NCMBJ
Research article

New Cell Mol Biotech
j.13/49 , 2023

Scan online to view this article

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

Ali Zandi[1], 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 /Fe_3O_4 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 Fe_3O_4 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 Fe_3O_4 during 6 hours (13.92%).

Conclusion: PVA/GT /Fe_3O_4 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

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-05-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1401.13.49.9.3]

مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی مولکولی
دوره ۱۳ - شماره۴۹ - زمستان ۱۴۰۱
NCMBJ
مقاله پژوهشی

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،۱]، علی صفار[۲،۱]

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 $PVA/GT/Fe_3O_4$ 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 $PVA/GT/Fe_3O_4$ 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 می توان 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 به‌شدت به‌میزان 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 $PVA/GT/Fe_3O_4$ می تواند میزان انتشار دوز مشخصی از داروی HCQ را کنترل می‌نماید و عوارض جانبی آن را کاهش دهد در نتیجه می‌تواند به‌عنوان حامل دارو جهت درمان بیماری‌های مرتبط بررسی شود که نیازمند مطالعه‌های بالینی است.

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

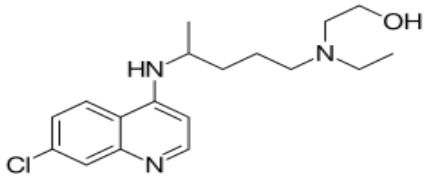
مقدمه

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

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-05-09]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1401.13.49.9.3]

اریتماتوز سیستماتیک رنج می‌برند توصیه می‌شود. امروزه تحقیقات بسیاری در زمینه درمان برخی از ویروس‌ها و تومورهای سرطانی توسط این دارو انجام شده است. مطالعه-های اخیر توانایی هیدروکسی کلروکین را به‌عنوان 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)

به‌طور عمده، جهت درمان، HCQ به شکل قرص و به‌صورت خوراکی مصرف می‌شود که به‌دلیل 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 مطالعه-ها 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 (۶،۵).

در فرآیند انتقال دارو، اگر دارو درون یک حامل دارویی مناسب جای بگیرد و دارو به‌طور مستقیم به سایت هدف رسانده شود، با توجه‌به کنترل توزیع دارو، از آسیب رسیدن به سلول‌های سالم جلوگیری می‌شود. این مطلب به‌خصوص جهت رساندن دوز مناسب دارو به محل تومور سرطانی بسیار مهم است (۹-۷). 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 به‌دلیل ویژگی‌های منحصر به‌فرد خود، مورد توجه قرار گرفته‌اند. از هیدروژل‌ها نیز به‌عنوان 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 (۱۱-۸). 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) به‌عنوان یک اتصال دهنده عرضی ارزان و غیر سمی استفاده شده است. در این هیدروژل وجود گروه‌های COOH در CMC بسیار کاربردی بوده است زیرا به‌طور معمولی در pH فیزیولوژیکی یونیزه می‌شوند و برای تحویل دارو مطلوب تر هستند. هم‌چنین گروه‌های COOH می-توانند 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 می-توانند 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 به‌عنوان هیدروژل و گلوتارآلدهید به‌عنوان 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 به‌فرد خود به‌عنوان 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

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-05-09]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1401.13.49.9.3]

وزن مولکولی ۵۰۰۰-۲۰۰۰۰، مالئیک انیدرید، مالئیک اسید (MA)، آمونیوم پرسولفات (APS)، $FeSO_4.7H_2O$ و $FeCl_3.6H_2O$ از سیگما آلدریچ تهیه شدند.

تجهیزات

ارزیابی مورفولوژی نانوذرات Fe_3O_4 و نانوکامپوزیت، توسط FE-SEM مدل MIRA3 FEG 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 $7H_2O$. $FeSO_4$ و ۱/۶۲ گرم $FeCl_3.6H2O$ 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 (۱۸، ۱۷).

جدول ۱. مشخصات نمونه نانوکامپوزیت‌های تهیه شده PVA-GT

	متغیرها		
تعداد نمونه	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 زمان های 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 سی-سی PBS با pH ۷/۴ قرار داده شد. ۱، ۶، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از قرار دادن فیلم در آب، cc ۱ از آن برای اندازه‌گیری رهایش دارو توسط دستگاه UV-Vis استفاده شد. برای ثبات دما نمونه در انکوباتور با دمای ۲۵ درجه

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-05-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1401.13.49.9.3]

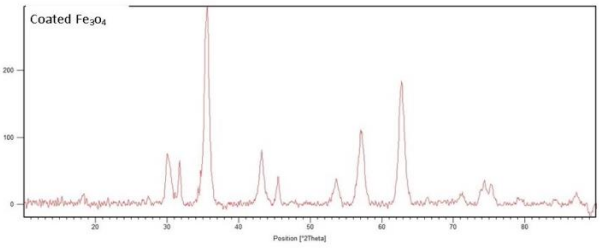
سانتی‌گراد قرار گرفت. بعد از برداشته شدن ۱ cc نمونه، به‌همان میزان PBS برای ثابت ماندن حجم استفاده شد(۷).

یافته‌ها

پوشش نانوذرات Fe_3O_4

از نظر فیزیکی، وجود Fe_3O_4 در این نوع نانوکامپوزیت‌ها باعث افزایش شکنندگی و کاهش الاستیسیته فیلم نانوکامپوزیتی می‌شود که ممکن است باعث تغییر تورم و رهایش دارو از نانوکامپوزیت شود (۹). نانوذرات مغناطیسی نمی‌توانند به‌خوبی در ساختار شبکه‌ای هیدروژل قرار گیرند. لذا در این پروژه از مالئیک اسید به‌عنوان پوشش استفاده شده است. نانوذرات بدون پوشش به‌سرعت تجمع یافته و ته‌نشین شده و توزیع یکنواخت ذرات در هیدروژل از بین می‌رود. این پوشش تجمع نانوذرات را کاهش می‌دهد. هم‌چنین، تمایل بدن برای دفع سریع این نانوذرات زیاد است که با پوشش نانوذرات سرعت دفع آن‌ها از بدن کاهش می‌یابد. تا هیدروژل فرصت آزادسازی دارو را داشته باشد (۱۹،۱۲). پوشش از برهم‌کنش شیمیایی بین گروه‌های OH در سطح نانوذرات اکسید آهن و گروه COOH مالئیک اسید ایجاد می‌شود. با ایجاد پوشش آلی بر سطح نانوذرات، تعامل بین نانوذرات و هیدروژل بهبود می‌یابد (۲۰). طیف‌سنجی پراش پرتوی ایکس (XRD)، برای تعیین ماده و فاز آن به کار می‌رود.

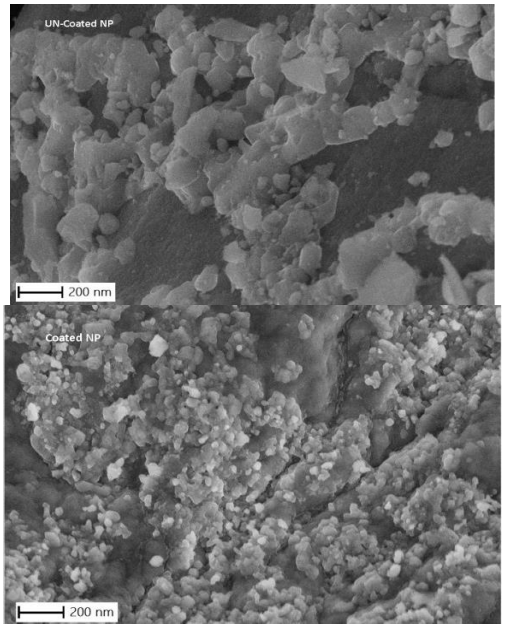
شکل ۲ طیف XRD نانوذرات پوشش داده شده با مالئیک اسید را نشان می‌دهد. مجموعه پیک‌ها در مختصات 2θ و مشخصات ۱۸/۳، ۳۰/۲، ۳۱/۸، ۳۵/۶، ۴۳/۵، ۵۳/۵ و ۶۳/۲ مطابق با فاز مکعبی اسپینل Fe_3O_4 است که اثبات می‌کند این نانوذرات به‌خوبی تولید شده است (کد مرجع ۰۰-۰۰۱-۱۱۱۱) (۲۱). اندازه ذرات توسط معادله دبی شرر محاسبه شد. ذرات با میانگین اندازه ۵۸ نانومتر به‌دست آمد.



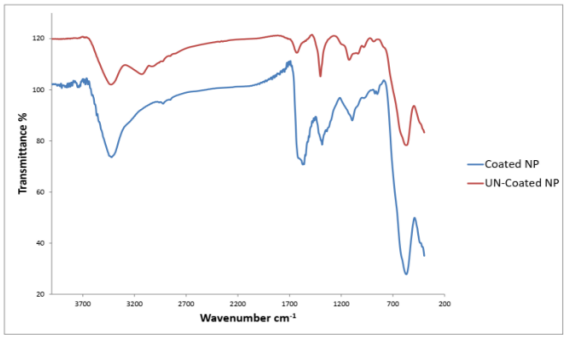
شکل ۲. طیف XRD حاصل از Fe_3O_4 پوشش داده شده با مالئیک اسید

در شکل ۳ تصویر SEM نانوذرات Fe_3O_4 بدون پوشش سطحی و دارای پوشش سطحی را مشاهده می‌کنید. پوشش‌دهی با مالئیک اسید منجر به کاهش اندازه ذرات شده ولی ذرات بدون پوشش به‌هم چسبیده و تجمع پیدا کرده‌اند.

در شکل ۴ طیف FTIR نانوذرات Fe_3O_4 پوشش داده شده با مالئیک اسید و بدون پوشش مقایسه شده است. وجود مالئیک اسید به‌عنوان پوشش قابل اثبات است. پهن شدگی پیک در طول موج cm^{-1} ۳۴۱۰ نسبت‌به نمونه بدون پوشش می‌تواند مربوط به گروه‌های عاملی OH مالئیک اسید باشد. پیک‌های ایجاد شده در طول موج‌های cm^{-1}۱۵۸۴، ۱۳۸۵، ۱۱۱۵ به‌ترتیب می‌تواند مربوط به گروه‌های عاملی C=C کششی، C-H خمشی و C-O کششی باشد.



شکل ۳. SEM نانوذرات پوشش داده شده با مالئیک اسید

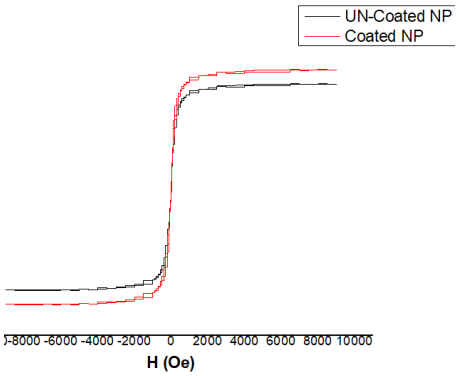


شکل ۴. طیف FTIR از نانوذرات Fe_3O_4 پوشش داده شده و بدون پوشش

نتایج VSM نانو ذرات در شکل ۵ مشخص شده است که نشان می‌دهد پوشش نانوذرات اثر کمی بر کاهش قدرت مغناطیسی نانوذرات داشته است. ماکسیمم مغناطیس برای نانوذرات بدون پوشش و دارای پوشش به‌ترتیب emu/g ۵۵/۴ و ۴۸/۷ به‌دست آمد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-05-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1401.13.49.9.3]

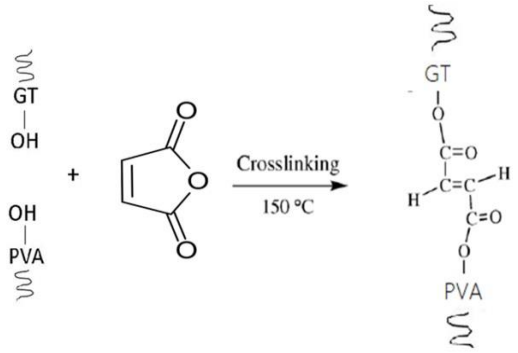


شکل ۵. نتایج حاصل از VSM نانوذرات پوشش داده شده با مالئیک اسید

نانوکامپوزیت مغناطیسی $PVA/ GT/ Fe_3O_4$

فیلم PVA بسیار الاستیک و دارای انعطاف بالایی است در صورتی که فیلم کتیرا تا حدی شکننده است. هم‌چنین فیلم PVA رنگ روشن و شفافی دارد ولی فیلم کتیرا دارای شفافیت کم و کدر است. سرعت جذب آب توسط PVA بسیار بالاتر از سرعت جذب آب در کتیرا است. PVA 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 هرکدام از هیدروژل های PVA و GT، از ترکیب کردن آن ها به هیدروژلی با خواص جدید دست پیدا می کنیم(۴و۵). همبستگی هیدروژل های ترکیبی بدون استفاده از اتصال دهنده های عرضی به خوبی انجام نمی شود. در این فرایند، بسته به فعل و انفعال هیدروژل با اتصال دهنده های عرضی، مقدار آزادسازی دارو می تواند تغییر کند(۲۳و۲۴).

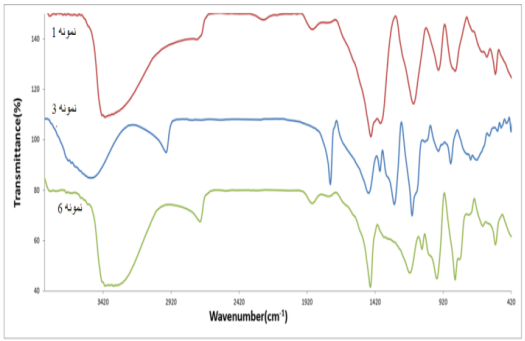
واکنش مالئیک انیدرید (که به عنوان اتصال دهنده عرضی استفاده شده است) با PVA و GT را در شکل زیر قابل مشاهده است. گروه های هیدروکسیل موجود در زنجیره پلیمر PVA و کتیرا، آن ها را برای ایجاد پیوندهای عرضی مناسب می کند. استفاده آن کاربرد دیگری نیز دارد. وجود گروه های کربوکسیل در مالئیک انیدرید باعث افزایش برهمکنش دارو با هیدروژل می شود و سرعت رهایش دارو تغییر می کند(۱۷). برای بهبود انجام واکنش مالئیک انیدرید می توان 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 می شود (۱۷،۱۸).



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

FTIR نانوکامپوزیت $PVA/ GT/ Fe_3O_4$

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 $۱۴۲۰cm^{-1}$ شده است که می‌تواند به‌دلیل افزایش گروه‌های کربوکسیل باشد. پیک موجود در $۱۷۲۰\ cm^{-1}$ 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 cm^{-1} ۳۴۲۰ می‌تواند به‌دلیل وجود ارتعاش‌های کششی OH روی سطح نانوذرات Fe_3O_4 باشد. وجود پیک‌ها در طول موج $۹۶۰cm^{-1}$ و ۸۸۰ به‌ترتیب مربوط به گروه‌های عاملی، C=C کششی، CH_2 خمشی موجود در کتیرا است. وجود پیک در cm^{-1} ۱۴۲۵ مربوط به C-H خمشی PVA است. پیک موجود در cm^{-1} ۱۱۵۰ مربوط به C-O کششی PVA و کتیرا است. نتایج به‌دست آمده از طیف FTIR برهم‌کنش PVA با کتیرا را به‌خوبی 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 به‌احتمال نانوذرات مغناطیسی هستند. نانوذرات

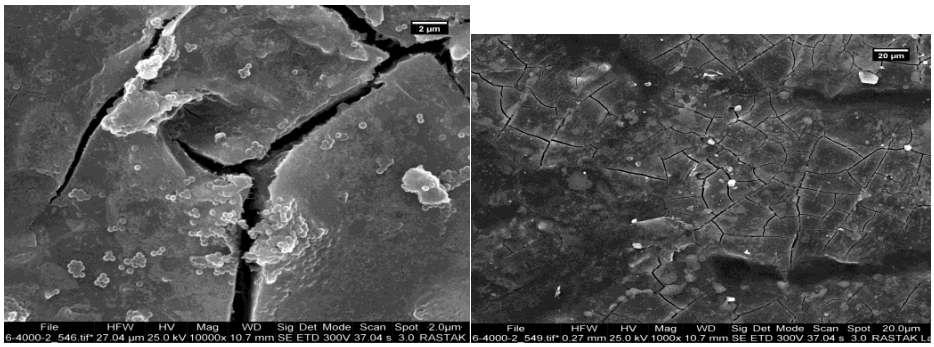
[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-05-09]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1401.13.49.9.3]

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

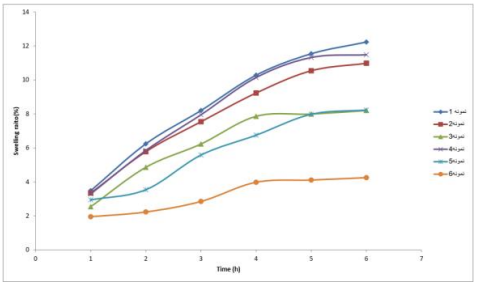
بررسی تورم نانوکامپوزیت در pH= ۷/۴

ابتدا به بررسی تورم در PBS با pH= ۷/۴ می‌پردازیم. در جدول ۲ میزان تورم در ساعت‌های مختلف بررسی شده است.

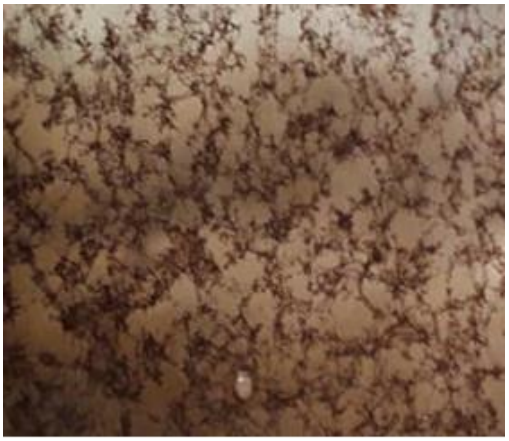
در شکل ۱۰ عکس دیجیتالی از سطح کامپوزیت را می‌توانید مشاهده کنید. در جدول ۳ نتایج حاصل از درصد رهایش تجمعی دارو را در ساعات مختلف مشاهده می‌کنید.



شکل ۸. عکس‌برداری SEM از سطح نمونه ۵



شکل ۹. درصد نسبت تورم در ساعات مختلف در PBS با pH ۷/۴



شکل ۱۰ کامپوزیت نمونه ۵

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-05-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1401.13.49.9.3]

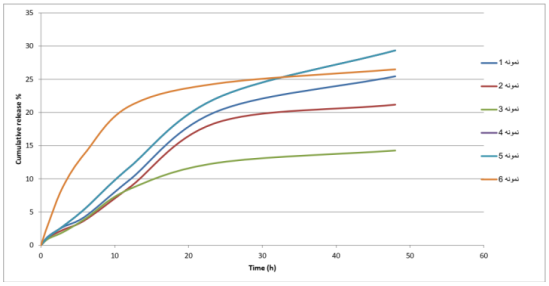
جدول ۲. تورم نمونه‌های ۱ تا ۶ در ساعات مختلف در PBS با pH= ۷/۴

	نسبت تورم در ساعات مختلف					
نمونه	۱h	۲h	۳h	۱۲ h	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

	درصد رهایش تجمعی HCQ					
نمونه	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

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 به‌عنوان داروی قدیمی در نظر گرفته می شود، به‌دلیل 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 اتوفاژی، 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 به‌عنوان یک دارو یا به‌عنوان داروی کمکی، سلول‌های سرطانی را به‌عوامل سیتواستاتیک موجود حساس می‌کند. توسعه سیستم‌های دارورسانی هدفمند بسیار مهم است، زیرا امکان غلبه‌بر محدودیت‌های موجود در اکثر سیستم‌های قدیمی و رایج را 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 به‌مدت طولانی می‌شود که با محدودیت توزیع دارو در سایر بافت‌ها، عوارض جانبی دارو را کاهش می‌دهد. به‌عنوان مثال جهت دارورسانی HCQ، استفاده از ماتریس‌های پلیمری زیستی به‌عنوان 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 $PVA/GT/Fe_3O_4$، کنترل رهایش داروی HCQ است که می‌تواند به‌عنوان 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 Fe_3O_4 به‌شدت بر تورم تأثیر می‌گذارد. این امر باعث کاهش کشسانی نانوکامپوزیت می‌شود. نانوکامپوزیت با افزایش نانوذرات Fe_3O_4 الاستیسیه 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

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-05-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1401.13.49.9.3]

مغناطیسی نانوکامپوزیت را کاهش داده و به‌طور عملی انتقال آن با میدان مغناطیسی منتفی می‌شود (۱۹، ۷).

اتصال دهنده عرضی حتی در مقادیر کم نیز مورد نیاز است. فقدان آن باعث جدا شدن کتیرا از شبکه PVA می‌شود. با این حال مقادیر زیاد آن باعث کاهش جذب آب و افزایش شکنندگی فیلم نانوکامپوزیتی می‌شود. 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 $PVA/GT/Fe_3O_4$. 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 می‌تواند افزایش برهم‌کنش 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 می‌دهد. افزایش میزان Fe_3O_4 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 می‌کند. مقادیر بالای آن باعث از دست دادن خاصیت هیدروژلی نانوکامپوزیت می‌شود (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 به‌نظر می‌رسد دلیل آن افزایش مالئیک انیدرید است که توانسته با دارو برهم‌کنش 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 $PVA/GT/Fe_3O_4$ سرعت رهایش کم‌تری را داشته است. به‌عنوان مثال برای نمونه ۶ بعد از گذشت ۱۲ ساعت میزان انتشار تجمعی ۲۰/۹۷ درصد بوده است. در نتیجه نانوکامپوزیت $PVA/GT/Fe_3O_4$ که دارای بیش‌ترین میزان Fe_3O_4 است، می‌تواند به‌عنوان 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 حامل‌های دارویی در شرایط مختلف

حامل دارو	pH	دما	زمان	انتشار تجمعی٪	رفرنس
$Fe_3O_4@SiO_2@GLYMO@pectin$	۷/۴	۳۷	۵ ساعت	۷۵	(Sadr et al. 2020)27
دانه های کلسیم آلژینات	۷/۴	۳۷	۱۲ ساعت	۸۳	(et al 2021)28Armutcu
دانه های(NaAlg/LS (80:20	۷	۲۵	۱۲ ساعت	۷۵	(Reddy et al. 2021)29

نتیجه‌گیری

در این پروژه نانوکامپوزیت $PVA/GT/Fe_3O_4$ به‌عنوان حامل دارویی HCQ استفاده شد. نشان داد که بیش‌ترین میزان رهایش دارو در مدت کوتاه ۶ ساعت مربوط به نمونه ۶ بود که دارای $Fe_3O_4$۴wt% 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 نمونه‌ها با تعدادی دیگر از تحقیقات نشان داده شد که سرعت رهایش دارو در زمان کوتاه مدت در این نانوکامپوزیت پایین‌تر بوده است. در شرایطی که نیاز به دوز پایینی از دارو است این نانوکامپوزیت مفید خواهد بود که نیاز به مطالعه‌های بیش‌تر و تست‌های بالینی است.

سپاسگزاری

نویسندگان از دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف اباد برای فراهم آوردن انجام آزمایش‌ها و آنالیزهای مربوطه کمال تشکر را دارند.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-05-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1401.13.49.9.3]

منابع

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 Emameh 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. Masoomeh 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.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-05-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1401.13.49.9.3]

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

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-05-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1401.13.49.9.3]

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-05-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1401.13.49.9.3]