیایی رایج در درمان سرطان باشد. اما استفاده از ترکیبات گیاهی، همواره با مشکلاتی همراه است که ورود فناوری نانو به این حوزه، می‌تواند برخی از مشکلات پیش روی استفاده از ترکیبات گیاهی را کاهش یا برطرف نماید (۱۵).

پژوهش حاضر سرانجام منتج به ساخت نانوذرات لیپووزمی حاوی عصاره *Artemisia Absinthium* با اندازه ذرات ۱۲۱/۹nm، شاخص پراکندگی ۰/۱۲۹ و پتانسیل زتای ۱۰/۶mV- گردید که ضمن برخورداری از بازده درونگیری ۰/۴±۴۹/۲ درصد، طی ۴۸ ساعت در شرایط دمایی سلول‌های نرمال و سرطانی، رهایش آهسته و پیوسته و سمیت بالاتری نسبت به عصاره آزاد *Artemisia Absinthium* بر رده سلولی MCF-7 داشته است.

یکی از جنبه‌های مورد بحث در پژوهش حاضر، تاثیر استفاده از فرمولاسیون‌های مختلف بر بازده درونگیری است. بازده درونگیری شاخصه‌ای مهم در ارزیابی سامانه‌های لیپیدی است که تحت تاثیر عوامل مختلفی نظیر میزان و نوع مواد به‌کار رفته در ساخت سامانه، ماهیت ماده بارگذاری شده، روش ساخت و غیره، می‌تواند کاهش یا افزایش یابد، از این‌رو انتخاب نوع و میزان ترکیبات سازنده لیپوزوم از اهمیت ویژه‌ی برخودار است (۲۳). در پژوهش حاضر، برای ساخت سامانه لیپوزومی از سه فرمولاسیون F_1، F_2 و F_3 استفاده شده است که این سه فرمولاسیون در نوع فسفولیپید و درصد مولی هر کدام برای ساخت لیپوزوم تفاوت دارند. در فرمولاسیون F_1 برخلاف F_2 و F_3 از فسفولیپید SPC80 استفاده شده است که نسبت به SPC60، میزان سیالیت غشای لیپوزوم را کاهش می‌دهد، بنابراین از نشت مواد بارگذاری شده حین ساخت لیپوزوم کاسته می‌شود ولی در نهایت منجر به کاهش رهایش عصاره خواهد شد. زیرا زنجیره‌های هیدروکربنی بلندی دارد که باعث می‌شود، خروج عصاره از آن با مشکل روبرو شود (۲۴). در فرمولاسیون F_2 از فسفولیپید SPC60 استفاده شده است که نسبت به SPC80 سیالیت غشا را افزایش داده و در نتیجه، میزان بارگذاری عصاره نسبت به SPC80 به دلیل نشت مواد کاهش یافته ولی رهایش آن نسبت به فرمولاسیون F_1 افزایش یافته است. در فرمولاسیون F_3 مانند فرمولاسیون F_2 از SPC60 استفاده شده است ولی درصد کلسترول به کار رفته در ساختار آن افزایش پیدا نموده است. در نتیجه با توجه به نقش کلسترول در تنظیم سیالیت غشا، به نظر میرسد که افزایش درصد کلسترول باعث افزایش تنظیم پایدای غشا شده، که در نهایت منجر به ایجاد لیپوزوم‌هایی با درصد بارگذاری قابل قبول و رهایش بیشتر در مقایسه با لیپوزوم‌های سایر فرمولاسیون‌ها شده است (۲۵-۲۸).

همچنین مقایسه رهایش عصاره از لیپوزوم‌های حاصل از فرمولاسیون F_3 در شرایط دمایی مشابه سلول‌های سالم و سرطانی، نشان می‌دهد که رهایش عصاره طی ۴۸ ساعت در هر دو شرایط، پیوسته و آهسته است. به گونه‌ای که در ابتدای رهایش به‌دلیل غلظت بالای عصاره درون لیپوزوم نسبت به خارج (محیط بافر PBS)، رهایش سریع و به‌صورت نمایی است ولی با گذشت زمان و کاهش اختلاف غلظت عصاره بین داخل لیپوزوم و محیط رهایش، از شیب نمودار رهایش کاسته شده و در ساعات پایانی شیب رهایش به صفر نزدیک شده است. نتایج این بخش از پژوهش با نتایج مجدی‌زاده و همکاران (۲۰۱۸) و نتایج ساسانی و همکاران (۲۰۱۸) همخوانی دارد (۱۵، ۲۹).

جنبه دیگری که در پژوهش حاضر مورد بررسی قرار گرفته است، میزان بار سطحی نانوذرات لیپوزومی است. هرچند این شاخصه به عوامل مختلفی نظیر ترکیبات سازنده لیپوزوم و نوع ماده بارگذاری شده بستگی دارد، ولی افزایش آن می‌تواند دلیلی بر پایداری نانوذرات باشد. زیرا با افزایش بار سطح ذرات لیپوزومی، نیروی دافعه کولونی میان ذرات افزایش یافته و در نتیجه امکان رسوب و تجمع نانوذرات بر روی هم کاهش و پایداری ذرات افزایش می‌یابد (۳۰-۳۲). در پژوهش حاضر ذرات لیپوزومی حاوی عصاره با برخورداری از بار منفی نسبتا بالا، به‌نظر می‌رسد که از پایداری قابل قبولی برخوردار باشد. نتایج این قسمت از پژوهش، به پژوهش مجدی‌زاده و همکاران (۲۰۱۸) و طالعی و همکاران (۲۰۲۰) نزدیک می‌باشد (۱۶، ۳۳).

در پژوهش حاضر سامانه لیپوزومی حاوی عصاره *Artemisia Absinthium* نسبت به عصاره آزاد از سمیت بالایی برخوردار است و با توجه به اینکه بررسی‌های آماری معنادار بودن این تفاوت را نشان می‌دهد، می‌توان نتیجه گرفت که سامانه لیپوزومی حاوی عصاره نسبت به عصاره آزاد ترکیبات سیتوکسیک را به

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.5.2]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.1.64]

نحو موثرتری در اختیار سلول‌های سرطانی قرار داده است، بنابراین بقای سلول‌های سرطانی در معرض لیپوزوم‌های حاوی عصاره در تمامی غلظت‌ها در مقایسه با عصاره آزاد *Artemisia asintium*کاهش یافته است. این سمیت بیشتر می‌تواند ناشی ورود سامانه به درون سلول سرطانی باشد (۳۴).

تاکنون پژوهش‌های متفاوتی بر روی سامانه‌های لیپیدی حاوی ترکیبات سیتوکسیک گیاهی و غیرگیاهی انجام شده است که به بخشی از آن اشاره می‌شود. Detoni و همکاران نیز در سال ۲۰۰۹، سامانه لیپوزومی حاوی اسانس *Zanthoxylumtingoassuiba* با استفاده از روش فیلم نازک تهیه نمودند که اندازه آن‌ها ۹۳۷nm و درصد درون پوشانی ۴۳/۷٪ گزارش شد (۳۵). داشتن درصد بارگذاری بالاتر و اندازه ذرات پایین‌تر، از مزایای پژوهش حاضر نسبت به پژوهش Detoni است. Celia و همکاران در سال ۲۰۱۳ سامانه موفق به ساخت سامانه لیپوزومی حاوی اسانس *Bergamot* با پتانسیل زتای ۶- mV و اندازه ذرات ۱۶۸nm گردیدند. که همانند پژوهش حاضر بهبود خواص ضدسرطانی اسانس را در حالت لیپوزومه گزارش نمودند (۳۶). Tao و همکاران نیز در سال ۲۰۱۴، نانوذرات کیتوزان حاوی اسانس آویش تهیه نمودند که در این پژوهش میزان درون‌گیر شدن اسانس ۸۰٪ و اندازه نانوذرات بین ۳۲۰۰ تا ۵۸۰ نانومتر گزارش شده است (۳۷). استفاده از لیپوزوم با توجه به سازگار بودن ساختار آن به‌دلیل تشابه غشایی با غشا سلول و توانایی محصور سازی مواد آب‌دوست و آب‌گریز موجب می‌شود تا ماده بارگذاری شده درون لیپوزوم حساسیت کمتری را برای دستگاه ایمنی ایجاد نماید (۳۸). حقجو و همکاران در سال ۲۰۱۵ نانو لیپوزوم‌های حاوی اسانس گزنه در غلظت‌های مختلفی از فسفاتیدیل کولین و کلسترول تهیه نمودند که حداکثر میزان درون پوشانی اسانس ۶۸/۸۳، محدوده اندازه ذرات بین ۸۱ تا ۹۴ نانومتر و شاخص پراکندگی ذرات مانند پژوهش حاضر، ۰/۳ گزارش شده است (۳۹).

حقیرالسادات و همکاران در سال ۲۰۱۶ نانو ذرات لیپیدی حاوی اسانس *Trachyspermum* تهیه نمودند که میزان انکپسولاسیون اسانس۳۵/۶٪ و اندازه نانوذرات حاوی اسانس ۱۸۶/۱nm بوده است. همچنین پتانسیل زتای نانو ذرات در این پژوهش بین ۱- تا ۶/۷- گزارش شده است (۴۰). در پژوهش حاضر اندازه ذرات کوچک‌تر، درصد بارگذاری بالاتر و پتانسیل زتا بیشتر می‌باشد.نوع فسفولیپید مورد استفاده، دمای ساخت و هیدراته کردن متفاوت و تفاوت در ماهیت ماده بارگذاری شده از جمله عواملی است که می‌تواند تفاوت در نتایج دو پژوهش را توجیه نماید.

قره‌نقده و همکاران در سال ۲۰۱۷، نانو لیپوزوم‌های حاوی اسانس *Salvia officinalis* با فرمول‌های تهیه نمودند که اندازه ذرات و شاخص پراکندگی ذرات به‌ترتیب در محدوده ۸۲nm-۸۸ و ۰/۳۹- ۰/۴۲ و میزان درون پوشانی اسانس در تمامی فرمول‌ها بالای ۷۰٪ گزارش شده است (۴۱). نتایج شاخصه‌های فیزیوشیمیایی حاصل از پژوهش قره‌نقده نسبت به پژوهش حاضر از منظر درصد بارگذاری، اندازه ذرات مناسب‌تر بوده است که می‌تواند ناشی از ماهیت ماده بارگذاری شده و درصد ترکیبات بکار رفته در ساختار ذرات لیپوزومی باشد.

مجدی‌زاده و همکاران در سال ۲۰۱۸، نانولیپوزوم‌های حاوی اسانس *Menthapiperita* تهیه نمودند که وزیکول‌های لیپوزومی حاوی اسانس با اندازه ۱۳/۳۹nm± ۲۴۷، ۲/۷± ۶۱/۳۸ درصد میزان درصد بارگذاری، پتانسیل زتا ۰/۷۴mV± ۳۴/۵۴- و شاخص پراکندگی ۰/۰۱± ۰/۳۲ می‌باشد (۱۵). پژوهش مجدی‌زاده و همکاران از منظر روش‌های بررسی بسیار مشابه پژوهش حاضر بوده، هرچند بررسی فرمولاسیون‌های مختلف لیپوزومی، و لندازه ذرات کوچک‌تر و شاخص پراکندگی کمتر از مزایای پژوهش حاضر نسبت به پژوهش مجدی‌زاده است. که این اختلاف می‌تواند ناشی از تفاوت درصد مولی ترکیبات به‌کار رفته، اختلاف در ماهیت ماده بارگذاری شده و دمای ساخت لیپوزوم باشد.

در سال ۲۰۱۹، کریمی مقدم و همکاران ضمن ساخت سامانه لیپوزومی حاوی سیلیبینین، نشان دادند که ذرات این سامانه دارای اندازه ۱۱۸nm و پتانسیل زتای ۳۳/۳۳mV- و بارگذاری ۹۲/۸۷٪ بوده‌اند که سمیت بالاتری را نسبت به سیلیبینین آزاد بر رده سلولی MCF-7 داشته است (۴۲). همچنین برکت و همکاران در سال ۲۰۱۹، سامانه لیپوزومی حاوی عصاره *Nepetapersica* را به منظور اثر گذاری بر رده سلولی *MCF-7*، سرطان پستان تهیه نمودند و گزارش نمودند که درصد بارگذاری عصاره را ۶۷/۱۱، اندازه ذرات را ۱۱۶/۹nmو پتانسیل

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.5.2]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.1.64]

زتای ذرات را ۱۳/۲۴mV- می‌باشد (۳۳). پژوهش برکت و همکاران و کریمی مقدم و همکاران همانند پژوهش حاضر نشان داد که که ترکیبات لیپوزومه شده نسبت به ترکیبات در حالت آزاد دارای سمیت بالاتری بر سلول‌های سرطانی می‌باشد. طالعی اردکانی و همکاران در سال ۲۰۲۰، ضمن ساخت سامانه لیپیدی نیوزومی حاوی فلاونوئید کوئرستین، اندازه، پتانسیل زتا، درصد بارگذاری و الگوی رهایش دارو را در شرایط سلول سالم به‌ترتیب ۱۷۰nm، ۱/۶- میلی‌ولت، ۶۴/۴۹٪ و آهسته گزارش نمودند (۳۲). تفاوت در نوع سامانه و مواد به‌کار رفته در ساختار هر سامانه از جمله دلایلی است که می‌تواند در نتایج دو پژوهش یاد شده تفاوت ایجاد نماید.

در پایان قابل ذکر است که نانوذرات حاصل از پژوهش حاصل با پتانسیل زتای منفی، ضمن برخورداری از پایداری بالا، می‌تواند از سمیت پایینی در مقابل سلول‌های سالم بدن برخوردار باشد. همچنین رهایش کنترل شده و نیمه هدفمند عصاره از این سامانه نانویی، نشان می‌دهد که تحویل عصاره در سایت سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های سالم از بازده بالاتری برخوردار است. بنابراین مجموع این نتایج می‌تواند در زمینه پژوهش‌های بالینی ضدسرطان مورد توجه قرار گیرد. با همه مزایایی که برای نتایج پژوهش بیان شد، پژوهش حاضر مانند بسیاری از پژوهش‌ها، دارای کاستی‌هایی است. عدم استفاده از پلاسمای خون به جای بافر PBS در فرآیند رهایش، عدم بررسی شرایط اسیدیته سلول‌های سرطانی در فرآیند رهایش، عدم بررسی پایداری سامانه‌های لیپوزومی و عدم بررسی سمیت سامانه لیپوزومی حاوی عصاره و عصاره آزاد بر رده‌های سلولی سالم، از جمله کاستی‌های پژوهش حاضر است، بنابراین انجام و برطرف نمودن این کاستی‌ها به پژوهشگران بعدی در این حوزه پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

سمیت بالای حاصل سامانه لیپوزومی حاوی عصاره نسبت به عصاره آزاد و برخورداری و برخورداری سامانه لیپوزومی حاوی عصاره *Artemisia Absinthium* از ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی مناسب نشان می‌دهد کهاین سامانه لیپیدی می‌تواند به‌عنوان حاملی مناسب جهت مقابله با سلول‌های سرطانی به محققان حوزه سرطان درمانی پیشنهاد شود.

تعارض در منافع

هیچ‌گونه تعارض در منافعی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.

References

1. Kamble SS, Gacche RN. Evaluation of anti-breast cancer, anti-angiogenic and antioxidant properties of selected medicinal plants. European Journal of Integrative Medicine. 2019; 25:13-9.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018; 68(6):394-424.
3. Chakraborty S, Rahman T. The difficulties in cancer treatment. Ecancermedicalscience. 2012; 6:ed16.
4. Qiao Y, Wan J, Zhou L, Ma W, Yang Y, Luo W, Yu Z, Wang H. Stimuli-responsive nanotherapeutics for precision drug delivery and cancer therapy. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology. 2019; 11(1):e1527.
5. Dolatkhah R, Somi MH, Asghari-Jafarabadi M, Hosseinalifam M, Sepahi S, Belalzadeh M, Nezamdoust M, Dastgiri S. Breast Cancer Survival and Incidence: 10 Years Cancer Registry Data in the Northwest, Iran. International Journal of Breast Cancer. 2020; 1(1):1-6
6. Sadjadi A, Nouraie M, Ghorbani A, Alimohammadian M, Malekzadeh R. Epidemiology of breast cancer in the Islamic Republic of Iran: first results from a population-based cancer registry. Eastern

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.5.2]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.1.64]

Mediterranean Health Journal. 2009; 15(6): 1427-31.

7. Danaei M, Haghdoost A, Momeni M. An Epidemiological Review of Common Cancers in Iran; A Review Article. Iranian Journal of Blood and Cancer. 2019; 11(3):77-84.
8. Wang X, Zhang H, Chen X. Drug resistance and combating drug resistance in cancer. Cancer Drug Resist. 2019; 2:141-60.
9. Oun R, Moussa YE, Wheate NJ. The side effects of platinum- based chemotherapy drugs: a review for chemists. Dalton transactions. 2018; 47(19):6645-53.
10. Abotaleb M, Samuel SM, Varghese E, Varghese S, Kubatka P, Liskova A, Büsselberg D. Flavonoids in cancer and apoptosis. Cancers. 2019; 11(1):28.
11. Singh R, Verma PK, Singh G. Total phenolic, flavonoids and tannin contents in different extracts of Artemisia absinthium. Journal of Complementary Medicine Research. 2012; 1(2):101-4.
12. Batiha GE, Olatunde A, El-Mleeh A, Hetta HF, Al-Rejaie S, Alghamdi S, Zahoor M, Magdy Beshbishy A, Murata T, Zaragoza-Bastida A, Rivero-Perez N. Bioactive compounds, pharmacological actions, and pharmacokinetics of wormwood (Artemisia absinthium). Antibiotics. 2020; 9(6):353.
13. Koyuncu I. Evaluation of anticancer, antioxidant activity and phenolic compounds of Artemisia absinthium L. Extract. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2018; 64(3):25-34.
14. Rezaeinodehi A, Khangholi S. Chemical composition of the essential oil of Artemisia absinthium growing wild in Iran. Pak J Biol Sci. 2008;11(6):946-9.
15. Majdizadeh M, Rezaei Zarchi S, Movahedpour AA, Shahi Malmir H, Sasani E, Haghiralsadat BF. A new strategy in improving therapeutic indexes of medicinal herbs: preparation and characterization of nano-liposomes containing Mentha piperita essential oil. SSU_Journals. 2018; 25(11): 853-64.
16. Mohanraj VJ, Chen Y. Nanoparticles-a review. Tropical journal of pharmaceutical research. 2006; 5(1):561-73.
17. Hoseinizadeh MJ. An overview of the most important mechanisms and systems of targeted drug delivery.Scientific research applied biology. 2016; 6(21): 17-28
18. Rabani E, Behzadi R, Majdizadeh M, Haghiralsadat B F. Fabrication of liposomal formulation containing paclitaxel and comparison of its toxicity with non-liposomal paclitaxel on MCF-7 breast cancer cell line. Journal of Jahrom University of Medical Sciences. 2020; 18 (2) :26-40.
19. Wolfram J, Ferrari M. Clinical cancer nanomedicine. Nano Today. 2019; 25:85-98.
20. Shahi Malmir H, Kalantar S M, Sasani E, Asgari M, Majdizadeh M, Haghiralsadat B F. Synthesis and optimization of niosomal carriers containing doxorubicin in order to achieve a final formulation with high potential in cancer cells temperature and acidity. JSSU. 2019; 26(10) :879-94.
21. Jamalzadeh L, Ghafoori H, Sariri R. Evaluation of anti-proliferative activity of a semi-synthetic derivative of artemisinin-artesunate in MCF-7 human breast cancer cell line. Journal of Cell & Tissue (JCT) Original Article Spring. 2016; 7(1): 45-57
22. Bashash D, Safa M, Shahbazi A, Mohammadian M, Shah-Mohammad N. Apoptotic Effect of milk thistle extract on human breast cancer MCF-7 cell. Complementary Medicine Journal. 2012; 2(1): 85-95.
23. Kulkarni SB, Betageri GV, Singh M. Factors affecting microencapsulation of drugs in liposomes. Journal of microencapsulation. 1995; 12(3):229-46.
24. van Hoogevest P. Review–An update on the use of oral phospholipid excipients. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017; 108:1-12.
25. Tiberg F, Johnsson M, Jankunec M, Barauskas J. Chem. Lett. 2012; 41(1):1090-2. https://doi.org/10.1246/cl.2012.1090
26. Momo F, Fabris S, Stevanato R. Interaction of fluoxetine with phosphatidylcholine liposomes. Biophysical chemistry. 2005; 118(1):15-21.
27. Pezeshky A, Ghanbarzadeh B, Hamishehkar H, Moghadam M, Babazadeh A.Vitamin A palmitate-bearing nanoliposomes: Preparation and characterization. Food bioscience. 2016; 13:49-55.
28. Ghanbarzadeh B, Pezeshki A, Hamishekar H, Moghaddam M. Vitamin A palimitate-loaded nanoliposomes: study of particle size, zeta potential, efficiency and stability of encapsulation. Iranian Food Science and Technology Research Journal. 2016; 12(2): 261-75.
29. Sasani E, Shahi Malmir H, Daneshmand F, Majdizadeh M, Haghiralsadat B F. A new study on synthesize and optimization of PEGylated LipoNiosomal nanocarriers containing curcumin for use in cancer chemotherapy. JSSU. 2018; 26 (6):528-41.

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.5.2]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.1.64]

30. Honary S, Zahir F. Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems-a review (Part 2). Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2013;12(2):265-73.
31. Zhao W, Song Zhuang X-RQ. Comparative study of the in vitro and in vivo characteristics of cationic and neutral liposomes. International journal of nanomedicine. Dove Press. 2011; 6:3087.
32. Danhier F, Feron O, Préat V. To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. Journal of ControlledRelease. Elsevier. 2010; 148(2):135-46.
33. Talei-Ardakani N, Daneshmand F, Mirhoseini M, Ebrahimpour M, Majdizadeh M. Haghiralsadat BF. Fabrication and characterization of physicochemical niosomal nano- carriers containing quercetinflavonoidsfor therapeutic purposes. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences. 2020; 15(1):32-40.
34. Barakat F, Aboee-Mehrizi F, Haghiralsadat B F, Dehghani Ashkezari M. Designing and optimization of liposomal nano-carriers containing Nepeta persica extract and study of its cytotoxicity on the breast cancer cell line (MCF-7). JSSU. 2019; 27(2) :1202-15.
35. Detoni CB, Hohlemweger SVA, Sampaio C, Barros TF. Essential oil from Zanthoxylum tingoassuiba loaded into multilamellar liposomes useful as antimicrobial agents. J Microencapsul. 2009; 26(8):684-91.
36. Celia C, Trapasso E, Locatelli M, Navarra M, Ventura CA, Wolfram J, Carafa M, Morittu VM, Britti D, Di Marzio L PD. Anticancer activity of liposomal bergamot essential oil (BEO) on human neuroblastoma cells. Colloids Surf B Biointerfaces. 2013; 112:548-53.
37. Tao F, Hill L, Peng Y, Gomes C. Synthesis and characterization of β-cyclodextrin inclusion complexes of thymol and thyme oil for antimicrobial delivery applications. LWT-Food Sci Technol. 2014; 59(1):247-55.
38. Bozorgnejad A, Baghi F, Zamanpour niavaran A, Akbarzadeh A, Arjmand M. Nanocarrier Liposome Production from Lecithin and Cisplatin Loading on it. NCMBJ. 2012; 2(7):91-6.
39. Haghjoo S, Ghanbarzadeh B, Hamishekar H, Asnaashari S, Dehghannia J. Evaluation of colloidal and antioxidant properties of nano liposomes containing nettle extract. Innov Food Technol. 2015; 2(7):11-23.
40. Haghiralsadat F, Azhdari M, Kalantar SM, Nadernezhad S, Teymorizadeh K, Yazdani M, et al. Strategy of Improvements in the rapeutic index of medicinal herbs of Iranianin digenous: Synthesis and characterization of phospholipid lipid-based vesicles in corporated Trachyspermum copticum. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci. 2016; 24(6): 468-78.
41. Gharenaghadeh S, Samadlouie HR, Sowti M, Hamisekar H, Mokaram RR. Evaluation of the antimicrobial and antioxidant properties of Salvia essential oil nano liposome (Salvia multicaulis). JFST. 2017; 14(62):271-82.
42. Karimi-Moghddam A, Nikoonahad Lotfabadi N, Haghiralsadat BF, Majdizadeh M. Investigating the effect of lipid nanoparticles containing silibinin anti-cancer drug on the growth of breast cancer MCF-7 cell line. Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. 2018; 6(4):1-12.

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.5.2]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.1.64]