



Research article

Investigating levothyroxine drug release on synthesized nanocomposite containing magnetic cores covered with alginate polymer and metal-organic framework¹

Zaynab Madadi

MSc, Department of Chemistry, Faculty of Basic Sciences, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran (**Corresponding author**), z.madadi.004@gmail.com

Manochehr Fadaeian

Assistant Professor, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran. fadaeian_m@yahoo.com

Mohammad Ali Ghasemzade

Associate Professor, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran. ghasemzade.ali@gmail.com

Abstract

Objectives: Levothyroxine drug is used to treat thyroid diseases, which is one of the most common chronic diseases in the world, and considering that levothyroxine is a hydrophobic drug with low solubility and low stability, it requires an advanced drug delivery system. Among the targeted drug delivery systems, magnetically modified porous carriers have a high capacity to store drugs due to the presence of side groups, the adaptability of its porosity, and release it over a long period of time and instead of spreading throughout the body, it affects only the desired cell. he does.

Materials and methods: The present research deals with preparing and identifying the metal-organic framework and investigating its performance in levothyroxine drug loading and release. First, MnCuFe₂O₄ nanoparticles were synthesized and covered by alginate polysaccharide. After that, the metal-organic framework 66-UiO was placed on it and the three-layer composite MnCuFe₂O₄@Alginate@UiO-66 was made.

Findings: loading and release of levothyroxine drug on the synthesized nanocarrier was investigated at pH 7.4. The fabricated nanocomposite was examined by various methods such as SEM, EDX, FT-IR, BET. Nanocomposite was made with cheap and biodegradable raw materials such as alginate using an easy method with targeted drug delivery and magnetic strength.

Conclusions: This nanocomposite with 87% loading capacity and 73% levothyroxine release can be used as a new and targeted drug delivery system.

Keywords: Metal-organic framework, Drug delivery-loading-release-levothyroxine, Nanocomposite, Magnetic cores, Alginate polymer.

1. Received: 2022/04/04 ; Received in revised form: 2022/05/09 ; Accepted: 2022/06/15 ; Published online: 2022/09/23

© the authors

Publisher: Qom Islamic Azad University



<http://sjoapb.journal.qom-iau.ac.ir>



مقاله پژوهشی

بررسی رهایش داروی لووتیروکسین بر روی نانو کامپوزیت سنتز شده حاوی هسته‌های مغناطیسی پوشیده با پلیمر آلژینات و چارچوب فلز-آلی^۱

کارشناسی ارشد، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران (نویسنده مسئول).
z.madadi.004@gmail.com
استادیار، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران. fadaeian_m@yahoo.com
دانشیار، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران. ghasemzade.ali@gmail.com

زینب مددی

منوچهر فداییان

محمدعلی قاسمزاده

چکیده

هدف: داروی لووتیروکسین برای درمان بیماری‌های تیروئیدی که یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در سطح جهان می‌باشد، کاربرد دارد و با توجه به اینکه لووتیروکسین از داروهای آبرگیز با انحلال پذیری پایین و پایداری کم است، نیازمند یک سیستم دارورسانی پیشرفته است. از بین سیستم‌های دارورسان هدفمند حامل‌های متخلخل اصلاح شده مغناطیسی به علت دارا بودن گروه‌های جانبی، قابلیت تطبیق پذیری تخلخل‌های آن، ظرفیت بالایی برای ذخیره دارو دارند و طی زمان طولانی آن را آزاد و به جای پخش شدن در سراسر بدن، تنها بر سلول مورد نظر اثر می‌کند.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر به تهیه و شناسایی چارچوب فلز-آلی و بررسی عملکرد آن در بارگیری و رهش داروی لووتیروکسین می‌پردازد. ابتدا نانوذره $MnCuFe_2O_4$ سنتز و توسط پلی ساکارید آلژینات پوشش داده شد. پس از آن چارچوب فلز-آلی $UiO-66$ روی آن قرار گرفت و کامپوزیت سه لایه $MnCuFe_2O_4@Alginate@UiO-66$ ساخته شد.

یافته‌ها: داروی لووتیروکسین بر روی نانوحامل سنتز شده بارگیری و رهایش این دارو در $pH: 7/4$ بررسی شد. نانو کامپوزیت ساخته شده توسط روش‌های مختلفی از قبیل SEM, EDX, FT-IR BET مورد بررسی قرار گرفت. نانو کامپوزیت با مواد اولیه ارزان و زیست تخریب پذیر مانند آلژینات و با استفاده از یک روش آسان و با خاصیت دارورسانی هدفمند و قدرت مغناطیسی ساخته شد.

۱. تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۱۵؛ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۲/۱۹؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۲۵؛ تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۷/۰۱

ناشر: دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم

© نویسندگان



نتیجه‌گیری: این نانو کامپوزیت با ظرفیت بارگیری ۸۷٪ و رهایش ۷۳٪ داروی لووتیروکسین، می‌تواند به عنوان سیستم دارورسانی نوین و هدفمند مورد استفاده قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: چارچوب فلز- آلی، دارورسانی، بارگیری، رهایش، لووتیروکسین، نانو کامپوزیت، هسته‌های مغناطیسی، پلیمر آلزینات.

۱. مقدمه

طی چند دهه اخیر با مطرح شدن مفاهیم و کاربردهای فناوری نانو، نویدبخش‌ترین جنبه آن، استفاده در حوزه علوم زیستی و پزشکی بوده است. با وارد شدن نانوفناوری به ادبیات علوم پزشکی، مفهوم جدیدی تحت عنوان دارورسانی کنترل شده هم وارد دایره‌المعارف علوم زیستی شد. لزوم استفاده از این سیستم‌ها از آنجایی ناشی شده است که بسیاری از داروها به خصوص داروهای ضدسرطان، برای اینکه طول اثربخشی مناسب با حداقل اثرات جانبی را داشته باشند، لازم است که با سرعت مناسبی در بافت بدن آزاد شوند. در روش‌های سنتی دارورسانی، لزوماً هیچ کنترلی بر روی زمان، مکان و سرعت آزادسازی دارو وجود ندارد، علاوه بر این غلظت دارو در خون، به طور مرتب دارای نوساناتی به صورت دژه و قله بوده و ممکن است از دامنه درمانی فراتر برود و یا کارایی کم‌تر و عوارض جانبی بیشتری را به دنبال داشته باشد (۱).

تکنولوژی کنترل رهایش دارو تقریباً در سال ۱۹۷۰م. پا به عرصه نهاد و به سرعت گسترش پیدا کرد. بسیاری از این سامانه‌ها مثل لیپوزم‌ها، میسل‌ها، امولسیون‌ها، دندریمرها، میکرو ذره‌ها و نانو ذره‌ها نوید بزرگی در کنترل رهایش دارو و هدف درمانی دادند. در این میان چارچوب‌های فلز-آلی توجه دانشمندان را به سمت خود برای تحویل دارو، کاهش عوارض جانبی داروها و درمان سرطان جلب کرده‌اند. بیشترین توجه به آن‌ها از سال ۱۹۹۹م. و به دنبال مطرح شدن مفهوم طراحی شبکه‌ای^۱ معطوف شد. در سال ۲۰۱۷م. سیواکومار وتانگاوایان و همکاران ساختار Fe-MiL-88B-NH₂ NPs همراه پوشش پلیمری کیتوسان برای دارورسانی داروی DOX را مورد بررسی قرار دادند. این قسمت حامل دارویی شامل گروه آمین دار می‌باشد که نه تنها به عنوان عامل ساختاری عمل می‌کند، بلکه باعث افزایش راندمان بارگیری داروهای درمان سرطان نیز می‌شود (۲).

چارچوب‌های فلز-آلی، آرایه‌هایی از مراکز فلزی است که لیگاندها به صورت پل، بین مراکز فلزی قرار گرفته‌اند. از آنجا که هر مرکز فلزی به بیش از یک لیگاند متصل است، آرایش بی‌نهایتی از مراکز فلزی ایجاد می‌شود. مجموعه ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی اجزای معدنی و آلی و همچنین همکاری‌های بین این دو جزء در پلیمر، باعث ویژگی‌های جذاب و منحصر به فرد پلیمرهای کوئوردیناسیونی می‌شود. این پلیمرها دارای ساختار سه‌بعدی با بیش از ۹۰ درصد

فضای خالی دارای این منافذ با قطر کم تر از دو نانومتر است، در عین حال اندازه منافذ را می توان از چندین آنگستروم تا چندین نانومتر به وسیله دو یا چند لیگاند آلی تغییر داد. همچنین، این پلیمرها سطح وسیعی دارند و سطحی فراتر از سطح لانگمیرکه (m^2/g) 10000 است را ایجاد می کنند (۳). فو و همکاران نانو کامپوزیت $Fe_3O_4@UiO-66$ را پیشنهاد کردند که ساختار هسته-پوسته^۱ دارد و به طور همزمان برای تحویل دارو و تصویربرداری مغناطیسی (MRI) استفاده می شود (۴).

نانوذرات مغناطیسی به واسطه گرادیان میدان مغناطیسی خارجی که همراه با نفوذپذیری ذاتی میدان مغناطیسی در داخل بافت های انسانی است، قابل دستکاری و کنترل می باشند. جنس ذرات مغناطیسی که به طور غالب استفاده می شوند، شامل فریت هایی با ترکیب عمومی $Fe M_2O_4$ (که M می تواند یک کاتیون دو ظرفیتی مثل Mg, Co, Ni و یا Zn باشد)، مگنتیت (Fe_3O_4) و مگهمیت (Fe_2O_3) می باشد. با جایگزینی آهن موجود در ساختارهای مگنتیت و مگهمیت با کبالت و نیکل مس، خواص مغناطیسی تغییر می کند و نمونه هسته های جدید شامل آهن، منگنز و مس است ($MnCuM_2O_4$). در میان فریت های عمومی مغناطیسی، فریت Mn کاربردهای فراوانی در پزشکی دارد. مهم ترین ویژگی فریت منگنز نفوذپذیری بالا با دما و زمان، مضرات کم و پایداری خوب آن است (۵). مشکل عمده استفاده از این ذرات در کاربردهای پزشکی، مشکل حساسیت بالای آن ها به اکسیداسیون می باشد که برای حل مشکل از پوشش یا آلیاژهایی مثل پلاتین، کبالت و کربن و پلیمرهای طبیعی استفاده می کنند. به عنوان مثال در گزارشی در سال ۲۰۱۷م، نانوذرات فریت منگنز پوشیده شده با کیتوسان PEG دار شده را برای رهایش داروی ضدسرطانی حساس به pH متوتروکسات (MTX) تهیه و بررسی کردند. به عنوان مثالی دیگر، در سال ۲۰۱۶م. نانوذرات (Zn, Mn, Fe) پایدارشده با کیتوسان و بارگذاری شده با داروی ضد سرطان دکسوروبیسیسین (DOX) تهیه شد (۶،۷).

سدیم آلژینات یک پلی ساکارید خطی و یک کوپلیمر ارزان در دسترس، غیرسمی و مؤثر در حذف آلاینده ها از محیط آبی می باشد که از جلبک های دریایی قهوه ای گرفته می شود و بدلیل داشتن خواصی چون تجزیه پذیری زیستی، خصوصیات هیدروفیلیکی و ماهیت طبیعی، بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۸). چارچوب های فلز-آلی اصلاح شده مغناطیسی با پوشش پلیمری، به

عنوان حامل‌های دارویی هدفمند می‌توانند برای انواع داروهای آب‌دوست و آب‌گریز به کار روند که دارو را به تدریج در بدن آزاد می‌کنند (۹). لووتیروکسین دارویی با انحلال‌پذیری پایین می‌باشد و در درمان بیماری‌های تیروئیدی مانند کم‌کاری تیروئید، سرطان تیروئید و... کاربرد دارد. می‌توان از نانو حامل‌ها به عنوان مخزنی برای رهش کنترل شده لووتیروکسین استفاده کرد. سینتیک رهش دارو از معادله درجه صفر پیروی می‌کند که یک رهش مناسب برای دارو می‌باشد. بنابراین، می‌توان دوزهای متفاوت و ثابتی از داروی لووتیروکسین ایجاد کرد که منجر به عدم استفاده مداوم این دارو (به صورت قرص) برای ثابت نگاه داشتن دوز این دارو در بدن باشد (۱۰).

۲. مواد و روش کار

مواد مورد استفاده در پژوهش حاضر به این شرح است: کلرید آهن ۶ آبه، نیترات مس ۵ آبه، نیترات منگنز ۴ آبه، دی‌متیل فرمامید، سود، ترفتالیک اسید، سدیم استات، آلژینات سدیم، قرص لووتیروکسین، زیرکونیوم کلراید، و بافر PBS که از شرکت مرک خریداری شد.

۲-۱. تهیه $MnCuFe_2O_4$

ابتدا سنتز نانو ذرات فریت مس منگنز به روش هم‌رسوبی بدست آمد. برای تهیه، به ترتیب نمک‌های کلرید آهن ۶ آبه، نیترات مس ۵ آبه، نیترات منگنز ۴ آبه (با نسبت مولی آهن: مس: منگنز به ترتیب ۱: ۱: ۲) برداشته در ۱۰ سی سی آب مقطر دیونیزه حل شد. پس از حل شدن کامل، pH محلول حاصل را با سود ۵۰ درصد به نزدیک ۱۲ می‌رسانیم تا رسوب قهوه‌ای از محلول خارج شود. رسوب حاصل پس از چندین بار شستشو با آب مقطر، به مدت ۴ ساعت در آونی در دمای ۱۰۰ درجه سانتیگراد قرار گرفت و به طور کامل خشک شد. در نهایت برای مغناطیسی شدن پودر به دست آمده از مرحله قبل، به مدت یک ساعت پودر حاصل در دمای ۵۰۰ درجه سانتیگراد در کوره قرار داده شد (۱۱).

پوشش‌دار کردن $MnCuFe_2O_4$ با پلیمر آلژینات و چارچوب فلز-آلی UiO-66 مطابق روش یانگ مهره‌های مغناطیسی توسط آلژینات سدیم پوشیده و چارچوب فلز-آلی UiO-66 بر روی آن قرار داده شد. ابتدا ۰/۲ گرم از نانوذره $MnCuFe_2O_4$ را به ۲۵ میلی لیتر دی‌متیل فرمامید اضافه کرده و ۲۵ دقیقه در حمام التراسونیک قرار داده شد. به این محلول ۴ درصد وزنی از محلول آلژینات سدیم، ۰/۲ گرم نمک زیرکونیوم کلراید و ۰/۳ گرم ترفتالیک اسید حل شده در ۱۰ میلی لیتر دی‌متیل فرمامید اضافه شد. محلول موردنظر به اتوکلاو ۵۰ میلی لیتر منتقل گردید و به مدت

۲۴ ساعت در دمای 120°C قرار داده شد، محلول حاصل توسط دستگاه سانتیفریژ رسوب‌دهی و $\text{MnCuFe}_2\text{O}_4@\text{Alg}@ \text{UiO}-66$ بدست آمده در کلروفورم و دی متیل فرمامید شسته شد، سپس رسوب شسته شده در دمای 80°C درجه قرار گرفت و خشک شد.

۲-۲. بررسی میزان بارگیری داروی لووتیروکسین بر روی نانوحامل

برای بارگذاری داروی لووتیروکسین، ابتدا به ۲ درصد وزنی قرص لووتیروکسین ۱ گرم پودر نانو کامپوزیت اضافه و به مدت ۵ روز در دمای اتاق هم زده شد. محلول نهایی با متانول شسته شد تا داروهای بارگذاری نشده حذف شوند و بعد از آن در دمای 65°C خشک شد.

۲-۳. تعیین مقدار داروی بارگذاری شده روی نانوذره

بعد از گذشت ۵ روز، زمان لازم برای بارگذاری دارو، محلول سانتیفریژ شد و سپس جذب محلول رویی حاصل از سانتیفریژ خوانده شد و غلظت بدست آمده در فرمول زیر، درصد داروی بارگذاری شده روی نانوذره را مشخص کرد.

$$100 \times (\text{غلظت اولیه} / \text{غلظت محلول رویی} - \text{غلظت اولیه}) = \text{تعیین بارگذاری دارو}$$

۲-۴. رهایش نانو داروی لووتیروکسین

برای بررسی رهایش از فرمولاسیون نانو کامپوزیت $\text{MnCuFe}_2\text{O}_4@\text{Alg}@ \text{UiO}-66@ \text{Levo}$ ؛ ۵ گرم از این نانوحامل دارو به ۵۰ میلی لیتر بافر فسفات سالین (PBS، PH:۷/۴) به مدت ۷۲ ساعت بر روی همزن مغناطیسی قرار داده شد. سپس در فواصل زمانی مشخص ۱ میلی لیتر از محلول را برداشته و با همان حجم از بافر جایگزین شد. سپس مقدار داروی آزاد شده در بافر PBS به روش اسپکتروفوتومتری در طول موج 534nm اندازه‌گیری و درصد رهایش دارو با استفاده از منحنی کالیبراسیون غلظت آن‌ها بدست آمد و توسط فرمول‌های زیر درصد رهاسازی دارو مشخص شد.

$$\text{وزن mr} = (\text{CrVr} + \sum \text{CiV})$$

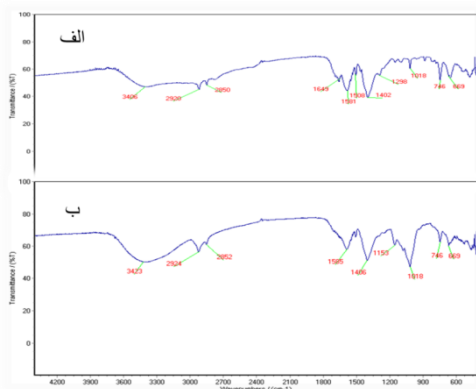
$$100 \times \text{mr/ml} = \text{درصد رهاسازی در هر مرحله}$$

۳. نتایج

در این بخش آنالیزهای SEM, EDX, IR, BET برای نانوذره و داروی روی نانوذره بارگذاری شده، مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین بارگذاری و رهایش داروی لووتیروکسین بارگذاری شده روی نانوحامل و تأثیر عوامل مختلف از جمله زمان بارگذاری و مقدار مورد استفاده بر میزان بارگذاری بررسی شد.

۳-۱. بررسی طیف FTIR

نمودار شماره (۱) نتایج مربوط به آنالیز FTIR را برای نانوحامل بدون دارو و نانوحامل دارو نشان می‌دهد. پیک نواحی 552 cm^{-1} و 482 cm^{-1} و 744 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی پیوند Fe-O و Cu-O است. نواحی 552 cm^{-1} و 482 cm^{-1} و 744 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی پیوند Mn-O و Cu-O و Fe-O است. پیک مربوط به ارتعاش کششی Zr-O در ناحیه 482 cm^{-1} با Cu-O هم‌پوشانی دارد. نوارهای جذبی موجود در 1685 cm^{-1} و $1425-1581\text{ cm}^{-1}$ به ترتیب مربوط به گروه کربونیل در آلزینات است که با پیک‌های UiO-66 هم‌پوشانی کرده و 1400 cm^{-1} حلقه آروماتیک در UiO-66 است. همچنین محدوده 2920 cm^{-1} ، 2850 cm^{-1} نوار جذبی مربوط به پیوند کششی C-H ترکیب دیده شد. مقایسه نمودار برای نانوحامل بدون دارو و نانوحامل دارو، حاکی از افزایش قابل توجهی در 3400 cm^{-1} ، 2900 cm^{-1} و پیک‌های ارتعاشی در محدوده نواحی 1000 cm^{-1} بوده که به ترتیب مربوط به باندهای H-O، H-C و C-O-C است. این نتیجه به خوبی تأییدکننده پوشش‌دهی موفق نانوذرات توسط پلیمر پرشاخه می‌باشد و پیک په‌ن در 3398 cm^{-1} ظاهر شده است، که نشان‌دهنده حضور گروه OH- لووتیروکسین و آلزینات و همچنین قوی شدن این پیک نشان از حضور NH_2 کمپلکس شده موجود در ساختار دارو با داربست دارد. همچنین نوار جذبی 2854 cm^{-1} و 2924 cm^{-1} مربوط به حضور گروه‌های C-H، C-NH₂ موجود در ترکیب ساخته شده است. محدوده 1000 cm^{-1} تا 1500 cm^{-1} پیک‌های ارتعاشی مربوط به ملکول دارو هستند که با پیک‌های آلزینات هم‌پوشانی کرده است. پیک موجود در ناحیه 1404 cm^{-1} اشاره به ارتعاش کششی گروه کربونیل دارو دارد. همچنین پیک I، Zr به دلیل هم‌پوشانی دیده نمی‌شوند (۱۲).

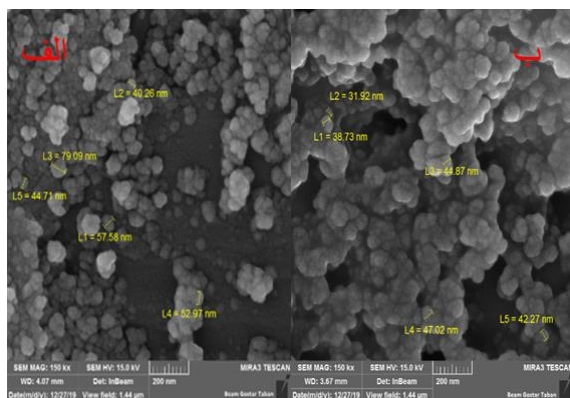


نمودار ۱ - طیف FTIR نانوحامل بدون دارو (الف) و نانوحامل دارو (ب)

۲-۳. آزمون تصویر FESEM نانوحامل بدون دارو و نانوحامل دارو

برای تعیین مورفولوژی و اندازه نانوذرات ساخته شده از میکروسکوپ الکترونی روبشی استفاده شد.

تصویر FESEM مربوط به نانوحامل در شکل شماره (۱ الف) نشان داده شده است. نانوحامل شکل کروی در ماتریکس پلیمر و UiO-66 پراکنده شده است. همچنین اندازه این نانوذرات در محدوده ۳۰-۴۰ نانومتر است. جهت تعیین مورفولوژی نانوذرات حاوی لووتیروکسین از میکروسکوپ الکترونی روبشی استفاده شد. اساس عملکرد میکروسکوپ الکترونی روبشی، برهمکنش پرتوی الکترونی با ماده است که نشر الکترون‌ها و فوتون‌ها از ماده را به همراه دارد در شکل (۱ ب) که نشان‌دهنده تصویر FESEM است، کروی بودن ساختار $MnCuFe_2O_4$ حفظ شده و ساختار میل‌های دارو نیز قابل مشاهده است.

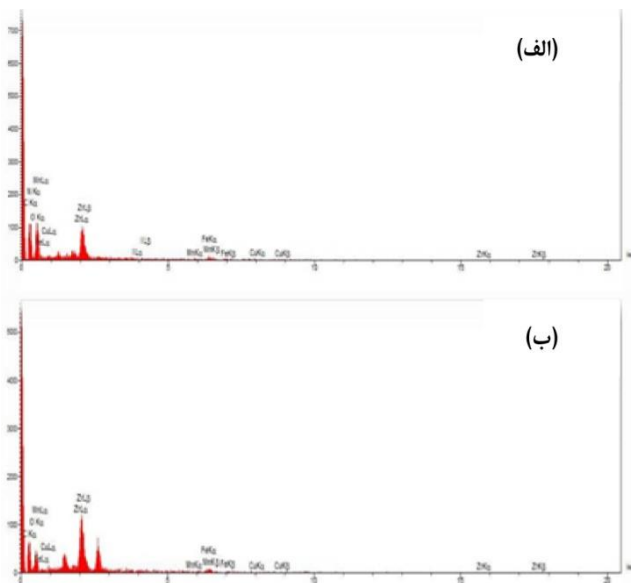


شکل ۱- تصویر FESEM مربوط به نانوحامل (الف) و نانوحامل دارو (ب)

۳-۳. بررسی طیف‌سنجی پراش انرژی پرتو ایکس

طیف‌سنجی پراش انرژی پرتو ایکس حاصل از نانو ساختار در (نمودار ۳ الف) نشان داده شده است.

با استفاده از این آنالیز می‌توان عناصر موجود در ترکیب و درصد این عناصر را بدست آورد. در این نانو ساختار، عناصر C, Fe, O, Zr, Mn, Cu مشاهده شدند (نمودار ۳ ب). نتایج نشان می‌دهد که علاوه بر عناصر موجود در نانوذره، عنصر ید هم وجود دارد. حضور عناصر ید و نیتروژن در این طیف مشخص می‌کند که دارو در نانوذره بارگذاری شده است.



نمودار ۲- نمودار حاصل از طیف‌سنجی پراش انرژی پرتو ایکس نانوذره (الف) و نانوذره حاوی دارو (ب)

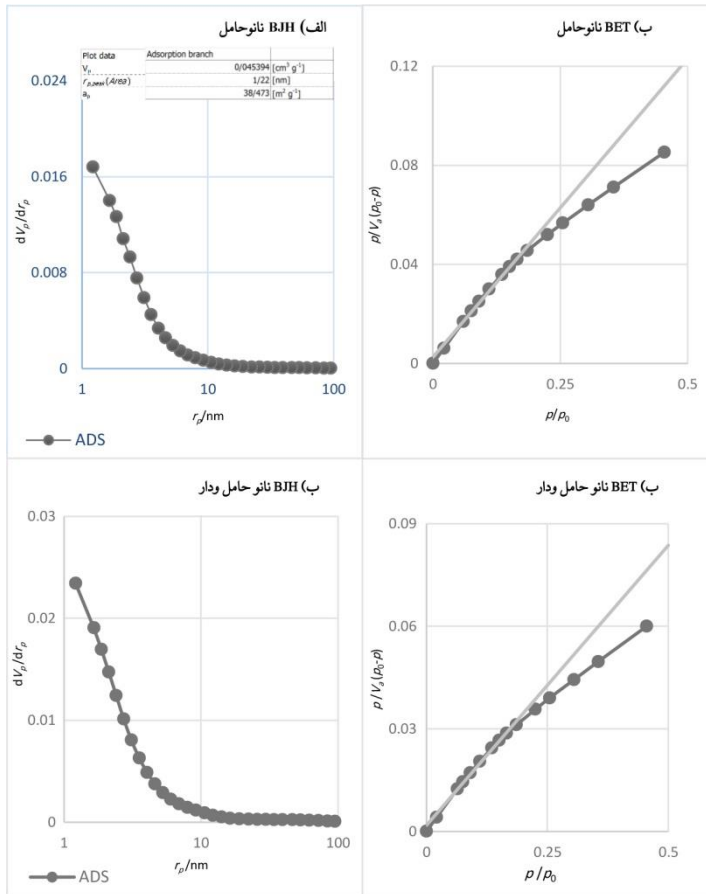
۳-۴. بررسی اندازه‌گیری سطح ویژه و قطر منافذ

نظریه BET در جذب سطحی مواد جامد مطرح است، از این روش برای محاسبه سطح ویژه مواد جذب سطحی استفاده می‌شود. در نمودار (۳ الف) نمودار حاصل از آنالیزها برای نانوساختار نشان داده شده است.

با توجه به نتایج این آنالیزها در سطح ویژه، نانوذره برابر با $1170 \text{ (m}^3 \text{ g}^{-1}\text{)}$ و حجم منافذ برابر با $1/22 \text{ (cm}^3 \text{ g}^{-1}\text{)}$ است. در این راستا می‌توان گفت که قطر متوسط نانوذره برابر $8/33$ نانومتر است.

در نمودار (۳ ب) نتایج حاصل از آنالیزهای سطح ویژه و قطر منافذ برای نانوحامل و دارو نشان داده شده است. با توجه به نتایج این آنالیزها در نمودار (۳ ب)، سطح ویژه برای نانوذره حامل دارو $870 \text{ (m}^3 \text{ g}^{-1}\text{)}$ بوده و حجم منافذ برابر با $0/07 \text{ (cm}^3 \text{ g}^{-1}\text{)}$ است.

کاهش این اعداد در مقایسه با داده‌های حاصل برای نانوذره، نشان‌دهنده بارگیری داروی درون نانوذره می‌باشد. همچنین با توجه به آنالیزهای ارائه شده، قطر ذرات نانو حامل دارو، برابر با $8/3$ نانومتر است.



نمودار ۳- حاصل از طیف BET (الف) و BJH (ب) نانوذره حاوی دارو

۵-۳. محاسبه میزان بارگذاری داروی لووتیروکسین روی نانوذره

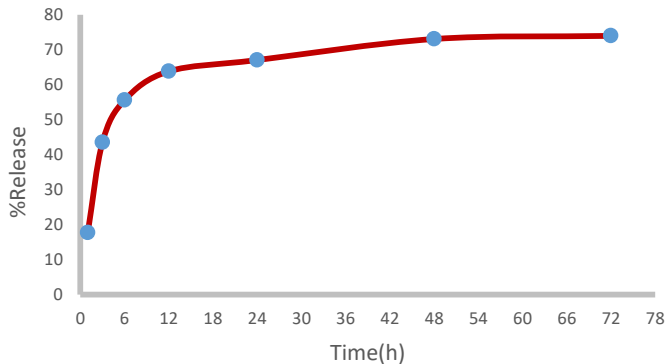
برای محاسبه میزان داروی لووتیروکسین بارگذاری شده در نانوذره از طیف‌سنجی فرابنفش- مرئی استفاده شد. مقدار لووتیروکسین بارگذاری شده با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد و راندمان بارگذاری دارو برابر 87% بدست آمد.

$$100 \times (\text{غلظت اولیه} / \text{غلظت محلول رویی} - \text{غلظت اولیه}) = \text{تعیین بارگذاری دارو}$$

۶-۳. بررسی رهایش دارو از نانوکامپوزیت

میزان رهایش دارو از نانوذره، در بازه‌های زمانی مختلف بعد از قرار دادن محلول روی استیر در دمای 37°C در pH فیزیولوژیک بدن (pH: 7/4) و توسط دستگاه اسپکتروفتومتری UV-Vis در

طول موج ۵۳۴ نانومتر مورد بررسی قرار گرفت. نمودار (۴) رهائش لووتیروکسین از نانوذره را در مدت ۴۸ ساعت نشان می‌دهد.



نمودار ۴ - نمودار میزان رهائش دارو از نانوذره

در pH فیزیولوژیک بدن، رهائش دارو تا ۱ ساعت بعد از شروع رهاسازی، سریع‌تر بوده و حدود ۱۷% آن آزاد شده است و سپس رهائش دارو آهسته‌تر شده تا اینکه با گذشت ۲۱ ساعت از شروع رهاسازی، حدود ۵۰% از دارو رها شده و بعد از مدت ۴۸ ساعت، در حدود ۷۳% رهاسازی ثابت شد.

۴. نتیجه‌گیری

امروزه عوارض ناشی از مصرف دارو، مقدار مصرف زیاد دارو در طول روز و... مشکلاتی هستند که باعث شده تا حامل‌های دارویی مورد بحث و پژوهش قرار گیرند. فناوری نانو یکی از مهم‌ترین استراتژی‌هایی است که در سیستم‌های دارورسانی به منظور بهبود خواص و انتشار داروها استفاده می‌شود. امروزه چارچوب‌های آلی-فلزی در سیستم‌های دارورسانی به دلیل تخلخل و نسبت سطح به حجم بالا و همچنین قابلیت اصلاح سطح، توسعه پیدا کرده‌اند.

در این پژوهش نانوحامل مغناطیسی پوشیده با پلیمر و UiO-۶۶ ساخته شد آن برای دارورسانی، لووتیروکسین استفاده شد. مقدار بارگذاری داروی لووتیروکسین در نانوذره حدود ۸۷% بود که این مقدار بارگذاری می‌تواند به دلیل تخلخل و نسبت سطح به حجم زیاد نانوذره باشد. آزادسازی لووتیروکسین در شرایط آزمایشگاهی و در pH فیزیولوژیک بدن مورد بررسی قرار گرفت. آزادسازی دارو در pH فیزیولوژیک بدن مطالعه شد و نتایج نشان داد درصد آزادسازی در ۴۸ ساعت برابر با

۷۳٪ بود. همچنین آزادسازی ۷۳٪ دارو نشان داد که این نانوکامپوزیت می‌تواند برای حمل دارو مورد استفاده قرار گیرد.

۵. تقدیر و تشکر

از حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، واحد آزمایشگاه و نیز اساتید محترم که در جمع‌آوری داده‌ها همکاری داشتند، تشکر می‌شود.

References

1. Kaparissides C, Alexandridou S, Kotti K & Chaitidou S. Recent Advances in Novel Drug Delivery Systems. *J. Nano.* 2006; 2: 1-11.
2. Zhu Q-L & Xu Q. Metal–Organic Framework Composites. *Chemical Society Revi.* 2014; 43: 5468-5512.
3. Vallet-Regi M, Ramila A, Del Real & RP, Perez-Pariente J. A New Property of MCM-41: Drug Delivery System. *Chem. Mater.* 2001; 13: 308-311.
4. Torcilin VP. *Nanoparticulates as drug carriers.* Imperial College Press. 2006.
5. Varadan VK, Chen L & Xie J. *Nanomedicine: design and applications of magnetic nanomaterials, nanosensors and nanosystems.* Wiley. 2008.
6. Montha W, Maneeprakorn W, Buatong N, Tang IM & Pon-On W. Synthesis of Doxorubicin-PLGA Loaded Chitosan Stabilized (Mn, Zn) Fe₂O₄ Nanoparticles: Biological Activity and pH-Responsive Drug Release. *Materials Science and Engineering.* 2015; 59: 235-240.
7. Eiseh O, Gunn JW & Zhang M. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2010; 62.
8. Rowley JA, Madlambayan G & Mooney DJ. Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials. *Biomaterials.* 1999; 20(1): 45-53.
9. Sun C, Lee JSH & Zhang M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2008; 60.
10. Svensson J & et al. Levothyroxine Treatment Reduces Thyroid Size in Children and Adolescents with Chronic Autoimmune Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005; 1729: 91-1734.
11. Kannapiran N & et al. Effect of MnCuFe₂O₄ content on magnetic and dielectric properties of poly (O- Phenylendiamine)/MnCuFe₂O₄ nanocomposites. *The Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* 2016; 401(1): 345-353.
12. Lede TI & et al. Thermal stability of synthetic thyroid hormone l-thyroxine and l-thyroxine sodium salt hydrate both pure and in pharmaceutical formulations. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2016; 125: 33-40.