پژوهش های شیمی
C
R

سنتز و شناسایی نانوکامپوزیتهای زیستی آنتی باکتریال بر پایهٔ کربوکسی متیل سلولز/پلی هدرال اولیگومریک سیلسسکیوکسان جهت دارورسانی سانیتینیب مالات

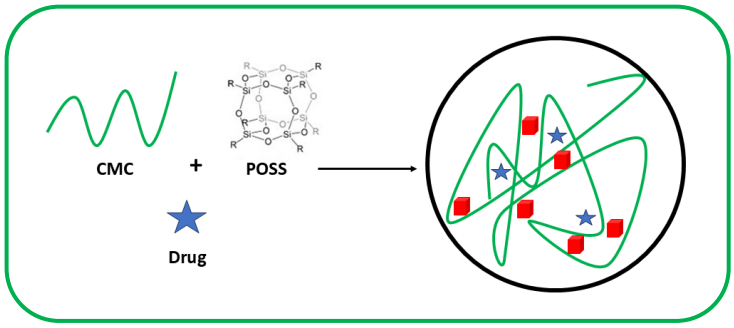
مهربانو حسینی راد[۱]، حسام جعفری[۲]، پریسا لبیب شتربان[۲]، علی اکبری[۲*]

[۱]کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
[۲]مرکز تحقیقات سالید تومور، پژوهشکده پزشکی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

تاریخ دریافت: ۲۵ شهریور ۱۴۰۴ **تاریخ پذیرش: ۱۲ مهر ۱۴۰۴**

چکیده: امروزه طراحی و سنتز سامانه های دارورسانی نوین با کاربردهای چندگانه در زمینه های درمان انواع سرطان ها و بیماری های میکروبی از اولویت های نخست شرکت های داروسازی و مراکز تحقیقاتی و دانشگاهی می باشد. در این مطالعه کربوکسی متیل سلولز به عنوان یک پلیمر زیستی، غیر سمی و ارزان قیمت انتخاب شد. و در ادامه به منظور بارگذاری داروی ضدسرطان سانیتینیب مالات از نانوذرات هیبریدی آلی-معدنی تحت عنوان پلی هدرال اولیگومریک سیلسسکیوکسان به عنوان شبکه ساز استفاده شد. سنتز موفق این سامانه دارورسانی با استفاده از آنالیزهای FE-SEM، TEM، FT-IR، TGA بررسی شد. در ادامه قابلیت رهایش داروی سانیتینیب مالات در دو محیط با pH های خنثی و اسیدی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج رهایش نشان داد که مقدار داروی آزاد شده در محیط اسیدی نسبت به محیط خنثی به مراتب بیشتر می باشد. به عبارت دیگر، بعد از گذشت حدود ۷۲ ساعت به ترتیب ۵۹ و ۲۸ درصد از داروی سانیتینیب مالات در محیطهای اسیدی و خنثی رهایش پیدا کرده است. سینتیک رهایش دارو با استفاده از مدلهای پپاس و هیگوچی نیز مورد مطالعه قرار گرفت. علاوه بر این خاصیت ضد باکتریایی نانوکامپوزیت های سنتز شده بر علیه باکتری S. aureus برای اثبات اثربخشی نمونه‌های سنتز شده به عنوان سیستم‌های چند منظوره برای کاربردهای زیست‌پزشکی انجام شد.

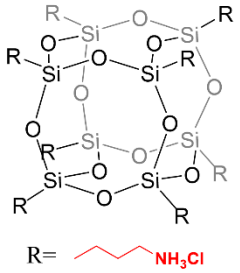
کلید واژه: نانوذرات آلی-معدنی، دارورسانی، نانوکامپوزیتهای زیستی، خواص ضدباکتریایی



۱- مقدمه

هیدروژل‌ها به عنوان شبکه‌های پلیمری سه‌بعدی شناخته می‌شوند که می‌توانند توسط مقدار زیادی آب متورم شوند. آن ها به طور گسترده در زمینه‌های مختلف از جمله غذاها، تصفیه آب، دارورسانی، مهندسی بافت و غیره استفاده می‌شوند. از دیدگاه علم دارورسانی، هیدروژلها به علت داشتن ساختار متخلل که باعث تسهیل در انتشار دارو به بافتهای هدف می شود مورد توجه بوده است [۱]. علاوه بر این، هیدروژلهای ساخته شده از بیوپلیمرها به دلیل خواص منحصربفردی از قبیل سمیت کم، زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و ارزان

قیمت بودن و از همه مهمتر توانایی رهایش آهسته و کنترل شده داروهای ضدسرطانی با بیشترین اثرات و کمترین اثرات جانبی به وفور در علوم دارورسانی به کار برده می شوند [۵-۲]. در میان این بیوپلیمرها، کربوکسی متیل سلولز (CMC)، یک پلی الکترولیت ارزان قیمت مشتق شده از مواد طبیعی، به دلیل حلالیت در آب، تجدیدپذیری، زیست تخریب‌پذیری و زیست سازگاری به طور گسترده به عنوان منبع پلیمری برای سنتز هیدروژل‌ها مورد بررسی قرار گرفته است [۶]. به طور کلی، روش‌های پیوند متقابل شیمیایی یا تابشی معمولاً برای ساخت هیدروژل‌های مبتنی بر کربوکسی متیل سلولز استفاده می‌شد. لازم به ذکر است که پیوندهای متقابل شیمیایی مانند دی وینیل سولفون، اپی کلروهیدرین و کربو دی ایمید سمیت سلولی ایجاد کردند که استفاده از این مواد در کاربردهای زیست پزشکی محدود شد. بنابراین، توسعه روش‌های ساده و مؤثر برای تهیه هیدروژل‌های مبتنی بر کربوکسی متیل سلولز هنوز در دست بررسی است. علیرغم این واقعیت که نانوذرات سیلسسکویوکسان‌های الیگومری چند وجهی (POSS) دارای خواص منحصر به فرد بسیار متنوعی هستند، برخی از ویژگی‌های این نانومواد باعث شده است که کاربرد بسیاری در زمینه‌های کاتالیز، تصفیه آب و زیست‌پزشکی داشته باشند. عملکرد سطح نانوذرات سیلسسکویوکسان‌های الیگومری چند وجهی را می‌توان به راحتی توسط مواد شیمیایی کنترل کرد. . به عنوان مثال، هشت گروه آمین OA-POSS (شکل ۱) نه تنها می‌توانند به کربوکسیلات [۷]، آزید [۸] و آلکن [۷] تبدیل شوند، بلکه بخش‌های مختلفی را می‌توان از طریق کوپلینگ‌های ایمین و آمید با استفاده از مشتقات مربوطه از آلدئیدها و اسیدهای کربوکسیلیک به این نانوساختارها وارد کرد. مشتقات سیلسسکیوکسان‌های اولیگومری چند وجهی امروزه جایگزین خوبی در تهیه و ساخت هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی به جای شبکه‌سازهای سمی شده است. به عنوان مثال در یک گزارش تحقیقی از نانوذرات POSS با هشت گروه آمینی به عنوان شبکه ساز برای تهیه هیدروژلهای پلی اتیلن گلیکول به منظور تثبیت نانوذرات نقره با کاربرد کاتالیزوری استفاده شد [۹]. در یک گزارش دیگر، در تهیه تعدادی از هیدروژلهای حساس به دما و pH بر اساس ایزوپروپیل اکریلامید و ایتاکونیک اسید از نانوذرات POSS حاوی هشت گروه وینیلی استفاده شد [۱۰]. این شبکه‌سازها در حالی اندازه ۳-۱ نانومتر را دارند که ویژگی‌های همچون غیرسمی، ارزان قیمت، زیست سازگار و خواص حرارتی بالا را دارا می‌باشند. سیلسسکویوکسان‌های الیگومری چند وجهی غیر سمی، باعث افزایش بارگذاری دارو، همچنین باعث پایداری نانوکامپوزیت‌های تهیه شده و اثر بخشی بر روی سلول‌های سرطانی می‌شوند [۱۱].



شکل ۱. ساختار شیمیایی OA-POSS.

امروزه تلاش‌های فراوانی در جهت سنتز و تهیه سیستم‌های دارورسانی با روش‌های آسان و با استفاده از مواد اولیه غیرسمی در حال انجام می‌باشد. به عنوان مثال استفاده از برهمکنش‌های الکترواستاتیکی و پیوندهای هیدروژنی به منظور طراحی نانوحامل‌های دارویی یکی از روش‌های مفید با کارایی بسیار بالایی می باشد. در این مطالعه، نانوذرات سیلسسکویوکسان‌های الیگومری چند وجهی به عنوان پیوند متقابل غیرسمی و سبز برای تهیه نانوکامپوزیت مبتنی بر کربوکسی متیل سلولز به روش یک مرحله‌ای و به دنبال آن بارگذاری داروی ضد سرطان سانیتینیب مالات (STM) استفاده شد. سانیتینیب یکی از عوامل ضدسرطان است که عملکردش وابسته به غلظت و زمان می‌باشد که در چندین نوع تومور فعالیت ضد توموری قوی آن دیده شده است [۱۲, ۱۳]. این دارو فعالیت‌های مرتبط با رشد، تکثیر و گسترش سلول‌های سرطانی را کنترل و محدود می‌کند [۱۴]. علاوه بر این، فعالیت ضد باکتریالی نانوکامپوزیت‌های سنتز شده بر علیه استافیلوکوکوس اورئوس[1] مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این تحقیق در بخش‌های بعدی به تفصیل ارائه و مورد بحث قرار گرفته است.

[1] *Staphylococcus aureus (S. aureus)*

۲-بخش تجربی

۲-۱-مواد و تجهیزات استفاده شده

تتراهیدروفوران، تری متیل آمین و (۳-آمینوپروپیل)تری اتوکسی سیلان از شرکت Merck، آلمان خریداری شد. در این مطالعه از آب دیونیزه استفاده شد. سانیتینیب مالات و هیدروکلریک اسید غلیظ از شرکت سیگما خریداری شد. حلالهای متانول و تتراهیدروفوران (THF) از شرکت سیگما خریداری شده و سایر معرفها به صورت تجاری در دسترس بودند و مستقیماً بدون خالص‌سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفتند.

تعیین ساختار نانوذرات سنتز شده با استفاده از طیف‌سنج مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR Model Tensor 27) در محدوده ۴۰۰۰-۵۰۰ cm^{-1} در دمای اتاق انجام شد. الگوهای پراش پرتو ایکس (XRD) نمونه‌ها با پراش سنج Bruker D8 Advance با استفاده از منبع تابش Cu Kα با طول موج ۰.۱۵۴۰۵۹ نانومتر در 30 keV در محدوده اسکن (۲Θ) از ۱۰ تا ۸۰ درجه ثبت شد. مورفولوژی نمونه تهیه شده با استفاده میکروسکوپ الکترونی روبشی (FE-SEM, Tescan MIRA3) در ولتاژ شتاب دهنده ۲۰ کیلو ولت مورد بررسی قرار گرفت. تصویر نمونه با کمک میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM؛ Philips CM10) ثبت شد. غلظت دارو توسط دستگاه طیف سنجی مرئی-فرابنفش Shimadzu UV-1800 اندازه‌گیری شد. pH محلول‌ها با استفاده از pH متر دیجیتال مدل Consort C931 تنظیم شد.

۲-۲-سنتز نانوذرات پلی هدرال اولیگومریک سیلسسکیوکسان (POSS)

نانوذرات POSS بر اساس گزارش قبلی ما سنتز شدند. به طور خلاصه، (۳-آمینوپروپیل)تری اتوکسی سیلان (7.5 میلی لیتر، ۳۰ میلی مول) به یک بالن ته گرد ۵۰۰ میلی لیتری دو دهانه حاوی ۱۷۵ میلی لیتر متانول و هیدروکلریک اسید غلیظ (۱۵ میلی لیتر، ۳۵-۳۷ درصد حجمی-وزنی) در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد تحت گاز بی اثر قرار گرفته شد و سپس به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۹۰ درجه سانتیگراد رفلاکس شد. سپس، ۱۵۰ میلی لیتر THF در مخلوط واکنش ریخته شد تا نانوذرات POSS به عنوان یک رسوب سفید به دست آید. در نهایت محصول نهایی سانتریفیوژ شده، سه بار با THF شسته شد و به صورت پودر سفید با بازده ۳۳ درصد جمع آوری شد [۹].

۲-۳-بارگذاری داروی سانیتینیب مالات در نانوکامپوزیت CMC/POSS

ابتدا محلول شفافی از کربوکسی متیل سلولز با غلظت ۲ درصد وزنی-حجمی از طریق حل کردن مقدار مشخصی از آن در ۵۰ میلی لیتر آب مقطر در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد تهیه شد . در مرحله بعد نانوذرات POSS با غلظت 0.2 درصد وزنی-حجمی به همراه مقدار معینی از داروی سانیتینیب مالات در آب مقطر حل شدند. و در نهایت نانوکامپوزیت CMC/POSS بارگذاری شده با سانیتینیب با مخلوط کردن این دو محلول در دمای اتاق به عنوان یک رسوب زرد رنگ تهیه شد. محصول به‌دست‌آمده صاف شده، و چندین مرتبه با آب مقطر شستشو داده شد. نانوکامپوزیت تهیه شده به مدت یک شبانه روز فریز-درای شده و در داخل دسیکاتور به منظور شناسایی و مطالعات بعدی نگهداری می‌شود.

۲-۴-مطالعات رهایش دارو

مطالعات رهایش داروی سانیتینیب مالات از نانوکامپوزیت CMC/POSS در دو pH مختلف اسیدی (۴.۵) و خنثی (۷.۴) در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انجام شد. به عبارت دیگر، مقدار مشخصی از CMC/POSS بارگذاری شده با داروی سانیتینیب مالات به محلول PBS با pH مشخص بر روی دستگاه شیکر تحت سرعت چرخش ثابت ۱۰۰ دور در دقیقه اضافه شد. سپس در فواصل زمانی معین، مقدار مشخصی از محلول رویی نمونه‌گیری شده و به همان مقدار از محلول PBS تازه به محیط اضافه می‌شود. در نهایت برای تعیین مقدار سانیتینیب مالات آزاد شده، محلول‌های رویی جمع آوری شده در فواصل مشخص به دستگاه طیف سنجی مرئی- فرابنفش انتقال داده و در طول موج ۲۶۵ نانومتر جذب مربوطه خوانش شده و به کمک منحنی کالیبراسیون استاندارد و با استفاده از فرمول زیر غلظت داروی رها شده در فواصل معین تعیین می‌شود.

$$\text{میزان رهایش دارو}\ (\%) = \frac{(\text{مقدار سانیتینیب ازاد شده (میلی گرم)})}{(\text{مقدار سانیتینیب بارگذاری شده (میلی گرم)})} \times 100$$

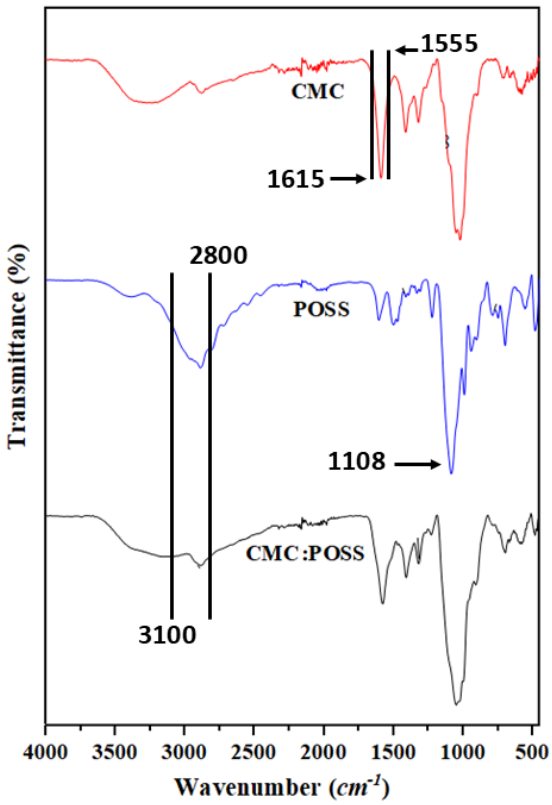
۲-۵-بررسی فعالیت ضدباکتریایی نانوکامپوزیت تهیه شده

به منظور بررسی اثر ضد باکتریایی، از روش انتشار از دیسک استفاده خواهد شد. درروش انتشار از دیسک، از باکتری مورد مطالعه (S. aureus) سوسپانسیون میکروبی معادل نیم مک فارلند (۱۰۸×۱.۵ CFU/ml) تهیه خواهد شد. بعد از فرو بردن سوآپ استریل در سوسپانسیون میکروبی، در سطح پلیت حاوی مولر هینتون آگار، ۳ بار در حالت زاویه ۶۰ درجه، از گونه های باکتریایی مورد نظر کشت داده خواهد شد. هیدروژل‌ها برش داده شده و وزن خواهند شد به طوری که هر هیدروژل برش داده شده به مقدار مشخصی از داروی مورد نظر را داشته باشد و با استفاده از فورسپس اشتعال شده به صورت آسپتیک به سطح صفحات اضافه خواهند شد. سپس تمامی پلیت ها در دمای ۳۰ درجه سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت انکوبه می شوند. پس از انکوباسیون، پلیت ها از نظر تشکیل مناطق شفاف بررسی خواهند شد و اندازه گیری شده و ثبت خواهند شد.

۳-نتایج و بحث

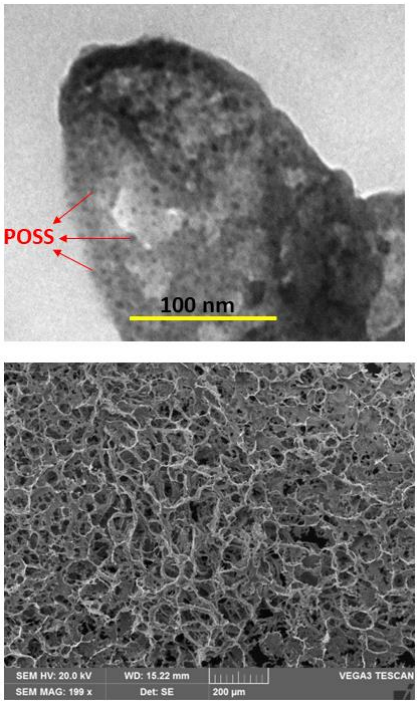
۳-۱-شناسایی نانوکامپوزیت CMC/POSS

به طور کلی پیوندهای هیدروژنی اصلی در ساختار کربوکسی متیل سلولز شامل پیوندهای هیدروژنی زنجیره های داخل و خارج مولکولی که بین مولکولهای آب و گروه های عاملی کربوکسی متیل سلولز اتفاق می افتد می باشد [۱۵]. با توجه به طیف FT-IR ترکیب کربوکسی متیل سلولز نشان داده شده در شکل ۱، پیک‌های مربوطه در بازه ۳۰۰۰-۳۳۰۰ cm^{-1} متعلق به ارتعاشات کششی گروههای هیدروکسیل بوده در حالی که پیک‌های ناحیه 1555-1615 cm^{-1} متعلق به ارتعاشات کششی گروه کربونیل بوده که در نتیجه پیوندهای هیدروژنی داخل زنجیری بین مولکولهای آب و کربوکسی متیل سلولز می باشد. طیف FT-IR نانوذرات POSS یک پیک شاخص در ناحیه 1108 cm^{-1} نشان داده که متعلق به ارتعاشات کششی پیوندهای Si-O-Si می باشد [۱۶]. علاوه بر این پیک پهن در ناحیه 2800-3100 cm^{-1} مربوط به گروههای عاملی NH_3^+ در ساختار نانوذرات POSS می باشد. درحالیکه در طیف FT-IR مربوط به هیدروژل CMC/POSS این پیک ناپدید شده که نشانگر عدم وجود گروههای عاملی آمونیومی در ساختار هیدروژل سنتز شده می باشد. هم چنین از شدت پیک‌های ناحیه 1555-1615 cm^{-1} کاسته شده که می تواند دلیل دیگری بر برهمکنش موفق بین کربوکسی متیل سلولز و نانوذرات POSS باشد.



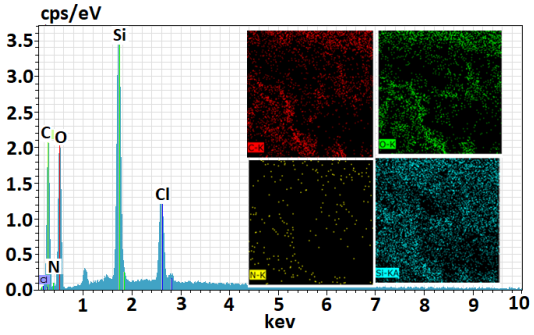
شکل ۱. طیف FT-IR نانوذرات POSS، بیوپلیمر CMC و نانوکامپوزیت CMC/POSS.

به منظور بررسی اندازه-شکل و ریخت شناسی نانوکامپوزیت CMC/POSS به ترتیب از تصاویر TEM و FE-SEM استفاده شد. همانر که در شکل ۲ مشاهده می شود نانوذرات POSS در بستر نانوکامپوزیت به صورت نقاط کروی سیاه رنگی به طور یکنواخت توزیع شده اند (نقاط نشان داده شده با فلشهای قرمز رنگ). تصویر FE-SEM مربوطه نشانگر یک ساختار سه بعدی با حفرات منظم بوده که تشکیل چنین ساختارهایی در نانوحاملهای دارویی به منظور انتقال دارو بسیار حائز اهمیت می باشد.



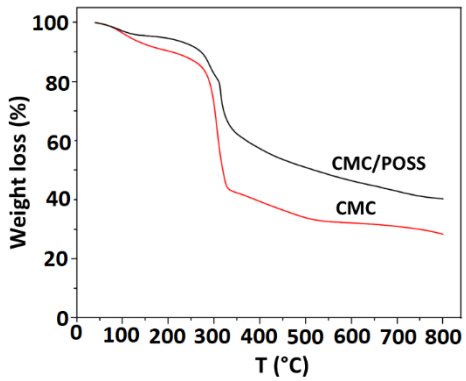
شکل ۲. تصاویر TEM و FE-SEM نانوکامپوزیت CMC/POSS

حضور اتمهای نیتروژن، سیلیسیم، کربن و اکسیژن به ترتیب با درصدهای ۴، ۷، ۴۴ و ۴۰ با استفاده از طیف EDS نانوکامپوزیت CMC/POSS مورد تایید قرار گرفت. همچنین توزیع یکنواخت این اتمها که بیانگر توزیع مناسب نانوذرات POSS در بستر نانوکامپوزیت سنتز شده است با استفاده از نقشه عنصری EDS نانوکامپوزیت تهیه شده در شکل ۳ به وضوح قابل ملاحظه میباشد.



شکل ۳. طیف EDS و نقشه عنصری نانوکامپوزیت CMC/POSS.

به منظور بررسی تاثیر حضور نانوذرات POSS در پایداری حرارتی نانوکامپوزیت سنتز شده از آنالیز TGA استفاده شد. پروفایل آنالیز TGA کربوکسی متیل سلولز و نانوکامپوزیت CMC/POSS در شکل ۴ نشان داده شده است. هر دو ترکیب مورد مطالعه یک کاهش وزن (۵ درصد) در محدوده ۵۰ تا ۱۵۰ درجه سانتیگراد از خود نشان داده که مربوط به تبخیر مولکولهای آب موجود در سطح مواد می باشد. پروفایل TGA ترکیب کربوکسی متیل سلولز دو کاهش وزن در محدوده های دمایی 200-260 °C و 260-750 °C به ترتیب مرتبط با متلاشی شدن اسکلت بیوپلیمر و کربونیزه شدن از خود نشان می دهد [۱۷]. در مورد پروفایل TGA نانوکامپوزیت CMC/POSS دومین کاهش وزن در محدوده دمایی 260-320 °C اتفاق افتاده که بیانگر تاثیر مثبت حضور نانوذرات POSS درپایداری دمایی نانوکامپوزیت تهیه شده نسبت به بیوپلیمر بدون نانوذره می باشد. به عبارت دیگر، حضور نانوذرات هیبریدی POSS در ساختار و ماتریکس کامپوزیتها به طور چشمگیری باعث افزایش خواص مکانیکی و حرارتی آنها می شود [۹].

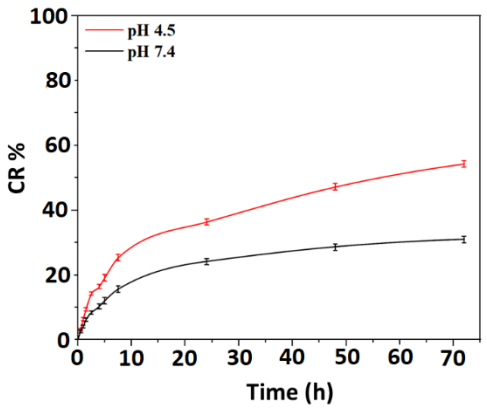


شکل ۴. پروفایل آنالیز TGA مربوط به CMC و CMC/POSS.

۳-۲-مطالعه و بررسی بارگذاری و رهایش داروی سانیتینیب مالات

در این مطالعه داروی سانیتینیب مالات، به عنوان یک مدل داروی ضدسرطانی، به صورت درجا در بستر نانوکامپوزیت CMC/POSS بارگذاری شد. با استفاده از منحنی کالیبراسیون و داده های اسپکتروسکوپی، مقدار درصد داروی

انکپسوله[2] شده ۸۵ درصد محاسبه شد. آزمایشات رهایش داروی سانیتینیب مالات در شرایط برون تنی در دو محیط مختلف با pH های خنثی (۷.۴) و اسیدی (۴.۵) انجام شد. همانطور که در شکل ۵ نشان داده شده است نانوکامپوزیت تهیه شده یک رفتار رهایشی وابسته به pH از خود نشان می دهد. به عبارت دیگر، بعد از گذشت حدود ۷۲ ساعت به ترتیب ۵۹ و ۲۸ درصد از داروی سانیتینیب مالات در محیطهای اسیدی و خنثی رهایش پیدا کرده است. نتایج به دست آمده بیانگر رهایش مقادیر زیادی از دارو در محیطهای اسیدی نسبت به محیطهای خنثی می باشد که می تواند به عنوان یک مزیت مهم برای سیستم طراحی شده در سرکوب سلولهای سرطانی (دارای pH اسیدی) محسوب شود.



شکل ۵. پروفایل رهایش دارو از نانوکامپوزیت تهیه شده در دو pH خنثی و اسیدی.

۳-۳-مطالعه و بررسی سینتیک و مکانیسم رهایش دارو از نانوکامپوزیت CMC/POSS

به طور کلی در رهایش داروی سانیتینیب مالات از نانوکامپوزیت سنتز شده چندین عامل می تواند تاثیرگذار باشد. در مرحله اول محیط رهایش مربوطه با pH مشخص با فرآیند دیفیوزیشن[3] وارد ماتریکس نانوکامپوزیت می شود. در مرحله بعدی مابین محیط رهایش و نانوکامپوزیت در سطح نانوذره-مایع محیطی اینترکشن[4] اتفاق افتاده و در نهایت موجب رهایش داروی سانیتینیب مالات از طریق دیفیوزیشن می شود [۱۸].

برای بررسی های بیشتر در مورد نحوه مکانیسم رهایش دارو از سیستم طراحی شده از دو مدل سینتیکی پپاس[5] (معادله ۱) و هیگوچی[6] (معادله ۲) استفاده شد [۱۹].

$$CR = K_{KP} t^{n} \qquad (1)$$

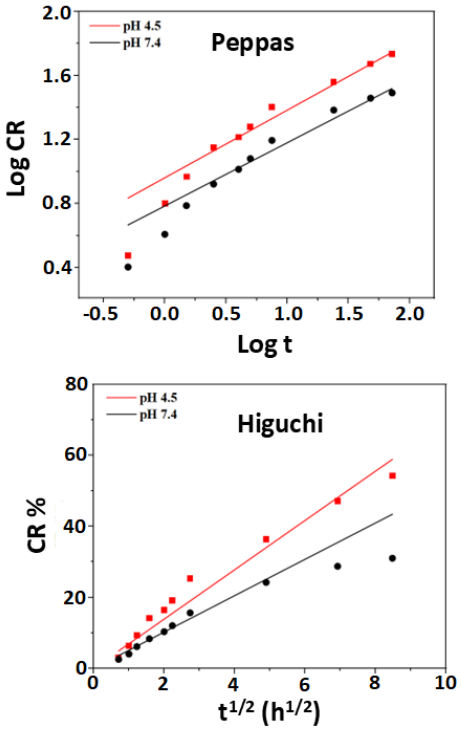
$$CR = K_{H} \times t^{1/2} \qquad (2)$$

در این معادلات CR نشانگر رهایش تجمعی[7] دارو، K_k و K_H معرف ثابت سرعت رهایش دارو به ترتیب در مدلهای پپاس و هیگوچی، t مدت زمان رهایش و n ضریب دیفیوزیشن که بیانگر مکانیسم رهایش دارو می باشد. به عبارت دیگر اگر مقدار n کمتر از 0.45 باشد نشانگر رهایش دارو با مکانیسم فیک دیفیوژن[8] بوده و اگر این مقدار بیشتر از 0.45 و کمتر از 0.89 باشد بیانگر رهایش دارو با مکانیسم غیر-فیک دیفیوژن[9] هست. و در نهایت اگر مقدار n بیشتر 0.89 باشد رهایش دارو از مکانیسم تورم پلیمری[10] تبعیت می کند [۲۰]. در مورد سیستم CMC/POSS، مقادیر تجربی رهایش دارو به منظور محاسبه مقادیر بالا در معادلات مربوطه قرار داده شدند. همانطور که در شکل ۶ مشاهده می شود، انطباقهای خطی برای هر دو مدل سینتیکی به دست آمد. مقادیر r^2 به دست آمده از مدل پپاس به ترتیب ۰.۹۸ و ۰.۹۷ در pH های اسیدی و خنثی بود. نتایج به دست آمده بیانگر تبعیت رهایش دارو از مدل پپاس می باشد. علاوه براین مقادیر n در pH اسیدی (۴.۵) و خنثی (۷.۴) به ترتیب ۰.۴۲۲ و ۰.۳۹۵ محاسبه شد. با توجه به اینکه مقادیر به دست آمده کمتر از ۰.۴۵ می باشد لذا مکانیسم رهایش داروی سانیتینیب مالات از CMC/POSS به طور عمده از روش فیک دیفیوژن صورت می گیرد.

۴-۳-مطالعه و بررسی خاصیت آنتی باکتریایی CMC/POSS

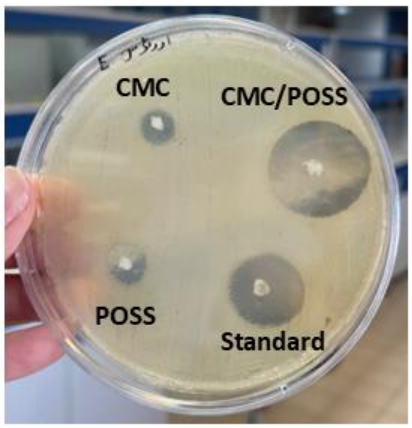
فعالیت آنتی باکتریال مواد اولیه، داروی ونکومایسین[11] به عنوان استاندارد و CMC/POSS با روش هاله عدم رشد در مقابل باکتری گرم مثبت (S. aureus) مورد مطالعه قرار گرفت.

[2] Encapsulation
[3] Diffusion
[4] Interaction
[5] Peppas
[6] Higuchi
[7] Cumulative release
[8] Fick's diffusion
[9] non- Fick's diffusion
[10] polymer swelling
[11] Vancomycin



شکل ۶. نتایج انطباقهای خطی حاصل از مدلهای پپاس و هیگوچی.

همانطور که در شکل ۷ مشاهده می شود بیشترین مقدار هاله عدم رشد مرتبط با نانوکامپوزیت CMC/POSS حاوی داروی سانیتینیب مالات می باشد. این افزایش در فعالیت آنتی باکتریایی نانوکامپوزیت تهیه شده حاوی دارو می تواند به علت خاصیت آنتی باکتریایی دارو و نانوذرات POSS باشد.



شکل ۷. فعالیت آنتی باکتریال و نواحی عدم رشد مربوط به CMC، POSS، داروی ونکومایسین به عنوان استاندارد و نانوکامپوزیت CMC/POSS.

۴-نتیجه گیری

در این مطالعه از روش ترکیبی ساده برای بارگذاری داروی ضد سرطان سانیتینیب مالات استفاده شد. به همین دلیل، یک نانوذره چند منظوره با ساختار متقارن مکعبی معروف به سیلسسکیوکسان الیگومریک پلی هدرال چند وجهی به عنوان عامل اتصال عرضی برای تهیه نانوحامل هوشمند جدید استفاده شد. استفاده از نانوذرات سیلسسکیوکسان الیگومریک پلی هدرال چند وجهی برای برهمکنش با کربوکسی متیل سلولز برای اولین بار انجام شد. حساسیت pH نانوکامپوزیت CMC/POSS در مقادیر مختلف pH یعنی محیطهای خنثی و اسیدی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه آزادسازی دارو نشان داد بعد از گذشت حدود ۷۲ ساعت به ترتیب ۵۹ و ۲۸ درصد از داروی سانیتینیب مالات در محیطهای اسیدی و خنثی رهایش پیدا کرده است. علاوه بر این، فعالیت ضدباکتریایی نانوحامل CMC/POSS بارگذاری شده با سانیتینیب مالات در برابر باکتری استافیلوکوکوس اورئوس مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج بیانگر فعالیت بالای ضدباکتریایی نانوکامپوزیت تهیه شده نسبت به مواد اولیه و داروی ونکومایسین به عنوان استاندارد بود. آماده سازی آسان، استفاده از مواد با تکنولوژی بالا و رفتار آزادسازی پاسخگو به pH، نانوحامل تهیه شده را به عنوان یک ماده هیبریدی ایده آل برای تحویل کنترل شده سانیتینیب مالات تبدیل کرده است.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از دانشگاه علوم پزشکی ارومیه بابت حمایت مالی طرح کمیته تحقیقات دانشجویی با کد رهگیری 10695 و کد اخلاق **IR.UMSU.REC.1400.216** نهایت تشکر را دارند.

*عهده‌دار مکاتبات

نشانی: ارومیه، بلوار ارشاد، خیابان شفا، پژوهشکده پزشکی سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه. پیام نگار: akbari.a@umsu.ac.ir

مراجع

[1] P. B. Mohite, S. Adhav, Int. J. Adv. Pharm. **6**, 7985 (**2017**).
[2] M. U. A. Khan, G. M. Stojanović, M. F. B. Abdullah, A. Dolatshahi-Pirouz, H. E. Marei, N. Ashammakhi, A. Hasan, Int. J. Biol. Macromol. **254**, 127882 (**2024**).

[3] M. K. Azeem, A. Islam, R. U. Khan, A. Rasool, M. A. u. R. Qureshi, M. Rizwan, F. Sher, T. Rasheed, Polym. Adv. Technol. **34**, 30463062 (**2023**).
[4] D. K. Patel, E. Jung, S. Priya, S. -Y. Won, S. S. Han, Carbohydr. Polym. **323**, 121408 (**2024**).
[5] S. Bashir, M. Hina, J. Iqbal, A. Rajpar, M. Mujtaba, N. Alghamdi, S. Wageh, K. Ramesh, S. Ramesh, Polymers **12**, 2702 (**2020**).
[6] C. Chang, L. Zhang, Carbohydr. Polym. **84**, 4053 (**2011**).
[7] F. J. Feher, K. D. Wyndham, D. Soulivong, F. Nguyen, J. Chem. Soc., Dalton Trans. (9), 14911498 (**1999**).
[8] B. Trastoy, M. E. Pérez-Ojeda, R. Sastre, J. L. Chiara, Chem. Eur. J. **16**, 38333841 (**2010**).
[9] F. Kazeminava, N. Arsalani, A. Akbari, Appl. Organomet. Chem. **32**, e4359 (**2018**).
[10] B. Eftekhari-Sis, V. Rahimkhoei, A. Akbari, H. Y. Araghi, React. Funct. Polym. **128**, 4757 (**2018**).
[11] Z. Gu, S. Guang, G. Wei, H. Xu, Eur. Polym. J. **213**, 113131 (**2024**).
[12] H. Jafari, G. R. Mahdavinia, B. Kazemi, H. Ehrlich, Y. Joseph, M. Rahimi-Nasrabadi, Carbohydr. Polym. **258**, 117719 (**2021**).
[13] M. J. Javid-Naderi, Z. Abbasi, S. Fathi-Karkan, M. Shahgolzari, R. Maleki-Baladi, F. Shayegh, A. Ebrahimzadeh, B. Banimohamad-Shotorbani, A. Rahdar, M. Babaei, J. Drug Deliv. Sci. Technol. 106107 (**2024**).
[14] S. Dehghan, A. Naghipour, F. Z. Anbaji, P. Golshanrad, H. Mirazi, H. Adelnia, M. Bodaghi, B. F. Far, Int. J. Pharm. **640**, 122977 (**2023**).
[15] W. Li, B. Sun, P. Wu, Carbohydr. Polym. **78**, 454461 (**2009**).
[16] Y. Akinay, E. Karatas, D. Ruzgar, A. Akbari, D. Baskin, T. Cetin, H. C. Kazici, M. Topuz, Sci. Rep. **15**, 8463 (**2025**).
[17] X. Gong, C. Branford-White, L. Tao, S. Li, J. Quan, H. Nie, L. Zhu, Mater. Sci. Eng. C **58**, 478486 (**2016**).
[18] H. Jafari, M. Hassanpour, Z. Rahmani, J. Rezaie, A. Akbari, J. Mol. Struct. 142627 (**2025**).
[19] M. Hassanpour, H. Jafari, S. Sharifi, J. Rezaie, Z. M. Lighvan, G. R. Mahdavinia, G. Gohari, A. Akbari, J. Mol. Struct. **1245**, 131040 (**2021**).
[20] B. Anagha, D. George, P. U. Maheswari, K. M. S. Begum, J. Polym. Environ. **27**, 20542067 (**2019**).