

سنتز و شناسایی نانو ساختارهای مغناطیسی برای دارورسانی سدیم دیکلوفناک

شهرزاد شاه مرادی خیاوی

کارشناسی ارشد شیمی دارویی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرنند

چکیده

دیکلوفناک یک داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID) است که می‌تواند در شرایط ناشی از درد و التهاب روماتیسمی و برخی از شرایط دیگر مورد استفاده قرار گیرد. این دارو می‌تواند به صورت خوراکی یا عضلانی مورد استفاده قرار گیرد. این دارو در کنار کاربردهای دارویی آن می‌تواند عوارض جانبی جدی در بدن فرد مصرف کننده ایجاد کند. این عوارض می‌تواند در دراز مدت اثرات مخربی بر روی بافت های سالم داشته باشد. دستگاه های دارورسانی سنتی به دلیل معایبی مانند مصرف زیاد دارو و تأثیرگذاری کم آن نیازمند اصلاح اساسی می‌باشند. در کنار اثرات مخرب بر روی سلامتی انسان این اثرات می‌تواند شامل اثرات زیان بار محیط زیستی نیز گردد. پس بهره‌گیری از شیوه های نوین دارورسانی برای رسانش داروی دیکلوفناک امری اجتناب ناپذیر می‌باشد. در این راستا استفاده از نانوذرات مغناطیسی می‌تواند کاملاً گره گشا باشد. در سال های اخیر نانوذرات مغناطیسی کاربرد گسترده‌ای در زمینه زیست پزشکی یافته‌اند. در این پروژه نانو ذرات مغناطیسی NiFe_2O_4 و ZnFe_2O_4 با ویژگی منحصر به فرد و با روش های مختلف سنتز و شناسایی شد. جهت تهیه نانو کامپوزیت نانو ذرات گرافن کوانتوم دات دوپ شده با نیتروژن به روش هیدروترمال سنتز شد. خواص فیزیکی و شیمیایی آن ها در ادامه با تکنیک های مختلف همچون اسپکترومتری مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR)، طیف سنجی پراش اشعه ایکس (XRD) و میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) به منظور مشخصه یابی نانو ذرات تهیه شده بررسی شد. در ادامه از نانو ساختارهای سنتز شده در شرایط بهینه در راستای دارورسانی داروی دیکلوفناک استفاده شد. همچنین تأثیر پارامترهای مختلف بر دارورسانی دیکلوفناک مطالعه می‌گردد. در نهایت نتایج این کار می‌تواند به پژوهش های حوزه دارورسانی نوین کمک شایانی کند.

واژگان کلیدی: نانو ذرات مغناطیسی، دیکلوفناک، دارورسانی، هیدروترمال

مقدمه

نانو علم فناوری و مهندسی است که در مقیاس نانو انجام می پذیرد. منظور از مقیاس نانو یعنی ابعاد بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر است. علم نانو یک علم بین رشته ای است و می تواند در علوم مختلف مانند زیست شناسی، فیزیک، شیمی، مهندسی و علوم مواد مورد استفاده قرار گیرد. محققان بر این باور هستند که فناوری زیستی^۱ و فناوری اطلاعات^۲ (IT) و فناوری نانو^۳ سه حیطه علمی هستند که منجر به انقلاب سوم صنعتی شده اند. مشهورترین مثال از نانو ذرات، کربن سیاه^۴ است که ده ها سال به طور انبوه تولید شده است و در تایرهای اتومبیل به منظور افزایش طول عمر آن ها به کار رفته است و وجود این افزودنی علت رنگ سیاه تایر است. در سال های اخیر پیشرفت های بسیار بزرگی در زمینه امکان ساخت نانو ذرات از مواد گوناگون و کنترل شدید بر روی اندازه، ترکیب و یکنواختی آن ها صورت گرفته است. ویژگی نانوذرات با گذر اندازه آن ها از میکرو به نانو با تغییر برخی خواص فیزیکی همراه است که از جمله آن ها می توان ورود اندازه ذره به قلمرو اثرات کوانتومی و افزایش نسبت مساحت سطحی به حجم را نام برد.

مبانی نظری

نانو ذره

نانوذرات^۵ از ده ها یا صدها مولکول یا اتم تشکیل شده اند که ساختارهای مختلفی دارند (کریستالی، کروی شکل، آمورف و ...). نانوذرات که بصورت تجاری مورد استفاده قرار می گیرند می توانند بصورت مایع یا پودر خشک باشند. این ذرات به انواع سرامیکی؛ فلزی، پلیمری و نیمه هادی تقسیم می شوند.

خواص نانوذرات

خواص نانو ذرات اغلب به طور قابل توجهی با ذرات بزرگتر یک ماده متفاوت است. از آنجایی که شعاع یک اتم بین ۰/۱۵ تا ۰/۶ نانومتر است، بخش بزرگی از مواد نانو ذره در چند قطر اتمی از سطح آن قرار دارد؛ بنابراین، خواص آن در لایه سطحی ممکن است بر خواص مواد حجیم غالب باشد. این اثر به ویژه برای نانو ذرات پراکنده در سطح با ترکیب متفاوت بیشتر است زیرا برهمکنش بین دو ماده در سطح مشترک آن ها قابل توجه است [۲].

کاربرد نانو ذرات در دارورسانی

در سیستم دارورسانی از نانو ذرات برای تحویل هدفمند و کنترل تولید داروهای درمانی استفاده می کنند به صورتی که عوارض جانبی را به حداقل برساند و میزان دوز و دوز مصرفی را کاهش دهد. به تازگی، نانوذرات به دلیل کاربرد بالقوه آن ها برای تحویل مؤثر دارو، مورد توجه قرار گرفته اند [۳].

روش های سنتز نانوذرات مغناطیسی

به طور کلی، سه روش مجزا (فیزیکی، شیمیایی و زیستی) برای سنتز نانو ذرات مغناطیسی استفاده می شوند که به طور کامل مطالعه و در منابع علمی ثبت شده اند [۳۰]. روش های شیمیایی بسیار ارزشمند هستند که شامل روش های هم رسوبی^۶، سل-ژل^۷، هیدروترمال^۸، میکرومولسیون^۹ و سونوشیمیایی^{۱۰} می باشند [۳۳، ۳۲].

¹ Biotechnology

² Information technology (IT)

³ Nanotechnology

⁴ Black Carbon

⁵ Nanoparticles

⁶ Co-precipitation

⁷ Sol-gel

⁸ Hydrothermal

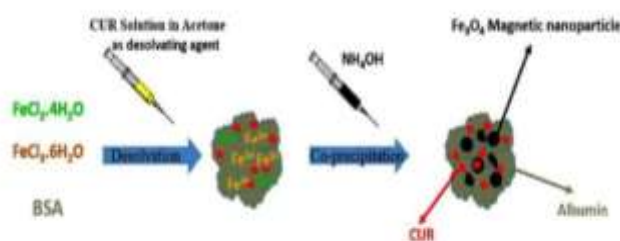
⁹ Microemulsion

دیکلوفناک^{۱۱}

دیکلوفناک که جزو داروهای معروف ضد درد NSAIDs است یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی است که با کاهش پروستاگلندین ها در بدن درد و التهاب را کاهش می دهد. دیکلوفناک سدیم در درد و التهاب ناشی از بیماری روماتیسمی شامل آرتریت (التهاب مفاصل) جوانان و دیگر اختلالات عضلانی-اسکلتی، دردهای بعد از جراحی و نیز نقرس حاد به کار می رود. همچنین این دارو در اسپوندیلیت آنکیلوزان، میگرن، کمردرد، آرتریت روماتوئید، استوآرتریت، دردهای قاعدگی، دردهای پس از عمل جراحی و همچنین به عنوان تب بر استفاده می شود. این دارو با ملح سدیم و پتاسیم در دسترس است. بیماران با فشار خون بالا بهتر است از ملح پتاسیم استفاده کنند. [۴۸].

مروری بر سوابق و مطالعات گذشته

دکتر حسین دانافر و همکارانش از نانوذرات مغناطیسی پوشیده شده از سرم گاوی^{۱۲} که از طریق هم رسوبی تهیه شده بودند به عنوان حامل داروی کورکومین استفاده کردند. نتایج نشان داد که کورکومین بارگزاری شده بر روی نانوذرات مغناطیسی پوشش داده شده با سرم گاوی اثرات درمانی بر روی سلول های MCF-7 دارند [۴۴]. شکل ۱ طرح کلی سنتز نانوذرات مغناطیسی پوشش داده شده با سرم آلبومین گاوی حاوی کورکومین را نشان می دهد.



شکل ۱- طرح کلی سنتز نانوذرات مغناطیسی پوشش داده شده با سرم آلبومین گاوی حاوی کورکومین [۴۴].

کنداسامی وینتینی و همکاران از نانوذرات مغناطیسی برپایه اکسید گرافن کاهش یافته در جهت دارورسانی داروی کامپتوسین^{۱۳} بر روی سلول های سرطان سرطانی پستان انسان بررسی کردند [۴۵]. سایکلیا و همکارانش نانو ذرات مغناطیسی پوشش داده شده با نشاسته آمینه بارگیری شده با کورکومین را مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که کورکومین بارگزاری شده بر نانو ذرات پوشش داده شده اثرات سمیت و درمانی بر سلول های سرطانی MCF7 و HepG2 دارند [۴۶].

خیری و همکارانش از نانوذرات مغناطیسی پوشش داده شده با اسیدآمینه لایزین به عنوان حامل برای داروی متوتروکسات استفاده کردند و اثرات آن را روی سلول های سرطانی پستان MCF-7 مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد رهش در حضور آنزیم به مراتب بیشتر از زمانی است که در محل رهش آنزیم نباشد. همچنین نانو ذرات حاصل اثرات ضد سرطانی بیشتری نسبت به داروی تنها نشان می دهند [۴۷].

مشخصات کلی مواد، وسایل و دستگاه های شناسایی و اندازه گیری

مواد اولیه

مواد اولیه مورد نظر از کمپانی مرک تهیه شدند. در این پروژه تحقیقاتی از مواد اولیه ی کلرید آهن (III) شش آبه ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)، روی استات دو آبه ($\text{Zn}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)، پلی وینیل پیرولیدون (PVP) ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}$)_n، دی سدیم هیدروژن فسفات (Na_2HPO_4)، پتاسیم دی هیدروژن فسفات (KH_2PO_4)، نیکل (II) هگزا هیدرات ($\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)، اتانول (Ethanol)، سدیم هیدروکسید (NaOH)، سیتریک اسید ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$)، آمونیاک (NH_3)، دیکلوفناک ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$)، عصاره هل، عصاره نعناع.

¹⁰ Sonochemical¹¹ Diclofenac¹² (BSA) bovine serum albumin¹³ (CPT) camptothecin

وسایل آزمایشگاهی

ترازوی دیجیتالی، کوره آزمایشگاهی، بوته چینی، اتوکلاو، میکروتیوب، اسپاتول، بشر، مگنت، استوانه مدرج، کاغذ تورنسل، گیره و پایه، قطره چکان، پارافیل، لوله موین، ترازو، همزن مغناطیسی یا استیرر

دستگاه ها

الگوهای پراش اشعه ایکس توسط دستگاه پراش اشعه X مدل X'PertPro متعلق به شرکت Philips با استفاده از پرتونگاری Cu K α فیلتر شده با Ni، ثبت شد.

طیف انعکاسی پراکندهی ماوراءبنفش - مرئی محصولات با استفاده از طیف نگار ماوراءبنفش - مرئی Shimadzu مدل UV-1800 گرفته شد.

• (مدل دستگاه IR)

• دستگاه سانتریفوژ

تهیه نانوذرات ZnFe_2O_4 و NiFe_2O_4 با روش ها، عامل پوشاننده و حلال های مختلفتهیه نانوذرات ZnFe_2O_4 (روش همرسوبی)

ابتدا مقدار ۱/۲۳۱ گرم کلرید آهن (III) شش آبه و ۰/۵ گرم روی استات دو آبه را با ترازو وزن کرده و همراه با ۵۰ میلی لیتر آب مقطر به بشر اضافه گردید. برای حل شدن کامل، هر دو محلول به طور جداگانه روی استیرر قرار داده شد تا کاملاً حل شود. مقدار ۰/۵ گرم پلیمر یا پلی وینیل پیرولیدون (عامل پوشاننده) به محلول فوق اضافه شد و دوباره روی استیرر همراه با مگنت قرار داده شد تا کامل حل شود. سپس مقدار ۴ گرم سدیم هیدروکسید را وزن کرده و همراه با ۵۰ میلی لیتر آب مقطر مخلوط کرده تا کامل حل شود این عمل حرارتی است یعنی با حل شدن دیواره بشر گرم می شود. محلول سود تهیه شده را با قطره چکان قطره قطره به بشر اضافه کرده تا pH برابر ۱۰ شد و رنگ کاغذ تورنسل از زنگ زرد به آبی تغییر و رسوب تشکیل شد. سپس محلول حاصل به مدت ۱ ساعت تا حل شدن کامل روی استیرر قرار داده شد. پس از ۱ ساعت بشرکنار گذاشته و رسوب ته نشین شد. با استفاده از پایه و کاغذ صافی محلول صاف شد و رسوب روی کاغذ صافی با استفاده از اسپاتول جمع آوری و به بشر کوچکتر انتقال داده شد. سپس رسوب حاصله داخل آون به مدت ۲۴ ساعت و دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت یک روز خشک شد. رسوب خشک شده به مدت ۲ ساعت در کوره در دمای ۵۵۰-۵۰۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد و پس از خارج کردن از کوره به دمای محیط رسید. در مرحله ی آخر رسوب جمع آوری شده و به میکروتیوب انتقال داده شد.

تهیه نانوذرات ZnFe_2O_4 (روش هیدروترمال)

در این آزمایش بدلیل استفاده از اتوکلاو مقادیر پیش ماده ها را ۱/۴ شده است (بدلیل حجم پایین اتوکلاو). ابتدا ۰/۱۲۵ گرم روی استات دو آبه و مقدار ۰/۳ گرم کلرید آهن (III) شش آبه را بر روی ترازو وزن کرده و هر دو پیش ماده با مقدار ۴۰ میلی لیتر آب مقطر داخل یک بشر اضافه شد. محلول روی استیرر قرار داده شد تا کاملاً حل شود. سپس مقدار ۰/۱۳۵ گرم پلیمر یا پلی وینیل پیرولیدون (عامل پوشاننده) به محلول فوق اضافه شد و دوباره روی استیرر همراه با مگنت قرار داده شد تا کامل حل شود.

سپس مقدار ۴ گرم سدیم هیدروکسید را وزن کرده و همراه با ۵۰ میلی لیتر آب مقطر مخلوط کرده تا کامل حل شود. ابتدا pH اولیه محلول را اندازه گرفته شد که برابر ۳ با بود. محلول سود تهیه شده با قطره چکان قطره قطره به بشر اضافه شد تا pH برابر ۱۰ شد و رنگ کاغذ تورنسل از رنگ زرد به آبی تغییر و رسوب تشکیل شد. محلول حاصل به مدت ۱ ساعت تا حل شدن کامل روی استیرر قرار داده شد. سپس به مدت نیم ساعت روی استیرر ماند تا کامل مخلوط شده و رسوب تشکیل شده دیده شود. پس از نیم ساعت از روی استایرر برداشته و داخل اتوکلاو ریخته شد. سپس در اتوکلاو محکم بسته شد و در داخل آون به مدت ۱۵ ساعت و دمای ۱۶۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد. روز بعد اتوکلاو را باز کرده و رسوب را داخل بشر ریخته و بشر را به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۶۰ درجه در آون قرار داده شد. در مرحله ی آخر رسوب جمع آوری شده و به میکروتیوب انتقال داده شد.

تهیه نانوذرات NiFe_2O_4 (روش هم‌رسوبی)

مقدار ۰/۵ گرم از پیش ماده نیکل (II) هگزا هیدرات و مقدار ۱/۱۳۵ گرم از پیش ماده کلرید آهن (III) شش آبه را با ترازو وزن کرده و هر دو پیش ماده را داخل یک بشر ریخته و مقدار ۵۰ میلی لیتر آب مقطر با استوانه مدرج اندازه گرفته و داخل همان بشر اضافه شد. محلول حاصل روی استیر قرار داده شد تا کاملاً حل شود. سپس مقدار ۰/۵ گرم پلیمر یا پلی وینیل پیرولیدون (عامل پوشاننده) به محلول فوق اضافه شد و دوباره روی استیر همراه با مگنت قرار داده شد تا کامل حل شود. مقدار ۴ گرم NaOH را وزن کرده و همراه با ۵۰ میلی لیتر آب مقطر مخلوط شد تا کامل حل شود. ابتدا pH اولیه محلول را اندازه گرفته شد که برابر با ۳ بود. محلول سود تهیه شده با قطره چکان قطره قطره به بشر اضافه شد تا pH به ۱۰ برسد و رنگ کاغذ تورنوسل از زرد به آبی تغییر کرد و رسوب تشکیل شد. سپس محلول حاصل به مدت ۱ ساعت تا حل شدن کامل روی استیر قرار داده شد. پس از ۱ ساعت بشرکنار گذاشته و رسوب ته نشین شد. با استفاده از پایه و کاغذ صافی محلول صاف شد و رسوب روی کاغذ صافی با استفاده از اسپاتول جمع آوری و به بشر کوچکتر انتقال داده شد. سپس رسوب حاصله داخل آون به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت یک روز خشک شد. سپس روز رسوب خشک شده به مدت ۲ ساعت در کوره در دمای ۵۵۰-۵۰۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد و پس از خارج کردن از کوره اجازه داده شد تا رسوب خشک شود. در مرحله ی آخر رسوب جمع آوری شده و به میکروتیوپ انتقال داده شد.

سنتز و شناسایی NiFe_2O_4 (روش هم رسوبی با حلال اتانول)

مقدار ۰/۵ گرم از پیش ماده نیکل (II) هگزا هیدرات و مقدار ۱/۱۳۵ گرم از پیش ماده کلرید آهن (III) شش آبه را با ترازو وزن کرده و هر دو پیش ماده را داخل یک بشر ریخته و مقدار ۵۰ میلی لیتر اتانول (مرک) با استوانه مدرج اندازه گرفته و داخل همان بشر اضافه شد. محلول حاصل روی استیر قرار داده شد تا کاملاً حل شود. سپس مقدار ۰/۵ گرم پلیمر یا پلی وینیل پیرولیدون (عامل پوشاننده) به محلول فوق اضافه شد و دوباره روی استیر همراه با مگنت قرار داده شد تا کامل حل شود. مقدار ۴ گرم NaOH وزن شده و همراه با ۵۰ میلی لیتر اتانول (مرک) با تکان دادن با دست مخلوط کرده تا کاملاً حل شد. ابتدا pH اولیه محلول را اندازه گرفته شد که برابر با ۳ بود. محلول سود تهیه شده با قطره چکان قطره قطره به بشر اضافه شد تا pH به ۱۰ برسد و رنگ کاغذ تورنوسل از زرد به آبی تغییر کرد و رسوب تشکیل شد. سپس محلول حاصل به مدت ۱ ساعت تا حل شدن کامل روی استیر قرار داده شد. پس از ۱ ساعت بشرکنار گذاشته و رسوب ته نشین شد. با استفاده از پایه و کاغذ صافی محلول صاف شد و رسوب روی کاغذ صافی با استفاده از اسپاتول جمع آوری و به بشر کوچکتر انتقال داده شد. سپس رسوب حاصله داخل آون به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت یک روز خشک شد. سپس روز رسوب خشک شده به مدت ۲ ساعت در کوره در دمای ۵۵۰-۵۰۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد و پس از خارج کردن از کوره اجازه داده شد تا رسوب خشک شود. در مرحله ی آخر رسوب جمع آوری شده و به میکروتیوپ انتقال داده شد.

تهیه نانوذرات ZnFe_2O_4 (روش هم‌رسوبی با عصاره نعنای به عنوان عامل پوشاننده)

ابتدا مقدار ۱/۲۳۱ گرم کلرید آهن (III) شش آبه و ۰/۵ گرم روی استات دو آبه را با ترازو وزن کرده و به همراه ۵ سی سی از عصاره ی نعنای به عنوان عامل پوشاننده و ۵۰ میلی لیتر آب در داخل بشر ریخته شد. برای حل شدن کامل، محلول روی استایر قرار داده شد تا کاملاً حل شود.

سپس مقدار ۴ گرم سدیم هیدروکسید را وزن کرده و همراه با ۵۰ میلی لیتر آب مخلوط شد تا کاملاً حل شود این عمل حرارتی است یعنی با حل شدن دیواره بشر گرم می شود. محلول سود تهیه شده را با قطره چکان قطره قطره به بشر اضافه کرده تا pH برابر ۱۰ شد و رنگ کاغذ تورنوسل از زرد به آبی تغییر و رسوب تشکیل شد. سپس محلول حاصل به مدت ۱ ساعت تا حل شدن کامل روی استیر قرار داده شد. پس از ۱ ساعت بشرکنار گذاشته و رسوب ته نشین شد. با استفاده از پایه و کاغذ صافی محلول صاف شد و رسوب روی کاغذ صافی با استفاده از اسپاتول جمع آوری و به بشر کوچکتر انتقال داده شد. سپس رسوب حاصله داخل آون به مدت ۲۴ ساعت و دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت یک روز خشک شد. رسوب خشک شده به مدت ۲ ساعت در کوره در دمای ۵۵۰-۵۰۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد و پس از خارج کردن از کوره به دمای محیط رسید. در مرحله ی آخر رسوب جمع آوری شده و به میکروتیوپ انتقال داده شد.

سنتر نقاط کوانتومی گرافن دوپ شده با نیتروژن

مقدار ۱ گرم از سیتریک اسید به همراه ۵۰ سی سی آب داخل بشر ریخته شد. سپس در زیر هود مقدار ۱ سی سی آمونیاک اضافه شد و تا ح روی استیرر قرار داده شد. بعد از حل شدن کامل از روی استیرر برداشته و محلول را در اتوکلاو ریخته و در آن را طبق اصول بسته و در آن به مدت ۱۲ ساعت در دمای ۱۸۰ درجه قرارداده شد. روز بعد اتوکلاو را از آن خارج کرده و محلول حاصل در بشر ریخته شد. رنگ محلول به صورت زرد قهوه ای بوده و شرایط نگه داری خاصی ندارد. در جدول (۱) شرایط تهیه نانوکامپوزیت در دماها و ساعت های مختلف نشان داده شده است.

جدول ۱- تهیه نانوکامپوزیت در دماها و ساعت های مختلف

دما (سانتیگراد)	زمان (ساعت)
۱۳۰	۱۲
۱۴۰	۱۲
۱۵۰	۱۲
۱۸۰	۱۲

تهیه نانوکامپوزیت**روش تهیه نانوکامپوزیت با $ZnFe_2O_4$ (روش هیدروترمال با حلال آب)**

۲۵ میلی لیتر آب را با نصف محلول گرافن کوانتوم دات مخلوط کرده سپس ۰/۱ از گرم از $ZnFe_2O_4$ تهیه شده به روش هیدروترمال با حلال آب به محلول فوق اضافه شد و به مدت ۲۴ ساعت تحت همزدن روی استیرر قرار داده شد. محلول با کاغذ صافی به مدت ۲۴ ساعت صاف شد و محلول روی صافی در دمای ۶۰ سانتی گراد درجه خشک شد. رسوب خشک شده جمع آوری شده و به به میکروتیوپ انتقال داده شد.

روش تهیه بافر

محلول بافر با استفاده از دی سدیم هیدروژن فسفات (Na_2HPO_4) و سدیم دی هیدروژن فسفات (KH_2PO_4) تهیه شد. ابتدا ۵/۹ گرم دی سدیم هیدروژن فسفات و ۱۱/۱۷ گرم سدیم دی هیدروژن فسفات در یک بشر در ۵۰ میلی لیتر آب مقطر حل شد. الکتروود pH متر و یک مگنت در بشر گذاشته شد و روی همزن مغناطیسی و با محلول های یک مولار سود و اسید کلریدیک، pH محلول در عدد ۹ تنظیم شد. سپس حجم کل با آب مقطر به ۱۰۰ میلی لیتر رسانده شد. این روش برای تهیه ی سایر بافرها با pH های ۳ تا ۸ مورد استفاده قرار گرفت.

روش تهیه محلول دارو

ابتدا ۵۰ عدد قرص دیکلوفناک ۱۰۰ در هاون پودر شد و در ۱۰۰ میلی لیتر اتانول ۹۹٪ حل شد. پس از همزدن محلول به مدت ۲ ساعت بر روی استیرر با استفاده از کاغذ صافی صاف شد. حلال و داروی خالص شده شفاف زیر قیف برای آزمایش تست دارویی مورد استفاده قرار گرفت. محلول فوق در درون بالن ریخته شد و پس از گذشت ۱۵ دقیقه درون بالن رسوبی از دارو تشکیل شد. سپس ۱۰ سی سی از حلال اتانول (۹۹٪) بر روی رسوب اضافه شد (رسوب به راحتی از درون بالن خارج نمی شود). با تکان دادن رسوب جدا شده و در درون ظرفی شبیه به کریستالیزور ریخته شد و با پشت اسپاتول کاملاً یکنواخت شد. برای اطمینان از خالص بودن دارو از ^{14}TLC استفاده شد. برای این منظور حلال کلروفرم را داخل تانک ریخته و با استفاده از لوله موئین مقداری از داروی خالص شده را روی کاغذ TLC علامت گذاری شد و درون تانک قرار داده و تانک را در جایی گذاشته شد که نور و روشنایی نباشد. پس از گذشت چند ساعت کاغذ TLC را از تانک خارج کرده و برای دیدن حرکت داروی خالص شده از دستگاه UV استفاده شد. زیر لامپ UV به خوبی میزان حرکت داروی خالص شده قابل مشاهده بود.

¹⁴ Thin-layer chromatography

روش بارگذاری دارو بر روی نانوذره

ابتدا مقدار ۰/۰۵ گرم از داروی خالص شده را با ۲۰ میلی لیتر آب مقطر به یک بشر اضافه شد سپس مقدار ۰/۳۰۵ گرم از نانوذره $ZnFe_2O_4$ تهیه شده به روش هم رسوبی با حلال اتانول و با عامل پوشاننده عصاره نعناع را وزن کرده، داخل بشر ریخته و با پارافیلیم روی بشر را پوشانده و به مدت ۲۴ ساعت روی شیکر با دور ۱۲۰ قرار داده شد. پس از گذشت ۲۴ ساعت رسوب نانو ذره داخل بشر (برای این آزمایش رسوب ته نشین شده لازم است) را به لوله آزمایش انتقال داده و در دستگاه سانتریفوژ با دور ۳۰۰ و مدت ۲۰ دقیقه سانتریفوژ شد. سپس آب مقطر داخل لوله آزمایش را دور ریخته و رسوب را روی شیشه ساعت ریخته و درآون به مدت ۱۲ ساعت و دمای ۵۱ سانتی گراد قرار داده شد. روز بعد با استفاده از اسپاتول رسوب خشک را از شیشه ساعت برداشته و به میکروتیوپ انتقال داده شد.

روش تهیه محلول استوک

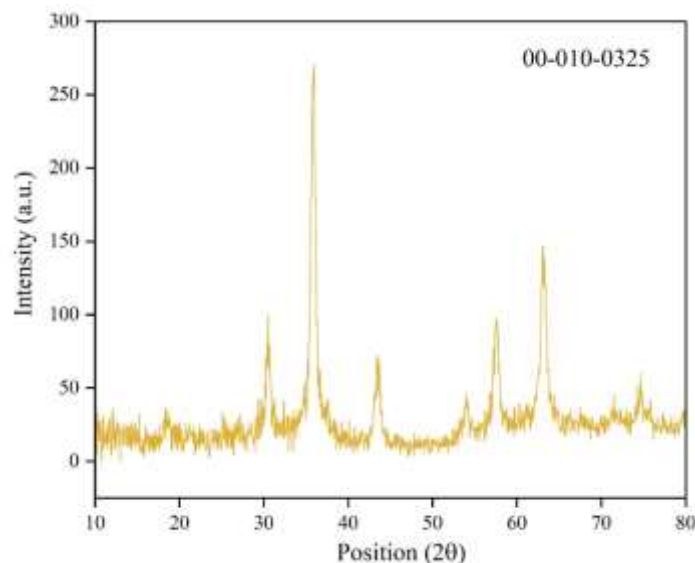
مقدار ۰/۰۲۵ گرم داروی خالص شده همراه با حلال دارو (اتانول ۹۹٪) در داخل بشر ریخته و همزده شد. هنگامی که دارو خالص شده حل شد آن را به بالن ۵۰۰ اضافه کرده و داخل بالن مجدد مگنت انداخته و روی استیرر گذاشته شد. سپس آرام آرام بالن ۵۰۰ به حجم رسانده شد و وقتی تکه های ریز دارو خالص شده در بالن حل شد بالن را از روی استیرر برداشته و کنار گذاشتیم. ۷ عدد ظرف دارویی شیشه ای کامل شسته و خشک شد و محلول هایی با ۷ غلظت متفاوت از دارو با استفاده از محلول استوک و آب مقطر تهیه و در یخچال نگه داری شد. باقی مانده محلول استوک در بالن ۵۰۰ در یخچال نگهداری شد.

روش بررسی رهش دارو (با تکنیک انتشار غشایی)

۰/۰۵ گرم از داروی بارگذاری شده روی نانو ذره را در کیسه دیالیز حاوی ۰/۰۲۵ میلی لیتر محلول بافر (pH=۷/۴) ریخته و درون بشر ۵۰ میلی لیتری حاوی همان بافر بصورت معلق قرار داده شد، محتوی بشر با استفاده از همزن مغناطیسی تا انتهای عمل رهایش هم زده شد. با گذشت زمان بافر درون کیسه به نانو ذره نفوذ کرده و موجب رهایش تدریجی دارو از نانوذرات و به دنبال آن افزایش غلظت آن در محلول بافر گردید. در فواصل زمانی یک ساعت مقدار ۲ میلی لیتر از محلول حاصل جهت اندازه گیری جذب در دستگاه UV-Vis برداشته شد. بدین ترتیب حجم بافر در طول نمونه گیری ثابت باقی ماند (حجم کسر شده از محتویات بشر با افزودن بافر تازه جبران شد). در ادامه، با استفاده از منحنی کالیبراسیون که از قبل رسم شده بود، غلظت داروی آزاد شده در هر زمان محاسبه شد و نمودار رهایش دارو بر حسب زمان رسم شد.

تجزیه و تحلیل داده های پژوهش**بررسی خصوصیات نانوذرات $NiFe_2O_4$ سنتز شده به روش هم رسوبی با حلال آب****بررسی الگوی پراش اشعه X (XRD) نانوذرات $NiFe_2O_4$ سنتز شده به روش هم رسوبی با حلال آب**

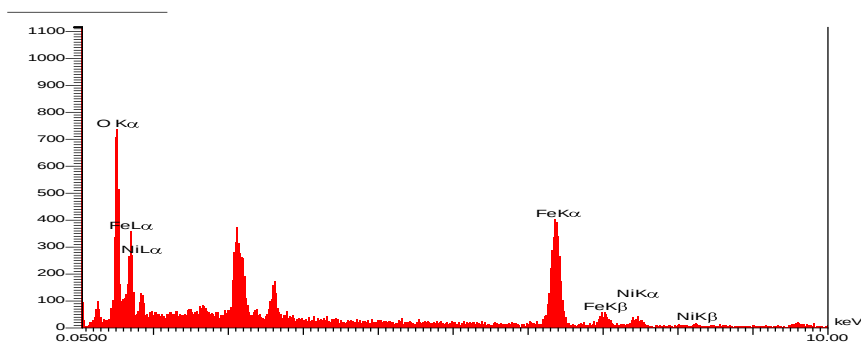
نوع فاز، ساختار کریستالی و خلوص محصول به دست آمده به وسیله ی آنالیز XRD تعیین می شود. الگوی XRD در شکل ۲ نشان داده است. همان گونه که از الگوی XRD محصول مشخص است موقعیت پیک ها نشان دهنده ی فاز مکعبی $NiFe_2O_4$ (JCPDS: 01-010-0325) با ثابت های شبکه $(a=b=c=8.3390)$ می باشد. از معادله ی شرر می توان اندازه بلورها را توسط الگوی XRD تعیین کرد. در این معادله $D=0.9\lambda/\beta\cos\theta$ ، β پهنای پیک پراش در نصف ارتفاع و λ طول موج منبع اشعه ایکس مورد استفاده در XRD می باشد؛ که در مورد منبع مس این مقدار $1/5418 \text{ \AA}$ می باشد. طبق معادله ی شرر اندازه ی کریستال ها در حدود $27/24$ نانومتر برای نانو ذرات $NiFe_2O_4$ محاسبه شد.



شکل ۲- الگوی پراش XRD نانوذرات نیکل فریت سنتز شده به روش هم‌رسوبی با حلال آب.

طیف EDS مربوط به نانوذرات NiFe_2O_4 سنتز شده

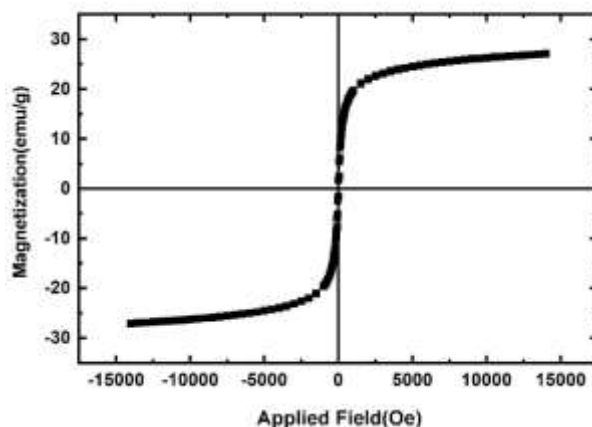
در شکل ۳ طیف EDS مربوط به نمونه تهیه‌شده به روش هم‌رسوبی با کمک حلال آب نشان داده شده است. طیف نشان‌دهنده وجود گونه‌های Fe و Ni و O در محصول است لذا طیف EDS نیز نشانگر تشکیل محصول با خلوص بالا می‌باشد.



شکل ۳- آنالیز EDS نانوذرات نیکل فریت تهیه‌شده به روش هم‌رسوبی با حلال آب.

نتیجه‌ی آنالیز VSM برای نانوذرات NiFe_2O_4 سنتز شده

خواص مغناطیسی به اندازه، مورفولوژی و جهت‌گیری مغناطیسی بستگی دارد. برای نانوذرات NiFe_2O_4 رفتار سوپر پارامغناطیسی با مغناطش اشباع 30 emu/g گزارش شد. مغناطش باقیمانده 1 emu/g به دست آمد. این خاصیت مغناطیسی به دلیل اندازه‌ی کوچک نانوذرات می‌باشد. با توجه به پایین بودن مقدار مغناطش باقیمانده رفتار نانو ذرات سنتز شده نزدیک به رفتار سوپر پارامغناطیس است که با توجه به کوچک شدن اندازه‌ی ذرات این انتظار می‌رود. نمودار M-H برای این نانوذره در شکل ۴ نشان داده شد.

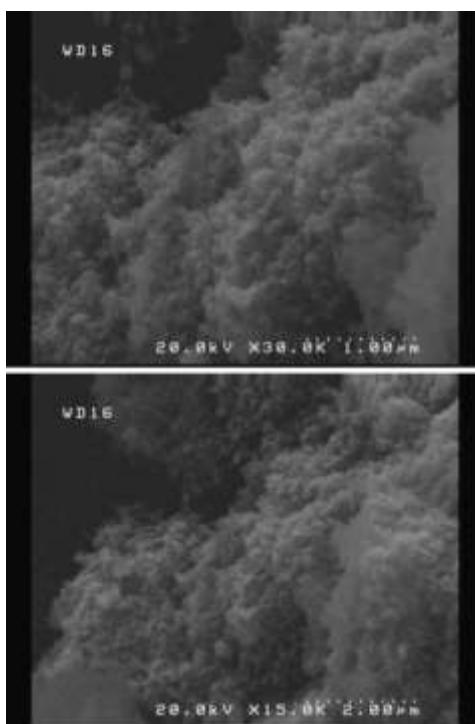


شکل ۴- منحنی پسماند نانوذرات نیکل فریت به روش هم‌رسوبی با حلال آب.

در دمای ۱۷۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت

تصاویر SEM نانوذرات NiFe_2O_4 سنتز شده

شکل ۵ تصاویر SEM نانوذرات NiFe_2O_4 تهیه شده تهیه شده به روش هم رسوبی با کمک حلال آب را نشان می‌دهد. همان گونه که مشخص می‌باشد به دلیل تشکیل ذرات بسیار ریز و افزایش واکنش پذیری در کنار رشد ذرات، برخی ذرات به صورت کلوخه‌ای درمی‌آیند و مورفولوژی نانو ذرات به سمت شکل کروی و اندازه‌ی ذرات بزرگ‌تر می‌رود. به دلیل کلوخه‌ای شدن سطح ویژه‌ی نانو ذرات کاهش می‌یابد. با استفاده از نرم افزار دیجیمایزر، میانگین اندازه ذرات ۴۳ نانومتر اندازه‌گیری شد.



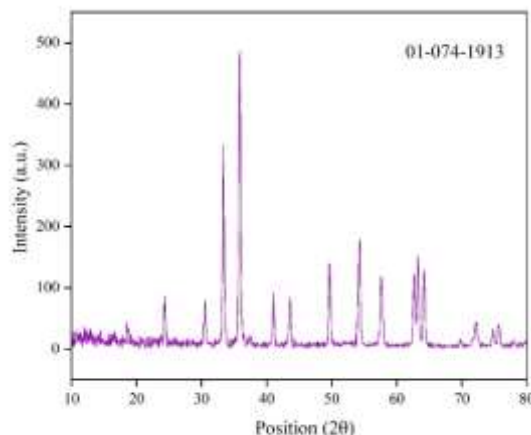
شکل ۵- تصاویر SEM نانوذرات نیکل فریت تهیه شده به روش هم رسوبی با کمک حلال آب.

بررسی خصوصیات نانوذره NiFe_2O_4 به روش هم رسوبی با حلال اتانول

بررسی الگوی پراش اشعه X (NiFe_2O_4 (XRD)

الگوی پراش XRD نانوذرات NiFe_2O_4 تهیه شده به روش هم رسوبی با کمک حلال اتانول در شکل (۶) نشان داده شده است. نتایج نشان دهنده انطباق پیک ها با فاز مکعبی و کد 01-074-1913 دارد. در مقایسه با نمونه ی سنتز شده در حلال

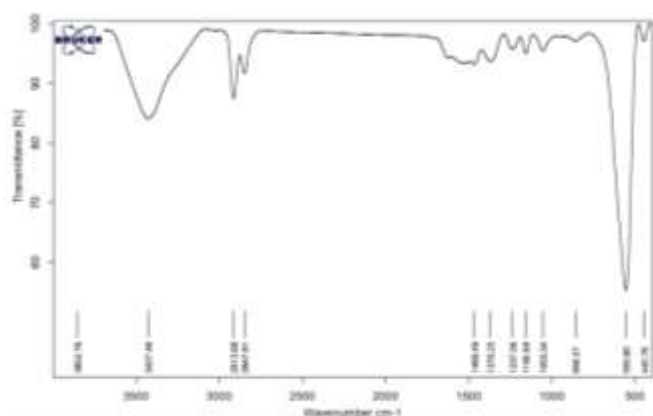
آب، پیک ها شارپ تر شده اند که نشان دهنده ی افزایش اندازه ی دانه می باشد. با استفاده از محاسبات انجام شده بوسیله معادله دبای شرر اندازه دانه برای نانوذرات NiFe_2O_4 به روش هم رسوبی و حلال اتانول $39/48$ نانومتر محاسبه شد. این افزایش اندازه ی دانه به دلیل تغییر حلال می باشد و نشان می دهد که تغییر حلال می تواند تاثیر بسزایی در تغییر اندازه ی نانوساختار نیکل فریت داشته باشد.



شکل ۶- الگوی پراش XRD نانوذرات نیکل فریت تهیه شده به روش هم رسوبی با کمک حلال اتانول.

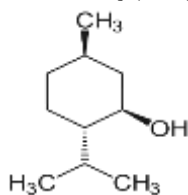
بررسی طیف FT-IR نانوذرات NiFe_2O_4 با عامل پوشاننده عصاره نعناع

برای به دست آوردن گروه های عاملی موجود در ساختار و اثبات و تعیین نوع مواد سنتز شده و همچنان از روش طیف سنج مادون قرمز استفاده شد. طیف مادون قرمز نانو ذرات نانوذره NiFe_2O_4 تهیه شده به روش هم رسوبی و با حلال اتانول در زیر آورده شده است (شکل ۷).



شکل ۷- طیف FT-IR مربوط به نانوذرات NiFe_2O_4 تهیه شده به روش هم رسوبی و با حلال اتانول.

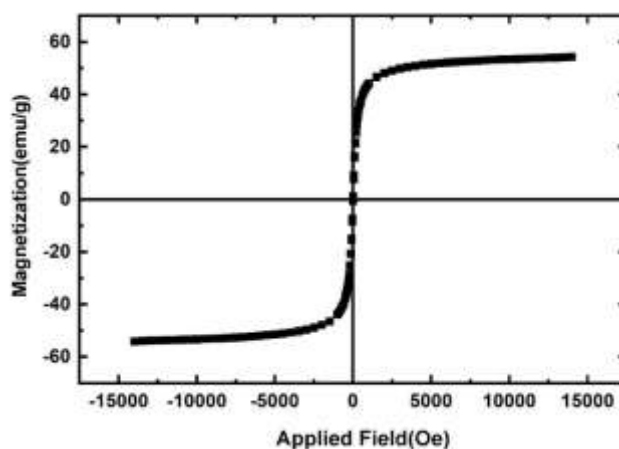
پیک پهن ظاهر شده در 3427 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی OH عامل پوشاننده می باشد. پیک موجود در ناحیه cm^{-1} 2913 و 2847 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی O-H کربوکسیلیک اسید، C-H و N-H می باشند. پیک ظاهر شده در 1466 cm^{-1} مربوط به پیوند C-H_2 پلی وینیل پیرولیدون و پیک موجود در 1370 cm^{-1} مربوط به C-H_3 و O-H عامل پوشاننده می باشد، پیک موجود در 1237 cm^{-1} ارتعاش کششی C-O، C-N و C=O-C و 1156 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی C-N، C-O و C-OH می باشد. هم چنین پیک موجود در 555 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات پیوندی Fe-O می باشد. پیک های موجود در نمودار گواهی بر وجود عصاره نعناع با توجه به همخوانی با گروه های عاملی منتول موجود در نعناع است (شکل ۸). این نتایج نشان داد که بین نانوذرات Fe و عامل پوشاننده عصاره نعناع برهمکنش برقرار شده است.



شکل ۸- ساختار شیمیایی منتول

نتیجه‌ی آنالیز VSM برای نانوذرات NiFe_2O_4 سنتز شده

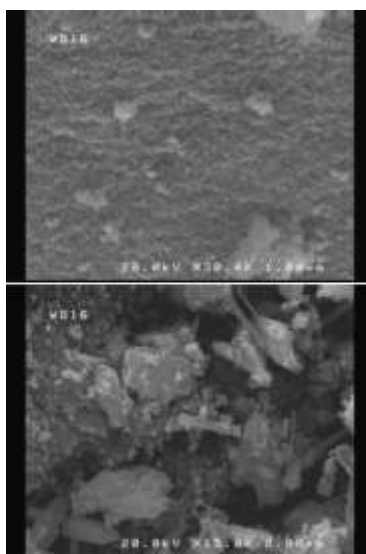
خواص مغناطیسی به اندازه، مورفولوژی و جهت‌گیری مغناطیسی بستگی دارد. برای نانوذرات NiFe_2O_4 رفتار سوپر پارامغناطیسی با مغناطش اشباع 60 emu/g گزارش شد. این خاصیت مغناطیسی به دلیل اندازه‌ی کوچک نانوذرات می‌باشد. با توجه به پایین بودن مقدار مغناطش باقیمانده رفتار نانو ذرات سنتز شده نزدیک به رفتار سوپرپارامغناطیس است که با توجه به کوچک شدن اندازه‌ی ذرات این انتظار می‌رود. نمودار M-H برای این نانوذره در شکل ۹ نشان داده شد.



شکل ۹- منحنی پسماند نانوذرات نیکل فریت به روش هم‌رسوبی با عامل پوشاننده عصاره هل و حلال آب.

تصاویر SEM نانوذرات NiFe_2O_4 سنتز شده

شکل ۱۰ تصاویر SEM نانوذرات NiFe_2O_4 تهیه‌شده به روش هم رسوبی با کمک حلال اتانول را با دو بزرگ‌نمایی مختلف نشان می‌دهد. همان‌گونه که مشخص می‌باشد اندازه‌ی ذرات بزرگ تر از حلال آب می‌باشد. نتایج داده‌های به دست آمده از XRD را تایید می‌کند.

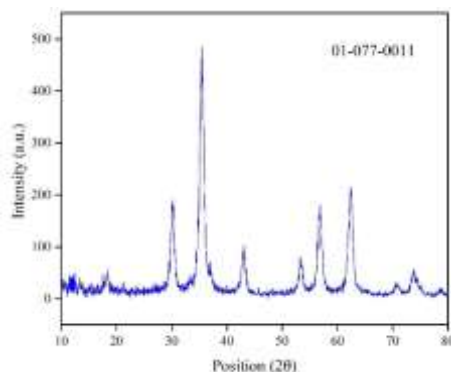


شکل ۱۰- تصاویر SEM نانوذرات نیکل فریت تهیه‌شده به روش هم رسوبی با کمک حلال اتانول.

بررسی خصوصیات نانوذره ZnFe_2O_4 به روش هیدروترمال در دمای 170°C درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت

بررسی الگوی پراش اشعه X (XRD) $ZnFe_2O_4$

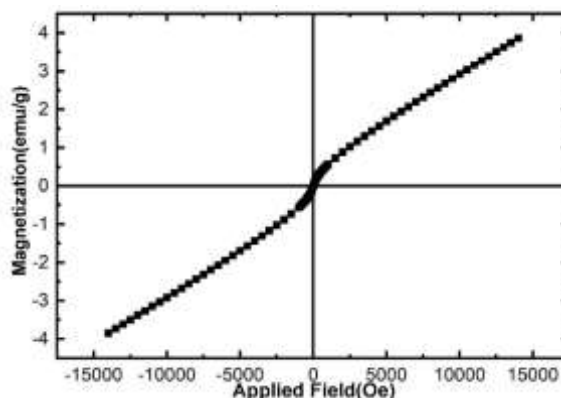
الگوی پراش XRD نانوذرات $ZnFe_2O_4$ تهیه شده به روش هیدروترمال در دمای 170°C درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت در شکل (۱۱) نشان داده شده است که با کد 01-077-0011 مطابقت دارد. با استفاده از محاسبات انجام شده بوسیله معادله دبابی شرر اندازه نمونه برای XRD نانوذرات $ZnFe_2O_4$ به روش هیدروترمال در دمای 170°C درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت $36/48$ نانومتر محاسبه شد.



شکل ۱۱- الگوی پراش XRD نانوذرات روی فریت سنتز شده در دمای 170°C درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت.

نتیجه‌ی آنالیز VSM برای نانوذرات $ZnFe_2O_4$ سنتز شده

خواص مغناطیسی به اندازه، مورفولوژی و جهت‌گیری مغناطیسی بستگی دارد. برای نانوذرات $ZnFe_2O_4$ رفتار سوپر پارامغناطیسی با مغناطش اشباع $4/1 \text{ emu/g}$ گزارش شد. این خاصیت مغناطیسی به دلیل اندازه‌ی کوچک نانوذرات می‌باشد. با توجه به پایین بودن مقدار مغناطش باقیمانده رفتار نانو ذرات سنتز شده نزدیک به رفتار سوپرپارامغناطیس است که با توجه به کوچک شدن اندازه‌ی ذرات این انتظار می‌رود. نمودار $M-H$ برای این نانو کامپوزیت در شکل ۱۲ نشان داده شد.



شکل ۱۲- منحنی پسماند نانوذرات روی فریت سنتز شده در دمای 170°C درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت.

تصاویر SEM نانوذرات $ZnFe_2O_4$ سنتز شده

شکل ۱۳ تصاویر SEM نانوذرات $ZnFe_2O_4$ تهیه شده به روش هیدروترمال در دمای 170°C درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت را نشان می‌دهد. همان گونه که مشخص ذرات بزرگ در اندازه های میکرومتری تشکیل گردیده است که می تواند به دلیل دمای بالای فرایند باشد. با افزایش دما انرژی سطحی ذرات افزایش می یابد و فرایند کلوخه شدن تسریع می گردد.



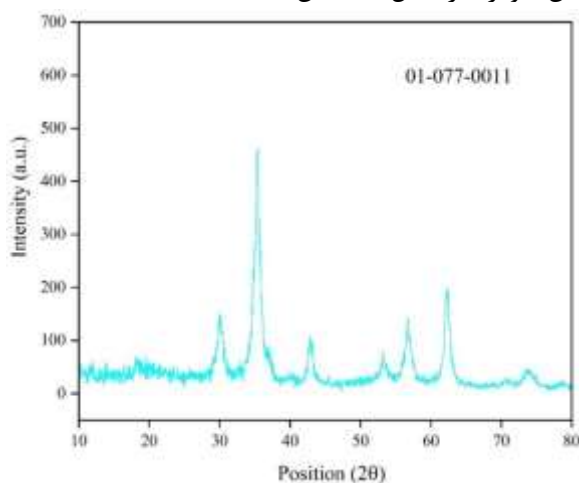
شکل ۱۳- تصاویر SEM نانوذرات روی فریت سنتز شده در دمای ۱۷۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت. بررسی خصوصیات نانوذره ZnFe_2O_4 سنتز شده به روش هیدروترمال در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت

بررسی الگوی پراش اشعه X (XRD) ZnFe_2O_4

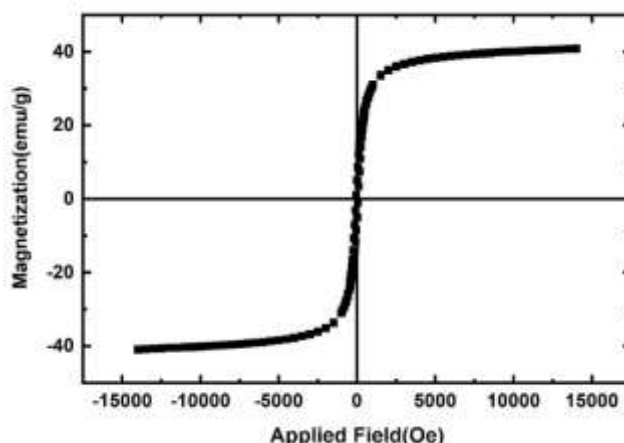
الگوی پراش XRD نانوذرات ZnFe_2O_4 تهیه شده به روش هیدروترمال در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت در شکل ۱۴ نشان داده شده است. همان گونه که از الگوی XRD محصول مشخص است موقعیت پیکها نشان دهنده فاز مکعبی ZnFe_2O_4 (JCPDS: 01-077-0011) با ثابت های شبکه $(a=b=c=8.4160)$ می باشد. با استفاده از معادله دبی شرر اندازه نانوذرات محاسبه شد. با استفاده از محاسبات انجام شده بوسیله معادله دبی شرر اندازه نمونه برای XRD نانوذرات ZnFe_2O_4 به روش هیدروترمال در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت ۲۳/۲۵ نانومتر محاسبه شد.

نتیجه ی آنالیز VSM برای نانوذرات روی فریت سنتز شده

برای نانوذرات ZnFe_2O_4 رفتار سوپر پارامغناطیسی با مغناطش اشباع ۴۰ emu/g گزارش شد. مغناطش باقیمانده emu/g ۲/۳۰ به دست آمد. این خاصیت مغناطیسی به دلیل اندازه ی کوچک نانوذرات می باشد. با توجه به پایین بودن مقدار مغناطش باقیمانده رفتار نانو ذرات سنتز شده نزدیک به رفتار سوپر پارامغناطیس است که با توجه به کوچک شدن اندازه ی ذرات این انتظار می رود. نمودار M-H برای این نانوذره در شکل ۱۵ نشان داده شد.



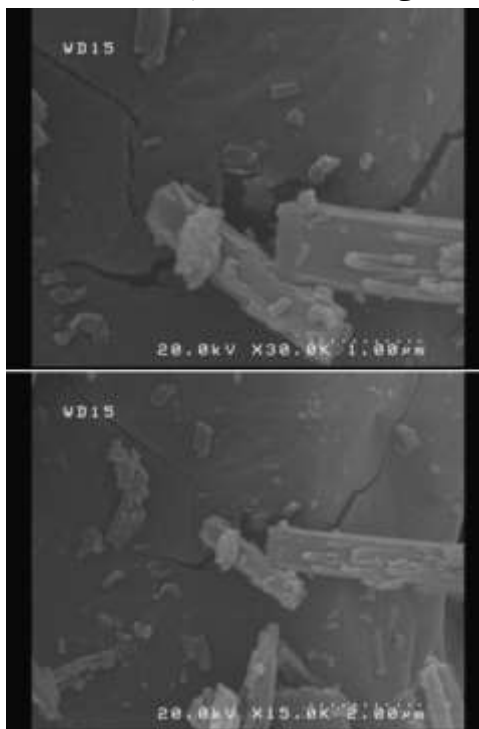
شکل ۱۴- الگوی پراش XRD نانوذرات روی فریت سنتز شده به روش هیدروترمال در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت.



شکل ۱۵- منحنی پسماند نانوذرات روی فریت سنتز شده به روش هیدروترمال در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت.

تصاویر SEM نانوذرات روی فریت سنتز شده

شکل ۱۶ تصاویر SEM نانوذرات $ZnFe_2O_4$ تهیه شده به روش هیدروترمال در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت را با دو بزرگنمایی مختلف نشان می دهد. همان گونه که مشخص می باشد اندازه ی نانوساختارها نسبت به دمای ۱۷۰ درجه سانتی گراد کاهش یافته است که این می تواند به دلیل دمای پایین تر فرایند در تهیه این نانوساختار باشد.



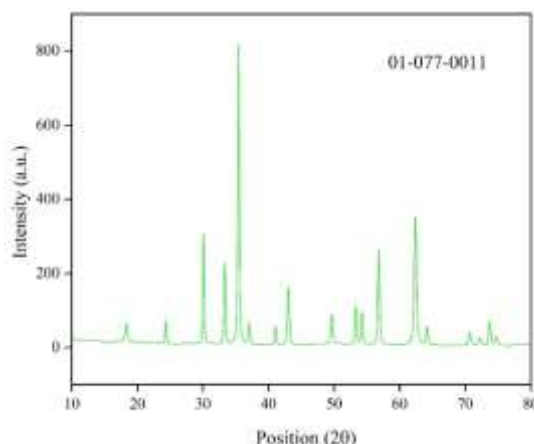
شکل ۱۶- تصاویر SEM نانوذرات روی فریت سنتز شده در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت.

بررسی خصوصیات نانوذره $ZnFe_2O_4$ به روش هم رسوبی با حلال اتانول

بررسی الگوی پراش اشعه X ($ZnFe_2O_4$ (XRD)

الگوی پراش XRD نانوذرات $ZnFe_2O_4$ تهیه شده به روش هم رسوبی با حلال اتانول در شکل (۱۷) نشان داده شده است. همان گونه که از الگوی XRD محصول مشخص است موقعیت پیک ها نشان دهنده ی فاز مکعبی -JCPDS: 01-077-0011 با ثابت های شبکه ($a=b=c=8.4160$) می باشد. با استفاده از معادله دبی شرر اندازه نانوذرات محاسبه شد.

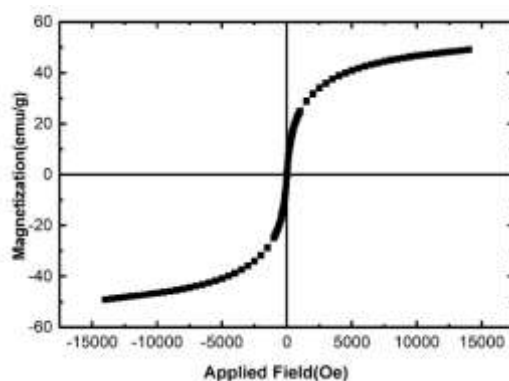
با استفاده از محاسبات انجام شده بوسیله معادله دبای شرر اندازه نمونه برای XRD نانوذرات ZnFe_2O_4 به روش هم رسوبی با عامل پوشاننده PVP و حلال اتانول ۴۱/۵۴ نانومتر محاسبه شد.



شکل ۱۷- الگوی پراش XRD نانوذرات روی فریت سنتز شده به روش هم رسوبی با حلال اتانول.

نتیجه‌ی آنالیز VSM برای نانوذرات روی فریت سنتز شده

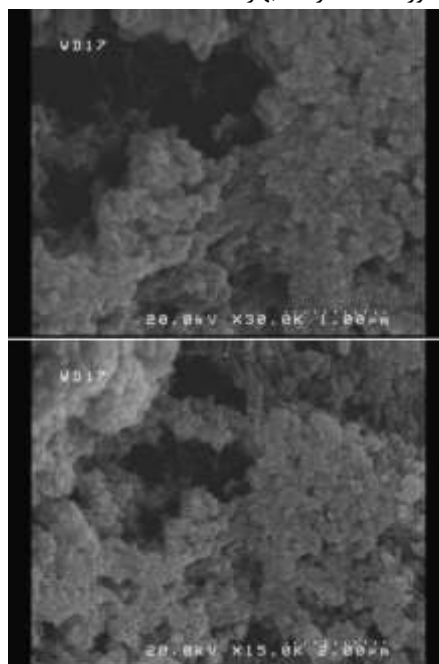
برای نانوذرات ZnFe_2O_4 رفتار سوپر پارامغناطیسی با مغناطش اشباع ۴۹ emu/g گزارش شد. مغناطش باقیمانده emu/g ۰/۶۴ به دست آمد. با توجه به پایین بودن مقدار مغناطش باقیمانده رفتار نانو ذرات سنتز شده نزدیک به رفتار سوپر پارامغناطیس است. نمودار M-H برای این نانوذره در شکل ۱۸ نشان داده شد.



شکل ۱۸- منحنی پسماند نانوذرات روی فریت به روش هم رسوبی با حلال اتانول.

تصاویر SEM نانوذرات روی فریت سنتز شده

شکل ۱۹ تصاویر SEM نانوذرات ZnFe_2O_4 تهیه شده به روش هم رسوبی با حلال اتانول را با دو بزرگنمایی مختلف نشان می‌دهد. همان گونه که مشخص می‌باشد روش هم رسوبی نسبت به روش هیدروترمال ذرات ریزتری را تشکیل داده است. با استفاده از نرم افزار دیجیمایزر، میانگین اندازه ذرات ZnFe_2O_4 تهیه شده به روش هم رسوبی با حلال اتانول ۴۶ نانومتر اندازه گیری شد.



شکل ۱۹- تصاویر SEM نانوذرات روی فریت تهیه شده به روش همرسوبی با حلال اتانول.

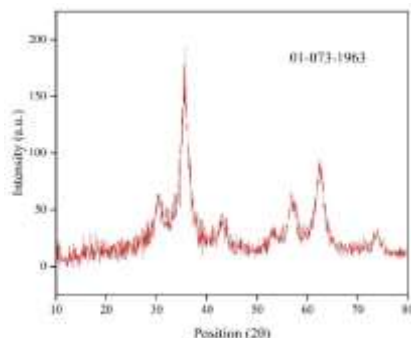
بررسی خصوصیات نانوذره $ZnFe_2O_4$ به روش همرسوبی با کمک عصاره نعنای به عنوان عامل پوشاننده

بررسی الگوی پراش اشعه X ($ZnFe_2O_4$ XRD)

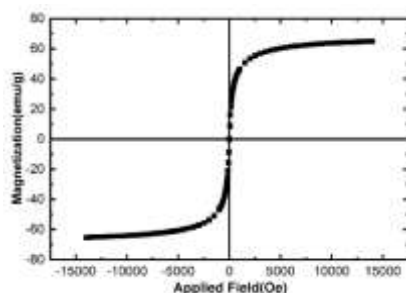
الگوی پراش XRD نانوذرات $ZnFe_2O_4$ تهیه شده به روش همرسوبی با حلال آب و عصاره نعنای در شکل (۲۰) نشان داده شده است. همان گونه که از الگوی XRD محصول مشخص است موقعیت پیک ها نشان دهنده فاز مکعبی $ZnFe_2O_4$ (JCPDS: 01-077-0011) با ثابت های شبکه ($a=b=c=8.4160$) می باشد. با استفاده از معادله دبای شرر اندازه نانوذرات محاسبه شد. با استفاده از محاسبات انجام شده بوسیله معادله دبای شرر اندازه نمونه برای XRD نانوذرات $ZnFe_2O_4$ به روش هم رسوبی با عامل پوشاننده PVP و حلال اتانول $41/54$ نانومتر محاسبه شد.

نتیجه ی آنالیز VSM برای نانوذرات روی فریت سنتز شده

برای نانوذرات $ZnFe_2O_4$ تهیه شده به روش هم رسوبی با کمک عصاره نعنای رفتار سوپر پارامغناطیسی با مغناطش اشباع $65/0$ emu/g گزارش شد. مغناطش باقیمانده $0/127$ emu/g به دست آمد. این خاصیت مغناطیسی به دلیل اندازه ی کوچک نانوذرات می باشد. با توجه به پایین بودن مقدار مغناطش باقیمانده رفتار نانو ذرات سنتز شده نزدیک به رفتار سوپر پارامغناطیس است که با توجه به کوچک شدن اندازه ی ذرات این انتظار می رود. نمودار M-H برای این نانوذره در شکل ۲۱ نشان داده شد.



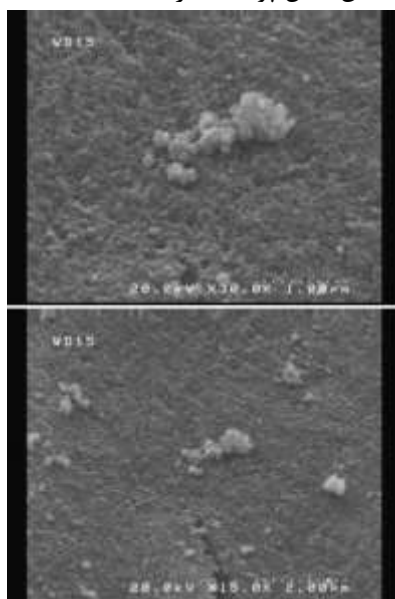
شکل ۲۰- الگوی پراش XRD نانوذرات روی فریت سنتز شده به روش هم رسوبی با عصاره نعنای.



شکل ۲۱- منحنی پسماند نانوذرات روی فریت سنتز شده به روش هم رسوبی با عصاره نعناع.

تصاویر SEM نانوذرات روی فریت سنتز شده

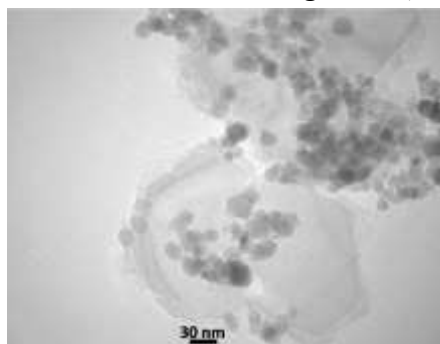
شکل ۲۲ تصاویر SEM نانوذرات $ZnFe_2O_4$ تهیه شده به روش هم رسوبی با حلال اتانول را با دو بزرگنمایی مختلف نشان می دهد. همان گونه که مشخص می باشد استفاده از عصاره نعناع اندازه ذرات بسیار ریزی تشکیل می دهد. این نتیجه نشان می دهد که عصاره نعناع به خوبی توانسته است نقش عامل پوشاننده را ایفا کند.



شکل ۲۲- تصاویر SEM نانوذرات روی فریت سنتز شده به روش هم رسوبی با عصاره نعناع.

تصاویر TEM نانوذرات روی فریت سنتز شده

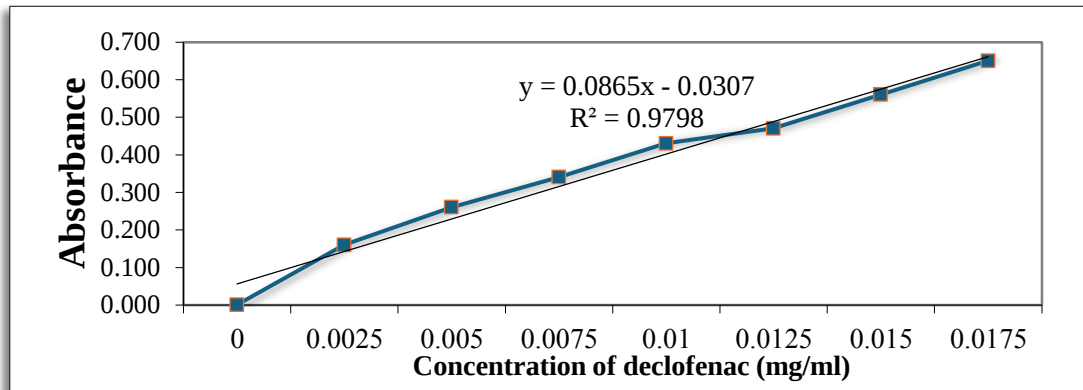
آنالیز TEM برای بررسی دقیق تر شکل و اندازهی ذرات روی فریت سنتز شده با کمک عصاره نعناع به کار گرفته شد. شکل ۲۳ تصویر TEM نانوذرات سنتز شده را نشان می دهد. همان گونه که مشخص می باشد مورفولوژی های کروی با اندازه قطر ۲۳ نانومتر تشکیل شده است. تصویر TEM همچنین توزیع اندازه باریک اندازهی نانوذرات را تأیید می کند.



شکل ۲۳- تصویر TEM نانوذرات روی فریت سنتز شده با روش هم رسوبی با کمک عصاره نعناع.

منحنی کالیبراسیون دیکلوفناک

شکل (۲۴) منحنی کالیبراسیون غلظت های مختلف داروی خالص شده دیکلوفناک را که در طول موج ۲۷۵ نانومتر رسم شده است نشان می دهد. معادله خط و درجه خطای واکنش نیز آورده شده است. ضریب رگرسیون ۰/۹۹ بدست آمده می باشد که بیانگر دقت بالای کار در مراحل آماده سازی نمونه ها است. از معادله خطی بدست آمده برای محاسبه مقدار بارگیری دارو در نانوذره بهره برده شده است.



شکل ۲۴- منحنی کالیبراسیون جذب بر حسب غلظت های مختلف داروی آسپرین

رهایش دارو

برای اندازه گیری میزان رهایش داروی دیکلوفناک در محیط برون تن و در زمان های مختلف می توان از دستگاه طیف سنج نوری UV-Vis استفاده نمود. میزان رهایش داروی دیکلوفناک به دام انداخته شده در نانوکامپوزیت درون محلول شبیه ساز پلاسمای خون (بافر فسفات pH= 7/4) در فواصل زمانی مشخص ۰، ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵ و ۱۶ ساعت با نمونه برداری از مایع شناور مورد آنالیز قرار گرفت. لازم به ذکر است که در هر نمونه گیری ۲ml از نمونه برداشته شد و سپس ۲ml بافر تازه جایگزین شد تا رهایش دارو از نانوذرات در حجم یکسانی از محلول صورت پذیرد. نتایج حاصل از طیف سنج نوری UV-Vis توسط منحنی استاندارد دیکلوفناک مورد بررسی قرار گرفت و بدین ترتیب جرم کل رها شده ی دارو در محلول و درصد رهایش

از طریق روابط ۱ و ۲ محاسبه شد. شکل

دیکلوفناک را متناسب با زمان نشان می

دهد.

$$M_i = C_i V + \sum (C_{i-1} V_s)$$

رابطه ی (۱)

$$\text{درصد رهایش} = \frac{M_i}{M_T} \times 100$$

رابطه ی (۲)

M_i = جرم رها شده ی دارو در زمان i

M_T = جرم کل داروی جذب شده ی اولیه

C_i = غلظت دارو در محلول بدست آمده از منحنی استاندارد دیکلوفناک

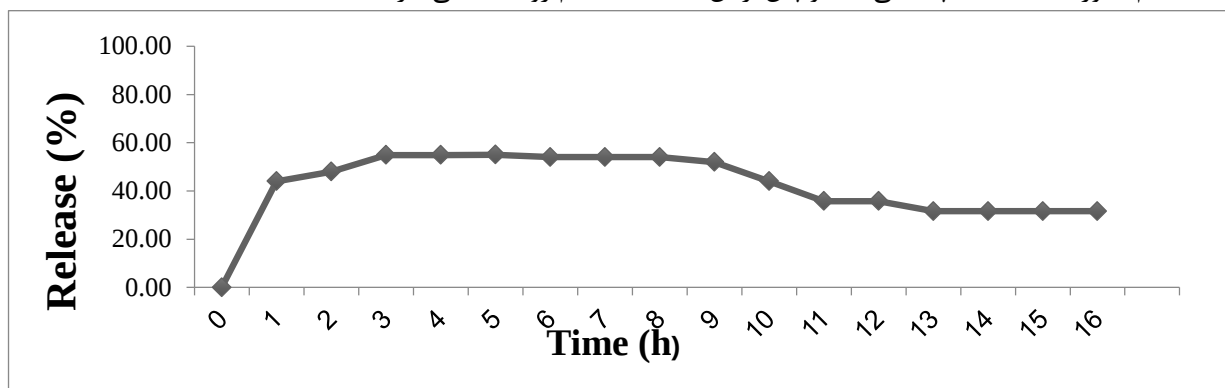
V = حجم اولیه ی محلول بافر

V_s = حجم نمونه برداشته شده از محلول به منظور آنالیز

C_{i-1} = غلظت نمونه ی برداشته شده در مرحله ی قبل

نتایج به دست آمده از آزمایش رهایش نشان دهنده ی وجود دو فاز مجزا در رهایش دیکلوفناک است. فاز اول رهایش در ۱ ساعت آغازین اتفاق می افتد که در آن رهایش با نرخ و سرعت بسیار بالایی صورت می پذیرد به گونه ای که حدود ۴۴ درصد

از دارو آزاد می شود و تا ساعت ۳ ام روند صعودی داشته. رهائش دارو در فاز دوم کندتر و پایدار می شود به گونه ای که تا ساعت ۹ ام بصورت ثابت ادامه پیدا می کند و پس از آن تا ساعت ۱۶ ام روند کاهشی دارد.



شکل ۲۵- رهائش داروی دیکلوفناک

پیشنهادهای

- (۱) استفاده از کوانتوم دات های متفاوت جهت تهیه نانو کامپوزیت و بررسی میزان رهش دارو در هر کدام از آنها
- (۲) استفاده از عصاره گیاهان مختلف به عنوان عامل پوشاننده در سنتز نانوذرات
- (۳) جایگزین کردن مواد دارویی مختلف (مانند داروهای ضد سارطان) و بررسی منحنی های رهائش آن ها
- (۴) بررسی تاثیر pH بر میزان رهائش دارو
- (۵) استفاده از دستگاه های آنالیز دقیق تر مانند GC و HPLC برای بررسی رهائش دارو
- (۶) بررسی رهائش دارو در بدن موجود زنده

منابع

- [1] www.edu.nano.ir.
- [2] Hainfeld, J.F., et al., Gold nanoparticle hyperthermia reduces radiotherapy dose. *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine*, 2014. 10(8): p. 1609-1617.
- [3] Nanoparticles as drug delivery systems, *Pharmacological Reports*, Volume 64, Issue 5, 2012, Pages 1020-1037.
- [4] Drug Delivery Systems: Getting Drugs to Their Targets in a Controlled Manner <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/drug-delivery-systems-getting-drugs-their-targets-controlled-manner>.
- [5] Etheridge, M.L., et al, The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2013. 9(1): p. 1-14. doi: 10.1016/j.nano.2012.05.013. Epub 2012 Jun 6.
- [6] Nida Tabassum Khan, "Nanoparticles Mediated Drug Delivery", 2017.
- [7] Bai, J, et al, One-pot synthesis of polyacrylamide-gold nanocomposite. *Materials Chemistry and Physics*, 2007. 106(2): p. 412-415.
- [8] Turos, E, et al, Antibiotic-conjugated polyacrylate nanoparticles: New opportunities for development of anti-MRSA agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007. 17(1): p. 53-56. .
- [9] Mao, H. -Q, et al, Chitosan-DNA nanoparticles as gene carriers: synthesis, characterization and transfection efficiency. *Journal of Controlled Release*, 2001. 70(3): p. 399-421.

- [10] Pinto Reis, C, et al, Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2006. 2(1): p. 8-21.
- [11] Shim, T.S, S. -H. Kim, and S. -M. Yang, Elaborate Design Strategies Toward Novel Microcarriers for Controlled Encapsulation and Release. *Particle & Particle Systems Characterization*, 2012. 30(1): p. 9-45.
- [12] Choi, D.H , et al, Dual Growth Factor Delivery Using Biocompatible Core-Shell Microcapsules for Angiogenesis. *Small*, 2013. 9(20): p. 3468-3476.
- [13] Song, Y, J. -B. Fan, and S. Wang, Recent progress in interfacial polymerization. *Materials Chemistry Frontiers*, 2017. 1(6): p. 1028-1040.
- [14] Kumari, A., S.K. Yadav, and S.C. Yadav, Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2010. 75(1): p. 1-18.
- [15] Gillies, E.R. and J.M.J. Fréchet, Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery. *Drug Discovery Today*, 2005. 10(1): p. 35-43.
- [16] Svenson, S. and D.A. Tomalia, Dendrimers in biomedical applications reflections on the field. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2005. 57(15): p. 2106-2129.
- [17] Jain, K, et al, Dendrimer toxicity: Let's meet the challenge. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010. 394(1): p. 122-142.
- [18] Pooja, D, R. Sistla, and H. Kulhari, Chapter 7 - Dendrimer-drug conjugates: Synthesis strategies, stability and application in anticancer drug delivery, in *Design of Nanostructures for Theranostics Applications*, A.M. Grumezescu, Editor. 2018, William Andrew Publishing. p. 277-303.
- [19] Lian, T. and R.J.Y. Ho, Trends and Developments in Liposome Drug Delivery Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001. 90(6): p. 667-680.
- [20] Malam, Y, M. Loizidou, and A.M. Seifalian, Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2009. 30(11): p. 592-599. .
- [21] Abdus, S, Y. Sultana, and M. Aqil, Liposomal Drug Delivery Systems: An Update Review. *Current Drug Delivery*, 2007. 4(4): p. 297-305.
- [22] الهه پرهیزکار، گلناز پرهیزکار، اسماعیل میرزایی، "دارورسانی به سرطان بر مبنای نانو (۲): انواع نانوذرات مورد استفاده" ۱۳۹۴.
- [23] صدف بندار، سعید امینزاده، "استفاده از نانوسیالهای مغناطیسی در دارورسانی هدفمند در درمان سرطان"، ۱۳۹۴.
- [24] Felice, Betiana, et al. "Drug delivery vehicles on a nano-engineering perspective." *Materials Science and Engineering: C* 41 (2014): 178-195.
- [25] Kamaly, Nazila, et al. "Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release." *Chemical reviews* 116.4 (2016): 2602-2663.
- [26] آرزو قادی، رابعه مهرآور، مروری کوتاه بر کاربرد نانوذرات در دارورسانی هدفمند، همایش ملی کاربرد نانوتکنولوژی در علوم محض و کاربردی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ۱۳۸۸.
- [27] فائزه کیانی، محمد احمدی، محسن نوری. "کاربرد فناوری نانو در دارورسانی" اولین همایش ملی نانوتکنولوژی مزایا و کاربردها، همدان، دانشکده شهید مفتاح، ۱۳۹۲.
- [28] Rodriguez-Devora, Jorge I., et al. "Physically facilitating drug-delivery systems." *Therapeutic delivery*, 3.1 (2012): 125-139.
- [29] سید محمدجواد حسینی زاده. "مروری بر مهم‌ترین مکانیسم‌ها و سیستم‌های دارورسانی هدفمند." *فصلنامه بیولوژی کاربردی*، ۶، ۲۱، ۱۳۹۵، ۱۷-۲۸.
- [30] Chen, Y.-T.; Kolhatkar, A. G.; Zenasni, O.; Xu, S.; Lee, T. R. Biosensing Using Magnetic Particle Detection Techniques. *Sensors* 2017, 17 (10), 2300.

- [31] Ali, A.; Zafar, H.; Zia, M.; ul Haq, I.; Phull, A. R.; Ali, J. S.; Hussain, A. Synthesis, Characterization, Applications, and Challenges of Iron Oxide Nanoparticles. *Nanotechnol. Sci. Appl.* 2016, 9, 49–67.
- [32] Scott H M., EH El-Sayed M., Dendrimers as carriers for delivery of chemotherapeutic agents, *Chem. Rev.* 109 (2009) 3141-3157.
- [33] Chauhan A. S., Svenson S., Reyna L., Tomalia., D. A. Solubility enhancement propensity of PAMAM nanoconstructs, *Mater Matters Nanomater.* 2 (2007) 24-27.
- [34] Lal, S.; Verma, J.; Van Noorden, C. J. F. Nanoparticles for Hyperthermic Therapy: Synthesis Strategies and Applications in Glioblastoma. *Int. J. Nanomedicine* 2014, 9, 2863–2877.
- [35] Silva, V. A. J.; Andrade, P. L.; Silva, M. P. C.; Bustamante D., A.; De Los Santos Valladares, L.; Albino Aguiar, J. Synthesis and Characterization of Fe₃O₄ Nanoparticles Coated with Fucan Polysaccharides. *J. Magn. Magn. Mater.* 2013, 343, 138–143.
- [36] Poddar, P.; Wilson, J. L.; Srikanth, H.; Morrison, S. A.; Carpenter, E. E. Magnetic Properties of Conducting Polymer Doped with Manganese–Zinc Ferrite Nanoparticles. *Nanotechnology* 2004, 15 (10), S570–S574.
- [37] Tago, T.; Hatsuta, T.; Miyajima, K.; Kishida, M.; Tashiro, S.; Wakabayashi, K. Novel Synthesis of Silica-Coated Ferrite Nanoparticles Prepared Using Water-in-Oil Microemulsion. *J. Am. Ceram. Soc.* 2002, 85 (9), 2188–2194.
- [38] Suh, W. H.; Suslick, K. S. Magnetic and Porous Nanospheres from Ultrasonic Spray Pyrolysis. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127 (34), 12007–12010.
- [39] Itoh, H.; Sugimoto, T. Systematic Control of Size, Shape, Structure, and Magnetic Properties of Uniform Magnetite and Maghemite Particles. *J. Colloid Interface Sci.* 2003, 265 (2), 283–295.
- [40] Figueroa, S.; Desimoni, J.; Rivas, P. C.; Cervera, M. M.; Caracoche, M. C.; de Sanctis, O. Hyperfine Study on Sol-Gel Derived-Hematite Doped Zirconia. *Chem. Mater.* 2005, 17 (13), 3486–3491.
- [41] Xing, L.; ten Brink, G. H.; Chen, B.; Schmidt, F. P.; Haberknecht, G.; Hofer, F.; Kooi, B. J.; Palasantzas, G. Synthesis and Morphology of Iron–Iron Oxide Core–Shell Nanoparticles Produced by High Pressure Gas Condensation. *Nanotechnology* 2016, 27 (21), 215703.
- [42] Faraji, M., Yamini, Y., Rezaee, M. (2010). "Magnetic nanoparticles: synthesis, stabilization, functionalization, characterization, and applications." *Journal of the Iranian Chemical Society*, Vol. 7, pp. 1-37.
- [43] Laurent, S., Forge, D., Port, M., Roch, A., Robic, C., Vander Elst, L., Muller, R. N. (2008). "Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications." *Chemical reviews*, Vol. 108, pp. 2064-2110.
- [44] Nosrati, H., Sefidi, N., Sharafi, A., Danafar, H., & Manjili, H. K. (2018). Bovine Serum Albumin (BSA) coated iron oxide magnetic nanoparticles as biocompatible carriers for curcumin-anticancer drug. *Bioorganic chemistry*, 76, 501-509.
- [45] Vinothini, K., Rajendran, N. K., Rajan, M., Ramu, A., Marraiki, N., & Elgorban, A. M. (2020). A magnetic nanoparticle functionalized reduced graphene oxide-based drug carrier system for a chemophotodynamic cancer therapy. *New Journal of Chemistry*, 44(14), 5265-5277.
- [46] Saikia, C., Das, M. K., Ramteke, A., & Maji, T. K. (2016). Effect of crosslinker on drug delivery properties of curcumin loaded starch coated iron oxide nanoparticles. *International journal of biological macromolecules*, 93, 1121-1132.

- [47] Nosrati, H., Salehiabar, M., Davaran, S., Danafar, H., & Manjili, H. K. (2018). Methotrexate-conjugated L-lysine coated iron oxide magnetic nanoparticles for inhibition of MCF-7 breast cancer cells. *Drug development and industrial pharmacy*, 44(6), 886-894.
- [48] Arastehnazar, F., Rafiee, M. H., Deyhim, M. R., Ghasemi, F., & Teimourpour, A. (2025). Evaluation of Function and Biochemical Parameters of Platelet Concentrates (PCs) Prepared From Blood Donors With a History of COVID-19 During the Platelet Storage. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, e70062.