

## تهیه نانوجدسازه مغناطیسی قلع اکسید - مگمایت پوشش دهی شده با بسپار حساس به pH کیتوسان و بررسی شرایط بارگذاری و رهایش داروی کوئرستین

مازیار عاشوری تلوکی<sup>۱</sup>، محسن قربانی<sup>۲</sup> و سهراب کاظمی<sup>۳</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی شیمی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی نوشیروانی، بابل، ایران
۲. دانشیار مهندسی شیمی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی نوشیروانی، بابل، ایران
۳. استادیار گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، بابل، ایران

دریافت: اردیبهشت ۹۹ بازنگری: شهریور ۹۹ پذیرش: مهر ۹۹

**چکیده:** هدف از این پژوهش، بررسی شرایط بارگذاری و رهایش داروی کوئرستین با نانوحامل حساس به pH بود. در ابتدا نانوذره‌های قلع اکسید و نانوجدسازه مغناطیسی تهیه شدند. سپس، از زیست بسپار کیتوسان عامل دار شده با فولیک اسید، برای پوشش دهی نانوجدسازه مغناطیسی استفاده شد. برای بهینه سازی نانوحامل، زمان های بارگذاری (۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ ساعت)، مقدار نانوحامل (۵، ۱۰ و ۱۵ میلی گرم)، غلظت دارو (۱۵، ۲۵، ۳۵ و ۵۰ ppm) و نوع حلال (متانول و اتانول) با نسبت آهن به قلع ۰/۲ بررسی شد. از روش های طیف سنجی فروسرخ تبدیل فوریه (FTIR)، پراش پرتو ایکس (XRD)، میکروسکوپی الکترونی روبشی (SEM) و توزیع اندازه ذره ها برای بررسی رفتار و ویژگی های نانوذره ها استفاده شد. نتیجه های به دست آمده نشان داد که نانوجدسازه تهیه شده ساختاری یکپارچه و اندازه ذره های ۵ تا ۲۵ نانومتر داشت. ۱۰ میلی گرم نانوحامل، ۱۵ ppm غلظت دارو، حلال متانول و زمان بارگذاری ۴ ساعت با بیشینه بازده بارگذاری ۸۵٪ به عنوان شرایط بهینه انتخاب شد. ظرفیت جذب بیشینه بر پایه همدم لانگمویر و سیپس به ترتیب ۳۶/۴۳۲۲ mg/g و ۳۷/۲۹۱۵ mg/g به دست آمد. مطالعه های سینتیک جذب نشان داد که جذب داروی کوئرستین از سینتیک درجه دوم پیروی کرده است. برای بررسی رهایش هوشمند دارو، رهایش در شرایط آزمایشگاهی با محلول نمک فسفات با ویژگی بافری در pH های متفاوت بررسی شد. نانوحامل تهیه شده رهایش کاملی در pH اسیدی ۲/۵ از خود نشان داد.

**واژه های کلیدی:** نانوجدسازه، نانوحامل، بارگذاری دارو، کوئرستین

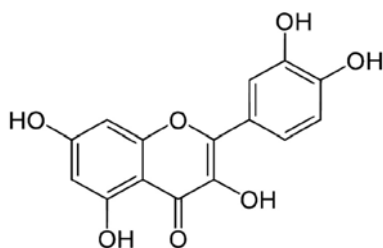
### مقدمه

متفاوت علمی شده است، به طوری که نانوپزشکی کاربرد جدید نانوفناوری در حوزه های متفاوت علوم پزشکی و سلامت از جمله داروسازی و دارورسانی است [۱]. از جمله

نانوفناوری با ساخت سامانه های عملگر در مقیاس مولکولی، منجر به تحول های شگرفی در عرصه های

بسیارهای تهیه شده حساس به pH می‌توان به پلی(لاکتیک-کو-گلایکولیک اسید) اشاره کرد [۸].

بسیاری از ترکیب‌های دارویی مورد استفاده برای درمان سرطان از جمله کوئرستین محلولیت پایینی در آب و مایع‌های زیست دستگه گوارش دارند که موجب کاهش مقدار و سرعت جذب آن‌ها از راه استفاده خوراکی شده است [۹]. به همین دلیل ترکیب نانوحامل‌ها با داروی کوئرستین مورد توجه قرار گرفت. کوئرستین نشان داده شده در شکل ۱ فلاونولی بوده که در بیشتر میوه‌ها، سبزیجات، برگ‌ها، دانه‌ها و آجیل‌ها یافت و طیف گسترده‌ای از اثرات زیستی و دارویی شامل فعالیت‌های پاداکسیدانی، پادسرطانی، پادالتهابی، پاددیابتی، هیپوتائستروئید و پادچاقی را نشان می‌دهد. از میان پلیفنول‌ها، کوئرستین به‌عنوان یکی از قویترین پاداکسیدان‌ها شناخته شده است که یک عامل پادسرطان قوی بوده و برای درمان انواع متفاوت سرطان‌ها موثر است [۱۰ و ۱۱]. در این پژوهش داروی کوئرستین که حلالیت پایینی در آب و مایع‌های زیستی بدن داشته و به تنهایی پایداری پایینی در مصرف خوراکی دارد، برای افزایش جذب سلولی دارو و افزایش پایداری آن در بدن انتخاب شد.



شکل ۱ طرحواره ساختار شیمیایی داروی کوئرستین

در پژوهش مشابهی در سال ۲۰۱۷ [۱۲] تهیه نانوحامل مغناطیسی بر پایه قلع اکسید به روش آب گرمایی، کاربرد نانوجندسازه تهیه شده به‌عنوان حامل دارویی در سامانه

مشکل‌های متداول در درمان تومورهای سرطانی، عدم وجود هدف مشخص در داروهای پادتوموری است که دارو پس از ورود به سامانه گردش خون، همه سلول‌های سالم و بیمار را درگیر می‌کند. سامانه دارورسانی هدفمند برای چیرگی بر این مشکل‌ها طراحی شده است و قابلیت حمل غلظت‌های موثری از دارو به سلول‌های بافت هدف را دارد. موفقیت در غلبه بر مشکل‌های متداول در درمان سرطان بستگی به توانایی در ساخت حامل‌های زیست‌سازگار که اجازه بارگذاری زیاد مولکول‌های دارو بدون رهاسازی زود هنگام محموله بارگذاری شده پیش از رسیدن به بافت هدف را می‌دهند، دارد [۲ و ۳]. در سال‌های اخیر، توجه فراوانی به تهیه نانوذره‌ها به عنوان حامل‌های دارو شده است. حامل‌های نانویی با تغییر ویژگی‌های فارماکوسیتیک دارو، موجب بهبود عملکرد و کاهش عوارض جانبی آن می‌شوند [۴]. نانوذره‌های استفاده شده برای انتقال دارو شامل انواع ساختارها با اندازه، شکل و مواد متفاوت هستند که هر کدام ظرفیت بارگیری دارو، آزادسازی، هدف‌گیری سلولی و پایداری متفاوت دارند [۵]. اکسیدهای فلزی غیر آلی شامل (CuO, SnO<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, ZnO) و غیره) متداول‌ترین مواد معدنی روی زمین هستند که نانوساختار بودن آن‌ها با توجه به شکل، ترکیب‌ها و ویژگی‌های شیمیایی و فیزیکی بسیار مهم است [۶]. در پژوهش‌های متفاوت، از قلع اکسید به‌عنوان پایه نانوجندسازه استفاده شده است. اگر چه عنصر قلع برای بدن ممکن است مسمومیت‌هایی را به همراه داشته باشد، ولی این عنصر در دمای بالا تبدیل به قلع اکسید (SnO<sub>2</sub>) شده که افزون بر خنثی شدن و عدم مسمومیت ویژگی‌های پادباکتریالی نیز دارد [۷]. همچنین، بسیاری به‌کاررفته در رهاسازی کنترل شده دارو می‌بایست زیست‌سازگار و غیرسمی باشند. برای دارورسانی هوشمند، از بسیاری حساس به محرک دما و pH استفاده شد که از بسیاری طبیعی حساس به pH می‌توان به کیتوسان و از

### تهیه نانوذره‌های قلع اکسید

برای تهیه نانوذره‌های قلع اکسید به روش آب گرمایی، ابتدا ۱/۲ گرم قلع کلرید دوآبه به همراه ۱/۸ گرم ستیل‌تری‌متیل‌آمونیم بروماید در ۱۵ میلی لیتر آب مقطر حل شد. سپس، ۰/۵۸ گرم سدیم هیدروکسید در ۱۵ میلی لیتر آب مقطر حل شده و به صورت قطره‌ای به محلول اولیه افزوده شد. محلول نهایی به مدت ۳۰ دقیقه در دمای °C ۲۵ با همزن مکانیکی هم‌زده شد و در پایان محلولی یکنواخت و کدر به دست آمد. محلول نهایی به درون دم‌فشار<sup>۳</sup> خلأ منتقل شد و برای ۲۴ ساعت در دمای °C ۱۳۰ باقی‌ماند. سپس، دم‌فشار از آن خارج تا به دمای محیط رسیده و خنک شود. رسوب تشکیل شده چندین بار با آب مقطر و اتانول برای حذف تکپارهای اضافی شسته شد. در پایان برای حذف ناخالصی‌های موجود در نمونه، فرایند کلسینه‌کردن با کوره در دمای °C ۶۰۰ برای ۳ ساعت انجام شد. برای جلوگیری از ایجاد شوک گرمایی، نمونه پیش از ورود به کوره، ۲ ساعت در آن در دمای °C ۸۰ نگاه‌داری شد [۱۲].

### تهیه نانو چندسازه مغناطیسی قلع اکسید

برای تهیه نانو چندسازه مگمایت/ قلع اکسید به روش هم‌رسوبی و پوشش‌دهی درجا، ابتدا ۰/۵۴ گرم آهن کلرید شش‌آبه با ۰/۲۸ گرم آهن سولفات هفت‌آبه با همزن مکانیکی در ۱۰۰ میلی لیتر آب مقطر حل و دمای واکنش به °C ۷۰ رسانده شد. پس از آن ۰/۳ گرم قلع اکسید تهیه شده به آرامی در مدت نیم ساعت درحالی که محلول هم‌زده می‌شد، به آن افزوده شد. سپس، محلول ۲ مولار آمونیاک تحت امواج پیوسته فراصوت و به صورت قطره‌قطره برای اطمینان از تأمین pH مورد نیاز و پایداری و عدم اکسایش ذره‌های شکل گرفته، به ظرف واکنش افزوده شد. در حین

رهاش داروی پادمیگرن سوماتریپتان و بهینه‌سازی عامل‌های تأثیرگذار بر آن بررسی شد. فرایند رهاش دارو به با کیسه دیالیز ساخته شده با غشا جفت جنین در pHهای متفاوت بدن مورد آزمایش قرار گرفت که در همه مراحل، مقدار رهاش مطلوبی در بازده ۵۰ تا ۶۰ درصد از خود نشان داده است. این موضوع تاییدکننده پایداری نانو چندسازه در شرایط متفاوت بدن بوده است. در پژوهش حاضر از نانو چندسازه مغناطیسی قلع اکسید به عنوان هسته نانوحامل استفاده شد. بارگذاری داروی انتخاب شده بر هسته نانوحامل که یک نانو چندسازه مغناطیسی بود، صورت گرفت. برای رهاش حساس به pH، داروی کوئرتستین در pH مورد نظر و اسیدی (با توجه به pH پایین تر بافت سرطانی)، از بسیار کیتوسان که حساس به pH است، به عنوان پوشش بر هسته نانوحامل استفاده شد. از اسید فولیک به عنوان گروه عاملی پوشش بسیاری استفاده شد تا بتوان جذب دارو بر بافت مورد نظر را افزایش داد. در پایان رهاش دارو از نانوحامل تهیه شده نهایی در شرایط آزمایشگاهی با محلول PBS در pHهای متفاوت مورد ارزیابی قرار گرفت.

### بخش تجربی

#### مواد شیمیایی

آهن کلرید شش‌آبه، آهن سولفات هفت‌آبه، ستیل‌تری‌متیل‌آمونیم برماید، استیک اسید، فولیک اسید، متانول، آمونیم (۲۵٪)، ۱-اتیل-۳- (۳- دی‌متیل‌آمینوپروپیل) کربودی‌مید (EDC<sup>۱</sup>)، اتانول، آن‌هیدروکسی سولفوساسینیمید (NHS<sup>۱</sup>) و دی‌متیل سولفوکساید (DMSO) از شرکت مرک خریداری شد. همچنین، قلع (II) کلرید، سدیم هیدروکسید، کیتوسان و فسفات بافر سالین از شرک سیگما تهیه شد.

1. 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide)

2. N-Hydroxysuccinimide (NHS)

3. Autoclave

۲۵ و دور ۲۸۰ rpm قرار داده شد. پس از فرایند جذب و جداسازی محلول با گریزانه، از دستگاه UV در طول موج ۲۸۵ نانومتر برای تعیین مقدار جذب استفاده شد. در ادامه نانوجندسازه بارگذاری شده با دارو، در آن با دمای °C ۴۰ به مدت ۲۴ ساعت قرار داده شد. برای پوشش‌دهی آن، ۴۵ میلی‌گرم ژل کیتوسان عامل‌دار شده درون ۳۰ میلی‌لیتر آب مقطر پراکنده شده و نانوجندسازه بارگذاری شده با دارو به آن افزوده و ۱۶ ساعت هم‌زده شد. سپس فراورده نهایی با گریزانه جدا و در آن خشک شد.

بررسی مقدار دارو جذب شده ( $q_e$ ) و درصد جذب دارو

مقدار کوئرستین جذب شده بر نانوجندسازه مغناطیسی (مقدار دارو جداسازی شده) با استفاده از موازنه جرم و معادله ۱ محاسبه شد [۱۳]. درصد جذب کوئرستین (بازده جذب) نیز با معادله ۲ تعیین شد.

$$q_e = (C_0 - C_e)V/m \quad (1)$$

$$\text{درصد جذب} = ((C_0 - C_e)/C_0) \times 100 \quad (2)$$

که در آن‌ها،  $q_e$  مقدار داروی جذب شده بر سطح جاذب در زمان تعادل (ظرفیت جذب) (mg/g)،  $C_0$ ، غلظت اولیه دارو در محلول (mg/ml)،  $C_e$ ، غلظت تعادلی دارو در محلول (mg/ml)،  $V$  حجم محلول حاوی دارو که در تماس با جاذب قرار گرفته است (ml) و  $m$  جرم جاذب (g) است.

بررسی رهائش دارو از نانوحامل

بررسی مقدار و چگونگی آزادسازی دارو در شرایط آزمایشگاهی با استفاده از محلول بافر فسفات سالین با pH متفاوت انجام شد. نمونه خشک شده حاوی داروی به محلول PBS افزوده شد. مخلوط بر همزن با دمای °C ۳۷ قرار داده شد. سپس در فواصل زمانی از پیش تعیین شده،

افزودن آمونیاک رنگ محلول حاوی یون‌های آهن به رنگ تیره تغییر رنگ داد که بیانگر شکل‌گیری آهن اکسید بود. فرایند تهیه به مدت ۱۵ دقیقه پس از پایان تزریق آمونیاک تحت امواج پیوسته ادامه یافت. در ادامه پس از پایین آمدن تدریجی دما، نانوذره‌های تهیه شده چندین بار با آب مقطر و اتانول شسته شد و در پایان با ایجاد میدان مغناطیسی و با آهن‌با جدا شدند. مقداری از ذره‌های تهیه شده در دمای °C ۶۰ در آن خلأ در مدت ۲۴ ساعت خشک شد تا در پژوهش‌هایی که به مواد خشک نیاز بود، استفاده شود. بخش دیگر دوباره در متانول تحت فراصوت قرار گرفت و در یخچال نگهداری شد [۱۲].

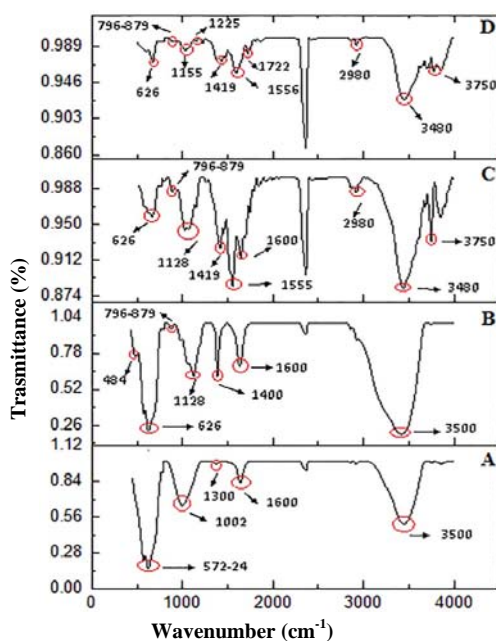
تهیه کیتوسان عامل‌دار شده با فولیک اسید

برای تهیه کیتوسان عامل‌دار شده در ابتدا ۱۰۰ میلی‌گرم کیتوسان با وزن مولکولی متوسط را در ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول ۰/۱۳ مولار استیک اسید حل شد. در ادامه مقدار ۸ میلی‌گرم اسید فولیک را در ۱۲ میلی‌لیتر حلال DMSO حل کرده و به آن ۱۴ و ۶ میلی‌گرم NHS و EDC افزوده شد و در شرایط تاریک به مدت ۲۴ ساعت با همزن مغناطیسی هم‌زده شد. سپس، با محلول سود ۰/۵ مولار، pH محلول به ۸ رسانده و رسوب‌دهی درون محلول مشاهده شد. در پایان ژل کیتوسان عامل‌دار شده با گریزانه<sup>۱</sup> جدا شد.

بارگذاری دارو و تهیه نانوحامل

برای بارگذاری دارو، در ابتدا محلول ۵۰۰ ppm از دارو تهیه تا در مراحل بعدی، غلظت‌های متفاوت مورد نیاز از آن تهیه شود. ۱۰ میلی‌لیتر از محلول تهیه شده درون یک ارلن ریخته و ۳ میلی‌لیتر از تعلیق نانوجندسازه قلع اکسید مغناطیسی به آن افزوده شد و به مدت ۴ ساعت درون تکاننده با دمای °C

گستره ۷۹۶ تا  $879\text{ cm}^{-1}$  و همچنین، نوار مرتبط با ارتعاش کششی در Sn-OH در  $1128\text{ cm}^{-1}$  رویت می‌شوند [۱۵].



شکل ۲ طیف‌های FTIR مربوط به نانوذره قلع اکسید (A)، نانوجندسازه مغناطیسی قلع اکسید (B)، نانوحامل (C) و نانوحامل حاوی دارو (D)

نوار قوی جذب ارتعاش خمشی گروه آمید دوم در  $1556\text{ cm}^{-1}$  در طیف FTIR نانوحامل ناشی از تشکیل پیوند بین گروه آمین کیتوسان و گروه کربوکسیل فولیک اسید بوده و نوار جذبی در  $1419\text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه فنیل فولیک اسید است. همچنین، نوارهای موجود در  $1300\text{ cm}^{-1}$  و  $1002\text{ cm}^{-1}$  پیوند C-H و گروه آمین کیتوسان را نشان می‌دهد [۱۶]. در طیف FTIR نانوحامل حاوی دارو، نوار کششی در اطراف  $1128\text{ cm}^{-1}$  و  $1225\text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه C-O در حلقه اتری و فنلی دارو و نوار موجود در  $1722\text{ cm}^{-1}$  مرتبط با گروه  $\text{C}=\text{O}$  کتونی دارو است. به دلیل بارگذاری دارو در هسته نانوحامل و پوشش دادن آن با بسیار،

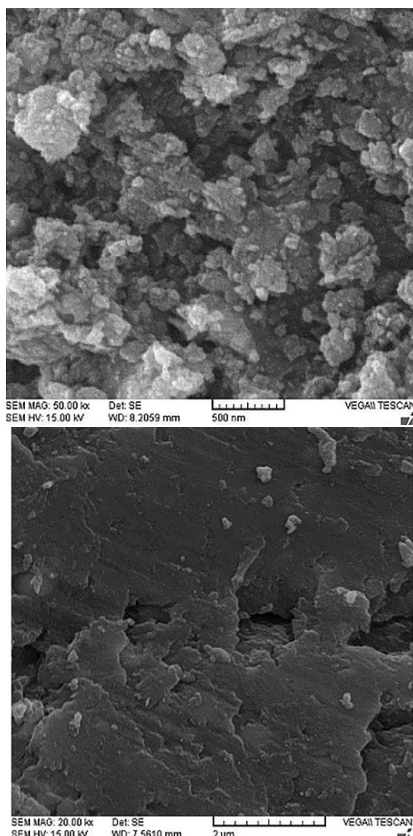
غلظت داروی رهائش شده با روش سوانگاری<sup>۱</sup> مایع با کارایی بالا اندازه‌گیری شد. برای تعیین حساس بودن رهائش دارو از نانوحامل به pH، آزمایش در pHهای ۷/۵، ۴/۵ و ۲/۵ انجام شد.

## نتیجه‌ها و بحث

شناسایی و تعیین ویژگی نانوحامل تهیه شده

از طیف‌سنجی فرسرخ تبدیل فوریه (FTIR)، پراش پرتو ایکس (XRD)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و توزیع اندازه ذره‌ها (DLS) برای بررسی رفتار و ویژگی نانوذره‌ها استفاده شد. در شکل ۲ طیف‌های FTIR مربوط به نانوذره‌های قلع اکسید، نانوجندسازه مغناطیسی قلع اکسید، نانوحامل و نانوحامل حاوی دارو مشاهده می‌شود. در طیف FTIR نانوذره‌های قلع اکسید، نوارهای قوی و مشخصی در اطراف  $572\text{ cm}^{-1}$  و  $626\text{ cm}^{-1}$  مشاهده می‌شود که به ترتیب مربوط به گروه‌های Sn-O و Sn-O-Sn هستند. نوار موجود در  $1002\text{ cm}^{-1}$  مرتبط با ارتعاش کششی در Sn-OH، پیک‌های مشاهده شده در گستره ۱۱۰ تا  $1600\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاش‌های کششی C-H و C-OH و همچنین، نوار موجود در  $3500\text{ cm}^{-1}$  مربوط به کشش O-H بوده که نشان‌دهنده حضور آب در ترکیب است [۱۴]. در طیف FTIR مربوط به نانوجندسازه مغناطیسی قلع اکسید، نوار ارتعاشی Fe-O مربوط به  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  در  $484\text{ cm}^{-1}$  و  $626\text{ cm}^{-1}$  ظاهر شده است که نشان‌دهنده تشکیل مگمایت است. به دلیل هم‌پوشانی ذره‌های مگمایت با قلع اکسید و نیز اعمال گرما در حین تهیه نانوجندسازه مربوط، نوارهای جذبی مربوط به قلع اکسید خالص نیز با اندکی جابه‌جایی در این حالت روبه‌رو هستند که نوار مربوط به گروه Sn-O و Sn-O-Sn در

قلع اکسید مشاهده می‌شود. به همین منظور از پوشش بسیاری برای بهبود تجمع نانوذره‌ها استفاده شد. تصویر SEM مربوط به نانوحامل نشان می‌دهد که بسیار کیتوسان عامل دار شده بر سطح پوشش‌دهی شده است که موجب ایجاد سطحی یکنواخت بر نانوحامل شده است. برای تعیی توزیع اندازه ذره‌ها، از آزمون DLS استفاده شد. مطابق با شکل ۵ توزیع اندازه ذره‌ها برای نانوپدسازه مغناطیسی در گستره ۴ تا ۲۶ نانومتر بود که نشان می‌دهد نانوپدسازه تهیه شده در ابعاد نانومتری است.

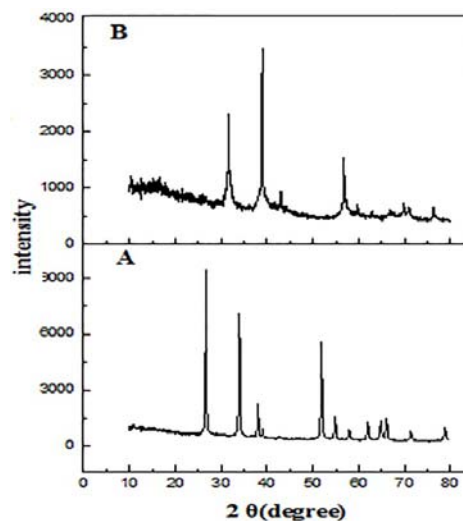


(الف)

(ب)

شکل ۴ تصویرهای SEM نانوپدسازه مغناطیسی قلع اکسید (الف) و نانوحامل (ب)

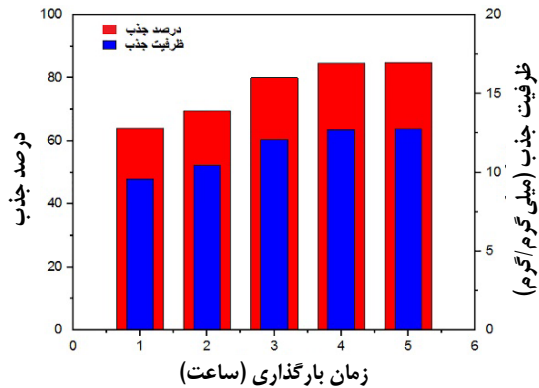
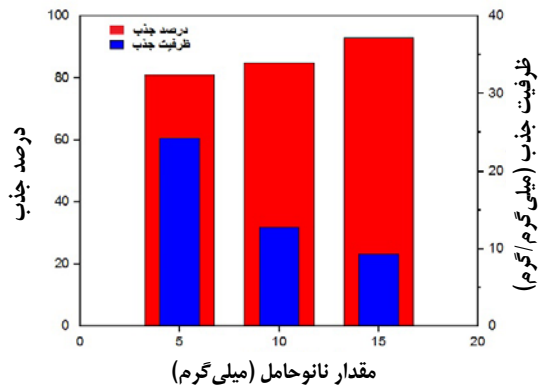
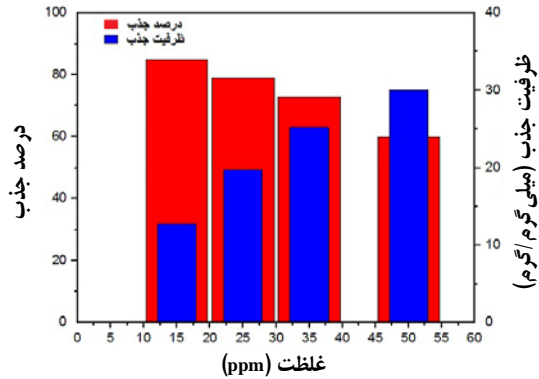
می‌توان گفت که پیک‌های روشن و مشخص‌تری از دارو به دلیل هم‌پوشانی قابل مشاهده نیستند [۱۷]. الگوهای پراش پرتو ایکس نانوذره‌های قلع اکسید و نانوپدسازه مغناطیسی در شکل ۳ نشان داده شده است. الگوی XRD نانوذره‌های قلع اکسید، پیک‌های مشخصه قلع اکسید شامل (۱۱۰)  $26.6^\circ$ ، (۰۱۱)  $33.9^\circ$ ، (۰۲۰)  $38.9^\circ$ ، (۱۲۱)  $51.8^\circ$ ، (۲۲۰)  $54.8^\circ$ ، (۰۰۲)  $58.8^\circ$ ، (۱۳۰)  $61.92^\circ$ ، (۱۱۲)  $64.79^\circ$ ، (۰۳۱)  $66.0^\circ$ ، (۲۳۰)  $72.82^\circ$ ، (۳۳۱)  $78.76^\circ$  را دربردارد که نشان‌دهنده نانوذره‌های خالص با ساختار تتراگونال است [۱۴]. در الگوی XRD نانوپدسازه مغناطیسی قلع اکسید حاوی دارو، پیک‌های مشخصه قلع اکسید به‌علت درصد کم و پراکندگی زیاد قابل تشخیص نیستند. همچنین، پیک‌های مربوط به ذره‌های مگمایت به‌علت جذب دارو مشخص نیستند [۱۸ و ۱۹].



شکل ۳ الگوهای پراش پرتو ایکس (XRD) نانوذره‌های قلع اکسید (A) و نانوپدسازه مغناطیسی (B)

تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی مربوط به نانوپدسازه مغناطیسی قلع اکسید و نانوحامل در شکل ۴ نشان داده شده است. در تصویر SEM مربوط به نانوپدسازه به‌دلیل وجود ذرات مگمایت، تجمع نانوذره‌های

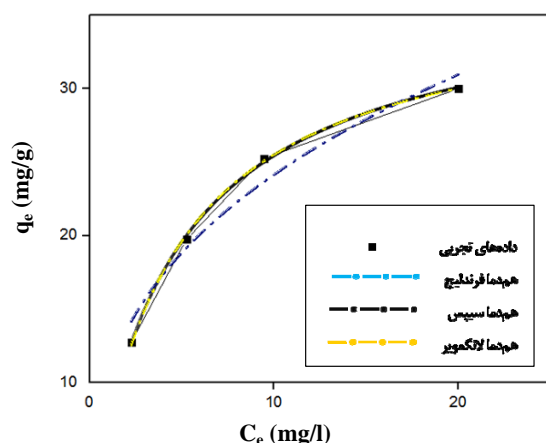
بارگذاری از ۴ به ۵ ساعت تغییر چشمگیری در بازده جذب دارو به دلیل اشباع شدن حامل مشاهده نشد.



شکل ۶ تأثیر افزایش غلظت دارو، مقدار نانوحامل و مدت بارگذاری دارو بر ظرفیت جذب و درصد جذب دارو

بررسی شرایط بارگذاری دارو

تأثیر حلال دارو، غلظت محلول دارو، مقدار نانوچندسازه، زمان بارگذاری دارو، هم‌دمای جذب و سینتیک‌های جذب بررسی و بهترین نمونه داروی بارگذاری شده برای پوشش دادن با بسیار انتخاب شد. داروی کوئرستین حلالیت بسیار پایینی در آب دارد، به همین منظور از دو حلال متانول و اتانول با غلظت داروی ۵۰ ppm برای هر کدام از حلال‌ها و مقدار ۱۲ میلی‌گرم نانوحامل تعلیقه استفاده شد. نتیجه‌های به دست آمده بازده بارگذاری دارو تقریباً یکسانی (در حدود ۷۳٪) را برای هر دو حلال نشان داد. در پایان متانول به‌عنوان حلال دارو برای انجام آزمایش‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفت. برای بررسی تأثیر غلظت دارو بر ظرفیت و بازده جذب از غلظت‌های متفاوت (۱۵، ۲۵، ۳۵ و ۵۰ ppm) استفاده شد (شکل ۶). با افزایش غلظت دارو از ۱۵ به ۵۰ ppm، کاهش بازده جذب (درصد جذب) مشاهده شد. علت این نتیجه، آن است که با افزایش مواد جذب‌شونده بر نانوحامل، به سرعت مکان‌های جذب بر نانوحامل اشباع می‌شود و بازده جذب نانوحامل کاهش می‌یابد. همچنین، با افزایش غلظت دارو، ظرفیت جذب داروی بارگذاری شده از ۱۲/۷۵ mg/g به ۳۰ افزایش یافت که دلیل این نتیجه، افزایش مقدار داروی موجود در محلول دارو بود. با افزایش مقدار نانوچندسازه مغناطیسی از ۵ به ۱۵ میلی‌گرم، بازده جذب با نانوچندسازه از ۸۱٪ به ۹۳٪ افزایش، ولی ظرفیت جذب کاهش یافت. این نتیجه به دلیل افزایش مقدار برخورد و آزادبودن نوارهای آماده و مکان‌های فعال بر سطح نانوچندسازه است. همان مقدار که مقدار نانوچندسازه افزایش می‌یابد، به دنبال آن مقدار سطح ویژه و محل‌های قابل تبادل نیز افزایش می‌یابد که این نتیجه موجب افزایش کارایی فرایند جذب می‌شود. با افزایش زمان بارگذاری دارو از ۱ به ۴ ساعت، به دلیل اشباع‌نبودن حامل، بازده جذب دارو تا ۸۴/۸٪ افزایش یافت، ولی با افزایش زمان



شکل ۷ برآزش داده‌های تجربی با هم‌دماهای لانگمویر، فرن‌دلیچ و سیپس

#### بررسی سینتیک‌های جذب دارو

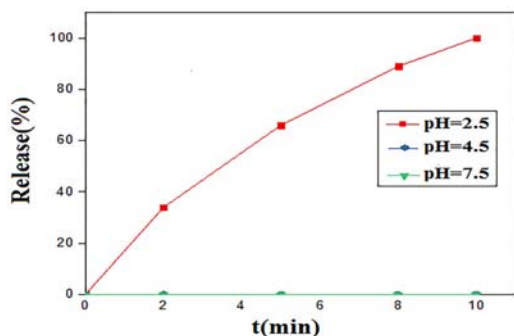
یکی از مطالعه‌های مهم فرایند جذب، مطالعه سینتیک جذب است و از این راه سازوکار جذب با زمان نشان داده شد. برای بررسی سینتیک فرایند جذب داروی کوئرستین از مدل‌های سینتیکی شبه‌درجه اول و شبه‌درجه دوم مطابق با شکل ۸ استفاده شد. مدل سینتیکی شبه‌درجه اول به‌صورت خطی با داده‌های تجربی برآزش و مشاهده شد که مدل سینتیکی شبه‌درجه اول با داده‌های تجربی سازگاری مناسبی نداشته و پس از محاسبه، ضریب همبستگی برابر با  $0.7938$  به‌دست آمد. مدل سینتیکی شبه‌درجه دوم نشان می‌دهد جذب داروی کوئرستین از مدل سینتیکی شبه‌درجه دوم با ضریب همبستگی  $0.9956$  به‌خوبی پیروی می‌کند. همچنین، با این مدل مقدار جذب تعادلی  $14.3082$  mg/g به‌دست آمد.

#### بررسی هم‌دماهای جذب دارو

هم‌دما جذب یکی از عامل‌های مهم در طراحی سامانه‌های جذب است که چگونگی برهم‌کنش بین جاذب و جسم جذب‌شونده را نشان می‌دهد. افزون بر این، از هم‌دما جذب می‌توان در بهینه‌سازی مقدار کاربرد جاذب استفاده کرد. از این رو، همواره به‌عنوان یک عامل پایه‌ای برای تعیین ظرفیت یک جاذب و بهینه‌کردن مصرف جاذب به‌کار می‌رود. با توجه به اینکه داروی کوئرستین جذب نانوجندسازه مغناطیسی شده است، معادله‌های هم‌دماهای لانگمویر، فرن‌دلیچ و سیپس، برای بررسی هم‌دما جذب داروی کوئرستین بر نانوحامل نانوجندسازه‌ای بررسی شد. برآزش داده‌های تجربی با سه مدل هم‌دما لانگمویر، سیپس و فرن‌دلیچ در مقایسه با یکدیگر در شکل ۷ نشان‌داده شده است. برپایه نمودار رسم‌شده، مشاهده شد که مدل فرن‌دلیچ از سازگاری به نسبت خوبی با داده‌های تجربی برخوردار است، ولی مقدار بالای ضریب همبستگی ( $R^2 > 0.99$ ) نشان می‌دهد که هم‌دماهای سیپس و لانگمویر بهتر از مدل فرن‌دلیچ، فرایند جذب را توصیف می‌کنند. با توجه به هم‌دما لانگمویر، ظرفیت بیشینه جذب  $36.4322$  mg/g به‌دست آمد. عامل جداسازی (RL) در هم‌دما لانگمویر بین  $0.78$  و  $0.221$  به‌دست آمد که با توجه به آن، فرایند جذب مطلوب است. در هم‌دما سیپس ظرفیت بیشینه جذب  $37.2195$  mg/g به‌دست آمد. عامل  $1/ms$  در مدل هم‌دما سیپس برابر با  $0.9580$  گزارش شد که نزدیک به یک و نشان‌دهنده همگنی سطوح فعال نانوحامل بود. در این حالت معادله سیپس به لانگمویر تبدیل می‌شود. همچنین، در شکل ۷ انطباق منحنی برآزش سیپس و لانگمویر بر یکدیگر به‌طور کامل مشهود است.



طی زمان‌های ۱۲ تا ۷۲ ساعت مطابق با مقالات منتشرشده، رهایش دارو بررسی شد که گزارشی از رهایش داروی موردنظر از نانوحامل در pHهای بالای ۲/۵ به دلیل پیوند قوی بین دارو و نانوحامل و پوشش بسپاری رهایشی گزارش نشد و مطابق با شکل ۹ در pH برابر با ۲/۵ رهایش کاملی در مدتی کوتاه به دلیل تخریب نانوحامل صورت گرفت.

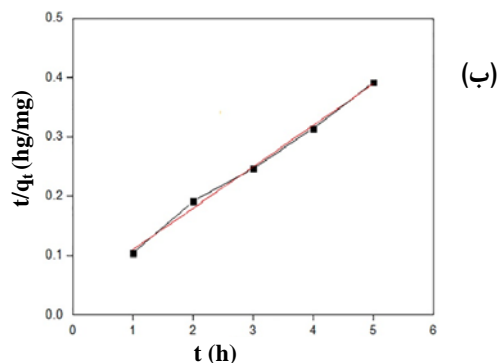
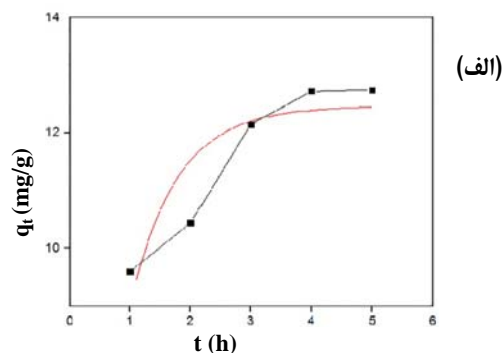


شکل ۹ نمودار رهایش داروی کوئرستین از نانوحامل

### نتیجه گیری

در این پژوهش بارگذاری دارو بر نانوچندسازه مغناطیسی قلع اکسید انجام شد و سپس برای حساس کردن رهایش دارو به pH از بسپار کیتوسان عامل دارشده به عنوان پوشش نانوحامل استفاده شد. نانوذره‌های مغناطیسی به‌تنهایی ویژگی انباشتگی و تجمع دارند، به همین دلیل از نانوچندسازه مغناطیسی قلع اکسید به‌عنوان هسته نانوحامل استفاده شد. نانوحامل تهیه‌شده قابلیت بالایی از خود در بارگذاری دارو نشان داد.

داده‌های تجربی با سه مدل هم‌دما لانگمویر، سیپس و فرندلیچ در مقایسه با یکدیگر برازش شدند. نتایج نشان داد که که هم‌دماهای سیپس و لانگمویر بهتر از فرندلیچ، فرایند جذب دارو را توصیف می‌کنند. مدل سینتیکی شبه‌درجه دوم به خوبی با داده‌های تجربی برازش شد و



شکل ۸ برازش خطی داده‌های تجربی با مدل سینتیکی شبه‌درجه اول (الف) و شبه‌درجه دوم (ب)

انتخاب بهترین حامل بارگذاری شده

پس از آزمایش‌های انجام‌شده و بررسی نمونه‌های تهیه‌شده، نمونه با مقدار ۱۰ میلی‌گرم نانوحامل با نسبت ذرات آهن به قلع اکسید ۰/۲ در شرایط محلول داروی ppm ۱۵ با حلال متانول و زمان بارگذاری ۴ ساعت با بازده جذب ۸۵٪ به‌عنوان بهترین نمونه انتخاب و خشک شد. سپس، پوشش‌دهی بر آن انجام و برای بررسی سینتیک رهاسازی دارو از این نمونه استفاده شد.

بررسی رهایش دارو

برای بررسی رهایش دارو، عامل زمان و pH به‌صورت جداگانه برای نانوحامل حاوی دارو و داروی خالص در محلول PBS در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  بررسی شد، به‌طوری‌که

نشریه پژوهش‌های کاربردی در شیمی (JARC)

### سیاسگزاری

نویسندگان مقاله مراتب سیاس خود را از دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل برای حمایت مالی از این پژوهش اعلام می‌دارند. (Grant No. BNUT ۳۸۸۰۰۱/۱۳۹۹)

سینتیک جذب دارو را توصیف کرد. از پژوهش صورت گرفته می‌توان به این نکته اشاره کرد که نانوحامل تهیه شده هیچ رهایی جز در pHهای خیلی اسیدی نداشت.

### مراجع

- [1] Mathew, D.S.; Juang, R.S.; Chemical Engineering Journal 129, 51-65, 2007.
- [2] Landfester, K.; Mailander, V.; Expert Opinion on Drug Delivery 10, 593-609, 2013.
- [3] Kanamala, M.; William, R.W.; Yang, M.; Brian, D.P.; Wu, Z.; Biomaterials 85, 152-167, 2016.
- [4] Jin, A.; Wang, Y.; Lin, K.; Jiang, L.; Bioactive Materials 5, 522-541, 2020.
- [5] Saltzman, W.M.; "Drug delivery, engineering principles for drug therapy", 1<sup>st</sup> Edition, Oxford University Press, England, 2001.
- [6] Ikoba, U.; Peng, H.; Li, H.; Miller, C.; Yu, C.; Wang, Q.; Nanoscale 7, 4291-4305, 2015.
- [7] Gilroy, K.K.; Astrophysical Journal 347, 835-48, 1989.
- [8] Guan, X.; Avci-Adali, M.; Alarçin, E.; Cheng, H.; Kashaf, S.S.; Li, Y.; Chawla, A.; Jang, H.L.; Khademhosseini, A.; Biotechnology Journal 12(5), 394-427, 2017.
- [9] Zhang, Y.; Yang, Y.; Tang, K.; Hu, X.; Zou, G.; Applied Polymer Science Journal 107, 891-7, 2008.
- [10] Kelly, G.S.; Alternative Medicine Review 16(2), 172-94, 2011.
- [11] Lee, D.H.; Szczepanski, M.; Lee Y.J.; Biochemical Pharmacology Journal 75, 2345-2355, 2008.
- [12] Berah, R.; Ghorbani, M.; Moghadamnia, A.; Int. J. Bio. Macro. 99, 731-738, 2017.
- [13] Kannan, N.; Veemaraj, T.; J. Chem. 247-56, 2009.
- [14] Abruzzi, R.; Dedavid, B.; Pires, M.; Cerâmica 61, 328-33, 2015.
- [15] Zhang, X.; Niu, Y.; Meng, X.; Li, Y.; Zhao, J.; Cryst. Eng. Comm. 15, 8166-72, 2013.
- [16] Xu, F.; Zhao, T.; Yang, T.; Dong, L.; Guan, X.; Cui, X.; Colloids Surf. A. Physicochem. Eng. Asp. 490, 22-9, 2016.
- [17] Zhang, Y.; Yang, Y.; Tang, K.; Hu, X.; Zou, G.; J. Appl. Poly. Sci. 107, 891-7, 2008.
- [18] Carvalho, D.H.Q.; Schiavon, M.A.; Physics Procedia 28, 22-27, 2012.
- [19] Popova, M.; Trendafilova, I.; Szegedi, Á.; Mihály, J.; Németh, P.; Marinova, S.G.; Microporous Mesoporous Materials 256-65, 2016.

## Synthesis of tin oxide-maghemite magnetic nanocomposite coated with chitosan pH-sensitive polymer and investigation of quercetin loading and release conditions

Maziar Ashouri<sup>1</sup>, Mohsen Ghorbani<sup>2</sup>, Sohrab Kazemi<sup>3</sup>

1. M.Sc. Student of Chemical Engineering, Chemical Engineering Department, Babol Noshirvani University of Technology, Babol, Iran.
2. Associate prof. of Chemical Engineering, Chemical Engineering Department, Babol Noshirvani University of Technology, Babol, Iran.
3. Assistant prof. of Pharmacology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

**Abstract:** The aim of this study was to investigate the loading and release conditions of quercetin using a pH-sensitive nanocarrier. Initially, tin oxide nanoparticles and magnetic nanocomposites were synthesized; then, chitosan biopolymer functionalized with folic acid was used to coat the magnetic nanocomposite. In order to optimize the nanocarrier, loading times (4, 3, 2, 1 and 5 hours), the amount of nanocarrier (10.5 and 15 mg), drug concentration (15, 25, 35, and 50 ppm), and solvent (methanol and Ethanol) were investigated with an iron to tin ratio of 0.2. Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM), and particle size distribution were used to investigate the properties of nanoparticles, and according to the results, synthesized nanocomposites had a homogenous structure with particle size between 5 to 25 nm, the amount of carrier was 10 mg, the concentration of the drug was 15 ppm with methanol solvent and the loading time was 4 hours with a maximum loading efficiency of 85% and was selected as the optimal nanocarrier. The maximum adsorption capacity was obtained based on the Langmuir model and Sips were 36.2322 mg / g and 37.3915 mg / g, respectively. Adsorption synthetic studies have shown that quercetin adsorption has followed second-degree synthetics. In order to evaluate the intelligent release of the drug, its release in laboratory conditions using phosphate salt solution with buffer properties in different pHs was investigated and the synthesized nanocarrier showed complete release in the acidic pH of 2.5.

**Keywords:** Nanocomposite, Nanocarrier, Drug loading, Quercetin