مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۰، شماره ۳، خرداد ۱۴۰۲ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

سنتز نانوذره مغناطیسی اصلاح شده با پلی‌کاپرولاکتون-پلی‌اتیلن‌گلیکول (PCL-PEG) حاوی داروی سیس‌پلاتین و ارزیابی اثربخشی آن‌ها بر روی رده سلولی لنفوما

ارسطو حسینی: دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

فریبرز کیهان فرد: استاد داروشناسی (فارماکولوژی)، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران ایران

فهیمه حاجی احمدی: داﻧ شیار بیو شیمی بالینی، گروه علوم و فناوری ت صویر برداری پز شکی (گرایش ت صویربرداری مولکولی)، داﻧ شکده فناوری‌های نوین پز شکی، داﻧ شگاه علوم پزشکی ایران، تهران ایران

لیلا حسن زاده: استادیار داروسازی هسته‌ای، گروه پزشکی هسته‌ای، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

رویا قدس: استادیار پزشکی مولکولی، گروه پزشکی مولکولی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران ایران

داود احمدوند: دانشیار بیوشیمی بالینی، گروه علوم و فناوری تصویر برداری پزشکی (گرایش تصویربرداری مولکولی)، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران ایران (* نویسنده مسئول) d.ahmadvand@iums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: امروزه استفاده از نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن در حوزه‌های مختلف پزشکی برای تصویر برداری و انتقال دارو مورد توجه قرار گرفته ا ست. در این مطالعه نانو ذرات مغناطیسی آهن سنتز شده به عنوان سیستم دارو رسانی کارا در ارائه دوز کمتری از عامل شیمی درمانی و از بین بردن سلول‌های سرطان لنفوما مورد مطالعه قرار گرفته است.

روش کار: در مطالعه حاضر، نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن Fe_3O_4 اصلاح شده با کوپلیمرهای کاپرولاکتون و پلی‌اتیلن‌گلیکول حاوی داروی شیمی درمانی سیس پلاتین به روش هم رسوبی سنتز شدند. میزان بارگذاری دارو به واسطه روش اسپکتروسکوپی UV اندازه گیری شد. اندازه و مورفولوژی نانو پارتیکل‌های سنتز شده به واسطه پراکندگی نور دینامیکی و میکرو سکوپ الکترونی SEM مورد برر سی قرار گرفتند. در نهایت اثرات سمیت سلولی نانوذرات سنتز شده بر روی رده سلولی سرطانی لنفوما U937 مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: داروی سیس پلاتین با راندمان بالایی در حدود ۹۸ درصد در نانو ذرات مغناطیسی اصلاح شده با کوپلیمر PCL-PEG تهیه گردید. ساختارهای تهیه شده با توجه به تصاویر میکرو سکوپ الکترونی SEM از مورفولوژی منا سب و یکد ستی برخوردار بودند. نانو ذرات مغناطیسی لود شده با سیس پلاتین در مقایسه با کاربرد سیس پلاتین به صورت آزاد اثرات کشندگی بالاتری در دوز پایین تری از سیس پلاتین بر روی رده سلولی سرطانی لنفوما U937 نشان داد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه صورت گرفته نشان داد که نانو ذرات مغناطیسی اصلاح شده با کوپلیمر را می‌توان به عنوان یک حامل مناسب در بارگذاری سیس‌پلاتین برای درمان هدفمند سرطان مورد استفاده قرار داد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: دانشگاه علوم پزشکی ایران

کلیدواژه‌ها

نانوذره مغناطیسی اصلاح شده،

سیس پلاتین،

پلی‌کاپرولاکتون،

پلی‌اتیلن‌گلیکول،

سرطان

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۱۹

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۳/۲۰

شیوه استناد به این مقاله:

Hosseini A, Keyhanfar F, Hajiahmadi F, Hassanzadeh L, Ghods R, Ahmadvand D. Cisplatin-loaded Superparamagnetic Nanoparticles Modified with PCL-PEG Copolymers and Their Effectiveness Evaluation on Lymphoma Cell Line. Razi J Med Sci. 2023;30(3): 157-167.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-09-14]

Razi Journal of Medical Sciences. 2023;30(3):157-167. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Cisplatin-loaded Superparamagnetic Nanoparticles Modified with PCL-PEG Copolymers and Their Effectiveness Evaluation on Lymphoma Cell Line

Arastoo Hosseini: Department of Medical Nanotechnology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Fariborz Keyhanfar: Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Fahimeh Hajiahmadi: Associate Professor of Clinical Biochemistry, Department of Medical Imaging Technology, School of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Leila Hassanzadeh: Assistant Professor of Nuclear Pharmacy, Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Roya Ghods: Assistant Professor of Molecular medicine, Department of Molecular Medicine, School of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Davoud Ahmadvand: Associate Professor of Clinical Biochemistry, Department of Medical Imaging Technology, School of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Corresponding Author) d.ahmadvand@iums.ac.ir

Abstract

Background & Aims: Cancer is one of the causes of morbidity and mortality in developed and under-developed countries. Different strategies are under evaluation for cancer therapy including chemotherapy, radiotherapy, and surgery. However, the treatment can be affected because of the lack of the desired effect and severe side effects. For these reasons, discovering an improved cancer therapy strategy has been one of the most important research efforts worldwide. Cisplatin is considered one of the most effective used chemotherapy agents in the treatment of a variety of tumors. However, its use is limited because of its toxicity to normal cells. In addition, non-specificity and high dosage of drugs are the other important reasons which practically limit their application. Drug delivery systems can overcome these challenges by enhancing the therapeutic efficacy and reducing the adverse effects of anticancer agents. The application of nanoparticles as drug carriers has been widely studied for more than a decade (3). Magnetic nanoparticles are popular candidates in therapeutic systems and diagnostic applications that approved for clinical use by the Food and Medicine Administration (FDA) (5). In this study, we prepared superparamagnetic iron oxide nanoparticles Fe_3O_4 (SPIONs) that were modified through triblock poly (ethylene glycol)-poly (e-caprolactone)-poly (ethylene glycol) nanoparticles. These modified nanoparticles have been utilized for Cisplatin delivery on the lymphoma cell line (U937).

Methods: Magnetic nanoparticles were prepared by a co-precipitation method in the presence of Fe^{2+} and Fe^{3+} (9). In order to synthesize the polymer, ε-caprolactone and polyethylene glycol were polymerized by a ring-opening polymerization method. Triblock copolymer PCL-PEG-PCL was prepared through the ring-opening polymerization method (10). Magnetic iron nanoparticles were also prepared and confirmed using Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and X-ray diffraction spectrum (XRD). Superparamagnetic nanoparticles modified with PCL-PEG-PCL copolymers loaded with cisplatin were developed using the double emulsion solvent evaporation method (11). The encapsulation efficiency of cisplatin loaded in nanoparticles was evaluated through UV spectroscopy at 280 nm (12).

Keywords
Modified Magnetic Nanoparticle, Cisplatin, Polycaprolactone, Polyethylene glycol, Cancer

Received: 08/04/2023
Published: 10/06/2023

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-09-14]

Synthesized nanoparticles were evaluated in terms of particle size and morphology by dynamic light scattering (DLS) analysis and Scanning Electron Microscope (SEM), respectively. In addition, the chemical structure of PCL-PEG-PCL triblock copolymer and superparamagnetic nanoparticles modified with PCL-PEG-PCL copolymers loaded with cisplatin was confirmed using FTIR and proton nuclear magnetic resonance (1H-NMR). Finally, the effect of synthesized nanoparticles on the lymphoma cell line (U937) was investigated using MTT assay (13).

Results: Magnetic iron nanoparticles were confirmed using FTIR and XRD. The size and shape of the nanoparticles were evaluated using DLS and SEM. The results show that the particle size was around 100-130 nm and the synthesized nanoparticles had uniform dispersion without aggregation. High entrapment of cisplatin was achieved using the double emulsion solvent evaporation method (98/07%). The hysteresis curves of iron magnetic nanoparticles and cisplatin-encapsulated magnetic nanoparticles PCL-PEG-PCL exhibited that in the presence of a magnetic field with an intensity up to 8000 Gauss, these particles have shown the magnetic properties (about 70 emu/g). When the magnetic field was removed, these nanoparticles lost their magnetic properties (0 emu/g). So, in the presence of a magnetic field, a magnetic orientation was demonstrated. The results of the cell viability assay using MTT dye showed that IC50 of free Cisplatin and Cisplatin-encapsulated magnetic nanoparticles PCL-PEG-PCL on the U937 cancerous cell line is 119.70 ± 4.46 µg/ml, 17.35 ± 1.48 µg/ml, 13.58 ± 1.59 µg/ml and 29.67 ± 1.99 µg/ml, 11.24 ± 0.82µg/ml, 7.10 ± 1.37µg/ml respectively for 24, 48 and 72 hours incubation time. The anti-proliferative effect of cisplatin encapsulated in magnetic nanoparticles was more significantly cytotoxic on the cancerous target cells than free cisplatin.

Conclusion: Over the last decade, scientists have tried to develop new strategies for enhancing the therapeutic index while reducing side effects. In this regard, nanotechnology is considered one of the most effective strategies to which a huge share of research in this area is dedicated (3). Among all the nanoparticles SPIONs have attracted significant attention in cancer therapy because of their unique properties such as biocompatibility, biodegradability, and ease of chemical modification (5). The results of the study demonstrated that superparamagnetic nanoparticles modified with PCL-PEG copolymers efficiently delivered cisplatin into the U937 cells and demonstrated potent in-vitro anticancer activity which had a significant cytotoxic effect against lymphoma cell line (U937). Therefore, this delivery system can potentially be applied for the delivery of anti-cancer drugs and holds a great promise as an effective strategy for cancer treatment.

Conflicts of interest: None
Funding: Iran University of Medical Sciences

Cite this article as:

Hosseini A, Keyhanfar F, Hajiahmadi F, Hassanzadeh L, Ghods R, Ahmadvand D. Cisplatin-loaded Superparamagnetic Nanoparticles Modified with PCL-PEG Copolymers and Their Effectiveness Evaluation on Lymphoma Cell Line. Razi J Med Sci. 2023;30(3): 157-167.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-09-14]

مقدمه

سرطان د سته‌ای از بیماری‌ها می‌با شد که به وا سطه رشد و انتشار کنترل نشده سلول‌های غیر طبیعی ایجاد می‌گردد. سیس پلاتین (سیس دی آمین دی کلروپلاتین‌وم) یک کمپلکس معدنی آسیب رسان به DNA است، که به طور گسترده‌ای برای درمان انواع مختلفی از سرطان‌ها شامل ریه، پستان، مثانه، تخمدان، دهانه رحم، پروستات، بیضه و سرطان گردن و سر استفاده می‌شود. یکی از معایب در کاربرد سیس پلاتین، غیرفعال شدن آن به علت تشکیل کمپلکس پیچیده با پروتئین پلاسما و بافت و ایجاد مقاومت به سیس پلاتین است (۱، ۲). با توجه به افزایش شیوع و مرگ و میر ناشی از سرطان‌های مختلف و نقصان روش‌های شیمی درمانی و پرتودرمانی در فرم‌های پیشرفته سرطان، نیاز به شیوه های جدیدی برای درمان سرطان احساس می‌شود. یکی از روش‌های امیدبخش برای غلبه این مشکل استفاده از نانو ذرات برای حمل دارو به سلول‌های سرطانی ا ست. نانو ذرات به عنوان ذرات خیلی کوچک با سایز بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر تعریف شده است. سیستم‌های دارورسانی با نانو ذرات منجر به پایداری دارو، افزایش زمان ماندگاری در جریان خون، ارائه دوز کمتری از عوامل موثر شیمی درمانی شده و کنترل توزیع دارو را در داخل بدن فراهم می‌کند (۳، ۴). امروزه ا ستفاده از نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن در حوزه های مختلف پز شکی برای تصویر برداری و انتقال دارو مورد توجه قرار گرفته است که نتایج موفقیت آمیزی درکاربرد تشخیصی و درمانی نشان داده اند. امتیاز این گونه نانوذرات مغناطیسی سهولت و تسریع آزادسازی بیومولکول‌های ویژه از مخلوط کمپلکس آن‌ها می‌باشد. این امر به این دلیل امکان‌پذیر است که بیومولکول‌های تثبیت شده روی نانوذرات مغناطیسی به آسانی تو سط میدان مغناطیس خارجی تحت کنترل هستند. علاوه بر این ثابت شده است که نانوذره‌های سوپرپارامغناطیس اکسید آهن می‌تواند از طریق افزایش دما در اطراف بافت توموری به درمان موثر تومورهای سرطانی نیز کمک کند (۵، ۶). برای بالا بردن قدرت درمانی و تشخیصی نانوذرات مغناطیسی معمولاً آن‌ها را به و سیله پلیمرهای مختلف پوشش می‌دهند. از مهمترین این پلیمرها می‌توان به پلی کاپرولاکتون‌ها اشاره کرد. این پلیمرها زیست سازگار بوده و با قابلیت تجزیه شدن در محیط بیولوژیک بدن حداقل سمیت را برای سلول‌های بدن در پی دارد. از طرفی پلی اتیلن گلیکول (PEG) پلیمری هیدروفیل است که به دلیل ایجاد پوشش هیدروفیل برای ترکیبات پلیمری موجب فرار آنها از سیستم ایمنی میزبان و در نتیجه افزایش ماندگاری ترکیبات در خون شده و به همین دلیل در ترکیب بسیاری ازنانوذرات استفاده می شود (۷، ۸). در مطالعه حا ضر نانو ذرات مغناطیسی آهن همراه با پوشش کوپلیمری کاپرولاکتون ها و پلی اتیلن گلیکول به همراه داروی شیمی درمانی سیس پلاتین به عنوان سیستم دارو رسانی کارا در ارائه دوز کمتری از عامل شیمی درمانی، کنترل توزیع دارو در بدن و از بین بردن سلول‌های سرطان لنفوما مورد مطالعه قرار گرفته است.

روش کار

تهیه نانوذرات مغناطیسی (Fe_3O_4) به روش هم‌رسوبی: برای تهیه نانوذرات مغناطیسی آهن از روش مر سوم هم‌ر سوبی (Co-Precipitation) ا ستفاده شد (۹). در ابتدا م قدار ۷/۸۰۶ گرم (۲۸mmol) از $FeCl_3.6H_2O$ و ۲/۹۶۷ گرم (۱۶mmol) از $FeCl_2.4H_2O$ در ۵۰ میلی‌لیتر آب مقطر بدون اکسیژن به مدت ۳۰ دقیقه مخلوط گردید. سپس محلول به دست آمده با عبور دادن جریان گاز نیتروژن اکسیژن‌زدایی شده و بالون سه دهانه به حمام سیلیکون دمای ۸۵ درجه سانتی‌گراد انتقال داده شد. در ادامه میزان ۹۰ میلی لیتر آمونیاک ۲۵٪ به دا خل مخلوط واکنش وارد شد و در دمای اتاق روی همزن مغناطیسی با قدرت ۱۳۰۰ rpm قرار داده شد. به محض افزودن آمونیاک محلول زرد رنگ به یک باره سیاه رنگ می‌شود که نشانگر تشکیل نانوذرات مغناطیسی است که می‌توان توسط آهن‌ربا از آب جدا نمود.

سنتز کوپلیمر پلی کاپرولاکتون-پلی‌اتیلن-گلیکول: برای سنتز کوپلیمرها از روش پلیمریزا سیون حلقه گشای مونومر کاپرولاکتون و پلی‌اتیلن‌گلیکول به صورت پلیمریزاسیون انبوه استفاده شد (۱۰). مقدار مشخصی از پلی‌کاپرولاکتون (PCL) و پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG) (به نسبت ۳:۱ مولی) در یک بالون سه دهانه

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-09-14]

مجهز به ورودی و خروجی گاز نیتروژن قرار گرفتند. بالن بر روی همزن مغناطیسی مجهز به هیتر، به مدت ۵ دقیقه حرارت داده شد. برای کنترل دقیق دما در تمامی مراحل یک دماسنج در درون حمام با ارتفاع ثابت و مساوی از ته بالون قرار داده شد. پس از ذوب شدن PEG، دما تا ۱۲۰ °C افزایش داده شد. سپس به ماده‌ی مذاب شده، اکتوات قلع (۰/۰۵٪ وزنی مواد اولیه) به عنوان کاتالیزور اضافه گردید تا واکنش پلیمریزاسیون شروع گردد. پلیمریزاسیون در این دما توام با همزدن ملایم و جریان گاز نیتروژن ادامه یافت. برای خالص سازی پلیمر ناخالص و جدا کردن آن از مونومرهای باقی مانده، در دمای اتاق پلیمر جامد در دی کلرومتان حل شد و به داخل حجم زیادی از دی اتیل اتر خشک ریخته شد. دی اتیل اتر به عنوان حلال عمل کرده و منجر به تشکیل پلیمر گردید. این فرایند دو بار تکرار شد. در نهایت پلیمر به روش صاف کردن از حلال جدا شده و سپس در شرایط خلا متصل به دسیکاتور خشک گردید(۱۱).

بارگذاری داروی سیس‌پلاتین در نانو ذرات مغناطیسی اصلاح شده با کوپلیمر PCL-PEG:

جهت آماده سازی نانو ذرات مغناطیسی تغییر یافته شده با کوپلیمر PCL-PEG و بارگذاری دارو به درون آن از روش امولسیون دوگانه (Double Emulsion) استفاده شد (۱۲). در ابتدا ۵ میلی گرم از نانوذره مغناطیسی و ۲/۶ میلی گرم از داروی سیس پلاتین در ۲ میلی لیتر دی کلرومتان حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم کوپلیمر PCL-PEG حل گردید. با استفاده از سونیکاتور پروپ‌دار با توان ۱۰ وات به مدت ۴۵ ثانیه امولسیون اولیه W/O تهیه گردید. امول سیون اولیه به محلول آبی حاوی پایدارکننده (محلول PVA ٪0.5) با حجم ۱۰-۶ میلی لیتر اضافه شده و مجددا در سونیکاتور پروپ دار با توان ۱۸ وات به مدت ۶۰ ثانیه هموژنیزه گردید. امولسیون دوگانه W/O/W به دست آمده به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد لیوفیلیزه گردید. در نهایت جهت بررسی میزان بارگذاری دارو، غلظت دارو به واسطه روش اسپکتروسکوپی UV در nm ۲۸۰ اندازه گیری شد. راندمان بارگزاری دارو با استفاده از معادلات زیر محاسبه شد. (۱۳). درصد راندمان بارگزاری دارو= (مقدار داروی بارگزاری شده بر مقدار کل داروی اضافه شده)×۱۰۰

در صد دارو در نانوذره = (مقدار داروی بارگزاری شده بر مقدار نانوذره)×۱۰۰

بررسی خصوصیات فیزیکی نانوذرات سنتز شده:

مورفولوژی نانوذرات مغناطیسی اصلاح شده با کوپلیمر PCL-PEG به همراه داروی بارگذاری شده سیس پلاتین با استفاده از میکرو سکوپ الکترونی SEM و در یک ولتاژ ۱۰ کیلووات مشاهده شد. قطر نانوذره ها نیز به واسه نرم افزار Image J نیز مورد بررسی قرار گرفت. همچنین جهت بررسی سایز نانوذرات به دست آمده از روش پراکندگی نور دینامیکی به واسطه (Dynamic Light Scattering particle size) DLS استفاده شد.

بررسی سمیت سلولی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن بارگذاری شده با سیس پلاتین:

در این مطالعه رده سلولی سرطانی لنفوما U937 که از بانک سلولی انیستیتو پاستور تهران خریداری گردید مورد استفاده واقع شد. سلول ها در محیط کشت RPMI-1640 با ۱۰٪ سرم جنین گاوی (FBS)، سدیم پیرووات ۱۰۰ میلی مولار، ۱/۵ g/L سدیم بیکربنات و ۱درصد آنتی بیوتیک پنیسیلین-استرپتومایسین در انکوباتور (BINDER, USA) در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و رطوبت کافی و میزان ۵ درصد دی اکسید کربن نگهداری شدند. به منظور بررسی اثر سمیت نانوذرات سنتز شده بر روی تکثیر سلول‌های سرطانی از روش رنگ‌سنجی MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide) استفاده شد. این روش یک تست متابولیک رقابتی میتوکندریایی است و بر اساس شکستن نمک تترازولیوم توسط آنزیم سوکسینات دهیدروژناز میتوکندریایی سلول‌های زنده استوار است . در این روش تعداد مشخصی از سلول به همراه محیط کشت در پلیت ۹۶ خانه‌ای قرار داده شد. پس از ۲۴ ساعت غلظت‌های مختلفی از نانوذرات سنتز شده که محتوی مقادیر متفاوتی از داروی سیس پلاتین بودند و

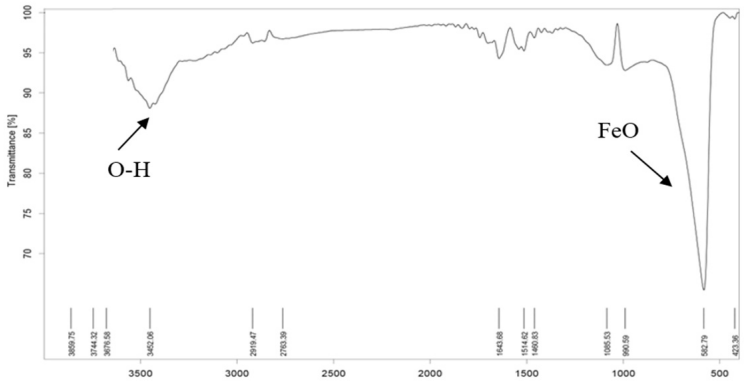
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-09-14]

مقادیر مشابه از داروی سیس پلاتین آزاد بـــه سلولها اضافه شد و به ترتیب طی زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت انکوبه شدند، پس از طی زمان های مذکور به هـــر خانه پلیت ۲۰ میکرولیتر MTT با غلظت ۵ میلیگـــرم بـــر میلی لیتر اضـافه شـد و به مدت ۴ سـاعت دیگـــردر تـــاریکی انکوبه شد. پس از طی زمـــان لازم محـــیط کـشت حـاوی MTT به دقت خارج شد و به هر خانـه پلیـت میـزان ۲۰۰ میکرولیتر دی متیل اکساید جهـت حـل کـردن فورمازان ارغـوانی رنـگ اضـافه شـد. پـــس از ۱۵ دقیقـــه انکوباسیون در دمای اتاق جـــذب نـــوری هـــر چاهـــک بـــا استفاده از دستگاه الایـــزا در طـول مـوج ۵۷۰ نـانومتر در برابر طول موج رفـرنس ۶۹۰ نـــانومتر قرائـــت شـــد . نتـــایج حاصله به صورت میزان بقای سلولی و IC50 غلظتـــی کـــه سبب مهار رشـد سـلولی تـا میـزان ۵۰ درصـد مـی شـود براساس منحنی غلظت (میکروگرم بر میلی لیتر) گـــزارش شدند (۱۴).

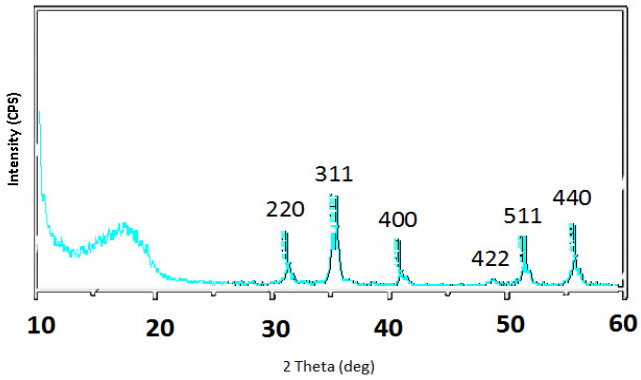
یافته‌ها

طیف FT-IR نانو ذرات مغناطیسی آهن: شـــکل شماره یک مربوط به طیف FT-IR نانو ذرات مغناطیسی Fe_3O_4 می باشـــد. در این طیف نوار جذبی شـــدید در فرکانس حدود ۵۸۲ cm^{-1} که مربوط به FeO می باشد و نوار جذبی متوســـطی در فرکانس ۳۴۵۲ cm^{-1} که مربوط به O-H می باشد دیده می‌شود.

بررســـی پراش اشـــعه ایکس (XRD) نانو ذرات مغناطیســـی آهن: ســـاختار کریســـتالی نانو ذرات مغناطیسی سنتز شده، بو سیله‌ی XRD آنالیز گردید. مقدار 2θ در گســـتره‌ی بین ۲۰ تا ۱۰۰ در نظر گرفته شد. همانطور که انتظار می‌رود الگوی پراش یک ساختار مکعبی اســـپینل تک فازی را برای مگنتیت نشـــان می‌دهد. در شـــکل شـــماره ۲ طیف XRD نانو ذرات

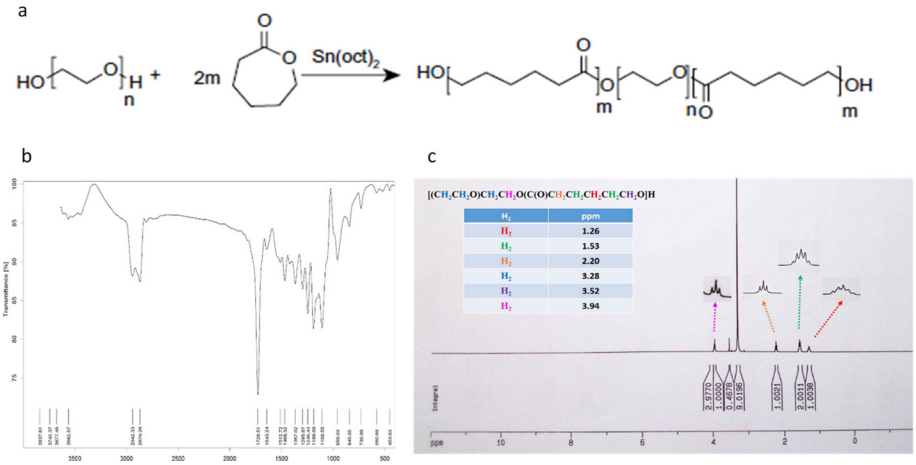


شکل ۱- طیف FT-IR نانو ذرات مغناطیسی Fe_3O_4



شکل ۲- طیف پراش اشعه ایکس (XRD) مربوط به Fe_3O_4

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-09-14]



شکل ۳- (a) ساختمان شیمیایی و روش تهیه کوپلیمر تری بلاک PCL-PEG-PCL، (b) طیف FT-IR کوپلیمر PCL-PEG-PCL،(c) طیف 1H-NMR کوپلیمر PCL-PEG-PCL

جدول ۱- شرایط سنتز و مشخصات کوپلیمر PCL-PEG-PCL

علامت پلیمر	نسبت PEG به PCL	جرم مولکولی PEG	بهره پلیمریزاسیون	جرم مولکولی پلیمر	اندیس دیسپرسیون
PCL-PEG-PCL	۴۰:۱۰۰	۱۰۰۰	٪۸۵	۱۲۰۰۰	۱/۷

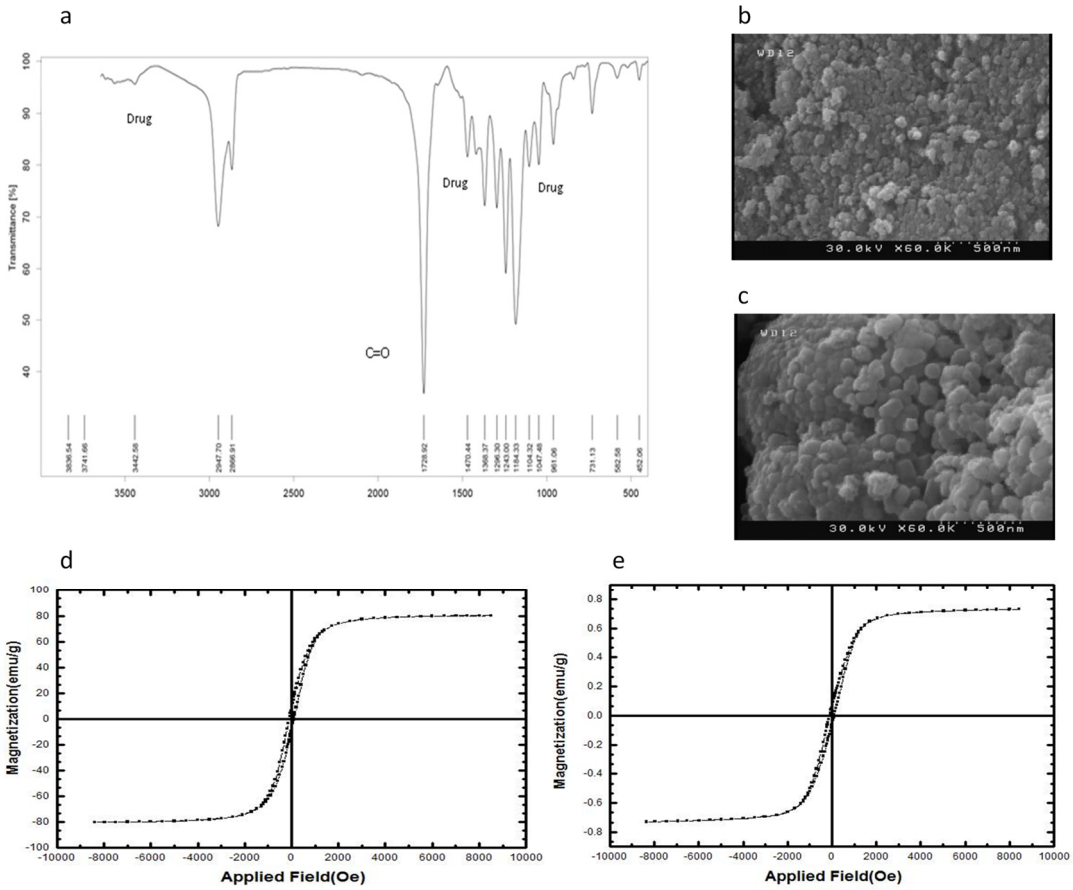
مغناطیسی آهن نشان داده شده است. شش پیک Fe_3O_4 به ترتیب ۲۲۰، ۳۱۱، ۴۰۰، ۴۲۲، ۴۴۰، ۵۱۱ مشخص شده که با خطوط طیفی ارائه شده در مراجع مطابقت کامل دارد. در کریستال‌های مربوط به نانوذرات Fe_3O_4 شدیدترین پیک مربوط به انعکاس ۳۱۱ است که تعیین کننده‌ی میانگین اندازه کریستال‌ها بوده که از فرمول دبای شرر ($Dhkl = 0.9\lambda / (\beta Cos\theta)$) حدود اندازه نانوذرات ۹ نانومتر بدست آمد. در این فرمول β نصف پهنای پراش XRD را نشان می‌دهد و λ برابر ۰/۱۵۴ نانومتر بوده و θ برابر نصف زاویه پراش 2θ است.

کوپلیمر PCL-PEG با ساختمان شیمیایی مشخص که در شکل شماره ۳ نشان داده شده است از مونومر اپسیلون کاپرولاکتون و پلی‌اتیلن گلیکول به روش پلیمریزاسیون حلقه گشا با کاتالیست $Sn(oct)_2$ تهیه شد. در جدول شماره یک اطلاعات مربوط به شرایط سنتز و مشخصات کوپلیمر سنتز شده مورد بررسی قرار گرفته است. طیف مادون قرمز (FT-IR) و 1H-NMR این کوپلیمر نیز در شکل شماره ۳ نشان داده شده است. باند جذبی در $1725\ cm^{-1}$ نشان دهنده ارتعاشات کششی پیوند استری زنجیر اصلی پلیمر، در 1107 و $1246\ cm^{-1}$ به ترتیب ارتعاشات کششی پیوند C-O-C و حد های $-OCH_2CH_2-$ پلی اتیلن گلیکول و پیوند $-COO-$ زنجیره پلیمر، و باند 2944 و $2866\ cm^{-1}$ باند مخصوص ارتعاشات کششی پیوندهای C-H مربوط به CH2CH2- های کاپرولاکتون می‌باشند. باند جذبی در $3436\ cm^{-1}$ گروه هیدروکسیل انتهایی PCL-PEG-PCL را نشان می‌دهد. پیک شارپ در δ 3.65 ppm مربوط به پروتون‌های متیلن PEG است. پیک ضعیف در δ 4.23 ppm پروتون‌های متیلن انتهایی PEG را نشان می‌دهد. پیک‌های مشاهده شده در 1.38, 1.65, δ 2.31, 4.06 ppm به ترتیب مربوط به پیوند های $OCOCH_2-CH_2-CH_2-$، $OCOCH_2CH_2-CH_2-CH_2CH_2$، CH_2-CH_2، $OCO-CH_2-(CH_2)_4$، $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2-$ CH_2 موجود در پلی کاپرو لاکتون است.

طیف FT-IR نانوذرات مغناطیسی PCL-PEG- بارگذاری شده با سیس‌پلاتین:

شکل شماره ۴ طیف FT-IR نانوذرات بارگذاری شده با سیس‌پلاتین و نانوذرات آهن را نشان می‌دهد. نتایج نشان داد که نوار جذبی شدید در فرکانس $1184\ cm^{-1}$ مربوط به پیوند های اتری (C-O-C) می باشد و نوار جذبی در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-09-14]



شکل ۴- (a) طیف FTIR کوپلیمر بارگذاری شده با نانوذرات مغناطیسی و سیس پلاتین.(b): تصویر SEM نانوذرات مغناطیسی PCL-PEG-PCL را در بزرگنمایی 60.0k نشان می‌دهد. (c): تصویر SEM نانوذرات مغناطیسی PCL-PEG-PCL بارگذاری شده با سیس پلاتین (x60.0 k) (d) منحنی VSM نانو ذرات مغناطیسی آهن، (e) منحنی VSM نانو ذرات مغناطیسی PCL-PEG-PCL بارگذاری شده با سیس‌پلاتین

فرکانس حدود $3677cm^{-1}$ مربوط به گروه‌های هیدروکسیل پلیمر می‌باشد. همچنین نوار جذبی در فرکانس حدود $3442\ cm^{-1}$ و $731\ cm^{-1}$ مربوط به داروی سیس پلاتین و نوار جذبی در فرکانس حدود $450cm^{-1}$ مربوط به پیوند Fe-O می‌باشد. علاوه بر آن نوار جذبی تیز و شدیدی در فرکانس $1728\ cm^{-1}$ مشاهده شد که وجود گروه‌های کربوکسیلیک استری را نشان می دهد. در شکل شماره ۴ (d و e) منحنی هیسترزیس (تأخیر تغییر دانسیته شار مغناطیسی نسبت به شدت میدان مغناطیسی) نانو ذرات مغناطیسی آهن و نانو ذرات ذرات مغناطیسی PCL-PEG-PCL بارگذاری شده با سیس‌پلاتین نشان داده شده است. نتایج نشان داد که نانوذرات آهن رفتار سوپر پارامغناطیسی را بدون هیسترزیس مغناطیسی نشان می‌دهند. به این معنی که در حضور میدان مغناطیسی و با افزایش شدت میدان تا حدود ۸۰۰۰ گاوس، خاصیت مغناطیسی در حدود ۷۰ emu/g از خود نشان می‌دهند ولی به محض خارج کردن از میدان مغناطیسی این ذرات خاصیت مغناطیسی خود را به طور کامل از دست می‌دهند (۰emu/g). پس در حضور میدان جهت‌گیری های مغناطیسی صورت می‌گیرد که با برداشتن میدان این جهت‌گیری ها بهم می‌خورند. پس می‌توان نتیجه گرفت Fe_3O_4 تهیه شده یک ذره‌ی سوپر پارامغناطیس است که با اعمال میدان مغناطیسی، خاصیت مغناطیس

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-09-14]

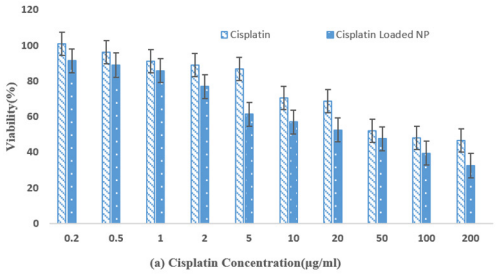
قوی در حدود ۷۰ emu/g از خود نشان می‌دهد که به محض حذف این میدان نانوذرات مغناطیسی با یک تکان آرام پخش می‌شوند. این خاصیت نانو ذرات مغناطیسی در کاربردهای گسترده‌ی آن‌ها در شاخه‌های بیومدیکال و بیومهندسی حائز اهمیت است.

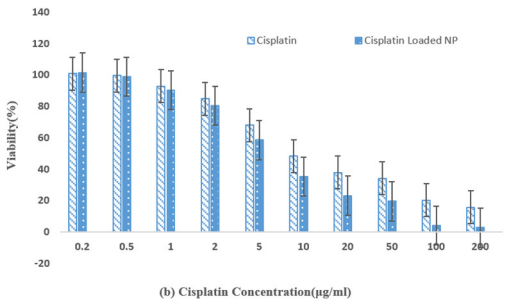
خصوصیات فیزیکو شیمیایی نانوذرات سنتز شده: جهت بررسی سایز و مرفولوژی نانوذرات سنتز شده از روش پراکندگی نور دینامیکی به واسطه DLS ومیکروسکوپ الکترونی SEM به ترتیب استفاده شد (جدول شماره ۲). جهت عکس برداری با میکروسکوپ ابتدا کوپلیمر ها در مقدار جزئی آب حل شده و سوسپانسیون حاصل در روی گرید طلا مورد تصویربرداری SEM قرار گرفت. شکل شماره ۴ (b و c) تصویر میکروسکوپی نانوذرات مغناطیسی تهیه شده را در بزرگنمایی 60.0k نشان می‌دهد. نتایج نشان داد که ذرات در مایع به شکل کروی هستند. همچنین نتایج پراکندگی نور دینامیکی نشان داده شد که اندازه سایز نانوذرات پس از اصلاح سطحی نانوپارتیکل های نانومغناطیسی و لود دارو از ۱۰۰ نانومتر به ۱۳۰ نانومتر افزایش یافته است. بهره انکپسولاسیون دارو در نانوذرات به روش غیرمستقیم و با اندازه گیری غلظت دارو در محلول باقی مانده از اموالسیفیکاسیون تعیین گردید که نتایج درصد بالایی از لود دارو را نشان داد (جدول شماره ۲).

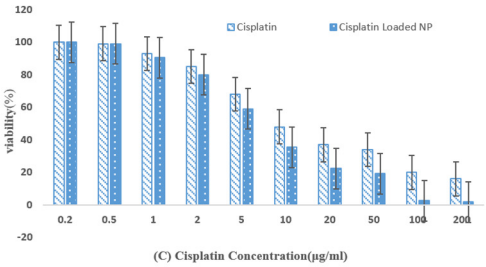
بررسی سمیت سلولی سیس پلاتین و نانوذرات سنتز شده بر روی رده‌ی سلولی لنفوما U937: اثر سیس پلاتین به تنهایی و به همراه نانو ذرات مغناطیسی در غلظت‌های متفاوت بر روی رده سلولی لنفوما U937 در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت مورد بررسی قرار گرفت (شکل شماره ۵). نتایج نشان داد که سیس

جدول ۲- مشخصات فیزیکو شیمیایی نانو پارتیکل‌های PCL-PEG-PCL حاوی سیس پلاتین

پلیمر	نسبت PEG به CL	نسبت دارو به پلیمر	بهره انکپسولاسیون
PCL-PEG-PCL	۱۰۰:۴۰	۵:۱۰۰	٪ ۹۸/۰۷







C	IC50(µg/ml)		
Incubation time(hr)	Free Cisplatin	CisplatinLoaded PCL-PEG	P value
24	119.70 ± 4.46	29.67 ± 1.99	0.001
48	17.35 ± 1.48	11.24 ± 0.82	0.002
72	13.58 ± 1.59	7.10 ± 1.37	0.005

شکل ۵- مقایسه سمیت سیس‌پلاتین آزاد و نانوذره حاوی دارو بر رده سلولی U937 پس از ۲۴ ساعت (a)، ۴۸ ساعت (b)، ۷۲ ساعت (c) جدول نتایج IC50 به دست آمده در روزهای مختلفی از استفاده دارو(d)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-09-14]

پلاتین نانوکپسوله شده میزان کشندگی بیشتری بر روی سلول های هدف سرطانی دارد. همچنین نتایج نشان داد که IC50 سیس پلاتین لود شده در PCL-PEG کمتر از IC50 سیس پلاتین به تنهایی در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت می‌باشد. بررسی نانوکپسول به تنهایی بر روی سلولها در زمانهای ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت هیچگونه سمیتی بر روی سلولها نشان نداد.

بحث

سیس پلاتین به عنوان یک داروی شیمی درمانی در درمان بسیاری از انواع محتلفی از سرطان ها مورد استفاده قرار می گیرد اما عواملی ازقبیل ناپایداری شیمیایی، نفوذ پذیری پایین دارو به داخل سلول و سمیت بالای آن منجر به استفاده محدود این دارو شده است. استفاده از این داروها به صورت غیر اختصاصی بوده که پس از تزریق، دارو به طور تصادفی از طریق گردش خون در بدن انتشار یافته که می تواند باعث ایجاد عوارض جانبی در سلول‌های سالم شود یا این که با داروهای دیگری که برای بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار می گیرد ناسازگار باشد و باعث اختلال شود. بنابراین انتقال این دسته از داروها به ناحیه مورد هدف می تواند تا میزان زیادی عوارض جانبی و میزان داروی مورد نیاز را کاهش دهد. امروزه جهت انتقال دارو و بهبود پروسه درمان، نانو ساختارهای فراوانی تهیه گردیده که در این میان نانوذرات مغناطیسی به عنوان یکی از حاملین دارویی موثر مطرح می باشد. به طوریکه با ایجاد یک میدان مغناطیسی خارجی می‌توان دارو را به صورت هدفمند به محل مورد نظر هدایت کرد (۵). در این مطالعه از نانو ذرات مغناطیسی آهن اصلاح شده با یک پوشش پلیمری به عنوان سیستم حامل برای داروی شیمی درمانی سیس پلاتین استفاده شد. یکی از مهمترین مزیت استفاده از این پوشش های پلیمری مورد استفاده در سیستم های دارو رسانی هدفمند به حداقل رساندن جذب آن ها توسط سیستم رتیکولواندوتلیال و متعاقب آن افزایش نیمه عمر این نانوذرات بوده است (۷). در سال های اخیر از کوپلیمر های PCL به طور گسترده‌ای به منظور نانو انکپسولاسیون انواع داروها استفاده شده است. در مطالعه ای که توسط Feng و همکاران انجام شد، کوپلیمرهای مختلفی توسط کاپرولاکتون و PEG4000 و PEG6000 تهیه شدند و برای نانو انکپسولاسیون و انتقال داروی کورکومین مورد استفاده قرار گرفته شد. نانوذرات سنتز شده به واسطه روش امولسیون-تبخیر تهیه گردید و سایز آن ها در حدود ۶۶ nm گزارش شده است (۱۵). در این پروژه همانطور که توضیح داده شد از روش امولسیون دوتایی W/O/W برای تهیه نانوذرات مغناطیسی اصلاح شده به واسطه کوپلیمرهای (PCL-PEG-PCL) در بارگذاری و انتقال داروی سیس‌پلاتین استفاده گردید. اندازه این نانوذرات در حدود ۱۳۰ nm و میزان لود دارو به میزان بالایی به دست آمد (حدود ۹۸/۰۷ ٪) (جدول ۲).

علاوه بر این نانوذره تهیه شده، یک ذره‌ی سوپر پارامغناطیس بوده که با اعمال میدان مغناطیسی، خاصیت مغناطیس قوی در حدود ۷۰ emu/g از خود نشان می‌دهد. از این خاصیت نانو ذرات مغناطیسی می توان در جهت انتقال هدفمند دارو به محل بافت های سرطانی استفاده کرد. همچنین ساختارهای تهیه شده با توجه به تصاویر میکروسکوپ الکترونی رویشی از مورفولوژی مناسب و یکدستی برخوردار بودند. از طرفی با توجه به اینکه نانوذرات سنتز شده حساس به دما و pHهستند، داروی ضد سرطان با تغییر هر کدام از این شرایط در محیط خارج سلولی بافت های سرطانی، به آسانی در این محیط می تواند رهایش یابد. مطالعات کشت سلولی نشان دادند که نانوذرات بدون دارو (بلانک) هیچ سمیتی از خود نشان نمی‌دهند. همچنین درصد بقاء و زنده ماندن سلول در مورد ذرات حاوی داروی ضد سرطان وابسته به زمان است، یعنی با گذشت ۲۴ ، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تیمار سلول‌ها با نانوذرات، این نانوذرات همچنان بسته به میزان داروی بارگذاری شده اثر کشندگی خود را حفظ می‌کنند. در حالی که در مورد داروی سیس پلاتین آزاد در همان ساعت‌های اولیه (حداکثر تا ۲۴ ساعت)، اثر کشندگی مشاهده می‌شود پس از این مدت به دلیل حذف دارو، نیاز به

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-09-14]

اســـتفاده‌ی مجدد از ســـیس‌پلاتین وجود دارد، که در سطح بالینی در هر مرحله عوارض جانبی زیادی از خود برجای می‌گذارند واین مطلوب نیست. با توجه به مقادیر P-value بدســـت آمده کمتر از ۰/۰۵ برای IC50 ها در دو حالت داروی سیس پلاتین آزاد و داروی نانوکپسوله شـده در زمانهای ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت می توان نتیجه گرفت میزان کشـــندگی دارو در دو گروه اختلاف معنی داری دارند. همچنین از آنجائیکه داروی ســـیس پلاتین جهت تاثیر سایتوتوکسیک نیاز به عبور از غشائ سلول و رسیدن به DNA سلول را دارد که با توجه به ساختار نمک مانند آن میزان ورود دارو بصورت انتقال غیر فعال تنها به صـــورت کســـر کوچکی از میزان دارو انجام می گیرد. ولی از آنجایی که میســـلهای PCL-PEG-PCL ســـاختار هســـته پوســـته (Core Shell) دارند و PCL قسـمت هسـته و PEG قسـمت پوسـته را تشـکیل می دهد(16). لذا به دلیل بالا بودن لیپوفیلیســـیته قســـمت پوســـته (PEG) می توان فرض کرد که میزان ورود نانوکپسول به داخل سلول در مقایسه با داروی سیس پلاتین بصورت آزاد افزایش یافته است. لذا میزان دارویی که به DNA ســـلول می رســـد در حالتی که دارو نانوکپسوله شده است بیشتر می باشد و نتیجه میزان کشـــندگی بالاتر داروی ســـیس پلاتین در حالت نانوکپسول می تواند باشد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه نانو کوپولیمر PCL-PEG-PCL با ترکیب ســـاختمانی جدید و با بهره انکپســـولاســـیون مطلوب داروی ســـیس پلاتین تهیه گردید که به جهت حضور Fe2O3 خاصیت مغناطیس پذیری از خود نشان می دهد. مطالعات in-vitro اثر کشندگی مطلوب و بلند مدت را برای داروی انکپسوله در مقایسه با داروی آزاد سیس پلاتین به علت تغییرات ایجاد شده از نظر میزان آب دوســـتی نشـــان داد که می تواند امیدوار کننده در شیمی درمانی سرطان، در انتقال هرچه بیشتر دارو به بافت هدف و کاهش عوارض ناشـــی از اثر داروی آزاد بر بافتها و سلولهای نرمال باشد. جهت بحث پیرامون نتایج مشـاهده شـده در بدن، نیاز به مطالعات in-vivo جهت رصد رفتار دارو در بدن می باشد

تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله از معاونـت پژوهـشی دانـشگاه علوم پزشکی ایران به دلیـل حمایـت و تأمین هزینـه این طرح کمال تشـــکر را دارند. (کد طرح پژوهشـــی: ۹۶-۰۲-۸۷-۳۰۵۳۲)

References

1. Catanzaro D, Nicolosi S, Cocetta V, Salvalaio M, Pagetta A, Ragazzi E, et al. Cisplatin liposome and 6-amino nicotinamide combination to overcome drug resistance in ovarian cancer cells. Oncotarget. 2018;9(24):16847.
2. Cox TR. The matrix in cancer. Nat. Rev. Cancer. 2021;21(4):217-38.
3. Vargason AM, Anselmo AC, Mitragotri S. The evolution of commercial drug delivery technologies. Nat Biomed Eng. 2021;5(9):951-67.
4. Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, Wechsler ME, Peppas NA, Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. Nat Rev Drug Discov. 2021;20(2):101-24.
5. Fathallah AH, Akbar HS, Al-Deen FMN. Preparation and Characterization of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (Fe3O4) for Biological Applications. Tikrit J Pure Sci. 2021;26(1):76-84.
6. Salvador M, Gutiérrez G, Noriega S, Moyano A, Blanco-López MC, Matos M. Microemulsion synthesis of superparamagnetic nanoparticles for bioapplications. Int J Mol Sci. 2021;22(1):427.
7. Cui Y, Jin R, Zhou Y, Yu M, Ling Y, Wang L-Q. Crystallization enhanced thermal-sensitive hydrogels of PCL-PEG-PCL triblock copolymer for 3D printing. Biomed Mat. 2021;16(3):035006.
8. Fu Y, Ding Y, Zhang L, Zhang Y, Liu J, Yu P. Poly ethylene glycol (PEG)-Related controllable and sustainable antidiabetic drug delivery systems. Eur J Med Chem. 2021;217:113372.
9. Birnbaum DT, Brannon-Peppas L. Microparticle drug delivery systems. Drug delivery systems in cancer therapy: Springer; 2004. p. 117-35.
10. Carrot G, Rutot-Houzé D, Pottier A, Degée P, Hilborn J, Dubois P. Surface-initiated ring-opening polymerization: A versatile method for nanoparticle ordering. Macromolecules. 2002;35(22):8400-4.
11. Thi Hong Anh Nguyen1 and Van Cuong Nguyen2 Formation of nanoparticles in aqueous solutionfrom poly(ε-caprolactone)–poly(ethyleneglycol)–poly(ε-

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-09-14]

caprolactone). Advances in natural sciences: Nanosci. Nanotechnol. 1(2010) 025012 (5pp).

12. Zambaux MF, Bonneaux F, Gref R, Maincent P, Dellacherie E, Alonso M, et al. Influence of experimental parameters on the characteristics of poly (lactic acid) nanoparticles prepared by a double emulsion method. J Control Release. 1998;50 (31):1-40.

13. Zhang Z, Feng SS. The drug encapsulation efficiency, in vitro drug release, cellular uptake and cytotoxicity of paclitaxel-loaded poly (lactide)–tocopheryl polyethylene glycol succinate nanoparticles. Biomaterials. 2006;27(21):4025-33.

14. Kim JH, Kim YS, Park K, Lee S, Nam HY, Min KH, et al. Antitumor efficacy of cisplatin-loaded glycol chitosan nanoparticles in tumor-bearing mice. J Control Release. 2008;127(1):41-9.

15. Feng R, Song Z, Zhai G. Preparation and in vivo pharmacokinetics of curcumin-loaded PCL-PEG-PCL triblock copolymeric nanoparticles. Int J Nanomed. 2012;7:4089.

16. Reynolds AR, Moghimi SM, Hodivala-Dilke K. Nanoparticle-mediated gene delivery to tumour neovasculature. Trends Mol Med. 2003;9(1):2-4.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-09-14]