

بیوسنتز نانوذرات پوسته-هسته اکسید آهن-طلا با استفاده از عصاره گیاه اوجی و

کاربرد آن برای دارورسانی هدفمند داروی ضدسرطان ۶-مرکاپتوپورین

صادق سلمانپور^۱، محمد علی خلیل زاده^{۱*}، داریوش زارعی^۱، حسن کریمی مله^۲

^۱ گروه شیمی، واحد قائم شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائم شهر، ایران

^۲ گروه مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی قوچان، قوچان، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۹/۰۴

تاریخ تصحیح: ۹۸/۰۹/۰۲

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۷/۱۴

چکیده

در این کار تحقیقاتی، نانوذرات پوسته-هسته اکسید آهن-طلا به روش بیوسنتز در دو مرحله سنتز شد. در مرحله اول، نانوذرات اکسید آهن با استفاده از روش بیوسنتز و عصاره گیاه اوجی سنتز شد. در ادامه پوسته طلا با استفاده از نمک طلا به عنوان پیش ماده بروی سطح نانوذرات آهن سنتز شد. نانوذرات سنتزی با استفاده از روشهای میکروسکوپ الکترونی روبشی، اسپکتروسکوپی مرئی-فرابنفش، آنالیز EDX و پراکندگی نور دینامیکی مورد شناسایی قرار گرفت. حضور پیک جذبی در طول موج ۵۲۹ نانومتر و همچنین حضور عناصر طلا، آهن و اکسیژن سنتز نانوذره سنتزی را تایید می کند. اندازه نانوذرات سنتزی حدود ۲۹ نانومتر با استفاده از روش پراش پرتوی ایکس تعیین شد. نتایج نشان داده است که پس از نشان دادن داروی بروی نانوذره اندازه آن از ۲۰ نانومتر به ۱۲۰ نانومتر افزایش یافته که نشان از توانایی بالای حامل برای لود کردن دارو ضدسرطان دارد. از طرفی با استفاده از داده های پراکندگی نوری، نشان داده شده است که نانوذره لود شده با دارو به مدت ۲۰ روز پایدار می باشند. در ادامه، نانوذره سنتزی به عنوان حامل برای داروی ۶-مرکاپتوپورین مورد استفاده قرار گرفت و نتایج توانمندی این نانوذره در بارگیری بالای دارو را تایید می کند. مقدار $IC_{50}=4.1$ میکروگرم بر میلی لیتر برای داروی حمل شده به وسیله نانوذره با استفاده از رده سلولی MCF7 تعیین شد. از طرفی میزان سمیت این داروی قرار گرفته بروی نانوذره مورد بررسی قرار گرفت.

کلمات کلیدی: پوسته هسته، اکسید آهن-طلا، بیوسنتز، دارو رسانی هدفمند، ۶-مرکاپتوپورین، گیاه اوجی.

۱- مقدمه

انتقال هدفمند داروها و بخصوص داروهای ضدسرطان برای درمان بیماران و به منظور کاهش اثرات مخرب استفاده مستقیم دارو و همچنین تاثیرگذاری بیشتر داروهای حمل شده به نقطه سرطان از مهمترین چالش‌های حوزه درمان بیماران سرطانی می‌باشد. تلاش‌های فراوانی به منظور انتقال هدفمند داروهای ضدسرطان با استفاده از حامل‌های مختلف بیولوژیک و نانو ساختار در سالهای اخیر انجام شده است [۱-۳]. نانو ذرات مغناطیسی با قابلیت هدایت بوسیله میدان‌های مغناطیسی توانایی بالایی به عنوان حامل‌های دارویی و براین اساس برای درمان بیماریهای مختلف و بخصوص بیماری‌های مربوط به سرطان دارند. استفاده از نانوذرات مغناطیسی به عنوان عوامل افزایش دهنده کنتراست در روش مرسوم تصویر برداری تشدید مغناطیسی و همچنین به عنوان حامل‌های مناسب دارویی برای انتقال هدفمند دارو در سیستم‌های نوین دارو رسانی مورد توجه دانشمندان این حوزه قرار گرفته است [۴-۶]. به عنوان مثال، پورجوادی و همکاران در سال ۲۰۲۰ به بررسی توانایی حامل مغناطیسی شامل نانوذرات اکسید آهن@اکسید سیلیسیم قرار گرفته بروی بستر پلیمری برای انتقال هدفمند داروی دوگسی ربوسین که از مهمترین داروها در درمان سرطان‌های مختلف و مخصوصا سرطان سینه است پرداختند. این سیستم طراحی شده حساس به حرارت و pH می‌باشد که بخوبی برای درمان سرطان پیشنهاد شده است. [۷].

ایوبی و همکاران در سال ۲۰۱۹ با استفاده از هسته نانوذرات اکسید آهن (Fe_3O_4) و پوشش پلیمری (PEGylated) و قرار دادن کرکومین بروی سطح آن یک سیستم دارورسانی هدفمند را طراحی کردند [۸].

البیالی و همکاران در سال ۲۰۱۸ به سنتز نانوذرات اکسید آهن/طلا پرداخته و از آن به عنوان حامل داروی دوگسی ربوسین با استفاده از پیوند دهنده پلیمری پلی اتیلن گلیکول استفاده نمودند. آنها بصورت مشخص در بخش چکیده خود اشاره کردند که نانوذرات مغناطیسی دارای مزایای بسیاری از جمله انتقال هدفمند و کنترل شده دارو به نقطه سرطانی هستند [۹]. اودیان و همکاران در سال ۲۰۱۸ به طراحی یک حامل حساس به pH با استفاده از نانوذرات اکسید آهن پوشیده شده با مزوپروس‌های سیلیکا و اسید فولیک که بروی آن پلیمر اتیلن دی آمین وجود داشت پرداختند. آنها از این سیستم برای انتقال هدفمند ارلوتینیب به عنوان یک داروی ضدسرطان استفاده نمودند [۱۰]. کای و همکاران در سال ۲۰۱۹ به طراحی سیستم هدفمندی برای داروی non-Hodgkin's lymphoma در سرطان پوست پرداختند. آنها از نانوذرات مغناطیسی قرار گرفته بروی پلیمر و سپس اتصال دهنده اکسید فلزی استفاده نمودند که یک سیستم حساس به pH را ایجاد نموده است [۱۱]. گزارشات متعددی و مقالات مروری زیادی از کاربرد انواع نانوذرات مغناطیسی برای دارو رسانی هدفمند گزارش شده است که در تمام این مقالات که مربوط به سالهای اخیر است به وضوح ذکر شده است که حامل‌های مغناطیسی بهترین نوع ترکیبات در داروی رسانی هدفمند می‌باشند [۱۱-۱۶]. نانوذرات مغناطیسی با توجه به قابلیت کنترل از راه دور در تزریق

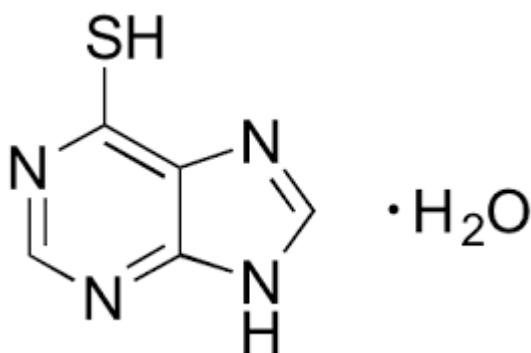
داروهای ضدسرطان به بافت مورد نظر و همچنین هدایت کنترل شده داروی مورد نظر بسیار قابل توجه هستند [۱۷-۲۰]. به علت قابلیت کنترل و هدایت هدفمند دارو، آنها را حامل های هدفمند مغناطیسی می نامند. نانوذرات مغناطیسی با توجه به خصوصیات منحصربفردشان از با ارزش ترین و پرکاربردترین انواع نانوساختارهای سنتزی می باشند که ویژگی های متعدد و منحصر به فردشان باعث ایجاد کاربردهای متفاوت و خاص آنها نسبت به سایر نانوساختارها شده است. نانوذرات مغناطیسی در مقایسه با دیگر نانوذرات فلزی سنتز شده دارای سمیت کمتری بوده و حتی در بعضی موارد غیر سمی در نظر گرفته می شوند [۲۱].

نانوذرات طلا در وسایل نوری و الکترونیک و بیوشیمی، بیوتکنولوژی کاربرد فراوان دارد. نانوذرات طلا به علت امکان ردیابی در دارورسانی و شیمی درمانی بصورت جدی بکارگرفته شده است [۲۲-۲۳]. پیوند قوی بین طلا و گروههای تیولی از مهمترین ویژگی های این نانوذرات در بررسی های مرتبط با آنالیتهایی با ساختار تیولی است.

روشهای مختلفی برای سنتز نانوذرات گزارش شده است که از آن جمله می توان به روشهای رسوب دهی شیمیایی، بیوسنتز، سل ژل، آسیاب گلوله ای، روشهای استفاده از لیزر را اشاره کرد [۲۴-۲۶]. در این میان روشهای بیوسنتز به علت استفاده از مواد زیست ساختار و عدم استفاده از حلال های سمی بیش از روش های دیگر مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است [۲۷-۲۹]. در این نوع سنتز از عصاره قسمت های مختلف گیاه، قارچ، باکتری و دیگر ترکیبات بیولوژیک برای سنتز استفاده می شود. از بیوسنتز به عنوان یک روش زیست سازگار برای سنتز بسیاری از نانوذرات فلزی و اکسید فلزی استفاده شده است. حضور گروههای آلکالوئیدی و امکان احیا نمک های فلزی از مکانیزیم های محتمل ارائه شده توسط محققین برای استفاده از عصاره گیاهان است. ولی در برخی از موارد نیز مکانیزم دقیق عملکرد آن مشخص نیست. به عنوان مثال، یو و همکاران در سال ۲۰۱۸ یک مقاله مروری برای بیوسنتز نانوذرات اکسید آهن و کاربرد آن در طراحی دارورسانی های هدفمند که هدف اصلی این تحقیق بوده است به چاپ رسانده و تحقیقات متعدد این حوزه را مورد بررسی قرار دادند [۳۰]. جعفری راد با استفاده از عصاره گیاه *Mentha and Pelargonium Extracts* به بیوسنتز نانوذرات طلا پرداخت و نتایج بسیار ناسب از ذرات یکنواخت طلا را گزارش کرد [۳۱].

اوجی یا پونه گیاهی است علفی و بوته ای با نام علمی *Mentha pulegium* است که از خانواده نعناعیان بوده و در استان مازندران به وفور یافت می گردد. بعلاوه حضور گروههای فنلی تمام ساختار گیاه بوی مطبوعی داده و برای بیوسنتز نانوذرات مختلف بسیار مفید است. رد و همکاران طی گزارشی از عصاره این نوع گیاه برای بیوسنتز نانوذرات اکسید روی استفاده کرده و خصوصیات آنتی میکروبی آن را مورد بررسی قرار دادند [۳۲].

۶-مرکاپتوپورین (شکل ۱) یک داروی ضدسرطان پرکاربرد در درمان لوسمی میلوپاتیک مزمن، لوسمیهای لنفوسیتیک و میلوپاتیک حاد، لنفومهای غیرهوچکینی، بیماری التهابی روده، پلی سیتی ورا، تالاسمی و آرتریت ناشی از پسوریازیس مصرف می شود [۳۳]. طبق نظر متخصصین میزان خطر مصرف بیش از دوز مجاز دارو نسبتا زیاد و میزان وابستگی و اعتیاد به دارو کم اعلام شده است.



شکل (۱): ساختار شیمیایی ۶-مرکاپتوپورین

در این تحقیق، با توجه به ساختار تیولی داروی ضدسرطان ۶-مرکاپتوپورین و همچنین خاصیت نانوذرات مغناطیسی آهن تلاش برای سنتز نانوذرات پوسته-هسته آهن-طلا به عنوان حامل دارویی انجام شد. برای جلوگیری از اثرات مضر روش های شیمیایی در سنتز نانوذرات، از روش بیوسنتز برای سنتز این نانوذرات استفاده شد. نانوذرات سنتزی بخوبی برای دارورسانی هدفمند در محیط کشت سلولی MCF7 استفاده شد.

۲-بخش تجربی

۲-۱- دستگاهها

در طول فرآیند آزمایشها از آب دوبار تقطیر استفاده گردیده است. دستگاه طیف بینی مرئی-فرابنفش مدل Thermo Scientific Evolution برای بررسی های جذبی استفاده شد. بررسی های میکروسکوپ الکترونی روبش نیز با استفاده از دستگاه Sigma VP انجام شد. برای بررسی پراش پرتوی ایکس دستگاه X' Pert Pro استفاده شد.

۲-۲- عصاره گیری از گیاه اوجی

الف) برگ گیاه مورد نظر *Mentha aquatic* روئیده شده در مناطق کوهستانی سوادکوه مازندران جمع آوری و به تایید آزمایشگاه رسید.

ب) گیاه مذکور در آزمایشگاه شیمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری تحت دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ روز خشک گردید. تمام آلودگی‌ها، پوسیدگی‌ها، قسمت‌های تغییر رنگ یافته و چوب‌های اضافی از گیاه جدا شد، سپس آسیاب شده و عمل عصاره‌گیری بر روی وزن مشخصی از گیاه انجام گرفت.

ج) در طول مدت آزمایش‌ها گیاه خشک شده در فریز و تحت دمای منفی ۵- درجه سانتی‌گراد، و به دور از نور و رطوبت نگهداری شده است.

عصاره‌گیری از برگ گیاه خشک شده و آسیاب شده با حلال آب دیونیزه انجام گرفت.

در هر بار آزمایش وزن مشخصی از گیاه مذکور به صورت پودر شده توسط ترازوی آنالیتیکی توزین گردید.

۵ گرم از گیاه خشک شده در داخل ۱۵۰ میلی لیتر آب مقطر قرار گرفته و به مدت یک ساعت و نیم در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد تحت عمل دم کردن قرار گرفت.

محلول به دست آمده توسط سانتریفیوژ با دور ۴۰۰۰ و به مدت ۱۰ دقیقه صاف شد.

۲-۲- روش سنتز نانو ترکیب پوسته هسته اکسید آهن/طلا

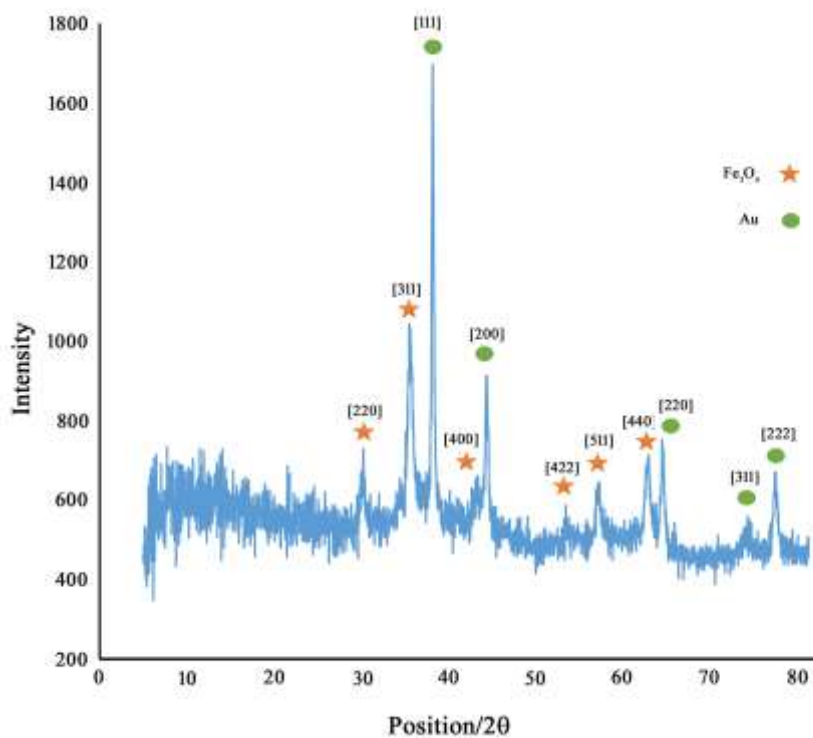
واکنش بین عصاره و محلول نمک آهن با هدف تشکیل ذرات نانو آهن به شرح زیر انجام شده است. عصاره گیاه به‌طور تدریجی به ۱۰ سی سی محلول نمک آهن ۳ و ۲ (نسبت ۲ به یک) (۰/۱ میلی مولار) با نسبت ۳ به یک اضافه شد، (در شرایط حمام آب با دمای معین ۳۰ درجه سانتی‌گراد و دور استیرر ثابت). در همان ابتدای واکنش رنگ محلول نمک از زرد به سیاه تغییر کرد. این تغییر آبی رنگ محلول در همان ابتدای اختلاط عصاره و نمک اولین نشانه‌ی قابل مشاهده‌ی شکل‌گیری ذرات نانو است. محلول نهایی پس از پایان زمان واکنش با دور ۶۰۰۰ و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شده و پس از صاف کردن محلول روئی رسوبات نهایی ابتدا با آب دیونیزه و سپس با اتانول شست و شو داده شد. در ادامه و پس از سنتز نانوذرات آهن، نمونه پوسته هسته در مرحله بعد سنتز شد. ۰/۱ گرم نانوذرات آهن سنتز شده در داخل ۱۰ میلی لیتر آب دوبار تقطیر اضافه شده و در ادامه نمک طلا با غلظت ۰/۱ میلی مولار به محلول نانوذرات آهن اضافه شد. سپس ۳۰ سی سی عصاره گیاه به نمونه در حال بهم خوردن اضافه شده و pH محیط با افزایش سدیم هیدروکساید در ۹ تنظیم شد. سپس نمونه در این شرایط ۱۰ دقیقه بهم زده شده و در ادامه نانوپوسته سنتزی برای شناسایی سانتریفیوژ شده و خشک گردید.

۳- نتایج و بحث

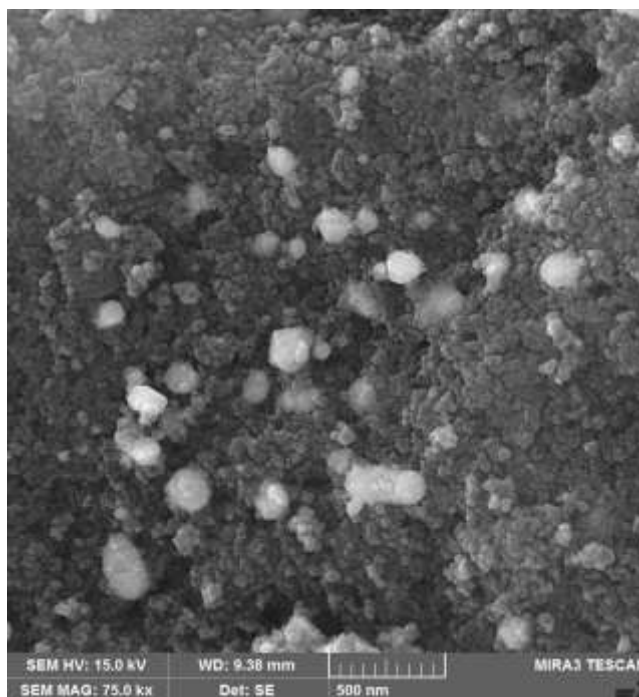
۳-۱- آنالیز نانوذرات پوسته/هسته اکسید آهن-طلا اصلاح شده

در مرحله اول نانومواد سنتز و مورد شناسایی قرار گرفتند. بدین منظور، طیف پراش پرتوی ایکس نانوذرات پوسته هسته اکسید آهن-طلای سنتزی ثبت و نتایج در شکل ۲ نمایش داده شده است. همانطور که مشاهده شده حضور صفحات بلوری با

اندیس میلر (۲۲۰)، (۳۱۱)، (۴۰۰)، (۴۲۲)، (۵۱۱)، (۴۴۰) مربوط به نانوذرات اکسید آهن (Fe_3O_4) با شماره کارت ۱۴۳۶-۸۵ و همچنین لایه های (۱۱۱)، (۲۰۰)، (۲۲۰) (۳۱۱) و (۲۲۲) با شماره کارت ۴-۷۸۴ مربوط به نانوذرات طلا بخوبی نمایانگر سنتز صحیح نانوذرات اکسید آهن-طلا می باشد. همچنین اندازه نانوذرات سنتزی با استفاده از رابطه دبای شرر حدود ۲۹ نانومتر برای نانوذرات اکسید آهن محاسبه شد. در ادامه و برای بررسی موفولوژی نانوذرات سنتزی، از روش میکروسکوپ روبش الکترونی استفاده شد. شکل ۳ تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری نانوذرات پوسته هسته اکسید آهن-طلا را با شکل کروی و اندازه ذرات حدود ۳۰ نانومتر بخوبی نشان می دهد که با داده های بدست آمده از طیف بینی پراش پرتوی ایکس همخوانی جالبی دارد. اندازه بسیار ریز و توزیع مناسب و یکنواخت نانوذرات کارایی آن به عنوان حامل دارویی را افزایش می دهد.



شکل ۲: تصویر پراش پرتوی ایکس نانوذرات پوسته هسته اکسید آهن-طلا



شکل ۳: تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری نانوذرات پوسته هسته اکسید آهن-طلا

آنالیز EDX نانوذرات سنتزی بخوبی حضور عناصر اکسیژن، آهن، طلا را نشان داده که این موضوع تاییدی بر عدم حضور عناصر دیگر و آلوده نبودن نانوذرات سنتزی پوسته هسته اکسید آهن-طلا است. نتایج حاصله در شکل ۴ به نمایش گذاشته شده است.

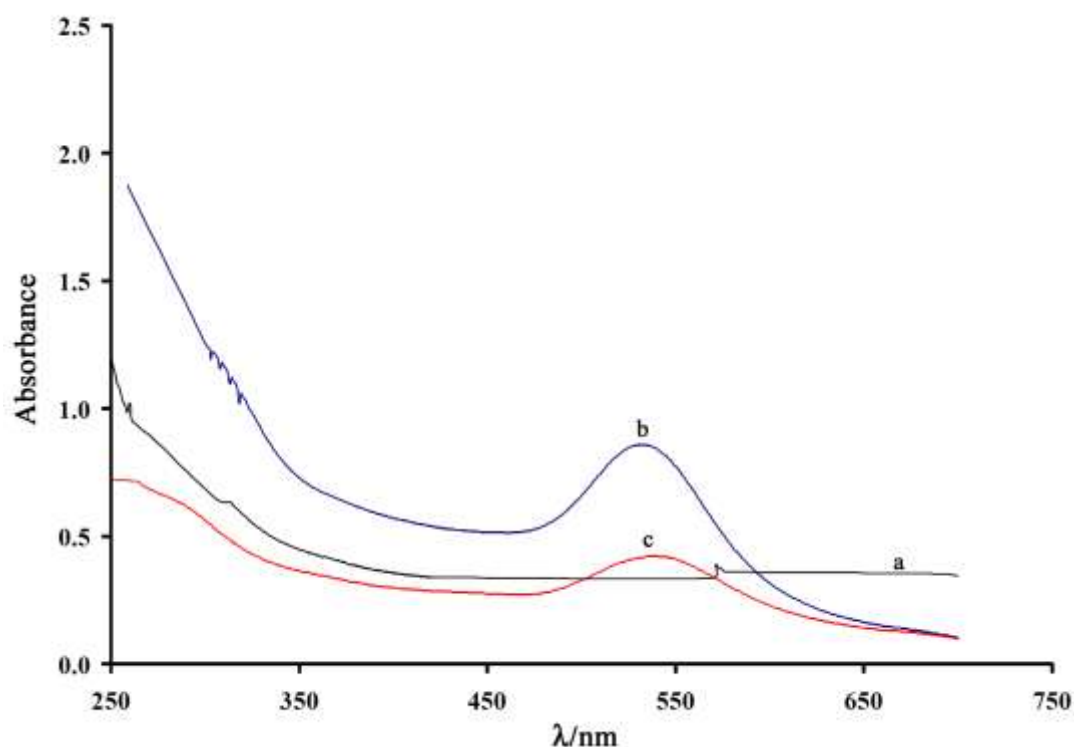
Elt	Line	Int	Error	K	Kr	W%	A%	ZAF	Formula	Ox%
O	Ka	530.8	7.6478	0.3235	0.2593	38.98	71.25	0.6651		0.00
Fe	Ka	566.0	0.9784	0.5994	0.4805	52.49	27.48	0.9154		0.00
Au	Ma	117.8	4.4538	0.0771	0.0618	8.53	1.27	0.7251		0.00
				1.0000	0.8016	100.00	100.00			0.00

شکل ۴: داده های حاصل از آنالیز EDX نانوذرات سنتزی

۲-۳- بررسی کاربرد نانوذرات پوسته هسته اکسید آهن-طلا اصلاح شده با ۶-مرکاپتوپورین در سیستم های

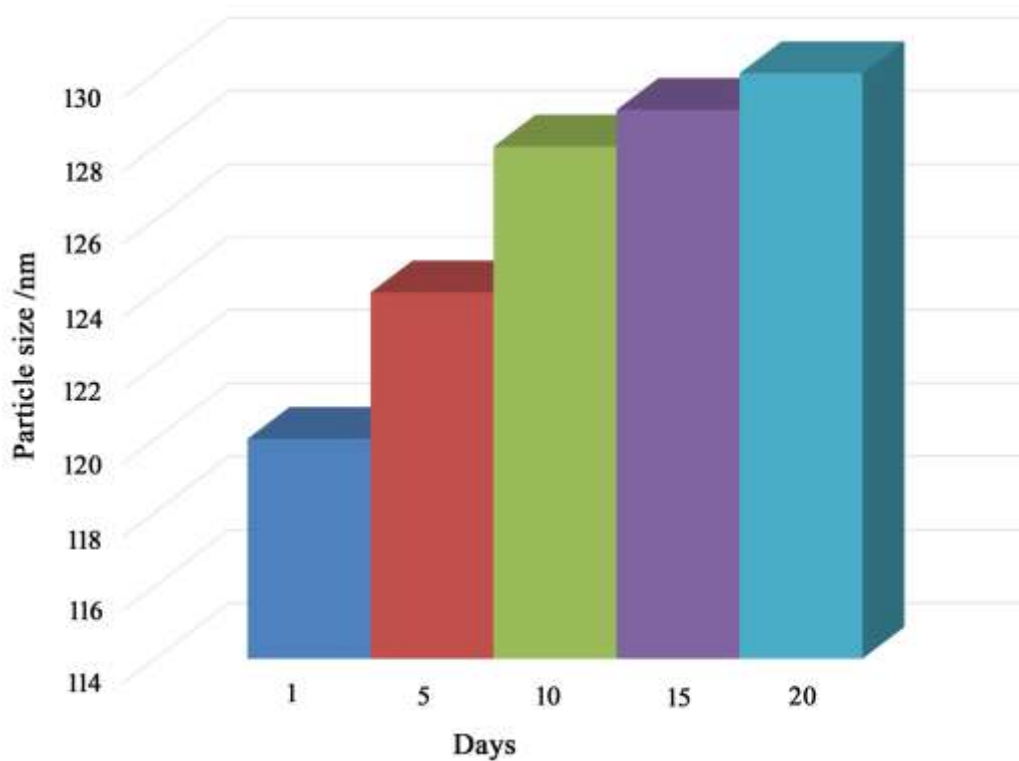
سرطانی

برای بررسی توانایی بارگیری نانوذرات سنتزی در بارگیری داروی ضدسرطان از طیف بینی مرئی-فرابنفش استفاده شد. طیف مرئی فرابنفش نانوذرات اکسید آهن (a)، نانوذره پوسته هسته اکسید آهن-طلا (b) و نانوذره پوسته هسته اکسید آهن-طلا بارگزاری شده با داروی ۶-مرکاپتوپورین (c) در شکل ۵ گزارش شده است.



شکل ۵: طیف مرئی فرابنفش ثبت شده برای نانوذره اکسید آهن (a)، نانوذره پوسته هسته (b) و نانوذره پوسته هسته اصلاح شده با دارو (c)

همانطور که مشاهده شده نانوذره اکسید آهن هیچ پیک جذبی مشخصی در محدوده ناحیه مرئی از خود نشان نمی‌دهد. اما نانوذره پوسته هسته اکسید آهن-طلا بعلت داشتن پلاسمون‌های سطحی مربوط به روکش طلا، طیف جذبی پلاسمونی در طول موج ۵۲۹ نانومتر را نشان می‌دهد. از طرفی پس از قرار گرفتن داروی ۶-مرکاپتوپورین پیک جذبی طلا بعلت پوشیده شدن سطح آن با دارو بشدت کاهش یافته است که نشان از تثبیت داروی تیولی بررسی سطح نانوذرات طلا می‌باشد. پایداری سیستم طراحی شده با استفاده از نانوذره اصلاح شده با داروی ۶-مرکاپتوپورین به عنوان یک سیستم دارو رسانی هدفمند با ثبت اندازه نانوذرات در طی زمان با استفاده از روش پراکندگی نوری دینامیکی بررسی شد و داده‌ها مربوط به سایز نانوذرات بارگیری شده با دارو در شکل ۶ نشان داده شده است. همان طور که مشاهده شده اندازه نانوذرات اصلاح شده در محدود ۲۰ روز از ۱۲۰ به ۱۳۰ نانومتر رسیده که تغییر چندانی را نشان نمی‌دهد. پس از این زمان نانوذرات حامل دارو نشست کرده و متجمع شدند و لذا این موضوع پایداری مناسب داروی قرار گرفته بروی سطح حامل نانویی در این سیستم دارورسانی را نشان می‌دهد.



شکل ۶: منحنی تغییرات اندازه ذرات اصلاح شده با داروی ۶-مرکاپتوپورین برحسب زمان

در ادامه و با استفاده از طول موج ۲۹۸ نانومتر مربوط به داروی ۶-مرکاپتوپورین و با استفاده از طیف بینی مرئی-فرابنفش [۳۴]، نشستن دارو بروی سطح نانوذره و همچنین رهایش دارو مورد بررسی قرار گرفت. با استفاده از معادله ۱ میزان داروی ۶-مرکاپتوپورین به بروی سطح نانوحامل تحت عنوان بهره‌وری دارویی قرار گرفته شده تعیین گردید.

معادله ۱ بهره‌وری داروی انتقال یافته بروی سطح حامل = (وزن داروی تعیین شده اولی با فرمول برای انتقال) / (وزن داروی

قرار گرفته بروی نانوذره) * ۱۰۰

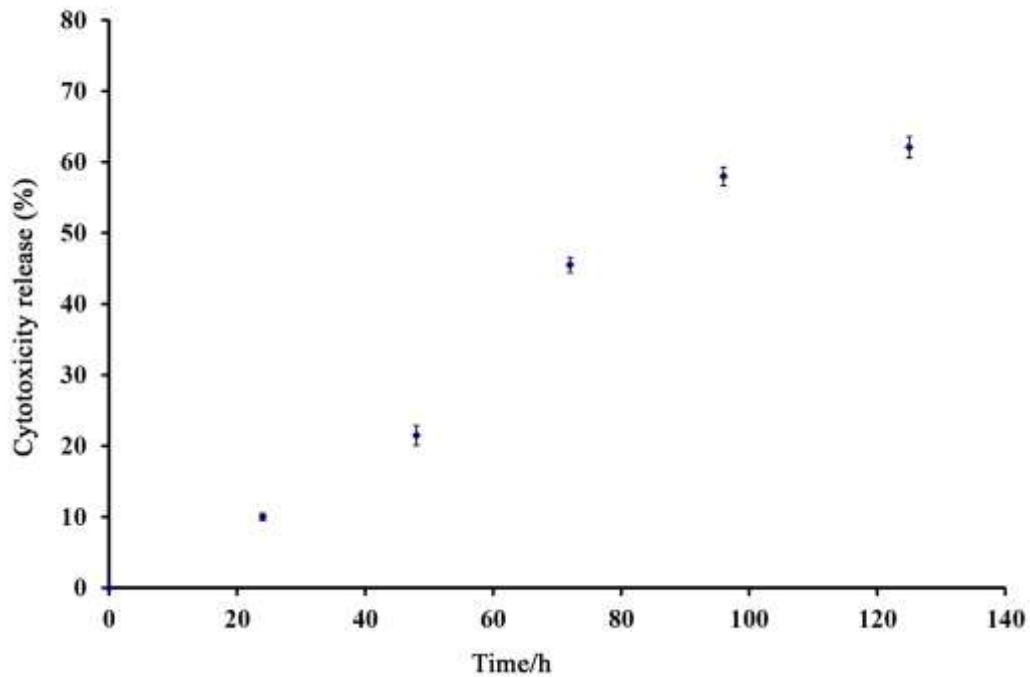
همچنین میزان آزادسازی داروی طبق فرمول ۲ محاسبه شده است:

$$\text{Release} = (A - B) / A \times 100 \quad \text{معادله ۲}$$

که در آن A مقدار کل داروی قرار گرفته بروی سطح حامل و B مقدار داروی باقی مانده بروی سطح آن بعد از آزاد سازی است.

میزان ۷۴/۲٪ بعنوان راندمان کاری برای نشان دادن ۶-مرکاپتوپورین بروی سطح نانوذره محاسبه شد. شکل ۷ منحنی رهایش ۶-مرکاپتوپورین را در زمان‌های مختلف در محیط سلول سرطانی با دور چرخش ۱۰۰ دور بر دقیقه و در طی ۹ روز و دمای ۳۷

درجه سانتی‌گراد را نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده شده است، ۶۲/۳٪ از ۶-مرکاپتوپورین پس از ۱۲۵ ساعت آزاد سازی خواهد شد که آزادسازی آرام و کنترل شده را برای دارو با نانوحامل را نشان می‌دهد.

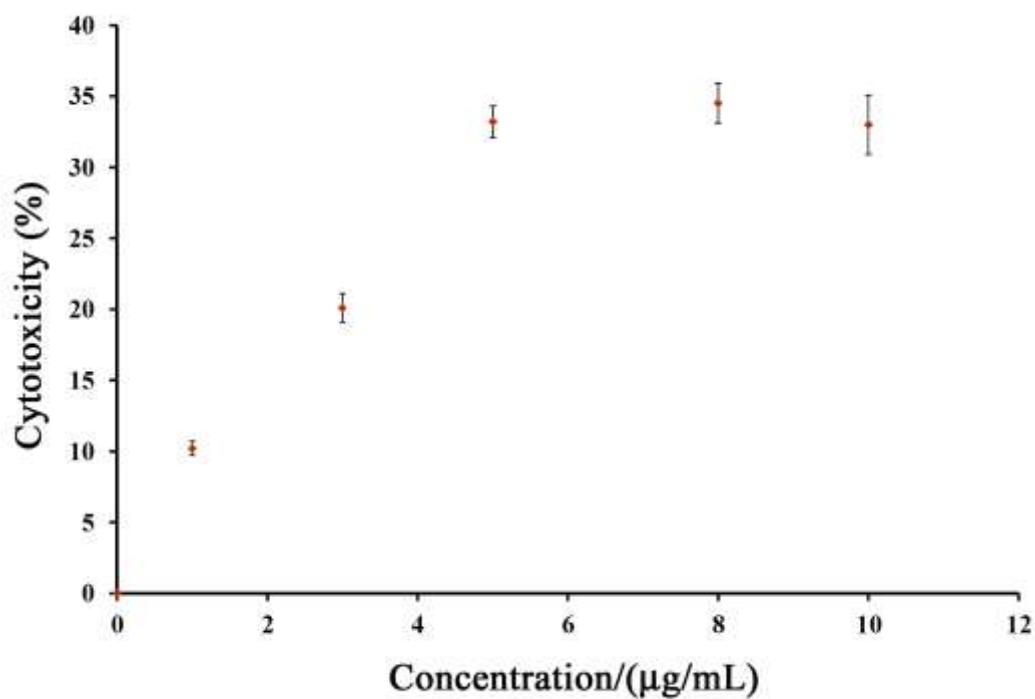


شکل ۷: منحنی تغییرات آزادسازی داروی ۶-مرکاپتوپورین قرارگرفته شده بروی سطح نانوذره سنتزی

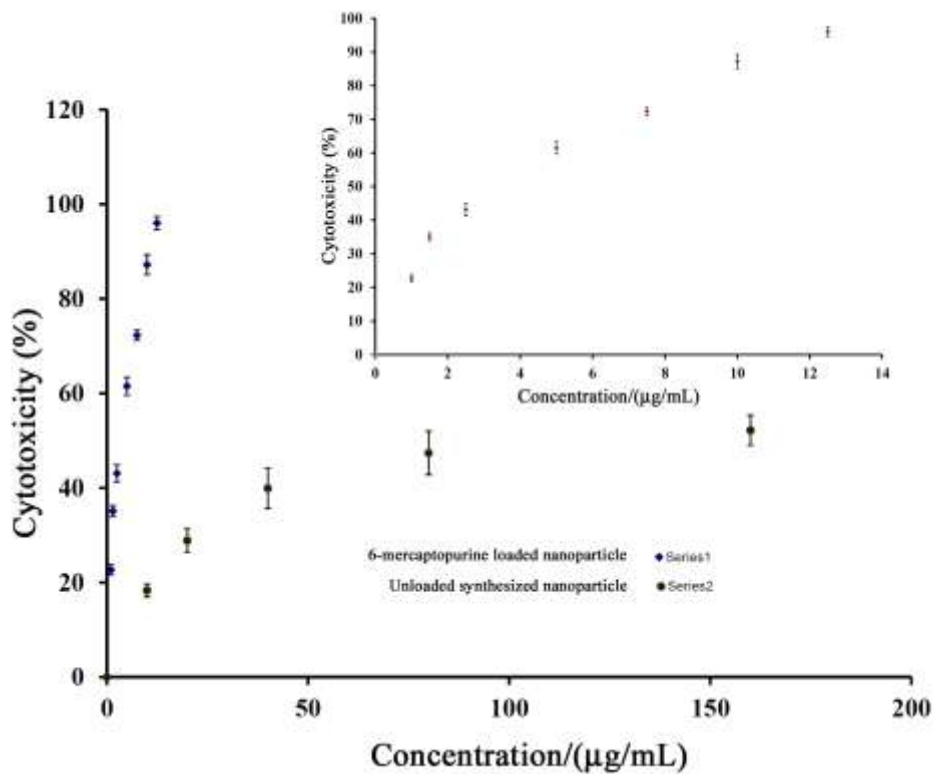
سمیت داروی ۶-مرکاپتوپورین، نانوذره پوسته هسته اکسید آهن-طلا و نانوذره اصلاح شده با ۶-مرکاپتوپورین بروی سلول سرطان سینه MCF-7 مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۸ و شکل ۹).

داده‌های بدست آمده نشان از تاثیر بیشتر و سمیت بیشتر نانوذره اصلاح شده با دارو دارد.

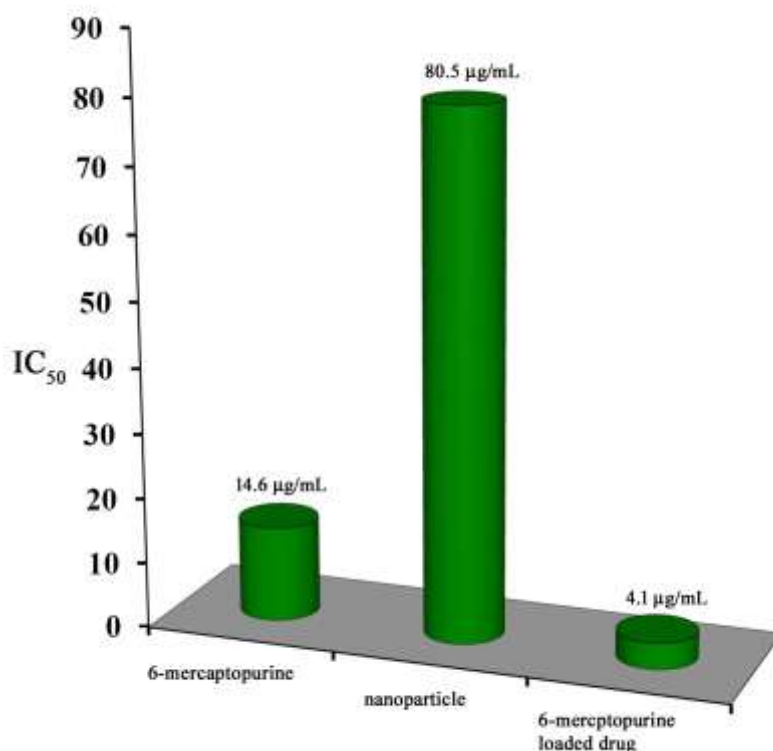
در قسمت انتهایی کار نمودار IC_{50} برای حالت‌های مختلف شامل نانوذره پوسته هسته اکسید آهن-طلا، نانوذره اصلاح شده با دارو و داروی تنها در شکل ۱۰ نمایش داده شده است.



شکل ۸: منحنی سمیت بر حسب غلظت بدست آمده برای داروی تنها روی سلول سرطان سینه



شکل ۹: منحنی سمیت بر حسب غلظت بدست آمده برای نانوذره تنها و نانوذره اصلاح شده با دارو روی سلول سرطان سینه

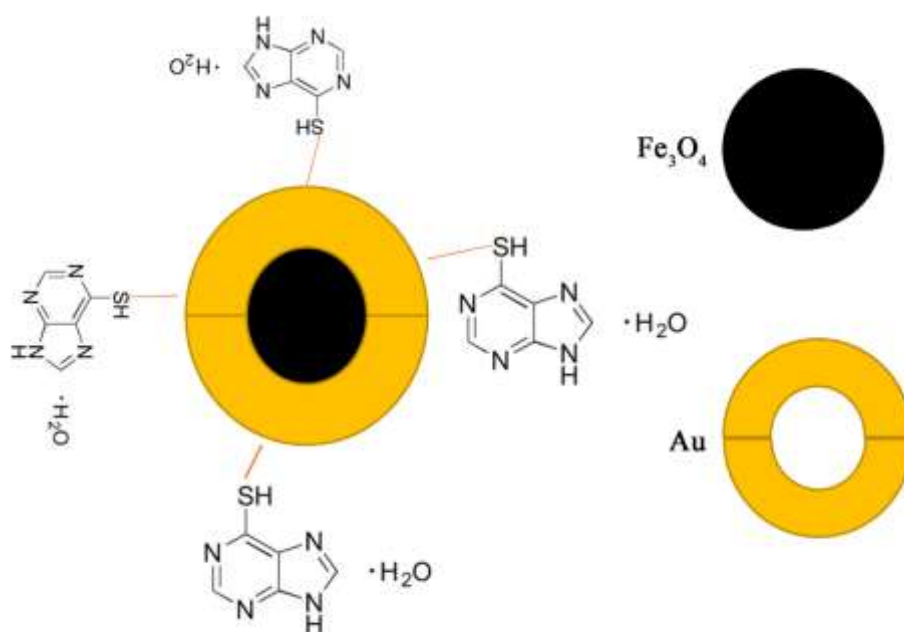


شکل ۱۰: منحنی IC₅₀ برای شرایط مختلف طراحی شده بروی سلول های سرطان سینه

همانطور که نتیجه می شود سیستم طراحی شده در غلظت های پایین توانمندی کشتن نیمی از سلول های سرطانی را دارد که با توجه به کنترل آزادسازی دارو یک شرایط مناسب برای دارورسانی داروهای سرطانی است.

۴- نتیجه گیری

کار حاضر بیوسنتز نانوذرات پوسته/هسته اکسید آهن-طلا را با اندازه حدود ۳۰ نانومتر با عصاره گیاه اوجی را بخوبی نشان داده است. بارگیری داروی ۶-مرکاپتوپورین به عنوان داروی ضدسرطان پرکاربرد تیولی برای درمان سرطان خون بروی سطح نانوذره سنتزی بررسی شد. نتایج از سمیت مناسب و پایداری این سیستم دارورسانی حکایت دارد. در این تحقیق، از نانوذرات مغناطیسی به عنوان سیستم های قابل کنترل بوسیله میدان مغناطیسی و از طرفی از پیوند قوی بین گوگرد موجود در ساختار دارو و طلا (قرار گرفته به عنوان پوسته بروی نانوذرات آهن) می تواند فاکتوری مناسب برای انتقال مقدار زیادی دارو ۶-مرکاپتوپورین به سلول های سرطانی استفاده کرد. نانوذرات پوسته هسته شامل داروی ضدسرطان به مدت ۲۰ روز پایدار بوده و می توان مورد استفاده قرار گیرد. نتایج حاصل از مطالعات سلولی مقدار $IC_{50}=4.1$ میکروگرم بر میلی لیتر برای داروی حمل شده به وسیله نانوذره با استفاده از رده سلولی MCF7 را نشان میدهد که برای یک سیستم دارورسانی بسیار مناسب است. شکل ۱۱ شمای کلی سیستم دارورسانی طراحی شده در این تحقیق برای ۶-مرکاپتوپورین با نانوذرات طلا پوسته شده بروی نانوذرات آهن را نشان می دهد. پیوند بین طلا و گوگرد می تواند برای انتقال دارو مفید باشد.



شکل ۱۱: شمای کلی از طراحی سیستم دارورسانی برای ۶-مرکاپتوپورین با استفاده از نانوذرات پوسته-هسته آهن-طلا

۵- مراجع

- [1] Z. Saiyed, S. Telang, C. Ramchand, *BioMagnetic Research and Technology* **1** (2003) 2.
- [2] H. Karimi-Maleh, A. Fallah Shojaei, F. Karimi, K. Tabatabaieia, S. Shakeri, *J. Nanostruct.* **8** (2018) 417.
- [3] F. Karimi, A. Fallah Shojaei, K. Tabatabaieian, H. Karimi-Maleh, S. Shakeri, *IET Nanobiotechnol.*, **12** (2018) 336.
- [4] I. Hilger, *International Journal of Hypertension*, **29** (2013) 828.
- [5] A. Singh, S.K. Sahoo, *Drug discovery today*, **19** (2014) 474.
- [6] P. Kucheryavy, J. He, V.T. John, P. Maharjan, L. Spinu, G.Z. Goloverda, V.L. Kolesnichenko, *Langmuir*, **29** (2013) 710.
- [7] A. Pourjavadi, M. Kohestanian, C. Streb, *Materials Science and Engineering: C*, **108** (2020) 110418
- [9] M. Ayubi, M. Karimi, S. Abdpour, K. Rostamizadeh, M. Parsa, M. Zamani, A. Saedi, *Materials Science and Engineering: C*, **104** (2019) 109810
- [9] N.S. Elbially, M.M. Fathy, R.AL-Wafi, R. Darwesh, U.A. Abdel-dayem, M. Aldhahri, A. Noorwali, A.A.AL-ghamdi, *International Journal of Pharmaceutics*, **554** (2019) 256.
- [10] N. Avedian, F. Zaaeri, M.P. Daryasari, H.A. Javar, M. Khoobi, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **44** (2018) 323.
- [11] X. Cai, X. Yua, W. Qin, T. Wang, Z. Jiaa, R. Xiaoa, C. Qi, *Bioorganic Chemistry*, 2019, 103375.

- [12] R. Tietze, J. Zaloga, H. Unterweger, S. Lyer, R. P.Friedrich, C. Janko, M. Pöttler, S. Dürr, C. Alexiou, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **468** (2015) 463.
- [13] M. Arruebo, R.F. Pacheco, M. RicardoIbarra, J. Santamaría, *Nano Today* **2** (2007) 22.
- [14] G. Mohammadi Ziarani, M. Malmir, N. Lashgari, A. Badiei, *RSC Adv.*, **9** (2019) 25094.
- [15] F. Xiong, S. Huang, N. Gu, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **44** (2018) 697.
- [16] J.Huang, Y. Li, A. Orza, Q. Lu, P. Guo, L. Wang, L. Yang, H. Mao, *Advanced Functional Materials*, **26** (2016) 3818.
- [17] Jon Dobson, *Drug Development Research* **67** (2006) 55.
- [18] V.V. Mody, S. Shah, A. Singh, W. Bevins, H. Parihar, *Applied Nanoscience*, **4** (2014) 385.
- [19] S.C. McBain, H.H.P. Yiu, J. Dobson, *Int. J. Nanomedicine*. **3** (2008) 169.
- [20] B. Chertok, B.A. Moffat, A.E. David, F. Yu, C. Bergemann, B.D. Ross, V.C. Yang, *Biomaterials* **29** (2008) 487.
- [21] O. Veiseh, J.W. Gunn, M. Zhang, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **62** (2010) 284.
- [22] P. Ghosh, G. Han, M. De, C.K. Kim, V.M. Rotello, *Advanced Drug Delivery Reviews* **60** (2008) 1307.
- [23] G. Han, P. Ghosh, M. DeV. M. Rotello, *NanoBiotechnology*, **3** (2007) 40
- [24] A.S. Mukasyan, P. Epstein, P. Dinka, *Proceedings of the Combustion Institute*, **31**, (2007) 1789.
- [25] D.M. Antonelli, J.Y. Ying, *angewandte chemie* **34** (1995) 2014.
- [26] P. G. McCormick, T. Tsuzuki, J. S. Robinson, J. Ding, *Advanced Materials* **13** (2001) 12.
- [27] R. Raliya, J. C. Tarafdar, *Agricultural Research* **2** (2013) 48.
- [28] R. Raliya, P. Biswas, J.C. Tarafdar, *Biotechnology Reports* **5** (2015) 22.
- [29] K.B. Narayanan, N. Sakthivel, *Materials Letters*, **62** (2008) 4588.
- [30] Y. P. Yew, K. Shameli, M. Miyak, N.B.B.A. Khairudin, S.E.B. Mohamad, T. Naiki, K.X. Lee, *Arabian Journal of Chemistry*, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.04.013>
- [31] A. Jafarizad, K. Safaee, S. Gharibian, Y. Omidi, D. Ekinici, *Procedia Materials Science* **11** (2015) 224.
- [32] S.S. Rad, A.M. Sani, S. Mohseni, *Microb Pathog.* **131** (2019) 239.
- [33] H. Karimi-Maleh, F.Tahernejad-Javazmi, N. Atar, M.L. Yola, V.K. Gupta, A.A. Ensafi, *Ind. Eng. Chem. Res.* **54** (2015) 3634.
- [34] K.M. Naik, S.T. Nandibewoor, *Journal of Sulfur Chemistry*, **32** (2011) 123.