

# بررسی بارگذاری و رهایش کنترل شده یک داروی ضد آریتمی قلبی در یک چارچوب فلز - آلی

مرضیه امیدی، سید عباس شجاع‌الساداتی\*<sup>+</sup>

تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده مهندسی شیمی، گروه بیوتکنولوژی

علی مرسلی

تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم، گروه شیمی

**چکیده:** سامانه‌های دارو رسانی نوین، فناوری دگرگون‌سازی در امر تشخیص و درمان بیماری‌ها می‌باشند. دسته‌ی جدیدی از ترکیب‌های نانو متخلخل بلوری به نام چارچوب‌های فلز-آلی به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود هم‌چون تخلخل زیاد و منظم، و حضور گروه‌های آلی قابل تغییر در چارچوب که تنظیم اندازه‌ی حفره‌ها را ممکن می‌سازند، افق امید بخشی در دارو رسانی نشان دادند. در این پژوهش، پتانسیل یک ساختار آنیونی متعلق به این خانواده در جذب و رسانی داروی کاتیونی قلبی پروکائینامید هیدروکلرید بررسی شده است. این دارو نیمه عمر کوتاهی در بدن داشته و باید هر ۳ تا ۴ ساعت مصرف شود. بنابراین، انتخابی مناسب به منظور بررسی رهایش کنترل شده‌ی دارو است. در این مطالعه‌ی اولیه، چارچوب فلز - آلی با فرمول  $\{Zn_3(Benzenedicarboxylate)_4Dimethylammonium_2.8Dimethylformamide\}$  انتخاب شد. این چارچوب آنیونی ساختاری پایدار (دمای متلاشی شدن بالاتر از ۳۰۰ درجه سلسیوس) و متخلخل دارد. کاتیون‌های آمونیوم دی متیل حبس شده درون حفره‌ها طی یک فرایند آهسته‌ی تبادل یون با مولکول‌های دارو تعویض شدند. آزمایش‌های انجام شده نشان دهنده آن است که پس از گذشت یک هفته ۷۳٪ دارو در ساختار بارگذاری شده. هم‌چنین، رهایش پیوسته‌ی دارو در ۲۴ ساعت ابتدایی آزمایش رهایش، و آزادسازی بیش از ۷۰ درصد دارو پس از گذشت ۷۲ ساعت به دست آمد.

**واژه‌های کلیدی:** دارو رسانی، چارچوب‌های فلز-آلی، پروکائینامید هیدروکلرید، رهایش کنترل شده.

**KEY WORDS:** Drug delivery, Metal Organic Frameworks (MOFs), Procainamide hydrochloride, Controlled release.

## مقدمه

ایجاد کرده‌اند از این رو، دارو رسانی یکی از عرصه‌های مهم پژوهش در دنیا و شامل بخش‌های گوناگونی هم چون تنظیم ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی عامل‌های مؤثر موجود در داروها،

درمان‌های معمول به دلایلی هم چون توزیع غیراختصاصی داروها در بدن که خود منجر به مصرف مقدارهای بالای دارو می‌شود، دفع سریع، سیتوتیک ضعیف و عوارض جانبی، محدودیت‌های فراوانی

+E-mail: shoji\_sa@modares.ac.ir

\*عده دار مکاتبات

سدیم آزید، دی سدیم هیدروژن فسفات، سدیم هیدروژن کربنات، اتیلن دی آمین تترا استیک اسید، آمونیوم استات، متانول مناسب برای کروماتوگرافی، اتانول، استونیتریل و دی متیل فرم‌امید ساخت شرکت مرک آلمان تهیه شد. داروی پروکاینامید هیدروکلرید محصول شرکت اکراس آمریکا خریداری شد. همه‌ی مواد تهیه‌شده به همان شکل و بدون خالص‌سازی مجدد مصرف شدند. محلول‌های ساخته‌شده برای تجزیه کروماتوگرافی قبل از استفاده از صافی ۰/۲ میکرومتر عبور داده شدند.

طیف تبدیل فوریه فرورسرخ<sup>(۱)</sup> توسط دستگاه Perkin Elmer از نمونه‌ها در قرص محتوی پتاسیم برمید به دست آمد؛ و داده‌ها توسط نرم‌افزار PerkinElmer Version 10.03.06 تحلیل شد.

الگوی پراش اشعه‌ی ایکس<sup>(۲)</sup> نمونه‌ها توسط دستگاه X'pert MPD ساخت شرکت فیلیپس کشور هلند، با لامپ از جنس کبالت و مس به دست آمد. داده‌های به دست آمده از دستگاه با لامپ مس به کبالت تبدیل‌شده؛ و با برنامه‌ی XRD PATTERN به نتیجه‌های قابل تفسیر تبدیل شدند.

آزمایش وزن سنجی گرمایی<sup>(۳)</sup> توسط دستگاه NETZSCH STA 409 PC/PG ساخت کشور آلمان، در جو نیتروژن و در بازه‌ی دمای محیط تا ۶۰۰ درجه سلسیوس و با نرخ ۵ و ۱۰ درجه سلسیوس بر دقیقه انجام شد.

آنالیز کروماتوگرافی محلول‌های استاندارد و نمونه‌های شامل دارو در دمای محیط و با دستگاه HPLC<sup>(۴)</sup> ساخت شرکت Young Lin مجهز به ستون ApHera-polymeric RP C18(4.6\*150mm) انجام شد. همچنین، برای تأیید داده‌های به دست آمده از کروماتوگرافی نمونه‌ها با دستگاه فوق، محلول‌های استاندارد دارو و نمونه‌های شامل دارو با دستگاه HPLC ساخت شرکت Young Lin مدل YL9100 مجهز به ستون CNW RP C18(4.6\*250mm) در آزمایشگاه‌های سازمان ملی استاندارد در کرج نیز آزمایش شدند.

### روش تجربی

مقدارهای ۱۰ میلی مول نمک روی نیترات، ۱۰ میلی مول ترفتالیک اسید و ۵ میلی مول 4-bpdb در ۲۰ میلی‌لیتر حلال دی متیل فرم‌امید حل شد و در ظرف اتوکلاو به مدت ۵۰ ساعت در کوره تا دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس گرما داده شد. پس از این مرحله، ظرف اتوکلاو در کوره با نرخ ۱ درجه سلسیوس بر دقیقه

رسانش هدفمند داروها به عضو مورد نظر، کنترل سینتیکی رهایش دارو و طراحی فرمول مناسب دارویی شده است [۱]. سامانه‌های دارورسان آلی مزایای بزرگی هم چون زیست سازگاری و توانایی جذب بسیاری از داروها دارند؛ اما اغلب فاقد سازوکار مناسب برای رهایش کنترل شده‌ی داروها هستند. از طرفی، سامانه‌های دارو رسان غیر آلی به دلیل ساختار شبکه‌ای متخلخل خود قادر به رهایش کنترل شده‌ی داروهای جذب‌شده می‌باشند؛ درحالی‌که ظرفیت کمتری برای بارگذاری دارند. سامانه‌های دارورسان آلی - غیرآلی به دلیل داشتن هر دو بخش آلی و غیر آلی در ساختار خود مزایای هر دو گروه را دارا می‌باشند؛ از این رو افق جدیدی در زمینه‌ی دارو رسانی ایجاد کرده‌اند [۲].

چارچوب‌های فلز - آلی در دهه‌ی گذشته توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده‌اند. بیشتر پژوهش‌هایی در زمینه‌ی این مواد طبیعت عملی داشته و به ساخت چارچوب‌های جدید معطوف بوده است. چارچوب‌های فلز - آلی ساختاری بلوری با پیوندهای کوئوردیناسیونی بین کاتیون‌های فلزی و الکترون دهنده‌هایی مانند کربوکسیلات‌ها یا آمین‌ها دارند. خود تجمعی این اجزا در محلول شبکه‌هایی بسیار منظم با تخلخل فراوان ایجاد می‌کند. حضور بخش‌های آلی و غیر آلی در کنار هم به اندازه و ترکیب شیمیایی حفره‌ها قابلیت تغییر می‌دهد؛ به این ترتیب، می‌توان به ویژگی‌های مطلوب دست یافت [۳].

داروی پروکاینامید هیدروکلرید یکی از داروهای ضدآریتمی قلبی است که آن را از مسیرهای گوناگون می‌توان به بدن بیمار وارد کرد. متأسفانه به دلیل فعالیت کوتاه مدت دارو و عوارض جانبی زیاد در اثر استفاده‌ی طولانی مدت دارو، کارایی دارو کاهش می‌یابد و یا پزشکان مجبور به قطع دارو از برنامه‌ی درمانی بیمار می‌شوند؛ بنابراین نیاز به استفاده از یک سامانه‌ی دارو رسان مناسب برای افزایش عمر دارو در جریان خون، رهایش کنترل شده‌ی آن به منظور کاهش دوز مصرفی دارو و سرانجام کاهش عوارض جانبی آشکار است [۴].

### بخش تجربی

#### مواد و تجهیزات

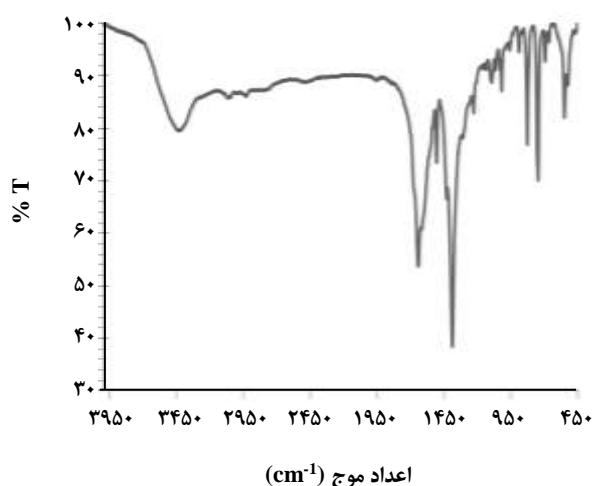
نمک روی نیترات شش آبه، ترفتالیک اسید، سدیم کلرید، پتاسیم دی هیدروژن فسفات، دی پتاسیم هیدروژن فسفات،

(۱) Fourier Transform Infrared (FTIR)

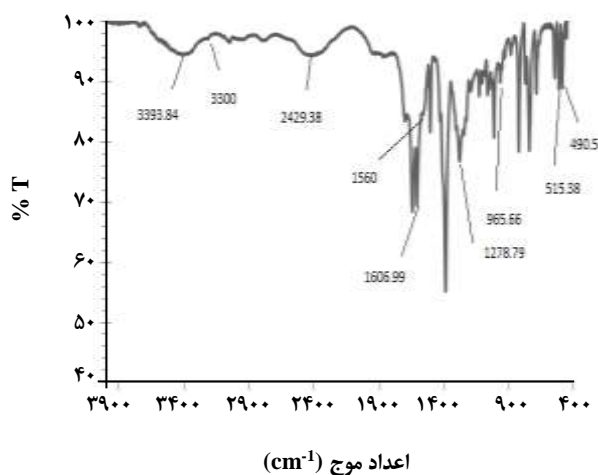
(۲) X-Ray Diffraction (XRD) Pattern

(۳) ThermoGravimetric Analysis (TGA)

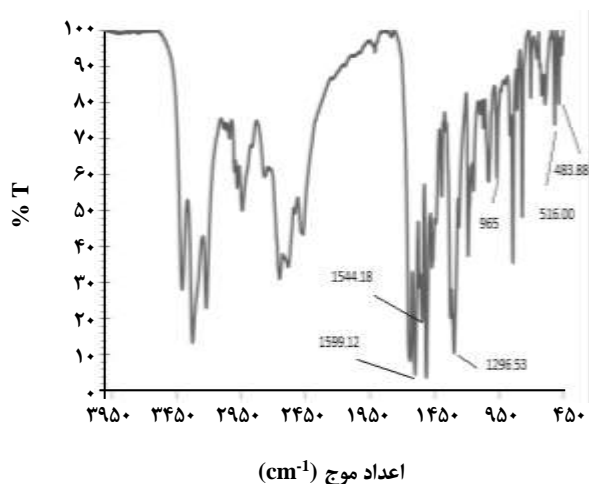
(۴) High Performance Liquid Chromatography



اعداد موج (cm<sup>-1</sup>)



اعداد موج (cm<sup>-1</sup>)



اعداد موج (cm<sup>-1</sup>)

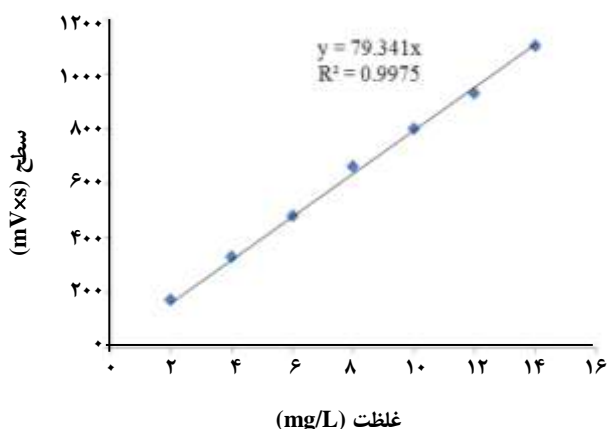
شکل ۱- بررسی طیف تبدیل فوریه فروسرخ الف: چارچوب فلز- آلی، ب: چارچوب فلز- آلی پس از بارگذاری با دارو، ج: داروی خالص.

تا دمای محیط سرد شد. این برنامه‌ی زمان - دما سبب تشکیل و رشد بلورهای نهایی با بازدهی به تقریب ۸۰٪ شد. محلولی با غلظت ۰/۱ مولار از داروی پروکائینامید هیدروکلرید در اتانول ساخته شد و در فالكون دارای ۱۰ میلی‌گرم پودر به دست آمده از مرحله‌ی قبل ریخته شد. محلول دارو به طور روزانه با محلول تازه‌ی دارو تعویض شد. فالكون در انکوباتور با دمای ۲۵ درجه سلسیوس و روی هم زن با دور ۸۰ rpm قرار گرفت. پس از گذشت یک هفته از بارگذاری دارو در ساختار، رومانند نمونه خارج شد و باقی‌مانده با حلال اتانول شستشو داده شد. نمونه‌ی به دست آمده برای خشک شدن در آن خلأ و دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس به مدت ۲۴ ساعت قرار گرفت. سپس مقدار معینی از هر یک از نمونه‌های به دست آمده از مرحله‌ی بارگذاری در کیسه‌ی دیالیز فعال شده و درون ارلن دارای ۱۰۰ میلی‌لیتر بافر فسفات ریخته شد. ارلن روی هم زن با دور ۱۸۰ rpm و در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سلسیوس قرار گرفت. از لحظه‌ی ۰ تا ۱۲۰ ساعت پس از شروع آزمایش در فاصله‌های زمانی معین ۰/۵، ۱، ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲، ۲۴، ۳۶، ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت از بافر، ۱۰۰ میکرولیتر برداشته و به جای آن ۱۰۰ میکرولیتر بافر تازه جایگزین شد. نمونه‌های برداشته‌شده به دستگاه HPLC تزریق شدند.

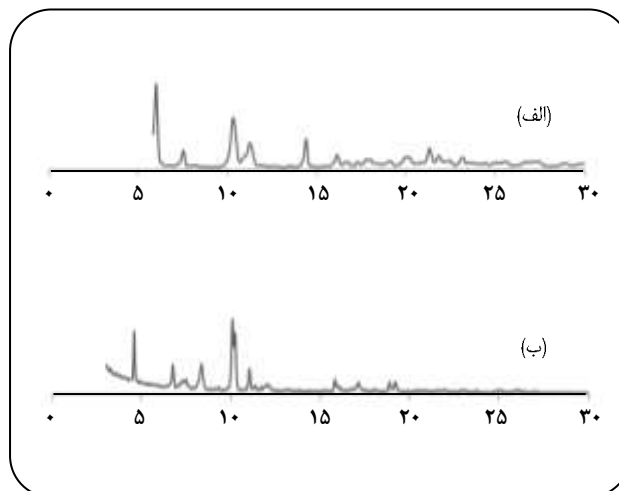
### نتیجه‌ها و بحث

همان‌گونه که در شکل ۱ دیده می‌شود، با بررسی الگوی طیف تبدیل فوریه فروسرخ دارو و مقایسه‌ی آن با طیف چارچوب و چارچوب شامل دارو، وجود نوارهای پیرامون اعداد موج  $490\text{ cm}^{-1}$  و  $516\text{ cm}^{-1}$  در طیف دارو و در طیف چارچوب فلز - آلی (۱) پس از بارگذاری دارو، وجود دارو در ساختار را تأیید می‌کند. از طرفی این نوارها در طیف چارچوب فلز - آلی فعال دیده نمی‌شوند؛ همچنین، نوار  $965\text{ cm}^{-1}$  در ساختار چارچوب دیده نمی‌شود؛ درحالی‌که در ساختار دارو و طیف چارچوب فلز - آلی (۱) پس از بارگذاری دارو دیده می‌شود که این مشاهده نیز دلیلی بر وجود دارو در ساختار است. حضور نوارهای اصلی دیگر دارو در ناحیه‌های  $1296\text{ cm}^{-1}$  و  $1544\text{ cm}^{-1}$  با کمی جابه‌جایی در طیف فروسرخ چارچوب فلز - آلی (۱) پس از بارگذاری دارو نیز تأییدی بر وجود دارو در ساختار است. پهن‌شدگی نوارها در نواحی  $2450\text{ cm}^{-1}$  و  $3300\text{ cm}^{-1}$  تا  $3500\text{ cm}^{-1}$  در ساختار چارچوب بارگذاری شده با دارو می‌تواند به دلیل اثر ارتعاش کششی گروه‌های آمینی و C-H

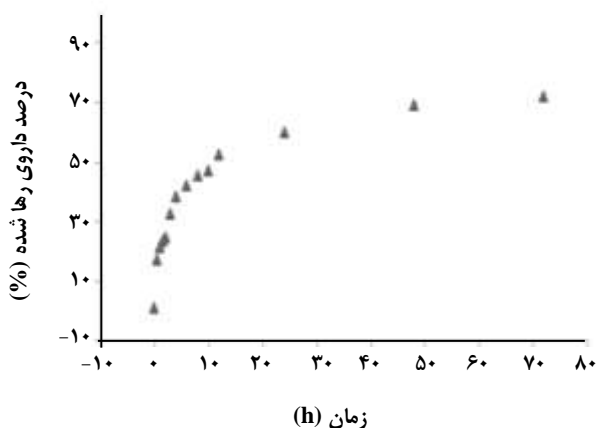
کوتاه پژوهشی



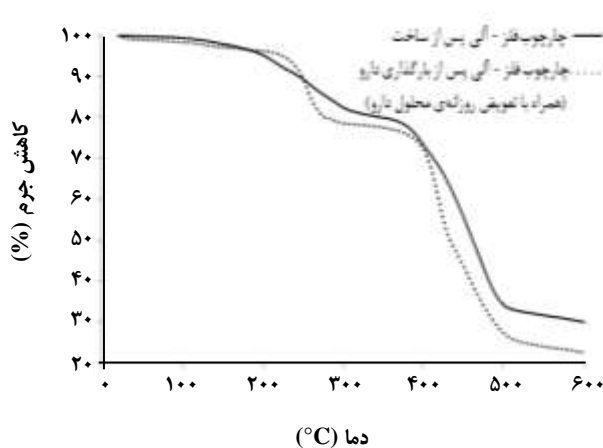
شکل ۳- منحنی استاندارد دارو.



شکل ۲- الگوی پراش اشعه X الف: چارچوب فلز - آلی پس از ساخت، ب: چارچوب پس از بارگذاری با دارو.



شکل ۴- نمودار رهائش دارو.



شکل ۳- آزمایش وزن سنجی گرمایی نمونه‌ها.

اختلاف ۷/۳۶ درصدی در وزن باقی‌مانده از نمونه‌ها می‌تواند نشان‌دهنده درصد داروی بارگذاری شده در ساختار چارچوب باشد. منحنی استاندارد دارو که با روش HPLC به دست آمده در شکل ۳ نشان داده شده است. همان‌گونه که دیده می‌شود داده‌ها روند منطقی داشته و نمودار خطی با  $R^2$  بسیار بالا آمده‌است. به دلیل ماهیت کاتیونی دارو، حضور کاتیون‌های موجود در بافر فسفات می‌تواند سبب تعویض کاتیون‌ها و به دنبال آن خروج دارو از ساختار شود. همان‌گونه که در شکل ۴ دیده می‌شود، رهائش بیشتری دارو به طور پیوسته در ۲۰ ساعت اولیه آزمایش دیده می‌شود؛ و با گذشت زمان تا نزدیک به ۷۲ ساعت رهائش کنترل شده‌ی دارو به حدود ۷۲ درصد می‌رسد.

آروماتیک موجود در دارو باشد. بقیه‌ی نوآرهای اصلی دارو در طیف چارچوب فلز - آلی پس از بارگذاری دارو، به احتمال زیاد با نوآرهای ساختار اصلی هم پوشانی کرده‌اند.

بررسی الگوی پراش اشعه X ساختار چارچوب و ساختار پس از بارگذاری با دارو نشان می‌دهد که پس از بارگذاری دارو فاصله بین صفحه‌های بلوری افزایش یافته و این خود تأییدی بر حضور دارو در ساختار است. (شکل ۲)

برای دستیابی به درصد حضور کاتیون‌های دارو افزون بر کاتیون‌های موجود در حفره‌ها به مقایسه‌ی دو نمودار وزن‌سنجی گرمایی چارچوب فلز - آلی قبل از بارگذاری دارو و پس از بارگذاری دارو پرداخته شد. همان‌گونه که در شکل ۳ دیده می‌شود،

## نتیجه‌گیری

بارگذاری دارو در مقایسه با ساختارهای همانند در این خانواده از حامل‌ها قابل قبول است. رهایش داروی مورد نظر از این نانو ساختار همراه با تخریب حامل از همان لحظه‌های اولیه‌ی آزمایش رهایش آغاز و بیشتری دارو در دو تا سه روز آزاد شد.

این پژوهش، مطالعه‌ای اولیه در کشور ما در زمینه‌ی امکان به‌کارگیری چارچوب‌های فلز - آلی باردار در دارو رسانی است. در بهترین سامانه‌های دارو رسانی از خانواده‌ی چارچوب‌های فلز - آلی با تخلخل و مساحت سطح بسیار بالا، و در بهترین شرایط بیش‌ترین میزان بارگذاری دارو ۲۰ تا ۲۲ درصد است. با توجه به اندازه‌ی حفره‌های چارچوب فلز - آلی مورد مطالعه، میزان

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۲/۱۳ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۲/۸

## مراجع

- [1] Ma Z., Moulton B., [Recent Advances of Discrete Coordination Complexes and Coordination Polymers in Drug Delivery](#), *Coordination Chemistry Reviews*, **255**(15-16): 1623-1641 (2011).
- [2] Horcajada P., Serre C., Vallet-Regí M., Sebba M., Taulelle F., Férey G., [Metal-Organic Frameworks as Efficient Materials for Drug Delivery](#) *Angewandte Chemie International Edition*, **45**(36): 5974-5978 (2006).
- [3] Meek S.T., Greathouse J.A., Allendorf M.D., [Metal-Organic Frameworks: A Rapidly Growing Class of Versatile Nanoporous Materials](#), *Advanced Materials*, **23**(2): 249-267 (2011).
- [4] An J., Geib S.J., Rosi N.L., [Cation-Triggered Drug Release from a Porous Zinc-Adeninate Metal-Organic Framework](#), *Journal of the American Chemical Society*, **31**(21): 8376-8377 (2009).