

بررسی رهایش داروی ضد سرطان دو کسورویسین از هیدروژل نانوکامپوزیت حاوی نانولوله کربنی چند دیواره مغناطیسی

قاسم رضانژاد بردجی* و محمدرضا رضائی

دانشکده شیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۴۰۰/۹/۱۷، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۴۰۰/۱۱/۲۵، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۴۰۰/۱۱/۲۹

چکیده

در این پژوهش، سنتز و کاربرد هیدروژل نانوکامپوزیت حاوی نانولوله کربنی دیواره مغناطیسی شده به عنوان یک سیستم نوین رهایش طولانی مدت دارو مورد پژوهش قرار گرفت. تکپارهای (۲-دی متیل آمینو) اتیل متاآکریلات بر روی اسکلت سدیم آلژینات پیوند زده می‌شوند و هم‌زمان با آن، اتصالات عرضی نیز ایجاد می‌شوند. نمونه سنتز شده با استفاده از طیف‌سنج مادون قرمز (FT-IR)، میکروسکوپ الکترونی روبشی با طیف‌سنج پراش اشعه ایکس (FESEM-EDA-X)، میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)، گرماوزن‌سنجی (TGA) شناسایی شد. در بررسی ریخت‌شناسی نانوکامپوزیت میانگین قطر نانولوله‌های کربنی حدود ۱۳/۱۱ nm تخمین زده شد. برای مطالعه خاصیت دارورسانی و رهایش کنترل شده دارو، رهایش داروی دو کسورویسین هیدروکلرید به عنوان یک داروی ضد سرطان در محیط‌های بافری با pHها و دماهای متفاوت بررسی شد. نتایج نشان داد که رهایش دو کسورویسین از این هیدروژل نانوکامپوزیت به pH محیط حساس است و در محیط شبیه به سلول‌های سرطانی (pH=۵/۴) بیشترین رهایش دارو دیده می‌شود. بررسی‌های رهایش دارو نشان داد که بازده کپسوله کردن روی این سامانه حدود ۹۰٪ است. با توجه به نتایج، انتظار می‌رود که بتوان از هیدروژل نانوکامپوزیت سنتز شده به عنوان نانوحامل جدید برای تحویل داروهای ضد سرطان در صنایع دارویی و پزشکی استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: سدیم آلژینات، نانولوله کربنی چند دیواره مغناطیسی، اتیل متاآکریلات، رهایش دارو، دو کسورویسین.

۱- مقدمه

گسترش سلول‌های سرطانی که در بدن تداخل ایجاد می‌کنند، مبارزه می‌کند. دو کسورویسین برای درمان انواع مختلف سرطان مانند سرطان پستان، مثانه، تخمدان، تیروئید، معده، ریه، استخوان، بافت‌های عصبی، عضلات، مفاصل و بافت نرم مورد استفاده قرار می‌گیرد. دو کسورویسین

آنتراسیکلین‌ها از مهمترین داروهای ضد سرطان هستند. یکی از معروف‌ترین داروهای این گروه، دو کسورویسین است. دو کسورویسین (شکل ۱) با نام تجاری آدریسین با رشد و

* عهده‌دار مکاتبات: قاسم رضانژاد بردجی

نشانی: تهران، دانشگاه پیام نور، دانشکده شیمی

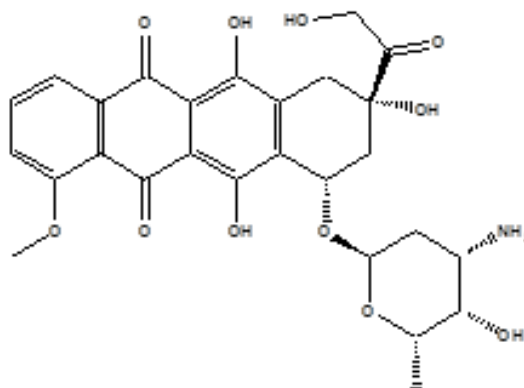
تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۵۸۳۰۹، دورنگار: ۰۲۱-۲۲۴۵۸۳۱۵، پست الکترونیکی: rezanejad@pnu.ac.ir

نانوذرات پلیمری حاوی دارو که در محیط اسیدی تغییر آرایش پیدا می‌کنند، از این خاصیت تومورها استفاده می‌کنند [۴].

رهایش کنترل شده دارو، فرآیندی است که طی آن حامل یا عامل فعال با دارو ترکیب شده تا دارو در بدن به شکل از پیش معین شده و دلخواه از حامل رها شود. بنابراین، حامل بخش مهمی از سامانه رهایش کنترل شده داروست و به عنوان بستر یا محفظه‌ای برای نگه‌داری دارو بکار می‌رود. هیدروژل‌های ابرجاذب نانوکامپوزیتی حامل‌های مناسبی برای نگه‌داری و رهایش کنترل شده و طولانی مدت دارو هستند [۵-۸]. هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی، در پاسخ به تغییرات جزئی عوامل محیطی همچون دما و pH، تغییر چشمگیری در حجم خود می‌دهند. هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی با واردسازی نانوذرات مختلف از قبیل اکسیدهای فلزات واسطه، فسفات‌های فلزی، سیلیکات‌ها، انواع خاک‌های رس و نانولوله‌های کربنی، به عنوان ماده پرکننده و تقویت کننده به داخل یک ماتریکس هیدروژلی حاصل می‌شوند. در این میان نانولوله‌های کربن به دلیل ساختار، شکل، خواص فیزیکی شیمیایی و قابلیت تغییر شکل بدون تخریب قابلیت زیادی در تهیه نانوکامپوزیت‌های پلیمری دارند [۹]. در سال ۱۹۹۵ مانیل و همکارانش اثر داروی دوکسوروبیسین بارگزاری شده در نانوذرات سیانو اکریلیک را مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاکی از آن بود که موش‌های درمان شده با این نانوذرات بیشتر از آنهایی که با داروی آزاد درمان شده بودند، زنده ماندند. از کارهای انجام شده در زمینه رهایش کنترل شده داروی دوکسوروبیسین، می‌توان به تهیه نانوکامپوزیت مغناطیسی بر اساس کوپلیمرهای ان-ایزوپروپیل آکریلامید در سال ۲۰۱۷ توسط متعالی و همکارانش در سال ۲۰۱۷ اشاره نمود [۱۰].

در این پژوهش، برای اولین بار هیدروژل نانو کامپوزیت (MWCNT/Hydrogel) بر پایه سدیم آلژینات و مونومر (۲-دی متیل آمینو) اتیل متاکریلات در حضور نانولوله کربنی چند دیواره مغناطیسی سنتز شد. استفاده از اصلی ترین داروی

همچنین برای درمان انواع خاصی از سرطان خون استفاده می‌شود ولی کارایی بالینی آن با سمیت قلبی، سرکوب فعالیت مغز استخوان در تولید سلول‌های خونی و مقاومت دارویی سلولی محدود می‌شود [۱].



شکل ۱: ساختار مولکولی دوکسوروبیسین.

شناسایی سلول‌های سرطانی و جلوگیری از رشد آنها مقدم بر هر کار دیگر است. استفاده از فناوری نانو و نانوداروها این امر را میسر می‌سازد. نانوداروها می‌توانند در ابعاد کوچک در عمق سلول‌های سرطانی نفوذ کرده و رشد آنها را مختل و بعضی مواقع متوقف کند. از آنجا که درمان سرطان به کمک داروهای شیمیایی اثرات زیان باری دارد و این داروها به صورت اختصاصی عمل نکرده و افزون بر سلول‌های سرطانی، سایر بافت‌ها را نیز مورد حمله قرار داده و تخریب می‌کند، بنابراین، تاثیر سمی این داروها همچنان از معضلات درمان به شمار می‌آید [۲]. روش‌های درمان سرطان بر پایه نانوفناوری، درمان‌های هدفمند موضعی را فراهم می‌آورد که سبب افزایش تاثیرگذاری، کاهش عوارض جانبی و بهبود کیفیت زندگی بیمار می‌شود [۳]. رشد و تکثیر بیش از اندازه سلول‌های سرطانی این نیاز را در آنها ایجاد می‌کند که علاوه بر روش‌های طبیعی کسب انرژی، که توانایی پاسخ گویی به نیازهای متابولیک و کسب اکسیژن و انرژی آنها را ندارد، از روش‌های دیگری مانند گلیکولیز استفاده کنند و این خود باعث ایجاد یک محیط اسیدی خفیف در محیط تومور سرطانی می‌شود. دانشمندان با طراحی و ساخت

ذرات از تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) مدل EM 208S استفاده شد. برای مشخص کردن ترکیب عنصری نمونه از طیف پاشندگی اشعه ایکس (EDX) مدل MIRA III با دیتکتور SAMX ساخت کشور فرانسه استفاده شده است. برای تعیین pH جهت بررسی رفتار نمونه‌ها در pHهای مختلف از دستگاه pH متر مدل Company AZ استفاده شده است.

۲-۳- سنتز نانولوله کربنی چند دیواره مغناطیسی

در یک بالن مجهز به ورودی و خروجی گاز نیتروژن، مقدار ۳/۵ g از آهن (III) کلرید هگزا هیدرات و ۱/۲ g از آهن (II) کلرید تترا هیدرات در آب مقطر حل و دمای محلول روی 70°C تنظیم شد. سپس ۱/۰ g نانولوله کربنی چند دیواره را که در ۱۰ ml آب مقطر همگن شده بود، به محلول فوق اضافه شد. سپس ۸ ml محلول آمونیاک اضافه شده و یک ساعت در دمای 70°C و تحت اتمسفر نیتروژن رفلکس شد. سپس محلول را با کمک آهن ربا صاف کرده و با آب مقطر شسته و به مدت ۷۲ ساعت در آون در دمای 70°C درجه سلسیوس قرار گرفت تا خشک شد [۱۱].

۲-۴- سنتز هیدروژل نانوکامپوزیت نانولوله چند دیواره مغناطیسی

در این مرحله، از APS به عنوان آغازگر و از DMA به عنوان مونومر استفاده شده است. از MBA به عنوان شبکه‌ساز و از سدیم آلزینات به عنوان بیوپلیمر طبیعی پلی ساکاریدی برای سنتز نانوکامپوزیت MMWCNT/Hydrogel استفاده شد. مقدار ۱/۰ g از سدیم آلزینات درون بشر ۲۵۰ میلی لیتری ریخته و ۷۰ ml آب مقطر با دمای 70°C به آن اضافه شد. بشر درون حمام آب گرم، با دمای 70°C قرار گرفت و توسط همزن مکانیکی با سرعت ۶۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه مخلوط شد تا کاملاً حل شود. بعد از گذشت این مدت، ۰/۰۵ g از MMWCNT به بشر حاوی سدیم آلزینات اضافه شده و ۲۰ دقیقه توسط همزن مکانیکی مخلوط

ضد سرطان، دوکسوروبیسین هیدروکلراید، روی این نانوکامپوزیت تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است. بنابراین به منظور سنجش عملکرد این نانوکامپوزیت جدید در دارورسانی، رهایش این دارو در دو محیط متفاوت یکی شبیه به سلول‌های سرطانی ($\text{pH}=5/4$) و دیگری شبیه به سلول‌های سالم ($\text{pH}=7/4$) از بستر نانوکامپوزیت مزبور مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که رهایش دارو به pH محیط بستگی دارد و می‌توان از این تفاوت pH در بدن استفاده کرد و توسط این هیدروژل نانوکامپوزیتی سنتز شده، دارورسانی به سلول‌های سرطانی را بطور هدفمند انجام داد.

۲- فعالیت‌های تجربی

۲-۱- مواد

سدیم آلزینات (NaAlg)، (۲-دی متیل آمینو) اتیل متاآکریلات (DMA)، آمونیوم پرسولفات (APS) و متیلن بیس آکریل آمید (MBA) از شرکت مرک آلمان تهیه شده‌اند. آهن (III) کلرید هگزا هیدرات و آهن (II) کلرید تترا هیدرات از شرکت مرک، دوکسوروبیسین هیدروکلراید از شرکت داروسازی ثامن و نانولوله کربنی چند دیواره (MWCNT) از شرکت US Research Nanomaterials, Inc. مورد استفاده قرار گرفته است. برای تهیه و اندازه‌گیری مقدار جذب نانوکامپوزیت MMWCNT/Hydrogel از آب دو بار تقطیر استفاده شده است.

۲-۲- آنالیزهای دستگاهی

برای تهیه طیف‌های زیرقرمز نمونه‌ها، از دستگاه Jasco 4200 FT-IR در بستر قرص پتاسیم برمید و به منظور بررسی غلظت از دستگاه Shimadzu UV-visible 1650 PC استفاده شده است. آزمایش‌های تجزیه گرمایی (TGA) در جو نیتروژن، توسط دستگاه PyrisDiamand TG/DTA انجام شده است. برای مطالعه ریخت‌شناسی سطوح ابرجاذب‌ها از تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (FESEM) مدل TESCAN، MIRA III استفاده شده است. برای بدست آوردن اندازه

می‌شود. مقدار $0.3/0$ g از MBA و 4 ml از DMA، بعد این زمان اضافه می‌شوند و پنج دقیقه دیگر مخلوط به هم می‌خورد. در نهایت بعد از همگن شدن، $0.5/0$ g از APS را اضافه کرده و بعد از گذشت نیم ساعت، بشر را از حمام بیرون آورده تا دمای بشر به دمای محیط برسد. نانو کامپوزیت بهینه شده MMWCNT/Hydrogel با اتانول آب گیری شد و پس از گذشت ۲۴ ساعت، ژل را صاف نموده و در آون خلاء قرار گرفت تا بطور کامل خشک شود. سپس ژل خشک با آسیاب به پودر تبدیل و از الک مش شماره ۶۰ برای تعیین میزان تورم رد شد [۱۲]. به منظور بررسی رهائش دارو و بارگذاری آن در هیدروژل، قبل از اضافه کردن MBA و DMA در واکنش فوق، ترکیبی از $0.5/0$ g MMWCNT و 5 ml داروی دو کسورویسین ($0.1/0$ مولار) را که قبلاً با هم همگن شده‌اند، به بشر حاوی سدیم آلژینات اضافه می‌شود.

۲-۷- اثر دما در رهائش دارو

به منظور بررسی اثر دما و شبیه‌سازی رهائش دارو در محیط درون تنی، از بافر فسفات با $pH = 5.4$ در دو دمای $25^{\circ}C$ (دمای محیط) و $37^{\circ}C$ (دمای بدن) استفاده شد. برای این منظور مقدار $0.2/0$ g از هیدروژل را درون توری قرار داده و توری را درون 50 ml از بافر با $pH = 5.4$ در دمای مذکور قرار داده شدند. در مدت زمان‌های معین، مقدار 3 ml از هر نمونه محلول را برداشته و طیف UV گرفته شد و 3 ml محلول تازه جایگزین آن شد.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- مکانیسم سنتز هیدروژل نانو کامپوزیت

مکانیسم پیشنهادی برای سنتز هیدروژل در این پژوهش در شکل ۲ آورده شده است. در اینجا آمونیوم پرسولفات (APS) به عنوان آغازگر، تحت تأثیر حرارت تجزیه می‌گردد و آنیون رادیکال‌های سولفات را تولید می‌کند. آنیون رادیکال سولفات به گروه‌های هیدروژن کربن آنومری یا هیدروکسیل موجود در پلی ساکارید سدیم آلژینات حمله می‌کند و پیوند C-H یا O-H زنجیر پلی ساکارید به منظور تولید رادیکال شکسته می‌شود. سیستم اکسایش و کاهش پرسولفات- ساکارید، سبب ایجاد واکنش پلیمریزاسیون با آغازگر ماکرورادیکالی می‌گردد که طی آن مونومر ((۲-دی متیل آمینو) اتیل متاآکریلات) (DMA) به پلی ((۲-دی متیل آمینو) اتیل متاآکریلات) (PDMA) تبدیل می‌شود و همزمان به زنجیر پلی ساکارید پیوند می‌خورد.

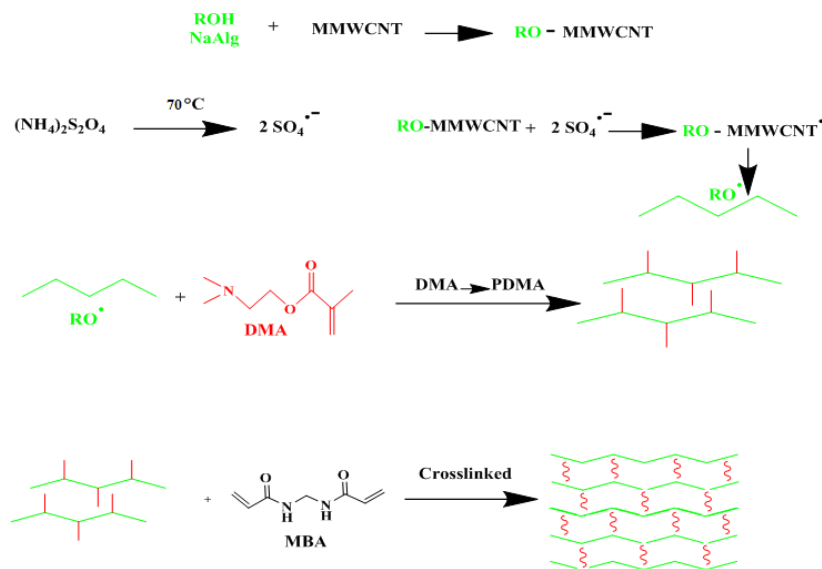
مقدار $0.3/0$ g از MBA و 4 ml از DMA، بعد این زمان اضافه می‌شوند و پنج دقیقه دیگر مخلوط به هم می‌خورد. در نهایت بعد از همگن شدن، $0.5/0$ g از APS را اضافه کرده و بعد از گذشت نیم ساعت، بشر را از حمام بیرون آورده تا دمای بشر به دمای محیط برسد. نانو کامپوزیت بهینه شده MMWCNT/Hydrogel با اتانول آب گیری شد و پس از گذشت ۲۴ ساعت، ژل را صاف نموده و در آون خلاء قرار گرفت تا بطور کامل خشک شود. سپس ژل خشک با آسیاب به پودر تبدیل و از الک مش شماره ۶۰ برای تعیین میزان تورم رد شد [۱۲]. به منظور بررسی رهائش دارو و بارگذاری آن در هیدروژل، قبل از اضافه کردن MBA و DMA در واکنش فوق، ترکیبی از $0.5/0$ g MMWCNT و 5 ml داروی دو کسورویسین ($0.1/0$ مولار) را که قبلاً با هم همگن شده‌اند، به بشر حاوی سدیم آلژینات اضافه می‌شود.

۲-۵- منحنی کالیبراسیون دارو

به منظور رسم نمودار کالیبراسیون دارو و بدست آوردن معادله خط آن، غلظت‌های مختلفی از استوک داروی دو کسورویسین ساخته شد. سپس جذب نوری آن‌ها توسط دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ماکزیمم دو کسورویسین (482 nm) با تکرارهای سه تایی (محدوده تابعیت رابطه جذب و غلظت از قانون بیر لامبرت) گرفته شد و نمودار کالیبراسیون رسم و معادله خط و ضریب رگرسیون آن محاسبه گردید [۱۳]. با استفاده از معادله خط کالیبراسیون و جای گذاری اعداد جذب در فواصل زمانی مختلف در معادله، غلظت داروی آزاد شده بدست می‌آید.

۲-۶- اثر pH در رهائش دارو

در این مطالعه داروی ضد سرطان دو کسورویسین با روش به دام انداختن و در حین سنتز هیدروژل، در آن به صورت خود به خود به دام می‌افتد و هیدروژل بارگذاری می‌شود. به منظور بررسی رهائش دارو، مقدار $0.2/0$ g از نانو کامپوزیت



شکل ۲: مکانیسم پیشنهادی برای سنتز نانوکامپوزیت MMWCNT/Hydrogel.

واکنش و کند شدن حرکت رادیکال‌های آزاد و مولکول‌های DMA مربوط دانست [۱۴].

برای بررسی اثر شبکه‌ساز، همان‌طور که در شکل ۳ (ب) مشاهده می‌شود، در مقادیر کم شبکه‌ساز (مقدار ۰/۰۲ g)، شبکه به معنای واقعی تشکیل نشده است و فقط محلولی با گرانروی بالاتر به دست می‌آوریم که کشسانی بسیار پائینی دارد. با افزایش بیش از حد غلظت شبکه‌ساز، مقدار شبکه‌بندی زنجیرهای بسیاری افزایش یافته و فضاهای خالی قابل دسترس برای مولکول‌های آب کاهش می‌یابد.

این پدیده باعث کاهش جذب آب هیدروژل نانوکامپوزیتی در غلظت‌های بالای MBA (بالاتر از مقدار ۰/۰۴ g) می‌شود [۱۵]. شکل ۳ (ج) نشان می‌دهد که افزایش مقدار آغازگر (تا مقدار ۰/۰۵ g)، تا حدی می‌تواند باعث افزایش مقدار جذب آب به میزان ۴۴۰ g/g بوسیله هیدروژل شود.

اما در بیش از آن، این رابطه معکوس می‌شود. می‌توان گفت که با افزایش غلظت آغازگر، تعداد رادیکال‌های تشکیل شده روی زنجیر پلی ساکارید افزایش می‌یابد و سبب ازدیاد تعداد زنجیرهای در حال رشد و کاهش طول زنجیر پیوند خورده می‌شود. همچنین تخریب پیکره پلی ساکارید در حضور مقادیر بالای رادیکال-آنیون سولفات حاصل از تجزیه

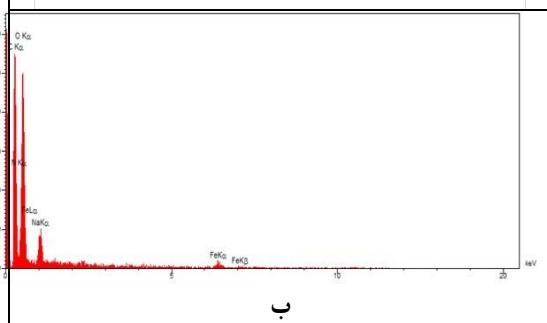
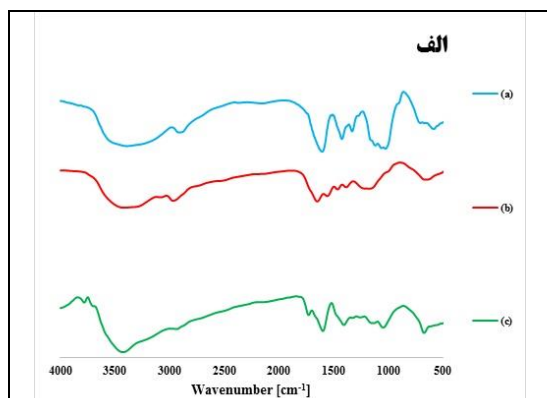
در حضور عامل شبکه‌ساز متیلن بیس آکریل آمید (MBA)، اتصالات عرضی در ساختار کوپلیمر سدیم آلزینات-پلی (۲-دی متیل آمینو) اتیل متاآکریلات) ایجاد شده و هیدروژل ابرجاذب نانوکامپوزیت MMWCNT/Hydrogel ساخته می‌شود.

۲-۳- بهینه‌سازی هیدروژل نانوکامپوزیت نانولوله چند دیواره مغناطیسی

برای دستیابی به محصولی با بهترین کیفیت در شرایط آزمایشگاهی، طی سه مرحله و در مرحله اول مقادیر مونومر (۲-دی متیل آمینو) اتیل متاآکریلات، مرحله دوم مقدار شبکه‌ساز متیلن بیس آکریل آمید و در مرحله سوم مقدار آغازگر یعنی آمونیوم پرسولفات تغییر یافت. شکل ۳ (الف) نشان می‌دهد که افزایش مونومر تا ۴ ml میلی لیتر به مخلوط واکنش، می‌تواند مقدار جذب آب را افزایش دهد. با افزایش مقدار مونومر، به دلیل افزایش گروه‌های عاملی آبدوست در سیستم هیدروژل، بطور مستقیم باعث افزایش مقدار جذب آب می‌شود.

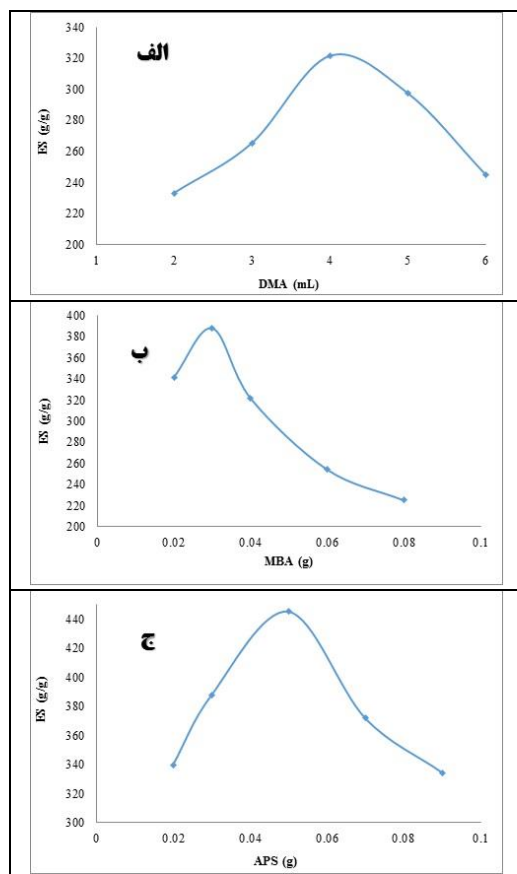
کاهش مقدار جذب بعد از این مقدار را نیز می‌توان به افزایش احتمال جوربپار مونومر، افزایش گرانروی محیط

در طیف مربوط به هیدروژل بدون نانولوله کربنی (شکل ۴b)، دو پیک جذبی در ناحیه 1547 cm^{-1} و 1642 cm^{-1} دیده می‌شود. این پیک‌ها مربوط به ارتعاشات کششی گروه‌های کربونیل زنجیر بیوپلیمری سدیم آلزینات و PDMA پیوند خورده می‌باشد که هر دو بطور همزمان در هیدروژل وجود دارند. در طیف مربوط به نانوکامپوزیت (شکل ۴c) MMWCNT/Hydrogel، پیک‌های شاخص مربوط به ارتعاشات کششی گروه کربونیل که در بالا ذکر شد، وجود دارند، با این تفاوت که پیک موجود در 641 cm^{-1} مشخصه نانوذرات اکسید آهن است و مربوط به ارتعاشات کششی Fe-O می‌باشد که در طیف مربوط به نانوکامپوزیت MMWCNT/Hydrogel ظاهر شده است و نشان از حضور نانوذرات اکسید آهن دارد. در ضمن در همه طیف‌ها، پیک پهن ناحیه $3300-3000\text{ cm}^{-1}$ مربوط به ارتعاشات کششی گروه هیدروکسیل می‌باشد.



شکل ۴: (الف) طیف FT-IR مربوط به (a) سدیم آلزینات، (b) هیدروژل بدون MMWCNT و (c) نانوکامپوزیت MMWCNT/Hydrogel و (ب) طیف تفکیک انرژی (EDAX) نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.

گرمایی آغازگر، نیز باعث کاهش جذب آب می‌شود [۱۶،۱۷]. در نتیجه، بیشترین مقدار جذب آب 440 g/g می‌باشد که مربوط به تهیه نمونه با 4 ml از DMA، 0.03 g از MBA و 0.05 g از ASP است که همه آزمایش‌ها و بررسی‌های بعدی روی این نمونه بهینه انجام شد.



شکل ۳: (الف) اثر مقدار، DMA، (ب) اثر مقدار APS و (ج) اثر مقدار MBA

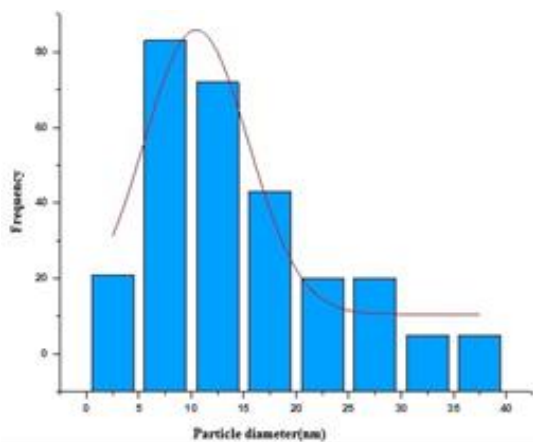
۳-۳- شناسایی هیدروژل حاوی نانوکامپوزیت

نانولوله کربنی چند دیواره مغناطیسی

به منظور تأیید ساختار شیمیایی هیدروژل نانوکامپوزیت، از طیف FT-IR استفاده شد (شکل ۴-الف). در طیف مربوط به سدیم آلزینات (شکل ۴a)، پیک جذبی در ناحیه 1618 cm^{-1} متناظر با ارتعاشات کششی گروه کربونیل است و پیک موجود در ناحیه 2903 cm^{-1} ارتعاش کششی مربوط به C-H آلکانی است.

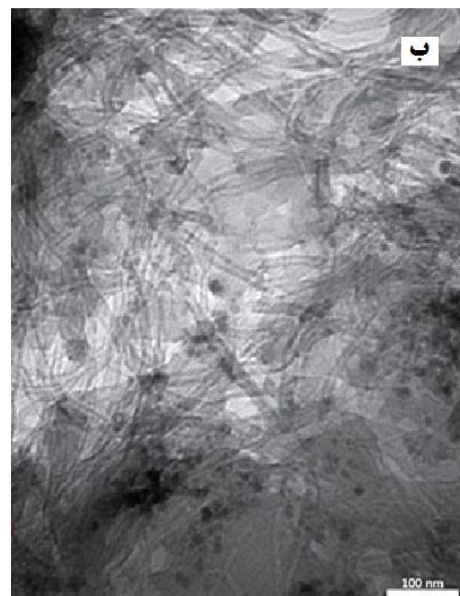
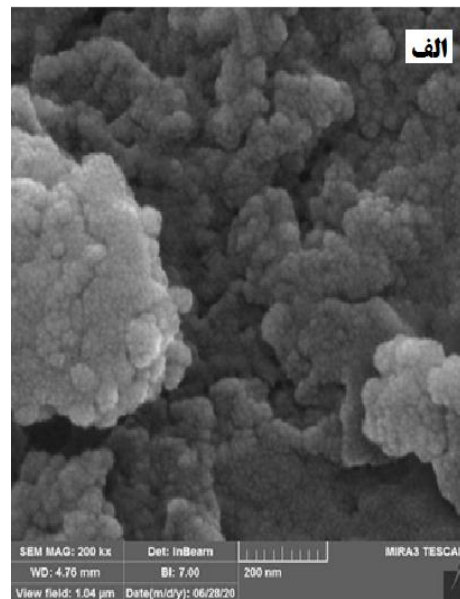
در شکل ۵ (الف) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی مربوط به نانوکامپوزیت MMWCNT/Hydrogel بزرگنمایی ۲۰۰ nm مشاهده می‌شود. در نانوکامپوزیت تهیه شده نانوذرات مگنتیت کروی به خوبی توزیع شده‌اند که همین امر سبب یکنواختی و مورفولوژی سطح بهتر نانوکامپوزیت شده است. همان‌طور که دیده می‌شود، هیدروژل نانوکامپوزیت سنتز شده در شرایط بهینه دارای سطوح لایه‌لایه و حفره‌های متعدد در ساختار خود می‌باشد و دارای یک ساختار نسبتاً متخلخل است. خلل و فرج هیدروژل در سطح آن، یکی از عوامل جذب در هیدروژل می‌باشد، به گونه‌ای که سرعت تورم هیدروژل را می‌توان به ساختار آن نسبت داد.

اندازه نانوذرات MMWCNT، توسط میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) مورد بررسی قرار گرفت. شکل ۵ (ب)، سطح نمونه نانوکامپوزیت MMWCNT/Hydrogel سنتز شده در شرایط بهینه را نشان می‌دهد. این تصویر به خوبی پراکندگی نانولوله کربنی در بستر هیدروژل و همچنین حضور نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن در اطراف نانولوله کربنی را نشان می‌دهد. با اندازه‌گیری نانوذرات در تصویر TEM با استفاده از نرم‌افزارهای مربوطه، میانگین اندازه نانوذرات در شبکه پلیمری ۹ nm الی ۱۱ nm و قطر اندازه متوسط نانولوله کربنی ۱۳/۱ nm است. شکل ۶ نمودار هیستوگرام نانوذرات مغناطیسی آهن را نشان می‌دهد.



شکل ۶: توزیع اندازه نانوذرات مگنتیت در هیدروژل نانوکامپوزیت.

برای اطمینان از حضور عناصر استفاده شده در ترکیب هیدروژل، از طیف تفکیک انرژی (EDAX) استفاده شد. در شکل ۳ (ب)، وجود کربن و اکسیژن در ساختار هیدروژل به خوبی ثابت می‌شود. همچنین وجود آهن در طیف به دلیل مغناطیسی کردن نانولوله کربنی در نانوکامپوزیت MMWCNT/Hydrogel بطور واضح نشان داده شده است.



شکل ۵: (الف) تصویر FESEM و (ب) تصویر TEM هیدروژل نانوکامپوزیت MMWCNT/Hydrogel.

هیدروژل نانوکامپوزیت حاوی نانولوله کربنی مغناطیسی در دماهای بالاتر پایداری حرارتی بیشتری از هیدروژل بدون نانولوله کربنی مغناطیسی دارد که می‌توان آن را به حضور ترکیب آهن و نانولوله در ساختار هیدروژل نسبت داد که باعث افزایش پایداری می‌شود.

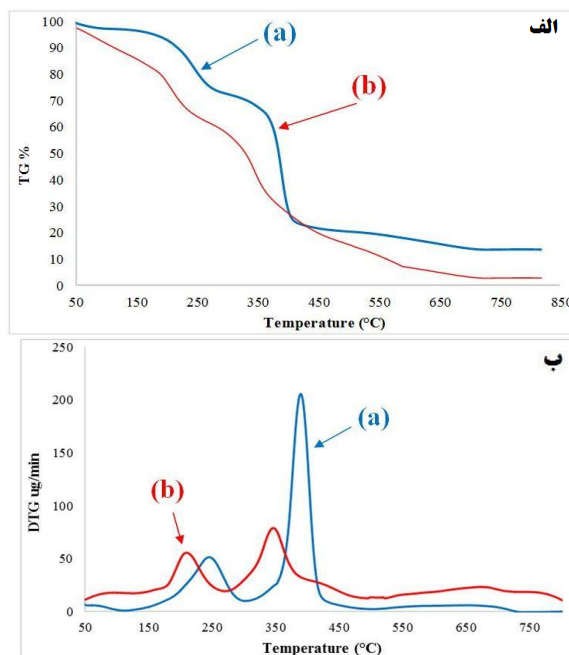
در برخی فرآیندهای تجزیه حرارتی در محدوده دمایی مورد آزمایش، بیش از یک حادثه گرمایی رخ می‌دهد که ممکن است سبب همپوشانی منحنی‌ها گردد. در این مورد منحنی‌های DTG تفکیک بیشتری را نسبت به منحنی‌های TG نشان می‌دهد. علاوه بر آن منحنی DTG، امکان تعیین دمایی را که حداکثر سرعت تغییر وزن در آن رخ می‌دهد، فراهم می‌نماید. در شکل ۷ (ب) نمودار DTG این دو ترکیب، تفاوت در تجزیه حرارتی مشاهده می‌شود، که طی آن نانوکامپوزیت MMWCNT/Hydrogel (منحنی a) در دماهای 247°C و 390°C بیشترین میزان تجزیه پذیری را نشان می‌دهد، در حالی که این رفتار در هیدروژل بدون MMWCNT (منحنی b) در دماهای 212°C و 348°C مشاهده می‌شود.

این نتایج بطور واضح نشان می‌دهند که نانولوله کربنی مغناطیسی شده، پایداری هیدروژل را در برابر حرارت افزایش داده است و نانوکامپوزیت MMWCNT/Hydrogel در دماهای بالاتری تخریب می‌شود.

۳-۴- رهایش دارو از هیدروژل نانوکامپوزیت

داروی دوکسوروبیسین با غلظت‌های مختلف در آب تهیه شد. سپس طیف جذبی UV این محلول‌ها اندازه‌گیری و نمودار تغییرات جذب بر حسب غلظت ترسیم شده است. شکل ۷ (الف) نمودار یک خط مستقیم را نشان می‌دهد که از قانون بیر-لامبرت پیروی می‌کند. با استفاده از معادله خط نمودار کالیبراسیون، در طول موج 482 nm ، میزان داروی آزاد شده در قسمت‌های بعدی محاسبه می‌شود.

در بررسی آنالیز گرمایی TGA و DTG، همانطور که در شکل ۷ (الف) دیده می‌شود، نانوکامپوزیت MMWCNT/Hydrogel (منحنی a) در دماهای بالا پایداری حرارتی بیشتری از هیدروژل بدون MMWCNT (منحنی b) دارد که می‌توان آن را به حضور نانولوله کربنی مغناطیسی در هیدروژل نسبت داد.

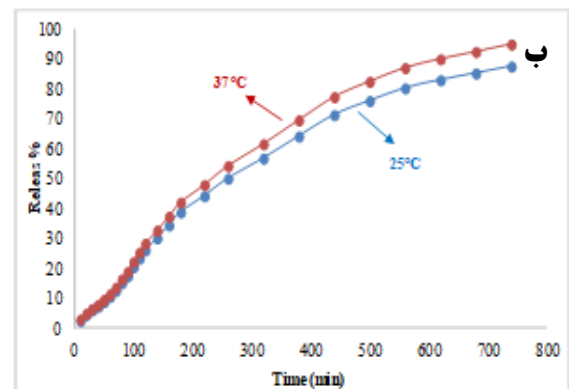
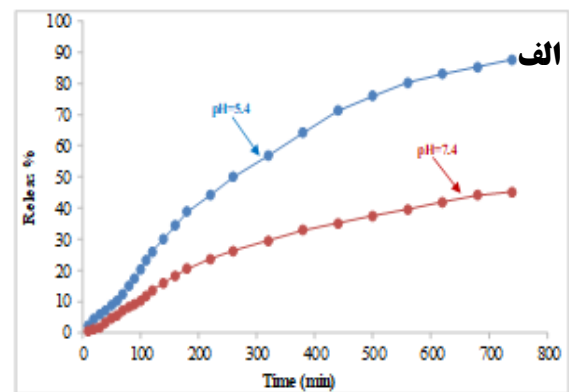


شکل ۷: الف) منحنی TG و ب) منحنی DTG مربوط به (a) هیدروژل نانوکامپوزیت MMWCNT و (b) هیدروژل بدون MMWCNT.

بر طبق شکل، نمونه‌های بررسی شده هیدروژل در محدوده دمایی 50°C تا 800°C تخریب‌های متعددی را نشان می‌دهند. کاهش وزن در ناحیه 150°C – 250°C مربوط به از دست دادن آب کوئوردینه شده هیدروژل است. کاهش وزن در ناحیه 300°C – 400°C درجه سانتی‌گراد را می‌توان به تخریب ساختار هیدروژل و آزاد شدن CO_2 و H_2O حاصل از تجزیه سدیم آلزینات نسبت داد. شیب تند موجود در ناحیه 600°C – 700°C مربوط به تخریب ساختار هیدروژل نانوکامپوزیت است.

۳-۵- بررسی رهایش داروی دوکسوروبیسین به عنوان تابعی از pH

برای بررسی کارایی هیدروژل تهیه شده در رهایش دارو، رهایش داروی دوکسوروبیسین در محیط بافری شبیه سازی شده با سلولول سالم $pH = 7/4$ و سلولول سرطانی $pH = 5/4$ مورد بررسی قرار گرفت. همان طور که در شکل ۸ (الف) مشخص است، رهایش در $pH = 5/4$ سریع تر اتفاق می افتد. در واقع رهایش از مکانیسم نفوذ پیروی می کند. در این حالت آب به داخل هیدروژل نانو کامپوزیت نفوذ می کند و باعث تورم آن می شود. سپس داروی موجود در بخش متورم شده، در آب حل می شود و به فاز سیال نفوذ کرده و به طرف محیط خارج نفوذ می کند و به این ترتیب رهایش اتفاق می افتد.



شکل ۸: الف) رهایش داروی در بافر با pHهای متفاوت و ب) رهایش داروی در بافر ۷/۴ در دماهای ۲۵ °C و ۳۷ °C.

۳-۶- بررسی اثر دما بر رهایش داروی دوکسوروبیسین

رهایش داروی دوکسوروبیسین در دو دمای ۲۵ °C (دمای محیط) و دمای ۳۷ °C (دمای بدن) در pH برابر با ۵/۴ مورد بررسی قرار گرفت. همان طور که در شکل ۸ (ب) ملاحظه می شود رهایش داروی دوکسوروبیسین در دمای ۳۷ °C نسبت به ۲۵ °C بیشتر است که کاملاً با رفتار ترمومی نانو کامپوزیت MMWCNT/Hydrogel قابل توجیه است.

۳-۷- مکانیسم رهایش

به منظور نشان دادن مکانیسم رهایش دوکسوروبیسین از هیدروژل نانو کامپوزیت MMWCNT/Hydrogel، نتایج رهایش با استفاده از معادله (۲) مورد بررسی قرار گرفت [۱۲].

$$\log(M_t/M_\infty) = \log k + n \log t \quad (2)$$

M_t و M_∞ جرم نفوذ (بر حسب گرم) در زمان t هستند، K (ثابت سرعت) و n مشخصه توان نفوذ مکانیسم رهایش است. به ترتیب n و K را می توان از شیب و عرض از مبدا نمودار $\log(M_t/M_\infty)$ بر حسب $\log t$ محاسبه نمود.

اگر مقادیر n برابر ۰/۴۵ یا کمتر باشد صرفاً به مکانیسم نفوذ فیکیان مربوط می شود.

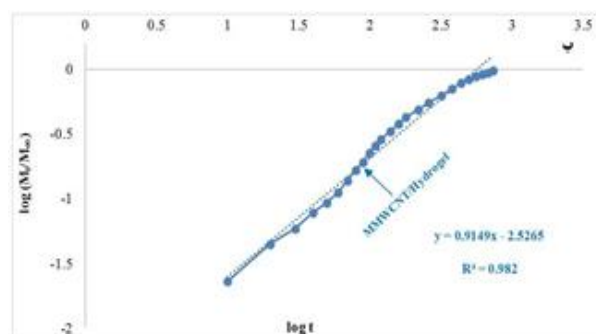
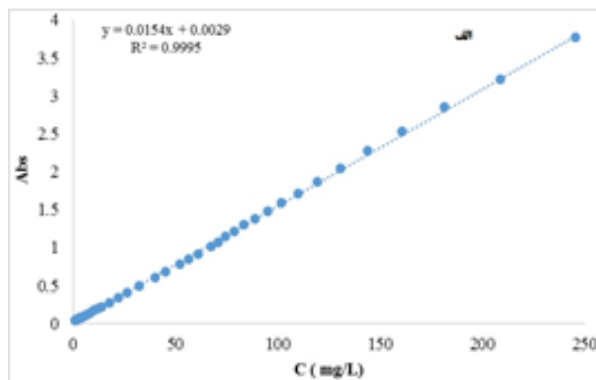
مقادیر n بزرگتر از ۰/۸۹ یک مکانیسم کنترل شده آرام را نشان می دهد.

مقادیر n بین ۰/۴۵ تا ۰/۸۹ یک مکانیسم انتشار غیر عادی را نشان می دهد. با توجه به معادله (۲)، نمودار $\log(M_t/M_\infty)$ بر حسب $\log t$ در شکل ۹ (ب) برای نانو کامپوزیت MMWCNT/Hydrogel و هیدروژل بدون نانو MMWCNT رسم شده است. توان نفوذ برای نانو کامپوزیت MMWCNT/Hydrogel، ۰/۹۱۴ است. بنابراین مکانیسم رهایش دارو از هیدروژل کنترل شده آرام می باشد.

بیشترین مقدار جذب آب در هیدروژل تهیه شده 440 g/g است که از نسبت 4 ml از DMA، 0.3 g از MBA و 0.5 g از ASP حاصل شد.

رفتار هیدروژل نانو کامپوزیت، در برابر تغییرات pH و دما در محلول‌های بافری مختلف، نشان داد که هیدروژل سنتز شده یک هیدروژل پاسخگو و هوشمند است. جهت بررسی میزان ره‌ایش دارو از دستگاه UV-Visible استفاده گردید و مشخص شد که آزادسازی داروی دو کسورویسین از بستر نانو کامپوزیت MMWCNT/Hydrogel به pH محیط وابسته است و در محیط شبیه به سلول‌های سرطانی ($\text{pH}=5.4$) بیشترین ره‌ایش دارو (حدود ۹۰ درصد) دیده می‌شود. رفتار نانو کامپوزیت سنتز شده، در آزادسازی داروی دو کسورویسین در مقایسه با سامانه‌های دارورسانی مشابه آکریلامید (حدود ۵۰ درصد ره‌ایش دارو در $\text{pH}=5.4$) نشان از حساسیت و کارایی بالا این ترکیب نانویی به محیط هدف و اثرگذاری خود دارد. محاسبه مکانیسم ره‌ایش، نیز نشان داد که ره‌ایش داروی دو کسورویسین از بستر نانو کامپوزیت MMWCNT/Hydrogel از مکانیسم کنترل شده آرام تبعیت می‌کند.

بررسی مورفولوژی سطح هیدروژل نانو کامپوزیتی نشان داد که هیدروژل دارای خلل و فرج زیادی می‌باشد که این خلل و فرج به همراه گروه‌های عاملی آبدوست در ساختار هیدروژل نانو کامپوزیت دلیل میزان بالای جذب آب هیدروژل است. از نتایج حاصل از این داده‌ها مشخص شد که نانوذرات Fe_3O_4 با موفقیت ساخته شده‌اند و روی نانولوله کربنی چند دیواره نشانده شده است. با توجه به نتایج آنالیز حرارتی هیدروژل نانو کامپوزیت حاوی نانولوله کربنی مغناطیسی در دماهای بالاتر پایداری حرارتی بیشتری از هیدروژل بدون نانولوله کربنی مغناطیسی دارد که می‌توان آن را به حضور ترکیب نانوذرات آهن و نانولوله کربنی در ساختار هیدروژل نسبت داد که باعث افزایش پایداری می‌شود. اندازه نانوذرات توسط TEM در محدوده 9 nm تا



شکل ۹: الف) نمودار کالیبراسیون داروی دو کسورویسین هیدروکلرید و ب) مکانیسم ره‌ایش دارو از هیدروژل نانو کامپوزیت.

با توجه به معادله (۲)، نمودار $\log(M_t/M_\infty)$ برحسب $\log t$ در شکل ۹ ب) برای نانو کامپوزیت MMWCNT/Hydrogel و هیدروژل بدون نانو MMWCNT رسم شده است. توان نفوذ برای نانو کامپوزیت MMWCNT/Hydrogel، 0.914 است. بنابراین مکانیسم ره‌ایش دارو از هیدروژل کنترل شده آرام می‌باشد.

۴- نتیجه گیری

در این تحقیق، ابتدا نانولوله کربنی مغناطیسی از اضافه کردن $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ و $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ به نانولوله کربنی چند دیواره، به روش هم‌رسوبی تهیه شد و در مرحله بعد با پیوندزنی رادیکالی مونومرهای (۲-دی متیل آمینو) اتیل متاآکریلات بر روی سدیم آلزینات در حضور شبکه‌ساز متیلن بیس آکریل آمید، آغازگر آمونیوم پرسولفات و همچنین نانولوله‌های کربنی چند دیواره مغناطیسی، هیدروژل نانو کامپوزیتی سنتز شد. در نتیجه بهینه کردن شرایط سنتز

- [6] S. Toumi, M.M. Yahoum, S. Lefnaoui, A. Hadjsadok, *Carbohydrate Polymers*, **251**, 2021, 116997.
- [7] M. Kurdtabar, G.R. Bardajee, *Polymer Bulletin*, **77**, 2020, 3001.
- [8] G.R. Bardajee, Z. Hooshyar, *Journal of Polymer Research*, **24**, 2017, 1.
- [9] S.S. Fiyadh, M.A. AlSaadi, W.Z. Jaafar, M.K. AlOmar, S.S. Fayaed, N.S. Mohd, L.S. Hin, A. El-Shafie, *Journal of Cleaner Production*, **230**, 2019, 783.
- [10] S. Motaali, M. Pashaeiasl, A. Akbarzadeh, S. Davaran, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **45**, 017, 560.
- [11] M.R. Farani, P. Khadiv-Parsi, G.H. Riazi, M.S. Ardestani, H.S. Rad, *Applied Nanoscience*, **10**, 2020, 1205.
- [12] G.R. Bardajee, F. Mizani, S.S. Hosseini, *Journal of Polymer Research*, **24**, 2017, 2.
- [13] M. Majdizadeh, S. Rezaei Zarchi, A.A. Movahedpour, H. Shahi Malmir, E. Sasani, B.F. Haghirsadat, *J Shaeed Sdoughi Univ Med Sci Yazd*, **25**, 2018, 853.
- [14] S. Ghavami, G.R. Bardajee, A. Mirshokraie, K. Didehban, *Polymer Science, Series B*, **61**, 2019, 376.
- [15] M. Chen, Y. Shen, L. Xu, G. Xiang and Z. Ni, *RSC Advances*, **10**, 2020, 41022.
- [16] C. Xu, S. Guan, J. Xu, W. Gong, T. Liu, X. Ma, C. Sun, *Carbohydrate Polymers*, **252**, 2021, 117210.
- [17] H. Yu, H.J. Hong, S.M. Kim, H.C. Ko, H.S. Jeong, *Carbohydrate Polymers*, **240**, 2020, 116348.

۱۱ nm تخمین زده شد. به دلیل زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری این هیدروژل نانوکامپوزیتی، انتظار می‌رود که بتوان از آن به عنوان نانوحامل جدید برای تحویل داروهای ضد سرطان در صنایع دارویی و پزشکی استفاده کرد.

مراجع

- [1] S. Adzila, N.A. Mustaffa, N. Kanasan, *Journal of the Australian Ceramic Society*, **56**, 2020, 109.
- [2] K. Hedayati, M. Goodarzi, D. Ghanbari, *Journal of Nanostructures*, **7**, 2017, 32.
- [3] A.A.P. Khan, A. Khan, S. Haque, A.M. Asiri, *Materials Research Express*, **6**, 2019, 1.
- [4] J. Shahabi, A. Akbarzadeh, A. Heydari Nasab, M. Ardjmand, *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, **38**, 2019, 45.
- [5] Y. Li, X. Hou, Y. Pan, L. Wang, H. Xiao, *European Polymer Journal*, **123**, 2020, 109447.