

## طراحی و ساخت حامل مناسب برای رهایش دگزامتازون به عنوان داروی ضد سرطان

زهرا میرعزیزی (B.Sc)، ساجده خورشیدی (M.Sc)، اکبر کارخانه\* (Ph.D)

گروه بیومتریال، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۴/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۵

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱ ۶۴۵۴۲۴۹۷ A.karkhaneh@aut.ac.ir

### چکیده

هدف: یکی از داروهای مؤثر در درمان سرطان، دگزامتازون است. دگزامتازون به عنوان یکی از ایمن ترین گلوکوکورتیکوئیدها شناخته شده است؛ اما هنوز به دلیل آب‌گریزی و فراهمی زیستی پایین عوارض جانبی مرتبط با آن وجود دارد. هدف از انجام این مطالعه، طراحی حامل رهایش کنترل شده دگزامتازون به منظور غلبه بر محدودیت‌ها و کاهش عوارض جانبی آن است. مواد و روش‌ها: الیاف الکتروریسی شده در سه غلظت ۱۰٪ (w/v)، ۱۴٪ (w/v) و ۱۸٪ (w/v) از پلی‌لاکتیک‌اسید حاوی ۵٪ (w/v) دگزامتازون، توسط فرآیند آمینولیز با کمک ۱،۶ دی‌آمینوهگزان / ایزوپروپانول خرد شدند. مورفولوژی الیاف و خرده‌الیاف به کمک میکروسکوپ الکترونی روبشی ارزیابی شد. بازده بارگذاری دارو درون خرده‌الیاف و میزان رهایش تجمعی دگزامتازون از خرده‌الیاف در ۱۴۴ ساعت اندازه‌گیری گردید. یافته‌ها: با ارزیابی مورفولوژی الیاف مشخص شد که میانگین قطر الیاف در نمونه ۱۸٪ (w/v) نسبت به نمونه ۱۴٪ (w/v) و در نمونه ۱۴٪ (w/v) نسبت به نمونه ۱۰٪ (w/v) به ترتیب، ۱/۱۳٪ و ۵/۱۷٪ افزایش یافت. طول الیاف خرد شده در نمونه ۱۸٪ (w/v) نسبت به ۱۴٪ (w/v) و در نمونه ۱۴٪ (w/v) نسبت به ۱۰٪ (w/v) به ترتیب ۷/۲۴٪ و ۸/۷٪ کاهش یافت. بازده بارگذاری دارو در خرده‌الیاف برابر ۸۵٪ محاسبه شد. درصد تجمعی رهایش دگزامتازون از خرده‌الیاف با افزایش غلظت پلیمری، افزایش یافت. نتیجه‌گیری: طراحی سامانه رهایش کنترل شده ذرات غیر کروی از پلی‌لاکتیک‌اسید با مدل رهایش درجه صفر می‌تواند در افزایش بازده درمانی و کاهش عوارض جانبی ناشی از دوز زیاد دگزامتازون مناسب باشد.

واژه‌های کلیدی: دگزامتازون، سرطان‌ها، پلی‌لاکتیک‌اسید، داروهای ضد سرطان

### مقدمه

گلوکوکورتیکوئیدها با اتصال به گیرنده گلوکوکورتیکوئید عملکردهای متابولیکی مانند متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین و عملکردهای ایمنولوژیکی مانند فعالیت ضدالتهابی، سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و ضد تکثیر را ایجاد می‌کنند. دگزامتازون یکی از پرکاربردترین گلوکوکورتیکوئیدها است که به عنوان ایمن‌ترین آن‌ها شناخته شده است؛ زیرا عوارض جانبی کم‌تری نسبت به دیگر گلوکوکورتیکوئیدها دارد [۱].

دگزامتازون کاربرد پزشکی بسیاری از جمله خون‌شناسی اطفال در سرطان خون حاد لنفوبلاستی (Acute lymphoblastic leukemia) به خاطر قابلیت آن در القای مرگ سلولی طبیعی لنفوسیت B و T دارد [۱]. به‌طور کلی دگزامتازون می‌تواند در درمان سرطان به عنوان داروی مستقیم [۲]، برای تسهیل ژن‌درمانی [۳]، به عنوان داروی مشترک در شیمی‌درمانی [۵،۴] و یا به صورت کمکی برای از بین بردن

عوارض جانبی شیمی‌درمانی [۶-۹] به کار رود. گلوکوکورتیکوئیدها از جمله دگزامتازون با توانایی بالقوه می‌توانند از طریق مسیرهای فعال‌سازی کاسپاز، تنظیم پروتئین الفاکتنده مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوز) (Bcl-2-like protein 11)، تنظیم عوامل القای زنده‌مانی و تنظیم اینترلوکین، آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی شده B القا کنند. بسیاری از جنبه‌های آپوپتوز ناشی از گلوکوکورتیکوئید، مانند اختلال عملکرد میتوکندری و فعال شدن کاسپاز، تقریباً گام مهمی در تمام اشکال آپوپتوز هستند. علاوه بر این، گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند محرک‌های ریز محیطی که بقای سلول‌های تومور را تشویق می‌کنند، محدود کرده و به صورت مستقل از ۵۳ p، پروتئین تنظیم‌کننده چرخه‌ی سلولی و تومور مارکر [۱۰]، عمل کند. این نکته به خصوص برای بیمارانی که به علت ناهنجاری‌های کروموزومی ۵۳ p به درمان استاندارد سرطان به‌طور ضعیفی پاسخگو هستند، مفید است [۱۱،۲].

کامل ذرات پلیمری، دی‌متیل فرم آماید (Dimethylformamide: DMF) (Sigma, U.S.) به عنوان حلال به همراه دگزامتازون (ایران هورمون، ایران) به میزان ۵٪(w/v) به محلول اضافه شده و ۱ ساعت بر روی هم‌زن در دمای اتاق قرار گرفت. به منظور حذف حباب‌ها، سرعت هم‌زن بسیار کم قرار داده شد. نسبت کلروفرم به DMF در تهیه محلول، ۳ به ۱ بود. بعد از انحلال کامل و حذف کامل حباب‌ها، محلول پلیمری به سرنگ ۵ mL منتقل و برای انجام فرآیند الکترورسی از سرسوزن فلزی با اندازه ۲۰ استفاده شد. سرنگ بر روی پمپ دستگاه الکترورسی (ES1000، نانومقیاس، ایران) قرار گرفته و در نمونه‌ها با غلظت‌های ۱۰٪(w/v)، ۱۴٪(w/v) و ۱۸٪(w/v) نرخ تزریق محلول پلیمری ۰/۵ mL/h، ولتاژ ۱۸ Kv، سرعت چرخش جمع‌کننده ۴۰۰ rpm و فاصله سوزن تا جمع‌کننده گردان ۱۰ cm بود.

فرآیند آمینولیز کردن. در ابتدا نمونه‌های الکترورسی شده با مساحت ۱/۵×۱/۵ cm<sup>2</sup> در محلول ۱۰٪(w/v) از ۱/۶ دی‌آمینوهگزان/ ایزوپروپانول غوطه‌ور شدند. از دی‌آمینوهگزان به عنوان عامل آمینولیزکننده و از ایزوپروپانول به عنوان حلال دی‌آمینوهگزان استفاده شد. نمونه‌ها به مدت ۲ ساعت در انکوباتور لرزان در دمای ۳۷ درجه و ۱۰۰۰ دور بر دقیقه قرار گرفتند و سوسپانسیون حاصل به مدت ۵ دقیقه با دور ۱۰۰۰۰ دستگاه سانتریفیوژ (K40 series, Centurion scientific LTD, UK) و یک مرتبه با اتانول و چند مرتبه با آب شستشو شدند. الیاف آمینولیز شده به مدت ۲۴ ساعت تحت خشک‌کاپش انجام‌دادی قرار گرفتند.

بررسی مورفولوژی الیاف و ذرات. برای بررسی مورفولوژی نمونه‌های الکترورسی شده و خرده‌الیاف PLA حاوی دگزامتازون از میکروسکوپ الکترونی روبشی (Scanning Electron Microscope: SEM) مدل AIS2100 از شرکت Seron Technologies کشور کره جنوبی استفاده شد. نمونه‌ها پیش از تصویربرداری توسط یک‌لایه طلا پوشش داده و ریز تصاویر با ولتاژ تسریعی ۲۰ kV تهیه شدند. اندازه‌گیری میزان بارگذاری دارو در خرده‌الیاف، ۵ mg از الیاف آمینولیز شده‌ی حاوی دارو در ۲ mL حلال دی‌کلرومتان به عنوان حلال پلیمر حل شد. محلول به مدت ۲۴ ساعت در زیر هود شیمیایی قرار گرفت تا حلال فرار خارج شود. سپس ۳ mL بافر نمکی فسفات (Phosphate Buffered Saline: PBS) به الیاف اضافه و توسط دستگاه طیف‌سنج مرئی-فرابنفش (M350 double beam UV-Visible, CamSpec, UK) جذب آن خوانده شد. با توجه به نمودار استاندارد جذب

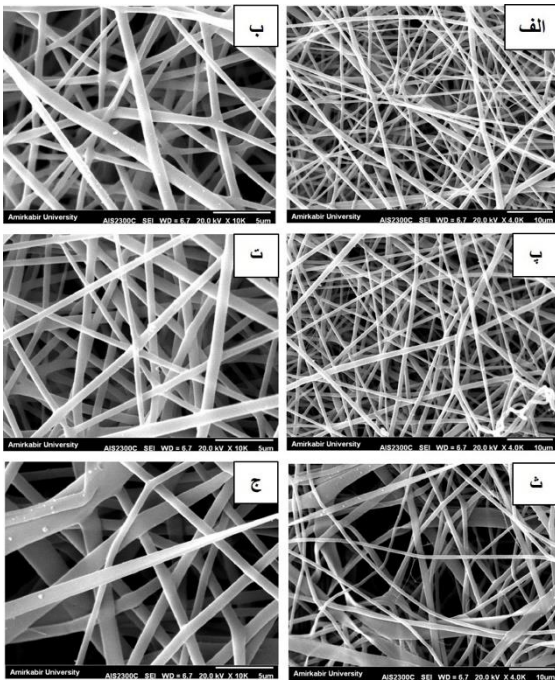
گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی همان‌طور که قادر به القای آپوپتوز در لنفوبلاست‌ها، گلبول‌های سفید، لنفوما و سلول‌های میلومای چندگانه هستند، می‌توانند از ایجاد آپوپتوز در سلول‌های کبدی، اندوتلیال عروقی، اپیتلیال یا استئوکلاست‌ها جلوگیری کنند. از این‌رو دگزامتازون می‌تواند در درمان سرطان‌های سیستم ایمنی و خونی نقش مهمی ایفا کند؛ اما گذشته از این کاربردها چون فرمول دارویی دگزامتازون طبیعت بسیار آب‌گریزی دارد و برای رسیدن به سطح درمانی مناسب باید دوز بالایی مصرف شود، استفاده از آن محدودیت ایجاد می‌کند و به همین دلیل می‌تواند باعث عوارض جانبی مثل یوکی استخوان، افزایش قند خون، بیش‌فعالی، گلوکوما و... شود. از آن‌جا که دگزامتازون کاربردهای زیادی خصوصاً در درمان سرطان دارد، سامانه‌های پلیمری مختلفی برای رهایش کنترل‌شده‌ی آن طراحی شدند که بر اساس پلیمرهای طبیعی و مصنوعی هستند [۱۲،۱]. یکی از روش‌های ساخت حامل‌های پلیمری، الکترورسی است که به دلیل فرآیند آسان و کنترل‌پذیری، روش مناسبی برای تهیه حامل پلیمری برای دگزامتازون به شمار می‌رود [۱۳].

در مطالعه حاضر سامانه‌ای بر پایه ذرات غیر کروی پلی‌لاکتیک اسید (Poly Lactic Acid: PLA) برای کنترل رهایش دگزامتازون جهت کاربردهای سرطانی پیشنهاد شده است. سامانه‌های رهایش داروی غیر کروی، در دسترس‌پذیری و ماندگاری دارو در گردش خون را بهبود می‌دهد؛ از این‌رو سامانه رهایش کنترل‌شده‌ی داروی حاضر به صورت ذراتی غیر کروی از PLA طراحی شده است. PLA زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر است و نرخ تخریب آهسته‌ای دارد و همچنین به دلیل آب‌گریز بودن، می‌تواند ذرات دگزامتازون را به خوبی در خود حبس کند [۱۳،۱۴]. در این تحقیق ابتدا دگزامتازون به همراه PLA الکترورسی گردیده و الیاف حاصل توسط فرآیند خرد کردن الیاف با ۱/۶ دی‌آمینوهگزان (آمینولیز کردن) به صورت ذرات غیر کروی شکسته شد. هدف اصلی این مطالعه ارزیابی تأثیر طول و قطر ذرات غیر کروی حاصل از آمینولیز الیاف PLA بر رهایش دگزامتازون است.

## مواد و روش‌ها

تهیه الیاف PLA حاوی دگزامتازون. در ابتدا، برای تهیه محلول‌هایی از PLA (Nature works, U.S.) با غلظت‌های ۱۰٪(w/v)، ۱۴٪(w/v) و ۱۸٪(w/v) مقدار مشخصی PLA در کلروفرم (Sigma, U.S.) به عنوان حلال PLA، مخلوط شد. مخلوط حاصل به صورت پیوسته به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق در دستگاه هم‌زن مغناطیسی هم زده شد. بعد از انحلال

PLA-DEX-1، PLA-DEX-2 و PLA-DEX-3 به ترتیب،  $35\text{nm}^2$ ،  $36\text{nm}^2$  و  $58\text{nm}^2$  به دست آمد.



شکل ۱. تصاویر SEM الیاف PLA حاوی دگزامتازون (الف و ب) PLA-DEX-1، (پ و ت) PLA-DEX-2 و (ث و ج) PLA-DEX-3 در دو بزرگنمایی ۴۰۰۰ (الف، پ و ت) و ۱۰۰۰۰ (ب، ت و ج)

بررسی مورفولوژی الیاف آمینولیز شده PLA حاوی دگزامتازون. نتایج حاصل از بررسی تصاویر SEM الیاف آمینولیز شده (شکل ۳) نشان داد که الیاف به شکل ذرات غیر کروی و تقریباً استوانه‌ای شکل حاصل شدند.

منحنی توزیع قطر و طول خرده الیاف در شکل ۴ نشان داده شده است. میانگین قطر الیاف خرد شده در PLA-DEX-1، PLA-DEX-2 و PLA-DEX-3 به ترتیب،  $790 \pm 240\text{nm}$ ،  $950 \pm 460\text{nm}$  و  $1017 \pm 370\text{nm}$  به دست آمد. میانگین طول خرده الیاف پس از ۲ ساعت آمینولیز در PLA-DEX-1، PLA-DEX-2 و PLA-DEX-3 نیز به ترتیب،  $7/35 \pm 5/7\mu\text{m}$ ،  $6/77 \pm 3/9\mu\text{m}$  و  $5/14 \pm 3/8\mu\text{m}$  به دست آمد.

بررسی بازده بارگذاری دارو درون الیاف خرد شده. اندازه‌گیری بازده بارگذاری دارو طبق شکل ۵ نشان داد که به‌طور میانگین ۸۵٪ دارو در خرده‌الیاف، بارگذاری شده است. در مرحله‌ی آمینولیز، الیاف آمینولیز شده در انتها با اتانول شست‌وشو می‌شوند و ممکن است که بخشی از دارو از ساختار خارج شده باشد.

برحسب غلظت دگزامتازون در PBS جذب نوری به غلظت تبدیل گردیده و طبق رابطه ۱ بازده بارگذاری دارو به دست آمد: رابطه ۱

$$\text{درصد بازده بارگذاری دارو} = (\text{غلظت اولیه دارو} / \text{غلظت به دست آمده}) \times 100$$

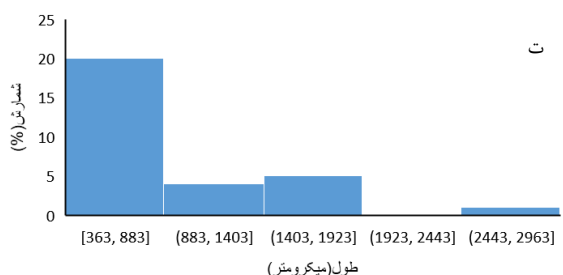
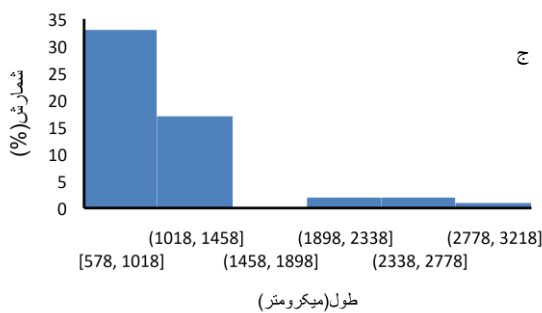
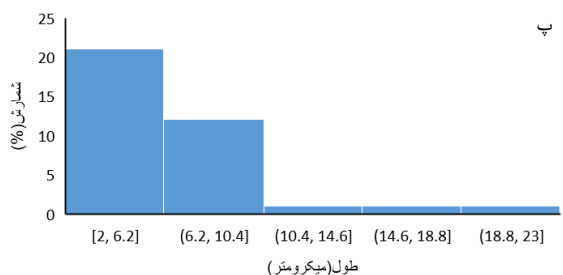
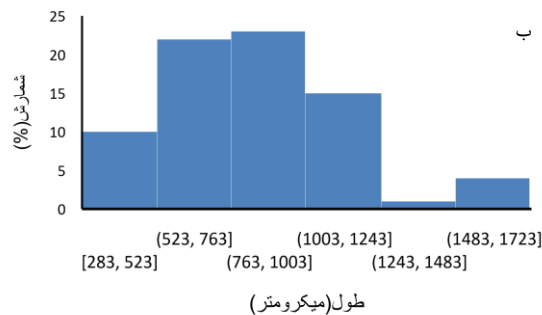
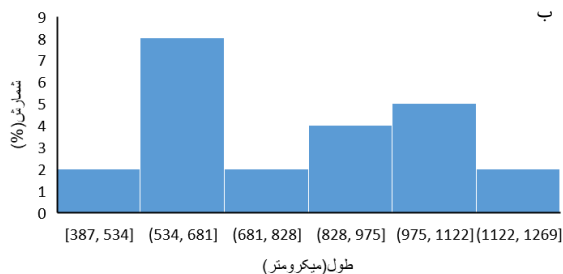
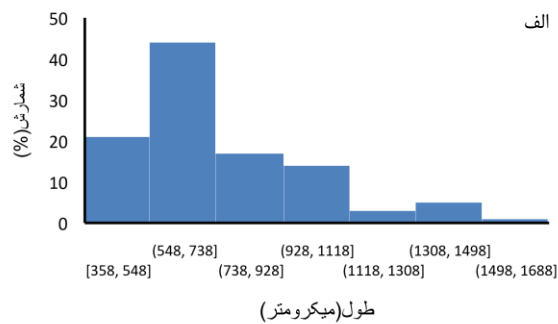
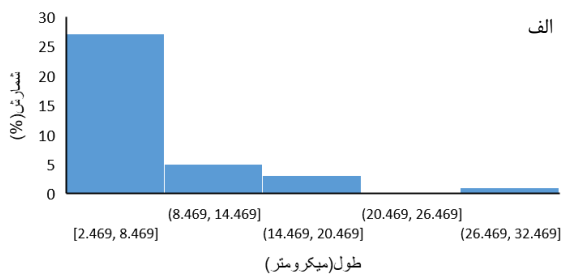
بررسی میزان رهایش دگزامتازون از ذرات. به‌منظور ارزیابی رفتار رهایشی دگزامتازون از درون خرده الیاف ابتدا منحنی استاندارد رهایش دارو با استفاده از حل کردن دگزامتازون در PBS با غلظت‌های مختلف رسم شد. چگالی نوری این محلول‌ها با استفاده از طیف سنج مرئی-فرابنفش خوانده و منحنی استاندارد جذب بر حسب غلظت رسم شد. روش رهایش دارو، نمونه‌گیری و جداسازی (sample and separate) بود به این صورت که مقدار  $14\text{mg}$  از خرده‌الیاف در  $5\text{mL}$  از PBS ریخته و تحت دمای ثابت هر ۲۴ ساعت، محیط رویی به روش اولتراساتریفیوژ جداسازی و  $5\text{mL}$  از PBS تازه در ظرف حاوی خرده‌الیاف ریخته شد. این فرآیند به مدت ۶ روز ( $144$  ساعت) تکرار گردید. در نهایت PBS خارج شده از طرف جهت خواندن مقدار جذب به دستگاه طیف سنج مرئی-فرابنفش منتقل و جذب دگزامتازون در طول موج  $241$  نانومتر [۱۵] خوانده شد.

## نتایج

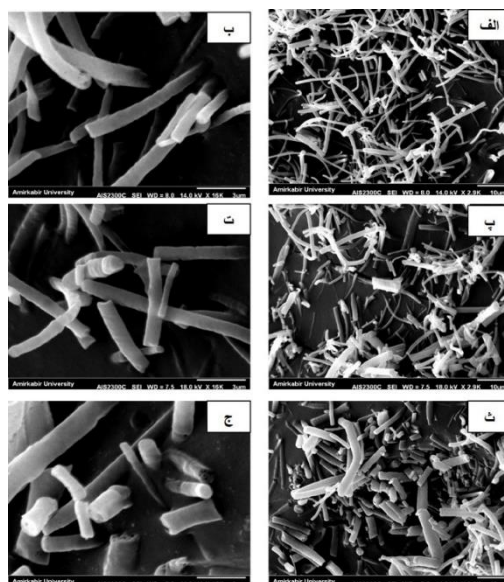
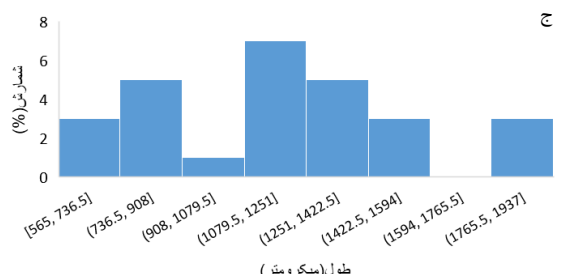
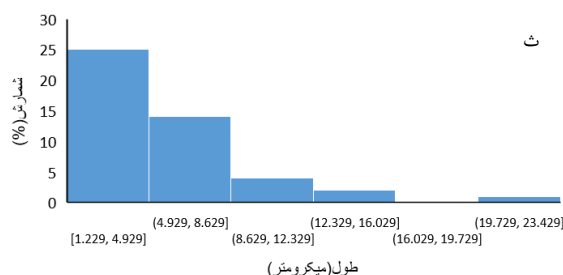
بررسی مورفولوژی الیاف PLA حاوی دگزامتازون. الیاف PLA حاوی دگزامتازون با استفاده از روش الکتروریسی با موفقیت حاصل شد و ظاهر نمونه‌ها یک‌نواخت و بدون دانه (Bead) بودند. تصاویر SEM الیاف الکتروریسی شده PLA حاوی دگزامتازون و تغییر غلظت آن از ۱۰٪ تا ۱۸٪ در شکل ۱ نشان داده شده است. الیاف PLA - دگزامتازون (w/v) ترتیب به‌صورت PLA-DEX-1، PLA-DEX-2 و PLA-DEX-3 مشخص شده است.

برای اندازه‌گیری اندازه الیاف از نرم‌افزار Image J و برای رسم نمودارهای توزیع اندازه الیاف از نرم‌افزار Origin استفاده شد. داده‌ها به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش و منحنی توزیع قطر الیاف در شکل ۲ نشان داده شده است. میانگین قطر الیاف PLA-DEX-1، PLA-DEX-2 و PLA-DEX-3 به ترتیب،  $740 \pm 290\text{nm}$ ،  $870 \pm 260\text{nm}$  و  $1017 \pm 370\text{nm}$  به دست آمد.

برای اندازه‌گیری میزان تخلخل و میانگین مساحت حفره در نمونه‌های الکتروریسی شده نیز از نرم‌افزار Image J استفاده شد. میانگین درصد تخلخل برای الیاف PLA-DEX-1، PLA-DEX-2 و DEX-3 به ترتیب، ۴۴/۹۱۴، ۴۷/۱۵ و ۴۷/۸۶۹ و میانگین مساحت حفره‌های نمونه‌ها برای الیاف



شکل ۲. توزیع قطر الیاف (الف) PLA-DEX-1، (ب) PLA-DEX-2 و (ج) PLA-DEX-3



شکل ۴. منحنی توزیع طول خرده الیاف (الف) PLA-DEX-1، (ب) PLA-DEX-2 و (ث) PLA-DEX-3 و قطر خرده الیاف (ب) PLA-DEX-1، (ت) PLA-DEX-2 و (ج) PLA-DEX-3

شکل ۳. تصاویر SEM خرده الیاف (الف و ب) PLA-DEX-1، (پ و ت) PLA-DEX-2 و (ث و ج) PLA-DEX-3 در دو بزرگنمایی ۲۹۰۰ (الف، پ و ت) و ۱۶۰۰۰ (ب، ت و ج)

جدول ۱. ضریب تشخیص و شیب خط منحنی رهایش تجمعی نمونه‌های

PLA-DEX-1، PLA-DEX-2، و PLA-DEX-3

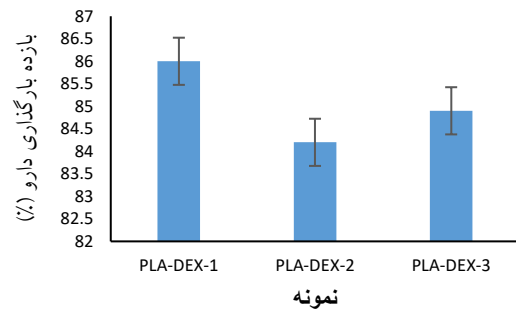
شیب منحنی ( $\mu\text{g/ml.h}$ )	ضریب تشخیص ( $R^2$ )	نمونه
۰/۰۸۱	۰/۹۸۱	PLA-DEX-1
۰/۰۹۲	۰/۹۲۶	PLA-DEX-2
۰/۱۳۳	۰/۹۴۸	PLA-DEX-3

### بحث و نتیجه گیری

گلوکوکورتیکوئیدها از جمله دگزامتازون معمولاً به عنوان عوامل سرکوب‌کننده ایمنی و در برخی موارد به عنوان عامل شیمی درمانی در سرطان سیستم ایمنی و خونی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در مطالعه حاضر برای تهیه ذرات پلیمر PLA حاوی دگزامتازون ابتدا الیاف PLA حاوی دگزامتازون توسط روش الکتروریسی تهیه و برای تبدیل آن به ذرات غیر کروی از فرآیند آمینولیز استفاده شد.

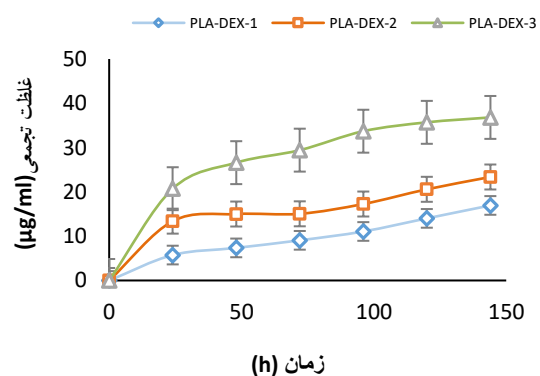
مبنای الکتروریسی، استفاده از نیروی میدان الکتریکی بین قطره معلق محلول یا مذاب در نوک موئینه و صفحه جمع‌کننده است. زمانی که شدت میدان الکتریکی بر کشش سطحی محلول پلیمری غلبه پیدا می‌کند، یک جت باردار از قطره خارج شده و به سمت صفحه هدف حرکت می‌کند و الیاف به صورت لایه‌ای بی‌شکل قرار می‌گیرند [۱۶]. پارامترهای مؤثر بر فرآیند الکتروریسی و هم‌چنین قطر الیاف شامل غلظت محلول پلیمری، نرخ تزریق محلول پلیمری، دما، درصد رطوبت، ولتاژ و فاصله سوزن تا جمع‌کننده است [۱۷، ۱۸]. از میان پارامترهای الکتروریسی، غلظت پلیمر می‌تواند بیش‌ترین اثر را بر میانگین قطر الیاف داشته باشد. این عامل، پارامتر محلولی محسوب شده و ویژگی‌های محلول مانند کشش سطحی و گرانش و در نتیجه میزان کشش جت پلیمری و قطر الیاف را تعیین می‌کند. میانگین قطر الیاف الکتروریسی شده با افزایش غلظت پلیمری افزایش یافت و میزان افزایش میانگین قطر الیاف PLA-DEX-3 نسبت به PLA-DEX-2، ۳۱/۱٪ و میانگین قطر الیاف PLA-DEX-1 نسبت به PLA-DEX-2، ۱۷/۵٪ بود.

برای شکستن الیاف حاصل از الکتروریسی و تبدیل آن‌ها به ذرات روش‌های مختلفی شامل روش‌های مکانیکی و روش‌های شیمیایی وجود دارد. روش‌های مکانیکی شامل خرد کردن، سایش (Milling)، برش با تیغه تحت نیروژن مایع و اولتراسونیکاسیون (Ultra-sonication) و روش‌های شیمیایی شامل هیدرولیز یا آمینولیز با عامل آمینولیز کننده‌ای مثل هگزان دی‌آمین هستند. روش خرد کردن و سایش، بر طول الیاف کنترل محدودی دارد و هم‌چنین ممکن است در طی این فرآیند تغییر شکل پلاستیک در الیاف رخ دهد و در نهایت الیاف به همراه



شکل ۵. بازده بارگذاری دگزامتازون در خرده الیاف PLA-DEX-1، PLA-DEX-2 و PLA-DEX-3

بررسی رهایش دارو. شکل ۶ رفتار رهایشی دگزامتازون از خرده‌الیاف PLA-DEX-1، PLA-DEX-2، و PLA-DEX-3 طی ۱۴۴ ساعت را نشان می‌دهد. طیف خرده‌الیاف PLA بدون دارو، به عنوان کنترل در دستگاه اسپکتروفتومتر خوانده شد. از آن‌جا که انتشار یک فرآیند وابسته به زمان است و انتشار دگزامتازون آب‌گریز از پلیمر آب‌گریز به زمان زیادی نیاز دارد، طیف نمونه‌ها پس از ۲۴ ساعت خوانده شد. نمونه‌های PLA-DEX-1، PLA-DEX-2، و PLA-DEX-3 بعد از ۱۴۴ ساعت، به ترتیب دارای درصد رهایش تجمعی، ۶/۱۹، ۱۱/۰۸ و ۱۷/۳۶ بودند؛ بنابراین میزان رهایش تجمعی و درصد تجمعی رهایش دارو با افزایش غلظت پلیمری افزایش یافت. هم‌چنین در جدول ۱ ضریب تشخیص و شیب منحنی رگرسیون رهایش دگزامتازون مشخص شده است. نرخ رهایش دگزامتازون از خرده‌الیاف با توجه به مقادیر ضریب تشخیص و شیب منحنی سینتیکی درجه صفر پیروی می‌کند.



شکل ۶. نمودارهای رهایش تجمعی دگزامتازون از خرده‌الیاف PLA-DEX-1، PLA-DEX-2، و PLA-DEX-3

طول خرده‌الیاف سرعت رهایش دگرآمتازون افزایش یافت؛ بنابراین پارامتر طول بر رهایش دارو تأثیر گذاشته است. با توجه به بررسی‌های انجام‌شده منحنی رهایش دارو به صورت خطی به دست آمد. مشابه‌ترین مدل رهایش دارو به سامانه‌ی حاضر، مدل رهایش درجه صفر است. با توجه به این‌که رهایش دارو در سرطان باید به صورت یک‌نواخت باشد تا بازده درمانی را افزایش و عوارض جانبی ناشی از دوز زیاد را کاهش دهد؛ بنابراین سامانه حاضر برای قابلیت استفاده در کاربردهای سرطانی را خواهد داشت.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب سپاس و تشکر خود را از تمامی دوستان و همکاران در آزمایشگاه مرکزی و بافت امیرکبیر بواسطه همکاری‌هایشان در انجام این پروژه اعلام می‌دارد.

### منابع

- [1] Urba J, Karewicz A, Nowakowska M. Polymeric delivery systems for dexamethasone. *Life Sci* 2014; 96: 1-6.
- [2] Mao Y, Triantafyllou G, Hertlein E, Towns W, Stefanovski M. Milatuzumab-conjugated liposomes as targeted dexamethasone carriers for therapeutic delivery in CD74+B-cell malignancies. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 347-356.
- [3] Wang W, Zhou F, Ge L, Liu X, Kong F. Transferrin-PEG-PE modified dexamethasone conjugated cationic lipid carrier mediated gene delivery system for tumor-targeted transfection. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 2513-2522.
- [4] Popilski H, Abteu E, Schwendeman S, Domb A, Stepensky D. Efficacy of paclitaxel/dexamethasone intra-tumoral delivery in treating orthotopic mouse breast cancer. *J Control Release* 2018; 279: 1-7.
- [5] Honorat M, Mesnier A, Pietro A Di, Lin V, Cohen P, Dumontet C, et al. Dexamethasone down-regulates ABCG2 expression levels in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 378: 308-314.
- [6] Asche CV, Kirkness CS, McAdam-Marx C, Fritz JM. Role of corticosteroids in palliative care. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007; 21: 25-33.
- [7] Distelhorst CW, Fukuoka S, Shitara K, Noguchi M, Kawazoe A, Kuboki Y. Prophylactic use of oral dexamethasone to alleviate fatigue during regorafenib treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Cell Death Differ* 2017; 9: 6-19.
- [8] Sun C, Wang X, Zheng Z, Chen D, Wang X. A single dose of dexamethasone encapsulated in polyethylene glycol-coated polylactic acid nanoparticles attenuates cisplatin-induced hearing loss following round window membrane administration. *Int J Nanomedicine* 2015; 10: 3567-3579.
- [9] Shimoda H, Taniguchi K, Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T. Preparation of a fast dissolving oral thin film containing dexamethasone: A possible application to antiemesis during cancer chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 73: 361-365.
- [10] Semnani V, Farhidzadeh E, Mirmohammadhani M, Ghahremanfard F. Investigation of blood levels of vitamin D in women with breast cancer and its correlation with prognostic markers. *Koomesh* 2017; 19: 735-741 (Persian).
- [11] Distelhorst CW. Recent insights into the mechanism of glucocorticosteroid-induced apoptosis. *Cell Death Differ* 2002; 9: 6-19.
- [12] Pavanetto I, Genta P, Giunchedi B, Sang H, Gyoung T, Gwan T, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2013; 9: 189-198.
- [13] Martins A, Duarte AR, Faria S, Marques AP, Reis RL, Neves NM. Osteogenic induction of hBMSCs by electrosun

خرده‌الیاف را تولید کند. در روش برش با تیغه تحت نیتروژن مایع می‌توان کنترل بهتری بر طول خرده‌الیاف داشت اما این کنترل کافی نیست. در روش اولتراسونیکاسیون، برای الیافی که کم‌تر شکننده هستند باید از قبل فرآیند تابش فرابنفش-اوزون انجام شود تا الیاف شکننده شوند و اولتراسونیکاسیون الیاف بدون انجام فرآیند تابش، فقط می‌تواند حفرات الیاف را بزرگ‌تر کند. در بین این روش‌ها شکستن الیاف PLA به روش شیمیایی از طریق آمینولیز مزایای متعددی دارد که شامل تولید خرده‌الیاف گسسته و کوتاه با مورفولوژی یک‌نواخت، امکان کنترل طول الیاف توسط تغییر عوامل مختلف واکنش، کاهش دادن آب‌گریزی الیاف و مناسب بودن برای خرد کردن هر دو الیاف منظم و نامنظم بدون هیچ‌گونه پردازش اضافه‌ای است [۱۷].

تصاویر SEM الیاف آمینولیز شده حاکی از حاصل شدن ذرات غیر کروی بود. علاوه بر اندازه و خواص سطحی ذرات، شکل آن‌ها نیز نقش مهمی در رهایش دارو دارد. اگر چه ذرات کروی به خاطر سهولت در ساخت آن‌ها گزینه مناسبی برای درمان سرطان هستند، ذرات غیر کروی مزیت‌های بیشتری دارند. ذرات کروی بیشتر در امتداد جریان خون حرکت می‌کنند؛ بنابراین فقط ذراتی که در مجاورت دیواره عروق هستند احتمال ورود به تومور را دارند؛ اما ذرات استوانه‌ای شکل ویژگی‌های هیدرودینامیکی متفاوتی مثل حرکت ناپایدار در جریان خون از خود نشان می‌دهند که به آن‌ها امکان بیشتری برای ورود به تومور را می‌دهد. علاوه بر این ذرات غیر کروی در مقایسه با ذرات کروی در اندازه مشابه مساحت سطحی بیشتری دارند که باعث رهایش بیشتر دارو می‌شود [۱۹]. با توجه به مطالعه Kim و همکاران [۲۰] با افزایش قطر الیاف، طول خرده‌الیاف حاصل از آمینولیز کاهش می‌یابد. در این تحقیق نیز طول PLA-DEX-3 نسبت به PLA-DEX-2 به ۷/۸ و طول PLA-DEX-1 نسبت به PLA-DEX-2 به ۲۴/۰٪ کاهش داشت.

بازده بارگذاری دارو درون خرده‌الیاف PLA، ۸۵٪ محاسبه شد. در مرحله آمینولیز، الیاف آمینولیز شده در انتها با اتانول شست‌وشو می‌شوند و ممکن است که بخشی از دارو از ساختار خارج شده باشد. طبق نتایج حاصل‌شده از آزمون رهایش دارو، میزان رهایش تجمعی و درصد تجمعی رهایش دارو با افزایش غلظت پلیمری افزایش یافت. طبق مطالعه Chen و همکاران [۱۸] در الیاف الکترورسی شده با افزایش غلظت پلیمری و در نهایت افزایش قطر، سرعت رهایش دارو کندتر می‌شود؛ اما طبق نتایج این مطالعه در الیاف خردشده همان‌طور که در نمودار ۳ مشخص است، با افزایش غلظت پلیمری و در نهایت کاهش

- [19] Truong NP, Whittaker MR, Mak CW, Davis TP, Truong NP. Expert opinion on drug delivery the importance of nanoparticle shape in cancer drug delivery the importance of nanoparticle shape in cancer drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2015; 12: 129-142.
- [20] Kim TG, Park TG. Biodegradable polymer nanocylinders fabricated by transverse fragmentation of electrospun nanofibers through aminolysis. *Macromolar Rapid Commun* 2008; 29: 1231-1236.

- scaffolds with dexamethasone release functionality. *Biomaterials* 2010; 31: 5875-5885.
- [14] Garlotta D. A literature review of poly (Lactic Acid). *J Polym Environ* 2001; 9: 63-84.
- [15] Ansari S, Karkhaneh A, Bonakdar S, Haghhighipour N. Simultaneous effects of hydrostatic pressure and dexamethasone release from electrospun fibers on inflammation-induced chondrocytes. *Eur Polym J* 2019; 118: 244-253.
- [16] Hoveizi E, Mohammadi T, Ebrahimi-barough S, Tavakol S. Healing potential of fibroblast cells cultured on a PLA/CS nanofibrous scaffold in skin regeneration in Wistar rat. *Koomesh* 2016; 17: 677-685 (Persian).
- [17] Mohabatpour F, Karkhaneh A, Sharifi AM. A hydrogel/fiber composite scaffold for chondrocyte encapsulation in cartilage tissue regeneration. *RSC Adv* 2016; 6: 83135-83145.
- [18] Chen SC, Huang XB, Cai XM, Lu J, Yuan J, Shen J. The influence of fiber diameter of electrospun poly (lactic acid) on drug delivery. *Fibers Polym* 2012; 13: 1120-1125.

## Design and synthesizing appropriate carrier for release of dexamethasone as an anticancer drug

Zahra Mirazizi (B.Sc), Sajedah Khorshidi (M.Sc), Akbar Karkhaneh (Ph.D)\*

Biomaterial Department, Biomedical Engineering Faculty, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

\* Corresponding author. +98 21 64542497 A.karkhaneh@aut.ac.ir

Received: 16 Jul 2019; Accepted: 25 Jan 2020

**Introduction:** One of the effective drugs in the treatment of cancer is dexamethasone. Dexamethasone is known as one of the safest glucocorticoid, but there is still side-effects, due to its hydrophobicity and low bioavailability. The purpose of the present study is to design a controlled release carrier for dexamethasone in order to overcome constraints and reduce side effects.

**Materials and Methods:** In the current experimental study, electrospun fibers were prepared in three Polylactic acid concentrations of 10% (w/v), 14% (w/v) and 18% (w/v) containing 5% (w/v) dexamethasone and were broken by aminolysis process using 1.6 diaminohexan / isopropanol. The morphology of the fibers and broken fibers was evaluated by scanning electron microscopy. The amount of drug loaded and cumulative percentage of drug-released from the broken fibers was determined in 144 h.

**Results:** The result of fiber morphology evaluation showed that fiber diameter of 18% (w/v) compared to 14% (w/v) and in 14% (w/v) compared to 10% (w/v) increased by 13.1% and 17.5% respectively. Length of broken fibers in sample 18% (w/v) compared to 14% (w/v) and in the sample 14% (w/v) compared to 10% (w/v) decreased by 24.07% and 7.8%, respectively. The drug loading efficacy in broken fibers was 85%. The cumulative release of dexamethasone from the broken fibers increased with increasing polymer concentration.

**Conclusion:** The design of a polylactic acid non-spherical controlled-release release system with a zero-degree release model can be useful for increasing therapeutic efficacy and reducing the side effects of high-dose dexamethasone.

**Keywords:** Dexamethasone, Neoplasms, Polylactic Acid, Antineoplastic Agents.