

## فرآیندهای نوین در مهندسی مواد

ma.iaumajlesi.ac.ir

نانوکامپوزیت مگنتیت/سیلیکا/ نقاط کوانتومی کربنی، به منظور استفاده در دارورسانی هدفمند ملاتونین

### مقاله پژوهشی

آیدا فایقی نیا<sup>۱\*</sup>، حسین نورانیان<sup>۲</sup>، حسین اسلامی<sup>۳</sup>

۱- دانشیار، پژوهشکده سرامیک، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران.

۲- دانشیار، پژوهشکده سرامیک، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران.

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی مواد سرامیک، پژوهشکده سرامیک، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران.  
aida.faeghinia@gmail.com\*

#### چکیده

#### اطلاعات مقاله

در دارورسانی هدفمند، دارو در نقطه و شرایط خاص و مورد نظر رهاسازی می‌شود، در این پژوهش از هسته‌های مگنتیت خاصیت مغناطیس پذیری اشباع بالا ( $59 \text{emu.g}^{-1}$ ) برای هدفمند کردن سامانه دارویی استفاده شد. ابتدا نانو ذرات مگنتیت به روش هم رسوبی از نمک‌های کلریدی دو و سه ظرفیتی آهن ( $\text{FeCl}_2$  و  $\text{FeCl}_3$ ) سنتز شدند، سپس سیلیکاهاى مزومتخلخل (با قطر تخلخل  $13 \text{nm}$ ) به روش استور از منبع سیلیکایی تترا اتیل اورتو سیلیکات (TEOS) روی هسته‌های مگنتیتی به شکل کره تشکیل شد، پس از آن نقاط کوانتومی کربنی که به روش هیدرومال از اسید سیتريك سنتز شده بودند و اثر ناپذیری سطح آنها به وسیله دی اتیل آمین صورت پذیرفته بود، در حفره‌های سیلیکا با روش جذب فیزیکی جای گذاری شد، داروی مؤثره ملاتونین ( $6/46$  میلی گرم ملاتونین در  $100$  میلی گرم از سامانه دارویی) نیز به روش جذب فیزیکی روی این سامانه بارگذاری شد و نحوه رهایش این دارو با روش رهایش از کیسه دیالیز در محیط شبیه‌سازی شده خون و بافت سرطانی به دقت مورد بررسی قرار گرفت و بهره کوانتومی سامانه نیز حدود  $40\%$  مشخص شد. نتایج نشان داد بارگذاری داروی ملاتونین و نقاط کوانتومی کربن به خوبی روی نانو ذرات سیلیکا با هسته‌های مگنتیتی انجام شد و این سامانه در شرایط دمایی نیز به میزان  $30\%$  دارو را آزاد می‌کند.

دریافت: ۱۳۹۹/۰۶/۰۱

پذیرش: ۱۳۹۹/۰۲/۰۸

#### کلید واژگان:

سیلیکا

مگنتیت

کربن

ملاتونین

دارورسانی

## Magnetite -Silica-Quantum Dot Carbon Nano Composite to Use in Melatonin Drug Delivery

Aida Faeghinia<sup>۱\*</sup>, Hossein Nouranian<sup>۲</sup>, Mojtaba Eslami<sup>۳</sup>

۱- Assoc. Prof., (Merc) Materials and Energy Research Center, Ceramic Division, Karaj, Iran.

۲- Assoc. Prof., (Merc) Materials and Energy Research Center, Ceramic Division, Karaj, Iran.

۳- MS.Student, Materials and Energy Research Center, Ceramic Division, Karaj, Iran.

\* aida.faeghinia@gmail.com

#### Article Information

Original Research Paper

Dor:

#### Keywords:

Silica

Magnetite

Carbon

Melatonin

Drug Delivery

#### Abstract

In targeted drug delivery, the drug is released at specific points and conditions, and in this study, magnetite nuclei were used to target the drug system. First, magnetite nanoparticles were synthesized by co-precipitation of two- and three coordinated iron chloride salts ( $\text{FeCl}_2$  and

$\text{FeCl}_3$ ). Carbon dioxide quantum dots, which had been hydrolyzed by citric acid and whose surface was ineffective by diethylamine, were then placed in silica cavities by physical absorption. The effective drug melatonin was also loaded on the system by physical absorption, and the method of releasing this drug by dialysis bag was carefully examined in the simulated environment of blood and cancer tissue, and the quantum yield of the system was determined. The accuracy of the operations performed by electron microscopy, nitrogen uptake and absorption, factor characterization, X-ray diffraction, magnetometry and infrared spectroscopy were investigated. The results showed that the loading of melatonin and carbon quantum dots was well performed on silica nanoparticles with magnetite nuclei, and the system also releases the drug well at room temperature.

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

Please cite this article using:

Aida Faeghinia, Hossein Nouranian, Mojtaba Eslami, Magnetite -Silica-Quantum Dot Carbon Nano Composite to Use in Melatonin Drug Delivery, New Process in Material Engineering, ۲۰۲۳, ۱۷(۳), ۵۱-۶۲.

## ۱- مقدمه

این پژوهش به ساخت سیستم دارورسانی هدفمند و قابل ردیابی اختصاص دارد و از هورمون ملاتونین<sup>۱</sup> به عنوان داروی بارگذاری شده استفاده می کند چراکه هورمون ملاتونین دامنه کاربردی وسیعی در بدن انسان دارد و تأثیرات مثبت و قابل توجهش در درمان سرطان و تعداد بی شماری از بیماری های دیگر اخیراً نظرات زیادی را به خود جلب کرده است. نقش نانو ذرات مگنتیت به عنوان حامل های دارورسانی به خاطر داشتن ویژگی های منحصر به فرد علاوه بر ویژگی های معمول در سایر نانو مواد پررنگ تر است، این نانو ذرات که بخش بزرگی از نانو مواد را به خود اختصاص می دهند، پتانسیل انقلاب در بخش تشخیص و درمان های بالینی را به سبب خواص منحصر به فرد از جمله تکانه تشدید شده مغناطیسی و سوپر پارامغناطیسی و نیز قدرت برهم کنش های زیستی در سطوح سلولی مولکولی، جداسازی ساده با میدان مغناطیسی، در دسترس بودن و ارزانی را دارا می باشند [۱]. این خواص موجب کاربرد آسان این نانو ذرات با کمک یک میدان مغناطیسی خارجی و جذب بیشتر توسط بافت هدف و در نتیجه درمان مؤثرتر در دوزهای درمانی مطلوب می شود. طراحی سیستم های دارورسانی مغناطیسی نیاز به در نظر گرفتن بسیاری از عوامل دارد، به عنوان مثال، خواص مغناطیسی و اندازه ذرات، قدرت میدان مغناطیسی، ظرفیت داروی در حال بارگذاری، امکان دسترسی به بافت هدف و یا میزان حضور مؤثر در جریان خون [۲]. نانو ذرات مگنتیت با توجه به ویژگی های مطلوبشان، تنها نوعی از نانو ذرات مغناطیسی است که توسط وزارت بهداشت و تغذیه برای استفاده درمانی تأیید شده است [۳]. نانو ذرات مگنتیت از طریق سنتز تک مرحله ای به روش هم رسوبی قلیایی از نمک های آهن دو و سه ظرفیتی به دست می آیند. ثبات شیمیایی در شرایط فیزیولوژیکی و امکان اعمال تغییر شیمیایی با اعمال پوشش های مختلف بر هسته اکسید آهن از جمله خواص ارزشمند این ذرات است [۲].

در شرایط معمولی سطح نانو ذرات به راحتی اکسید می شود که خواص آنها را به شدت تحت تأثیر قرار می دهد. برای

جلوگیری از اکسایش ناخواسته و تجمع از روش های مختلف محافظت و پوشش دهی استفاده می شود. با اعمال پوشش، مقدار نیروهای دافعه زیاد شده و از تجمع و انباشتگی جلوگیری می شود. پوشش های کربنی، سیلیکا، فلزی، اکسید فلزات، پلیمرهای آلی و مواد فعال در سطح از جمله آنها هستند [۴]. عموماً نقاط کوانتومی کربن حاوی گروه های اسید کربوکسیلیک بسیاری بر روی سطح خود هستند و به همین دلیل، حلالیت عالی در آب داشته و برای عامل دار شدن توسط انواعی از گونه های آلی، پلیمری، معدنی و یا زیستی مناسب می باشند [۴]. بر این اساس، امکان طراحی سیستم های پیچیده کاتالیزوری، بر پایه نقاط کوانتومی کربن، به منظور استفاده مؤثر، مفید و مقرون به صرفه از تمام طیف نور خورشیدی فراهم گردیده است. این امر در ابعاد بزرگ تر اندازه ذرات امکان پذیر نبوده و خاصیت فلوئورسانسی نیز مشاهده نمی شود. همچنین از آنجاکه اندازه ذرات کربن نانو دات ها کمتر از ۱۰ nm می باشد، خاصیت کاتالیزوری به دلیل دارا بودن سطح ویژه بیشتر، افزایش می یابد [۵].

در سال ۲۰۱۲ چن و همکاران<sup>۲</sup> با استفاده از کربن نانو تیوب ها و ذرات مگنتیت سیستم دارورسانی برای داروی دوکسوروبیسین<sup>۳</sup> طراحی و ساختند و نشان دادند در این سیستم مقادیر قابل توجهی از این دارو، می تواند درون خود بارگذاری کند و همچنین برای کاربردهای تشخیصی مناسب و کارآمد باشد و به صورت هدفمند دارو را به نقطه مورد نظر در بدن برساند [۵]. در روش های سنتز پایین به بالا مانند روش های اکسیداسیون احتراقی، هیدروترمال، میکروویو فراصوت و از طریق واکنش های شیمیایی منابع کربنی غیر گرافیتی به نانو ذرات گرافیتی تبدیل شوند. این نقاط کوانتومی کربن حاصله لومینسانس بوده و می تواند از منابع زیست سازگار تهیه شود. در این پژوهش نیز، از روش پایین به بالا، برای سنتز نقاط کوانتومی کربن استفاده شد [۶]. ملاتونین دامنه تأثیرگذاری بسیار وسیعی دارد و از هورمون های کلیدی بدن پستانداران است. تقریباً همه سلول های بدن گیرنده ملاتونین را دارند و ملاتونین در هر بخش و ارگان وظیفه ای ویژه بر عهده دارد [۷].

گیرنده‌های موجود در سلول‌های توموری، سبب کاهش رشد سلول‌های توموری می‌شود [۱۰].

در پژوهشی مشاهده گردید با افزودن ملاتونین به تاموکسیفن<sup>۷</sup>، گسترش بیماری آهسته‌تر شد. در بررسی دیگری نیز مصرف دوزهای بالایی از ملاتونین (۷۰۰ میلی‌گرم در روز) کاهش گذرا در اندازه برخی توده‌های توموری داشته است. هم‌چنین، گفته می‌شود افزودن ملاتونین به شیمی‌درمانی و رادیوتراپی، سبب کاهش آسیب سلول‌های خونی شده و درمان را قابل‌تحمل‌تر می‌کند. پژوهش نشان داده، میزان ملاتونین سرم و ادرار در زنان مبتلا به سرطان سینه، پایین است و تجویز ملاتونین، سبب مهار رشد تومورهای پستانی می‌گردد [۱۰].

همچنین در پژوهشی دیگر، پاول زراژوسکی و مارک سنا در دانشگاه واشنگتن نشان دادند که نقاط کوانتومی کربن چگونه در دارورسانی نوین و بارگذاری دارو و تصویربرداری پزشکی کارکرد مؤثر دارند و می‌توانند افق‌های تازه‌ای در کاربردهای دارورسانی و کاربردهای تشخیصی مقابل ما قرار دهند [۱۰]. ملاتونین از راه مهار میتوز و تنظیم فعالیت گیرنده‌های موجود در سلول‌های توموری، سبب کاهش رشد سلول‌های توموری می‌شود [۱۱-۱۲].

هدف این پژوهش توسعه یکی از حامل‌های دارویی مهم و پرکاربرد در شیمی‌درمانی و دارورسانی هدفمند و افزودن قابلیت ردیابی بهتر برای مشاهده نفوذ و اثرگذاری دارو بر بافت موردنظر بوده است. کار حاضر استفاده از کربن کوانتوم دات به همراه سیلیکای متخلخل و مگنتیت (سه عمل) با هم در بررسی رهایش داروی ملاتونین به‌عنوان داروی ضد سرطان می‌باشد. قبلاً این دارو روی این سامانه بارگذاری نشده است در تحقیقات قبلی تنها از ذرات مگنتیت برای رهایش این دارو استفاده شده است ولی کربن دات در کار حاضر می‌تواند با توجه به خاصیت فلورسنت خود، ره‌گیری دارو را میسر سازد. همچنین این سامانه با داروی ملاتونین که محققان باور دارند نقش مفیدی در مبارزه با سرطان می‌تواند داشته باشد، بارگذاری و نحوه رهایش این دارو بررسی شد.

## ۲- مواد و روش تحقیق

در پژوهشی که توسط یوان لی و همکاران در سال ۲۰۱۶ صورت گرفت، بارگذاری داروی ملاتونین بر روی دارو رسان سیلیکا بررسی و آزمایش شد و نشان داده شد که سیلیکا می‌تواند دارو رسان مناسبی در سیستم‌های نوین دارورسانی برای داروی ملاتونین باشد. در این پژوهش بالاترین حد بارگذاری ملاتونین در غلظت ۴۰ میلی‌گرم بر سی‌سی ملاتونین و غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر سی‌سی سیلیکای مزوپور صورت می‌گیرد و مقدار بارگیری می‌تواند تا ۱۳ میلی‌گرم از داروی ملاتونین در یک سی‌سی از محلول با مشخصات غلظتی ذکر شده باشد [۷].

فعال شدن گیرنده‌های ملاتونین، با افزایش آزاد شدن برخی سیتوکین‌های مهارکننده سیستم ایمنی در اثر استرس، سبب پیشگیری از بیماری‌های مهلک می‌شوند. تیموس یکی از بافت‌های هدف ملاتونین است که از بین رفتن و کاهش سلول‌های آن با افزایش سن، از دلایل کاهش توانایی سیستم ایمنی در سالمندی است. بسیاری از پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند تغییر فصول سال روی عملکرد سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارد که در این راستا نیز ملاتونین نقش مهمی دارد [۸]. ملاتونین قوی‌تر از ویتامین E، مانیتول<sup>۴</sup>، گلوکوتایون<sup>۵</sup> و دو برابر کارآمدتر از استرولوکس<sup>۶</sup> برای پاکسازی رادیکال‌های آزاد ناشی از اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع است. تولید و آزاد شدن بیشتر هورمون‌ها، یک الگوی زمانی یا دوره ۲۴ ساعته را نشان می‌دهد و عوامل مربوط به شیوه زندگی مانند کارهای شیفتی در شب و اختلالات خواب یا استفاده از تلویزیون و یا کامپیوتر یا موبایل تا نیمه‌های شب، یا تماس با عوامل خاص مانند نور در شب که ریتم شبانه‌روزی را مختل می‌کند سبب تغییر عملکرد غدد درون‌ریز شده و تنظیم هورمون‌های تولیدمثل را نیز تغییر می‌دهد که این امر به‌طور معمول عامل بیماری‌های وابسته به هورمون، مانند سرطان سینه یا سرطان پروستات است [۹]. برداشتن غده پینه-آل، رشد تومور را افزایش داده و مصرف ملاتونین، این اثر را معکوس کرده و تومور زایی ناشی از مواد سرطان‌زا را مهار می‌کند. ملاتونین از راه مهار میتوز و تنظیم فعالیت

## ۲-۱- سنتز نانو ذرات مغناطیسی $Fe_3O_4$

در روش هم رسوبی برای سنتز نانو ذرات مگنتیت از نمک‌های کلرید آهن دو سه ظرفیتی به عنوان منبع آهن و همچنین از آب یونزدایی شده به عنوان حلال استفاده شد. برای به دست آمدن محلول شفاف و یکنواخت نارنجی رنگ دمای حمام التراسونیک تا ۷۵ درجه بالا رفت [۱۱]. محلول ۰/۰۱ مولار سدیم هیدروکسید به صورت قطره قطره در مدت ۱۰۰ دقیقه به محتویات بالن اضافه شد تا در نهایت pH محلول در بالن به ۱۲ برسد [۹]. محتویات بالن تحت سانتریفیوژ ۴۰۰۰ دور بر دقیقه قرار گرفت و ذرات درشت از آن جدا شد، نانو ذرات مگنتیت با استفاده از آهنربای قوی نئودیمیومی، جمع‌آوری شد و چندین بار با آب یونزدایی شده و اتانول شست‌وشو داده شد و در نهایت در آون خلأ در دمای ۵۰ درجه به مدت ۲۴ ساعت خشک شد. پودر خشک شده دارای رنگ سیاه و کدر است.

## ۲-۲- سنتز سیلیکا بر روی هسته‌های مگنتیت

برای سنتز نانو ذرات سیلیکا بر روی هسته‌های مگنتیت از روش اشتوبر<sup>۱</sup> استفاده شد: ۲ گرم پودر  $Fe_3O_4$  به همراه ۲۰۰ میلی‌لیتر اتانول به بالن ۵۰۰ میلی‌لیتری منتقل و با نیم ساعت هم زدن تحت امواج اولتراسونیک، نانو ذرات مگنتیت به طور کامل پراکنده شد. سپس ۵ میلی‌لیتر آمونیاک و ۴ میلی‌لیتر تترا اتیل اورتوسیلیکات به ۳۰ میلی‌لیتر اتانول اضافه شد. این محلول قطره قطره با استفاده از بورت، به مدت ۱ ساعت، به محلول حاوی نانو ذرات مگنتیت، در بالن ۵۰۰ میلی‌لیتری، تحت امواج التراسونیک، اضافه شد. مخلوط حاصل، به مدت ۲۴ ساعت، به وسیله انکوباتور با سرعت ۱۵۰ دور بر دقیقه هم زده شد. عملیات فوق در دمای اتاق صورت پذیرفت و رسوب حاصل چندین بار با آب یونزدایی شده و اتانول شست‌وشو داده شد و پس از سانتریفیوژ کردن با سرعت ۴۰۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۲۴ ساعت در آون در دمای ۶۰ درجه خشک گردید.

## ۲-۳- سنتز نقاط کوانتومی کربن

برای سنتز نقاط کوانتومی کربنی از یکی از روش‌های پائین به بالا، هیدروترمال استفاده شد. برای بالا بردن بهره کوانتومی کربن دات‌ها از اصلاح سازی سطح از طریق اثر ناپذیر ساختن سطح نقاط کوانتومی کربن به وسیله گروه‌های عاملی استفاده شد. به این صورت که پیش ماده‌های مختلف حاوی کربن و پیش ماده‌های حاوی گروه‌های عاملی در ۲۵ سی‌سی آب یونزدایی شده اضافه و پراکنده گردید، سپس به اتوکلاو منتقل شد و در زمان‌های مختلف به مدت ۲-۵ ساعت در کوره با دماهای ۱۸۰-۲۵۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد و در نهایت شدت فلورسانس آنها تحت تابش اشعه UV با طول‌موج ۲۵۲ و ۳۵۲ نانومتر با یکدیگر مقایسه شد. برای سنتز نقاط کوانتومی کربن از سنتز هیدروترمال اسیدسیتریک به همراه دی اتیل آمین که از بهره کوانتومی و شرایط مناسبی برخوردار بود استفاده شد و از محصول آن در بارگذاری بر روی سامانه دارورسانی مورد بحث در این پژوهش استفاده شد. برای این منظور ۲۵ سی‌سی اسیدسیتریک یک مولار به همراه ۲ سی‌سی دی اتیل آمین درون اتوکلاو ریخته شد و اتوکلاو به مدت ۳ ساعت در دمای ۲۰۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت، محصول حاصل با سرعت ۱۵۰۰۰ دور بر دقیقه ۵ مرتبه و هر بار به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. این محصول تحت اشعه یو وی با طول‌موج ۳۵۰ nm از خود رنگ آبی منتشر می‌کند.

## ۲-۴- بارگذاری کربن کوانتوم دات‌ها بر

### هسته‌های مگنتیتی با پوشش سیلیکا

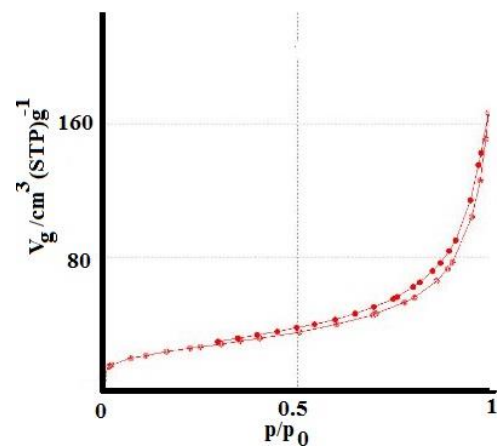
برای بارگذاری کربن دات‌ها بر روی این سامانه دارورسانی ۲۰۰ میلی‌گرم هسته‌های مگنتیتی که به روش اشتوبر با سیلیکا پوشش داده شده بودند به ۵ سی‌سی آب یونزدایی شده اضافه شد و تحت اولتراسونیک قرار گرفت تا کاملاً پراکنده شود سپس ۲ سی‌سی محلول حاوی کربن دات به دست آمده به سوسپانسیون فوق اضافه و سوسپانسیون نهایی بر روی انکوباتور با سرعت ۲۴۰ دور بر دقیقه به مدت ۲۴ ساعت قرار

تحت امواج اولتراسونیک پراکنده سازی شد، محلول حاوی ملاتونین به آن اضافه شد و ظرف به انکوباتور منتقل شد تا به مدت ۱ ساعت با سرعت ۲۵۰ دور بر ثانیه هم زده شود. سپس سامانه دارورسانی، سانتریفیوژ شد تا محلول سرباره حاوی ملاتونین برای محاسبه میزان دارویی بارگذاری شده جدا شود و سپس سامانه با استون شست و شو داده شده و در نهایت در دمای ۵۰ درجه سانتی گراد و به مدت ۱۰ ساعت خشک شد. لازم به ذکر است که سامانه دارورسانی، پیش از بارگذاری دارو، برای اکتیو شدن به مدت ۱۲ ساعت، در محیط خلأ قرار گرفت که این عملیات، در دمای محیط صورت پذیرفت [۱۳].

## ۲-۶- آزادسازی دارو در محیط آزمایشگاهی

به منظور بررسی دارورسانی سامانه دارورسانی تهیه شده از روش آزمون انحلال و کیسه دیالیز استفاده شد که این آزمون در حجم ۲۰ سی سی محیط انحلال در دو دمای ۳۷ درجه سانتی گراد (دمای بدن) با pH ۷/۴ (pH خون) و دمای ۴۰ درجه سانتی گراد (دمای بافت های سرطانی) و pH ۶ (pH بافت سرطانی) صورت گرفت. پس از قرار دادن ۲۸ میلی گرم از سامانه دارویی بارگذاری شده با داروی ملاتونین در کیسه دیالیز، کیسه دیالیز در محیط تاریک و در ظرف حاوی بافر قرار گرفت. ظرف به انکوباتور با سرعت ۴۰ دور بر دقیقه انتقال داده شد. در زمان های مشخص، ۲ سی سی از محیط بافر برداشت شد و ۲ سی سی بافر، با pH یکسان با محیط حلال، به آن اضافه شد. این برداشت ها در زمان های ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۸۰، ۲۴۰، ۳۰۰، ۴۲۰، ۵۴۰، ۶۰۰، ۷۲۰، ۸۴۰، ۹۶۰، ۱۲۰۰، ۱۴۲۰، ۱۷۴۰، ۳۴۸۰، ۵۲۰۰ و ۷۲۰۰ دقیقه انجام گرفت. جذب نوری نمونه های برداشته شده توسط اسپکترومتر نوری UV-Vis با طول موج ۱۹۹nm بررسی شد. پس از آن، با توجه به این که در هر بار نمونه گیری رقت حاصل از افزایش حجم و کاهش یک غلظت مشخص از نمونه رخ می دهد، از فرمول (۱) استفاده شد تا غلظت های محلول هر لحظه بیان شوند و سپس منحنی غلظت آزاد شده دارو برحسب زمان رسم شد و از روی منحنی های رسم شده، غلظت و سرعت آزادسازی دارو بررسی شد. در این معادله،

گرفت. پس از ۲۴ ساعت سوسپانسیون چند بار با آب یون زدایی شده شست و شو داده شد و در دمای ۵۰ درجه سانتی گراد تحت خلأ، به مدت ۸ ساعت خشک شد. نکته مهم و قابل توجه در این بارگذاری، فعال کردن سیلیکا می باشد، بدین صورت که قبل از انجام عملیات بارگذاری، می بایست هسته های مگنتیتی پوشش داده شده با سیلیکا، به مدت ۶ ساعت، در محیط خلأ قرار می گرفتند تا تخلخل های سیلیکا خالی از هوا شده و آماده بارگذاری گردد [۱۲]. آزمون جذب/واجذب نیتروژن، در بررسی تخلخل های سطح نانوکامپوزیت مگنتیت/سیلیکا انجام شد، این آزمون در دمای ۷۷ درجه کلون صورت گرفت و منحنی به دست آمده از جذب و واجذب نیتروژن همان طور که در شکل (۱) مشاهده می شود منحنی نوع چهارم و مربوط به مواد متخلخل می باشد. در این آزمون حجم حفرات سطح متخلخل نانو ذرات سنتز شده  $42 \text{ cm}^3/\text{g}$  محاسبه شد و سطح ویژه این نانو ذرات  $\text{m}^2/\text{g}$  ۸۶ می باشد. قطر متوسط حفرات سطح این نانو ذرات مگنتیت/سیلیکا، همان طور که در شکل (۱) قابل مشاهده است ۱۳ نانومتر است و نشان می دهد سطح این نانو ذرات مزومتخلخل هستند.



شکل (۱): قطر حفرات سطح متخلخل نانوکامپوزیت  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ .

## ۲-۵- بارگذاری ملاتونین بر روی سامانه دارورسانی مگنتیت/سیلیکا/نقاط کوانتومی کربن

برای بارگذاری ملاتونین بر روی سامانه دارورسانی مورد بحث، ۸۰ میلی گرم پودر خشک ملاتونین در ۲ سی سی استون، به وسیله همزن مغناطیسی پراکنده شد. همچنین ۱۰۰ میلی گرم از سامانه دارویی به دست آمده، در ۴ سی سی استون

خصلت را به آنها می‌دهد تا به آسانی توسط روش جذب ماوراءبنفش سنجش شوند.

### ۳- نتایج و بحث

#### ۳-۱- مشخصه‌یابی سامانه دارویی نانوکامپوزیتی مگنتیت/سیلیکا/کربن کوآنتوم‌دات

شکل (۲) مربوط به نتایج آنالیز FT-IR از نمونه‌های مگنتیت/سیلیکا/کربن کوآنتوم دات می‌باشد. در نمودار طیف‌سنجی پیک محدودده  $1300-1000 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوندهای گروه C-O می‌باشد، پیک مربوط به  $3429 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوندهای گروه کربوکسیلیک موجود بر روی سطح کربن کوآنتوم دات‌هاست و پیک متوسط موجود در ناحیه  $\text{cm}^{-1}$  ۱۶۲۶ مربوط به ارتعاشات کششی پیوندهای C-C می‌باشد که نشان‌دهنده حضور کربن کوآنتوم دات‌ها در ترکیب است.

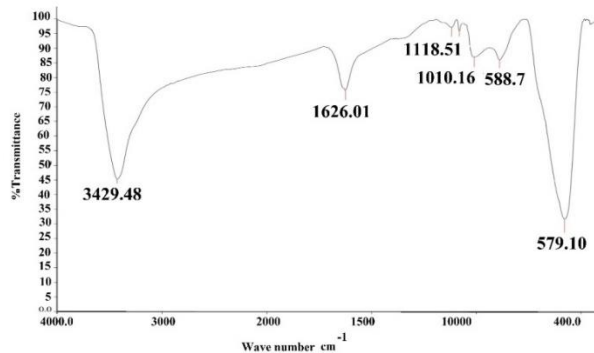
ذرات، به نسبت هسته‌های مگنتیت، اندکی کاهش داشته که به دلیل غیر مغناطیس بودن سیلیکا این امر قابل پیش‌بینی بود. در فریت‌های مغناطیسی ساختار اسپینلی چنانچه کاتیون‌های مغناطیسی، مثل آهن، با کاتیون‌های غیر مغناطیسی که تمایل به قرارگیری در فضای چهاروجهی دارند، جایگزین گردند، در این صورت، خواص مغناطیسی ماده، تغییر می‌کند. با کاهش دادن غلظت یون‌های مغناطیسی، اختلال در نظم اسپین‌ها، سبب ناپایداری نظم مغناطیسی می‌شود و بر روی ناهمسانگردی مگنتو کریستال، اثر می‌گذارد و همین امر منجر به کاهش میدان پسماند شده و بر روی تلفات هیستریزس اثرگذار است. این مقدار  $59 \text{ emu.g}^{-1}$  می‌باشد که برای کاربردهای پزشکی مناسب و کافی است. از طرفی در نانوکامپوزیت مگنتیت / سیلیکا دیگر اثری از پسماند مغناطیسی مشاهده نمی‌شود و می‌توان نتیجه گرفت این نانوکامپوزیت سوپر پارامغناطیس است [۱۵].

C غلظت نمونه در هر زمان و C غلظت اندازه‌گیری شده با UV و V حجم برداشته شده از محیط معادل ۲ سی سی و V حجم کل نمونه معادل با ۲۰ سی سی و s تعداد نمونه‌های برداشته شده است [۱۴].

$$C = C + v/V \sum s^{n-1} c \quad (1)$$

#### ۲-۷- انتخاب موج طول UV-Vis

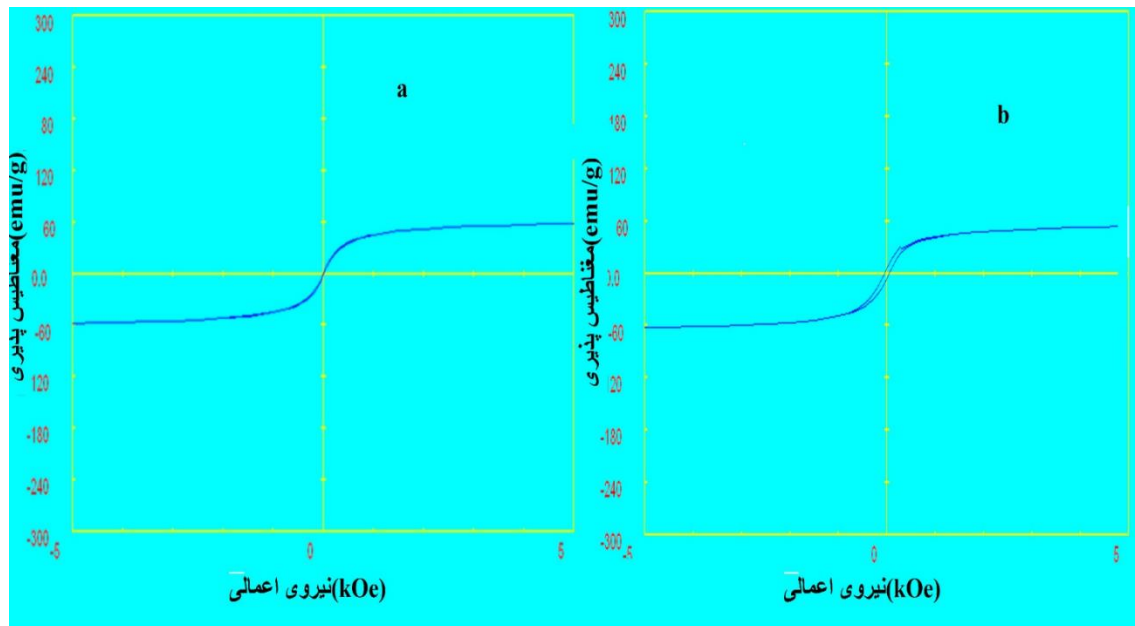
سنجش میزان دارو در طول موج ۱۹۹ نانومتر قرائت شد، طول موج ۱۹۹ نانومتر بر این اساس انتخاب شد که پیک جذب در آزمون UV-Vis با این عدد متناظر بود. غلظت آزادشده دارو توسط معادله خط به دست آمده از منحنی کالیبراسیون مخصوص آن محیط مشخص گردید. علت استفاده از سنجش ماوراءبنفش- مرئی، آسان و در دسترس بودن دستگاه مربوطه نسبت به روش‌های تجزیه‌ای دیگر بود. وجود گروه‌های پیوند دوگانه و هیدروژنی در داروها، این



شکل (۲): منحنی FTIR سامانه دارویی MNP/MSN/CQD.

#### ۳-۲- بررسی خصوصیات نانوکامپوزیت مغناطیسی مگنتیت/سیلیکا/کربن کوآنتوم دات/ملاتونین

از آنجاکه در این پژوهش هدفمند کردن حامل دارویی، دلیل استفاده از نانو ذرات مغناطیسی مگنتیت بوده است، تعیین خاصیت مغناطیسی این نانو ذرات بسیار مهم و ضروری است. برای تعیین مغناطیس پذیری نانو ذرات از مغناطیس سنج نمونه مرتعش استفاده شد. منحنی VSM نانوکامپوزیت مگنتیت/سیلیکا در شکل (۳) نمایش داده شد. مغناطیس پذیری این



شکل (۳): منحنی VSM: (a) سامانه دارورسانی بارگذاری شده MLT/CQD/MSN/MNP و (b) هسته مگنتیت/سیلیکا.

سامانه دارورسانی بارگذاری شده مگنتیت/سیلیکا/کربن کوآنتوم-  
دات/ملاتونین است.

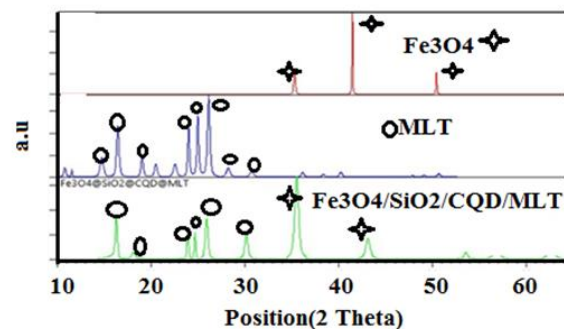
### ۳-۳- بررسی ساختار کریستالی مگنتیت/سیلیکا/ کربن کوآنتوم دات/ملاتونین

پیک‌های مربوط به نانو ذرات مگنتیت سنتز شده، با توجه به بانک اطلاعاتی نرم‌افزار Expert، نانو ذرات سنتز شده با نمونه مرجع مگنتیت با شماره کارت ۰۱-۰۸۶-۱۳۳۷ مطابقت دارد و در ساختار مکعبی اسپینل کریستاله شده‌اند. این ساختار تک فاز بوده و بدون هیچ ناخالصی است. از نظر تقارنی سلول واحد در گروه فضایی  $fd\bar{3}m$  قرار می‌گیرد. الگوی به دست آمده XRD از سامانه دارورسانی بارگذاری شده، مطابقت آنها با الگوی سامانه دارورسانی مگنتیت/سیلیکا/نقاط کربنی و الگوی XRD ملاتونین را نشان می‌دهد. بارگذاری این دارو بر روی سامانه دارورسانی مورد بحث موفقیت آمیز بوده است. در شکل ۴ مطابقت این ۳ آنالیز قابل مشاهده است.

هیچ گونه پیک مربوط به حضور ناخالصی، در الگوی XRD مشاهده نشد. پیک‌های نمونه سنتز شده، پهن تر مشاهده می‌شود که این پهن‌شدگی، نشان‌دهنده اندازه بسیار کوچک نانو ذرات می‌باشد. اندازه بلور، با استفاده از معادله دبای-شرر ۲۰ نانومتر محاسبه شد.

### ۳-۴- تعیین میزان نشر فوتولومینسانس

نقاط کوانتومی کربن معمولاً جذب نور آشکاری در منطقه فرابنفش، با کشیدگی تا محدوده مرئی نشان می‌دهند. نوار متمرکز در ناحیه ۲۵۰-۳۰۰ nm که در نقاط کوانتومی کربن وجود دارد به عنوان پیک گذار شناخته شده است. گروه‌های عاملی سطحی نیز، نقش مهمی در تعیین طول موج جذبی کربن نانو دات‌ها دارند. به عنوان مثال، نوار جذبی کربن نانو دات‌ها پس از عامل دار شدن با گروه‌های آمینی (مانند آمونیاک یا ۴ و ۷ و ۱۰ تری اکستاری دکان دی آمین یا اورگانوسیلان‌ها) به طول موج‌های بلندتری افزایش پیدا می‌کند. برای بررسی نشر فوتولومینسانس سامانه دارورسانی بارگذاری شده از آزمون طیف‌سنجی فوتولومینسانس<sup>۹</sup> استفاده شد، برای این منظور از دو طول موج با اندازه‌های ۳۵۰

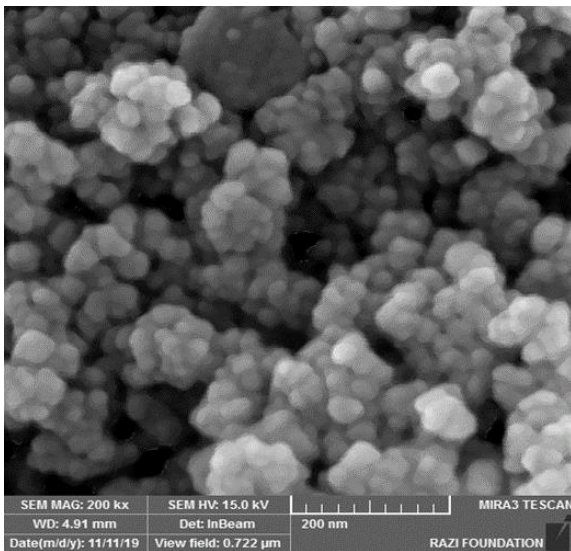


شکل (۴): الگوی آنالیز XRD: الگوی بالایی مربوط به مگنتیت و الگوی وسط مربوط به ملاتونین است. الگوی پایینی مربوط به آنالیز XRD

ناحیه نزدیک مادون قرمز نشر دارند [۱۵]. طیف نشر فوتولومینسانس سامانه داروی بارگذاری شده در محدوده بنفش می تواند دلیل بر وجود نقاط کربنی و با اندازه ذره ۱/۵ تا ۳ نانومتر باشد.

### ۳-۵- تعیین مورفولوژی و اندازه

شکل (۶) تصویر عکس برداری شده توسط میکروسکوپ SEM می باشد که نشان می دهد اندازه ذرات سامانه دارورسانی بارگذاری شده کمتر از ۱۰۰nm بوده و برای کاربردهای پزشکی و نفوذ و نگهداری، مناسب و کاربردی می باشد. اندازه نانو ذرات بین ۲۰ تا ۶۰ نانومتر به دست آمد.

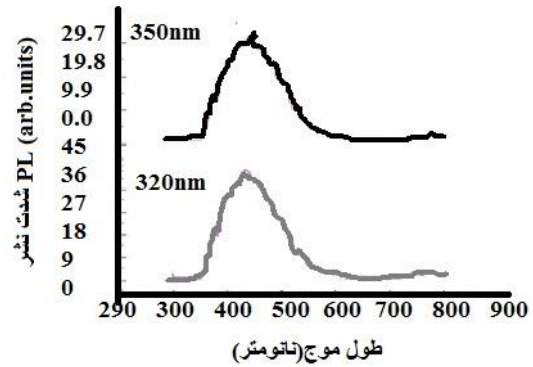


شکل (۶): تصویر SEM از سامانه دارویی بارگذاری شده

MNP/MSN/CQD/MLT

یکدیگر طوری است که تعداد خاصی از ذرات به یکدیگر چسبیده اند و خوشه هایی را ایجاد نموده اند. خوشه های ایجاد شده در اینجا دارای ابعاد نزدیک به هم هستند و اندازه این خوشه ها همگی زیر ۱۰۰ نانومتر می باشد. در کاربردهایی همچون MRI و هایپر ترمی لازم است که متوسط اندازه نانو مواد از یک حد بحرانی بیشتر نباشد. چرا که با افزایش اندازه ذرات سرعت پاکسازی آنها از جریان خون توسط سیستم ایمنی بدن افزایش می یابد. در تحقیقی که انجام شده است

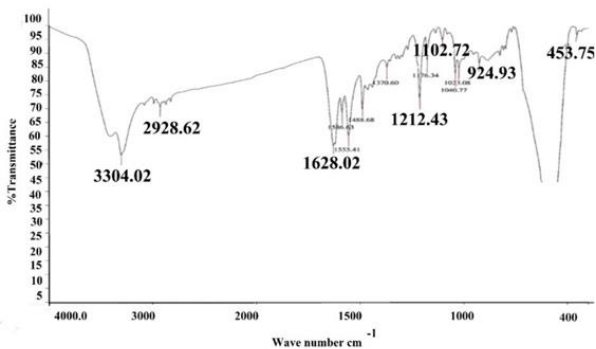
و ۳۲۰ نانومتر برای تهییج نمونه استفاده شد و همان طور که در شکل ۵ قابل مشاهده می باشد، نشر با طول موج تهییج ۳۲۰ نانومتر نتایج بهتری داشته و بیشترین نشر را در طول موج های ۴۴۰-۴۶۰ نانومتر از خود نشان می دهد.



شکل (۵): طیف نشر فوتولومینسانس سامانه داروی بارگذاری شده.

مطالعه خواص نوری در کربن نانودات ها با توجه به سازوکارهای فوتولومینسانس آنها است که ارتباط مستقیم با روش سنتز و عامل دار کردن آنها دارد. دو سازوکار اصلی فوتولومینسانس که برای کربن نانودات ها پیشنهاد شده است، انتشار توسط تله های انرژی سطحی و اثر اندازه کوانتومی است [۱۵]. انتشار آبی (طول موج های کوتاه تر، از اثر اندازه کوانتومی، ناشی می شود در حالی که انتشار نور سبز در طول موج های بلندتر) در اثر تله های انرژی سطحی است. خصوصیات فوتولومینسانس کربن نانودات ها با اندازه آنها در ارتباط است (شکل ۵) به گونه ای که کربن نانو دات های در اندازه های کوچک ۱/۲ nm در ناحیه فرابنفش، کربن نانو دات های در اندازه های متوسط ۱/۵ تا ۳ nm در ناحیه نور مرئی و کربن نانو دات های در اندازه های بزرگ ۳/۸ nm در مطالعه این تصویر، مورفولوژی یکنواخت و شکل تقریباً کروی را تأیید می کند. وجود برخی ذرات بزرگ تر به خاطر تراکم یا روی هم افتادگی برخی ذرات کوچک تر در طی مرحله تهیه و خشک کردن است [۱۶]. در این قسمت مشاهده می شود که اندازه ذرات با اندازه بلورک به دست آمده از طریق اشعه ایکس تقریباً مطابقت دارد. البته مقدار اندازه دانه های به دست آمده برای نانو ذرات، اندکی بزرگ تر از اندازه دانه نانو ذرات است. نحوه قرارگیری ذرات در کنار





شکل (۷): الگوی FTIR سامانه دارورسانی MNP/MSN/CQD/MLT

### ۳-۷- بررسی سرعت آزادسازی دارو آزمایش آزادسازی در محیط آزمایشگاهی

#### ۳-۷-۱- تعیین غلظت لحظه‌ای با منحنی کالیبراسیون

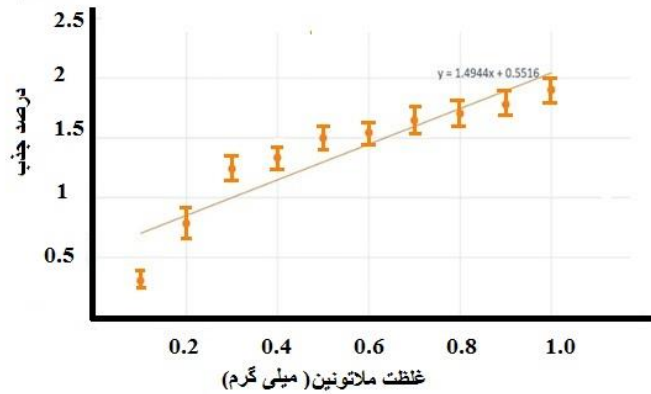
برای تعیین مقدار کل ملاتونین و مقدار آن در مرحله‌ی رهایش دارو از منحنی کالیبراسیون استفاده شد. منحنی کالیبراسیون به روش زیر رسم شد. درون ۱۰ عدد میکروتیوب ۲ میلی‌لیتری که به ترتیب از ۱ تا ۱۰ شماره‌گذاری شده‌اند، مقادیر ۰/۱، ۰/۲، ۰/۳، ۰/۴، ۰/۵، ۰/۶، ۰/۷، ۰/۸، ۰/۹ و ۱ میلی‌گرم از داروی مؤثره ملاتونین در میکروتیوب قرار داده شد و باقی حجم میکرو تیوب، با محلول بافر فسفات، به pH ۷ رسید. پس از انحلال کامل دارو درون بافر، میزان جذب هر کدام از محلول‌ها، در ۱۹۹ نانومتر، ثبت شد. شکل ۸ منحنی کالیبراسیون است و تغییرات جذب در برحسب غلظت را نشان می‌دهد که بر اساس شکل، معادله‌ی خط جذب، در برابر غلظت، به صورت خطی به دست آمد که در آن  $x$  غلظت و  $y$  میزان جذب را می‌دهد. میزان داروی بارگذاری شده، روی سامانه دارورسانی ۷/۶۶۱ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌گرم از سامانه محاسبه شد.

$$Y = 1/4944x + 0.5516 \quad (2)$$

[۱۸]، مشخص شده است که نانو خوشه‌هایی از مگنتیت می‌توانند انتخاب خوب برای کاربرد در زمینه پزشکی باشند.

### ۳-۶- بررسی کیفی گروه‌های عاملی

شکل (۷) نمودار طیف‌سنجی سامانه بارگذاری شده مورد بحث در این پژوهش را نشان می‌دهد. پیک موجود در ناحیه  $3304 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاشات کششی پیوند N-H می‌باشد، همچنین پیک موجود ناحیه  $2928 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاشات کششی پیوند C-H می‌باشد. پیک‌های مربوط به ناحیه  $1628$  تا  $1212 \text{ cm}^{-1}$  متعلق به ارتعاشات پیوندهای C-N موجود در ملاتونین است و پیک مربوط به ناحیه  $1555 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوند دوگانه C=C در حلقه‌های آروماتیک موجود در ترکیب ملاتونین می‌باشد. پیک مربوط به  $1112 \text{ cm}^{-1}$  مرتبط به ارتعاشات کششی پیوند C-O می‌باشد. الگوی FTIR به دست آمده از سامانه دارویی بارگذاری شده حضور کربن کوانتوم دات‌ها و ملاتونین را در ترکیب تأیید می‌کند. با مقایسه شیفیت موقعیت مکانی باند  $570 \text{ cm}^{-1}$  این نتیجه به دست می‌آید که نمونه بارگذاری شده، اندکی شیفیت به سمت عدد موج کمتر را، دارد. این باند، مربوط به مکان تتراندر گروه‌های کمپلکس مگنتیت است که با تغییر جزئی در ترکیب، به دلیل تغییر در طول پیوند کاتیون - اکسیژن این موقعیت تغییر می‌کند و می‌تواند ناشی از ورود سیلیس به ساختار مگنتیت باشد.

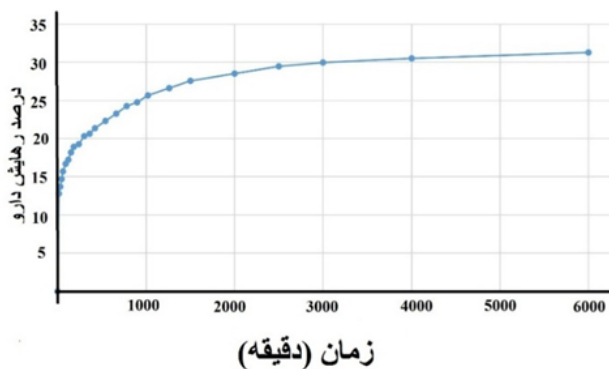


شکل (۸): منحنی کالیبراسیون برای تعیین غلظت دارو.

نوری نمونه‌ها توسط UV-Vis خوانده شد. تغییر غلظت در اثر افزایش حجم، توسط معادله، اصلاح گردید. منحنی آزادسازی دارو در شکل ۹ قابل مشاهده است. بر مبنای نتایج به دست آمده از بهینه‌سازی این سامانه دارورسانی، در ابتدا یک رهایش ناگهانی اولیه، ۲۳ درصدی از داروی بارگذاری شده، در طی سه ساعت اول، رخ می‌دهد و در ادامه با کاهش شیب دارو، در کل، ۳۳ درصد ملاتونین، در طی ۱۰ ساعت باقی مانده، از سامانه سنتزی آزاد شد [۱۷].

### ۳-۷-۲- رهایش ملاتونین در pH ۷/۴ و دمای ۳۷ درجه و محیط بدون نور

به منظور سنجش میزان رهایش ملاتونین از سامانه سنتز شده، ۲۸ میلی‌گرم از سامانه بارگذاری شده، در ۲ سی‌سی آب یون‌زدایی شده، به وسیله امواج التراسونیک، پراکنده شد و مایع سیاه‌رنگ حاصل به کیسه دیالیز منتقل شد، پس از آن کیسه دیالیز، داخل ۳۰ سی‌سی از بافر با pH = ۷/۴ قرار داده شد. در این مرحله از آزمایش، در زمان‌های مختلف، نمونه‌های ۲ میلی‌لیتری از محیط آزمایش برداشته و با بافر تازه جایگزین شد تا حجم محلول ۳۰ سی‌سی باقی بماند. جذب

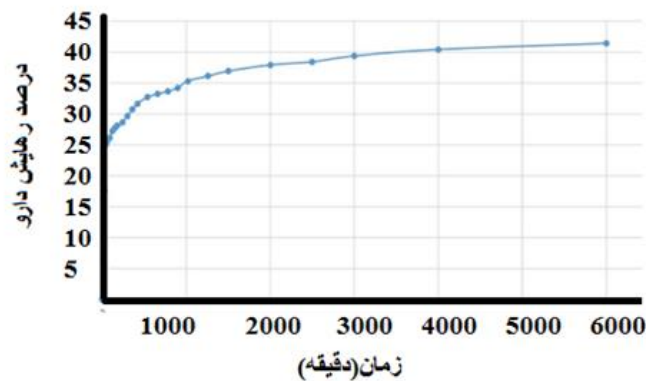


شکل (۹): منحنی دارو ملاتونین رهایش یافته در pH خون.

بنابراین مکانیزم‌های رهایش دارو متفاوت وجود دارد. پروفایل نشان داده شده در شکل ۹ نشان می‌دهد که رهایش داروی ملاتونین از حامل‌ها، از مدل سیگموییدی هیل، تبعیت می‌کند. مدل هیل شامل سه منطقه فاز اولیه (تأخیری) فاز

در یک سیستم رهایش دارو، علاوه بر بارگذاری مطلوب دارو، رفتار رهایشی آن نیز، بسیار حائز اهمیت است و مطلوب، رسیدن به رهایش دارویی پیوسته و پایدار، در زمان کنترل شده است. پروفایل آزادسازی دارو، به ساختار دارو و مورفولوژی حامل و شیمی سطح آن بستگی دارد [۱۵].

نمونه‌های ۲ میلی‌لیتری از محیط آزمایش برداشته و با بافر تازه جایگزین شد تا حجم محلول بافر ۳۰ سی‌سی باقی بماند. جذب نوری نمونه‌ها توسط UV-Vis خوانده شد. تغییر غلظت در اثر افزایش حجم، توسط معادله اصلاح گردید [۱۹-۲۱]. مقادیر آزادسازی دارو از سامانه نانوکامپوزیتی سنتز شده در جدول آورده شده است و منحنی آزادسازی دارو در شکل ۱۰ قابل مشاهده است.



شکل (۱۰) منحنی دارو ملاتونین رهائش یافته در pH بافت سرطانی و دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد.

سوپر پارامگناطیس (پسماند مغناطیسی صفر)، قابلیت بارگذاری هم‌زمان نقاط کوانتومی کربن و ملاتونین، قابلیت رهائش دارو در شرایط دمایی و pH خون و بافت سرطانی، خصوصیات ذکر شده اهمیت ادامه بحث و پژوهش روی این سامانه را نشان می‌دهد. آزمون سمیت سلول و آزمون‌های بالینی روی محیط کشت سلول، عکس‌برداری TEM و تصویربرداری از روند نفوذ سامانه به سلول، توسط میکروسکوپ فلورسانس می‌تواند به شناخت بهتر این سامانه و کاربردهایش کمک کند.

## ۵- مراجع

- [۱] ا. بی‌غم، "تولید و مشخصه‌یابی منیزیم سیلیکات مزوحفره جهت کاربردهای رهائش کنترل شده دارو"، فرایندهای نوین در مهندسی مواد، دوره ۱۲، شماره ۱، شماره پیاپی ۴۴، صفحه ۸۶-۸۸، بهار ۱۳۹۷.
- [۲] م. رفیعی نیا، ا. یزدانی چم زینی، ب. موحدی و ح. صالحی، "سنتز و ارزیابی سمیت سلولی نانوالیاف شیشه‌ی زیستی تهیه شده به روش الکتروریسی جهت ساخت داربست مهندسی بافت"، فرایندهای نوین در مهندسی مواد، دوره ۹، شماره ۳، صفحه ۱۴۵-۱۵۴، پاییز ۱۳۹۴.

انفجاری و فاز اشباع است. وجود فاز اولیه و طول آن به قدرت و اندرکنش بین دارو و حامل بستگی دارد.

**۳-۷-۳- رهائش ملاتونین در محیط بافت شبیه‌سازی شده سلول با ۶pH و دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و محیط تاریک**  
در این مرحله نمونه‌برداری از بافر در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و محیط تاریک و زمان‌های مختلف انجام شد و

با مقایسه نتایج شکل ۱۰ و ۹ این نتیجه به دست می‌آید که درصد رهائش دارو در بافت سرطانی بعد از ۱۰۰۰ دقیقه ۳۵ درصد حجمی و در محیط خون، رهائش دارو ۲۵ درصد می‌باشد. این مسئله بیانگر این مطلب می‌باشد که دارو به دلیل زمان رهائش بیشتر در محیط خون، اثرات جانبی کمتری را در بردارد [۱۷].

## ۴- نتیجه‌گیری

سامانه به‌دست‌آمده، قابلیت خوبی برای بارگذاری داروی ملاتونین داشته که این میزان ۶/۴۶ میلی‌گرم ملاتونین در ۱۰۰ میلی‌گرم از سامانه دارویی مورد بحث محاسبه شد. همچنین بارگذاری نقاط کوانتومی کربن، به‌خوبی بر روی آن انجام پذیرفته است. این سامانه در آزمون‌های انجام شده در این پژوهش، خصوصیات خوبی از خود نشان داد. خصوصیات نظیر اندازه مناسب ذرات (زیر ۱۰۰ نانومتر)، سطح مزو متخلخل (اندازه متوسط قطر حفره‌ها ۱۳ nm)، قابلیت پراکنده شونده‌ی مناسب، سطح ویژه بالا ( $86 \text{ m}^2/\text{g}$ )، خاصیت مغناطیس پذیری اشباع بالا ( $59 \text{ emu}\cdot\text{g}^{-1}$ ) و خاصیت

- [۱۵] S. Ray et al, "Dendrimer-and copolymer-based nanoparticles for magnetic resonance cancer theranostics", *Theranostics*, vol. ۸, no. ۲۲, pp. ۶۳۲۲-۶۳۴۹, ۲۰۱۸.
- [۱۶] F. Salahpour Anarjan, "Active targeting drug delivery nanocarriers: Ligands", *Nano-Structures & Nano-Objects*, vol. ۱۹, p. ۱۰۰۳۷۰, ۲۰۱۹.
- [۱۷] J. Estelrich, E. Escribano, J. Queralt & M. A. Busquets, "Iron oxide nanoparticles for magnetically-guided and magnetically-responsive drug delivery", *Int. J. Mol. Sci*, vol. ۱۶, no. ۴, pp. ۸۰۷۰-۸۱۰۱, ۲۰۱۵.
- [۱۸] S. N. Baker & G. A. Baker, "Luminescent carbon nanodots: emergent nanolights", *Angew. Chem, Int. Ed*, ۴۹, ۶۷۲۶-۶۷۴۴, ۲۰۱۰.
- [۱۹] H. C. Zhang, H. Ming, S. Lian, H. Huang, H. Li, L. Zhang, Y. Liu, Z. Kang & S. T. Lee, "Fe<sup>۳</sup>O<sub>۳</sub> / carbon quantum dots complex photocatalysts and their enhanced photocatalytic activity under visible light", *Dalton Trans*, vol. ۴۰, pp. ۱۰۸۲۲-۱۰۸۲۵, ۲۰۱۱.
- [۲۰] S. Zhu, Y. Song, X. Zhao, J. Shao, J. Zhang & B. Yang, "The photoluminescence mechanism in carbon dots (graphene quantum dots, carbon nanodots, and polymer dots): current state and future perspective", *Nano Res*, vol. ۸, no. ۲, pp. ۳۵۵-۳۸۱, ۲۰۱۵.
- [۲۱] A. Carrillo-Vico, P. J. Lardone, N. Álvarez-Sánchez, A. Rodríguez-Rodríguez & J. M. Guerrero, "Melatonin: Buffering the immune system", *Int. J. Mol. Sci*, vol. ۱۴, no. ۴, pp. ۸۶۳۸-۸۶۸۳, ۲۰۱۳.
- [۲۲] R. J. Reiter, J. C. Mayo, D. X. Tan, R. M. Sainz, M. Alatorre-Jimenez & L. Qin, "Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers", *J. Pineal Res*, no. June, pp. ۲۵۳-۲۷۸, ۲۰۱۶.
- [۲۳] R. Narayan, U. Y. Nayak, A. M. Raichur & S. Garg, "Mesoporous silica nanoparticles: A comprehensive review on synthesis and recent advances", *Pharmaceutics*, vol. ۱۰, no. ۳, pp. ۱-۴۹, ۲۰۱۸.
- [۲۴] L. Shen, B. Li & Y. Qiao, "Fe<sup>۳</sup>O<sub>۳</sub> nanoparticles in targeted drug/gene delivery systems", *Materials (Basel)*, vol. ۱۱, no. ۲, pp. ۱-۲۹, ۲۰۱۸.
- [۲۵] M. L. Chen, Y. J. He, X. W. Chen, and J. H. Wang, "Quantum dots conjugated with Fe<sup>۳</sup>O<sub>۳</sub>-filled carbon nanotubes for cancer-targeted imaging and magnetically guided drug delivery", *Langmuir*, vol. ۲۸, no. ۴۷, pp. ۱۶۴۶۹-۱۶۴۷۶, ۲۰۱۲.
- [۲۶] Y. Li et al, "Melatonin-loaded silica coated with hydroxypropyl methylcellulose phthalate for enhanced oral bioavailability: Preparation, and in vitro-in vivo evaluation", *Eur. J. Pharm. Biopharm*, vol. ۱۱۲, no. November, pp. ۵۸-۶۶, ۲۰۱۷.
- [۲۷] Y. Li et al, "Melatonin for the prevention and treatment of cancer", *Oncotarget*, vol. ۸, no. ۲۴, pp. ۳۹۸۹۶-۳۹۹۲۱, ۲۰۱۷.
- [۲۸] G. A. Bubenik, "Gastrointestinal melatonin: Localization, function, and clinical relevance", *Dig. Dis. Sci*, vol. ۴۷, no. ۱۰, pp. ۲۳۳۶-۲۳۴۸, ۲۰۰۲.
- [۲۹] J. Liu, F. Huang & H. W. He, "Melatonin effects on hard tissues: Bone and tooth", *Int. J. Mol. Sci*, vol. ۱۴, no. ۵, pp. ۱۰۰۶۳-۱۰۰۷۴, ۲۰۱۳.
- [۳۰] P. Zrazhevskiy, M. Sena & X. Gao. "Designing multifunctional quantum dots for bioimaging, detection, and drug delivery", *Chemical Society Reviews* vol. ۳۹, no. ۱۱, pp. ۴۳۲۶-۴۳۵۴, ۲۰۱۰.
- [۳۱] S. Sun & H. Zeng, "Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles", *J. Am. Chem. Soc*, vol. ۱۲۴, no. ۲۸, pp. ۸۲۰۴-۸۲۰۵, ۲۰۰۲.
- [۳۲] X. Sun et al, "Size-controlled synthesis of magnetite (Fe<sup>۳</sup>O<sub>۳</sub>) nanoparticles coated with glucose and gluconic acid from a single Fe(III) precursor by a sucrose bifunctional hydrothermal method", *J. Phys. Chem. C*, vol. ۱۱۳, no. ۳۶, pp. ۱۶۰۰۲-۱۶۰۰۸, ۲۰۰۹.
- [۳۳] A. Doadrio, A. Salinas, J. Sánchez-Montero & M. Vallet-Regí, "Drug release from ordered mesoporous silicas", *Curr. Pharm. Des*, vol. ۱۱, no. ۴۲, pp. ۶۲۱۳-۶۸۱۹, ۲۰۱۵.
- [۳۴] M. Martínez-Carmona, Y. K. Gun'ko & M. Vallet-Regí, "Mesoporous silica materials as drug delivery: 'the nightmare' of bacterial infection", *Pharmaceutics*, vol. ۱۰, no. ۴, pp. ۱-۲۹, ۲۰۱۸.

## ۶- پی نوشت

- [۱] Melatonin  
 [۲] Chen et al  
 [۳] Doxorubicin  
 [۴] Mannitol  
 [۵] Glutation  
 [۶] Astrolux  
 [۷] Tamoxifen  
 [۸] Stober  
 [۹] PL Spectrometry

