

سنتر و مشخصه‌یابی نانوحامل  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  در دارورسانی

## کور کومین

نوع مقاله: علمی پژوهشی

نوشین سلیمی<sup>۱</sup>، ابراهیم محمدی‌منش<sup>۱\*</sup>، حسین دانافر<sup>۲</sup><sup>۱</sup> گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ملایر، ملایر<sup>۲</sup> گروه شیمی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

\* e. manesh@malayeru.ac.ir

## چکیده:

در این مطالعه، نانوکامپوزیت‌های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  به عنوان نانوحامل پاسخگو به pH جهت بارگیری و آزادسازی داروی ضدسرطان کورکومین مورد بررسی قرار گرفت. این نانوذرات به روش عملیات گرمایی سنتز و با استفاده از تکنیک‌های VSM، FTIR، SEM، UV-visible، EDX و TEM مشخصه‌یابی و خواص دارورسانی آن بررسی شد. اندازه نانوکامپوزیت‌های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  برابر ۵۶ نانومتر به دست آمد. نتایج XRD برای این ساختار، وجود فازهای بلوری، مکعبی و تتراگونال با اندازه بلورک های ۱۴/۷۹ نانومتر و نتایج VSM رفتار فرومغناطیس در دمای اتاق را نشان داد. نتایج آنالیز FTIR و تصاویر SEM قبل و بعد از بارگذاری دارو، عامل‌دار شدن نانوکامپوزیت‌ها با کورکومین را تایید کرد. ظرفیت بارگذاری کورکومین بر سطح نانوکامپوزیت ۱۹/۲۱ درصد به دست آمد. رهايش کورکومین از نانوحامل‌ها با تغییر pH از ۷/۴ به ۴/۸ به ترتیب از ۲۸ درصد به ۶۸ درصد افزایش یافت. نتایج MTT نشان داد نانوحامل‌ها به طور قابل توجهی بر روی سلول‌های سرطانی U87 به صورت وابسته به دوز سمی هستند، درحالی که برای سلول‌های انسانی فیبروبلاست نسبتاً ایمن هستند.

## اطلاعات مقاله:

دریافت: ۱۰ مرداد ۱۴۰۲

پذیرش: ۲۳ مهر ۱۴۰۲

صفحه ۹۲ تا صفحه ۱۰۹

در دسترس در نشانی:

[www.ijcse.ir](http://www.ijcse.ir)

زبان نشریه: فارسی

شاپا چاپی: ۲۳۵۲-۲۳۲۲

شاپا الکترونیکی:

۳۰۰۳-۲۷۸۳

## کلیدواژه:

روش عملیات گرمایی،

نانوحامل، مگنتیت، اکسید

گرافن، کورکومین، دارورسانی.

20.1001.1.23222352.1401.12.0.7.0

:DOR

## ۱- مقدمه

برای بارگذاری و تحویل هدفمند دارو استفاده کرد. دو خاصیت ویژه برای نانوذرات در این کاربرد مورد بررسی قرار می‌گیرد. ظرفیت نانوذرات برای جذب میزان بیش‌تر دارو و انتقال هدفمند آن برای قرارگیری در محل تومور این دو خواص

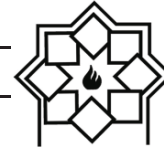
امروزه استفاده از نانوذرات به عنوان حامل‌های دارورسان یکی از روش‌های موثر برای درمان سرطان یا کنترل بیماری به شمار می‌رود. نانوذرات موادی هستند که می‌توان از آن‌ها



درمان بیماری، کلوخه شدن، تجمع و تداخل با پروتئین‌های پلاسمای خون پس از تزریق وریدی است [۹]. یکی از روش‌های رایج اصلاح سطح و ایجاد پوششی از مواد آلی یا معدنی بر این نانوذرات است [۱۰]. در سال‌های گذشته مطالعات مختلفی به منظور پوشش‌دهی انجام شده است و تاکنون از موادی همچون سلولز [۹]، کیتوزان [۱۱]، گرافن [۱۲]، سیلیس [۱۳]، دی‌اکسید تیتانیوم [۱۴] و اکسید گرافن [۱۵-۱۶] استفاده شده است. ترکیب اکسید آهن و اکسید گرافن به دلیل وجود گروه‌های اپوکسی واقع در سطح اکسید گرافن، واکنش‌پذیری خوبی دارد که از آن می‌توان برای بارگذاری داروهای مختلف استفاده کرد [۱۷-۱۸]. البته جداسازی سریع و راحت مگنتیت از اکسید گرافن به دلیل برهمکنش ضعیف الکترواستاتیکی و واکنش اکسایش و کاهش راحت آن در محلول‌های اسیدی از جمله خواصی است که در دارورسانی اختلال ایجاد می‌کند. محققان برای رفع این مشکل استفاده از پوسته سیلیس را پیشنهاد کرده‌اند [۱۳]. سیلیس یک عنصر غیرسمی و زیست‌سازگار با بدن انسان است که در شرایط اسیدی پایدار است [۱۹]. نانوذرات سیلیکا به دلیل اندازه‌های منافذ قابل تنظیم و حجم منافذ بزرگ، حامل‌های رقابتی برای بارگذاری داروها در منافذ هستند، به همین دلیل و در دارورسانی نیز مورد استفاده قرار گرفته است [۲۰]. بر این اساس در این پژوهش نانوذرات مغناطیسی مگنتیت به صورت کامپوزیت با  $\text{SiO}_2/\text{GO}$  برای کاربردهای بیولوژیکی مورد مطالعه قرار گرفته است. کورکومین نیز که یک دارو با خواص آنتی‌اکسیدانی، باکتریایی، قارچی، التهابی است [۲۱] و مانع تکثیر از انواع مختلف سلول‌های سرطانی می‌شود [۲۲]. بنابراین در این مطالعه کورکومین به عنوان

می‌باشد. انتقال دارو به محل تومور با بیشترین غلظت و عدم حضور دارو در بافت‌های سالم و طبیعی دو هدف اساسی برای کاهش عوارض و جلوگیری از هدر رفت دارو به شمار می‌رود. [۱-۳]. با توجه به اینکه می‌توان با استفاده از مواد مغناطیسی کنترل فرآیند انتقال دارو را مدیریت کرد؛ بر این اساس تحقیقات بر حامل‌های دارورسان در دهه اخیر افزایش یافته است. نانومواد مغناطیسی علاوه بر امکان انتقال هدفمند، سمیت کم و پایداری خوبی دارند و حتی می‌توانند سمیت غیراختصاصی داروهای ضدسرطان را نیز کاهش دهند [۴]. ثبات یکی از جنبه‌های حیاتی در تضمین ایمنی و اثربخشی محصولات دارویی است. تشکیل ذرات بیش از ۵ میکرون در نانو‌سوسپانسیون‌های وریدی، می‌تواند منجر به انسداد مویرگی شود و به طور کلی توزیع یکنواخت اندازه نانوحامل‌ها می‌تواند پایداری سیستم نانوحامل را تسهیل کند. از بین انواع نانوحامل‌ها، کامپوزیت‌های مغناطیسی از نظر زیست‌سازگاری برتری دارند، زیرا از مولکول‌های دارو در برابر فعل و انفعالات غیراختصاصی و حذف زود هنگام از بدن تا حد زیادی محافظت می‌کنند. از طرفی می‌توان از میدان مغناطیسی برای پاک‌سازی و هدایت نانوحامل‌ها بعد از رهایش دارو از بدن استفاده کرد. همچنین به دلیل تأثیرات فیزیولوژیک مطلوبشان، کارایی ضدسرطانی را افزایش می‌دهند [۵-۶].

اکسید آهن (مگنتیت  $(\text{Fe}_3\text{O}_4)$  یا ماگمیت  $(\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3)$ )، از جمله نانوذراتی است که امروزه در دارورسانی مورد استفاده قرار گرفته است. این ذرات علاوه بر زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری؛ می‌توانند پس از تجزیه در چرخه آهن بدن گنجانده شوند [۷-۸]. از جمله مشکلات این ذرات در



داروی مدل مورد استفاده قرار گرفته است.

در این مطالعه نانوذرات اکسید آهن با روش عملیات گرمایی تهیه شدند [۲۳]، سپس نانوذرات سیلیس به آن اضافه شد. در ادامه نانوذرات مغناطیسی  $Fe_3O_4/SiO_2$  به روش هم‌رسوبی بر لایه‌های اکسید گرافن قرار گرفتند. در ادامه داروی کورکومین بر ترکیب حاصل ( $Fe_3O_4/SiO_2/GO$ ) بارگذاری و ظرفیت بارگذاری، میزان رهاسازی و زیست‌سازگاری آن مورد مطالعه قرار گرفت.

## ۲- مواد و دستگاه‌های مورد استفاده

برای تهیه نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  از استون، پلی‌وینیل پیرولیدون ( $M_w=29000$ ، PVP)، هیدروژن پراکسید (۳۰٪  $H_2O_2$ )، گرافیت، اتانول، اسید کلرید (۳۷٪  $HCl$ )، اسید سولفوریک (۹۸٪  $H_2SO_4$ )، پتاسیم پرمنگنات (۹۹/۵٪  $KMnO_4$ )، نیترات آهن (۹۹/۹۹٪  $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ )، نیترات آهن (۹۹/۹٪  $Fe(NO_3)_2 \cdot 9H_2O$ )، و تترااتیل ارتوسیلیکات (TEOS، ۹۹/۹٪) استفاده شده است. در این پژوهش مواد اولیه مصرفی از شرکت مرک خریداری و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفتند. معرف MTT و کیسه دیالیز (MW cutoff= 12-kDa) از شرکت سیگما/آلد ریچ (آمریکا) تهیه شد. داروی CUR از شرکت مرک و رده سلولی U87 از پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری (ایران) تهیه گردید. همچنین برای هم‌محل‌سازی‌ها از آب دیونیزه استفاده شد. ساختار و فازهای کریستالی موجود در نانوکامپوزیت‌های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  با استفاده از دستگاه اشعه ایکس (Philips PW1730) با تابش

Cu-Ka ( $\lambda=1/54.056$ ) بررسی شد و داده‌های XRD در محدوده 2 $\theta$  بین ۸۰-۱۰ درجه ثبت گردید. دستگاه FTIR (مدل AVATAR) جهت تعیین گروه‌های عاملی سطح نانوذرات (قبل و بعد از بارگذاری دارو)، مورد استفاده قرار گرفت. برای بررسی شکل و اندازه ذرات از FESEM (مدل Nederland CM120) و TEM (مدل MIRA3 TESCAN) استفاده شد. عناصر تشکیل‌دهنده و خواص مغناطیسی نمونه‌ها به ترتیب با EDX و VSM (تولید شده توسط شرکت مگنت کویر) بررسی شد. از دستگاه اسپکتروفتومتر (Shimadzu, UV2550) به منظور تعیین مقدار گاف انرژی و بررسی میزان بارگذاری و رهایش دارو از سطح نانوذرات استفاده گردید. از مهم‌ترین نوآوری این پژوهش استفاده از روش سنتر عملیات گرمایی در ساخت نانوکامپوزیت‌های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  است.

## ۳- روش تجربی

### ۳-۱- سنتر نانوذرات $Fe_3O_4/SiO_2/GO$ و بارگذاری کورکومین

برای تهیه نانوذرات مگنتیت به روش عملیات حرارتی [۲۴]، ۰/۲ میلی مول نیترات آهن (III) و ۰/۱ میلی مول نیترات آهن (II) در محلول تشکیل شده از ۱۰۰ میلی‌لیتر آب دیونیزه و ۳/۵ گرم پلی‌وینیل پیرولیدون با استفاده از همزن مغناطیسی مخلوط شدند. دمای واکنش ۸۰ درجه سانتی‌گراد و مدت زمان واکنش یک ساعت در نظر گرفته شد. ترکیب تولید شده در آون با دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت خشک و پودر حاصل از این فرآیند در دمای ۵۵۰ درجه سانتی‌گراد به منظور تشکیل فاز نانو در داخل کوره کلسینه شد. در این روش



خاتمه یافت. محلول اکسید گرافن جمع‌آوری شد و با اسید هیدروکلریک رقیق و آب شسته شد تا محلول خنثی شود. رسوب زرد قهوه‌ای اکسید گرافن در دمای ۶۰ درجه سلسیوس خشک شد.

در مرحله آخر برای سنتز نانوکامپوزیت‌های  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2/\text{GO}$ ، ۰/۲ گرم اکسیدگرافن به ۱۰۰ میلی‌لیتر آب اضافه شد و به مدت ۳۰ دقیقه تحت فراصوت قرار گرفت، سپس ۰/۸ گرم از نانوذرات  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$  به محلول اضافه شد. محلول  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$  و GO با هم ترکیب شدند و به مدت ۲۴ ساعت تحت فراصوت قرار گرفتند. نانوکامپوزیت  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2/\text{GO}$  توسط میدان مغناطیسی خارجی از محلول جدا شد و در نهایت چندین بار با آب دیونیزه شسته و در آن در دمای ۶۰ درجه سلسیوس به مدت حدود ۲۴ ساعت قرار گرفت تا محصول نهایی به دست آید.

در مرحله آخر برای تست دارورسانی؛ کورکومین بر ترکیب حاصل بارگذاری شد. برای این کار، ۱۰ میلی‌گرم از نانوذرات در ۲۵ میلی‌لیتر آب دیونیزه مخلوط شد. سپس ۳ میلی‌گرم کورکومین حل شده در ۲ میلی‌لیتر استون (به عنوان حلال داروی کورکومین) به صورت قطره‌ای تحت هم‌زدن شدید در دمای اتاق به آن اضافه شد. با گذشت زمان استون کامل تبخیر شده و کورکومین بارگذاری شده بر نانوحامل‌ها به دست آمد. محصول نهایی با آهنربا جدا و در دمای اتاق خشک شد [۲۷].

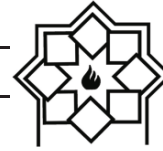
### ۳-۲- محاسبه بازده بارگذاری و رهایش دارو

مقدار بارگذاری دارو روی نانوحامل‌ها با استفاده از رابطه زیر قابل محاسبه است [۲۸]:

$$DL\% = \frac{W_{\text{Drug}}}{W_{\text{Carrier}}} \times 100 \quad (1)$$

سنتز، پلی‌ونیل پیرولیدون به عنوان یک عامل پوششی از تجمع نانوذرات جلوگیری می‌کند [۲۵]. تعیین این مقدار پلی‌ونیل پیرولیدون در این حجم از آب شرایط بهینه سیستم می‌باشد. نتایج مطالعات نشان داد در صورتی که مقدار پلی‌ونیل پیرولیدون کم‌تر از ۳/۵ گرم باشد، ذرات پس از قرارگیری در کوره بهم می‌چسبند و اندازه ذرات بسیار بزرگ می‌شود و اگر مقدار پلی‌ونیل پیرولیدون بیش‌تر از این مقدار باشد بعد از آن که نمونه در کوره قرار داده می‌شود، مقداری از پلی‌ونیل پیرولیدون در نمونه باقی خواهد ماند [۲۵]. پس از سنتز نانوذرات مگنتیت، در ادامه ۰/۱ گرم از این نانوذرات ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) در مخلوط اتانول (۱۰ میلی‌لیتر) و آب (۲ میلی‌لیتر) توسط حمام اولتراسونیک پراکنده شد و ۱ میلی‌لیتر محلول آمونیاک به آرامی اضافه شد. در نهایت، ۴ میلی‌لیتر تترااتیل ارتوسیلیکات (TEOS) در حالی که به مدت دو ساعت در دمای اتاق روی همزن قرار داشت، به آرامی به صورت قطره‌ای به محلول اضافه شد. محلول به دست آمده توسط اتانول و آب دیونیزه چندین بار شسته و در دمای ۸۰ درجه سلسیوس به مدت ۷ ساعت در آن خشک شد تا نانوکامپوزیت  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$  تهیه شود.

همچنین اکسید گرافن از طریق روش اصلاح شده هامرز [۲۶] تهیه شد که مراحل تهیهی آن به شرح زیر است: ۱ گرم پودر گرافیت در مخلوطی از ۲۵ میلی‌لیتر اسید سولفوریک غلیظ در یک حمام یخ پراکنده شد. سپس در حین هم‌زدن، ۳ گرم پتاسیم پرمنگنات به تدریج به مخلوط حاصل اضافه شد. در ادامه مخلوط جهت انجام واکنش به مدت ۳ ساعت در دمای ۲۰ درجه سلسیوس هم‌زده شد. در نهایت پس از ۳ ساعت، واکنش با افزودن آب مقطر و ۵ میلی‌لیتر هیدروژن پراکسید،



سرطانی و سلول‌های سالم با غلظت‌های مختلف (۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۸۰) از نانوذرات بارگذاری شده با کورکومین، تیمار و ۷۲ ساعت داخل انکوباتور، گرم خانه‌گذاری شد. پس از گذشت زمان مشخص به هر چاهک ۲۰ میکرولیتر از محلول MTT (۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) اضافه شد و ۴ ساعت انکوباسیون ادامه یافت. در مرحله بعد محتوی چاهک‌ها با دقت تخلیه شد و با حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر دی‌متیل سولفوکسید جایگزین گردید و در نهایت مقدار جذب هر چاهک در طول موج ۴۹۰ نانومتر اندازه‌گیری و در چاهک کنترل، آب مقطر اضافه گردید.

### ۳-۴- روش همولیز

برای برآورد سمیت نانوحامل‌ها، میزان تخریب غشاء گلبول قرمز (RBC)<sup>۲</sup> با اندازه‌گیری غلظت هموگلوبین در نمونه‌ها محاسبه شده است. همچنین نمونه‌های خون در لوله‌های حاوی هیپارین جمع‌آوری و ۵ دقیقه با سرعت ۴۰۰۰ rpm سانتریفیوژ شدند. پس از حذف پلاسما، خون، میزان گلبول قرمز باقی مانده توسط محلول فسفات بافر و محلول گلبول قرمز که با نسبت ۱:۲۰ (RBC: PBS) تهیه شده بود، شسته شدند. سپس ۰/۵ میلی‌لیتر از گلبول قرمز و ۲ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر از ترکیب نانوحامل‌ها با هم مخلوط شده‌اند. برای تعیین درصد همولیز، آب دیونیزه به عنوان کنترل مثبت (۱۰۰٪ همولیز) و نمک فسفات بافر به عنوان کنترل منفی (۰٪ همولیز) انتخاب شد. پس از سانتریفیوژ کردن لوله‌ها با سرعت ۱۲۰۰ rpm، درصد همولیز با استفاده از طیف‌سنج UV-Vis در ۵۴۰ نانومتر از طریق رابطه (۲) محاسبه شده است.

درصد DL نشان‌دهنده مقدار دارو بارگذاری شده،  $W_{Carrier}$  و  $W_{Drug}$  به ترتیب نشان‌دهنده وزن کورکومین بارگذاری شده روی نانوحامل‌ها و وزن کل نانوحامل‌های بارگذاری شده با کورکومین است. برای اندازه‌گیری درصد DL، ۱ میلی‌گرم از کورکومین بارگذاری شده با نانوحامل‌های خشک شده را در استون حل کرده و مقدار کورکومین با استفاده از اسپکتروفتومتر مرئی-فرابنفش در محدوده طول موج ۴۲۰ نانومتر اندازه‌گیری شد.

برای به دست آوردن مشخصات آزادسازی CUR، ۵ میلی‌گرم از نانوحامل‌های بارگذاری شده با CUR در ۲ میلی‌لیتر از نمک فسفات بافری (PBS) حاوی TWEEN 80 (v/v) ۱٪ با مقادیر pH= ۷/۴ (بافت سالم) و pH= ۴/۸ (بافت تومور) با هم آمیخته و به کیسه دیالیز منتقل شد. کیسه‌های دیالیز در محلول ۲۵ میلی‌لیتر محلول فسفات بافری با pH یکسان و غلظت TWEEN 80 قرار داده شده و در فواصل زمانی مشخص، ۱ میلی‌لیتر از محیط رهاسازی برداشته و ۱ میلی‌لیتر محلول فسفات بافری تازه اضافه می‌شود. سپس مقدار CUR رهاش یافته از نانوحامل‌ها با استفاده از طیف‌سنجی UV-Visible در طول موج ۴۲۰ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود.

### ۳-۳- سمیت سلولی

سمیت سلولی نانوحامل‌های بارگذاری شده با آزمون سمیت‌شناسی (MTT)<sup>۱</sup> بررسی شد. در این روش سلول‌های سرطانی U87 و سلول سالم در پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای (با تراکم ۱۰ هزار به ازای هر چاهک)، در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد کشت داده شدند. پس از ۲۴ ساعت، سلول‌های

<sup>۲</sup>Red Blood Cell Count

<sup>۱</sup> Methyl thiazolyl tetrazolium



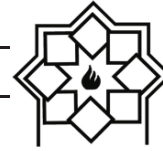
آزمایش سه بار انجام شد.  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  پیک‌های مربوط به فاز مگمیت در حدود زوایای ۲۷/۵۵، ۳۲/۸۰، ۳۶/۵۲، ۴۹/۴۵ و ۵۲/۷۰ نیز دیده می‌شود که نشان‌دهنده اکسیداسیون  $Fe_3O_4$  در دمای بالا است. این می‌تواند به دلیل روش عملیات گرمایی باشد که به دلیل تماس سطح ذرات مگنتیت با اکسیژن و عدم اکسیژن‌زدایی از محیط واکنش اتفاق افتاده است. در روش عملیات گرمایی برای کلسینه شدن و تشکیل فاز نانو، طی مدت ۳ ساعت ماده از دمای محیط به دمای ۵۵۰ درجه سلسیوس می‌رسد و سپس در دمای ۵۵۰ درجه نیز سه ساعت قرار می‌گیرد و در ادامه با شیب ملایم در مدت ۳ ساعت به دمای محیط بر می‌گردد. با این روش عملیات گرمایی، ساختار مگنتیت شکل می‌گیرد. قله‌های زوایای یاد شده در طیف پراش اشعه X به ترتیب مربوط به صفحات بلوری (۲۲۰)، (۳۱۱)، (۲۲۲)، (۴۲۲)، (۵۳۱) و (۵۳۱) بیانگر حضور فاز  $Fe_3O_4$  می‌باشند که این فاز در طی کلسینه شدن روش عملیات گرمایی به طور طبیعی ایجاد می‌شود. از طرفی مگنتیت و ماگمیت هر دو ساختار مکعبی و پارامترهای شبکه بسیار نزدیک به هم دارند و تمایز بین دو ساختار با استفاده از طیف اشعه ایکس دشوار است حتی اگر دو فاز، بلورینگی بالایی از خود نشان دهند. مطالعات نشان می‌دهد [۲۹-۳۱] با استفاده از الگوی پراش اشعه ایکس مرتبط با فاز ماگمیت دو قله شاخص در زاویه ۲۳/۷۷ درجه مربوط به صفحه بلوری (۲۱۰) و در زاویه ۲۶/۱۰ درجه مربوط به صفحه (۲۱۱) ملاک تشخیص است و از شدت های این دو قله برای تمایز فازها استفاده شده است. با توجه به اینکه این دو قله در الگوی پراش اشعه ایکس نمونه‌های سنتز شده مشاهده نشد، فاز غالب در نمونه‌ها مگنتیت می‌باشد. همچنین با استفاده از

$$\text{Hemolysis (\%)} = \frac{A_{\text{sample}} - A_{\text{negative}}}{A_{\text{positive}} - A_{\text{negative}}} \times 100 \quad (2)$$

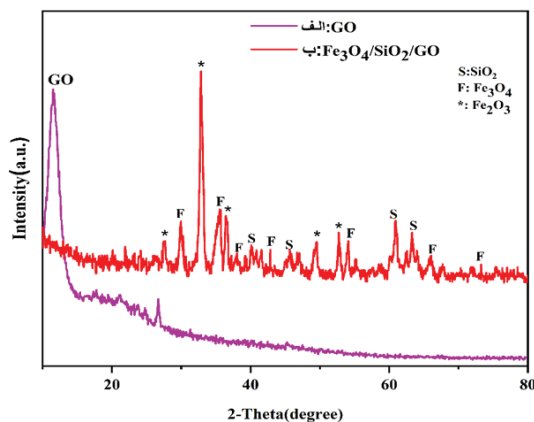
## ۴- نتایج و بحث

### ۴-۱- بررسی خواص ساختاری و مغناطیسی

از الگوی پراش اشعه ایکس اطلاعات مربوط به فاز کریستالی و ساختاری نانوذرات را می‌توان به دست آورد. الگوی پراش نانوصفات اکسید گرافن و ترکیب  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  در شکل ۱ ارائه شده است. الگوی اشعه ایکس نانوصفات (شکل ۱-الف) قله پراش گسترده ای را در ۲۵ برابر با ۱۱/۵ درجه نشان می‌دهد که با بازتاب صفحه (۰۰۱) مطابقت دارد. این بازتاب نشان‌دهنده اکسیداسیون موفق گرافیت و تبدیل آن به اکسید گرافن است. در شکل ۱-ب، قله‌های پراش در زوایای ۲۵ برابر با ۳۰/۰۹، ۳۵/۶۴، ۳۷/۹۰، ۵۳/۹۰، ۶۵/۹۰ و ۷۳/۲۵ به ترتیب مربوط به صفحات بلوری (۲۲۰)، (۳۱۱)، (۲۲۲)، (۴۲۲)، (۵۳۱) و (۵۳۱) است که منطبق بر ساختار مکعبی  $Fe_3O_4$  است (۰۰-۰۱۹-۰۶۲۹) قله‌های پراش در زوایای (۲۵)، (۲۰/۰۸)، (۴۵/۵۳)، (۶۰/۸۷) و (۶۳/۰۶) متناظر با صفحات (۱۰۱)، (۱۱۱)، (۲۱۱) و (۲۲۰) از نانوذرات  $SiO_2$  است (۲۳۲۶-۰۸۶-۰۱). نتایج الگوی XRD نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  عدم وجود پیک مشخصه برای فاز اکسید گرافن (در حدود ۲۵ برابر با ۱۱/۵ درجه) را نشان داد که می‌تواند به دلیل محتوای بالای نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2$  بر روی لایه‌های اکسید گرافن، وزن کم ماده اکسید گرافن در مقایسه با نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2$  و همچنین به دلیل شدت کم پیک مربوط به اکسید گرافن در مقایسه با پیک‌های  $Fe_3O_4/SiO_2$  باشد. در نمودار XRD نانوذرات



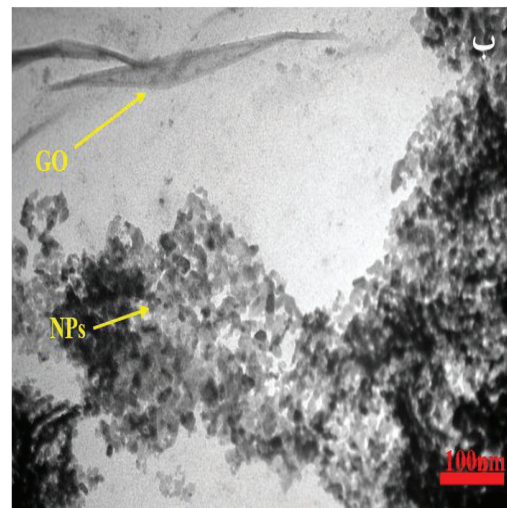
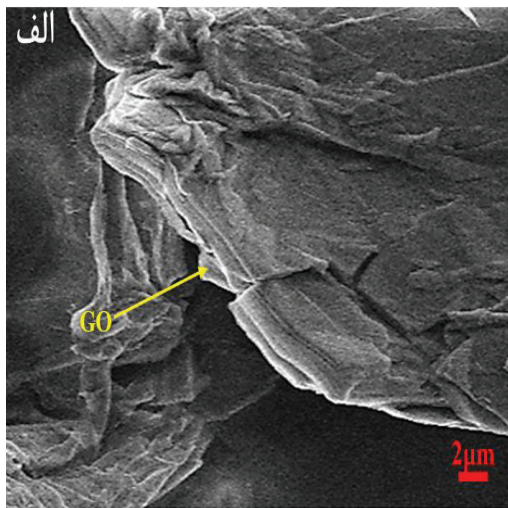
نامتقارن Si-O-Si می‌تواند به علت هم‌پوشانی این پیک با پیک مربوط به ارتعاش کششی گروه‌های اپوکسی (C-O-C) باشد. پیوند C=C حلقه آروماتیک در  $1629/51\text{ cm}^{-1}$  مربوط به بخشی از اسکلت گرافن است که اکسید نشده است. پیک مربوط به پیوند C=O برای  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  در  $1729/02\text{ cm}^{-1}$  مشاهده می‌شود و ارتعاشات خمشی C-OH گروه کربوکسیلی در  $1386/20\text{ cm}^{-1}$  مشاهده شد.



شکل ۱- پراش پرتو ایکس برای الف) نانوصفحات GO، ب) نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$

رابطه شرر [۳۲] متوسط اندازه کریستال‌های موجود در  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  برابر  $14/72$  نانومتر به دست آمد (جدول ۱). شکل ۲ تصویر SEM و TEM ساختار را نشان می‌دهد. در شکل ۲-الف تصویر SEM نشان می‌دهد که لایه‌های اکسید گرافن با برآمدگی و تورفتگی مشخص بر روی یکدیگر قرار گرفته‌اند و تصاویر TEM (شکل ۲-ب) توزیع یکنواخت نانوذرات کروی  $Fe_3O_4/SiO_2$  را بر روی اکسید گرافن تایید می‌کند.

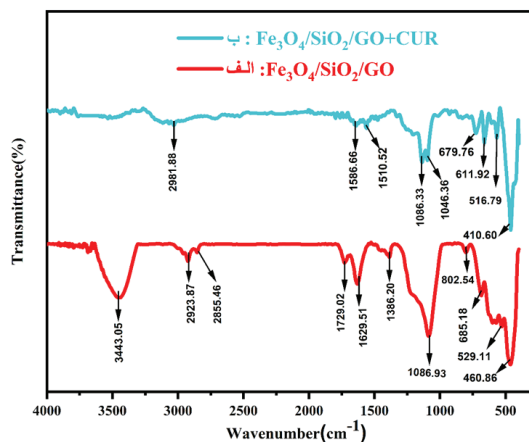
برای بررسی پیوندها و حضور گروه‌های عاملی از آزمون FTIR استفاده می‌شود. طیف FTIR ترکیبات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  و  $Fe_3O_4/SiO_2/GO+CUR$  در شکل ۳ نشان داده شده است. طیف مربوط به نانوکامپوزیت  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$ ، قله‌هایی را در ناحیه  $400-700\text{ cm}^{-1}$  (Fe-O-Si)،  $802/54\text{ cm}^{-1}$  (ارتعاشات کششی نامتقارن Si-O-Si)،  $1086/193\text{ cm}^{-1}$  (ارتعاشات کششی نامتقارن Si-O-Si) و  $3443/05\text{ cm}^{-1}$  (ارتعاشات کششی O-H) نشان می‌دهد (شکل ۳-الف) [۲۹]. لازم به ذکر است شدت جذب قوی در عدد موج حدود  $1086/93\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاش کششی



شکل ۲- الف) تصویر SEM از نانوصفحات GO، ب) تصویر TEM از نانوکامپوزیت  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$



صفحات GO به طور تصادفی قرار گرفته‌اند. در تصاویر FESEM مقدراری تجمع نانوذرات که ناشی از خواص مغناطیسی ذاتی آن‌هاست مشاهده می‌شود. در تصاویر SEM (۴-ب) مشاهده می‌گردد که با افزودن CUR به نانوکامپوزیت  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  فاز جدیدی با مورفولوژی میله‌ای در ساختار به وجود آمده است که مربوط به ذرات CUR می‌باشد. بنابراین ذرات کورکومین با یک پراکنندگی مناسب با موفقیت در لایه میزبان تثبیت شده‌اند.



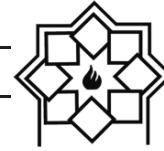
شکل ۳- طیف FTIR مربوط به نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  قبل و بعد از بارگذاری دارو

نمودار هیستوگرام FESEM شکل ۴-ج میانگین قطر نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  را برابر  $56/76$  نانومتر نشان می‌دهد (جدول ۱). با توجه به نتایج به دست آمده از رابطه شرر و اندازه بلورک‌ها می‌توان استنباط کرد که نانوذرات ما از کنار هم قرار گرفتن چند بلورک تشکیل شده است. در ادامه با استفاده از آنالیز EDX خلوص نانوذرات مغناطیسی در دمای اتاق مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از طیف EDX نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  در شکل ۴-د آورده شده است.

طبق نمودار ۳-ب با بارگذاری CUR بر روی نانوذرات مقدراری جابجایی در پیک‌های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  اتفاق می‌افتد و همچنین پیک‌های CUR مربوط به پیوند  $C=C$  و  $C=O$  از حلقه بنزن و پیوند  $C-O-C$  به ترتیب در حدود  $1586/66$   $cm^{-1}$  و  $1510/52$   $cm^{-1}$  و  $1086/33$   $cm^{-1}$  و  $1046/36$   $cm^{-1}$  قابل مشاهده است. در نانوکامپوزیت  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  دو پیک در حدود اعداد موج  $2923$   $cm^{-1}$  و  $2855$   $cm^{-1}$  مشاهده می‌شوند که به ترتیب مربوط به کشش متقارن و نامتقارن گروه‌های  $C-H$  است. این گروه در اکسید گرافن بیش‌تر در نواحی عیوب ساختاری گرافن و یا لبه‌های صفحات به وجود می‌آید. حذف پیک‌های  $1629$   $cm^{-1}$ ،  $1386$   $cm^{-1}$ ،  $1086$   $cm^{-1}$  و  $1046$   $cm^{-1}$  می‌تواند بیانگر تعامل گروه‌های عاملی  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  و کورکومین از طریق درگیر شدن گروه  $C=O$  و گروه فنلی  $-OH$  در اثر قرار گرفتن کورکومین در سطح نانوذرات باشد. حضور پیک  $1046$   $cm^{-1}$  در نمودار FTIR نانوذرات بارگذاری شده با کورکومین نیز می‌تواند به عنوان ارتعاش گروه کربوکسی ( $C-OCH_3$ ) باشد. با توجه به گزارشات منتشر شده [۲۹، ۳۳] در این مطالعه پیک‌های واقع شده در محدوده  $400$  تا  $700$  یک بر سانتی‌متر مربوط به ارتعاش کششی  $Si-O-Fe$  است. هم‌نشینی دو فاز محلول ( $SiO_2$  و  $Fe_3O_4$ ) احتمال واکنش شیمیایی بین سیلیس و اکسید آهن را بسیار بالا خواهد برد. حضور  $Fe-O-Si$  می‌تواند نشان‌دهنده برهم‌کنش یون‌های  $Fe^{3+}$  و سیلیس باشد که حاکی از احتمال پوشش نانوذرات  $SiO_2$  با  $Fe_3O_4$  است [۳۴].

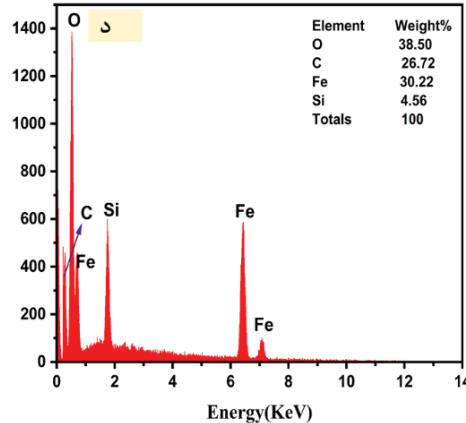
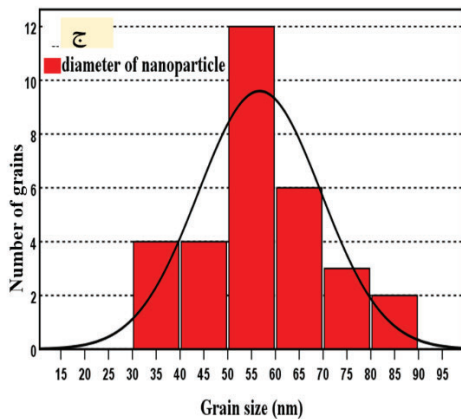
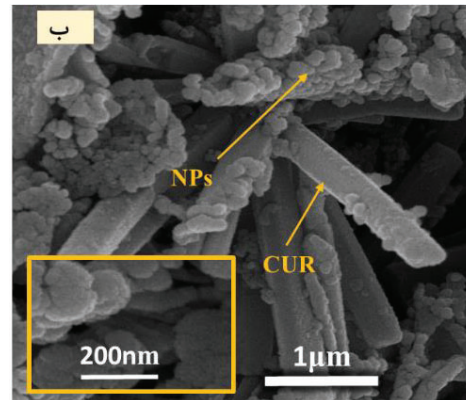
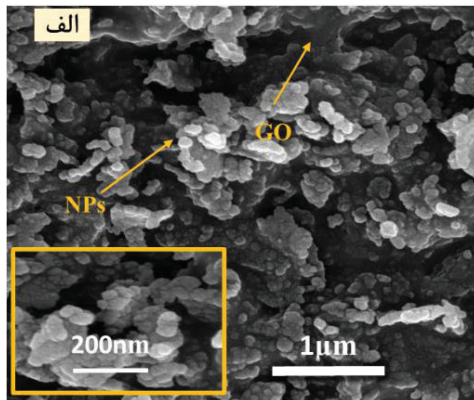
شکل ۴-الف تصاویر SEM مربوط به  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  را نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌گردد نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2$  دارای مورفولوژی کروی هستند که روی





جدول ۱- خلاصه‌ای از نتایج ساختاری، مغناطیسی، اپتیکی و دارورسانی نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$

نتایج ساختاری و مغناطیسی					
ترکیب	Average crystallite size XRD (nm)	Average grain size FESEM (nm)	Saturation Magnetization (Ms) (emu/g)	Remnant Magnetization (emu/g) (Mr)	Coercivity Field Hc (KQe)
$Fe_3O_4/SiO_2/GO$	۱۴/۷۲	۵۶/۷۶	۱/۷۰	۰/۱۴۸	۳۶۸/۳۳
نتایج نوری					
ترکیب	$E_g^{DASF}$ (eV)	m	n	$\epsilon$	
$Fe_3O_4/SiO_2/GO$	۱/۸۴	۱/۲۴۹۳	۵/۵۹	۳۱/۲۴	
نتایج بارگذاری دارو					
ترکیب	NCs weight(mg)	Drug weight(mg)	Loading (%)		
$Fe_3O_4/SiO_2/GO$	۱۰	۳	۱۹/۲۱		



شکل ۴- تصاویر SEM از: (الف) نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  و (ب) نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO+CUR$ ، (ج) نمودار هیستوگرام نانوذرات

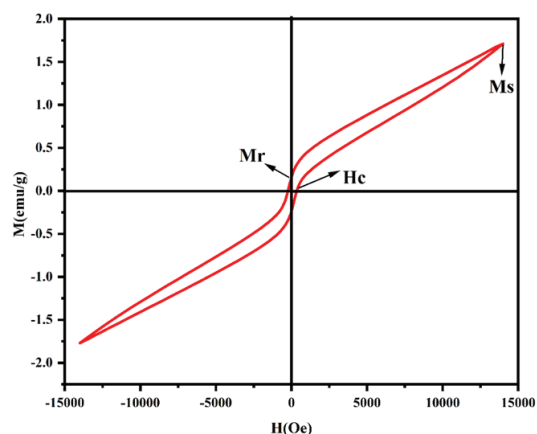
(د) نمودار توزیع عناصر EDX از نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$



نشان می‌دهد که سطح  $Fe_3O_4$  با مواد غیرمغناطیسی مانند  $SiO_2$  و  $GO$  پوشیده شده است. لایه پوشش غیر مغناطیسی را می‌توان به عنوان یک لایه مرده مغناطیسی در نظر گرفت که بر یکنواختی یا بزرگی مغناطش ماده بخاطر خاموش شدن گشتاورهای سطحی تأثیر می‌گذارد [۳۵]. وجود ناخالصی  $\alpha-Fe_2O_3$  نیز ممکن است مانعی بین برهمکنش گشتاورهای مغناطیسی شود و خواص مغناطیسی ساختار را کاهش دهد [۳۶]. مقادیر بازدارنده ( $H_c$ ) برای  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  به مقدار  $33/368$  اورستد به دست آمد (جدول ۱).

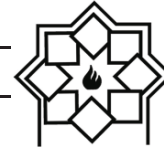
خواص نوری نانوکامپوزیت‌های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  با استفاده از طیف‌سنجی UV-Visible در طول موج ۲۰۰ تا ۸۰۰ نانومتر مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۶-الف). همان‌طور که از نمودار طیف جذب مشاهده می‌شود چند بخش خطی وجود دارد، که می‌تواند ناشی از حضور چند فاز مختلف در ترکیب و یا عدم توزیع اندازه باریک ذرات باشد. با این حال می‌توان به طور تقریبی شروع لبه جذب را در محدوده ۵۸۰ نانومتر معرفی کرد که شکاف باند نوری، از روش DASF [۳۷] به دست آمد. بدین ترتیب طبق نمودار طیف جذب (۶-الف)، با توجه به تعریف لبه جذب (محل تغییر ناگهانی میزان جذب‌شوندگی) ناپیوستگی واقع در  $\lambda_g^{-1} = 0.00149$  نانومتر (۵-ب) را می‌توان لبه جذب نوری دانست. بنابراین گاف انرژی برای ترکیب  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  حدود  $1/84$  الکترون‌ولت محاسبه شد. در ادامه برای شناسایی ماهیت دقیق شاخص گذار نوری، مقدار  $m$  را می‌توان از شیب منطقه خطی نمودار  $\ln\left[\frac{A(\lambda)}{\lambda}\right] - \ln\left(\frac{1}{\lambda} - \frac{1}{\lambda_g}\right)$  مشخص نمود. این نمودار در شکل ۶-ج مشخص شده است. با توجه به نمودار ۶-ج چند بخش خطی با شیب‌های نزدیک به هم وجود دارد که

همچنین مقادیر درصد وزنی بر روی نمودار نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که در  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  عناصر آهن، کربن و اکسیژن ثابت است که به ترتیب وجود ذرات مغناطیسی، زنجیره کربنی و گروه‌های اپوکسید را در ساختار نانو ذرات تایید می‌کند. مطابق شکل ۴-د سیلیس با درصد وزنی  $4/56$  در نانوکامپوزیت  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  قابل مشاهده است. به طور کلی در نتایج EDX نانوکامپوزیت سنتز شده هیچ قله ناخالصی وجود ندارد که تاییدی بر خلوص فاز می‌باشد. برای بررسی خواص مغناطیسی، منحنی پسماند نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  در میدان  $1500$  تا  $1500$  اورستد رسم شد که در شکل ۵ قابل مشاهده است. این منحنی یک حلقه پسماند را نشان می‌دهد که می‌توان نتیجه گرفت نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  رفتار فرومغناطیسی از خود نشان می‌دهند. جدول ۱ مقادیر مختلف مغناطیس اشباع ( $M_s$ )، مقدار بازدارنده ( $H_c$ ) و مغناطیس پسماند ( $M_r$ ) را برای نمونه‌ها ارائه می‌دهد.



شکل ۵- نمودار VSM نانوذرات مغناطیسی  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$

مطابق جدول ۱ مقادیر مغناطیس اشباع ( $M_s$ ) و مغناطش پسماند برای نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  به ترتیب  $1/70$  و  $0/148$  emu/g به دست آمد. پایین بودن مقدار مغناطش اشباع



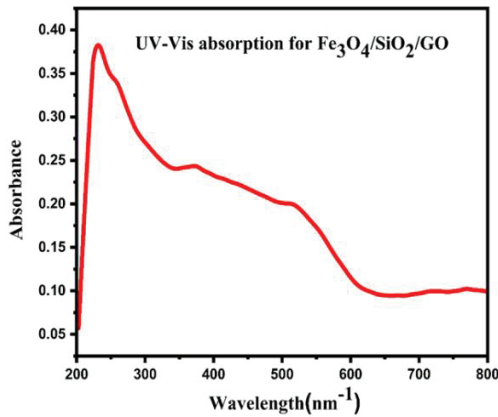
می تواند تاییدی بر چند فازی بودن نمونه باشد. طبق نمودار ۶-د با در نظر گرفتن خطی ترین بخش نمودار مقدار  $m$ ، حدود  $1/2$  می باشد (جدول ۱)، که می توان نتیجه گرفت گذار صورت گرفته متناظر با گذار مستقیم مجاز است. بنابراین نانوکامپوزیت  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  یک نیمه رسانا با گذار مستقیم مجاز است. شاخص دی الکتریک و شکاف انرژی نشان دهنده دو ویژگی فیزیکی اساسی در خواص اپتوالکترونیکی نیمه هادی های آمورف، کریستالی و نانوکریستالی است. بسیاری از خواص اپتیکی مواد به موادی با ضریب شکست بالاتر و گاف انرژی کم تر برای تضمین

سودمندی نیاز دارند [۳۲]. فرمول دیمیترو-ساکا می تواند راهی را برای تعیین ضریب شکست ( $n$ ) در لبه جذب به شرح معادله زیر ارائه دهد [۳۸].

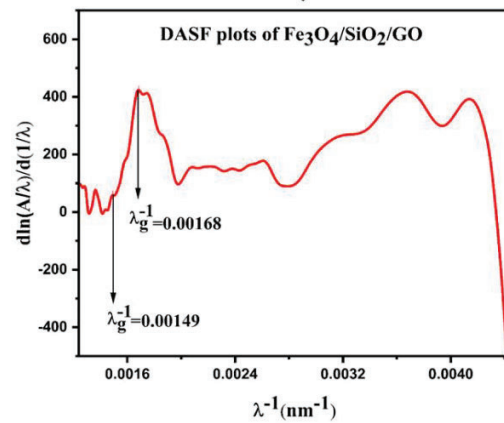
$$\frac{n^2-1}{n^2+1} = 1 - \left(\frac{E_g}{20}\right)^2 \quad (3)$$

همچنین ثابت دی الکتریک به عنوان نسبت گذردهی یک ماده به گذردهی فضای آزاد به صورت  $\epsilon = n^2$  داده می شود [۳۰]. نتایج  $n$  و  $\epsilon$  در جدول ۱ برای نمونه سنتز شده حاضر؛ آورده شده است. بالا بودن مقدار ضریب شکست و ثابت دی الکتریک می تواند به علت بزرگ بودن اندازه نانوذرات باشد.

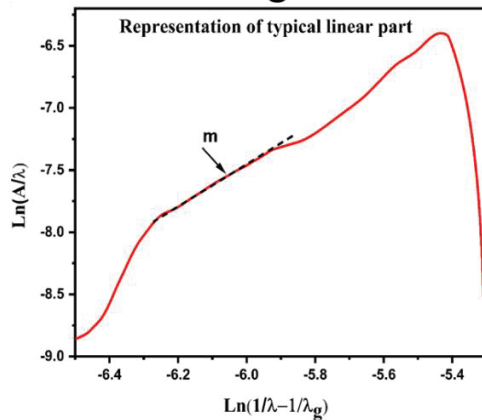
الف



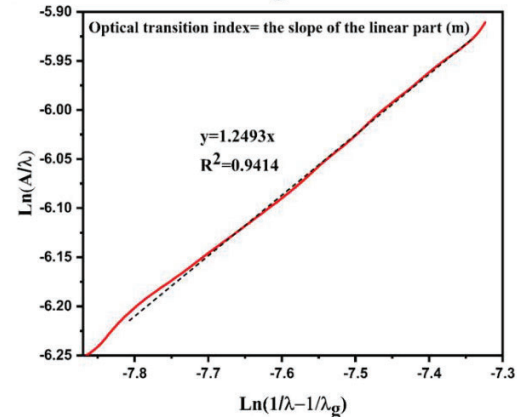
ب



ج



د



شکل ۶- (a) نمودار UV-Visible، (b) نمودار DASF، (c) و (d) نمودارهای اندیس گذار نوری

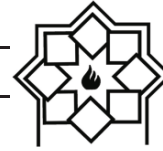


#### ۴-۲- راندمان بارگذاری و رهایش، MTT و همولیز در دارورسانی کورکومین

همان‌طور که از جدول ۱ قابل مشاهده است، مقدار بارگذاری دارو در نانوحامل  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  برابر  $19/21$  درصد می‌باشد. قرار گرفتن CUR بر سطح نانوذرات می‌تواند ناشی از این حقیقت باشد که محیط بارگذاری خنثی است و در این وضعیت برهمکنش قوی  $\pi-\pi$  بین CUR و نانوحامل به وجود می‌آید. به منظور ارزیابی پتانسیل استفاده از نانوکامپوزیت‌های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  به عنوان نانوحامل برای سیستم‌های دارورسانی، مطالعات آزادسازی CUR در محیط برون‌تنی فسفات بافری تحت pHهای مختلف، از جمله pH سلول‌های سرطانی (۴/۸) و pH فیزیولوژیکی (۷/۴) در بازه‌های زمانی معین به روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۴۲۷ نانومتر اندازه‌گیری شد. شکل ۷ رهایش CUR در زمان و pHهای متفاوت از نانوحامل‌های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  را نشان می‌دهد. نتایج رهایش کورکومین در pH برابر با ۴/۸ و ۷/۴ در دو مرحله با شیب نمودار متفاوت رخ داده است. در مرحله اول (زمان شروع تا ۱۰ ساعت) رهایش سریع به میزان  $38\%$  (pH= ۴/۸) و  $24\%$  (pH= ۷/۴) به دلیل آزاد شدن CURهای چسبیده بر روی سطح نانو حامل‌ها رخ می‌دهد. مرحله دوم در محدوده ۱۰ تا ۵۰ ساعت، رهایش CUR با شیب کم و میزان  $68\%$  (pH= ۴/۸) و  $28\%$  (pH= ۷/۴) مشاهده گردید. رهایش آهسته را می‌توان به نفوذ دارو به داخل ساختار نسبت داد. به عبارتی در این مرحله نفوذ محلول فسفات بافری در داخل نانوحامل  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  و خارج شدن و رهایش آهسته CUR انجام گرفته است. همچنین نتایج نشان می‌دهد در نانوحامل‌های مورد بررسی با کاهش pH، رهایش CUR

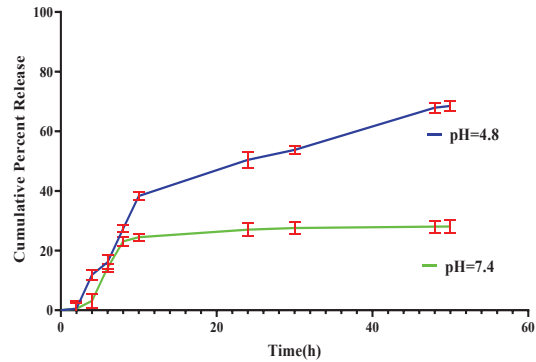
بیش از دو برابر افزایش می‌یابد (شکل ۷) که می‌تواند به این علت باشد که در محیط اسیدی، به علت پروتونه شدن گروه‌های کربوکسیل در pH پایین کل ساختار متورم شده و در نتیجه CUR محصور شده سریع‌تر رهایش می‌یابد، در حالی که در شرایط فیزیولوژیکی به علت تشکیل برهمکنش‌های قوی میان حامل و دارو، رهایش کم‌تر خواهد بود. از آنجایی که محیط تومور در بدن بیمار اسیدی است در نتیجه CUR محصور شده سریع‌تر در این محیط آزاد می‌شود و سلول‌های عادی نیز کم‌تر در معرض داروی ضدسرطان قرار می‌گیرند [۳۹]. بنابراین می‌توان استنباط کرد که کارایی نانوحامل  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  به عنوان سیستم حامل دارو در بافت‌های سرطانی در مقایسه با بافت‌های سالم بالاتر است.

مطالعه اثر ضدسرطانی ترکیبات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO+CUR$  بر روی رده‌های سلولی گلیوبلاستوما U87 در غلظت‌های مختلف با استفاده از روش MTT انجام شد. رده‌های سلولی با نانوذرات به مدت ۲۴ ساعت با غلظت‌های ۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر انکوبه شدند و داده‌های به دست آمده در شکل ۸ نشان داده شده است. شکل ۸-الف نشان می‌دهد که سمیت سلولی نانوذرات  $Fe_3O_4/TiO_2/GO+CUR$  بر روی رده‌های سلولی گلیوبلاستوما U87 به طور مستقیم با غلظت این نانوذرات متناسب است به طوری که با افزایش غلظت، اثر سمیت نانوذرات بر سلول‌ها افزایش و در نتیجه بقا کاهش یافته است که به اثرات سیتوتوکسیک CUR آزاد شده از نانوذرات نسبت داده می‌شود. بنابراین کاهش درصد بقا وابسته به دوز بوده است. از طرفی مطابق شکل ۸-الف در بین غلظت‌های مختلف مورد بررسی بیش‌ترین اثر بازدارندگی مربوط به غلظت ۸۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد. که در



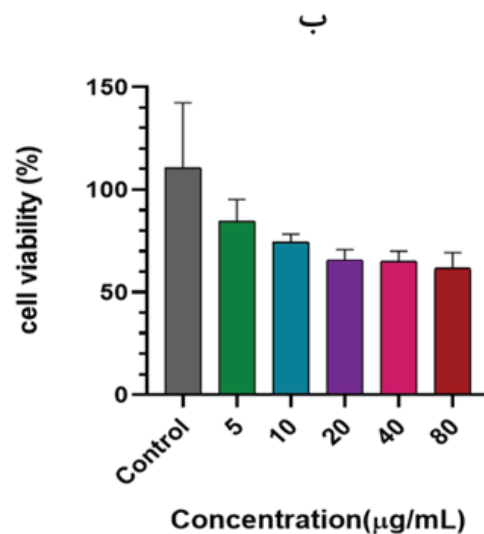
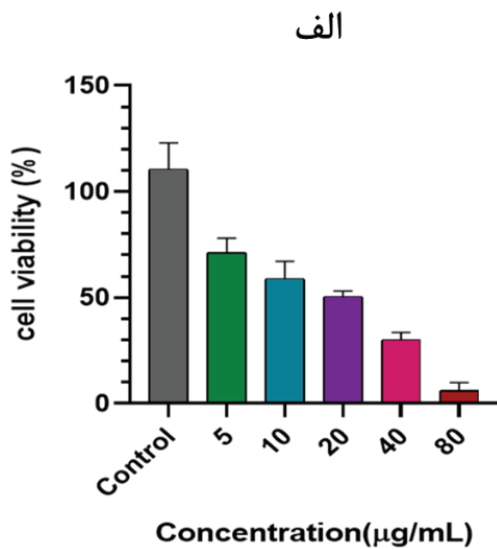
میکروگرم بر میلی لیتر را بیش از ۶۰٪ نشان می دهد. در کمترین غلظت از نانوحامل ها (۵ میکروگرم بر میلی لیتر)، زندهمانی سلول بالای ۸۰٪ (حدود ۲۰٪ سمیت در برابر سلول های فیروبلاست) و در بالاترین غلظت (۸۰ میکروگرم بر میلی لیتر)، بالای ۶۰٪ بود (حدود ۳۹٪ سمیت در برابر سلول های فیروبلاست). بنابراین از مقایسه نتایج میزان سمیت نانوحامل  $Fe_3O_4/SiO_2/GO+CUR$  در برابر سلول های سرطانی و سالم می توان نتیجه گرفت که این نانوحامل در غلظت های مورد بررسی (۵-۸۰ میکروگرم بر میلی لیتر) با وجود اثر تخریب بالای سلول های سرطانی؛ در برابر سلول های سالم نسبتاً ایمن است. از تست همولیز نیز برای تعیین برآورد سمیت نانوحامل ها برای خون در غلظت های مختلف (۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر) در مقایسه با کنترل های مثبت و منفی استفاده می شود. بر اساس استاندارد ASTM E2524-08، نمونه هایی با مقادیر بالاتر از ۵٪ می توانند همولیتیک [۴۰] در نظر گرفته شود.

این غلظت تنها ۱۰ درصد از سلول های سرطانی زنده مانده اند. بنابراین فعالیت ضدسرطانی نانوحامل ها نشان داد که کورکومین حتی پس از بارگیری در نانوذرات فعالیت ضدسرطانی خود را حفظ می کند.



شکل ۷- نمودار رهائش کورکومین از نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$

همچنین بر اساس نمودار شکل ۸-ب میزان سمیت نانوحامل های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO+CUR$  بر سلول های سالم فیروبلاست، زنده ماندن سلول در محدوده غلظت ۵-۸۰



شکل ۸- تست سمیت سلولی نانوحامل های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO+CUR$  بر روی رده سلولی: الف) U87، ب) فیروبلاست

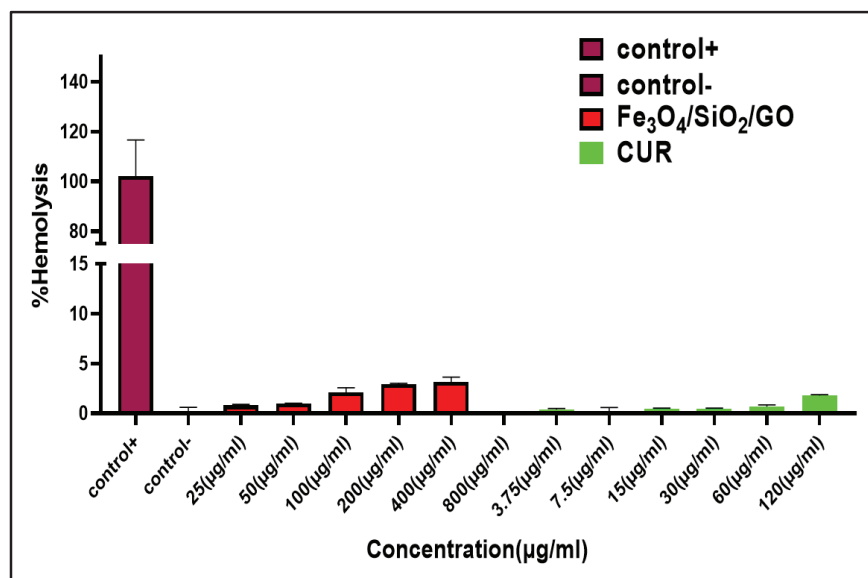


گردید. نتایج FT-IR و XRD تشکیل نانوکامپوزیت‌های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  را تایید کرد. تجزیه و تحلیل SEM و TEM مورفولوژی نزدیک به کروی را برای نانوکامپوزیت‌های نشان داد. مطالعه خواص مغناطیسی نشان داد که نانوکامپوزیت‌های سنتز شده رفتار فرومغناطیسی دارند. نتایج مربوط به بارگذاری و آزادسازی کورکومین نیز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج طیف‌سنجی UV-Vis، ظرفیت بارگذاری به دست آمده برای نانوکامپوزیت‌های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  را تقریباً ۱۹/۲۱٪ نشان داد. نتایج انتشار CUR نیز نشان داد که رهاسازی به دست آمده توسط نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  در  $pH=4/8$  پس از مدت زمان ۵۰ ساعت حدود ۶۸٪ بود، در حالی که مقدار CUR آزاد شده از این نانوذرات با افزایش  $pH$  (۷/۴) کاهش یافت. پتانسیل نانوحامل‌های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO+CUR$  در تخریب سلول‌های سرطانی U87 و سلول‌های سالم فیروبلاست نیز با استفاده از روش MTT مورد مطالعه قرار گرفت.

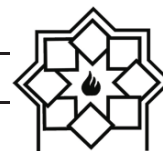
مطابق شکل ۹، در نانوحامل‌های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  میزان همولیز در مقایسه با شاهد برای مقادیر جذب گلبول‌های قرمز تیمار شده (RBCs) در غلظت‌های مورد بررسی، کمتر از ۵٪ تعیین گردید، به طوری که در بالاترین غلظت مورد بررسی مقدار همولیتیک مربوط به این نانوحامل ۳/۱٪ به دست آمد. بنابراین، با توجه به آزمایش همولیز، نانوذرات سنتز شده دارای زیست‌سازگاری قابل قبول و فعالیت همولیتیک پایین هستند که یک ویژگی ضروری برای کاربردهای زیست‌پزشکی است.

## ۵- نتیجه‌گیری

در این کار، نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO$  با استفاده از روش عملیات گرمایی سنتز و خواص ساختاری و نوری آن مورد بررسی قرار گرفت. در ادامه خواص دارورسانی آن برای کورکومین بررسی گردید. خواص فیزیکی، ساختاری و مورفولوژی نانوکامپوزیت‌های سنتز شده توسط آنالیزهای FT-IR، XRD، UV-Visible، EDS، VSM، SEM و TEM مشخص



شکل ۹- نمودار تست همولیز از نانوحامل‌های  $Fe_3O_4/SiO_2/GO+CUR$

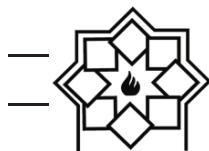


- [6]. M. S. Amini-Fazl, R. Mohammadi, K. Kheiri, "5-Fluorouracil loaded chitosan/polyacrylic acid/ $Fe_3O_4$  magnetic nanocomposite hydrogel as a potential anticancer drug delivery system", *International journal of biological macromolecules*, 2019, 132, 506-513.
- [7]. M. Norouzi, V. Yathindranath, J. A. Thliveris, B. M. Kopeck, T. J. Sahaan, D. W. Miller, "Doxorubicin-loaded iron oxide nanoparticles for glioblastoma therapy: A combinational approach for enhanced delivery of nanoparticles", *Scientific reports*, 2020, 10[1], 1-18.
- [8]. Y. He, C. Yi, X. Zhang, W. Zhao, D. Yu, "Magnetic graphene oxide: synthesis approaches, physicochemical characteristics, and biomedical applications", *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2021, 136, 116191.
- [9]. A. Shaabani, H. Nosrati, M. Seyyedhamzeh, "Cellulose@  $Fe_2O_3$  nanoparticle composites: magnetically recyclable nanocatalyst for the synthesis of 3-aminoimidazo [1, 2-a] pyridines", *Research on Chemical Intermediates*, 2015, 41[6], 3719-3727.
- [10]. S. S. Alterary, A. AlKhamees, "Synthesis, surface modification, and characterization of  $Fe_3O_4@ SiO_2$  core@ shell nanostructure", *Green Processing and Synthesis*, 2021, 10[1], 384-391.
- [11]. A. Shaabani, M. B. Boroujeni, M. S. Laeini, "Copper (ii) supported on magnetic chitosan: a green nanocatalyst for the synthesis of 2, 4, 6-triaryl pyridines by C-N bond cleavage of benzylamines", *RSC advances*, 2016, 6[33], 27706-27713.
- [12]. Y. Yao, S. Miao, S. Liu, L. P. Ma, H. Sun, S. Wang, "Synthesis, characterization, and adsorption properties of magnetic  $Fe_3O_4@$  graphene nanocomposite", *Chemical engineering journal*, 2012, 184, 326-332.
- [13]. L. Suo, X. Dong, X. Gao, J. Xu, Z. Huang, J. Ye, ..., L. Zhao, "Silica-coated magnetic graphene oxide nanocomposite

داده‌ها نشان می‌دهد که سمیت سلولی نانوذرات  $Fe_3O_4/SiO_2/GO+CUR$  به طور مستقیم با غلظت متناسب است به طوری که با افزایش غلظت تا ۸۰ میکروگرم در میلی‌لیتر، اثر سمیت بر سلول‌ها سرطانی افزایش و تنها ۱۰٪ از سلول‌های U87 زنده خواهند ماند؛ درحالی که در این غلظت (۸۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) میزان زنده‌مانی سلول‌های سالم بیش از ۶۰٪ به دست آمد. همچنین نتایج تست همولیز نشان داد نانوحامل‌های مورد مطالعه با درصد همولیز مناسب (کم‌تر از ۵٪) با خون زیست‌سازگار است و پتانسیل زیادی برای استفاده در سیستم‌های دارورسانی دارند.

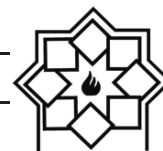
## منابع

- [1]. M. T. Manzari, Y. Shamay, H. Kiguchi, N. Rosen, M. Scaltriti, D. A. Heller, "Targeted drug delivery strategies for precision medicines", *Nature Reviews Materials*, 2021, 6[4], 351-370.
- [2]. S. Bhullar, N. Goyal, S. Gupta, "In-vitro pH-responsive release of imatinib from iron-supplement coated anatase  $TiO_2$  nanoparticles", *Scientific Reports*, 2022, 12[1], 4600.
- [3]. W. Cai, M. Guo, X. Weng, W. Zhang, G. Owens, Z. Chen, "Modified green synthesis of  $Fe_3O_4@ SiO_2$  nanoparticles for pH responsive drug release", *Materials Science and Engineering: C*, 2020, 112, 110900.
- [4]. E. Kianfar, "Magnetic nanoparticles in targeted drug delivery: a review", *Journal of Superconductivity and Novel Magnetism*, 2021, 34[7], 1709-1735.
- [5]. M. Ebadi, S. Bullo, K. Buskara, M. Z. Hussein, S. Fakurazi, G. Pastorin, "Release of a liver anticancer drug, sorafenib from its PVA/LDH-and PEG/LDH-coated iron oxide nanoparticles for drug delivery applications", *Scientific reports*, 2020, 10[1], 1-19.



- X. Zhuo, X. Z. Zhang, "Multifunctional enveloped mesoporous silica nanoparticles for subcellular co-delivery of drug and therapeutic peptide", *Scientific reports*, 2014, 4[1], 1-10.
- [21]. E. Smirnova, M. Moniruzzaman, S. Chin, A. Sureshbabu, A. Karthikeyan, K. Do, & T. Min, "A Review of the Role of Curcumin in Metal Induced Toxicity", *Antioxidants*, 2023, 12[2], 243.
- [22]. H. Molavi, M. Zamani, M. Aghajanzadeh, H. Kheiri Manjili, H. Danafar, A. Shojaei, "Evaluation of UiO-66 metal organic framework as an effective sorbent for Curcumin's overdose", *Applied Organometallic Chemistry*, 2018, 32[4], e4221.
- [23]. M.G. Naseri, M. Halimah, A. Dehzangi, A. Kamalianfar, E. B. Saion, B.Y. Majlis, "A comprehensive overview on the structure and comparison of magnetic properties of nanocrystalline synthesized by a thermal treatment method", *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 2014, 75, 315-327.
- [24]. M. G. Naseri, E. B. Saion, H. A. Ahangar, M. Hashim, A. H. Shaari, "Synthesis and characterization of manganese ferrite nanoparticles by thermal treatment method", *Journal of Magnetism and magnetic Materials*, 2011, 323[13], 1745-1749.
- [25]. E. Naderi, M. Naseri, H. T. Rad, R. Z. Enameh, G. Farnoosh, R. A. Taheri, "In vivo and In vitro biocompatibility study of  $Fe_3O_4@ZnO$  and  $Fe_3O_4@SiO_2$  as photosensitizer for targeted breast cancer drug delivery", *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran*, 2020, 31[4], 357-368.
- [26]. W. S. Hummers Jr, R. E. Offeman, "Preparation of graphitic oxide", *Journal of the American Chemical Society*, 1958, 80[6], 1339-1339.
- [27]. M. Aghajanzadeh, E. Naderi, M. Zamani, A. Sharafi, M. Naseri, H. Danafar, "In vivo and in vitro biocompatibility study of  $MnFe_2O_4$  and  $Cr_2Fe_6O_{12}$  as based magnetic solid phase extraction of trace amounts of heavy metals in water samples prior to determination by inductively coupled plasma mass spectrometry", *Microchemical Journal*, 2019, 149, 104039.
- [14]. M. Rostami, M. Aghajanzadeh, M. Zamani, H. K. Manjili, H. Danafar, "Sono-chemical synthesis and characterization of  $Fe_3O_4@mTiO_2$ -GO nanocarriers for dual-targeted colon drug delivery", *Research on chemical intermediates*, 2018, 44[3], 1889-1904.
- [15]. Y. Sun, J. Li, Y. Wang, C. Ding, Y. Lin, W. Sun, C. Lua, "A chemiluminescence biosensor based on the adsorption recognition function between  $Fe_3O_4@SiO_2@GO$  polymers and DNA for ultrasensitive detection of DNA", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2017, 178, 1-7.
- [16]. S. Sanaei-Rad, M. A. Ghasemzadeh, S. M. H. Razavian, "Synthesis of a novel ternary ZIF-8/GO/MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanocomposite and its application in drug delivery", *Scientific Reports*, 2021, 11[1], 1-11.
- [17]. L. P. Lingamdinne, J. R. Koduru, R. R. Karri, "A comprehensive review of applications of magnetic graphene oxide based nanocomposites for sustainable water purification", *Journal of environmental management*, 2019, 231, 622-634.
- [18]. T. Foroutan, F. Kabiri, E. Motamedi, "Silica Magnetic Graphene Oxide Improves the Effects of Stem Cell-Conditioned Medium on Acute Liver Failure", *ACS omega*, 2021, 6[33], 21194-21206.
- [19]. [19] H. Shao, J. Qi, T. Lin, Y. Zhou, "Preparation and Characterization of  $Fe_3O_4@SiO_2@NMDP$  core-shell structure composite magnetic nanoparticles", *Ceramics International*, 2018, 44[2], 2255-2260.
- [20]. G. F. Luo, W. H. Chen, Y. Lin, Q. Lei, R.





- physical properties of  $\text{SrFe}_{12}\text{O}_{19}$  nanoparticle”, 2018, *Current Applied Physics*, 18[4], 469-476.
- [36]. M. Naseri, E. Naderi, E. Saion, “The Study of Properties of the Ferrite Nanoparticles Synthesized by Thermal Treatment Method”, *Nanoscale*, 2016, 3[1].
- [37]. D. Souri, Z. E. Tahan, “A new method for the determination of optical band gap and the nature of optical transitions in semiconductors”, *Applied Physics B*, 2015, 119[2], 273-279
- [38]. V. Dimitrov, S. Sakka, “Electronic oxide polarizability and optical basicity of simple oxides”, *I. J. Appl. Phys*, 1996, 79 [3] 1736-1740.
- [39]. H. Nosrati, N. Sefidi, A. Sharafi, H. Danafar, H. K. Manjili, “Bovine Serum Albumin (BSA) coated iron oxide magnetic nanoparticles as biocompatible carriers for Curcumin-anticancer drug”, *Bioorganic chemistry*, 2018, 76, 501-509.
- [40]. M. A. Dobrovolskaia, J. D. Clogston, B. W. Neun, J. B. Hall, A. K. Patri, S. E. McNeil, “Method for analysis of nanoparticle hemolytic properties in vitro”, *Nano letters*, 2008, 8[8], 2180-2187.
- photosensitizer for photodynamic therapy and drug delivery of anti-cancer drugs”, *Drug development and industrial pharmacy*, 46[5], 846-851.
- [28]. M. Salehiabar, H. Nosrati, E. Javani, F. Aliakbarzadeh, H. K. Manjili, S. Davaran, H. Danafar, “Production of biological nanoparticles from bovine serum albumin as controlled release carrier for Curcumin delivery”, *International journal of biological macromolecules*, 2018, 115, 83-89.
- [29]. H. Rajabi-Moghaddam, M. R. Naimi-Jamal, M. Tajbakhsh, “Fabrication of copper (II)-coated magnetic core-shell nanoparticles  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -2-aminobenzohydrazide and investigation of its catalytic application in the synthesis of 1, 2, 3-triazole compounds”, *Scientific Reports*, 2021, 11[1], 1-14.
- [30]. Ruíz-Baltazar, A., Esparza, R., Rosas, G., & Pérez, R. (2015). Effect of the surfactant on the growth and oxidation of iron nanoparticles. *Journal of nanomaterials*, 16(1), 202-202.
- [31]. T. Yamashita, P. Hayes, “Analysis of XPS spectra of  $\text{Fe}^{2+}$  and  $\text{Fe}^{3+}$  ions in oxide materials”, *Applied surface science*, 2008, 254[8], 2441-2449.
- [32]. S. Ebrahimi, D. Souri, “Green synthesis and optical properties of  $\text{ZnSe}:\text{Cu}@\text{ZnS}$  core/shell nanocrystals fabricated by new photochemical microwave-assisted colloidal method”, *Journal of Alloys and Compounds*, 2020, 840, 155712.
- [33]. Fatemeh, A. H. A. N. G. A. R. A. N., Ali, H. A. S. S. A. N. Z. A. D. E. H., & Sirous, N. O. U. R. I. (2013). Surface modification of  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  microsphere by silane coupling agent, *Int. Nano Lett*, 3, 23.
- [34]. Fu, W., Yang, H., Yu, Q., Xu, J., Pang, X., & Zou, G. (2007). Preparation and magnetic properties of  $\text{SrFe}_{12}\text{O}_{19}/\text{SiO}_2$  nanocomposites with core-shell structure. *Materials letters*, 61(11-12), 2187-2190
- [35]. E. Naderi, M. Naseri, D. Souri, “The effect of  $\text{SiO}_2$  and  $\text{TiO}_2$  nanoparticles on

## **Synthesis and Characterization of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>/GO Nanocarrier in Curcumin Drug Delivery**

Noushin Salimi<sup>1</sup>, Ebrahim Mohammadi-Manesh<sup>1\*</sup>, Hossein Danafar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Physics, Faculty of Science, Malayer University, Malayer, Iran

<sup>2</sup> Department of Medicinal Chemistry, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan

\* e. manesh@malayeru.ac.ir

**Abstract:** In this study, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>/GO nanocomposites were investigated as a pH-responsive nanocarrier for the loading and release of the anticancer drug curcumin. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>/GO nanoparticles were synthesized by thermal treatment method and characterized and drug delivery properties were investigated using VSM, FTIR, SEM, UV-visible, EDX, and TEM techniques. The size of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>/GO nanocomposites was about 56 nm. The X-ray diffraction pattern results of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>/GO nanocomposite showed the presence of crystalline, cubic, and tetragonal phases with a crystal size of 14.79 nm, and the VSM results showed the ferromagnetic behavior at room temperature. The results of FTIR analysis and SEM images before and after drug loading confirmed the functionalization of nanocomposites with curcumin. The loading capacity of curcumin on the surface of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>/GO nanocomposites was approximately 19.21%. The curcumin release from nanocarriers increased from 28% to 68% by changing pH from 7.4 to 4.8. Results of the MTT test showed that nanocarriers are significantly toxic on U87 cell lines in a dose-dependent manner, while they are relatively safe for human fibroblast cells.

**Keywords:** Thermal treatment method, Nanocarrier, Magnetic, Graphene oxide, Curcumin, Drug Delivery.