



Scan online to view this article

Investigation of PVA / GT / Fe₃O₄ nanocomposite for targeted delivery of HCQ drug

Ali Zandi¹, Hossein Abbas Tabar Ahangar^{*1,2}, Ali Saffar^{1,2}

1. Chemistry Department, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran.

2. Human Environment and Sustainable Development Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran.

Abstract

Aim and Background: HCQ is one of the auxiliary drugs for the treatment of malaria, some cancerous tumors and viruses. Targeted drug delivery systems can be used to deliver the drug to the target site, controlling the dose and reducing cell damage. In this project, a magnetic nanocomposite for drug transfer was produced and investigated.

Material and methods: PVA/GT /Fe₃O₄ nanocomposite was produced for HCQ drug delivery and the drug release rate of this nanocomposite was evaluated at pH 7.4 and at different times. In order to optimize the nanocomposite, the effect of Fe₃O₄ and maleic anhydride nanoparticles on the swelling of the nanocomposite and drug release was investigated.

Results: Drug release is highly dependent on the amount of Fe₃O₄ and crosslinker, which can be controlled by changing the dose of nanocomposite. The highest cumulative drug release belonged to nanocomposites containing 4% wt Fe₃O₄ during 6 hours (13.92%).

Conclusion: PVA/GT /Fe₃O₄ nanocomposites can control the release of a certain dose of HCQ drug and reduce its side effects, so it can be considered as a drug carrier for the treatment of related diseases that require clinical studies.

Keywords: Nanocomposite, HCQ, release, swelling, Iau Science.

Corresponding author:

Human Environment and Sustainable Development Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

Email: abbastabar@pmt.iaun.ac.ir



برای مشاهده این مقاله به صورت آنلاین اسکن کنید

بررسی نانوکامپوزیت پلی وینیل الکل/کتیرا/ Fe_3O_4 (PVA/GT/ Fe_3O_4) جهت انتقال هدفمند داروی هیدروکسی کلروکین (HCQ)

علی زندی^۱، حسین عباس تبار آهنگر^{۲*}، علی صفار^۲

۱. گروه شیمی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

۲. مرکز تحقیقات محیط زیست انسانی و توسعه پایدار، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

چکیده

سابقه و هدف: یکی از داروهای کمکی برای درمان بیماری مالاریا، برخی از تومورهای سرطانی و ویروس‌ها، داروی هیدروکسی کلروکین (HCQ) است. جهت انتقال این دارو به سایت هدف، کنترل دوز و کاهش آسیب‌های سلولی، می‌توان از سیستم‌های دارورسانی هدفمند استفاده نمود. در این پروژه نانوکامپوزیت مغناطیسی $\text{PVA/GT/Fe}_3\text{O}_4$ بر پایه هیدروژل‌های PVA و GT تولید شده است که در آن نانوذرات مغناطیسی Fe_3O_4 بارگذاری شده و پارامترهایی از جمله میزان Fe_3O_4 و مقدار کراس لینک کننده بر نرخ رهایش دارو بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: نانوکامپوزیت $\text{PVA/GT/Fe}_3\text{O}_4$ جهت انتقال داروی HCQ تولید شد و نرخ رهایش دارو توسط این نانوکامپوزیت در pH ۷/۴ و در بازه‌های زمانی مختلف به کمک دستگاه UV-Vis بررسی شد. از طرفی دیگر جهت بهینه‌سازی ساختار نانوکامپوزیت، تأثیر میزان نانوذرات Fe_3O_4 و مقدار مالئیک انیدرید در تورم نانوکامپوزیت و انتشار دارو مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: با توجه به نتایج بدست آمده از FTIR می‌توان به برهمکنش PVA با کتیرا پی برد. افزایش Fe_3O_4 تورم را به میزان بالایی کاهش داد و میزان انتشار دارو را تا ۲ برابر افزایش داد. افزایش مقدار اتصال دهنده عرضی نرخ انتشار دارو را کاهش داد. در طول ۶ ساعت بیشترین میزان انتشار تجمعی دارو متعلق به نانوکامپوزیت حاوی ۴wt% Fe_3O_4 بود (۱۳/۹۲ درصد).

بحث: تورم نانوکامپوزیت به شدت به میزان Fe_3O_4 وابسته است دلیل آن می‌تواند مسدود شدن خلل و فرج هیدروژل جهت جذب آب باشد. افزایش میزان اتصال دهنده عرضی باعث کاهش رهایش دارو شد که ممکن است به دلیل کاهش انبساط شبکه هیدروژلی جهت رهایش دارو باشد.

نتیجه‌گیری: نانوکامپوزیت $\text{PVA/GT/Fe}_3\text{O}_4$ می‌تواند میزان انتشار دوز مشخصی از داروی HCQ را کنترل می‌نماید و عوارض جانبی آن را کاهش دهد در نتیجه می‌تواند به عنوان حامل دارو جهت درمان بیماری‌های مرتبط بررسی شود که نیازمند مطالعه‌های بالینی است.

واژه‌های کلیدی: نانوکامپوزیت، HCQ، رهایش، تورم، Iau Science

مقدمه

نویسنده مسئول:

گروه شیمی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران.
پست الکترونیکی: abbastabar@pmt.iaun.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۸/۱۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۰۷

هیدروکسی کلروکین (HCQ) (شکل ۱) یکی از داروهای شناخته شده در درمان بیماری‌هایی از جمله مالاریا، بیماری‌های روماتیسمی مانند آرتریت روماتوئید یا لوپوس اریتماتوز سیستمیک است (۲،۱). استفاده طولانی مدت از HCQ اغلب برای بیمارانی که از لوپوس جلدی و لوپوس

به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود، مورد توجه قرار گرفته‌اند. از هیدروژل‌ها نیز به عنوان جزء دیگری از نانوکامپوزیت می‌توان استفاده کرد. جذب آب در شبکه پلیمری هیدروژل‌ها سبب می‌شود تا رهایش دارو از آن‌ها صورت پذیرد که افزایش میزان جذب آب باعث افزایش رهایش دارو می‌شود (۱۲-۱۰).

از جمله هیدروژل‌های مورد استفاده، کتیرا، پلی وینیل الکل و کربوکسی متیل سلولز هستند (۸-۱۱). Ghorpade و همکاران در سال ۲۰۱۹ توسعه فیلم‌های هیدروژل کربوکسی متیل سلولز (CMC)-پلی وینیل الکل (PVA) را برای رهایش طولانی مدت دارو استفاده کرده‌اند. از سیتریک اسید (CA) به عنوان یک اتصال دهنده عرضی ارزان و غیر سمی استفاده شده است. در این هیدروژل وجود گروه‌های COOH در CMC بسیار کاربردی بوده است زیرا به طور معمولی در pH فیزیولوژیکی یونیزه می‌شوند و برای تحویل دارو مطلوب تر هستند. همچنین گروه‌های COOH می‌توانند به کمک پیوند هیدروژنی و فعل و انفعالات الکترواستاتیک، دارو را در ماتریس هیدروژل نگه دارند. با در نظر گرفتن این جنبه‌ها، می‌توان فرض کرد که فیلم‌های هیدروژل CMC-PVA همراه با اتصال عرضی CA می‌توانند بارگذاری را افزایش دهند و همچنین میزان رهایش دارو را کنترل کنند (۱۳). Hoseini و همکارانش در سال ۲۰۱۵ نانوهیدروژل بر پایه کتیرا و پلی وینیل الکل به عنوان هیدروژل و گلوکارآلدئید به عنوان اتصال دهنده عرضی را تولید کردند. این تحقیق در خصوص آماده‌سازی نانوهیدروژل‌های پاسخ‌دهنده به pH بر پایه پلیمر کتیرا جهت رهایش دارو بوده است (۱۴).

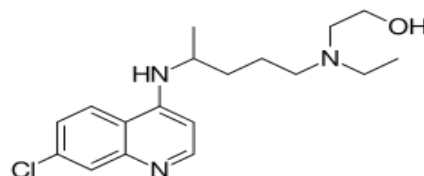
در این پروژه، هدف، تولید یک نوع نانوکامپوزیت بر پایه هیدروژل‌های PVA و GT است که در آن از نانوذرات مغناطیسی Fe_3O_4 استفاده شده است و با تغییر پارامترهایی از جمله Fe_3O_4 و میزان کراس لینک کننده شرایط بهینه رهایش دارو بررسی شده است. در این پروژه از کتیرا استفاده شده است که یکی از صمغ‌های پرکاربرد ایرانی است و به دلیل خواص منحصر به فرد خود به عنوان حامل دارویی استفاده شده است (۸).

مواد و روش‌ها

مواد شیمیایی

هیدروکسی کلروکین سولفات (HCQ) از شرکت داروسازی امین (ایران)، صمغ کتیرا از مزارع ایران، پلی وینیل الکل با

اریتماتوز سیستماتیک رنج می‌برند توصیه می‌شود. امروزه تحقیقات بسیاری در زمینه درمان برخی از ویروس‌ها و تومورهای سرطانی توسط این دارو انجام شده است. مطالعه‌های اخیر توانایی هیدروکسی کلروکین را به عنوان یک داروی کمکی برای درمان سرطان ملانوما، سینه، پانکراس و سرطان روده بزرگ با مهار اتوفاژی سلولی نشان داده‌اند (۳،۴).



شکل ۱. ساختار هیدروکسی کلروکین (۲)

به طور عمده، جهت درمان، HCQ به شکل قرص و به صورت خوراکی مصرف می‌شود که به دلیل دوز بالای دارو، آسیب زیادی به سلول‌های روده و معده وارد می‌شود. در برخی از موارد، این دارو با اختلال‌های گوارشی مانند استفراغ و اسهال همراه است. استفاده گسترده از HCQ ممکن است باعث عوارض جانبی پوستی و نارسایی کبدی شود. HCQ همچنین می‌تواند عوارض جانبی دیگری مانند ریزش مو، کهیر، برونکواسپاسم، ضعف عضلانی، و خونریزی یا کبودی غیر معمول داشته باشد. برای این منظور، بسیاری از مطالعه‌ها به فرآیندهای مختلف برای تولید سیستم‌های هدفمند تحویل داروی HCQ، مانند کپسول‌های پلیمری سخت، نیوزوم‌ها، لیپوزوم‌های حساس به pH، نانوذرات طلای عامل دار شده با پلی‌اتیلن گلیکول اشاره کرده است. ترکیب خواص پکتین و HCQ یک رویکرد امیدوارکننده برای توسعه آسان پلتفرم‌های تحویل دارو برای درمان سرطان روده بزرگ است (۵،۶).

در فرآیند انتقال دارو، اگر دارو درون یک حامل دارویی مناسب جای بگیرد و دارو به طور مستقیم به سایت هدف رسانده شود، با توجه به کنترل توزیع دارو، از آسیب رسیدن به سلول‌های سالم جلوگیری می‌شود. این مطلب به خصوص جهت رساندن دوز مناسب دارو به محل تومور سرطانی بسیار مهم است (۷-۹). از مهم‌ترین حامل‌های دارویی، نانوکامپوزیت‌های مغناطیسی هستند. نانوکامپوزیت‌های مغناطیسی حوزه جدیدی از تحقیقات هستند که از مواد مغناطیسی در مقیاس نانو تشکیل شده تا به کمک یک میدان خارجی بتوان دارو را به سایت هدف رساند. از جمله این نانوذرات، نانوذرات فوق پارامغناطیسی Fe_3O_4 است که

وزن مولکولی ۵۰۰۰-۲۰۰۰۰، مالئیک انیدرید، مالئیک اسید (MA)، آمونیوم پرسولفات (APS)، $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ و $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ از سیگما آلد ریچ تهیه شدند.

تجهیزات

ارزیابی مورفولوژی نانوذرات Fe_3O_4 و نانوکامپوزیت، توسط FE-SEM مدل MIRA3 ساخت کمپانی Tescan کشور چک انجام شد. FTIR مدل infralum FT-08 از کمپانی لومکس برای بررسی گروه-های عاملی موجود در ذرات Fe_3O_4 و نانوکامپوزیت استفاده شد. جهت بررسی رهایش داروی HCQ از نانوکامپوزیت، دستگاه UV-Vis مدل 1900i برند شیمادزو انتخاب شد. XRD مدل فیلیپس PW3040 برای تعیین فاز کریستالی نانوذرات Fe_3O_4 استفاده شد.

سنتز نانوذرات Fe_3O_4

برای سنتز Fe_3O_4 به روش هم‌رسوبی، ابتدا ۱ گرم $7\text{H}_2\text{O}$ و FeSO_4 و $1/62$ گرم $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ وزن شده و در بشر حاوی ۳۰ سی‌سی آب مقطر اضافه شد. محلول با همزن مکانیکی هم‌زده شده تا به‌طور کامل همگن شود. محلول ۰/۵ مولار NH_4OH به آرامی به بشر اضافه می‌شود تا pH به ۱۱ رسیده و رسوب ذرات تشکیل شود. ذرات به کمک آهنربا ته‌نشین شد. نانوذرات ۳ بار شستشو داده شدند (۱۶،۷). نانوذرات را در یک بشر حاوی ۱۰ سی‌سی آب مقطر ریخته و به کمک دستگاه التراسونیک پراکنده نموده، به-میزان ۲٪ وزنی/وزنی ذرات، مالئیک اسید جهت پوشش نانوذرات به محلول اضافه شد. پراکندگی ذرات به‌مدت ۵ دقیقه ادامه داشته و در انتها رسوب چندین بار با آب مقطر شست و شو داده شد. رسوب را در آون با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۲۴ ساعت قرار داده تا به‌طور کامل خشک شود.

سنتز نانوکامپوزیت PVA/ GT/ Fe_3O_4

PVA و کتیرا به‌نسبت‌های ۸۰ به ۲۰ در ۵۰ سی‌سی آب مقطر با استفاده از همزن مکانیکی در دمای محیط به‌مدت ۲۴ ساعت هم‌زده شد. بعد از تشکیل ژل، دمای محلول را به ۸۰ درجه سانتی‌گراد رسانده و مقدار مشخص شده‌ای از مالئیک انیدرید و Fe_3O_4 (جدول ۲) به هیدروژل اضافه شده، به‌مدت ۵ دقیقه هم‌زده تا یکنواخت شود. به‌مقدار مشخص شده در جدول ۱، APS به محلول اضافه شده و محلول به‌مدت ۵ دقیقه هم‌زده شد. اجازه داده شد تا محلول خنک شود و سپس آن را در پتری‌دیش ریخته و در آون با

دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده تا فیلم نانوکامپوزیتی تشکیل شود (۱۷، ۱۸).

جدول ۱. مشخصات نمونه نانوکامپوزیت‌های تهیه شده PVA-GT

تعداد نمونه	متغیرها		
	MA (wt%)	(wt%) APS	Fe_3O_4 (wt%)
۱	۰	۰	۰
۲	۲	۱	۰
۳	۴	۲	۰
۴	۰	۰	۱
۵	۰	۰	۲
۶	۰	۰	۴

بررسی تورم

میزان تورم و رهایش داروی فیلم‌های نانوکامپوزیتی در بافر فسفات نمکی با pH ۷/۴ (بافر PBS) در دمای اتاق مورد مطالعه قرار گرفت. ۰/۲ گرم فیلم نانوکامپوزیتی درون کیسه چای گذاشته و سپس در حجم ۲۰ میلی‌لیتر PBS قرار داده شد. در ۱، ۳، ۶ و ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت نمونه فیلم‌های متورم شده از بافر خارج شده و آب‌های سطحی با دستمال کاغذی گرفته و وزن شدند. نسبت تورم با استفاده از فرمول زیر تعیین شد.

$$\text{نسبت تورم (\%)} = \frac{(W_t - W_d)}{W_d}$$

W_d وزن ژل خشک شده قبل از تورم و W_t وزن ژل متورم را در زمان‌های مختلف نشان می‌دهد (۷، ۱۹).

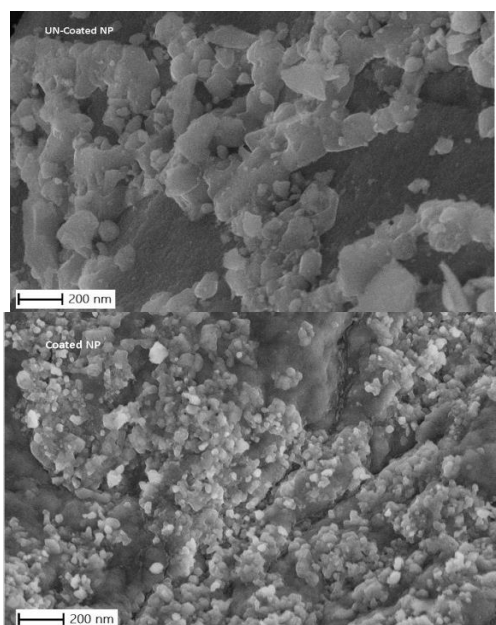
بارگذاری و رهایش دارو

محلول‌های ۱، ۵ و ۱۰ ppm از HCQ در PBS با pH= ۷/۴ تولید شده و جذب UV-Vis از آن‌ها گرفته می‌شود تا معادله کالیبراسیون برای بررسی رهایش دارو به‌دست آید. داروی HCQ در ۳۴۵ نانومتر بیش‌ترین میزان جذب را نشان می‌دهد. یک گرم از فیلم نانوکامپوزیتی را در PBS با pH ۷/۴ حل کرده تا هیدروژل تشکیل شود. به کمک همزن، هیدروژل در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد هم‌زده شده تا هیدروژل یکنواخت شود. ۰/۵ درصد وزنی داروی هیدروکسی کلروکین اضافه شده و به‌مدت ۴ ساعت محلول هم‌زده می‌شود تا دارو داخل هیدروژل بارگذاری شود. هیدروژل درون پتی دیش ریخته شده تا خشک شود.

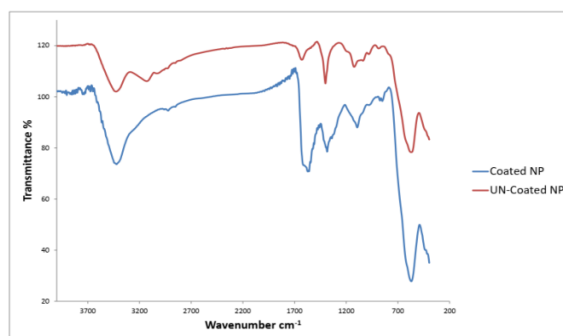
فیلم آماده شده درون کیسه چای قرار گرفت و در ۳۰ سی‌سی PBS با pH ۷/۴ قرار داده شد. ۱، ۶، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از قرار دادن فیلم در آب، ۱ cc از آن برای اندازه‌گیری رهایش دارو توسط دستگاه UV-Vis استفاده شد. برای ثبات دما نمونه در انکوباتور با دمای ۲۵ درجه

شده ولی ذرات بدون پوشش به هم چسبیده و تجمع پیدا کرده اند.

در شکل ۴ طیف FTIR نانوذرات Fe_3O_4 پوشش داده شده با مالئیک اسید و بدون پوشش مقایسه شده است. وجود مالئیک اسید به عنوان پوشش قابل اثبات است. پهن شدگی پیک در طول موج 3410 cm^{-1} نسبت به نمونه بدون پوشش می تواند مربوط به گروه های عاملی OH مالئیک اسید باشد. پیک های ایجاد شده در طول موج های 1584 cm^{-1} ، 1385 ، 1115 به ترتیب می تواند مربوط به گروه های عاملی $\text{C}=\text{C}$ کششی، $\text{C}-\text{H}$ خمشی و $\text{C}-\text{O}$ کششی باشد.



شکل ۳. SEM نانوذرات پوشش داده شده با مالئیک اسید



شکل ۴. طیف FTIR از نانوذرات Fe_3O_4 پوشش داده شده و بدون پوشش

نتایج VSM نانو ذرات در شکل ۵ مشخص شده است که نشان می دهد پوشش نانوذرات اثر کمی بر کاهش قدرت مغناطیسی نانوذرات داشته است. ماکسیمم مغناطیس برای نانوذرات بدون پوشش و دارای پوشش به ترتیب $48/7$ و $55/4$ به دست آمد.

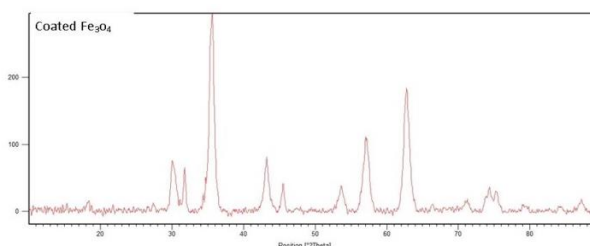
سانتی گراد قرار گرفت. بعد از برداشته شدن 1 cc نمونه، به همان میزان PBS برای ثابت ماندن حجم استفاده شد (۷).

یافته ها

پوشش نانوذرات Fe_3O_4

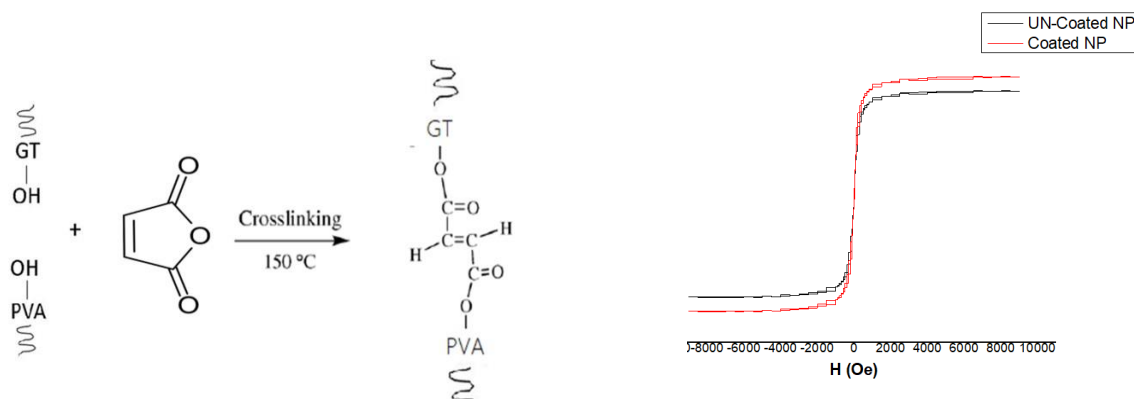
از نظر فیزیکی، وجود Fe_3O_4 در این نوع نانوکامپوزیت ها باعث افزایش شکنندگی و کاهش الاستیسیته فیلم نانوکامپوزیتی می شود که ممکن است باعث تغییر تورم و رهایش دارو از نانوکامپوزیت شود (۹). نانوذرات مغناطیسی نمی توانند به خوبی در ساختار شبکه ای هیدروژل قرار گیرند. لذا در این پروژه از مالئیک اسید به عنوان پوشش استفاده شده است. نانوذرات بدون پوشش به سرعت تجمع یافته و ته نشین شده و توزیع یکنواخت ذرات در هیدروژل از بین می رود. این پوشش تجمع نانوذرات را کاهش می دهد. هم چنین، تمایل بدن برای دفع سریع این نانوذرات زیاد است که با پوشش نانوذرات سرعت دفع آن ها از بدن کاهش می یابد. تا هیدروژل فرصت آزادسازی دارو را داشته باشد (۱۹، ۲۰). پوشش از برهم کنش شیمیایی بین گروه های OH در سطح نانوذرات اکسید آهن و گروه COOH مالئیک اسید ایجاد می شود. با ایجاد پوشش آلی بر سطح نانوذرات، تعامل بین نانوذرات و هیدروژل بهبود می یابد (۲۰). طیف سنجی پراش پرتوی ایکس (XRD)، برای تعیین ماده و فاز آن به کار می رود.

شکل ۲ طیف XRD نانوذرات پوشش داده شده با مالئیک اسید را نشان می دهد. مجموعه پیک ها در مختصات 2θ و مشخصات $63/2$ ، $53/5$ ، $43/5$ ، $35/6$ ، $31/8$ ، $30/2$ ، $18/3$ ، مطابق با فاز مکعبی اسپینل Fe_3O_4 است که اثبات می کند این نانوذرات به خوبی تولید شده است (کد مرجع ۰۰-۰۱۱۱). انداز ذرات توسط معادله دبی شرر محاسبه شد. ذرات با میانگین اندازه 58 نانومتر به دست آمد.



شکل ۲. طیف XRD حاصل از Fe_3O_4 پوشش داده شده با مالئیک اسید

در شکل ۳ تصویر SEM نانوذرات Fe_3O_4 بدون پوشش سطحی و دارای پوشش سطحی را مشاهده می کنید. پوشش دهی با مالئیک اسید منجر به کاهش اندازه ذرات

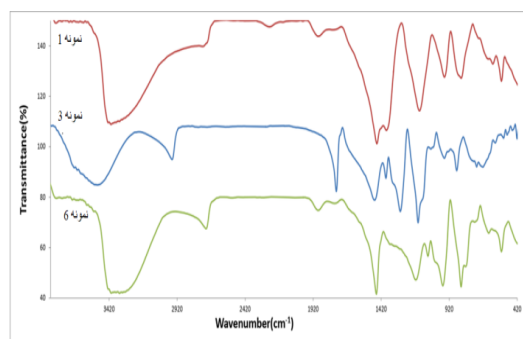


شکل ۵. نتایج حاصل از VSM نانوذرات پوشش داده شده با مالئیک اسید

شکل ۶. نحوه اتصالات عرضی مالئیک انیدرید با PVA و GT

FTIR نانوکامپوزیت PVA/ GT/ Fe₃O₄

طیف‌های FTIR حاصل از نمونه‌های ۱، ۳ و ۶ را در شکل ۷ مشاهده می‌کنید. وجود مالئیک انیدرید در نمونه ۳ باعث پهن شدگی پیک در طول موج 1420 cm^{-1} شده است که می‌تواند به دلیل افزایش گروه‌های کربوکسیل باشد. پیک موجود در 1720 cm^{-1} مربوط به استر است که نشان دهنده وجود پیوندهای عرضی استری در نمونه ۳ است که می‌تواند اتصال‌های عرضی هیدروژل‌ها را توسط مالئیک انیدرید اثبات کند. در نمونه ۶، پهن شدگی پیک در طول موج 3420 cm^{-1} می‌تواند به دلیل وجود ارتعاش‌های کششی OH روی سطح نانوذرات Fe₃O₄ باشد. وجود پیک‌ها در طول موج 960 cm^{-1} و 880 cm^{-1} به ترتیب مربوط به گروه‌های عاملی، C=C کششی، CH₂ خمشی موجود در کتیرا است. وجود پیک در 1425 cm^{-1} مربوط به C-H خمشی PVA است. پیک موجود در 1150 cm^{-1} مربوط به C-O کششی PVA و کتیرا است. نتایج به دست آمده از طیف FTIR برهم‌کنش PVA با کتیرا را به خوبی نشان می‌دهد (۱۳).



شکل ۷. طیف FTIR مربوط به نمونه‌های ۱، ۳ و ۶

تصاویر SEM از سطح نانو کامپوزیت

تصاویر SEM نمونه ۵ را در شکل ۸ مشاهده می‌کنید. وجود خلل و فرج در سطح نانوکامپوزیت مشخص است. سطوح برآمده به احتمال نانوذرات مغناطیسی هستند. نانوذرات

نانوکامپوزیت مغناطیسی PVA/ GT/ Fe₃O₄

فیلم PVA بسیار الاستیک و دارای انعطاف بالایی است در صورتی که فیلم کتیرا تا حدی شکننده است. همچنین فیلم PVA رنگ روشن و شفافیت دارد ولی فیلم کتیرا دارای شفافیت کم و کدر است. سرعت جذب آب توسط PVA بسیار بالاتر از سرعت جذب آب در کتیرا است. پلیمری سنتزی است و دارای مقداری سمیت است ولی کتیرا ماده ای طبیعی است و خواص درمانی زیادی برای آن ذکر شده است (۳، ۲۱، ۲۲). در این پروژه، با توجه به خواص منحصر به فرد هر کدام از هیدروژل‌های PVA و GT، از ترکیب کردن آن‌ها به هیدروژلی با خواص جدید دست پیدا می‌کنیم (۵۴). همبستگی هیدروژل‌های ترکیبی بدون استفاده از اتصال دهنده‌های عرضی به خوبی انجام نمی‌شود. در این فرایند، بسته به فعل و انفعال هیدروژل با اتصال دهنده‌های عرضی، مقدار آزادسازی دارو می‌تواند تغییر کند (۲۳ و ۲۴).

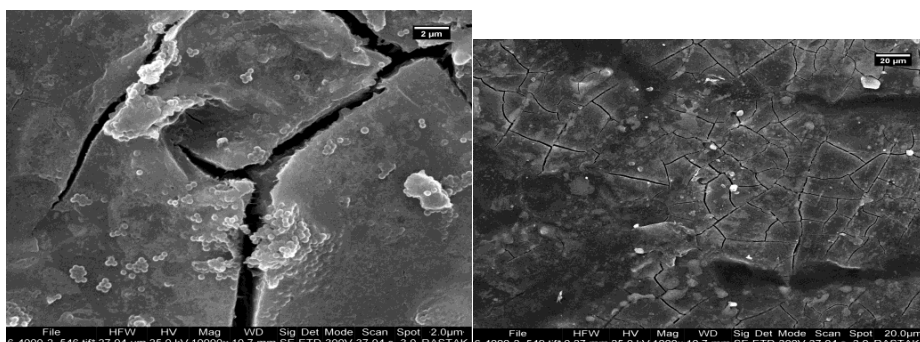
واکنش مالئیک انیدرید (که به عنوان اتصال دهنده عرضی استفاده شده است) با PVA و GT را در شکل زیر قابل مشاهده است. گروه‌های هیدروکسیل موجود در زنجیره پلیمر PVA و کتیرا، آن‌ها را برای ایجاد پیوندهای عرضی مناسب می‌کند. استفاده آن کاربرد دیگری نیز دارد. وجود گروه‌های کربوکسیل در مالئیک انیدرید باعث افزایش برهم‌کنش دارو با هیدروژل می‌شود و سرعت رهایش دارو تغییر می‌کند (۱۷). برای بهبود انجام واکنش مالئیک انیدرید می‌توان از آغازگر آمونیوم پرسولفات (APS) استفاده کرد. در نتیجه نیازی به دمای ۱۵۰ درجه سانتی گراد برای انجام واکنش اتصال عرضی نیست و در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد واکنش انجام می‌شود (۱۷، ۱۸).

مقداری تجمع یافته‌اند با این حال با هم‌زن هیدروژل نانوذرات به خوبی پراکنده می‌شوند.

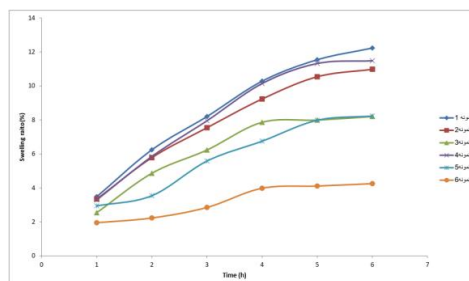
بررسی تورم نانوکامپوزیت در $\text{pH} = 7/4$

ابتدا به بررسی تورم در PBS با $\text{pH} = 7/4$ می‌پردازیم. در جدول ۲ میزان تورم در ساعت‌های مختلف بررسی شده است.

در شکل ۱۰ عکس دیجیتالی از سطح کامپوزیت را می‌توانید مشاهده کنید. در جدول ۳ نتایج حاصل از درصد رهایش جمعی دارو را در ساعات مختلف مشاهده می‌کنید.



شکل ۸. عکس‌برداری SEM از سطح نمونه ۵



شکل ۹. درصد نسبت تورم در ساعات مختلف در PBS با $\text{pH} 7/4$



شکل ۱۰ کامپوزیت نمونه ۵

جدول ۲. تورم نمونه‌های ۱ تا ۶ در ساعات مختلف در PBS با pH= ۷/۴

نمونه	نسبت تورم در ساعات مختلف					
	۱h	۲h	۳h	۱۲h	۲۴h	۴۸h
۱	۳/۴۸	۶/۲۴	۸/۲۰	۱۰/۲۸	۱۱/۵۴	۱۲/۲۳
۲	۳/۳۴	۵/۷۸	۷/۵۴	۹/۲۳	۱۰/۵۴	۱۰/۹۸
۳	۲/۵۴	۴/۸۶	۶/۲۳	۷/۸۶	۷/۹۹	۸/۲۰
۴	۳/۲۹	۵/۸۵	۷/۹۵	۱۰/۱۴	۱۱/۳۲	۱۱/۴۸
۵	۲/۹۴	۳/۵۴	۵/۵۸	۶/۷۵	۷/۹۸	۷/۸۵
۶	۱/۹۵	۲/۲۳	۲/۸۵	۳/۹۸	۴/۱۱	۳/۸۵

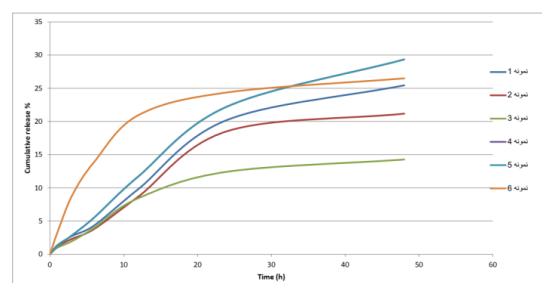
جدول ۳. میزان رهایش دارو در pH= ۷/۴ برای نمونه‌های ۱ تا ۶

نمونه	درصد رهایش تجمعی HCQ					
	۱h	۳h	۶h	۱۲h	۲۴h	۴۸h
۱	۱/۳۵	۲/۷۵	۴/۳۴	۹/۸۴	۲۰/۲۳	۲۵/۴۵
۲	۱/۱۸	۲/۳۲	۳/۸۱	۸/۷۱	۱۸/۵۴	۲۱/۱۸
۳	۰/۹۸	۱/۹۸	۳/۹۸	۸/۴۶	۱۲/۴۳	۱۴/۲۷
۴	۱/۲۵	۲/۸۷	۵/۵۴	۱۱/۷۵	۲۲/۲۵	۲۹/۳۵
۵	۱/۹	۳/۸۷	۶/۹۸	۱۵/۲۵	۱۸/۹۸	۲۹/۲۴
۶	۳/۲۵	۸/۸۵	۱۳/۹۲	۲۰/۹۷	۲۴/۳۸	۲۵/۲۴

فراهم می‌کند. از جمله محدودیت‌های سیستم‌های دارویی قدیمی، سمیت سلولی بالا در دوزهای بالای دارو و نرسیدن دوز مناسب دارو به سایت هدف است. سیستم دارورسانی، می‌تواند برای کنترل تحویل دارو با دوز مشخص و مدت زمان از پیش تعیین شده در محل مورد هدف استفاده شود. به این ترتیب رهایش دوز مؤثر این دارو در محل آسیب‌دیده، باعث افزایش تأثیر درمانی، کاهش تخریب دارو، حفظ گردش در خون به مدت طولانی می‌شود که با محدودیت توزیع دارو در سایر بافت‌ها، عوارض جانبی دارو را کاهش می‌دهد. به عنوان مثال جهت دارورسانی HCQ، استفاده از ماتریس‌های پلیمری زیستی به عنوان یک سیستم دارورسانی برای درمان سلول‌های سرطانی، به نفع نفوذ دارو در این سلول‌ها و افزایش تجمع آن در تومورها ثابت شده است. هدف از تولید نانوکامپوزیت PVA/GT/Fe₃O₄، کنترل رهایش داروی HCQ است که می‌تواند به عنوان یک سیستم‌های دارورسانی هدفمند استفاده شود. این نانوکامپوزیت می‌تواند با یک میدان مغناطیسی خارجی به سایت هدف رسیده و دوز مشخصی از دارو را به سایت هدف برساند (۶،۵).

همان‌طور که از نتایج حاصل از شکل ۹ مشاهده می‌شود، افزایش نانوذرات Fe₃O₄ به شدت بر تورم تأثیر می‌گذارد. این امر باعث کاهش کشسانی نانوکامپوزیت می‌شود. نانوکامپوزیت با افزایش نانوذرات Fe₃O₄ الاستیسیته خود را از دست داده و شکننده می‌شود. دلیل آن می‌تواند مسدود شدن خلل و فرج هیدروژل جهت جذب آب باشد. البته مقادیر کم آن قدرت

نمودار حاصل از داده‌های جدول ۳ در شکل ۱۱ قابل مشاهده است.



شکل ۱۱. درصد رهایش تجمعی HCQ از نانوکامپوزیت در ساعات مختلف در PBS با pH= ۷/۴

بحث

علیرغم این‌که HCQ به عنوان داروی قدیمی در نظر گرفته می‌شود، به دلیل فعالیت ضد سرطانی خود، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. محققان نشان داده‌اند که این دارو از طریق مکانیسم‌های ضد نئوپلاستیک مختلفی مانند اختلال اتوفاجی، عادی‌سازی عروق تومور، تعدیل ایمنی و مهار متاستاز عمل می‌کند و مستقیم روی پارانشیم تومور و ریزمحیط تومور تأثیر می‌گذارد (۶،۷). نشان داده شده است که HCQ به عنوان یک دارو یا به عنوان داروی کمکی، سلول‌های سرطانی را به عوامل سیتواستاتیک موجود حساس می‌کند. توسعه سیستم‌های دارورسانی هدفمند بسیار مهم است، زیرا امکان غلبه بر محدودیت‌های موجود در اکثر سیستم‌های قدیمی و رایج را

مغناطیسی نانوکامپوزیت را کاهش داده و به طور عملی انتقال آن با میدان مغناطیسی منتفی می شود (۷، ۱۹).

اتصال دهنده عرضی حتی در مقادیر کم نیز مورد نیاز است. فقدان آن باعث جدا شدن کتیرا از شبکه PVA می شود. با این حال مقادیر زیاد آن باعث کاهش جذب آب و افزایش شکنندگی فیلم نانوکامپوزیتی می شود. بیشترین میزان تورم را نمونه ۱ داشته است. سرعت تورم در ساعات اولیه بالاترین مقدار بود و بعد از گذشت ۱۲ ساعت، سرعت تورم به کمترین حد رسید. نمونه ۶ کمترین میزان تورم را داشته است که نشان دهنده تأثیر بالای نانوذرات مغناطیسی بر تورم حامل-های دارویی است.

در نانوکامپوزیت PVA/GT/Fe₃O₄ از مالئیک انیدرید همراه با آغازگر آمونیوم پرسولفات جهت ایجاد اتصالات عرضی استفاده شده که افزایش میزان آن باعث کاهش سرعت آزادسازی دارو شده است. دلیل آن می تواند افزایش برهم کنش هیدروژل با دارو و همچنین کاهش میزان جذب آب باشد زیرا در این حالت انبساط شبکه هیدروژلی جهت رهایش دارو به-خوبی اتفاق نمی افتد. شکل ۱۱ نمودار انتشار تجمعی دارو را در ساعات مختلف نشان می دهد. افزایش میزان Fe₃O₄ باعث سرعت گرفتن انتشار دارو در کوتاه مدت شده است. میزان

بالای نانوذرات خلل و فرج هیدروژل را مسدود کرده و برهم-کنش دارو با هیدروژل را تضعیف می کند. مقادیر بالای آن باعث از دست دادن خاصیت هیدروژلی نانوکامپوزیت می شود (۱۷، ۱۹). سرعت رهایش دارو در ۶ ساعت اولیه بیشترین میزان را داشت و رفته رفته سرعت آن کاهش یافت. بهترین نمونه برای رهایش سریع دارو نمونه ۶ است که در مدت کوتاه دوز بالایی از دارو را آزاد کرده است. نمونه ۳ کندترین رهایش دارو را به خود اختصاص داد که به نظر می رسد دلیل آن افزایش مالئیک انیدرید است که توانسته با دارو برهم کنش کرده و رهایش آن را مختل کند.

در جدول زیر این نانوکامپوزیت با تعدادی از حامل های دارویی تولید شده توسط محققان برای انتقال داروی هیدروکسی کلروکین مقایسه شده است. در مقایسه با نانوکامپوزیت های دیگر نانوکامپوزیت PVA/GT/Fe₃O₄ سرعت رهایش کمتری را داشته است. به عنوان مثال برای نمونه ۶ بعد از گذشت ۱۲ ساعت میزان انتشار تجمعی ۲۰/۹۷ درصد بوده است. در نتیجه نانوکامپوزیت PVA/GT/Fe₃O₄ که دارای بیشترین میزان Fe₃O₄ است، می تواند به عنوان یک گزینه مناسب جهت انتقال داروی HCQ استفاده شود تا بیشترین دوز دارو در سایت هدف رهایش یابد.

جدول ۴ مقایسه انتشار تجمعی HCQ از انواع حامل های دارویی در شرایط مختلف

حامل دارو	pH	دما	زمان	انتشار تجمعی %	رفرنس
Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @GLYMO@pectin	۷/۴	۳۷	۵ ساعت	۷۵	(Sadr et al. 2020)27
دانه های کلسیم آلزینات	۷/۴	۳۷	۱۲ ساعت	۸۳	(Armutcu et al 2021)28
دانه های (NaAlg/LS (80:20)	۷	۲۵	۱۲ ساعت	۷۵	(Reddy et al. 2021)29

نویسندگان از دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد برای فراهم آوردن انجام آزمایش ها و آنالیزهای مربوطه کمال تشکر را دارند.

نتیجه گیری

در این پروژه نانوکامپوزیت PVA/GT/Fe₃O₄ به عنوان حامل دارویی HCQ استفاده شد. نشان داد که بیشترین میزان رهایش دارو در مدت کوتاه ۶ ساعت مربوط به نمونه ۶ بود که دارای ۴wt% Fe₃O₄ بود. کندترین رهایش دارو مربوط به نمونه ۳ بود که بیشترین میزان مالئیک انیدرید (۴wt%) جهت ایجاد اتصالات در آن استفاده شده بود. با مقایسه انتشار تجمعی نمونه ها با تعدادی دیگر از تحقیقات نشان داده شد که سرعت رهایش دارو در زمان کوتاه مدت در این نانوکامپوزیت پایین تر بوده است. در شرایطی که نیاز به دوز پایینی از دارو است این نانوکامپوزیت مفید خواهد بود که نیاز به مطالعه های بیش تر و تست های بالینی است.

سپاسگزاری

1. Harapan H, Itoh N, Yufika A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J. Infect. Public Health*, 2020; 13(5), 667-673.
2. Olejnik A, Goscianska J, On the importance of physicochemical parameters of copper and aminosilane functionalized mesoporous silica for hydroxychloroquine release. *Mater. Sci. Eng. C.*, 2021; 130, 112438.
3. Magne TM, Helal-Neto E, et al. Rheumatoid arthritis treatment using hydroxychloroquine and methotrexate co-loaded nanomicelles: In vivo results. *Colloids Surf. B.*, 2021; 206, 111952.
4. Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and COVID-19. *Postgrad. Med. J.*, 2020; 96, 550.
5. Gao G, Sun X, et al., Intracellular Nanoparticle Formation and Hydroxychloroquine Release for Autophagy-Inhibited Mild-Temperature Photothermal Therapy for Tumors. *Adv. Funct. Mater.*, 2021; 13, 2102832.
6. Zambuzi CG, Camilla HM, et al. Modulating the controlled release of hydroxychloroquine mobilized on pectin flms through flm-forming pH and incorporation of nanocellulose. *Carbohydr. Polym.*, 2021; 2, 10140.
7. Shafiee S, Abbastabar Ahangar H, Saffar A. Taguchi method optimization for synthesis of Fe_3O_4 @chitosan/Tragacanth Gum nanocomposite as a drug delivery system. *Carbohydr. Polym.*, 2019; 222, 114982.
8. Hosseini MS, Hemmati K, Ghaemy M. Synthesis of nanohydrogels based on tragacanth gum biopolymer and investigation of swelling and drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 2015 Jan;82:806-815.
9. Ansari M, Bigham A, Hassanzadeh-Tabrizi SA, Abbastabar Ahangar H. Copper-substituted spinel Zn-Mg ferrite nanoparticles as potential heating agents for hyperthermia. *J. Magn. Magn. Mater.*, 2017; 439, 67-75.
10. Rafieian S, Mirzadeh H, Mahdavi H. A review on nanocomposite hydrogels and their biomedical applications. *MSci. Eng. Compos. Mater.*, 2019; 26(1), 154-174.
11. Mohammadi M, Pourseyed Aghaei F, Magnetite Fe_3O_4 surface as an effective drug delivery system for cancer treatment drugs: density functional theory study. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2021; 39, 2798-2805.
12. naderi E, Naseri M, Taimouri Rad H, Zolfaghari Enameh R, Farnoosh G, Taheri R. in vivo and in vitro biocompatibility study of Fe_3O_4 @ZnO and Fe_3O_4 @SiO₂ as photosensitizer for targeted breast cancer drug delivery. *J. Sci. Islam.*, 2020; 31(4), 357-368.
13. Ghorpade VS, Dias RJ, Mali KK, Mulla SI. Citric acid crosslinked carboxymethylcellulose-polyvinyl alcohol hydrogel films for extended release of water soluble basic drugs. *J. Drug. Deliv. Sci. Tec.*, 2019; 52, 421-430.
14. Masoomah S, Khadijeh H, Mousa G. Synthesis of nanohydrogels based on tragacanth gum biopolymer and investigation of swelling and drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 2016; 82, 806-815.
15. Kavanagh O, Marie Healy A, Dayton F, et al. Inhaled hydroxychloroquine to improve efficacy and reduce harm in the treatment of COVID-19. *Med Hypotheses.*, 2020; 143, 110110.
17. Mohamed NR, Swelling and biodegradation studies of PVA and mung bean starch superabsorbent polymer. *AIP Conference Proceedings*, 2018; 2031, 020017.

18. Choudhury RR, Gohil JM, Dutta K. Synthesis of Poly(styrene sulfonyl chloride) via reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization and characterization thereof for membrane applications. *Polym Adv Technol.*, 2021; 12, 1- 29.
19. Chen M, Shen Y, Xu L, Xiang G, Ni Z. Synthesis of a super-absorbent nanocomposite hydrogel based on vinyl hybrid silica nanospheres and its properties. *RSC Adv.*, 2020; 10, 41022-41031.
20. Bloemen M, Brullot W, Luong TT. et al. Improved functionalization of oleic acid-coated iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *J. Nanopart. Res.* 2012; 14, 1100.
21. Ahmed EM. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *J. Adv. Res.*, 2015; 6, 105-12,.
22. Gajra B, Pandya S, Vidyasagar G, Rabari H, Dedania R, Rao S. Poly vinyl alcohol Hydrogel and its Pharmaceutical and Biomedical Applications: A Review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2011; 4, 20-26.
23. Sikdar P, Uddin MM, Dip TM, Islam S, Hoque MS, Dhar AK, Wu S. Recent advances in the synthesis of smart hydrogels. *Mater. Adv.*, 2021; 2, 4532-4573.
24. Maji P, Gandhi A, Jana, S, Maji N. Preparation and Characterization of Maleic Anhydride Cross-Linked Chitosan-Polyvinyl Alcohol Hydrogel Matrix Transdermal Patch. *J. PharmaSciTech*, 2013; 2(2) 62-67.
25. Goodarz Naseri M, Bin Saion E, Abbastabar Ahangar H, Hashim M, Shaari AH. Synthesis and characterization of manganese ferrite nanoparticles by thermal treatment method. *J. Magn. Magn. Mater.*, 2011; 323, 1745-1749.
26. DeMerlis CC, Schoneker DR. Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA) *Food Chem. Toxicol*, 2003; 41(3), 319-26.
27. Sadr, MS, Heydarinasab, A, Panahi, HA, Javan, RS. Production and characterization of biocompatible nano-carrier based on Fe_3O_4 for magnetically hydroxychloroquine drug delivery. *Polym Adv Technol.* 2021; 32: 564– 573.
28. Armutcu C, Pişkin S. Evaluation of controlled hydroxychloroquine releasing performance from calcium-alginate beads. *Hittite J. Sci. Eng.* 2021; 8(3): 255-263.
29. Reddy SG, Controlled release studies of hydroxychloroquine sulphate (HCQ) drug-using biodegradable polymeric sodium alginate and lignosulphonic acid blends. *Rasayan J. Chem.* 2021; 14: 2209-221

