

پگیله کردن نسل سوم درخت سان پلی آمیدوآمین پیوندشده با نانوذره های مغناطیسی روکش شده با سیلیکا به عنوان سامانه دارورسانی هدفمند حساس به pH

سیداسماعیل محمدی مهر^۱، مهدی فرامرزی^۲ و سیدابوطالب موسوی پارسا^۳

۱. دانشجوی دکتری گروه مهندسی شیمی، واحد یاسوج، دانشگاه آزاد اسلامی، یاسوج، ایران.

۲. استادیار گروه مهندسی شیمی، واحد یاسوج، دانشگاه آزاد اسلامی، یاسوج، ایران.

۳. استادیار گروه مهندسی شیمی، واحد گچساران، دانشگاه آزاد اسلامی، گچساران، ایران.

۴. استادیار گروه مهندسی شیمی، واحد یاسوج، دانشگاه آزاد اسلامی، یاسوج، ایران.

دریافت: خرداد ۹۹ بازنگری: آذر ۹۹ پذیرش: دی ۹۹

چکیده

این پژوهش ساخت یک نانوحامل جدید حساس به pH بر پایه نانوذره های آهن اکسید با پوشش درخت سانی و مزدوج شده با پلی اتیلن گلیکول به منظور دارورسانی هدفمند و کنترل شده را گزارش می کند. ساختار نانوحامل با طیف شناسی فرورسرخ تبدیل فوریه (FTIR) تایید شد. تصویرهای میکروسکوپ های الکترونی عبوری (TEM) و پوششی گسیل میدانی (FESEM) و نتیجه به دست آمده از مغناطیس سنجی نمونه ارتعاشی (VSM) نشان دادند که نانوحامل ساختار کروی با ویژگی ابرپارامغناطیس دارد. کارایی نانوحامل با داروی شیمی درمانی سیکلوفسفامید ارزیابی شد. مطالعه های رهایش دارو در شرایط برون تنی در pH های متفاوت، حساسیت نانوحامل به pH را اثبات کرد. به دلیل حالت باز ساختار درخت سانی در pH اسیدی، بیشینه مقدار رهایش در $pH = 4/5$ برابر با pH لیزوزومی) مشاهده شد. مطالعه های انتقال جرم نشان داد آزادسازی دارو از نانوحامل در زمان تماس کوتاه، سریع و در زمان تماس طولانی، آهسته است. این نتیجه ها نشان می دهد که نانوحامل مغناطیسی بارگیری شده با سیکلوفسفامید برای تحویل هدفمند و رهایش کنترل شده دارو امیدوارکننده است.

واژه های کلیدی: سرطان، نانوذرات آهن اکسید، پگیله شدن، دارورسانی هدفمند، رهایش کنترل شده

مقدمه

[۱]. به این منظور طراحی سامانه های نوین دارورسانی که نانوحامل نام دارد توجه بسیاری را به خود جلب کرده است [۲] و [۳]. نانوحامل ها نسبت به داروی آزاد مزایایی دارند که

هدف گیری انتخابی داروهای شیمی درمانی که بتواند درمان مؤثرتری را برای سرطان فراهم کند حائز اهمیت است

جذب RES می‌شود [۱۴ تا ۱۶]. پوشش‌دهی با مواد معدنی مانند سیلیکا، از اکسیدشدن IONP جلوگیری می‌کند و سطحی اصلاح‌شده را برای پیوند سایر ترکیب‌ها با گروه‌های عاملی متفاوت ایجاد می‌کند. به دلیل وجود بارهای منفی بر لایه سیلیکایی، IONP پوشیده‌شده با سیلیکا به راحتی در آب پراکنده می‌شود و از تجمع آن‌ها جلوگیری می‌کند [۱۷ تا ۱۹]. با این همه مزایا، IONP روکش‌شده با سیلیکا به صورت خالص و بدون عامل شیمیایی، مواد غیرهوشمندی هستند و نمی‌توانند دارو را در یک رفتار کنترل‌شده و تدریجی رها کنند. یکی از راهکارهای حل این مشکل، طراحی مواد درخت‌سان با ره‌ایش کنترل‌شده است [۲۰].

درخت‌سان‌ها، درشت مولکول‌هایی پرشاخه به همراه تعداد زیادی گروه‌های فعال سطحی با ساختار کروی در اندازه نانو هستند که برای بارگیری و حمل انواع مولکول‌های دارویی آب‌گریز و آب‌دوست گزینه مناسبی به حساب می‌آیند [۲۱]. در بین بسیاری از انواع متفاوت درخت‌سان‌ها، پلی‌آمیدوآمین یکی از متداولترین سامانه‌های مورد استفاده است. پلی‌آمیدوآمین با افزایش اثر تراوایی و ماندگاری (EPR) موجب آسانی در نفوذ به داخل تومورها می‌شوند و از این راه امکان هدفمندسازی را فراهم می‌کنند [۲۲ و ۲۳]. اثر EPR یک پدیده بی‌همتا از تومورهای جامد است که مربوط به ویژگی‌های خاص کالبدشناسی و کاراندام‌شناختی حالت ناپهنجار آن‌ها است.

پلی‌آمیدوآمین به دلیل فراوانی آمین‌های نوع دوم و سوم درونی و آمین‌های نوع اول انتهایی، یک درخت‌سان حساس به pH است [۲۴]. تفاوتی که بین pHهای اجزای سلول وجود دارد برای سامانه‌های حساس به pH کافی است. به علت پروتونه‌شدن اتم‌های نیتروژن پلی‌آمیدوآمین، دافعه الکترواستاتیک شاخه‌ها از هم دور می‌شوند و امکان نفوذ مولکول‌های آب به درون فضاها را فراهم می‌آورند که در نهایت منجر به ره‌ایش دارو می‌شود [۲۵ و ۲۶]. یکی

می‌توان به محافظت از دارو در برابر تجزیه زود هنگام، جلوگیری از تداخل زود هنگام با محیط‌های زیستی، دارورسانی هدفمند و ره‌ایش کنترل‌شده دارو اشاره کرد [۴]. نانوذره‌های فلزی، ریشال‌ها، لیپوزوم‌ها، پلیمرزوم‌ها، درخت‌سان‌ها و سامانه‌های هیبریدی به عنوان حامل در دارورسانی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [۵ و ۶]. حامل‌ها می‌توانند آهسته‌تخریب، حساس به محرک و هدفمندشده باشند. هدفمند کردن، توانایی رساندن بخش بزرگی از دارو به محل مورد نظر و بافت هدف را فراهم می‌کند. نانوذره‌های آهن اکسید (IONP^۲) به دلیل زیست‌سازگاری، سهولت اصلاح سطح، اندازه کوچک، تجزیه‌پذیری زیستی، سمیت پایین و ویژگی مغناطیسی عالی، پتانسیل زیادی در کاربردهای زیست‌پزشکی مانند جداسازی مغناطیسی، تخریب سلول، دارورسانی هدفمند، گرمادرمانی و عوامل تباین^۳ برای تصویربرداری تشدید مغناطیسی دارند [۷ و ۸].

در دارورسانی هدفمند مغناطیسی، حامل زیست‌سازگار بارگیری‌شده با دارو به صورت تعلیقه کلوئیدی به بدن بیمار از راه سامانه گردش خون تزریق و با یک میدان مغناطیسی خارجی به محل تومور هدایت می‌شود. سپس از راه فعالیت آنزیمی یا تغییر در شرایط کاراندام‌شناختی مانند pH یا دما می‌توان دارو را از حامل آزاد کرد. بدین صورت امکان هدایت و تغلیظ دارو در محل تومور یا سایر بافت‌های هدف فراهم می‌شود [۹ تا ۱۲]. آزمایش‌های درون‌تنی در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که IONP برای تحویل دارو مناسب بوده و آزمایش‌های بالینی انسان برای تحویل دارو با IONP به شکل تعلیقه کلوئیدی پایدار انجام و دز تزریق‌شده به خوبی برای بیماران قابل تحمل بوده است [۱۳].

پوشش دهی IONP با مواد آب‌دوست موجب ایجاد تعلیقه همگن زیستی، افزایش زمان گردش در خون و کاهش

در این مطالعه، هدف ما پگیله کردن IONP پوشش-دهی شده با سیلیکا و عامل دار شده با نسل سوم درخت سان پلی آمیدوآمین به عنوان یک سامانه دارورسانی جدید با پاسخ گویی به pH است. روش های TEM، FESEM، FTIR، VSM، DLS و پتانسیل زتا برای شناسایی نانوذره های تهیه شده به کار گرفته شدند. داروی سیکلوفسفامید به عنوان مدل داروی شیمی درمانی برای بررسی ویژگی بارگیری و رهایش دارو استفاده شده است. پیش بینی می شود که عملکرد IONP-PAMAM G3 پگیله شده (نانوحامل) ظرفیت بارگیری و رهایش کنترل شده سیکلوفسفامید را افزایش دهد.

بخش تجربی

مواد و محلول ها

تترائیل اورتوسیلیکات، متیل اکریلات، ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان، N-هیدروکسی سوکسینیمید (NHS)، (۳-دی متیل آمینو پروپیل) کربودی ایمید (EDC)، آمونیم هیدروکسید، اتانول، متانول خشک و تولوئن خشک از شرکت مرک خریداری شدند. آب یون زدوده، O-(۲-کربوکسی اتیل) پلی اتیلن گلیکول (HO-PEG-COOH) و نسل سوم درخت سان پلی آمیدوآمین (PAMAM-G3) از شرکت سیگما-آلدریج و سیکلوفسفامید از شرکت هانگژو چین خریداری شدند. از بافر جادویی که شامل ۱۰٪ (W/V) توئین ۸۰ بود برای تنظیم pH استفاده شد. IONP برپایه گزارش پیشین، تهیه شد [۳۱].

دستگاه ها

برای شناسایی پیوندهای شیمیایی و گروه های عاملی موجود در ساختار نانوذره های تهیه شده، طیف سنج فروسرخ تبدیل فوریه (Perkin-Elmer, 07.03.10, USA)، برای بررسی ویژگی مغناطیسی، مغناطیس سنج نمونه ارتعاشی (VSM, 4 in. Daghigh Meghnatis Kashan Co.,)

از مهم ترین معایب درخت سان پلی آمیدوآمین در مصارف زیست پزشکی، سمیت سلولی و خون کافتی^۱ است. اصلاح سطح می تواند به نحوی موثر از درخت سان پلی آمیدوآمین در برابر برهم کنش با سلول های قرمز خون محافظت کرده و از این رو، منجر به کاهش سمیت خون کافتی شود. [۲۷]. غشاهای سلولی دارای بار سطحی منفی هستند و با درخت سان پلی آمیدوآمین باردار مثبت برهم کنش الکترواستاتیکی ایجاد کرده که منجر به ایجاد حفره هایی در مقیاس نانو می شود. این حفره ها موجب تخریب غشاهای زیستی می شوند و مرگ سلول را به دنبال دارد. گروه های آمین نوع اول در مقایسه با گروه های آمین نوع دوم و سوم، سمی تر هستند، از این رو، گروه های آمین اولیه عامل های مهم ایجاد سمیت سلولی درخت سان پلی آمیدوآمین هستند [۲۸]. بنابراین، اصلاح سطح درخت سان پلی آمیدوآمین برای کاهش سمیت سلولی گروه های کاتیونی انتهایی و غیرسمی کردن و زیست سازگار کردن آن ها، ضروری است.

ژو و همکارانش تاثیر پگیلاسیون درخت سان پلی آمیدوآمین (مزوج کردن پلی اتیلن گلیکول (PEG) با درخت سان پلی آمیدوآمین) را بر سمیت خون کافتی تحت مطالعه قرار داده اند. آن ها نشان دادند پگیله کردن می تواند به نحوی قابل توجه منجر به کاهش سمیت خون کافتی برای درخت سان پلی آمیدوآمین شود [۲۹]. مزایای پگیله کردن بر درخت سان پلی آمیدوآمین در مطالعه انجام شده توسط لو و همکارانش نیز تایید شده است. آن ها نشان دادند پگیله کردن پلی آمیدوآمین موجب کاهش سمیت سلولی و سمیت خون کافتی، افزایش انحلال پذیری، کاهش توده ای شدن، کاهش آپسیناسیون و انباشت توموری بیشتر با EPR می شود [۳۰].

تهیه نانوذره‌های مغناطیسی پوشش‌دهی‌شده با پلی‌آمیدوآمین
(IONP-PAMAM G3)

این نانوذره‌ها با دو واکنش متوالی تشکیل شدند که شامل یک واکنش افزایش مایکل و یک واکنش آمیددارشدن بود که به‌طور متناوب تکرار شدند. ابتدا ۱ گرم از IONP@TEOS-NH₂ در ۳۰ میلی‌لیتر متانول خشک پراکنده شد. سپس ۳/۱ میلی‌لیتر متیل اکریلات (MA) به مخلوط افزوده شد و سامانه تحت نیتروژن در دمای ۵۰ °C به مدت ۳ روز هم‌زده شد. پس از انجام واکنش، تعلیقه خشک، فاز جامد با تخلیه مغناطیسی جدا و سه مرتبه با ۲۰ میلی‌لیتر متانول شسته و به مدت ۲۴ ساعت در خلأ خشک شد. فرآورده به‌دست آمده (IONP-MA) همراه با نسل سوم درخت‌سان پلی‌آمیدوآمین به ۳۰ میلی‌لیتر متانول خشک افزوده شد. مخلوط ۵ روز در دمای محیط و اتمسفر نیتروژن با همزن مغناطیسی هم‌زده شد. فاز جامد (IONP-PAMAM G3) با تخلیه مغناطیسی جدا و سه مرتبه با متانول شسته و تحت خلأ خشک شد.

پگیله‌کردن نانوذره‌های IONP-PAMAM G3

به‌منظور افزایش زیست‌سازگاری و آب‌دوستی، پیوند پلی‌اتیلن گلیکول با انتهای کربوکسیل به نانوذره‌های تهیه‌شده در مرحله پیش برقرار شد. پیوند HO-PEG-COOH به IONP-PAMAM G3 با یک واکنش آمیدی بین گروه‌های کربوکسیلیک اسید HO-PEG-COOH و گروه NH₂ در سطح IONP-PAMAM G3 انجام شد. ابتدا به ۲۵ میلی‌لیتر محلول (W/V) ۲٪ از HO-PEG-COOH در آب یون زدوده، NHS و EDC با نسبت مولی ۱ به ۲، برای فعال کردن گروه کربوکسیل افزوده شد. این محلول به مدت ۲ ساعت در دمای محیط هم‌زده شد. pH محلول با سدیم هیدروکسید (۱ M) بر ۸ تنظیم شد و با ۱ گرم از IONP-PAMAM G3 مخلوط شد و ۲۴ ساعت در دمای ۴۰ °C با همزن مغناطیسی هم‌زده شد. نانوحامل به‌دست

Kashan, Iran و برای ریخت‌شناسی، میکروسکوپ‌های الکترونی پوششی گسیل میدانی (FE-SEM) مدل Zeiss TESCANA MIRA III و عبوری (TEM) مدل EM10C-100 kV ساخت آلمان به‌کارگرفته شدند. اندازه هیدرودینامیکی، بررسی توزیع اندازه ذره‌ها و بار سطحی، دستگاه تفرق نوری پویا-پتانسیل زتا (DLS-Zeta Potential, CORDOUAN TECHNOLOGIES, VASCO, France) به‌کارگرفته شد. برای اندازه‌گیری pH از دستگاه pH سنج (HANNA, Weilheim 211) استفاده (Germany)، و برای اندازه‌گیری غلظت سیکلوفسفامید از طیف‌نورسنج (Varian, Carry 300 Conc, USA) استفاده شد.

تهیه نانوذره‌های IONP@TEOS-NH₂

برای تهیه نانوذره‌های IONP@TEOS-NH₂ فرایند اشتوبر و روش سل-ژل به‌کارگرفته شد [۳۲ و ۳۳]. ابتدا، ۲ گرم از IONP، ۲۰ میلی‌لیتر آب یون‌زدوده و ۸۰ میلی‌لیتر اتانول به مدت ۱۵ دقیقه با به‌کارگیری همزن مغناطیسی مخلوط شدند. pH تعلیقه با استفاده از آمونیم هیدروکسید در ۸ تنظیم شد. سپس، تترائیل‌اورتوسیلیکات (۲ میلی‌لیتر) به‌صورت قطره‌قطره به مخلوط افزوده شد. این مخلوط ۶ ساعت در دمای ۵۰ °C با هم‌زدن مغناطیسی هم‌زده شد. فاز جامد (IONP@TEOS) با تخلیه مغناطیسی جدا و پس از شستشو با اتانول و آب و خشک‌شدن کامل در آن خلأ، به ۵۰ میلی‌لیتر محلول (V/V) ۵٪ آمینوپروپیل تری‌اتوکسی‌سیلان در تولوئن خشک، افزوده شد. پس از ۲۴ ساعت بازروانی تحت N₂ و دمای ۶۰ °C فرآورده IONP@TEOS-NH₂ با تخلیه مغناطیسی جدا و برای زدودن مواد اضافی، با اتانول شسته شد و به منظور خشک شدن کامل به مدت ۲۴ ساعت در آن خلأ با دمای ۸۰ °C قرار گرفت.

نشریه پژوهش‌های کاربردی در شیمی (JARC)

سال پانزدهم، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۰

$$F = \frac{M_t}{M_0} \quad (2)$$

که در آن، M_0 مقدار کل دارویی است که در ابتدا در حامل وجود دارد، M_t مقدار داروی آزادشده در زمان t و F جزئی از M_0 است که در زمان t آزاد می‌شود.

مطالعه انتقال جرم

مطالعه‌های انتقال جرم برای درک چگونگی جابه‌جایی دارو از حامل به محیط اطراف لازم است. انتقال جرم، تمایل یک جزء در یک مخلوط از ناحیه‌ای با غلظت بالا به ناحیه‌ای با غلظت کم را توصیف می‌کند. این جابه‌جایی می‌تواند در نتیجه انتقال جرم مولکولی، به‌صورت نفوذ (که به موجب آن حرکت در طول یک محلول رقیق یا ساکن صورت می‌گیرد) و یا انتقال جرم همرفتی با حرکت توده‌ای سیال (که به موجب آن، انتقال با جریان سیال افزایش می‌یابد) صورت گیرد. مورد اول در محلول‌های رقیق و نقاط با سرعت کم سیال، مانند سیال‌های لثاوی، سیال‌های میان‌بافتی و عروق توموری رخ می‌دهد، در حالی که مورد دوم در مناطق با سرعت بالای سیال، مانند سیاهرگ‌ها و سرخرگ‌ها اتفاق می‌افتد. انتقال دارو از حامل به سلول‌های تومور با سازوکار نفوذ مولکولی کنترل می‌شود [۳۶]. انتقال جرم در حالت غیریکنواخت زمانی که تغییرهای غلظت در موضعی ویژه درون سامانه با زمان دیده شود، مطرح خواهد شد. برای نفوذ شعاعی ناپایدار یک بعدی از حامل کروی به شعاع R ، تحت شرایط سینک کامل و شرایط مرزی اولیه، با ضریب نفوذ ثابت D ، قانون دوم فیک را می‌توان به صورت معادله ۳ نوشت.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial c}{\partial r} \right) \quad (3)$$

آمده با تخلیه مغناطیسی جدا شد و پیش از خشک‌شدن در خلأ دو بار با آب یون زدوده شسته شد.

بارگیری دارو

ابتدا ۲۰ میلی‌گرم از نانوحامل به ۱۰ میلی‌لیتر محلول دارو با غلظت 2 mg ml^{-1} با pH برابر با ۷٫۵ افزوده شد. مخلوط در دمای اتاق به مدت ۴۸ ساعت هم‌زده شد. سپس فاز جامد به صورت مغناطیسی جدا شد و مقدار داروی بارگیری‌نشده در فاز مایع (C_f) با طیف‌نورسنج در طول موج ۲۴۵ nm به‌دست آمد. پس از به‌دست آوردن C_f ، ظرفیت بارگیری با معادله ۱ محاسبه شد [۳۴].

$$LC = (C_i - C_f) \frac{V}{M} \quad (1)$$

در این معادله، LC ($\mu\text{g mg}^{-1}$) ظرفیت بارگیری است، یعنی جرم دارو در هر میلی‌گرم از حامل استفاده شده، C_i و C_f به‌ترتیب غلظت اولیه و غلظت نهایی دارو در فاز مایع برحسب $\mu\text{g ml}^{-1}$ هستند. V حجم فاز مایع بر حسب میلی‌لیتر و M جرم نانوحامل برحسب میلی‌گرم است.

رهایش دارو در شرایط برون‌تنی

برای بررسی میزان رهایش دارو در شرایط برون‌تنی و پاسخ دادن به pH، ۵ mg میلی‌گرم از نانوحامل بارگیری‌شده با دارو در لوله‌های شیشه‌ای در دار به ۵ میلی‌لیتر محلول بافر جادویی با pHهای ۷٫۴، ۶، ۵٫۵ و ۴٫۵ افزوده شد. سپس در دمای 37°C تحت هم‌زدن ۱۰۰ rpm قرار گرفت. برای هر لوله در فواصل زمانی متفاوت (۱، ۳، ۵، ۸، ۱۲، ۱۸، ۲۴، ۳۰، ۳۵، ۴۰ و ۴۸ ساعت)، فاز جامد به صورت مغناطیسی جدا شد و مقدار داروی آزادشده در فاز مایع در ۲۴۵ nm به‌دست آمد. سپس برای هر لوله، رهایش جزئی (F) در هر زمان با معادله ۲ محاسبه شد [۳۵].

$$F = \frac{M_t}{M_0} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} e^{-\frac{Dn^2\pi^2 t}{R^2}} \quad (7)$$

از این معادله می‌توان رهایش جزئی (F) را در هر لحظه محاسبه کرد. برای زمان‌های تماس طولانی، با جایگذاری $n=1$ معادله ۷ به صورت معادله ۸ ساده می‌شود.

$$F \cong 1 - \frac{6}{\pi^2} e^{-\frac{\pi^2 D}{R^2} t} = 1 - ae^{-bt} \quad (8)$$

$(0.7 \leq F \leq 1)$

برای زمان‌های تماس کوتاه، تغییر غلظت دارو فقط در یک منطقه نازک در نزدیکی $r=R$ اتفاق می‌افتد. در این حالت، معادله ۵ نفوذ دارو را در نانوحامل توصیف می‌کند، ولی شرایط مرزی نظری هیگی (نظریه نفوذ عمقی) برقرار است [۳۷]. با این شرایط، رهایش جزئی به صورت معادله ۹ نوشته می‌شود.

$$F \cong 6 \left(\frac{Dt}{\pi R^2} \right)^{\frac{1}{2}} - 3 \frac{Dt}{R^2} = pt^{\frac{1}{2}} - qt \quad (9)$$

$(0.7 \leq F \leq 1)$

داده‌های آزمایشگاهی (F و t) با استفاده از آنالیز رگرسیون غیرخطی با مدل‌های فوق مورد ارزیابی قرار گرفتند. ضریب تعیین، یعنی، R^2 (نزدیک یا مساوی با ۱) نشان می‌دهد که مدل با موفقیت سینتیک رهایش را توصیف می‌کند.

که در آن، D ضریب نفوذ، C غلظت دارو در حامل، r فاصله شعاعی از مرکز حامل و t زمان است، شرایط اولیه و مرزی برای حل معادله ۳، در معادله ۴ نشان داده شده است.

$$\begin{aligned} \text{IC: } & t = 0 \quad C = C_0 \\ \text{BC1: } & r = 0 \quad \frac{\partial C}{\partial r} = 0 \\ \text{BC2: } & r = R \quad C = 0 \end{aligned} \quad (4)$$

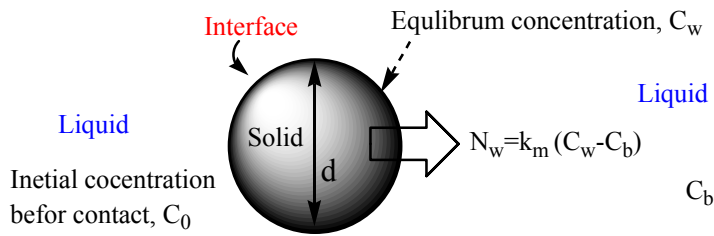
که در آن، $R=d/2$ شعاع نانوحامل و C_0 غلظت اولیه دارو در نانوحامل است. با حل معادله به روش جداسازی متغیرها و شرایط مرزی موجود، معادله ۵ به دست می‌آید.

$$C = -\frac{2RC_0}{\pi r} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n} e^{-\frac{Dn^2\pi^2 t}{R^2}} \sin\left(\frac{n\pi r}{R}\right) \quad (5)$$

مقدار داروی آزاد شده M_t (μg) از حامل در زمان t با معادله ۶ بیان می‌شود.

$$\begin{aligned} M_t &= -SD \int_0^t \left(\frac{\partial C}{\partial r} \right)_{r=R} dt = \\ & M_0 - \frac{6M_0}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} e^{-\frac{Dn^2\pi^2 t}{R^2}} \end{aligned} \quad (6)$$

که در آن، $S = 4\pi R^2$ مساحت مقطع عرضی حامل و $M_0 = (4/3)\pi R^3 C_0$ جرم داروی موجود در حامل در لحظه $t=0$ است. جزء جرمی داروی آزاد شده در زمان t از کل مقدار موجود در زمان $t=0$ را می‌توان به صورت معادله ۷ نشان داد.



شکل ۱ انتقال دارو از فاز جامد به فاز مایع

$$k_m = \frac{d}{6t} [1 - ae^{-bt}] \quad (12)$$

$$k_m = \frac{d}{6t} \left[pt^{\frac{1}{2}} - qt \right] \quad (13)$$

ثابت‌های a , b , p و q با تحلیل وایزش غیرخطی از راه برازش داده‌های آزمایشگاهی با معادله‌های ۸ و ۹ به دست می‌آیند.

نتیجه‌ها و بحث

شناسایی نانوحامل تهیه شده

نانوحامل مغناطیسی حساس به pH طی یک مسیر چند مرحله‌ای تهیه شد. ابتدا IONP با تترااتیل‌اورتوسیلیکات روکش شد و در ادامه با آمینوپروپیل‌تری‌اتوکسی‌سیلان آمین‌دار شد. سپس نسل سوم درخت‌سان پلی‌آمیدوآمین بر سطح ذره‌ها قرار داده شد. در نهایت HO-PEG-COOH به منظور افزایش زیست‌سازگاری و آب‌دوستی بر سطح ذره‌ها مزدوج شد. برای اطمینان از تشکیل نانوحامل تهیه‌شده و وجود گروه‌های عاملی، طیف‌های FTIR نمونه‌های به دست آمده در مراحل تهیه بررسی شد. این طیف‌ها در شکل ۲ آورده شده‌اند.

در طیف مربوط به IONP، پیک‌های 3432 و 585 cm^{-1} به ترتیب مربوط به ارتعاش‌های کششی گروه عاملی هیدروکسیل (-OH) و Fe-O است که نشان‌دهنده وجود نانوذره‌های آهن اکسید در نمونه است. پیک‌های مشاهده‌شده در 1401 و 1630 cm^{-1} مربوط به گروه H-O-H آب جذب سطحی و حلال به دام افتاده در IONP هستند [۳۱].

شار انتقال دارو از حامل (فاز جامد) به محیط رهایش (فاز مایع) از راه فصل مشترک (شکل ۱)، بر حسب $\mu\text{g nm}^{-2}\text{h}^{-1}$ با معادله ۱۰ به دست می‌آید.

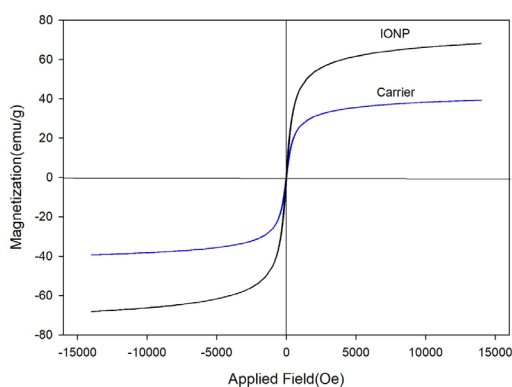
$$N_w = k_m(C_w - C_b) \quad (10)$$

فرض بر این است که آزادشدن دارو از سطح حامل بر روند انتقال جرم تأثیر نمی‌گذارد. به دلیل عدم وجود مقاومت در فاز مایع، غلظت دارو در سطح حامل (فصل مشترک دو فاز) ثابت و با C_w (غلظت در حال تعادل با فاز مایع) نشان داده می‌شود. همچنین، غلظت دارو در توده مایع (C_b)، در مقایسه با غلظت دارو در سطح حامل (C_w)، ناچیز است. غلظت دارو در همه نقاط حامل در لحظه شروع انتقال جرم (C_0)، یکسان است. از طرفی شار خروج دارو از نانوحامل در زمان t به صورت $M_t / S.t$ است. در لحظه شروع انتقال جرم C_w است. به بیان دیگر، C_0 برابر با C_w است. از این رو، ضریب انتقال جرم ($k_m(\text{nm}/\text{h})$) که معیاری از سرعت انتقال جرم است با معادله ۱۱ به دست می‌آید.

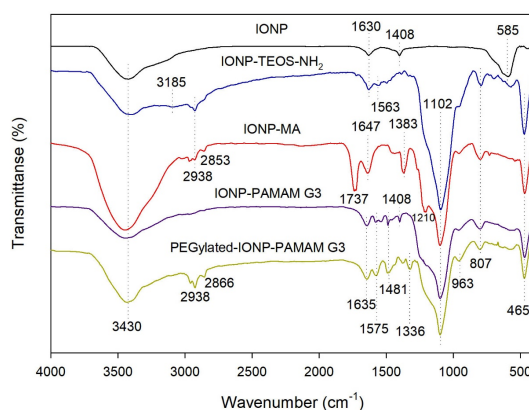
$$k_m = \frac{Fd}{6t} \quad (11)$$

با جایگذاری F از معادله‌های ۸ و ۹، ضریب انتقال جرم با تقریب زمان تماس کوتاه و تقریب زمان تماس طولانی به ترتیب با معادله‌های ۱۲ و ۱۳ به دست می‌آیند:

جدید در 1575 cm^{-1} مربوط به ارتعاش‌های خمشی پیوند N-H و 1635 cm^{-1} مربوط به ارتعاش‌های کششی پیوند C=O گروه آمید نوع دوم، تاییدکننده انجام واکنش بین گروه استری IONP-MA با گروه آمین نوع اول نسل سوم درخت‌سان پلی‌آمیدوآمین است [۴۰]. از طرفی ارتعاش‌های کششی پیوند NH_2 در 3434 cm^{-1} با نوار جذبی گروه هیدروکسیل هم‌پوشانی دارد و پیک 1408 cm^{-1} مربوط به ارتعاش‌های کششی پیوند N-C=O موید انجام واکنش آمیدی است. در طیف PEGylated IONP-PAMAM G3، پیک‌های 3430 ، 2938 ، 2866 و 1635 cm^{-1} به ارتعاش‌های کششی OH، C-OH و C-H و پیک‌های ایجادشده در نواحی 1481 و 1336 cm^{-1} مربوط به ارتعاش خمشی گروه CH موجود در ساختار پلی‌اتیلن گلیکول هستند [۴۱]. پیک پیوند N-H با پیک گروه OH در 3430 cm^{-1} هم‌پوشانی کرده است و پیک‌های موجود در 1635 ، 1575 و 1336 cm^{-1} مربوط به فرکانس خمشی پیوند N-H موید انجام واکنش آمیدی است. وجود این پیک‌های جذب، پیوند پلی‌اتیلن گلیکول با نسل سوم درخت‌سان پلی‌آمیدوآمین بر سطح نانوذره‌های آهن اکسید و تشکیل نانوحامل را تایید می‌کند. ویژگی مغناطیسی نانوحامل تهیه‌شده در دمای اتاق با روش VSM بررسی شد.



شکل ۳ الگوی VSM برای IONP و نانوحامل

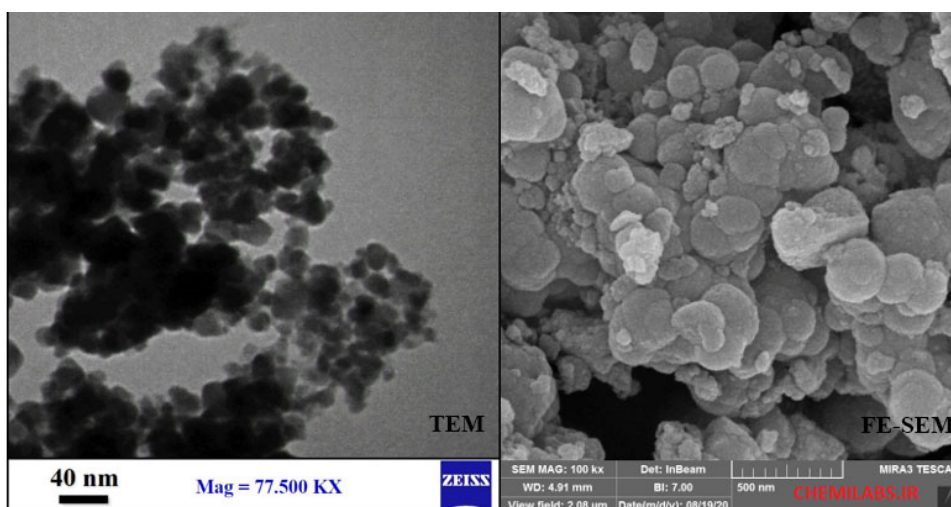


شکل ۲ طیف‌های FTIR مراحل تهیه نانوحامل

در طیف مربوط به IONP-TEOS-NH₂، پیک‌های ظاهر شده در 805 ، 465 و 1102 cm^{-1} ، به ترتیب مربوط به ارتعاش‌های خمشی، ارتعاش‌های کششی متقارن و ارتعاش‌های کششی نامتقارن پیوند Si-O-Si به دلیل پوشش‌دهی IONP با تترااتیل‌اورتوسیلیکات است [۳۸]. نوار جذبی موجود در 3430 cm^{-1} مربوط به ارتعاش‌های کششی گروه‌های OH سیلانولی است [۳۹]. نوار جذبی در 2980 cm^{-1} به ارتعاش‌های کششی پیوند C-H گروه آمینوپروپیل مربوط است. پیک موجود در 1563 cm^{-1} مربوط به ارتعاش‌های خمشی گروه N-H آمینوپروپیل‌تری اتوکسی‌سیلان است. از طرفی ارتعاش‌های کششی پیوند NH_2 در 3185 cm^{-1} قابل مشاهده است. در طیف‌های مربوط به IONP-MA، پیک‌های جدید در 1737 و 1635 cm^{-1} به ترتیب مربوط به ارتعاش‌های کششی پیوند C=O گروه استری و ارتعاش خمشی CH_3 متیل‌اکریلات است [۳۹]. پیک 1210 cm^{-1} مربوط به نوار کششی C-N آمین نوع اول و پیک 1647 cm^{-1} مربوط به فرکانس خمشی پیوند N-H است. این نتیجه‌ها تایید کننده انجام واکنش مایکل بین گروه استری و آمین نوع دوم است. از مقایسه طیف IONP-PAMAM G3 با IONP-MA، حذف پیک 1635 cm^{-1} مربوط به پیوند کربونیل استری و ایجاد پیک‌های

در منحنی پسماند به دست آمده (شکل ۳)، هیچ وادارندگی مغناطیسی و پسماندی مشاهده نمی شود که ثابت می کند نانوحامل دارای ویژگی ابرپارامغناطیس است. ابرپارامغناطیسی یکی از ویژگی بسیار مهم و ضروری برای حامل های هدفمند مغناطیسی است، زیرا این ویژگی از بسته شدن مویرگ با توده تشکیل شده با پسماند مغناطیس، پس از حذف میدان خارجی جلوگیری می کند، و مانع از تجمع ذره ها می شود [۳۱]. مقدار مغناطیس اشباع نانوحامل

در منحنی پسماند به دست آمده (شکل ۳)، هیچ وادارندگی مغناطیسی و پسماندی مشاهده نمی شود که ثابت می کند نانوحامل دارای ویژگی ابرپارامغناطیس است. ابرپارامغناطیسی یکی از ویژگی بسیار مهم و ضروری برای حامل های هدفمند مغناطیسی است، زیرا این ویژگی از بسته شدن مویرگ با توده تشکیل شده با پسماند مغناطیس، پس از حذف میدان خارجی جلوگیری می کند، و مانع از تجمع ذره ها می شود [۳۱]. مقدار مغناطیس اشباع نانوحامل



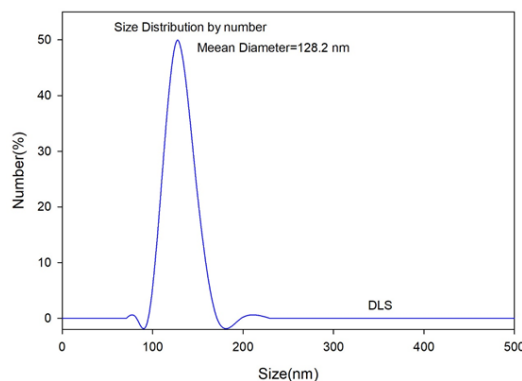
شکل ۴ تصویرهای TEM، FE-SEM نانوحامل

مناسب ترین توزیع را در بافت هدف داشته باشند [۴۳]. بار سطحی نانوحامل با روش پتانسیل زتا در pH های متفاوت بررسی شد. نتیجه های مربوط در شکل ۶ نشان داده شده اند. نوع بار سطحی به pH محلول وابسته است. نقطه بار صفر (pH_{pzc}) شرایطی را توصیف می کند که چگالی بار الکتریکی سطح برابر صفر است. برای نانوحامل pH_{pzc} برابر با ۶/۳۲ به دست آمد. بار سطحی در pH کوچکتر از pH_{pzc} مثبت و در pH بزرگتر از pH_{pzc} منفی است [۴۴]. بنابراین، در محیط اسیدی، به موجب برهم کنش الکترواستاتیک بین نانوحامل با بار مثبت و غشاء سلولی (با بار منفی) جذب سلولی آسان

نمودار توزیع اندازه هیدرودینامیک نانوحامل (شکل ۵) با روش DLS به دست آمد و قطر هیدرودینامیکی نانوحامل 128.2 nm تعیین شد. با توجه به نتیجه های DLS، اندازه نانوحامل در مقایسه با نتیجه های TEM بزرگتر است که علت آن باز شدن زنجیرهای نانوحامل در محیط آبی است. همچنین، قطر نانوذره های تهیه شده از قطر روزنه های موجود در عروق خونی تومورها (کمتر از ۲۰۰ نانومتر) کمتر است، این بدان معنی است که ذره های نانوحامل تهیه شده به اندازه کافی کوچک هستند تا از پدیده RES بدن بگریزند و با استفاده از پدیده EPR در بافت های توموری تجمع یابند و

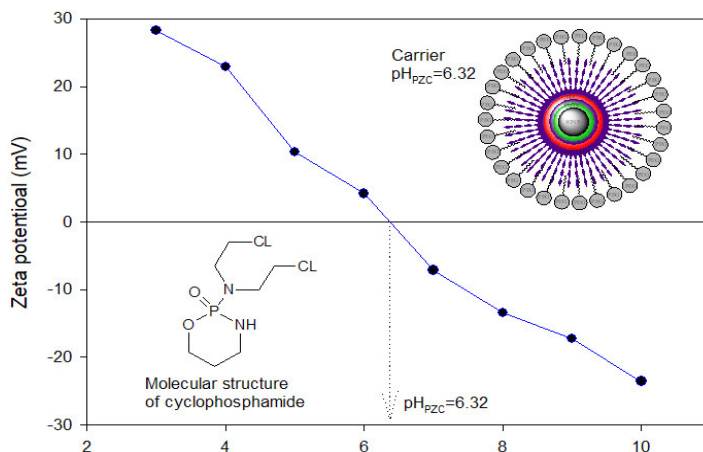
بدون بار هستند و مولکول دارو خنثی است. از طرفی در این گستره از pH بار سطحی نانوحامل منفی است. بنابراین، جاذبه الکترواستاتیک شرایط بهینه‌ای را برای بارگیری دارو فراهم خواهد کرد. در pHهای اسیدی ملایم نیتروژن به صورت NH_2^+ ظاهر می‌شود و بار سطحی نانوحامل نیز مثبت است. بنابراین، دافعه الکترواستاتیک موجب بارگیری ضعیف دارو خواهد شد. دفع سطحی حساس به pH این امکان را به وجود می‌آورد که دارو در بافت‌های هدفی که سطح pH در آن‌ها پایین‌تر از مقادیر کاراندام (۷/۴) است، رها شود، که می‌توان به محیط اسیدی سلول‌های تومور اشاره کرد. بر این پایه، برای انجام آزمایش‌های مربوط به بارگیری سیکلوفسفامید بر نانوحامل تهیه شده، pH برابر با ۷/۵ انتخاب شد.

می‌شود [۴۵]. از طرف دیگر در pH بزرگتر از ۶/۳۲ بار الکتریکی سطح نانوحامل کروی منفی است.



شکل ۵ توزیع اندازه هیدرودینامیک نانوحامل

به دلیل حضور گروه‌های نیتروژن در ساختار سیکلوفسفامید در pHهای قلیایی معتدل گروه‌های نیتروژن

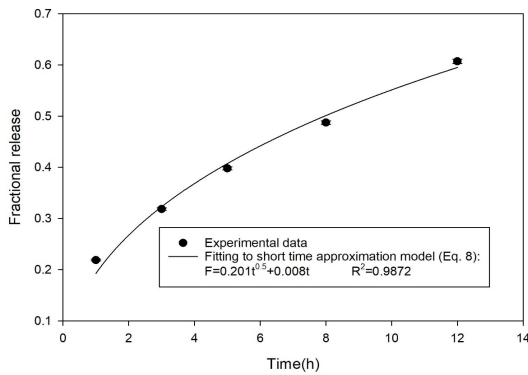


شکل ۶ تغییرهای پتانسیل زتای نانوحامل در pHهای متفاوت

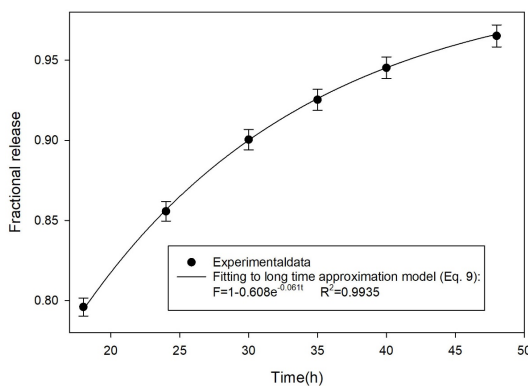
سیکلوفسفامید در محیط مشابه شرایط کاراندام بدن (pH = ۷/۴) تنها ۱۷/۲٪ بود. در حالی که رهائش در محیط اسیدی (pH = ۶) ، ۵/۵ و ۴/۵ (pH = ۴/۵) که شبیه‌سازی‌کننده شرایط بافت توموری است به ترتیب حدود ۵۳/۳، ۸۲/۳ و ۹۷/۱٪ بود. نتیجه‌های به دست آمده می‌تواند به این دلیل باشد که در محیط

رهائش سیکلوفسفامید از نانوحامل و مطالعات انتقال جرم برای بررسی ویژگی حساس به pH بودن نانوحامل PEGylated IONP-PAMAM G3، رهائش سیکلوفسفامید از نانوحامل در pHهای متفاوت بررسی شد. نمودارهای رهائش در شکل ۷ نشان می‌دهد در طی ۴۸ ساعت، رهائش

برای مطالعه‌ها انتقال جرم در شرایط مشابه محیط اسیدی بافت تومور ($37\text{ }^{\circ}\text{C}$ و $\text{pH} = 4.5$) داده‌های آزمایشگاهی رهایش سیکلوفسفامید به روش وایازش غیرخطی با نرم افزار سیگماپلات با مدل‌های ریاضی (معادله‌های ۸ و ۹) مورد ارزیابی قرار گرفت که نتیجه‌های آن در شکل‌های ۸ و ۹ آورده شده‌اند.



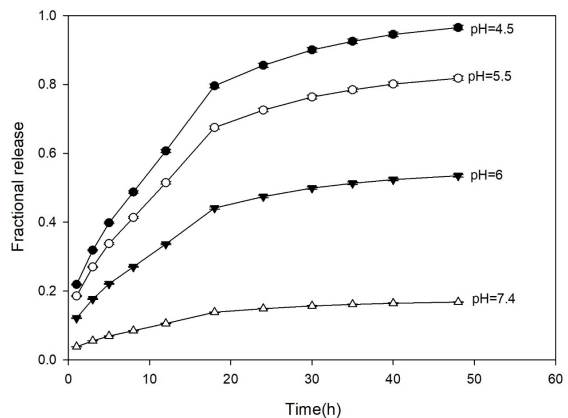
شکل ۸ تطابق مدل ریاضی با داده‌های آزمایشگاهی با روش وایازش غیرخطی با تقریب زمان تماس کوتاه



شکل ۹ تطابق مدل ریاضی با داده‌های آزمایشگاهی با روش وایازش غیرخطی با تقریب زمان تماس طولانی

همان‌طور که مشاهده می‌شود مدل‌های ریاضی همپوشانی خوبی با داده‌های آزمایشگاهی دارند که تایید می‌کند رهایش سیکلوفسفامید تحت کنترل نفوذ فیکین است.

خنثی، جاذبه الکترواستاتیک بین دارو و نانوحامل ایجاد می‌شود. از طرف دیگر، زنجیره‌های درخت‌سانی به موجب پیوندهای هیدروژنی بین آن‌ها به شکل متراکم قرار گرفته‌اند و می‌توانند دارو را درون حفره‌ها نگه دارند. درحالی‌که در محیط اسیدی، به‌علت دافعه الکترواستاتیک بین دارو و نانوحامل و همچنین، پروتونه‌شدن اتم‌های نیتروژن زنجیره‌های درخت‌سانی و دافعه الکترواستاتیک بین آمین‌های نوع دوم و سوم زنجیره‌ها از هم دور می‌شوند و امکان نفوذ مولکول‌های آب به درون حفره‌ها را فراهم می‌آورند که در نهایت منجر به رهایش دارو می‌شود. افزون‌براین، نرخ رهایش سیکلوفسفامید با کاهش pH محیط، افزایش پیدا کرد و بیشینه رهایش دارو در pH برابر با ۴٫۵ مشاهده شد. بنابراین، نانوحامل به علت حساس بودن به pH می‌تواند نقش مؤثری در کنترل رهایش دارو داشته باشد به گونه‌ای که در محیط خنثی از رهایش پیش از موعد سیکلوفسفامید در بافت‌های سالم بدن و جریان خون جلوگیری می‌کند. برپایه پژوهش‌های پیشین [۴۶]، در شرایط اسیدی پس از رسیدن ذره‌ها به تومورهای سرطانی و واردشدن به سلول‌ها، دارو می‌تواند به سرعت درون لیزوزوم رهایش یابد که در نهایت منجر به بهبود کارایی سامانه دارورسانی می‌شود. این نتیجه‌ها نشان می‌دهد که نانوحامل تهیه شده می‌تواند برای مصارف دارورسانی کنترل شده استفاده شود.



شکل ۱۰ نمودارهای رهایش جزئی سیکلوفسفامید از نانوحامل در pHهای متفاوت

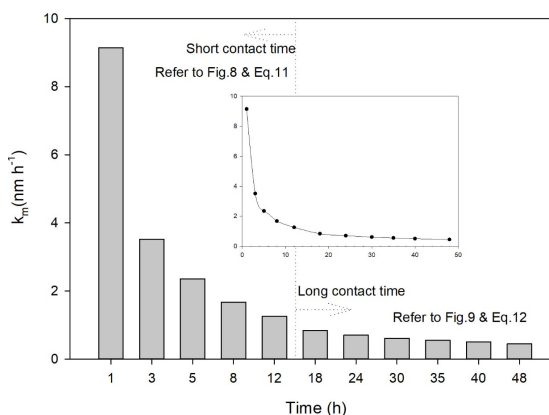
نتیجه‌گیری

در این مقاله با پیگله‌کردن نانوذره‌های آهن اکسید پوشش‌دهی‌شده با TEOS و APTES و عامل‌دارشده با نسل سوم درخت‌سان پلی‌آمیدو آمین، یک نانوحامل مغناطیسی جدید حساس به pH برای کاربردهای دارورسانی هدفمند و کنترل‌شده، توسعه‌داده شد. روش VSM نشان داد نانوحامل ویژگی ابرپارامغناطیس دارد. قطر هیدرودینامیکی نانوحامل ۱۲۸/۲ nm تعیین شد. در شرایط برون‌تنی رهائش دارو از نانوحامل یک رفتار وابسته به pH را نشان داد و بیشینه رهائش سیکلوفسفامید در pH لیروزومی (۴/۵) رخ داد. بار سطحی مثبت نانوحامل در محیط اسیدی به دلیل برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک بین نانوحامل با بار مثبت و غشا سلولی با بار منفی، می‌تواند موجب تسهیل ورود ذره‌ها به درون سلول‌های سرطانی شود. مطالعه‌های انتقال جرم نشان داد رهائش سیکلوفسفامید تحت کنترل نفوذ فیکین است و ضریب انتقال جرم با افزایش زمان کاهش می‌یابد. این نتیجه‌ها نشان می‌دهد که IONP-PAMAM G3 پیگله‌شده می‌تواند برای درمان سرطان امیدوارکننده باشد.

سپاسگزاری

این پژوهش، برگرفته از رساله دکتری مهندسی شیمی در دانشگاه آزاد اسلامی واحد یاسوج است. نویسندگان از پروفیسور همایون احمدپناهی و دکتر فاطمه فرجادیان برای راهنمایی‌های علمی تشکر می‌کنند.

ضریب انتقال جرم (k_m) معیاری از سرعت انتقال جرم است. با قراردادن مدل‌های ریاضی به‌دست آمده از شکل‌های ۸ و ۹ در معادله‌های ۱۲ و ۱۳، k_m برای تقریب زمان تماس کوتاه و طولانی محاسبه شد. نتیجه‌های مربوط در شکل ۱۰ آورده شده است. برای محاسبه k_m مقدار d (۱۲۸/۲ nm)، قطر هیدرودینامیکی نانوحامل است که از روش DLS به‌دست آمد. کاهش ضریب انتقال جرم با افزایش زمان نشان می‌دهد که سرعت آزادسازی سیکلوفسفامید از نانوحامل در زمان‌های تماس کوتاه نسبت به زمان‌های تماس طولانی، سریع‌تر است. بنابراین، در شرایط زمان تماس کوتاه رهائش دارو سریع و در شرایط زمان تماس طولانی رهائش دارو آهسته است. این نتیجه‌ها نشان می‌دهد که نانوحامل تهیه‌شده افزون بر مصارف دارورسانی کنترل‌شده می‌تواند برای کاربردهای دارورسانی آهسته رهش نیز استفاده شود.



شکل ۱۰ تغییرهای ضریب انتقال جرم با زمان در فرایند آزادسازی سیکلوفسفامید از نانوحامل

مراجع

- [1] Juan, W.U.; Wang, X.V.; Zhu, B; He, Q.; Ren, F.; Tong, F.; Jiang, W.; Xianghong, H.; Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition 31, 1057-1070, 2020.
- [2] Wang, Y.; Yang, X.I.; Yang, J.I.; Wan, Y.; Zhang, N.I.; Carbohydrate Polymers 86, 1665-1670, 2011.
- [3] Pedro, M.; Fernandes, V.A.; Francecko, A.N.; Advanced Healthcare Materials 7, 1-35, 2018.

- [4] Langer, R.; Margalit, R.I.; Peer, D.A.; Hong, S.E.; *Nature Nanotechnology* 2, 751-760, 2007.
- [5] Vásquez, P.V.; Mosier, N.A.; Irudayara, J.; *Frontiers in Bioengineering and biotechnology* 8, 1-16, 2020.
- [6] Zhang, M.; Veisoh, O.; Gunn, J.A.; *Advanced Drug Delivery Reviews* 62, 284-304, 2010.
- [7] Xianbo, M.; Zeeshan, A.; Song, L.I.; Nongyue, H.E.; *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 15, 54-62, 2015.
- [8] Nguyen, T.K.; Robinson, L.; Fernig, D.G.; Alexander, C.A.; *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 321, 1421-1423, 2009
- [9] Mousavi, S.M.; Malekpour, L.; Raeisi, F.; Babapoor, A.; *Drug Metabolism Reviews* 52, 157-184, 2020.
- [10] Kaixiang, Z.H.; Shi, J.I.; Liu, W.I.; *Advanced Healthcare Materials* 9, 190136, 2020.
- [11] Ramezani, M.; Mizani, F.; Hayati, M.; Bardajee, G.R.; *Journal Inorganic & Nano-metal Chemistry* 50, 1189-1200, 2020.
- [12] Wu, G.I.; Wang, J.I.; Gao, H.; Ma.J.I.; *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 103, 15-22, 2013.
- [13] Ramanujan, R.V.; Kayal, S.; *Materials Science and Engineering: C*, 30, 484-490, 2010.
- [14] Kizilel, S.; Demirer, G.D.; Okur, A.C.; *Journal of Materials Chemistry B*, 3, 7831-7849, 2015.
- [15] Salmaso, S.; Caliciti, P.; *Journal of Drug Delivery: Nanotechnologies in Cancer*, 2013.
- [16] Tanimoto, A.; Kuribayashi, S.; *European Journal of Radiology* 58, 200-216, 2006.
- [17] Dipak, M.; Kandacamy, G.; *International Journal of Pharmaceutics* 496, 191-218, 2015.
- [18] Khorasani, M.T.; Farjadiyan, F.; Faghihi, Z.; Haghghi, A.H.; *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 490, 165479, 2019.
- [19] Peng, Y.K.; Lui, N.P.; Lin, T.H.; Chou, P.T.; Yung, K.; *Faraday Discussion* 175, 13-26, 2014.
- [20] Trewyn, B.; Giri, S.; Slowing, L.; Lin, V.I.; *Chemical Communications* 31, 3236-3245, 2007.
- [21] Iyer, A.K.; Kesharvani, P.; Xie, L.; Banerjee, S.; Sarkar, F.H.; *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 136, 413-4231, 2015.
- [22] Choudhary, S.; Gupta, L.; Rani, S.; Dave, k.; Gupta, U.; *Frontier in Pharmacology* 8, 236-268, 2017.
- [23] Fang, G.; Islam, W.; Maeda, H.; *Advanced Drug Delivery* 144, 356-362, 2020.
- [24] Karami, M.; Eslami, M.; Mirab, F.; Deshkhane, F.; *Nanomedicine Nanobiotechnology*, 8, 696-716, 2016.
- [25] Duncan, D.; *Nature Reviews Drug Discovery* 2, 347-360, 2003.
- [26] Bae, Y.H.; Na, K.U.; Lee, E.S.; *Journal of Controlled Release* 91, 103-113, 2003.
- [27] Lyaer, A.K.; Kesharvani, P.; Deshmukh, R.; Gupta, U.; *Acta Biomaterialia* 43, 14-29, 2016.
- [28] Maculewicz, B.K.; Janaszweska, A.; Lezniewska, J.; Marcincowska, M.O.; *Biomolecules* 9, 1-23, 2019.
- [29] Jiang, Y.A.; Pei, Y.; Zhu, S.; *Biomaterials* 31, 1360-1371, 2010.
- [30] Luo, D.; Haverstick, K; Han, E.; Saltzman, W.M.; *Macromolecules* 35, 3456-3462, 2002.
- [31] Faramarzi, M.; Farjadian, F.; Heidarinasab, A.; Ahmadpanahi, H.; *Materials Science and Engineering: C* 67, 42-50, 2016.
- [32] Bayat, A.; Shakourianfard, M.; Ehyaei, N.; Mahmoodhashemi, M.; *RSC Advances* 4, 44274-44281, 2014.
- [33] Cordova, A.G.; Morales, M.D.; Mazario, E.; *Mdpi and ACS Style Water* 11, 2372-2378, 2019.
- [34] Farjadian, F.; Ghasemi, S.; Heidari, R.; Mohammadisamani, S.; *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 13, 745-753, 2017.
- [35] Hamarat Sanher, S.; Yasa, M.; Cihnioglu, A.; Yilmaz, H.; *Artificial Cells, Nano*

- medicine, and Biotechnology 44, 943-949, 2016.
- [36] Rebecca A. Bader; "Engineering Polymer Systems for Improved Drug Delivery", 1th edition, Wiley, USA, 2013.
- [37] Ronald L. Fournier; "Basic Transport Phenomena in Biomedical Engineering", 4th, Edition, Taylor & Francis, USA, 293-304, 2017.
- [38] Naghizadeh, M.; Taher, M.A.; Tamaddon, A.M.; Borandeh, S.; Abolmaali, S.S.; Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management, 12, 100250, 2019.
- [39] Farjadian, F.; Ahmadpour, P.; Mohammadisamaini, S.; Hossieni, M.; Microporous and Mesoporous Materials 213, 30-39, 2015.
- [40] Chen, D.; Hu, W.; Qui, L.; Cheng, L.; Liu, Y.; Acta Biomaterialia, 36, 241-253, 2016.
- [41] Moscatelli, D.; Ferrari, R.; Colombo, C.; Casali, C.; Lupi, M.; Ubezio, P.; International Journal of Pharmaceutics 453, 551-559, 2013.
- [42] Larsen, S.C.; Datt, A.; Elmazzawi, I.Z.; J. Phys. Chem. C 116, 18358-18366, 2012.
- [43] Ferrari, M.; Shen, H.; Blanco, E.; Nature Biotechnology 33, 941-951, 2015.
- [44] Hassan, P.A.; Dutta, B.; Shetace, N.; Barick, B.K.; Pandi, B.N.; Periyadarsini, K.I.; Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 162, 163-171, 2018.
- [45] Zhang, P.; Wu, T.O.; Liekong, J.; ACS Appl. Mater. Interfaces 6, 17446-17453, 2014.
- [46] Huang, L.; Zeng, X.; Chang, D.; Gao, Y.; Wang, L.I.; Chen, Y.; Journal of Colloid and Interface Science 463, 279-287, 2016.

PEGylation of polyamidoamine-G3 dendrimer bonded with silica-coated magnetic nanoparticles as a pH-sensitive targeted drug delivery system

Seyed Esmaeil Mohammadi Mehr¹, Mehdi Faramarzi^{2,3,*}, Seyed Aboutaleb Mousavi Parsa⁴

1. PhD. Student, Department of Chemical Engineering, Yasooj Branch, Islamic Azad University, Yasooj, Iran.
2. Assistant Prof., Department of Chemical Engineering, Yasooj Branch, Islamic Azad University, Yasooj, Iran.
3. Assistant Prof., Department of Chemical Engineering, Gachsaran Branch, Islamic Azad University, Gachsaran, Iran.
4. Assistant Prof., Department of Chemical Engineering, Yasooj Branch, Islamic Azad University, Yasooj, Iran.

Abstract: This research, reports the fabrication of a new pH-responsive nanocarrier based on iron oxide nanoparticle with dendrimer coating and PEG conjugated for targeted and controlled delivery of chemotherapy drugs to cancer cells. The structure of the nanocarrier determined by Fourier transform infrared (FTIR) spectra analysis, transmission electron microscope (TEM), field emission scanning electron microscopy (FESEM), and vibrating sample magnetometer (VSM) analysis showed that the nanocarrier had a spherical structure with super paramagnetic properties. The efficiency of nanocarrier was evaluated with cyclophosphamide chemotherapy drug. The *in vitro* drug release studies at different pH proved the pH-sensitivity of the nanocarrier. Due to the open state of dendritic structure in acidic pH, the maximum release observed at pH 4.5 (lysosomal pH). Mass transfer studies showed that drug release from nanocarrier was rapid in short contact time and slow in long contact time. These results indicate that cyclophosphamide-loaded magnetic nanocarrier is promising for targeted delivery and controlled drug release.

Key words: Cancer, Iron oxide nanoparticles, PEGylation, Targeted drug delivery, Controlled drug release