



بررسی کارایی نانوذرات لیپوزومی حاوی نقاط کوانتومی بارگذاری شده با داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین در درمان سرطان سینه و ارایه مدل ریاضی برای سنتیک رسانش

جواد شهابی^{۱*}، امیر حیدری نسب^۲، عظیم اکبرزاده^۳، مهدی ارجمند^۴

۱- دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران.

۲- دانشیار- وابسته به دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات.

۳- استاد- وابسته به انستیتو پاستور ایران.

۴- دانشیار- وابسته به عضو هیئت علمی تمام وقت دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۷/۲۴، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۲۳

چکیده

مقدمه: نانوذرات علاوه بر افزایش کارایی داروهای گوناگون باعث کاهش عوارض جانبی آن‌ها نیز می‌گردند. در این مطالعه فرمولاسیون‌های نانوذره‌ای متفاوتی از داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین تهیه شد. کارایی فرمولاسیون‌های تولید شده در محیط کشت سلول نسبت به داروی آزاد بررسی گردید. **مواد و روش‌ها:** از روش تبخیر فاز معکوس برای ساخت لیپوزوم حاوی دوکسوروبیسین استفاده شد. نانوذرات گرافیت تهیه شدند. این نانوذرات با لیپوزوم حاوی دوکسوروبیسین مخلوط و نانوکمپلکس مربوطه کانژوگه شد. از روش‌های طیف سنجی نور مرئی- فرابنفش و تفرق دینامیک نور، برای توصیف نانوذرات استفاده گردید. جهت سمیت فرمولاسیون‌های مختلف از روش *MTT* و سلول *MCF-7* استفاده شد.

نتایج: میزان بارگذاری دارو در لیپوزوم‌ها ۷۲ درصد محاسبه شد. بیشترین اندازه مربوط به کمپلکس نانوکانژوگه با نانومتر و کمترین اندازه مربوط به نانوذره گرافن اکساید با اندازه نانومتر بود. رهايش کنترل شده در ۹۶ ساعت و میزان رهايش دارو ۴۳/۹۵ درصد مشخص شد. کارایی دارو در حالت نانوذره نسبت به داروی آزاد افزایش قابل ملاحظه می‌یابد. در کمترین غلظت دارو (۱۰ ماکرومولار)، سمیت لیپوزوم حاوی دوکسوروبیسین ۷۲ درصد و کمپلکس نانوکونژوگه ۸۵ درصد تخمین زده شد. داروی آزاد سمیت سلولی ۳۵ درصدی در غلظت ۱۰ ماکرومولار و ۸۹ درصد در غلظت ۲۵۰۰ ماکرومولار باعث شد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه سامانه لیپوزومی حاوی دوکسوروبیسین آهسته رهش، نشان داد لیپوزوم به‌عنوان نانوذره‌ای مناسب برای دوکسوروبیسین عمل می‌کند. در حضور این نانوذره در کمپلکس، سمیت به میزان چشم‌گیری افزایش یافت.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات گرافن اکساید، لیپوزوم، دوکسوروبیسین، دارورسانی.

*نویسنده مسئول: دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تلفن: ۰۹۱۷۷۳۶۰۲۳۵، نامبر: ۰۲۱۴۴۸۶۵۱۶۶، Email: j.shahabi90@yahoo.com

ارجاع: شهابی جواد، حیدری نسب امیر، اکبرزاده عظیم، ارجمند مهدی. بررسی کارایی نانوذرات لیپوزومی حاوی نقاط کوانتومی بارگذاری شده با داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین در درمان سرطان سینه و ارایه مدل ریاضی برای سنتیک رسانش. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۳۹۸؛۱۴(۴):۱۹-۲۹.

مقدمه

دارو اثر منفی بگذارد. در نوع دوم از این نوع کمپلکس، نانوذرات گرافن اکساید در غشاء لیپیدی حضور دارند (۲۲). اما از آنجایی که ضخامت دو لایه‌ی لیپیدی تنها ۵ نانومتر است، به همین دلیل در این نوع تنها تعداد محدودی نانوذره گرافن اکساید می‌توانند در غشاء ادغام شوند. کمپلکس سوم یک لیپوزوم تغییر یافته با نانوذرات گرافن اکساید در سطح است. این نوع از کمپلکساز طریق ترکیب سوسپانسیون لیپوزومی با نانوذره گرافن اکساید به آسانی به دست می‌آیند (۲۷).

در حال حاضر، سرطان سینه در جوامع انسانی شایع شده است و سرطان به‌عنوان دومین علت مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه تبدیل شده است (۱۹ و ۲۰).

دوکسوروبیسین یک داروی ضدسرطان است. استفاده از این دارو در درمان اختلال‌های میلوپرولیفراتیو و سرطان پستان رایج است (۱۴ و ۲۴). این دارو به موازات خاصیت ضدسرطانی دارای عوارض جانبی می‌باشد. خواب آلودگی، تهوع، استفراغ و اسهال جزء عوارض جانبی آن محسوب می‌شود. همچنین پیوست، موکوزیتیس، کم اشتها، ورم مخاط دهان و لثه (stomatitis)، سمیت مغز استخوان، ریزش مو، تغییرات پوستی، تغییر آنزیم‌های کبدی، کراتینین و اوره خون عوارض جانبی دیگری می‌باشند که به این دارو نسبت می‌دهند (۱۴). بر اساس همین مشاهدات تصمیم گرفته شد تا با استفاده از فناوری نانو از این دارو فرمولاسیونی تهیه گردد تا کارایی دارو افزایش یابد.

چرا نانوذرات گرافن اکساید انتخاب کردیم؟

یکی از مزایای استفاده از اکسید گرافن در حوزه دارویی و پزشکی آن است که می‌تواند به خوبی در محیط‌های آبی و زیستی پراکنده شود. ایجاد سوسپانسیون پایدار از اکسید گرافن در محیط زیستی به دلیل حضور گروه‌های عاملی آب دوست کربوکسیلیک روی صفحات آن است (۳ و ۴). علاوه بر این، اکسید گرافن دارای سطح ویژه بالا به دلیل شکل و هندسه منحصر به فرد، توانایی بارگیری بالا، سنتز آسان و هزینه کم، زیست سازگاری بسیار خوب، حلالیت در آب و سمیت کم است که آن را ایده‌آل جهت بارگذاری دارو و دارورسانی هدفمند می‌کند (۵). استحکام اکسید گرافن باعث حفظ یکپارچگی نانوکامپوزیت‌های تولیدی از این ماده شده و توانایی حمل دارو تا هدف مورد نظر را فراهم می‌کند (۶).

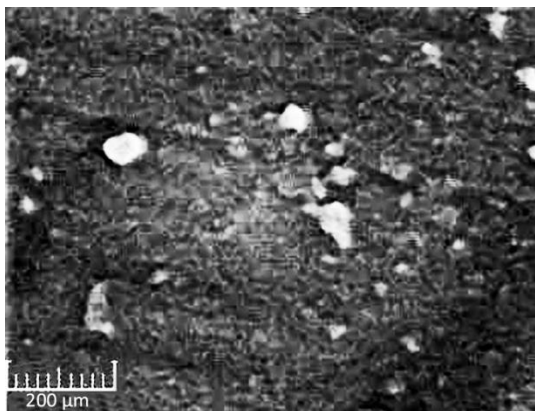
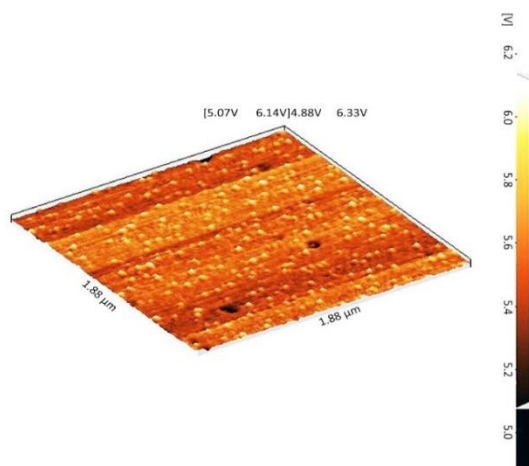
مواد و روش‌ها

ایزوپروپانول و اتانول از شرکت مرک (به ترتیب کاتولوگ شماره ۱۰۰۹۸۳-۱۰۰۷۹۶) خریداری شد. کلسترول، دوکسوروبیسین، فسفاتیدیل کولین، گرافیت، و MTT از شرکت سیگما (به ترتیب از کاتولوگ شماره (CDS009076-AD00218-JRD0288-305855-CDS016088)) خریداری گردید. پلی اتیلن گلیکول (۳۵۰۰) از شرکت کیمیاگران شماره

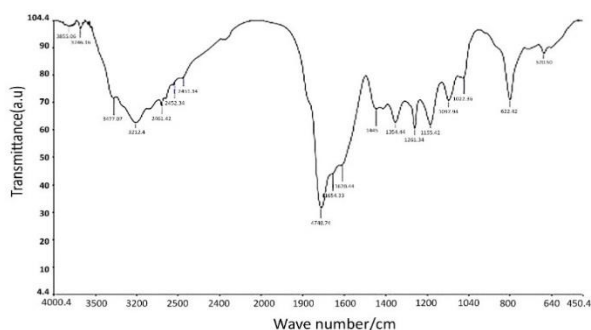
استفاده از نانوساختارهای چند عملکردی در پزشکی با استقبال روز افزونی رو به رو است. پیشرفت‌های اخیر در مهندسی شیمی و فناوری منجر به تولید انواع مختلف نانوساختارها شده است. از آن‌ها می‌توان نقاط کوانتمی، نانوپوسته، نانوذرات گرافن اکساید، نانوذرات پارامغناطیس، نانو لوله‌های کربنی و سیستم‌های با اساس لیپیدی نام برد (۸). این ترکیب‌ها باعث کاهش عوارض جانبی و افزایش کارایی عوامل شیمی درمانی می‌شوند (۱۰). همچنین از آن‌ها با هدف عبور از موانع زیستی، حفاظت از دارو و رها کردن دز بهینه استفاده می‌شود (۶). استفاده از نانوذرات به‌عنوان حامل دارو از دو ویژگی این مواد نشأت می‌گیرد، اول این نانوذرات به دلیل اندازه کوچک شان می‌توانند از طریق مویرگ‌های بسیار ریز درون سلول‌های مورد نظر نفوذ کنند و در نتیجه باعث تجمع کارآمد دارو در جایگاه‌های هدف در بدن شوند. دیگر این که استفاده از مواد زیست تخریب پذیر برای تهیه نانوذرات باعث انتشار پایدار و یکنواخت دارو در جایگاه هدف برای یک دوره چند روزه یا چند هفته می‌شود (۱). لیپوزوم‌ها به‌عنوان حامل‌های رایج دارویی استفاده می‌شوند. بعضی از آن‌ها مثل دوکسیل (Doxil) به وسیله FDA تأیید شده است (۱۱). لیپوزوم‌ها ساختار ویزگولی فسفولیپیدی هستند که از یک دم آب گریز و به سر آب دوست تشکیل شده‌اند. به دلیل خاصیت آمفی پاتیک می‌توانند مولکول‌های دارویی محلول در آب را در فاز داخلی و مولکول‌های محلول در چربی را در غشاء آب گریز خود کپسوله کنند (۲).

بهبود نسل آینده حامل‌های دارویی لیپوزومی شامل رهش قابل کنترل و آشکار سازی آن‌ها از طریق اضافه کردن مولکول‌های عملیاتی قابل اجرا است. منظور از مولکول‌های عملیاتی مولکول‌هایی است که نسبت به دما یا PH حساس هستند یا اینکه قابلیت آشکار سازی دارند (۱۶). در حیطه پزشکی نانوذرات گرافن اکساید به دلیل خواص فیزیکی-شیمیایی وابسته به اندازه و شکل، مولکول‌های عملیاتی مورد توجه‌ای هستند (۲۹). از آن‌ها در کاربردهای گوناگون مثل تنظیم داخل سلولی بیان ژن، شیمی درمانی و دارورسانی استفاده می‌شود. لیپوزوم‌ها روش مؤثر برای تحویل داخل سلولی نانوذرات ریز گرافن اکساید هستند. جذب سلولی نانوذرات گرافن اکساید با استفاده از لیپوزوم‌ها به‌عنوان حامل تقویت می‌شود. همچنین اتصال آسان لیگاندهای به سطح لیپوزوم‌های حاوی نانوذرات گرافن اکساید، امکان هدف گیری فعال این حامل‌ها را فراهم آورده است (۱۹). سه نوع کمپلکس لیپوزوم- نانوذره گرافن اکساید وجود دارد. نوع اول نانوذره گرافن اکساید در داخل لیپوزوم قرار می‌گیرد. این نوع از کمپلکس از طریق احیاء یون‌های گرافن اکساید در حضور یک احیاء کننده ساخته می‌شود (۳۰). از این نوع برای بررسی توزیع درون تنی لیپوزوم استفاده می‌شود (۱۱). عمل احیاء ممکن است بر روی فعالیت

کمپلکس نانوذره گرافن اکساید، همین فرایند و با همین غلظت نانوذره گرافن اکساید صورت گرفت (۱۴) (شکل ۱ و ۲).



شکل ۱- شماتیک‌های AFM نانوذره گرافن



شکل ۲- شماتیک FTIR نانوذره گرافن

همان‌گونه که انتظار می‌رفت، دیده می‌شود که GQD شامل گروه‌های وابسته -OH و -COO- می‌باشد؛ زیرا پیک‌های قوی و پهن در دامنه 3000-3500 cm⁻¹ (مرتبط با انبساط O-H) و جفت پیک‌های قوی در

کاتولوگ K500109 تهیه شد. محیط کشت RPMI ۱۶۴۰ از شرکت Invitrogen به شماره کاتولوگ IV864869 خریداری شد. سلول ۷- MCF از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه شد. آب استفاده شده در سراسر مطالعه آب مقطر بود.

ساخت نانوذره لیپوزومی پگیله و حاوی دوکسوروبیسین برای ساخت نانوذره لیپوزومی حاوی دوکسوروبیسین، ترکیبات لسیتین/کلسترول/پلی اتیلن گلیکول (به نسبت ۲۵/۵۰/۵۰ میلی گرم) در ۵۰ میلی لیتر اتانول ۹۸ درصد (حمام آب گرم ۴۰ درجه سانتی گراد) ریخته شد و بر روی استیرر (Germany IKA-Werke) به هم زده شد (۳۰۰ rpm، یک ساعت) پس از مخلوط شدن کامل، سوسپانسیونی همگن و زرد رنگ حاصل شد. اتانول با استفاده از دستگاه روتاری (Germany Heidolph, Schwabachh) تحت شرایط خلاء (۹۰ rpm، ۵۰ درجه سانتی گراد) حذف شد. سوسپانسیون تشکیل شده نانوذره لیپوزومی شاهد یا کنترل می‌نامیم. سپس ۱۰ میلی لیتر بافر فسفات نمکی (PH ۷,۲) و دوکسوروبیسین (۲۰ میلی گرم) به سوسپانسیون اضافه شد و با استفاده از استیرر مانند شرایط بالا به هم زده شد. سوسپانسیون حاصل به مدت ۱۰ دقیقه سونیکه گردید (Bandelin Sonorex) (۶۰ HZ, Digitec). همچنین این سوسپانسیون به مدت ۱۰ دقیقه با دستگاه هموزنایزر (Heidolph ۹۰۰ Germany, DIAX) هموزن (۷۵۰۰ rpm)

برای بررسی مقدار داروی بارگذاری شده، سوسپانسیون لیپوزومی حاوی دارو با سرعت ۲۱۰۰۰ rpm به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد سانترفیوژ شد (Japan speed refrigerated centrifuge). سانترفات حاصل جدا گردید. سوسپانسیون با استفاده از دستگاه اسپکترومتر (۱۶۰۱PC-Shimadzu UV) جذب نوری سانترفات در طول موج ۲۱۵ نانومتر سنجیده شد. پس از آن با استفاده از فرمول زیر، بارگذاری دارو محاسبه گردید.
رابطه (۱):

$$\text{درصد بارگذاری} = \frac{\text{مقدار دوکسوروبیسین محصور شده}}{\text{مقدار دوکسوروبیسین اولیه}} * 100$$

جهت رسم منحنی استاندارد، غلظت‌های متفاوتی از دوکسوروبیسین تهیه و مقدار جذب با روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۲۱۵ نانومتر سنجیده شد (که پروفایل رهایش داروی دوکسوروبیسین در قسمت یافته‌ها نشان داده شده است).

به حجم مشخصی از سوسپانسیون لیپوزومی حاوی دارو، نانوذره گرافن اکساید اضافه شد. به طوری که در پایان، غلظت نانوذرات گرافن اکساید برابر ۳ ماکرومولار رسید. سپس عمل ورتکس (Vortex Germany, IKA, Instrument) به مدت ۱۰ دقیقه صورت گرفت. همچنین به مدت ۲۰ دقیقه عمل سونیکاسیون انجام شد. در مورد

دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و $\text{pH}=7.4$ به مدت ۹۶ ساعت قرار گرفت و در فواصل زمانی مشخص، میزان داروی رها شده از کیسه دیالیز توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر فرابنفش خوانده شد. رهایش دارو از سامانه لیپوزومی توسط رابطه (۱) به دست می‌آید. رابطه (۲):

$$\text{میزان رهایش} = \frac{\text{میزان تجمعی دارو رها شده در هر زمان}}{\text{میزان اولیه دارو}}$$

رابطه (۳):

$$\text{میزان رهایش} = K t^2$$

میزان رهایش دارو به وسیله مدل ریاضی شبه تجربی به نام مدل *Peppas* می‌تواند تخمین زده شود (۲۹) که در رابطه معرفی شده است:

آنالیز رگرسیون غیرخطی توسط نرم‌افزار متلب صورت گرفت تا داده‌های تجربی با مدل *Peppas* برازش شود. برای بررسی کیفیت برازش داده‌ها ریشه میانگین مربعات خطا (RMSE) و R^2 استفاده گردید. هر چند میزان R^2 بالاتر باشد و RMSE کمتر باشد، داده‌ها بهتر با مدل تطابق دارند، روابط (۴) و (۵):

رابطه (۴):

$$\text{RMSE} = \left[\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\text{Release}(\%)_{\text{per}, i} - \text{Release}(\%)_{\text{exp}, i})^2 \right]^{1/2}$$

رابطه (۵):

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (\text{Release}(\%)_{\text{per}, i} - \text{Release}(\%)_{\text{exp}, i})^2}{\sum_{i=1}^N (\text{Release}(\%)_{\text{exp}, i} - \text{Release}(\%)_{\text{exp}, i})^2}$$

در روابط بالا N تعداد مشاهده‌ها، Z تعداد ثوابت مدل و i اولین داده می‌باشد.

پس از بررسی رهایش دارو در زمان‌های مختلف طی حاوی داروی دوکسوروبیسین آهسته رهش می‌باشد و پس از گذر ۹۶ ساعت ۴۳/۹۵ درصد از دوکسوروبیسین از سامانه رها می‌شود. شکل ۳، پروفایل رهایش داروی دوکسوروبیسین در آب در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد را نشان می‌دهد (شکل ۴).

بررسی برازش مدل مذکور بر روی داده‌های تجربی نشان می‌دهد RMSE و R^2 مدل به ترتیب ۰/۸۷ و ۰/۹۹۶۶ می‌باشد که تطابق خوب با داده‌های تجربی را نشان می‌دهد. همچنین ضرایب و ثوابت مدل به ترتیب برای n و k ، ۰/۱۹۸۳ و ۱۷/۲۵ می‌باشد. از آنجایی که ضریب n کمتر از ۰/۵ می‌باشد. بنابراین رهایش داروی دوکسوروبیسین از سامانه لیپوزومی از قانون فیک پیروی می‌کند.

در ابتدا مشخص شد نانوذره لیپوزومی فاقد دارو در غلظت‌های حاوی دارو هیچگونه سمیتی بر روی سلول اعمال نمی‌کنند و کامل سالم است. همچنین مشخص شد میزان سمیت دارو در تمامی فرمولاسیون‌ها نسبت به داروی آزاد بیشتر است (شکل ۵). هر چند در حداکثر غلظت استفاده

1634 و 1554 cm^{-1} (مرتبط به انبساط نامتقارن و متقارن گروه‌های وابسته کربوکسیلات) می‌تواند به وضوح در طیف مشابه تشخیص داده شود. این مدرک نشان‌دهنده وجود تراکم بالای گروه‌های وابسته هیدروفیلیک، همچون گروه‌های کربوکسیلات، در پوسته GQD که توسط کربنیزه کردن اسید سیتریک به دست آمده است می‌باشد.

به منظور توصیف نانوذرات حاصل از نظر اندازه، توزیع اندازه و پتانسیل زتا از دستگاه زتا سائزر، (Zs Zen ۳۶۰۰ instruments UK nano-Malvern) استفاده گردید. به منظور بررسی اثرات سایتوتوکسیسیته دوکسوروبیسین و مقایسه اثر آنها با فرمولاسیون‌های مربوطه، از سلول MCF-۷ و آزمون MTT استفاده شد (۳۰). از آزمون تی-استودنت برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید. مقادیر $P \leq 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

نانو ذره لیپوزومی شاهد و حاوی دارو با موفقیت ساخته شدند. مخلوط‌سازی لیپوزوم حاوی دارو کانونژوگه با نانوذره گرافن اکساید منجر به کمپلکس شد. در بین فرمولاسیون‌های متفاوت کم‌ترین اندازه و توزیع اندازه مربوط به نانوذره گرافن اکساید که به ترتیب نانومتر و محاسبه گشت. اما کانونژوگاسیون این نانوذره با داروی حاوی لیپوزوم باعث افزایش چشم‌گیر اندازه گردید. که به ترتیب این مقدار نانومتر محاسبه گشت. پتانسیل زتای تمامی فرمولاسیون‌ها منفی محاسبه گشت. کم‌ترین پتانسیل زتا را لیپوزوم حاوی داروی دوکسوروبیسین نشان داد که برابر میلی‌ولت بود. بیشترین پتانسیل زتا مربوط به کمپلکس داروی لیپوزوم با نانوذره گرافن اکساید بود که برابر میلی‌ولت محاسبه گشت. همچنین بر اساس نتایج حاصل میزان توزیع اندازه در همه فرمولاسیون‌ها مناسب برآورد شد. کم‌ترین توزیع اندازه را نانوذرات گرافن اکساید و بیشترین توزیع را نانوذرات لیپوزومی شاهد نشان دادند. همان‌گونه که در جدول ۱- نتایج نشان داده شده است. خواص نانوذرات بر اساس نوع فرمولاسیون، تغییرات قابل ملاحظه‌ای یافته است.

نتایج حاصل از طیف‌سنجی به وسیله اسپکتروفوتومتری نور مرئی- ماوراء بنفش مؤید انجام کونژوگاسیون بود (شکل ۳).

همان‌طور که شکل ۳ نشان می‌دهد دو طیف مختلف به دست آمده هست که نشان‌دهنده و تأیید کونژوگه بودن است. که رنگ سبز مربوط به نانوذرات گرافن و رنگ آبی مربوط به لیپوزوم حاوی دارو می‌باشد.

بازده بارگذاری باتوجه به منحنی استاندارد دوکسوروبیسین محاسبه شد. درصد داروی بارگذاری شده ۷۲ درصد تخمین زده شد.

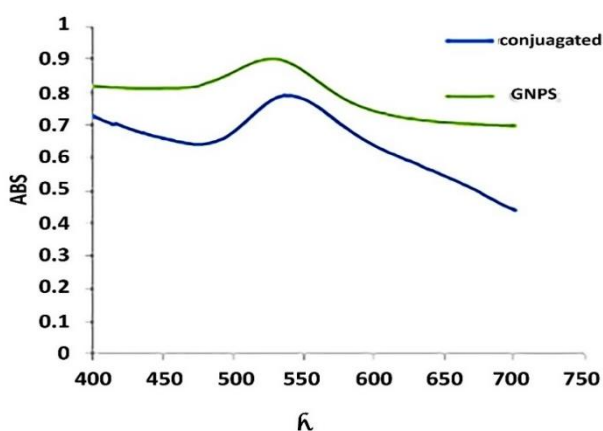
بررسی رهایش داروی دوکسوروبیسین از سامانه لیپوزومی توسط کیسه دیالیز صورت گرفت. در این روش مقدار مشخصی از لیپوزوم حاوی دوکسوروبیسین در کیسه دیالیز ریخته شد و در مجاورت بافر PBS در

آزمایش مستقل ارائه گردید. به مانند کمپلکس نانوذرات لیپوزومی- نانوذرات گرافن، افزایش کارایی دارو در حالت نانوذرات نسبت به حالت آزاد مشاهده گردید. الگوی بقاء سلولی در اینجا نیز مانند کمپلکس نانوذرات لیپوزومی- نانوذرات گرافن تکرار شد. اما به هر حال به جای غلظت ۸۰ ماکرومولار در کمپلکس نانوذرات لیپوزومی- نانوذرات گرافن، غلظت‌های پایین‌تر از ۴۰ ماکرومولار باعث کاهش تدریجی بقاء یا افزایش سمیت سلولی گردید. این امر را می‌توان به اثر حضور گرافن ۱/۵ ماکرومولار در این کمپلکس ربط داد.

نانوذرات گرافن ۳ ماکرومولار و بارگذاری شده بر روی کمپلکس نانوذرات لیپوزومی- نانوذرات گرافن ۱/۵ ماکرومولار بر روی سلول MCF-7 پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون. نتایج به صورت میانگین ± 5 درصد خطا از حداقل سه آزمایش مستقل ارائه گردید. نتایج نشان‌دهنده برتری نسبی فرمولاسیون حاوی نانوذرات گرافن ۱/۵ ماکرومولار در غلظت‌های پایین دارو و فرمولاسیون ساده دارو به علاوه لیپوزوم در غلظت‌های بالا است.

جدول ۱- خواص نانوذرات بر اساس نوع فرمولاسیون

| فرمولاسیون | اندازه (نانومتر) | توزیع اندازه | پتانسیل زتا (میلی‌ولت) |
|--|------------------|--------------|------------------------|
| لیپوزوم شاهد | ۴۷۳ | ۰/۴۶ | -۲۱ |
| لیپوزوم حاوی دوکسوروبیسین | ۲۳۰/۵ | ۰/۳۸ | -۴۱/۸ |
| نانوذرات گرافن اکساید | ۲۵ | ۰/۹۲ | -۹/۹ |
| کمپلکس لیپوزوم حاوی دارو+ نانوذره گرافن ۱/۵ ماکرومولار | ۳۲۰ | ۰/۴۳ | -۲۸ |
| کمپلکس لیپوزوم حاوی دارو+ نانوذره گرافن ۳ ماکرومولار | ۵۰۲ | ۰/۴۱ | -۳۲ |



شکل ۳- طیف سنجی مربوط به نانوذرات گرافن اکساید (رنگ سبز) و لیپوزوم حاوی دارو (رنگ آبی)

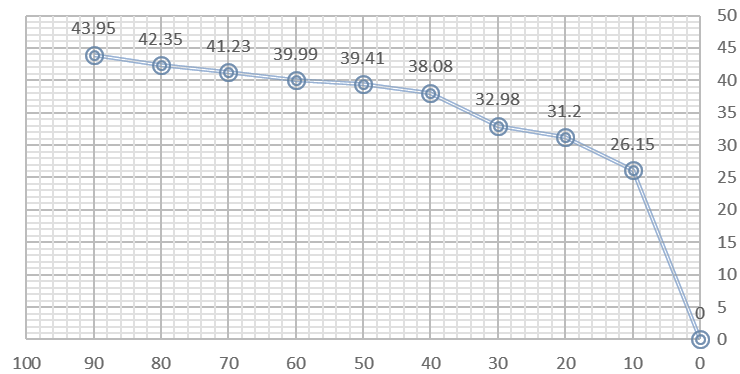
شده یعنی ۲۵۰۰ ماکرومولار، سمیت هر سه فرمولاسیون نانوذره‌ای حاوی دارو و دوکمپلکس نانوذرات تقریباً یکسان تخمین زده شد اما در حداقل غلظت، این فرمولاسیون کمپلکس کانژوگه بود که میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش سمیت داد (شکل ۶). نکته جالبی در مورد هر دو کمپلکس نانوذرات مشاهده شد. به این صورت که میزان سمیت متناسب با کاهش غلظت دارو کاهش یافت. اما در غلظت‌های کمتر از ۸۰ ماکرومولار برای کمپلکس نانوذره گرافن اکساید ۳ ماکرومولار و ۴۰ ماکرومولار برای کمپلکس نانوذره گرافن اکساید ۱/۵ ماکرومولار میزان سمیت بر خلاف کاهش غلظت، دوباره سیر صعودی نشان داد (شکل ۷). لازم ذکر است در این غلظت‌ها در کمپلکس نانوذره گرافن ۱/۵ ماکرومولار، غلظت نانوذره گرافن برابر ۱/۵ ماکرومولار و در کمپلکس نانوذره گرافن ۳ ماکرومولار، غلظت نانوذره گرافن برابر ۳ ماکرومولار بود (شکل ۸).

نتایج به صورت میانگین ± 5 درصد خطا از حداقل سه آزمایش مستقل ارائه گردید. همان‌گونه که شکل نشان می‌دهد، کارایی دارو در حالت بارگذاری شده بر روی نانوذرات به میزان قابل توجهی نسبت به داروی آزاد افزایش یافته است. بدین معنی که در حضور نانوذرات و در غلظت‌های یکسان دارو، کاهش بقاء بیشتری نسبت به داروی آزاد مشاهده گردید. میزان بقاء رابطه معکوس با غلظت دارو داشت. این امر می‌تواند ناشی از پدیده رهش تأخیری دارو در حالت بارگذاری شده بر روی نانوذرات باشد.

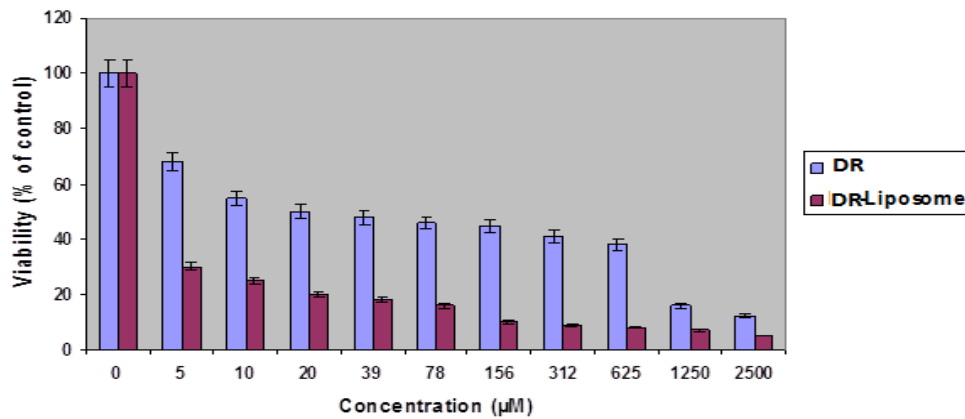
نانوذرات گرافن ۳ ماکرومولار بر روی سلول MCF-7 پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون. نتایج به صورت میانگین ± 5 درصد خطا از حداقل سه آزمایش مستقل ارائه گردید. در این شکل نیز افزایش کارایی دارو در حالت نانوذرات نسبت به حالت آزاد مشاهده می‌شود. بقاء سلولی متناسب با کاهش غلظت دارو افزایش یافت. این وضعیت تا غلظت حدود ۸۰ ماکرومولار اتفاق افتاد اما چیز جالبی که مشاهده گردید این بود که در غلظت‌های پایین‌تر از ۸۰ ماکرومولار دارو، میزان بقاء کاهش معنی‌داری نشان داد که بر اساس نتایج شکل ۱- نمی‌توان این پدیده را به اثر لیپوزوم در رهش دارو ربط داد. این امر را می‌توان به اثر نانوذرات گرافن ربط داد. بدین معنی که در غلظت‌های پایین نانوذرات گرافن، (حدود ۳ ماکرومولار)، کمپلکس نانوحامل بهتر عمل می‌کند و احتمالاً ورود دارو به سلول افزایش می‌یابد.

نانوذرات گرافن ۱/۵ ماکرومولار بر روی سلول MCF-7 پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون. نتایج به صورت میانگین ± 5 درصد خطا از حداقل سه

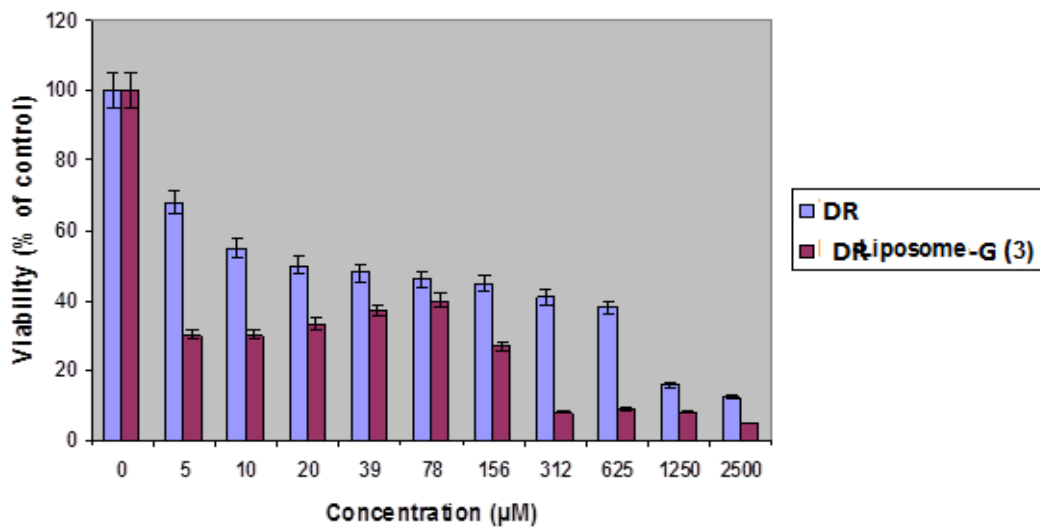
Cumulative Release of Doxorubicin



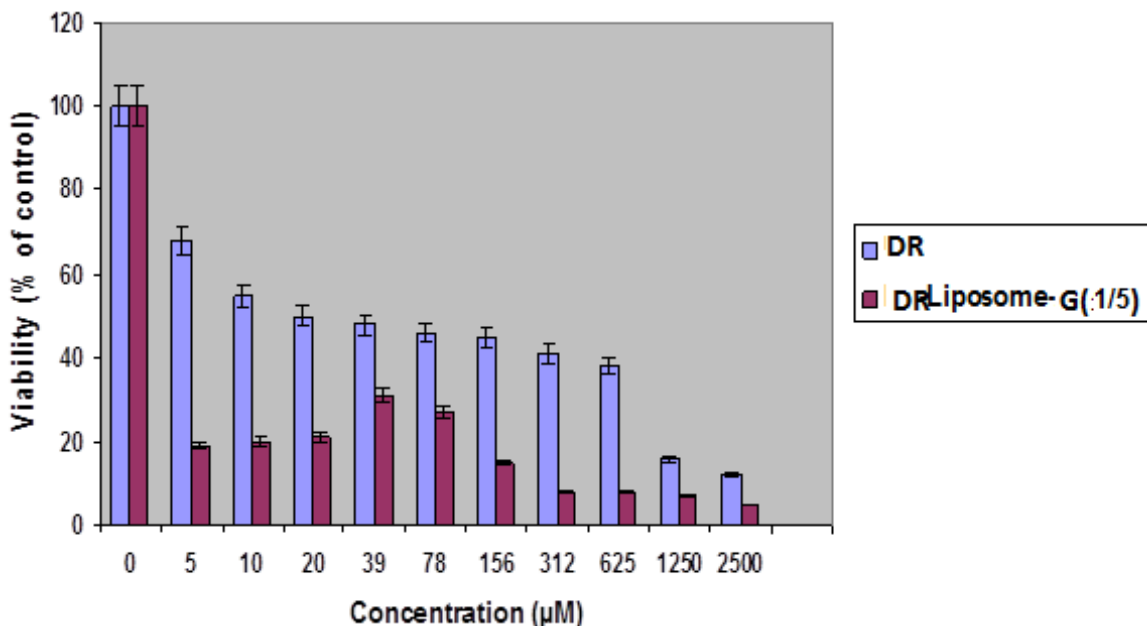
شکل ۴- پروفایل رهائش دوکسوروبیسین لیپوزومی در PBS در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و $\text{pH}=7/4$



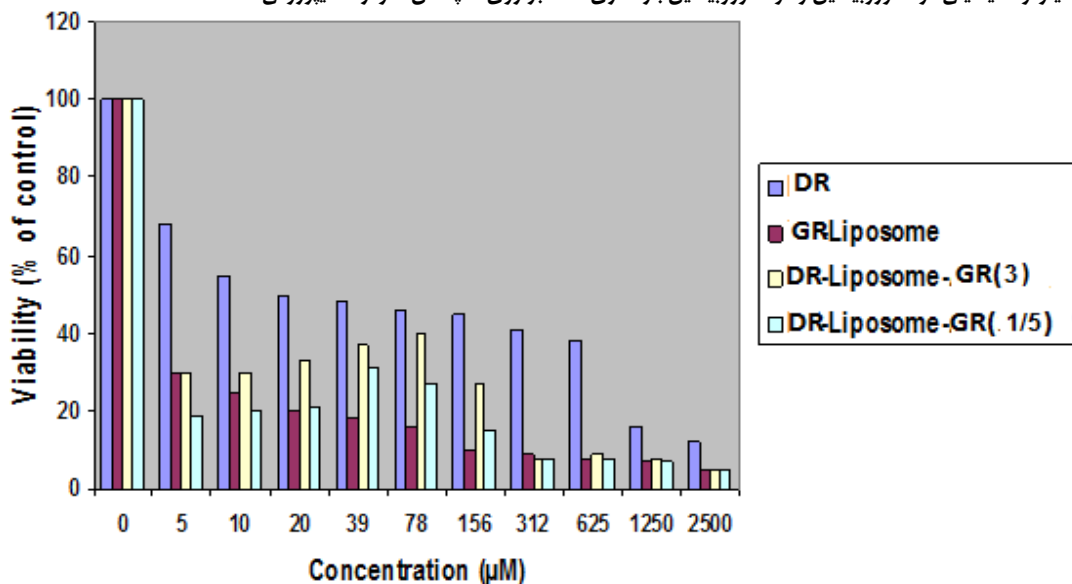
شکل ۵- اثرات سایتوتوکسیسیته دوکسوروبیسین و دوکسوروبیسین بارگذاری شده بر روی نانوذرات لیپوزومی بر روی سلول MCF-7 پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون (MTT)



شکل ۶- اثرات سایتوتوکسیسیته دوکسوروبیسین و دوکسوروبیسین بارگذاری شده بر روی کمپلکس نانوذرات لیپوزومی



شکل ۷- اثرات سایتوتوکسیسیته دوکسوروبیسین و دوکسوروبیسین بارگذاری شده بر روی کمپلکس نانوذرات لیپوزومی



شکل ۸- مقایسه اثرات سایتوتوکسیسیته دوکسوروبیسین و دوکسوروبیسین بارگذاری شده بر روی لیپوزوم و بارگذاری شده بر روی کمپلکس نانوذرات لیپوزومی

بحث

مشکلات اکثر سیستم‌های دارورسانی رایج شامل زیست دسترسی ضعیف دارو، پایداری پایین در محیط درون‌تنی، انحلال‌پذیری ناچیز دارو و جذب پایین روده‌ای می‌باشد. همچنین ضعف در هدفمندسازی دارو و تحویل پیوسته آن به جایگاه هدف جزء چالش‌های دیگر سیستم‌های دارورسانی محسوب می‌شود. علاوه بر این، پایین بودن کارایی درمان، عوارض جانبی و نوسان‌های پلاسمایی دارو موقع دیگری در ارتباط با این سیستم‌ها می‌باشد. استفاده از نانو فناوری در

سرطان بیماری پیشرفت غیرطبیعی سلول‌های بدن است (۳) که به‌عنوان دومین علت مرگ در کشورهای در حال توسعه تبدیل شده است (۱۹ و ۲۰). در همین حال، سرطان سینه یکی از شایع‌ترین علل مرگ و میر در میان سرطان‌ها است (۱۴). دارورسانی هدفمند یکی از چالش‌های اصلی درمان سرطان پستان است.

یابد. به احتمال زیادی جهت تفسیر این موضوع وجود دارد. می‌توان احتمال داد ورود نانوذره گرافن به سلول یا تعامل آن با سلول در این غلظت افزایش می‌یابد. که خود پیامدهای بعدی را باعث می‌شود به این صورت که باعث افزایش ورود دارو به سلول می‌گردد. در غلظت‌های پایین این اثر اتفاق افتاد. این امکان وجود دارد که در این غلظت‌ها نانوذره گرافن به صورت تک پراکنده درمی‌آیند و فالیته خود را بهتر عمل می‌کنند. نکته دیگری که در مورد فرمولاسیون‌های حاصل حائز اهمیت بود، حضور پلی اتیلن گلیکول در فرمولاسیون‌های مختلف است. پلی اتیلن گلیکول باعث افزایش پایداری آن‌ها در خون و از طریق افزایش کارایی آن‌ها می‌گردد (۳۱). در آخر نتایج مطالعه نشان داد نانوذرات لیپوزومی به‌عنوان نانوحامل مناسب برای دوکسوروبیسین عمل می‌کند.

جدول ۲- مقایسه مطالعات گذشته با مطالعه ایشان

| روش | معایب | مزایا |
|--|--|--|
| گلپرینا از روسیه پلی بوتیل سیانواکریلات پوشش داده با دوکسوروبیسین | ناشت سایتوتکسی پایین | این قابلیت را دارند که به طور مؤثر از سد مغزی - خونی عبور کنند و دارو را به بافت مغز تحویل دهند |
| تاناکا و همکاران (۱۹) شکل دوکسوروبیسین لیپوزومه | سایتوتکسی پایین | منجر به نشت دارو در بافت‌های ناخواسته نمی‌شود |
| مطالعات مشابه دیگر توسط گنتیل و همکاران (۲۸)، پیتگ و همکاران (۲۶) و اسکین هوسر و همکاران (۲۵) گزارش شده است. | | |
| چین و همکاران مطالعه جالب دیگری از نانوکپسول حاوی پاکلیتاکسل در سلول‌های MCF-7 دچار هیپوکسی | آن‌ها نمی‌توانند مکانیزم انتقال این را توضیح دهند. | از طریق امواج رادیویی برای سلول‌های هیپوکسی تومور پستان انسان ایجاد سمیت کنند |
| شائو و همکاران | بررسی نکردن روی محیط کشت و بررسی کارایی کامل | آنتی‌بادی‌ها آرایه‌های نانولوله‌ای با خواص حسگر زیستی تولید کردند که از آن‌ها برای تشخیص سلول‌های سرطانی موجود در گردش خون استفاده شد. این اولین گزارش در مورد استفاده از روش نانولوله و آنتی‌ژن سلول‌های سرطانی برای تشخیص بود. |

قرارگیری نانوذرات گرافن به سطح لیپوزوم حاوی دوکسوروبیسین باعث افزایش کارایی دارو گردید. نکته جالب این است که سمیت

دارورسانی راه‌کاری مناسب برای غلبه بر این چالش‌ها است. در این فناوری نانو ساختارها مورد استفاده قرار می‌گیرند. به‌طور عمومی نانو ساختارها قادرند داروهای کپسوله شده در خود را از تجربه هیدرولیتیکی و آنزیمی در دستگاه گوارش حفظ کنند. همچنین حجم گسترده‌ای از داروها را به نواحی مختلف بدن به‌منظور رهش پیوسته تحویل دهند (۱۲، ۲۲ و ۲۶). در جدول ۲ مطالعات گذشته و مقایسه نتایج با مطالعات ایشان نشان داده شد.

در ارتباط با دوکسوروبیسین، لیپوزوم و نقاط کوانتومی، تیان و همکاران دوکسوروبیسین را بر روی نانوذرات لیپوزومی حاوی کوانتوم دات بارگذاری کردند، اما کارایی آن را بر روی محیط کشت مورد بررسی قرار ندادند. در مطالعه دیگری ونگ و همکاران ایمونولیپوزوم‌های حاوی QDs را سنتز کردند و کارایی آن را در درمان تومور مغز مورد بررسی قرار دادند.

نانوذرات لیپوزومی هدفمند (حاوی آنتی‌بادی) بارگذاری شده با دوکسوروبیسین و QDs در تحقیق دیگری سنتز شدند و بدین ترتیب ایمونولیپوزوم‌های حاوی دارو و QDs به‌دست آمد. سپس کارایی توسط آن‌ها توسط محققان در محیط برون‌تنی سرطان سینه مورد مطالعه قرار گرفت. تفاوت مطالعه ایشان با مطالعه حاضر در ۱- مواد مورد استفاده برای ساخت لیپوزوم، ۲- سلول مورد استفاده (SK-BR-3 و MCF-7 در برابر 4T1) بود، بنابراین مطالعه حاضر به نوعی جدید است.

لیپوزوم‌ها یکی از نانوذرات مورد مطالعه در مبحث دارورسانی می‌باشد (۸). میزان بارگذاری داروی دوکسوروبیسین بر روی لیپوزوم‌ها در محدوده مطلوب ۷۲ درصد برآورد شد. در بخش دیگری از این مطالعه نانوذرات گرافن ساخته شد. نانوذرات گرافن حاصل تقریباً کوچک بودند. نسبت به داروی آزاد تمامی فرمولاسیون‌ها سمیت بیش‌تری اعمال کردند. این امر می‌تواند نشان‌دهنده رهش تأخیری دارو از این فرمولاسیون‌ها باشد. سمیت سلولی به موازات کاهش غلظت دارو در فرمولاسیون‌های مختلف کاهش یافت. این امر تا غلظت ۸۰ میکرومولار برای کمپلکس نانوذره گرافن ۱/۵ میکرومولار و ۴۰ میکرومولار برای کمپلکس نانوذره گرافن ۳ میکرومولار صادق بود. در غلظت‌های پایین تر از این مقادیر، میزان سمیت در این دو کمپلکس بر خلاف کاهش غلظت دارو دوباره افزایش یافت. تفاوت این دو کمپلکس نسبت به لیپوزوم حاوی دارو به‌وجود نانوذره گرافن برمی‌گردد. بنابراین می‌توان این افزایش سمیت را بر خلاف کاهش غلظت دارو به نوعی به حضور این نانوذره در کمپلکس نسبت داد. مشخص شد به غلظت خاصی از نانوذره طلا در کمپلکس نیاز است تا حداکثر کارایی کمپلکس اعمال شود. از آنجایی که این غلظت بسیار پایین بود و ۱/۵ میکرومولار بود. بنابراین این مزیت را فراهم می‌کند که متناسباً غلظت داروی موردنیاز نیز کاهش

6. Costantino L, Boraschi D. Is there a clinical future for polymeric nanoparticles as brain-targeting drug delivery agents? *Drug Discov Today* 2012;17:367-78. doi: 10.1016/j.drudis.2011.10.028Get rights and content
7. Daniel MC, Astruc D. Gold nanoparticles: Assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. *Chem Rev* 2001;104:293-346. doi: 10.1021/cr030698+
8. Chithrani DB, Dunne M, Stewart J, Allen Ch, Jaffray DA. Cellular uptake and transport of gold nanoparticles incorporated in a liposomal carrier. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 2017;6:161-9. doi: 10.1016/j.nano.2009.04.009
9. Farahnak Zarabi M, Farhangi A, Khademi Mazdeh S, Ansarian Z, Zare D, Mehrabi MR, et al. Synthesis of gold nanoparticles coated with aspartic acid and their conjugation with FVIII protein and FVIII antibody. *Ind J Clin Bio-chem* 2013;29. doi: 10.1007/s12291-013-0323-2
10. Haghirsadat F, Amoabediny G, Helder MN, Naderinezhad S, Sheikhhah MH, Forouzanfar T, et al. 2017. A comprehensive mathematical model of drug release kinetics from liposome, derived from optimization studies of cationic pegylated liposomal doxorubicin formulations for drug-gene delivery. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2017;46:1-9. doi: 10.1080/21691401.2017.1304403
11. Hong K, Friend DS, Glabe CG, Papahadjopoulos D. Liposomes containing colloidal gold are a useful probe of liposome-cell interactions. *Biochim Biophys Acta* 1983;732:320-3. doi: 10.1016/0005-2736(83)90220-1
12. Immordino ML, Dosio F, Cattel L. Stealth liposomes: Review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. *Int J Nanomed* 2016;1:297-315.
13. Jung T, Kamm W, Breitenbach A, Kaiserling E, Xiao JX, Kissel T. Biodegradable nanoparticles for oral delivery of peptides: is there a role for polymers to affect mucosal uptake? *Eur J Pharm Biopharm* 2012;50:147-60. doi: 10.1016/S0939-6411(00)00084-9
14. Kanaani L, Mazloumi Tabrizi M, Akbarzadeh A, Javadi I. *APJCB*, 2017;2:25-26.
15. Kojima C, Hirano Y, Kono K. Chapter 7 - Preparation of complexes of liposomes with gold nanoparticles. *Methods Enzymol* 2009; 464:131-45.
16. Liebelt EL, Balk SJ, Faber W, Fisher JW, Hughes CL, Lanzkron SM, et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of hydroxyurea. *Birth Defects research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology* 2007;80:259-366. doi: 10.1002/bdrb.20123
17. Liu X, Huang G. Formation strategies, mechanism of intracellular delivery and potential clinical applications of pH sensitive liposomes. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013;8:319-28. doi: 10.1016/j.ajps.2013.11.002
18. Mady MM, Fathy MM, Youssef T, Khalil WM. Biophysical characterization of gold nanoparticles-loaded liposomes. *Physica Medica* 2012;28:288-95. doi: 10.1016/j.ejmp.2011.10.001
19. Mazloumi Tabrizi M, Arbabi Bidgoli S. Increased risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (all) by prenatal and postnatal exposure to high voltage power lines: a case control study in Isfahan, Iran. *APJCP* 2015;16:2347-50.
20. Mazloumi Tabrizi M, Hosseini SA. Role of electromagnetic field exposure in childhood acute lymphoblastic leukemia and no impact of urinary alpha-amylase--a case control study in Tehran, Iran. *APJCP* 2015;16:7613-8.
21. Mozafari MR. Nanocarrier technologies: frontiers of nanotherapy. 2006;237:1-12.
27. Vinogradov SV, Bronich TK, Kabanov AV. Nanosized cationic hydrogels for drug delivery: preparation, properties and interactions

کمپلکس حاوی نانوذره گرافن در غلظت‌های پایین این نانوذره افزایش چشم‌گیر یافت. در نتیجه استفاده از نانوذرات گرافن به شکل کمپلکس لیپوزومی برای فرمولاسیون‌های مختلف دارویی را می‌توان مدنظر قرار داد. نکته دیگری که از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت این است که لیپوزوم‌ها علاوه بر داروی دوکسوروبیسین، می‌توانند به‌عنوان یک راهکار اساسی برای تحویل نانوذرات گرافن جهت کاربردهای درمانی و تشخیصی عمل کنند. همچنین به‌دلیل افزایش کارایی چشم‌گیر فرمولاسیون کمپلکس می‌توان مطالعه‌های درون‌تنی مربوط را با آن آغاز کرد.

نتایج موفقیت‌آمیز پژوهش حاضر، سامانه لیپوزومی حاوی دوکسوروبیسین را پیشنهاد می‌دهد که آهسته رهش و این مطالعه نشان داد وجود نانوذرات گرافن در فرمولاسیون لیپوزومی دوکسوروبیسین باعث افزایش کارایی دارو می‌گردد. به‌خصوص وقتی این اثر بیشتر اهمیت پیدا می‌کند که در غلظت‌های پایین نانوذره گرافن، این اثر مشاهده گردید. استفاده از نانوذرات گرافن در فرمولاسیون‌های مختلف لیپوزومی حاوی دارو توصیه می‌گردد. همچنین بر اساس نتایج حاصله از مطالعه به‌خصوص وقتی این اثر بیش‌تر اهمیت پیدا می‌کند که در غلظت‌های پایین نانوذره گرافن در فرمولاسیون‌های مختلف لیپوزومی دارو توصیه می‌گردد. همچنین بر اساس نتایج حاصله از مطالعه می‌توان از آزمایش‌های درون‌تنی را با فرمولاسیون حاصل آغاز کرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه به‌عنوان بخشی از پایان‌نامه دکترای در بخش پایلوت نانوبیوتکنولوژی انستیتو پاستور ایران و دانشگاه آزاد واحد علوم تحقیقات تهران انجام شد. بدین‌وسیله از تمامی همکاران تشکر می‌گردد.

References

1. Alavi SE, Koohi Moftakhari Esfahani M, Alavi F, Movahedi F, Akbarzadeh A. Drug delivery of hydroxyurea to breast cancer using liposomes. *Indian J Clin Biochem* 2012;28:299-302. doi: 10.1007/s12291-012-0291-y
2. Al-Jamal WT, Kostarelos K. Liposome-nanoparticle hybrids for multimodal diagnostic and therapeutic application. *Nanomedicine* 2007;2:85-98. doi: 10.2217/17435889.2.1.85
3. Behroozeh A, Mazloumi Tabrizi M, Kazemi SM, Choupani E, Kabiri N, Ilbeigi D, et al. Evaluation the anti-cancer effect of pegylated nanoliposomal gingerol, on breast cancer cell lines (T47D), in-vitro. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19:645-8. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.3.645
4. Burda C, Chen X, Narayanan R, El-Sayed MA. Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes. *Chem Rev* 2005;105:1025-102. doi: 10.1021/cr030063a
5. Coradeghini R, Gioria S, Garcia CP, Nativo P, Franchini F, Gilliland D, et al. Size-dependent toxicity and cell interaction mechanisms of gold nanoparticles on mouse fibroblasts. *Toxicol Lett* 2013;217:205-16. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.11.022Get rights and content

22. Nimesh S, Manchanda R, Kumar R, Saxena A, Chaudhary P, Yadav V, et al. Preparation, characterization and in vitro drug release studies of novel polymeric nanoparticles. *Int J Pharm* 2006;323:146-52. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.05.065
23. Paasonen L, Laaksonen T, Johans C, Yliperttula M, Konttun K, Urtti A. Gold nanoparticles enable selective light-induced contents release from liposomes. *J Control Release* 2007;122:86-93. doi: 10.1016/j.jconrel.2007.06.009
24. Paolino D, Fresta M, Sinha P, Ferrari M. Drug delivery systems. In: Webster JG, editor. *Encyclopedia of medical devices and instrumentation*. 2nd ed. USA. John Wiley and Sons 2006;437-95.
25. Park SH, Oh SG, Mun JY, Han SS. Loading of gold nanoparticles inside the DPPC bilayers of liposome and their effects on membrane fluidities. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2006;15;48:112-8. doi: 10.1016/j.colsurfb.2006.01.006
26. Soppimath K, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, Rudzinski WE. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J Controlled Release* 2001;70:1-20. doi: 10.1016/S0168-3659(00)00339-4
- with cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:135-47. doi:10.1016/S0169-409X(01)00245-9
28. Volodkin DV, Skirtach AG, Mohwald H. Near-IR remote release from assemblies of liposomes and nanoparticles. *Angew Chem Int Ed Engl* 2009;48:1807-9. doi: 10.1002/anie.200805572
29. Wang X, Yang L, Chen Z(Georgia), Dong M. Application of nanotechnology in cancer therapy and imaging. *CA Cancer J Clin* 2008;58:97-110. doi: 10.3322/CA.2007.0003
30. Strauss W. Preparation of genomic DNA from mammalian tissue. *Current Protocols in Molecular Biology* 1998;221-3. doi: doi: 10.1002/0471142727.mb0202s42
31. Wu G, Mikhailovsky A, Khant HA, Fu C, Chiu W, Zasadzinski JA. Remotely triggered liposome release by near-infrared light absorption via hollow gold nanoshells. *J Am Chem Soc* 2008;130:8175-8177. doi: 10.1021/ja802656d



Investigation the Efficacy of Liposomal Nanoparticles Containing Quantum Dots Loaded by Doxorubicin Anticancer Drug in Treatment of Breast Cancer and Providing a Mathematical Model for synthetic of Conductance

Javad Shahabi (Ph.D.)^{1*}, Amir Heidarinasab (Ph.D.)², Azim Akbarzadeh (Ph.D.)³, Mehdi Arjmand (Ph.D.)⁴

1- Dept. of Chemical Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2- Dept. of Chemical Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

3- Dept. of Nanobiotechnology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran.

4- Dept. of chemical Engineering, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received: 16 October 2019, Accepted: 13 January 2020

Abstract:

Introduction: In addition to increasing the efficacy of various drugs, Nanoparticles reduce their side effects. In this study, different nanoparticle formulations of doxorubicin anticancer drugs were prepared. The efficacy of the formulations produced in the cell culture medium was studied compared with the free drug.

Methods: Reverse phase evaporation was used to form the liposome containing doxorubicin. The graphite nanoparticles were prepared. These nanoparticles were mixed with the liposome containing doxorubicin, and the related Nano-complex was conjugated. Spectroscopy methods for visible light-ultraviolet light and light dynamics differentiation were used to describe nanoparticles. For toxicity of different formulation, MTT and 7-MCF cells were used.

Results: The amount of drug loading in the liposomes was 72%. The largest amount was related to the Nano-conjugated complex and the smallest size was related to the graphene-oxide nanoparticle with a nanometer size. The controlled release in 96 hours and the amount of drug release was 95.43%. Doxorubicin-containing liposome toxicity was 75% and Nano-conjugated complex was 85%, at the lowest drug concentration (10 micromolar). The free drug created 35% cell toxicity in 10 micromolar and 89% in 2500 micromolar.

Conclusion: The results of the study showed Liposomes act as a suitable nanoparticle for doxorubicin. It was found that the effect of nanoparticles of graphene oxide is very important. In the presence of this nanoparticle in the complex, toxicity increased significantly.

Keywords: Graphene oxide nanoparticles, liposomes, Doxorubicin, Drug delivery.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: J. Shahabi, Email: j.shahabi90@yahoo.com

Citation: Shahabi J, Heidarinasab A, Akbarzadeh A, Ardjmand M. Investigation the efficacy of liposomal nanoparticles containing quantum dots loaded by doxorubicin anticancer drug in treatment of breast cancer and providing a mathematical model for synthetic of conductance. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2020;14(4):19-29.