دانشور
پزشکی
دوماهنامه علمی- پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال دوم و پنجم- شماره 133
اسفند 1396

چکیده
مقدمه و هدف: در پژوهش حاضر فرمولاسیون لیپوزومی یک‌هاوی دوک سورپرپوینسی به منظور بررسی اثر شارژ سطحی بر روی سمیت سلولی سنتز شد.

مواد و روشها: فرمولاسیون لیپوزومی دوک سورپرپوینسی حاوی DSPE-PEG و Cholesterol. DPPC به همراه مقدار مختلف سلولی بیشتری کاتیونی (DOTAP) (صفر، 6/5 و 10 درصد) به روش کردا-DOTAP تهیه شد. نمونه‌های شده از قبلاً درصد بارکاردیار داروی، سایز نرات، شاخص پراکندگی، رمایش داروی 84 ساعت و شارژ سطحی و تغییرات باعث فعالیت آزاد شدن سلولی شده است. افزایش سطح پلاستیکی پتیک افزایش سلولی محرک بوده و در مدت زمان 84 ساعت و درصد بارکاردیار داروی آن در لیپوزوم کاهش یافته است. تأثیرات DOTAP افزایش می‌یابد.

نتایج: درصد بارکاردیار داروی در هر سه فرمولاسیون بالای 82 درصد است. فرمولاسیون‌ها به صورت موتو دیسپرسیون می‌باشند و سایز نرات با کاتیونی شدن کاهش پذیرفته است. تهیه باعث شده از DOTAP کاهش یافته است. تأثیرات DOTAP باعث کاهش شده‌اند.

استاد: دانشگاه شاهد
نام اول: دکتر فاطمه حقیرالسادات
نام دوم: دکتر سمیرا نادری نژاد
نام سوم: دکتر قاسم عموعابدینی
نام چهارم: دکتر فاطمه منتظری
نام پنجم: دکتر بهروز زندیه دولابی
نام ششم: دکتر امیر عابدینی

نوبت‌گزاران: ۹۱

نویسندگان: بیژن فاطمه حقیرالسادات
سمیرا نادری نژاد
قاسم عموعابدینی
فاطمه منتظری
بهروز زندیه دولابی

ارزیابی اثر شارژ سطحی دوک سورپرپوینسی
لیپوزومه بر روی سمیت سلولی رده سرطان
استخوان (استیوسارکوما)
مقدمه
سرطان استخوان در کودکان و نوجوانان شایع‌تر است. و سرطان استخوان مماثلاتی در بزرگسالان شایع‌تر است. این نوع سرطان از یک پهناه سرطانی دیگر به استخوان‌ها شیوع می‌یابد (1). از انواع سرطان استخوان می‌توان به اومتوسکوریا اشاره کرد که یک تومور بدنی استخوان، ساز است که درصد بیماران کمتر از 20 سال دارد (2).

یک گروه از داروهای مورد استفاده در سیستم‌های دارویی لیپوزومی که به وسیعی مورد مطالعه قرار گرفتند گونه‌ای از کوئونتیو انتراسپکتیک‌ها به خصوص شامل آنتی‌بیوتیک‌های گلکوزید انتراسپکتیک است که به راحتی پذیرفته می‌شوند و دارویی ویژگی‌های می‌کنند. سود به مدت توموری قوه‌ای است که در مقابل طیف وسیعی از تومور‌ها مؤثر است (3) (با این حال استفاده از این داروهای محدود است). سپس در حالی که در این صنف، امپم مورد استفاده می‌کند این داروی می‌تواند (4) و امروز با ژنتیک‌های مختلف دارویی در این مورد استفاده می‌شود.

درمان نتیجه‌گیری کننده درون بدن، دارای محدودیت است. این برای سازه‌ای که در واقع سازه‌ی کننده درون بدن، استفاده می‌شود (5). نتیجه‌گیری‌های آزمایش‌های تحقیقات موجب به همراهی سازه‌های دارویی نوین و منافات مصرفان می‌گردد. به همراه خود این این هدف‌های می‌تواند به تقاضا برای این‌ها کننده تغییرات و توسعه اشکال دارویی و اشکال انتخابی است. کارایی یک روش به روش درمانی به طور مستقیم به روانیان آن در کنترل سازه‌ی سرطان‌ها سطحی بسیاری دارد که گوناگونی در پژوهش‌های پیشین گزارش شده است. به علوفه مثال

نتایج اثر شاره سطحی دوکوسورپیسین لیپوزومی بر روی سبیت سلوله‌ی سرطان...

20
مواد شیمیایی
دوکسپروپیونیت هیدروکلرید به صورت ویالهای Ebeewe گل نمک بر میلی‌گرم از دفتر رسانه‌دار و شیمی‌دان (Austria) Pharma Katon ریت از شرکت‌های Sigma Aldrich DOTAP Avanti Polar Lipids (AL, USA) و (St. Louis, MO, USA) از خریداری شدند. دی‌پالمیتیل سان-گلیکرو-3‌فیسفولید (Ludwigshafen, Germany) Lipoid GmbH از whence گل نمک بر میلی‌گرم از گروه شیمیا. DPPC پی‌ای‌لیکولوکول و فسفولید به شکل پایه‌ای شده و به طور خاص با DPPC و کلسترول همراه بهمراه DOTAP در نمایش مختلط DSPE-mPEG (2000) 4mol/1 در ۵۰۰ میکرو لتر سولفات با خلاصه ۴۵ درصد از دستگاه‌ها. تجربیات آنیوی در دمای -۵۰ درجه سانتی‌گراد با دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد در ظرف خازنی و با توجه به نکات پیشگیری از آتش باوری دسته‌بندی پروپان سوخته به دستگاه‌ها. دوکسپروپیونیت دی‌پالمیتیل سان-گلیکرو-3‌فیسفولید مصرف شده در شرایط رستوران استخوان انجام گرفت. فرمولا شهر هم‌گرایی از جهت کارایی دوپلیگ دارو، اندام‌های دستگاه و راه‌السیره ۴۸ ساعتی مورد مقایسه قرار گرفتند.

مواد و روش‌ها
رده سلولی و میکروکشت
سلول هدف اوموستارکوما رده-۲ از باتک سلولی تستیستو پاسیور ایران خیرداری شد و در اکوپتربان (مرتبت، آلمان) در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد در مایه DMEM و ترکیب از محیط کشت سلولی و سرم فی‌بی‌اس به نسبت ۵۰ به ۱۰ به همچنین پن سیلین و اسپریت مایبین، ترکیب به صورت نک تی لایه رش داده شد. سلول هدف اوموستارکوما رده-۲ از سه دوره یا پاسا مویت مور مورد استفاده قرار گرفت. همچنین میزان تا ۳۵ ساعت قبل از هر نت سلول سلولی مورد چهار نسخت کشف ۷۱ خانه، کش داده شدند.

3. 1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium- propane (chloride salt)
5. 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine
6. Analytic grade
رایه ۱: بازده اکتیپولاسیون سلول‌های رهایشی داور

به منظور بررسی میران رهایشی داور از لیپوزوم، مقدار یک میلی گرم از محلول لیپوزوم حاوی داور درون غشاء دیالیز ریخته و در ۱۰ میلی لیتر فلز قرار گرفته، قند بود. سه حالت در دمای ۷۲ درجه بر روی هم زنگ خاکی با لرزش ملایم شرایط محلول شیری شده و میزان داور آزاد شده در برابر محلول واکنشی با روش اسکریپتومتری طول موج ۴۸۰ نانومتر اندازه‌گیری شد و درصد رهایش داور با استفاده از معنی‌داری استاندارد داوری PBS در محاسبه‌گیری انجام شد.

اندامه دارات و شارز سطحی

به استفاده از دستگاه زنتا سایزر (Nanoparticle Tracking Analyser, Nano-ZS, Worcestershire, UK) میزان قطر نانو لیپوزوم‌ها و شارز سطحی تعیین گردید.

رایه ۲: درصد زندگانی سلولی

به این ترتیب درصد زندگانی سلولی حاصل از داوری دوکتونسی ازآرد لیپوزوم بدون داور دوکتونسی محصور شده در لیپوزوم کاتیونی، آبی‌رنگ و خنثی تعیین و مقایسه شد.

نتایج و بحث

منشأ ناخوستی تأثیر بر زیان شدید و توده‌ی پلی‌مر بیبی پلی‌مر فرمولولاسیون‌های لیپوزوم حاوی دوکتونسی

جدول ۱: فرمولولاسیون‌های مختلف سنت شده حاوی DOTAP متفاوت نشان دهنده بر اساسDOTAP سطحی نانو ذرات از ۱۵۳  تا ۱۵۹.

<table>
<thead>
<tr>
<th>دارو</th>
<th>کارایی محصورسازی داور</th>
<th>DOTAP درصد</th>
<th>کد فرمول</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>F1</td>
<td>۸۸/۵۰</td>
<td>۹۳/۶۱</td>
<td>F1</td>
</tr>
<tr>
<td>F2</td>
<td>۸۸/۶۸</td>
<td>۹۳/۳۷</td>
<td>F2</td>
</tr>
<tr>
<td>F3</td>
<td>۸۸/۷۷</td>
<td>۹۳/۲۷</td>
<td>F3</td>
</tr>
</tbody>
</table>
DOTAP مولکولی بودهای گروه عاملی مثبت و موجب ایجاد شاره مثبت در ساختار لیپوزوم می‌شود (شکل 1). بر طبق نتایج با افزایش میزان سایز ذرات کاهش یافته است.

بر طبق نتایج شاخص پراکندگی هر سه فرمولاسیون کمتر از 0.5 است که حاکی از موتور دیسپرس بودن ذرات است. در واقع ذرات با بار همانند یکدیگر را دفع می‌کند که مانع از تجمع و اکل‌رسه شدن می‌شود.

شکل 1. ساختار مولکولی فسفولیپید کاتیونی

همچنین بر طبق نتایج افزودن DOTAP باعث کاهش راهپیمایی ۴۸ ساعت بهبود یافته است. بهبود کارایی درون‌گیری دارو و کاهش سایز شده است. در واقع با افزایش DOTAP از ۲۰ درصد، میزان کلسسترول فرمولاسیون کاهش یافته است. کاهش میزان کلسسترول و افزایش فشردگی دارو (DOTAP) باعث پدیده‌ای به‌نام DOTAP باگری دارو (پتیودیل به خاطر افزودن DOTAP) شده است. در واقع کلسسترول ساختر کلسترول می‌یابد و غشا لیپوزوم نسبت به ورود دارو افزایش یافته است. برای این کارایی درون‌گیری دارو افزایش ۱۱.۵ درصد DOTAP اثر انگشت فرمولاسیون اثر آن را کاهش داده است.

شکل ۲. مقایسه زندامانی سلول‌های ۲۰ شده با فرمولاسیون های مختلف DOTAP خالی بوده است.

شکل ۳. مقایسه DOTAP در ۲۰ شده با فرمولاسیون های مختلف.

DOTAP مولکولی فسفولیپید کاتیونی در ۲۰ شده با فرمولاسیون های مختلف بوده افزایش کلسترول و خستگی می‌کند. در ۲۰ شده با فرمولاسیون های مختلف بوده، خستگی DOTAP و خستگی باعث شده است. همچنین HA از نتایج بررسی DOTAP می‌تواند سایز و فرمولاسیون کاتیونی را متاثیر کنند. این خواص در زمان ۷۲ ساعت تا زمان شده است. از آنجا که DOTAP، کاتیونی خاصیت DOTAP و خستگی باعث شده است، DOTAP این فسفولیپید است. گرچه هر سه فرمولاسیون سایز مشهور دارند که در پزشکی‌های بیشتری نیز تایید شده است (۱۲).

شکل ۴. مقایسه DOTAP با DOTAP خالی و DOTAP خالی.

شکل ۵. مقایسه DOTAP با DOTAP خالی و DOTAP خالی.
گرچه به کارگیری DOTAP در فرمولاسیون باعث کاهش زندگانی سلولی و به عبارتی زیست سازگاری فرمولاسیون شده است ولی توسه فرمولاسیون همراه با دارو و زن برای مقابله با مقاومت بی‌منگانه از لیپوزوم خودکاری می‌کند. نیازمندی که نوع داروی آزاد فرمولاسیونی پس از طی زمان به طور معناداری (P-value<0.05) افزایش یافته است. در مقایسه با داروی LipoFast، سیستم دارویی است. مثلاً ۳ بهمن از فرمول ۱ این اتفاق می‌تواند به دو دلیل باشد. کمی پیشتر آن‌ها به دو فرمولاسیون نسبت به فرمولاسیون ۱ همچنین زیست سازگاری کمتر LipoFast خالی فرمولاسیون ۲ و است. افزایش سیستم در فرمولاسیون با گذر زمان، با دلیل آنترین روش بودن است که منجر به افزایش سیستم است: که روی درمان راهنما خیالی نمی‌گردد. باعث کاهش عوارض جانبی دارو می‌شود. همچنین سیستم فرمولاسیون ۱ نسبت به داروی آزاد چه در زمان ۶۸ و چه در زمان ۲۷ ساعت به کمتر است لیکن توجه داشته که تنها ۳۶ درصد از داروی فرمولاسیون طی زمان ۶۸ ساعت آزاد بودن است و موجب زندگانی است. ۳۳ درصد شده است حال آنکه در دوره داروی آزاد کل داروی مصرفی موجب ۳۰ درصد زندگانی شده است. این منجر اهمیت تکمیلی‌شناسی دارو که باعث کاهش دوز دارو مصرفی هم‌زنی مهم بنا تحمیل در محل اثر شود می‌گیرد. 

نتایج اثر شارژ سطحی دوکسوربانسین لیپوزوم به روش سیستم سلولی رده‌سرتان...
در تحقیقات آنی بررسی محدوده و سیع‌تری از غلظت فسفولید کاتیونی به مدت‌بندی یافتن حداکثر میزان فسفولید کاتیونی نیز افزایش می‌کند. در این بیان، بی‌شک که با افزایش فسفولید کاتیونی سیستم سلولی ناتوان‌تر افزایش یافته است.

DOTAP

سپاسگزاری
از سرکار خانم فاطمه حقیشالوادات، پروفسور مرکز بیوتیک و بیوشیمی دانشگاه تهران جهت همکاری‌های علمی تقدیر و تشکر می‌گردد.

منابع
2. Boer JP De. Towards targeted treatment for osteosarcoma. VU University Medical Center 2014.


Evaluation of the effects of surface charge on cytotoxicity of liposomal doxorubicin on bone cancer cell line (osteosarcoma)

Bibi Fatemeh Haghiralsadat¹,², Samira Naderinezhad³, Ghasem Amoabediny²,⁴,⁵, Fateme Montazeri²,⁴, Behrouz Zandieh Doulabi⁶

¹. Department of Life Science Engineering, Faculty of New Sciences & Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran.
². Department of Nano Biotechnology, Research Center for New Technologies in Life Science Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran.
³. Department of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, School of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran.
⁴. Recurrent Abortion Center, Reproductive Science Institute, Yazd Shahid Sadoughi University of Medical Science, Yazd, Iran.
⁵. Department of Molecular Genetics, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran.

* Corresponding Author e-mail: amoabediny@ut.ac.ir

Abstract
Background and Objective: In the present study, PEGylated liposomal formulation containing doxorubicin was synthesized in order to study the effects of surface charge on its cytotoxicity.

Materials and Methods: Liposomal doxorubicin containing DPPC, cholesterol and phospholipid DSPE-mPEG with various amounts of cationic phospholipid, DOTAP, (0, 5.2 and 20%) was prepared by pH gradient method. Prepared nanoparticles were evaluated in term of percentage of drug loading, particle size, polydispersity index, 48-hour drug release, and surface charge. The cytotoxicity of free and entrapped doxorubicin on Saos-2 cell lines was also compared.

Results: The percentages of drug loading for all three formulations were higher than 82 percent. All formulations were monodisperse. The particle size was reduced by increasing cationic properties of particles. The zeta-potential varied from -23 to + 22.4, and 43% of the drug was released from the liposome during 48 hours. Cytotoxicity of doxorubicin increased with encapsulation. Addition of cationic phospholipid reduced cell survival.

Conclusion: Increasing cytotoxicity of doxorubicin loaded into cationic liposomes is due to the more sustained-release of the system and also the toxicity created by DOTAP in the structure. Cytotoxicity of doxorubicin improved by entrapping it into liposomal vesicles. Doxorubicin loaded into cationic liposome shows highest toxicity.

Keywords: Bone cancer, Cell toxicity, Doxorubicin, liposome, Saos-2 cell line