

## سنتز و مشخصه یابی نانوذرات مغناطیسی پوشش داده شده با کیتوسان پیوندشده با پنتاسدیم تری پلی فسفات برای بارگیری و رهایش حساس به pH داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین

سپیده اسدی، طیبه مدرکیان و مظاهر احمدی\*

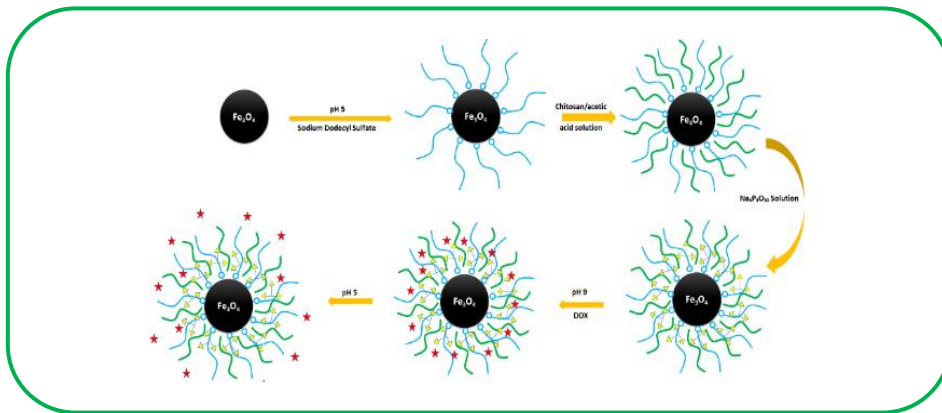
گروه شیمی تجزیه، دانشکده شیمی و علوم نفت، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

تاریخ پذیرش: ۲۸ اردیبهشت ۱۴۰۳

تاریخ دریافت: ۲ اسفند ۱۴۰۲

**چکیده:** دارورسانی هدفمند نقش اساسی در درمان برخی از بیماری‌ها مانند انواع سرطان دارد. در دارورسانی هدفمند، دارو باید به وسیله حامل در نزدیکی سلول‌ها آزاد شود. حامل باید وضعیت کاراندازی منحصر به فرد سلول‌های هدف، مانند سلول‌های سرطانی، را در نظر بگیرد. حامل‌های مختلف با استفاده از سنج‌های تومور مانند pH، سطح آنزیم، غلظت گونه‌های اکسند-کاهنده و گونه‌های اکسیژن فعال طراحی شده‌اند. در این پژوهش، نانوذرات مغناطیسی آهن اکسید به روش حلال‌گر مایه سنتز و سپس با پلیمر زیست تخریب‌پذیر کیتوسان پوشش داده شدند. سپس، کیتوسان با پنتاسدیم تری پلی فسفات پیوند شد. نانوذرات سنتز شده با روش‌های طیف‌سنجی زیرقرمز تبدیل فوریه و میکروسکوپ الکترونی روبشی مشخصه‌یابی شد. از نانوذرات سنتز شده به‌عنوان حامل داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین استفاده شد. نتایج نشان داد که بیشینه بارگیری دارو در محیط قلیایی (pH=۹) رخ می‌دهد و رهاسازی دارو در محیط اسیدی نسبت به pH کاراندازی (pH=۷/۴) بیشتر است. درصد بارگیری دارو مقدار ۲۴/۴ درصد به‌دست آمد. همچنین، میزان بارگیری دارو مقدار ۹۱/۲ میلی‌گرم بر گرم نانوحامل محاسبه شد.

**کلید واژه:** نانوذرات مغناطیسی، دارورسانی هدفمند، دوکسوروبیسین، کیتوسان، رهایش وابسته به pH



### ۱- مقدمه

توسعه نانوحامل‌ها برای رساندن دارو به تومور یک راهبرد امیدوارکننده و به سرعت در حال تکامل است [۱]. نانوحامل‌ها برای افزایش فراهمی زیستی داروها و کمک به آنها برای عبور از موانع کاراندازی ضروری هستند. علاوه بر این، داروهایی که اکنون برای درمان سرطان استفاده نمی‌شوند، به دلیل سمیت بالایشان برای سلول‌های سالم، می‌توانند با نانوحامل‌هایی که به‌طور انتخابی سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهند، استفاده شوند. یکی از این داروها دوکسوروبیسین، یک آنتی‌بیوتیک ضدتومور است که با آسیب رساندن به DNA و جلوگیری

از تکثیر آن باعث مرگ سلولی می‌شود. دوکسوروبیسین یک داروی بسیار مؤثر است، اما به‌طور ضعیفی به سلول‌های سرطانی نفوذ می‌کند و از طریق جریان خون در سراسر بدن پخش می‌شود و به همه اندام‌های حیاتی آسیب می‌رساند [۲]. به همین دلیل، در سال‌های اخیر، بررسی‌های زیادی بر روی ایجاد نانوحامل دوکسوروبیسین متمرکز شده است [۳]. در دارورسانی هدفمند، دارو باید توسط حامل در نزدیکی سلول‌ها آزاد شود. حامل باید وضعیت کاراندازی منحصر به فرد سلول‌های هدف، مانند سلول‌های سرطانی، را در نظر بگیرد. حامل‌های مختلف با استفاده از سنج‌های تومور مانند pH، سطح آنزیم، غلظت گونه‌های اکسند-

در این پژوهش، نانوذرات مغناطیسی مگنتیت به روش حلال‌گرمایی سنتز و سپس با پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر کیتوسان پوشش داده شدند. سپس، کیتوسان با پنتاسدیم تری-پلی‌فسفات پیوند شد. نانوذرات سنتز شده با روش‌های طیف‌سنجی زیرقرمز تبدیل فوری و میکروسکوپ الکترونی روبشی مشخصه‌یابی شد. از نانوذرات سنتز شده به‌عنوان حامل داروی ضدسرطان دوکسوروبسین استفاده شد. نتایج نشان داد که بیشینه بارگیری دارو در محیط قلبیابی رخ می‌دهد و راهسازی دارو در محیط اسیدی نسبت به pH کاراندازی بیشتر است.

## ۲- روش‌های تجربی

### ۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

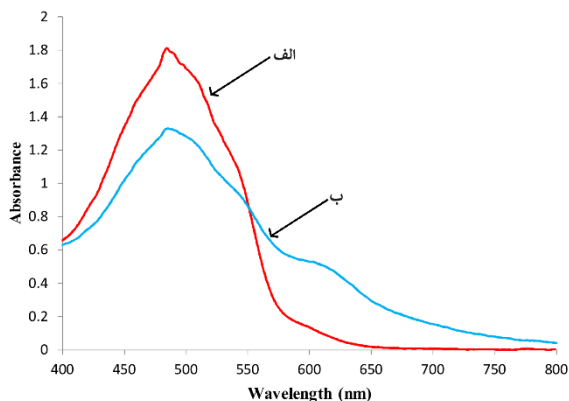
کیتوسان (۸۵-۷۵ درصد استیل‌شده) با وزن مولکولی کم (با وزن مولکولی ۱۹۰۰۰۰-۵۰۰۰۰۰ دالتون) از شرکت سیگما آلد ریچ آمریکا خریداری شد. محلول ذخیره کیتوسان (۱/۰ درصد وزنی حجمی) در محلول آبی استیک اسید ۴ درصد حجمی تهیه شد. همه مواد شیمیایی دیگر از شرکت مرک (آلمان) خریداری شدند. بافر عمومی برای تون-رابینسون در سراسر این پژوهش برای تنظیم pH استفاده شد. برای اندازه‌گیری pH محلول‌ها از pH متر مترام مدل ۷۱۳ ساخت سوئیس استفاده شد. برای تعیین ساختار بلوری و ابعاد نانوذرات از میکروسکوپ الکترونی روبشی فیلیپس مدل ایکس ای ۳۰ ساخت هلند استفاده شد. یک حمام فراصوت ۴۰ کیلوهرتز ساخت شرکت روهس کره استفاده گردید. طیف‌سنج زیرقرمز پراکین-المر مدل جی‌ایکس برای ثبت طیف زیرقرمز استفاده شد. برای اندازه‌گیری جذب نمونه‌ها از دستگاه طیف‌سنج تک پرتویی لایت ویو II و سل کوآرتز ۱ سانتی‌متری استفاده شد. سانتریفیوژ، هپتر و ترازو با دقت چهار رقم اعشار مورد استفاده قرار گرفت.

### ۲-۲- سنتز نانو ذرات مگنتیت

نانوذرات مورد استفاده به روش حلال‌گرمایی تهیه شد [۶]. در این روش، اتیلن گلیکول به عنوان معرف کاهنده با نقطه جوش بالا، سدیم استات به عنوان پایدارکننده الکتروستاتیکی و به عنوان معرف برای بازی کردن محیط به کار رفت. بدین منظور، ابتدا مقدار ۱/۳۵ گرم  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  درون ۴۰ میلی‌لیتر اتیلن گلیکول حل شد تا یک محلول شفاف زرد رنگ به‌دست آمد. سپس مقدار ۳/۶ گرم سدیم استات سه آبه به آن افزوده و هم زده شد تا محلول یک دستی به‌دست آید. سپس، این محلول درون یک ظرف نفولنی به مدت ۸ ساعت در دمای ۱۸۰ تا ۲۰۰ درجه سانتی‌گراد در آن قرار داده شد. پس از آن، محصول به-دست آمده درون بشر ریخته شد و با آب بدون یون و متانول سه بار پی‌پی شست‌وشو داده شد تا محلول روی بی‌رنگ

کاهنده و گونه‌های اکسیژن فعال طراحی شده‌اند. می‌توان حامل دارو را برای پاسخ به محرک‌های داخلی یا خارجی خاص تغییر داد. محدوده pH بدن انسان گسترده است. خون و مناطقی که به طور مستقیم با خون در تماس هستند دارای pH= ۷/۴، معده دارای pH= ۱-۲/۵، و روده کوچک و بزرگ دارای pHهایی به ترتیب ۷/۲-۷/۵ و ۵/۸-۹/۷ هستند. علاوه بر این، در طول اندوسیتوز (درون‌بری)، سلول‌های یوکاریوتی، لیزوزوم‌ها و اندوزوم‌های شبه-وزیکول متمایز ایجاد می‌کنند. طبق بررسی‌های انجام‌شده، این وزیکول‌ها کمتر از لیزوزوم‌ها و اندوزوم‌های معمولی است که به ترتیب ۴ و ۶/۵ هستند [۴]. روش‌های دارورسانی برای درمان سرطان اغلب شامل پلیمرهای حساس به pH است. به دلیل تجمع مواد اسیدی مانند لاکتیک اسید و متابولیت‌ها، بافت‌های تومور دارای pH بین ۵ تا ۶/۸ (پایین‌تر از بافت‌های طبیعی) هستند. گروه‌های عاملی اسیدی و بازی یا پیوندهای قابل شکستن از ویژگی‌های مشترک پلیمرهای حساس به pH هستند. آنها می‌توانند به تغییرات pH در حامل‌های دارو به روش‌های مختلفی از جمله پیوندهای قابل شکستن، تغییرات در تورم هیدروژل و برهم‌کنش‌های یونی واکنش نشان دهند. برای ایجاد یک حامل پاسخگو به pH برای درمان سرطان، ترکیب حامل می‌تواند شامل پیوندهای قابل شکستن با pH مانند استال و هیدرازون باشد. برای این کار می‌توان از پیوندهای پیوند دهنده یا پیوند دهنده‌ای که دارای این پیوندها است استفاده کرد. شبکه اصلی ساختار در پاسخ به تغییرات pH از بین می‌رود و خراب می‌شود. با استفاده از یک پیونددهنده حساس به pH، یک داروی ضدسرطان ممکن است به حامل متصل شود و در واکنش به تغییرات pH در محیط اطراف آزاد شود. هیدروژل‌های متشکل از پلیمرهای دارای گروه‌های بازی یا اسیدی، مانند کیتوسان و آلزینات، می‌توانند با برهم‌کنش‌های یونی ایجاد شوند. از آنجایی که این محصول حاوی گروه‌های عاملی است که به نوسانات pH پاسخ می‌دهند، تحت تأثیر pH قرار می‌گیرد. گروه‌های عاملی یک هیدروژل اسیدی پروتونه می‌شوند و هنگامی که در معرض pH اسیدی مناسب قرار می‌گیرند، ارتباط یونی خود را با پیوند متقابل از دست می‌دهند. انتشار دارو زمانی رخ می‌دهد که هیدروژل یکپارچگی ساختاری خود را از دست بدهد. سازوکار مورد بررسی در هیدروژل‌ها تغییر درجه تورم است. گروه‌های عاملی اصلی که می‌توانند در pH پایین پروتونه شوند، مانند کیتوسان، با شبکه هیدروژل مورد نیاز هستند. نیروهای دافعه بین گروه‌های دارای بار مثبت منجر به فشار اسمزی و افزایش شبکه هیدروژل می‌شود که بر درجه تورم تأثیر می‌گذارد. درجه پروتونه-شدن و پروتون‌زدایی گروه‌های عاملی که هم اسیدی و هم بازی هستند، در یک پلیمر با تغییرات pH متفاوت است. در نتیجه، بسته به سطح pH و نوع پیش‌ساز(های) پلیمری، شبکه هیدروژل یا منبسط یا منقبض می‌شود [۵].

بعدست آمده در زمان ۱/۵ ساعت، برای انجام محاسبه‌های مربوط به درصد بارگیری دارو در مراحل بعدی استفاده شد.



شکل ۱. طیف فرابنفش-مربی دآوری دوکسوروبیسین در pH ۸ قبل از جذب (الف) و بعد از جذب (ب) به وسیله نانوذرات سنتز شده.

### ۳- بحث و نتیجه گیری

#### ۳-۱- مشخصه یابی نانوذرات سنتز شده

شکل‌های الف و اب طیف‌های زیرقرمز نانوذرات سنتز شده را نشان می‌دهد. همان‌طور که در شکل ۲الف مشاهده می‌شود، نوار موجود در ناحیه  $590\text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوند Fe-O در نانوذره مگنتیت سنتز شده می‌باشد. در شکل ۲ب، نوارهای موجود در نواحی  $2900$  و  $3400\text{ cm}^{-1}$  هم به ترتیب بیانگر ارتعاش‌های کششی گروه‌های NH و CH در نانوذره پوشیده‌شده با کیتوسان و ناحیه‌های مربوط به ارتعاش‌های خمشی گروه‌های OH و NH در کیتوسان هم به ترتیب در  $1370$  و  $1520\text{ cm}^{-1}$  دیده می‌شود.

شکل‌های ج و د به ترتیب تصویرهای میکروسکوپ الکترونی روبشی نانوذرات مگنتیت و نانوذرات مگنتیت پوشش‌داده شده با کیتوسان را نشان می‌دهد. شکل ج نشان می‌دهد که نانوذرات مگنتیت دارای ریخت کروی با قطر متوسط ۳۰ نانومتر با موفقیت سنتز شده‌اند. شکل د نشان می‌دهد که این نانوذرات با لایه ای از کیتوسان پوشش داده شده‌اند.

شود. به محصول ۵۰ میلی‌لیتر آب بدون یون اضافه و برای بررسی‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفت.

#### ۳-۲- سنتز نانوذرات مگنتیت پوشش‌داده شده با کیتوسان

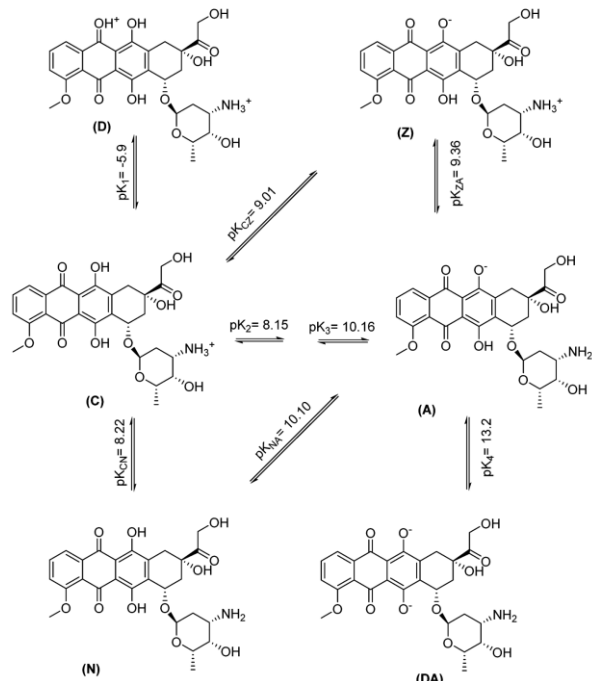
ابتدا مقدار ۳ میلی‌لیتر از محلول نانوذرات آهن سنتز شده در حمام فراصوت قرار داده شد و سپس به آن مقدار ۴۰ میلی‌لیتر از محلول سدیم دودسیل سولفات ۲ درصد وزنی حجمی با pH برابر ۵، قطره قطره و درون حمام فراصوت افزوده شد و بعد از گذشت ۲۵ دقیقه، نانوذرات مغناطیسی در کنار ظرف آزمایش جذب و پس از سرریز کردن محلول رویی، با آب مقطر شستشو داده شد. در آخر به آن ۵ میلی‌لیتر آب بدون یون افزوده و برای مرحله بعد نگه داشته شد. این مخلوط به صورت قطره‌قطره به ۵۰ میلی‌لیتر از محلول ۱ درصد وزنی حجمی از کیتوسان در استیک اسید ۴ درصد حجمی-حجمی در حمام فراصوت افزوده شد و بعد از گذشت ۱۵ دقیقه، به آن ۲ میلی‌لیتر محلول ۲ درصد وزنی حجمی پنتاسدیم تری‌پلی فسفات اضافه و به مدت ۱۰ دقیقه در حمام فراصوت قرار داده شد. سپس، مخلوط حاصل روی همزن با دور ۳۵۰ دور بر دقیقه قرار داده شد و بعد از ۵ دقیقه، نانوذرات با آهن‌با جذب و محلول رویی سرریز و نانوذرات چند بار با آب بدون یون شستشو شد تا زمانی که محلول رویی بی‌رنگ شد. در آخر، محصول به دست آمده درون آون (دمای  $70^\circ\text{C}$  درجه سانتی‌گراد) به مدت ۵ ساعت قرار داده شد تا خشک شود.

#### ۴-۲- بررسی اثر pH بر جذب و واجذب داروی دوکسوروبیسین

برای بررسی اثر pH بر روی جذب داروی دوکسوروبیسین توسط نانوذرات پوشیده‌شده با کیتوسان، مقدار ۱۰ میلی‌گرم از نانوحامل سنتز شده در تماس با ۲۵ میلی‌لیتر محلول دارو (۰/۲۵ میلی‌مولار) در pH‌های مختلف (تنظیم‌شده با بافر بریتون-رابینسون) قرار داده شد و جذب دارو در زمان‌های مختلف در طول موج ۴۸۰ نانومتر ثبت شد. طیف جذبی دارو قبل و بعد از جذب با نانوحامل در شکل ۱ نمایش داده شده است.

برای بررسی اثر pH بر روی فرآیند رهایش دارو، مقدار ۱۰ میلی‌گرم از نانوحامل پوشش‌داده شده با کیتوسان در تماس با ۲۵ میلی‌لیتر محلول دارو (۰/۲۵ میلی‌مولار) در pH برابر ۹ قرار داده شد و بعد از گذشت ۱/۵ ساعت، نانوذرات حاوی دارو با آهن‌با جذب و محلول رویی دور ریخته شد. سپس، فرآیند رهایش دارو از نانوذرات حامل دارو با ۲۵ میلی‌لیتر از بافرهای با pH‌های ۵ و ۷/۴ در طول زمان بررسی شد. در زمان‌های بیشتر از ۱/۵ ساعت مقدار بارگیری دارو در حامل مورد نظر ثابت شد که بیانگر اشباع شدن نانوحامل در این مدت می‌باشد، بنابراین، از جذب

دوکسوروبیسین در pH های بالا تفکیک می شود؛ pH های بالاتر از ۹ بررسی نشد.



شکل ۳. مسیر تفکیک کلی و لگاریتم های منفی ثابت های تفکیک دوکسوروبیسین [۷].

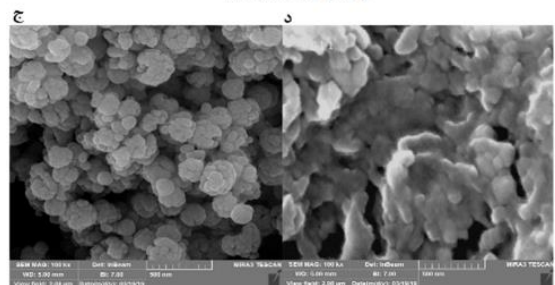
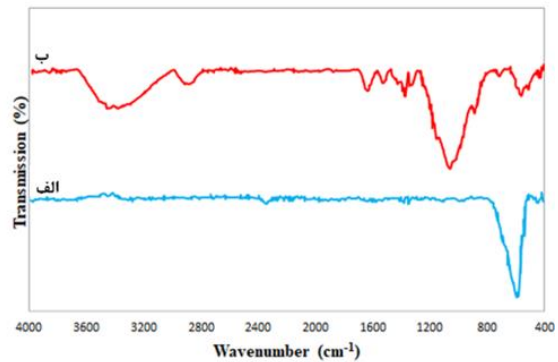
جدول ۱. نتایج حاصل از بررسی اثر pH بر روی جذب سطحی دوکسوروبیسین به وسیله نانوذرات سنتز شده

pH	۵	۷/۴	۸	۹
درصد بازگیری دارو	۰/۰۰	۰/۰۰	۶/۶۶	۲۶/۳۶

با توجه به نتایج به دست آمده، پیداست که تمایل به جذب سطحی دارو با کاهش pH به شدت کم می شود و با توجه به این که pH بافت های سرطانی کمتر از بافت های سالم است؛ می توان ادعا کرد که یک نانوحامل با سازوکار آزاد سازی حساس به pH سنتز شده است.

۳-۳- بررسی اثر pH بر روی فرآیند رهاسازی دوکسوروبیسین

نتایج حاصل از فرآیند آزادسازی دارو در شکل ۴ آورده شده است. همان طور که نتایج نشان می دهد، در pH=۵ با گذشت زمان، میزان آزادسازی دارو تا حد زیادی افزایش می یابد ولی در pH=۷/۴، میزان آزادسازی دارو تقریباً ثابت و کمتر است که نشان دهنده این است که سازوکار آزادسازی دارو به وسیله نانوحامل وابسته به pH



شکل ۲. طیف زیرقرمز نانوذرات مگنتیت (الف)، طیف زیرقرمز نانوذرات مگنتیت پوشیده شده با کیتوسان (ب) و تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نانوذرات مگنتیت (ج) و نانوذرات مگنتیت پوشش داده شده با کیتوسان (د).

۲-۳- بررسی اثر pH بر روی جذب دوکسوروبیسین

نتایج به دست آمده نشانگر آن است که دارو در pH های اسیدی به خوبی به وسیله نانوذرات سنتز شده جذب نمی شود (جدول ۱)؛ ولی با افزایش pH، جذب افزایش می یابد و با افزایش زمان تماس نیز، میزان جذب سطحی دارو افزایش می یابد. به همین دلیل، pH برابر ۹ برای انجام فرآیند جذب سطحی در بخش های بعدی استفاده شد. در ناحیه اسیدیته هامت (H<sub>0</sub>) از pH های ۴- تا ۸، شکل C دارو که پروتونه و با بار مثبت است، غالب می باشد (شکل ۳). در اسیدیته کمتر از ۴-، شکل D غالب است. در pH بیشتر از ۸ نیز شکل C می تواند به دو طریق پروتون از دست بدهد؛ در حالت اول، پروتون می تواند از گروه فنولی جدا بشود و تشکیل یک کاتیون-آنیون (شکل Z) را بدهد یا در حالت دوم، پروتون می تواند از گروه آمین حلقه قندی جدا شود و تشکیل یک ترکیب خنثی را بدهد (شکل N). سپس این دو شکل می توانند دوباره، پروتون از دست داده و تشکیل گونه آنیونی را بدهند (شکل A) [۷]. در pH های اسیدی که دارو به شکل پروتونه وجود دارد و کیتوسان هم دارای pK<sub>a</sub> در حدود ۶/۵ است؛ دارو و جاذب هر دو دارای بار سطحی مثبت می باشند و دافعه بین بارهای مثبت می تواند دلیلی بر جذب سطحی کم باشد. با افزایش pH، بار مثبت روی سطح جاذب کم می شود و جذب افزایش می یابد. از آنجا که

$$(1) \quad \text{درصد بارگیری} = \frac{A_b - A_a}{A_b} * 100$$

در این فرمول  $A_b$  مقدار جذب محلول دارو قبل از تماس با حامل و  $A_a$  جذب را بعد از تماس با حامل و بعد از گذشت ۱/۵ ساعت نشان می‌دهد.

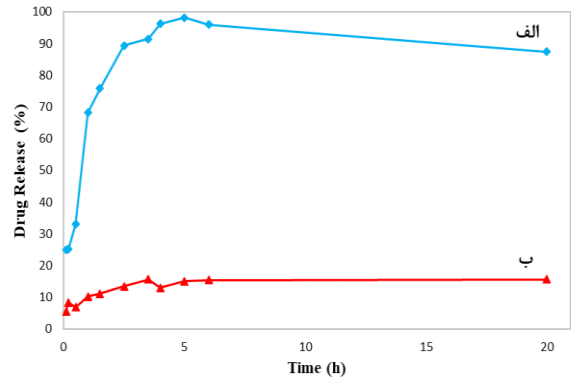
### ۳-۵- بهینه سازی مقدار نانوحامل

در این مرحله؛ برای بهینه‌سازی مقدار حامل، فرآیند-های جذب دارو در  $pH = 9$  و رهایش دارو در  $pH = 5$  با استفاده از مقدار های متفاوت نانوحامل بررسی و میزان درصد بارگیری و به دنبال آن مقدار بارگیری دارو برحسب میلی‌گرم داروی آزاد شده به گرم نانوحامل محاسبه شد. نتایج حاصل در جدول ۲ آورده شده است. همان‌طور که انتظار می‌رود، با افزایش مقدار حامل؛ درصد بارگیری دارو افزایش می‌یابد ولی میزان بارگیری دارو کم می‌شود. در جدول شماره ۳ نتایج به‌دست آمده از این پژوهش با کارهای پیشین در سنتز نانوحامل-های پایه کیتوسان برای دآوری دوکسوروبیسین مقایسه شده است. همان‌طور که از این مقایسه مشخص است، نانوحامل سنتزی در برخی موارد نسبت به روش‌های پیشین دارای برتری‌هایی مانند اندازه ذرات کوچکتر و درصد بارگیری بالاتر می‌باشد. همچنین، مانند اغلب موارد مقایسه‌شده، رهایش دارو از نانوحامل با  $pH$  تحریک می‌شود.

### جدول ۲. سنج‌های مربوط به بهینه‌سازی مقدار نانوحامل

مقدار نانوحامل (میلی‌گرم)	۵	۱۰	۳۰	۵۰
درصد بارگیری	۲۴/۳۶	۲۵/۹۹	۲۹/۰۷	۴۰/۰۰
نسبت میلی‌گرم دارو به گرم جاذب	۹۱/۲۱	۴۲/۱۰	۲۳/۵۳	۱۲/۵۰

است. در نتیجه از  $pH = 5$  برای بررسی‌های بعدی استفاده شد. باتوجه به شکل ۴، در  $pH$  برابر ۵، مقدار آزادسازی دارو بعد از مدتی کاهش می‌یابد که می‌تواند مربوط به این باشد که در زمان‌های بالا تعادل موجود بین گونه‌ها می‌تواند برگردد یا گونه‌ها آب‌کافت شوند یا حتی دوباره جذب سطحی نانوحامل شوند.



شکل ۴. نتایج حاصل از بررسی‌های رهایش دارو در  $pH = 5$  (الف)  $pH = 7/4$  (ب).

### ۳-۴- محاسبه میزان بارگیری دارو

برای محاسبه میزان بارگیری دارو، بعد از انجام فرآیند جذب در  $pH = 9$ ؛ فرآیند آزادسازی دارو با ۵ میلی‌لیتر متانول با ۲۰ میلی‌لیتر بافر  $pH = 5$  و حامل با وزن مشخص انجام شد. استفاده از متانول باعث می‌شود که تمام مقدار داروی بارگیری شده، رها شود و بتوان بیشینه توان جاذب را برای بارگیری دارو محاسبه کرد. بعد از این مرحله و گذشت مدت زمان ۹۰ دقیقه، مقدار آزادسازی دارو اندازه گیری و عدد جذب به‌دست آمده با استفاده از معادله شماره ۱ به درصد بارگیری تبدیل شد.

### جدول ۳. مقایسه نتایج به‌دست آمده از این کار با کارهای پیشین در سنتز نانوحامل-های پایه کیتوسان برای دآوری دوکسوروبیسین

مرجع	مهمترین نتایج حاصل	درصد بارگیری	پتانسیل زتا (mV)	اندازه (nm)	محرك	نانوحامل
[۸]	وجود کیتوسان ویژگی حساس به $pH$ بودن در ساختار نانوذرات پلیمری را ایجاد کرد.	۱۳/۲	-	۱۹۰	$pH$ و دما	نانوذرات پلیمری
[۹]	افزودن گلوکاتینون ۱۰ میلی‌مولار باعث آزاد شدن DOX دوکسوروبیسین از نانوذرات می‌شود.	-	-۱۱/۵	۲۳۰	اکسایش-کاهش و $pH$	نانوذرات سیلیکای مزومتخلخل توخالی مزدوج با پلی‌اتیلن گلیکول و کیتوسان
[۱۰]	گلیسیرتینیک اسید باعث افزایش جذب سلولی نانوحامل می‌شود.	-	-	۱۲۲/۴	اکسایش-کاهش	نانومیسول‌های پایه کیتوسان اصلاح‌شده با گلیسیرتینیک اسید
[۱۱]	سامانه‌های دارورسانی امیدوارکننده برای دوکسوروبیسین و اصلاح آنها با فولیک اسید به طور قابل ملاحظه‌ای تجمع دوکسوروبیسین را در سلول‌های سرطانی افزایش می‌دهد.	-	-	-	$pH$	نانوذرات گرافن اکسید/مگنتیت پوشش‌داده شده با کیتوسان
[۱۲]	امواج فراصوت رهایش دارو از نانوحامل را تحریک می‌کند.	۵۴/۱۸	+۶۷/۱۲	۶۴۱	امواج فراصوت	نانوحباب های کیتوسان
[۱۳]	رهایش دارو در محیط اسیدی بیشتر است.	۸۱/۷	+۲۲/۳	۲۵۵/۷	$pH$	نانوذرات مگنتیت اصلاح‌شده با دیمرکاپتوسوسینیک اسید و پوشش‌داده شده با کیتوسان و آلژینات
این پژوهش	پیشینه بارگیری دارو در $pH = 9$ رخ می‌دهد و رهاسازی دارو در محیط اسیدی نسبت به $pH$ کاراندازی بیشتر است.	۲۴/۳۶	-	۳۰	$pH$	نانوذرات مغناطیسی پوشش‌داده شده با کیتوسان پیوند-شده با پنتاسدیم تری‌پلی‌فسفات

- [8] X. Chen, S. Niu, D. H. Bremner, X. Zhang, H. Zhang, Y. Zhang, S. Li, L. -M. Zhu, *Carbohydr. Polym.* **247**, 116672 (2020).
- [9] J. Jiao, X. Li, S. Zhang, J. Liu, D. Di, Y. Zhang, Q. Zhao, S. Wang, *Mater. Sci. Eng.: C* **67**, 26 (2016).
- [10] N. Rabiee, M. Bagherzadeh, A. M. Ghadiri, Y. Fatahi, A. Aldhaher, P. Makvandi, R. Dinarvand, M. Jouyandeh, M. R. Saeb, M. Mozafari, *ACS Appl. Bio Mater.* **4**, 5336 (2021).
- [11] V. Karthika, M. S. AlSalhi, S. Devanesan, K. Gopinath, A. Arumugam, M. Govindarajan, *Sci. Reports* **10**, 18912 (2020).
- [12] X. Zhou, L. Guo, D. Shi, S. Duan, J. Li, *Nanoscale Res. Lett.* **14**, 1 (2019).
- [13] H. Zhang, Q. Xue, Z. Zhou, N. He, S. Li, C. Zhao, *Front. Pharma.* **14**, 1176232 (2023).

#### ۴- نتیجه گیری

در دارورسانی هدفمند، دارو باید به وسیله حامل در نزدیکی سلول‌ها آزاد شود. حامل باید وضعیت کاراندازی منحصر به فرد سلول‌های هدف مانند سلول‌های سرطانی را در نظر بگیرد. حامل‌های مختلف با استفاده از سنج‌های تومور مانند pH، سطح آنزیم، غلظت گونه‌های امسند-کاهنده و گونه‌های اکسیژن فعال طراحی شده اند. می‌توان حامل دارو را برای پاسخ به محرک‌های داخلی یا خارجی ویژه تغییر داد. به دلیل تجمع مواد اسیدی مانند لاکتیک اسید و متابولیت‌ها، بافت‌های تومور دارای pH بین ۵ تا ۶/۸ یعنی پایین‌تر از بافت‌های طبیعی هستند. در نتیجه، می‌توان از pH به عنوان یک محرک داخلی برای دارورسانی هدفمند به وسیله نانوحامل-ها بهره جست. در این پژوهش، نانوذرات مغناطیسی آهن اکسید به روش حلال‌گر مایه سنتز و سپس با پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر کیتوسان پوشش داده شدند. سپس، کیتوسان با پنتاسدیم تری‌پلی‌فسفات پیوند شد. از نانوذرات سنتز شده به عنوان حامل داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین استفاده شد. نتایج نشان داد که بیشینه بارگیری دارو در محیط قلیایی (pH=۹) رخ می‌دهد و رهاسازی دارو در محیط اسیدی نسبت به pH کاراندازی (pH=۷/۴) بیشتر است. با توجه به این که pH بافت‌های سرطانی کمتر از بافت‌های سالم است؛ می‌توان ادعا کرد که یک نانوحامل با سازوکار آزادسازی حساس به pH سنتز شده است.

#### \*عهده دار مکاتبات

نشانی: ایران، همدان، همدان، دانشگاه بوعلی سینا، دانشکده شیمی و علوم نفت، تلفن: ۰۸۱۳۱۴۰۸۰۸۰  
پیام نگار: m.ahmadi@basu.ac.ir

#### مراجع

- [1] C. Pacheco, A. Baiao, T. Ding, W. Cui, B. Sarmiento, *Adv. Drug Deliver. Rev.* 114724 (2023).
- [2] A. Y. Ziganshina, E. E. Mansurova, A. D. Voloshina, A. P. Lyubina, S. K. Amerhanova, M. M. Shulaeva, *Molecules* **28**, 551 (2023).
- [3] N. Zhao, M. C. Woodle, A. J. Mixson, *J. Nanomed. Nanotechnol.* **9**, 519 (2018).
- [4] M. Mahdian, S. A. Asrari, M. Ahmadi, T. Madrakian, N. R. Jalal, A. Afkhami, M. Moradi, L. Gholami, *J. Drug Deliver. Sci. Technol.* **84**, 104537 (2023).
- [5] H. Alizadeh, M. Ahmadi, O. Heydari Shayesteh, *Sci. Reports* **14**, 772 (2024).
- [6] H. Bagheri, M. Ahmadi, T. Madrakian, A. Afkhami, *Sens. Actuat. B: Chem.* **221**, 681 (2015).
- [7] M. Ahmadi, T. Madrakian, A. Afkhami, *New J. Chem.* **39**, 163 (2015).