

## بررسی رفتار رهائش داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین از نانوکامپوزیت اکسید گرافن - مگنتیت

ریحانه فرازی<sup>۱</sup>، محمدرضا واعظی<sup>۱</sup>، محمدجعفر مولایی<sup>۲\*</sup>، مریم سعیدی فر<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>پژوهشگاه مواد و انرژی، پژوهشکده فناوری نانو و مواد پیشرفته، کرج، ایران

<sup>۲</sup>پژوهشگاه مواد و انرژی، پژوهشکده سرامیک، کرج، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۵/۱۱/۱۲، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۵/۱۲/۱۱، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۲/۱۰

**چکیده** در سال‌های اخیر حضور مواد بر پایه گرافن مانند اکسید گرافن به دلیل دارا بودن ویژگی‌های منحصر به فردی رشد چشم‌گیری در حوزه پزشکی داشته است. در این تحقیق نانوکامپوزیت اکسید گرافن- مگنتیت با قابلیت رهائش کنترل شده دارو به روش سنتز هم‌رسوبی روی لایه‌های اکسید گرافن تولید شد. مطالعات فازی، مورفولوژی ذرات، خواص مغناطیسی و بارگذاری و رهائش دارو به ترتیب به روش‌های XRD، FE-SERM، VSM و طیف‌سنجی ماوراء بنفش-مرئی مورد بررسی قرار گرفت. طرح پراش اشعه ایکس شکل‌گیری مگنتیت و اکسید گرافن را در این کامپوزیت نشان داد. بررسی‌های میکروسکوپ الکترونی روبشی مشخص کرد اندازه متوسط ذرات مگنتیت سنتز شده ۱۴ نانومتر است. مغناطش اشباع برای نانوکامپوزیت اکسید گرافن- مگنتیت ۴۷ emu/g بود و این نانوکامپوزیت رفتار سوپرپارامغناطیس از خود نشان داد. داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید روی این نانوکامپوزیت بارگذاری شد. بررسی‌های بارگذاری و رهائش دارو نشان داد که بازده کپسوله کردن و درصد بارگذاری دارو روی این سامانه به ترتیب ۵۱٫۷۶٪ و ۳۴٫۶۸٪ است. مدل رهائش این دارو مدل کورسمایر- پیاس تشخیص داده شد.

**کلمات کلیدی:** اکسید گرافن، مگنتیت، سوپر پارامغناطیس، داروسازی، دوکسوروبیسین هیدروکلراید.

## Drug Loading and Release Behavior of Graphene Oxide/Magnetite Nanocomposite

Reyhaneh Farazi<sup>1</sup>, Mohammad Reza Vaezi<sup>1</sup>, Mohammad Jafar Molaei<sup>2\*</sup>, Maryam Saeidifar<sup>1</sup>

*Material and Energy Research Center, Department of Nano Technology and Advanced Materials, Karaj, Iran.*

*Material and Energy Research Center, Department of Ceramics, Karaj, Iran.*

**Abstract** Graphene based materials such as graphene oxide have been developed in the biomedical applications during recent years. In this research, graphene oxide/magnetite nanocomposite with drug controlled release ability was synthesized through coprecipitation on graphene oxide sheets. Phase analysis, particles morphology, magnetic properties, drug loading and release behavior of the synthesized nanocomposite was investigated using XRD, FESEM, VSM and UV-visible spectroscopy, respectively. XRD pattern showed formation of the graphene oxide/magnetite nanocomposite. FESEM images revealed that the mean particles size is 14 nm. The synthesized nanocomposite showed superparamagnetic characteristics while the saturation magnetization of the nanocomposite was 47 emu/g. Doxorubicin hydrochloride as an anti-cancer drug was loaded on the nanocomposite. Encapsulation efficiency and loading of the drug for the nanocomposite were 51.76% and 34.68%, respectively. The release model of the drug was best matched with Korsmeyer-Peppas model.

**Keywords:** graphene oxide; magnetite; superparamagnetic; drug delivery; doxorubicin hydrochloride.

## ۱- مقدمه

هدف در این تحقیق آن است که بتوان به مقادیر بالای مغناطش اشباع در این کامپوزیت دست یافت تا استفاده عملی از آن برای کاربردهای دارورسانی میسر شود. همچنین استفاده از اصلی ترین داروی ضدسرطان، دوکسوروبیسین هیدروکلراید، روی این کامپوزیت تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است. بنابراین به منظور سنجش عملکرد این نانوکامپوزیت در دارورسانی، آزمایشات بارگذاری و رهائش دارو توسط دوکسوروبیسین هیدروکلراید انجام شد. در دهه های اخیر سرطان به یک مشکل عمده بهداشت عمومی در جهان تبدیل شده است. بیماری سرطان علت اصلی مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و دومین علت مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه است. در سال ۲۰۱۶، تعداد ۱,۶۸۵,۲۱۰ مورد جدید سرطان و تعداد ۵۹۵,۶۹۰ مرگ ناشی از سرطان در ایالات متحده رخ داد [۱]. در میان انواع سرطان، سرطان پستان دومین سرطان شایع با ۱/۲ میلیون نفر مبتلا در سال ۲۰۱۲ در جهان بوده است [۲].

اکسید گرافن یک ماده دوبعدی از اتم های کربن است که پتانسیل استفاده در بسیاری از کاربردهای پزشکی را دارد. به طور کلی کاربردهای پزشکی نانومواد به دلیل حلالیت و پایداری کم در محیط های زیستی محدود می شود. یکی از مزایای استفاده از اکسید گرافن در حوزه پزشکی و دارویی آن است که می تواند به خوبی در محیط های آبی و زیستی پراکنده شود. ایجاد سوسپانسیون پایدار از اکسید گرافن در محیط های زیستی به دلیل حضور گروه های عاملی آب دوست کربوکسیلیک روی صفحات آن است [۳، ۴]. علاوه بر این، اکسید گرافن دارای سطح ویژه بالا، زیست سازگاری بسیار عالی، حلالیت در آب و سمیت کم است که آن را ایده آل جهت بارگذاری دارو و دارورسانی هدفمند می کند [۵]. استحکام اکسید گرافن باعث حفظ یکپارچگی نانوکامپوزیت های تولیدی از این ماده شده و توانایی حمل دارو تا هدف مورد نظر را فراهم می کند [۶].

نانوذرات مگنتیت به دلیل دارا بودن خواص سوپر پارامغناطیس و زیست سازگاری گزینه مناسبی برای کاربرد در زمینه های نانوپزشکی است. مگنتیت دارای ساختار متراکم

اسپینل معکوس با طول پارامتر شبکه ۸/۳۹ آنگستروم است [۷]. نسبت یون های آهن در این ماده مغناطیسی  $0.5 = Fe^{2+}/Fe^{3+}$  است که اگر این نسبت افزایش یابد احتمال تشکیل ناخالصی (اکسیدهای دیگر) افزایش می یابد [۸]. نانوذرات مگنتیت و کامپوزیت های آن به دلیل خواص مغناطیسی مطلوب در حوزه های وسیعی از فناوری ها همانند مهندسی بافت [۹]، دارورسانی [۱۰]، حسگر زیستی [۱۱]، MRI [۱۲]، آنتی باکتری [۱۳]، تصفیه آب [۱۴]، محیط زیست [۱۵]، کاتالیست [۱۶] و غیره کاربرد دارند.

تحقیقات محدودی در مورد استفاده از نانوکامپوزیت اکسید گرافن - مگنتیت به منظور کاربرد در دارورسانی انجام شده است. در برخی از این تحقیقات حداکثر مغناطش به دست آمده  $4.62 \text{ emu/g}$  [۱۷] و  $8 \text{ emu/g}$  [۱۸] بوده است. با توجه به این که مغناطش اشباع مگنتیت در حالت بالک در حدود  $92 \text{ emu/g}$  است [۱۹] مقادیر به دست آمده در این تحقیقات برای کاربردهای دارورسانی هدفمند کافی به نظر نمی رسد. در این تحقیق با توجه به خواص زیست سازگاری، حلالیت در مایعات زیستی و سطح به حجم بالای اکسید گرافن، این ماده با نانوذرات مغناطیسی مگنتیت پوشانده و از نانوکامپوزیت حاصل جهت انجام آزمایشات برون تنی دارورسانی استفاده شد. هدف در این تحقیق آن است که بتوان به مقادیر بالای مغناطش اشباع در این کامپوزیت دست یافت تا استفاده عملی از آن برای کاربردهای دارورسانی میسر شود. همچنین استفاده از اصلی ترین داروی ضدسرطان، دوکسوروبیسین هیدروکلراید، روی این کامپوزیت تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است. بنابراین، به منظور سنجش عملکرد این نانوکامپوزیت در دارورسانی، آزمایشات بارگذاری و رهائش دارو توسط دوکسوروبیسین هیدروکلراید انجام شد.

## ۲- روش تحقیق

مواد اولیه مورد استفاده برای سنتز نانوذرات مگنتیت شامل هیدروکسید آمونیوم ( $NH_4OH$ )، کلرید آهن (II) ( $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ )، کلرید آهن (III) ( $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ ) از شرکت مرک<sup>۱</sup> آلمان تهیه شد. مواد اولیه مورد استفاده برای سنتز اکسید

<sup>1</sup> Merck

از خشک کردن، نانوکامپوزیت جهت همگن شدن رسوبات در حمام التراسونیک قرار گرفت و در دمای  $50^{\circ}\text{C}$  خشک شدند.

## ۲-۲ بارگذاری داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید بر روی نانوکامپوزیت اکسید گرافن- مگنتیت

جهت بارگذاری داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید روی نانوکامپوزیت مغناطیسی اکسید گرافن- مگنتیت، ابتدا دو میلی لیتر بافر فسفات به همراه شش میلی گرم نانوکامپوزیت برای پنج دقیقه تحت امواج فراصوت قرار گرفت. در ادامه ۱۰ میلی لیتر داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید با غلظت  $3/68$  میلی مولار به آن اضافه شد. سپس، سوسپانسیون با توسط هم- زن مغناطیسی، ۱۸ ساعت در محیط تاریک هم زده شد. محصول نهایی توسط سانتریفیوژ  $11000$  دور بر دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه شست و شو داده شد. محلول رویی جهت انجام آزمون طیفسنجی مرئی- ماوراء بنفش در طول موج  $480/05$  نانومتر و تعیین میزان داروی جذب نشده نگه داری شد.

## ۲-۳ بررسی رهائش دارو دوکسوروبیسین هیدروکلراید از نانوکامپوزیت اکسید گرافن- مگنتیت

میزان و نحوه رهائش دارو از نانوکامپوزیت اکسید گرافن- مگنتیت با استفاده از روش دیالیز اندازه گیری شد. بدین منظور به رسوبات تهیه شده در بخش ۲-۲، دو میلی لیتر بافر فسفات اضافه شد و محلول حاصل که حاوی نانوذرات و داروی بارگذاری شده بود درون کیسه دیالیز ریخته شد. کیسه دیالیز درون بشر در  $15$  میلی لیتر بافر فسفات غوطه ور شد. در طی شش ساعت اولیه، در بازه های زمانی  $30$  دقیقه ای از محلول داخل بشر دو میلی لیتر نمونه برداری شد و برای ثابت نگه داشتن غلظت کل به همان مقدار محلول بافر فسفات به سامانه اضافه شد. نمونه برداری های بعدی در بازه های زمانی  $24$  ساعته و به مدت شش روز انجام شد. سرانجام، غلظت داروی آزاد شده با استفاده از نمونه های جمع آوری شده توسط دستگاه طیفسنجی ماوراء بنفش- مرئی در طول موج  $480/05$  نانومتر به دست آمد. بازده کپسوله شدن و درصد رهائش دارو به ترتیب با رابطه های ۱ و ۲ محاسبه می شود.

## ۲-۴ محاسبه درصد رهائش دارو

از دستگاه طیفسنج ماوراء بنفش- مرئی به منظور بررسی رهائش داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید از

اکسید گرافن شامل نیترات سدیم، پرمنگنات پتاسیم، اسید سولفوریک غلیظ، هیدروژن پراکساید از شرکت مرک آلمان و هم چنین گرافیت از شرکت فولکا<sup>۱</sup> تهیه شد. داروی ضد سرطان سرطان دوکسوروبیسین هیدروکلراید از شرکت Bentley WA 6102 استرالیا تهیه شد. هم چنین از کیسه دیالیز (12 kDa, Sigma) جهت بررسی نحوه رهائش دارو استفاده شد.

## ۲-۱ سنتز نانوکامپوزیت اکسید گرافن- مگنتیت

ابتدا نانوصفحات اکسید گرافن به روش هامرز بهبود یافته سنتز شدند. به طور خلاصه، گرافیت و نیترات سدیم همراه با اسید سولفوریک غلیظ درون بالن ته گردی تا کمتر از دمای  $10^{\circ}\text{C}$  سرد شدند سپس پرمنگنات پتاسیم به این سوسپانسیون اضافه شد. پس از گذشت ۲۴ ساعت، آب دیونیزه در یک ساعت و بلافاصله هیدروژن پراکساید اضافه شد. نهایتاً ماده سنتز شده ابتدا با هیدروکلریک اسید جهت حذف یون- های فلزی و سپس با آب دیونیزه تا رسیدن به pH خنثی شست و شو داده شد و در خلأ در دمای  $50^{\circ}\text{C}$  خشک شد.

اکسید گرافن تهیه شده جهت سنتز نانوکامپوزیت اکسید گرافن- مگنتیت استفاده شد. نانوکامپوزیت اکسید گرافن- مگنتیت به صورت درجا روی صفحات اکسید گرافن و به روش هم رسوبی سنتز شدند. در این فرآیند  $0/05$  گرم پودر اکسید گرافن به همراه  $150$  میلی لیتر آب دیونیزه برای  $30$  دقیقه درون حمام التراسونیک قرار گرفت تا سوسپانسیون همگنی حاصل شود. سپس  $3/2$  گرم  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  و  $1/6$  گرم  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  به آن اضافه شد و دوباره  $10$  دقیقه تحت امواج التراسونیک قرار گرفت. این سوسپانسیون به بالن سه گردنه جهت انجام واکنش تحت اتمسفر نیتروژن منتقل شد. با استفاده از بورت  $60$  میلی لیتر  $\text{NH}_4\text{OH}$  به آرامی در یک ساعت به سوسپانسیون اضافه شد. پس از افزودن اولین قطرات، رسوب سیاه رنگی که همان نانوکامپوزیت مورد نظر است تشکیل شد. این سیستم جهت کامل شدن فرآیند یک ساعت دیگر در حمام روغن  $80^{\circ}\text{C}$  نگه داری شد. در نهایت نانوذرات با رسوب اجباری با استفاده از میدان یک آهن ربای دائمی قوی، چندین بار تا رسیدن به pH خنثی شست و شو داده شدند.  $10$  دقیقه قبل

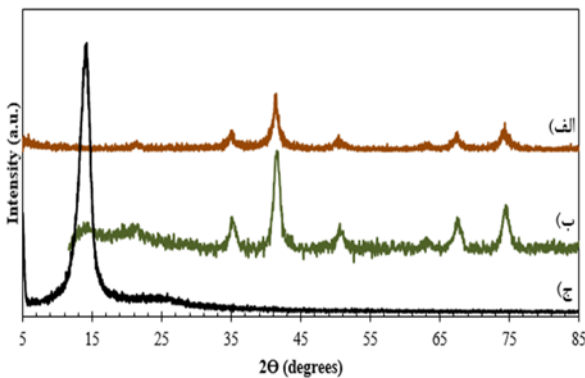
توسط دستگاه ساخت کمپانی Bruker مدل Dector33 کشور آلمان مورد بررسی قرار گرفت.

### ۳- نتایج و بحث

#### ۳-۱ نتایج آزمون الگوی پراش پرتو ایکس

آنالیز پراش اشعه ایکس نانوکامپوزیت اکسید گرافن-مگنتیت در شکل (۱) دیده می‌شود. همان‌طور که مشاهده می‌شود در طیف مربوط به نمونه مگنتیت سنتز شده، در زاویه‌های (۲۵) ۳۵، ۴۱٫۳، ۵۰٫۴، ۶۲٫۹، ۶۷٫۲ و ۷۴٫۱ درجه پیک رخ داده است که به ترتیب به صفحات (۲۲۰)، (۳۱۱)، (۴۰۰)، (۴۲۲)، (۵۱۱) و (۴۴۰) این ماده اختصاص داده می‌شود.

بازده کیسوله کردن  $= 100 \times (\text{میزان کل دارو از آغاز} / \text{میزان داروی به دام افتاده در نانو کامپوزیت})$  معادله (۱)  
 درصد بارگذاری دارو  $= 100 \times (\text{میزان کل نانوکامپوزیت} / \text{میزان داروی به دام افتاده در نانو کامپوزیت})$  معادله (۲)  
 میزان داروی به دام افتاده = (میزان داروی بارگذاری نشده - میزان داروی اولیه) معادله (۳)



شکل ۱. مقایسه طرح پراش الف) نانوکامپوزیت اکسید گرافن-مگنتیت، ب) نانوذرات مگنتیت، ج) اکسید گرافن.

این طرح پراش کاملاً با داده‌های فایل پراش پودری (۰۷۵-۰۱۶۱۰) انطباق دارد که مربوط به مگنتیت ساختار اسپینل معکوس و فرمول شیمیایی  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  است. عدم وجود هیچ پیک اضافی در طرح پراش اشعه ایکس این ماده نشان‌گر خلوص بالای ماده سنتز شده است.

در طرح پراش نانوکامپوزیت اکسید گرافن-مگنتیت، به دلیل جوانه‌زایی و رشد نانوذرات مگنتیت بین صفحات اکسید گرافن و ایجاد ساختار آمورف، هیچ پیک مربوط به اکسید

نانوکامپوزیت اکسیدگرافن-مگنتیت استفاده شد. براساس قانون بیر-لامبرت<sup>۱</sup> با رقیق کردن دارو، محلول‌هایی با غلظت‌های مختلف به دست می‌آید. بنابراین، می‌توان میزان جذب در طول موج مورد نظر را به دست آورد. در این پژوهش میزان جذب داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید با غلظت‌های مختلف، در طول موج ۴۸۰/۰۵ نانومتر اندازه‌گیری و با رسم منحنی "غلظت دارو-جذب"، معادله‌ی کالیبراسیون به دست آمد. سپس، با استفاده از معادله خط کالیبراسیون و جای‌گذاری اعداد جذب در فواصل زمانی مختلف (اعداد جذب نمونه‌های حاصل از بخش ۳-۲) در معادله، غلظت داروی آزاد شده به دست می‌آید. با استفاده از میزان غلظت داروی آزاد شده می‌توان درصد رهایش داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید را برحسب زمان محاسبه کرد. میزان داروی به دام افتاده با استفاده از منحنی کالیبراسیون از رابطه ۳ به دست می‌آید.

#### ۲-۵ شناسایی نانوذرات سنتز شده

در این پژوهش جهت مشخصه‌یابی فازی نمونه‌های سنتز شده از آنالیز پراش اشعه ایکس<sup>۲</sup> (XRD) استفاده شد. این آنالیز توسط لامپ کبالت با ولتاژ ۴۰ کیلوولت و جریان ۳۰ میلی‌آمپر توسط دستگاه Philips مدل PW3710 mdp control انجام گرفت. ریزساختار نمونه‌های سنتز شده توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی<sup>۳</sup> (FE-SEM) مدل Mira 3-XMU مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به نارسا بودن نمونه‌ها، برای بهبود کیفیت تصویر قبل از انجام آزمون به روش رسوب بخار فیزیکی پوششی از جنس طلا روی آن‌ها نشانده شد. با استفاده از دستگاه مغناطیس‌سنج نمونه ارتعاشی<sup>۴</sup> (VSM) شرکت مغناطیس دقیق کویر کاشان خواص مغناطیسی نمونه‌ها بررسی شد. در این آزمون دو میلی‌گرم از ماده سنتز شده، در دمای اتاق تحت میدانی به قدرت ۱۰ کیلو اورستد قرار گرفت. هم‌چنین جهت مطالعه بارگذاری و رهایش دارو از آنالیز طیف سنجی فرابنفش- مرئی (UV-Visible) با کمک دستگاه Perkin Elmer Lambda 25 ساخت کشور آمریکا استفاده شد. آزمون طیف‌سنجی پرتو مادون‌قرمز برای مطالعه‌ی پیوندهای شیمیایی موجود در مواد اولیه و سنتز شده

<sup>1</sup> Beer-Lambert

<sup>2</sup> X-Ray Diffraction

<sup>3</sup> Field Emission Scanning Electron Microscopy

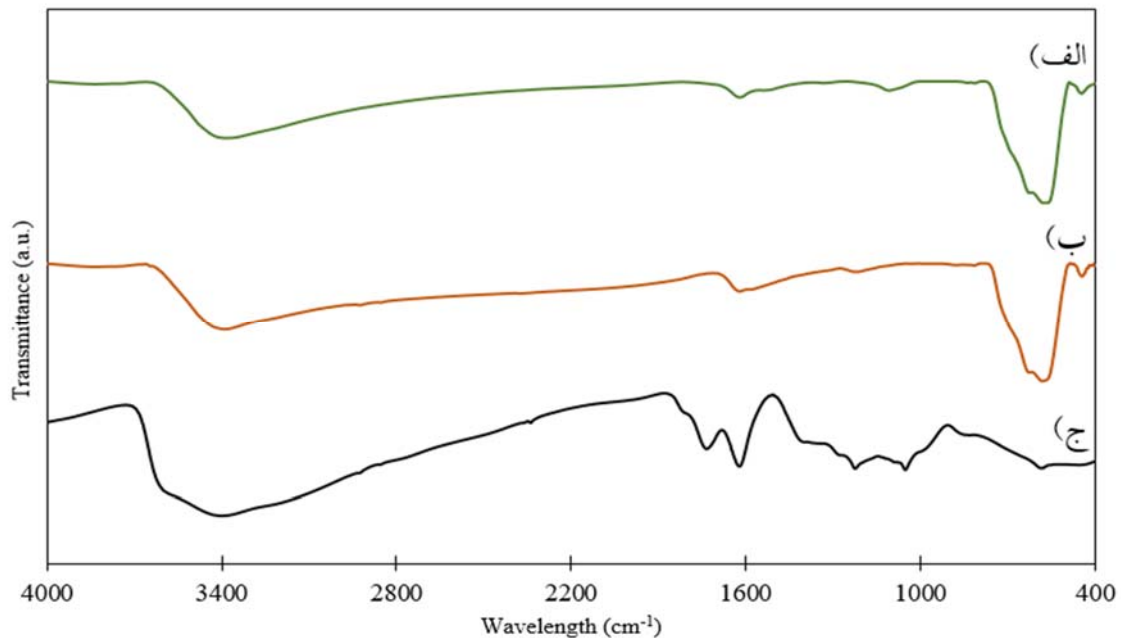
<sup>4</sup> Vibrating Sample Magnetometer

شده در محدوده‌ی  $3391 \text{ cm}^{-1}$  به ارتعاشات کششی گروه O-H در مولکول‌های آب اختصاص داده می‌شود [۲۱]. در طیف (ب)، پیک‌های حاضر در  $446 \text{ cm}^{-1}$  و  $583 \text{ cm}^{-1}$  به ارتعاشات کششی پیوند Fe-O در مگنتیت اختصاص داده می‌شود. پیک‌های  $1195 \text{ cm}^{-1}$  و  $1392 \text{ cm}^{-1}$  به دلیل ارتعاشات C-OH است. همچنین پیک  $1560 \text{ cm}^{-1}$  به ارتعاشات کششی  $\text{C}=\text{C}$  مربوط است. ارتعاشات کششی  $\text{C}=\text{O}$  گروه کربونیل در  $1621 \text{ cm}^{-1}$  دیده می‌شود. پیک مشاهده شده در محدوده‌ی  $3154 \text{ cm}^{-1}$  به دلیل ارتعاشات کششی گروه O-H در مولکول‌های آب است [۲۱].

گرافن دیده نشده و کاهش شدت پیک‌های مگنتیت ناشی از کامپوزیتی شدن نمونه است. پیک مشاهده شده در زاویه  $(2\theta)$  برابر ۱۲ درجه در شکل ۱ مربوط به اکسید گرافن است.

### ۲-۳ نتایج آزمون طیف‌سنجی مادون قرمز

برای بررسی پیوندهای موجود در نمونه‌های سنتز شده و حضور گروه‌های عاملی اکسیژنی اکسید گرافن از آزمون FTIR استفاده شد که نتایج آن در شکل (۲) دیده می‌شود. طیف (الف) مربوط به پیوندهای شیمیایی در ساختار نانوذرات مگنتیت است. پیک‌های مشاهده شده در  $447 \text{ cm}^{-1}$  و  $582 \text{ cm}^{-1}$  به ترتیب مربوط به ارتعاشات کششی Fe-O در مکان‌های هشت‌وجهی و چهاروجهی مگنتیت است [۲۰]. پیک مشاهده



شکل ۲. طیف‌سنجی مادون‌قرمز، (الف) نانوذرات مگنتیت، (ب) نانوکامپوزیت اکسید گرافن-مگنتیت، (ج) اکسید گرافن.

چنین می‌توان آن را به ارتعاشات کششی گروه‌های هیدروکسیل و کربوکسیل اختصاص داد. این گروه‌های عاملی حاوی اکسیژن، باعث آب‌دوستی صفحات اکسید گرافن می‌شوند؛ بنابراین، منجر به پراکندگی خوب اکسید گرافن در آب خواهد شد [۲۴].

### ۳-۳ نتایج آزمون میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل

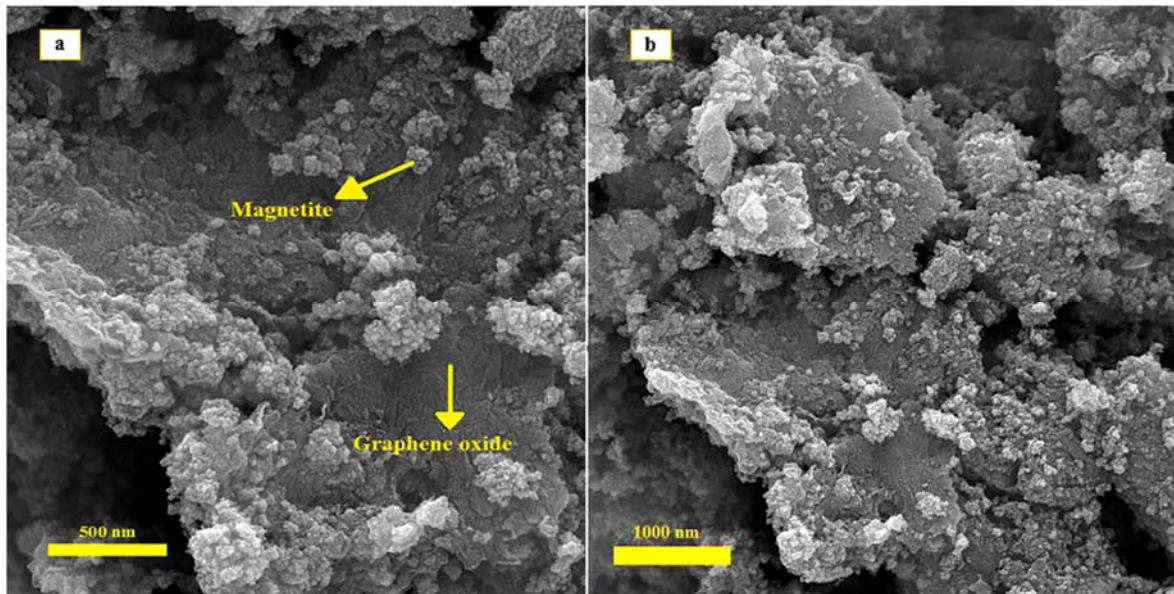
#### میدانی

تصویر آنالیز FE-SEM نانوکامپوزیت اکسید گرافن-مگنتیت در شکل (۳) مشاهده می‌شود. با استفاده از این آنالیز

طیف (ج) نشان‌دهنده پیوندهای شیمیایی و گروه‌های عاملی اکسید گرافن است. در این طیف پیک جذبی در  $1054 \text{ cm}^{-1}$  و  $1226 \text{ cm}^{-1}$  به ارتعاشات کششی پیوند C-O که معرف حضور گروه اپوکسی است، اختصاص داده می‌شود [۲۲]. پیک  $1624 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوندهای  $\text{C}=\text{C}$  است. پیک‌های موجود در محدوده‌ی  $1720-1740 \text{ cm}^{-1}$  به ارتعاشات کششی  $\text{C}=\text{O}$  گروه کربونیل روی لبه‌های اکسید گرافن اختصاص داده می‌شود [۲۳، ۲۴]. پیک پهن در محدوده‌ی  $3400 \text{ cm}^{-1}$  به دلیل ارتعاشات کششی گروه O-H در مولکول‌های آب است. هم-

ساختار ورقه‌ای اکسید گرافن قابل مشاهده است. اندازه نانومتری و توزیع مناسب ذرات در رو و بین لایه‌های اکسید گرافن می‌تواند عامل مثبتی در پایداری سوسپانسیون نانوذرات مغناطیسی جهت به‌کارگیری این نانوکامپوزیت در کاربردهای مربوط به دارورسانی هدفمند باشد.

ریز ساختار نمونه‌ها بررسی شد. اندازه متوسط نانوذرات مگنتیت سنتز شده روی اکسید گرافن، ۱۴ نانومتر محاسبه شد. این اندازه ذرات تأییدی بر نانومقیاس بودن ذرات سنتز شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود نانوذرات مگنتیت کاملاً کروی هستند و توزیع اندازه ذره باریکی دارند. در تصویر b-۲



شکل ۳. تصاویر FE-SEM نانوکامپوزیت اکسید گرافن-مگنتیت.

به مغناطش اشباع ماده توده‌ای (بالک) مگنتیت دست یافت [۱۹].

### ۳-۵ تحلیل و بررسی رفتار رهائش دارو

با توجه به معادله ۳ و معادله‌ی خط منحنی کالیبراسیون میزان داروی به دام افتاده برای این نانوکامپوزیت ۱/۹۱۵ میلی-مولار و با استفاده از معادله‌های ۱ و ۲ و میزان دارو به دام افتاده، بازده کپسوله کردن و درصد بارگذاری دارو به ترتیب ۵۱/۷۶٪ و ۳۴/۶۸٪ محاسبه شد. بازده کپسوله کردن در واقع مقدار داروی کاربردی را نشان می‌دهد. درصد بارگذاری دارو، نشان دهنده‌ی میزان داروی موجود در نانوکامپوزیت است؛ به عبارت دیگر درصد بارگذاری دارو معادل ۳۴٪ به معنی آن است که این درصد از وزن نانوذره را دارو تشکیل می‌دهد. بر طبق نتایج به‌دست آمده در نانوکامپوزیت سنتز شده، هر ۱ میلی‌گرم نانوذره شامل ۰/۳۴ میلی‌گرم دارو است.

با استفاده از غلظت‌های متفاوت داروی دوکسورویسین هیدروکلراید میزان جذب دارو در طول موج ۴۸۰/۰۵ نانومتر مطابق با شکل (۵) به‌دست آمد. با توجه به معادله خط این

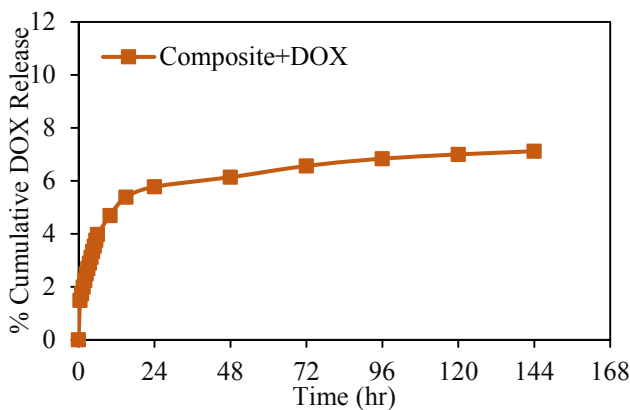
### ۳-۴ نتایج آزمون خواص مغناطیسی

در شکل (۴) منحنی هیستریسیس مگنتیت و نانوکامپوزیت اکسید گرافن-مگنتیت مشاهده می‌شود. مطابق با این منحنی حداکثر مغناطش اشباع برای نانو ذرات مگنتیت ۶۴ emu/g و برای نانوکامپوزیت اکسید گرافن-مگنتیت ۴۷ emu/g به‌دست آمد. بدیهی است که با افزایش مقدار اکسید گرافن در نانو کامپوزیت به ازای واحد جرم، مقدار مغناطش اشباع کاهش می‌یابد. همان‌طور که مشاهده می‌شود حلقه‌های هیستریسیس برای هر دو نمونه کاملاً S شکل و نیروی پسماند زدا و مغناطش پسماند برای هر دو نمونه ناچیز است که نشان-گر وجود خاصیت سوپر پارامغناطیس در این نمونه‌ها است. مگنتیت در اندازه ذرات میکرومتری و یا بالاتر خاصیت فری مغناطیس با مغناطش اشباع ۹۲ emu/g دارد. این ماده با کاهش اندازه ذرات به محدوده‌ی بین ۲ تا ۲۰ نانومتر به دلیل غلبه انرژی حرارتی به سد انرژی ناهمسانگردی، خاصیت سوپر پارامغناطیس پیدا می‌کند [۲۵]. با این حال با افزایش میزان بلورینگی نانوذرات مگنتیت می‌توان به مغناطش اشباعی نزدیک

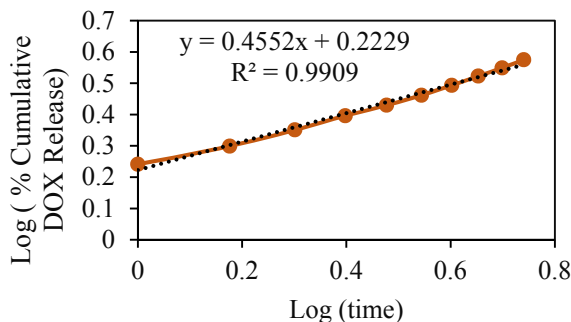
مدل کورسمایر- پیاس از معادله (۴) پیروی می‌کند. مقدار  $M_t/M_\infty$  داروی آزاد شده تجمعی در زمان  $t$ ،  $K$  ثابت کینتیکی و  $n$  مکانیزم نفوذ را توصیف می‌کند [۲۶].

$$M_t/M_\infty = kt^n \quad \text{معادله (۴)}$$

برای محاسبه  $n$  و  $K$  از دو طرف معادله لگاریتم گرفته و با معادله خط به دست آمده از "لگاریتم درصد تجمعی رهائش دارو-لگاریتم زمان"، شکل (۷) مقایسه شد. مقادیر  $n=0.45$  و  $R^2=0.99$  محاسبه شد. با توجه به مقدار  $n$  می‌توان نتیجه گرفت که در این سامانه نفوذ از نوع نفوذ فیکتی است. فیکتی زمانی رخ می‌دهد که شیب پتانسیل شیمیایی وجود داشته باشد [۲۷].

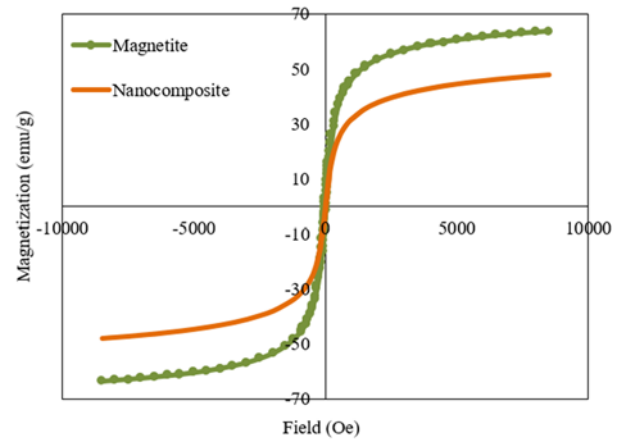


شکل ۶. پروفایل رهائش دارو دوکسوروبیسین هیدروکلراید از نانوکامپوزیت اکسید گرافن- مگنتیت.



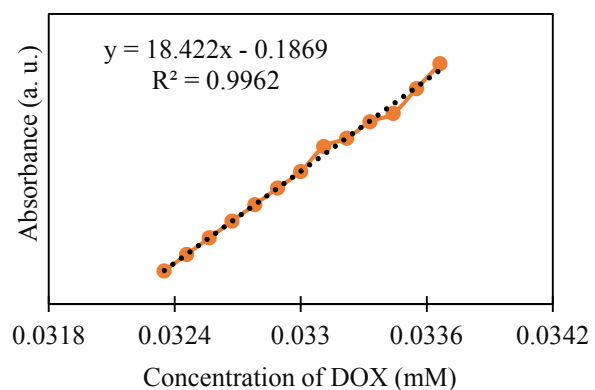
شکل ۷. سازوکار رهائش دارو طبق مدل کورسمایر- پیاس (۶۰٪ اول سامانه رهائش دارو).

منحنی، پروفایل رهائش دارو دوکسوروبیسین هیدروکلراید از نانوکامپوزیت اکسید گرافن-مگنتیت که در شکل (۶) مشاهده می‌شود، رسم شد.



شکل ۴. منحنی هیستریسیس مگنتیت و نانوکامپوزیت اکسید گرافن-مگنتیت.

الگوهای رهائش برون‌تنی<sup>۱</sup> با استفاده از مدل‌های کینتیکی مختلفی مانند، مدل کینتیکی درجه صفر<sup>۲</sup>، مدل کینتیکی درجه اول<sup>۳</sup>، مدل ساده شده هیگچی<sup>۴</sup> و مدل کورسمایر- پیاس<sup>۵</sup> تجزیه و تحلیل می‌شوند. در این تحقیق رهائش دارو دوکسوروبیسین هیدروکلراید از نانوکامپوزیت سنتز شده، از مدل کورسمایر- پیاس تبعیت کرد. در این مدل ۶۰٪ ابتدایی رهائش دارو برای رسم منحنی کافی است.



شکل ۵. منحنی کالیبراسیون داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید.

<sup>1</sup> Invitro

<sup>2</sup> Zero-order kinetic model

<sup>3</sup> First-order kinetic model

<sup>4</sup> Higuchi

<sup>5</sup> Korsmeyer-Peppas model

## ۴- نتیجه گیری

در نانو کامپوزیت های مغناطیسی اکسید گرافن-مگنتیت، اکسید گرافن به عنوان بستر عمل کرده و به دلیل داشتن سطح ویژه بالا می توان مقادیر زیادی از نانوذرات مگنتیت را بین و روی صفحات اکسید گرافن بارگذاری کرد. در این تحقیق نانوذرات مگنتیت به روش هم رسوبی روی صفحات اکسید گرافن سنتز شدند. نتایج آنالیز فازی تشکیل شدن مگنتیت تک فاز روی بستر اکسید گرافن را تأیید کرد. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نشان داد که نانوذرات مگنتیت با متوسط اندازه ذره ۱۴ نانومتر و توزیع تک پخش با مورفولوژی کروی روی صفحات گرافن سنتز شده اند. مغناطش اشباع نانوذرات مگنتیت ۶۴ emu/g و برای نانوکامپوزیت اکسید گرافن-مگنتیت ۴۷ emu/g بود. حلقه پسماند مغناطیسی حاصل نشان می دهد نانوذرات مغناطیسی حاصل وارد منطقه سوپر پارامغناطیس شده اند. داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید توسط برهمکنش  $\pi$ - $\pi$  روی نانوکامپوزیت اکسید گرافن-مگنتیت بارگذاری شد. بازده کپسوله کردن و درصد بارگذاری دارو به ترتیب ۵۱/۷۶٪ و ۳۴/۶۸٪ محاسبه شد. مدل رهایش این دارو با مدل کورسمایر- پیاس مطابقت داشت که نشان می دهد مکانیسم از نوع نفوذ فیکتی است.

## سپاسگزاری

از پژوهشگاه مواد و انرژی و ستاد توسعه نانوفناوری

بابت حمایت مالی از این تحقیق تشکر و قدردانی می شود.

## مراجع

- Properties, Reactions, Occurrences and Uses, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG.
- Cunha, C., Panseri, S., Iannazzo, D., Piperno, A., Pistone, A., Fazio, M., Galvagno, S., Hybrid composites made of multiwalled carbon nanotubes functionalized with Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles for tissue engineering applications, *Nanotechnology*, 23 (2012) 465102.
- Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L., Chowdhury, P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Pol Pharm*, 67(3) (2010) 217-223.
- Dutta, R.K., Sahu, S., Development of oxaliplatin encapsulated in magnetic nanocarriers of pectin as a potential targeted drug delivery for cancer therapy, *Results in Pharma Sciences*, 2 (2012) 38-45.
- Farghali, M.A., El-Din, T.A.S., Al-Enizi, A.M., El Bahnasawy, R.M., Graphene/magnetite nanocomposite for potential environmental application, *International Journal of Electrochemical Science*, 10 (2015) 529-537.
- Gu, W., Deng, X., Gu, X., Jia, X., Lou, B., Zhang, X., Wang, E., Stabilized, superparamagnetic functionalized graphene/ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> @ Au nanocomposites for a magnetically-controlled solid-state electrochemiluminescence biosensing application, *Analytical chemistry*, 87(3) (2015) 1876-1881.
- He, F., Fan, J., Ma, D., Zhang, L., Leung, C., Chan, H. L., The attachment of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles to graphene oxide by covalent bonding, *Carbon*, 48(11) (2010) 3139-3144.
- Li, D., Mueller, M.B., Gilje, S., Kaner, R.B., Wallace, G. G., Processable aqueous dispersions of graphene nanosheets, *Nature Nanotechnology*, 3(2) (2008) 101-105.
- Mascolo, M.C., Pei, Y., Ring, T.A., Room temperature co-precipitation synthesis of magnetite nanoparticles in a large pH window with different bases, *Materials*, 6(12) (2013) 5549-5567.
- Moradi, S., Akhavan, O., Tayyebi, A., Rahighi, R., Mohammadzadeh, M., Rad, H.S. Magnetite/dextran-functionalized graphene oxide nanosheets for in vivo positive contrast magnetic resonance imaging, *RSC Advances*, 5(59) (2015) 47529-47537.
- Oh, W.-C., Chen, M.-L., Zhang, K., Zhang, F.-J., Jang, W.-K., The effect of thermal and ultrasonic treatment on the formation of graphene-oxide nanosheets, *Journal of the Korean Physical Society*, 56(4) (2010) 1097-1102.
- Ozkaya, T., Toprak, M. S., Baykal, A., Kavas, H., Köseoğlu, Y., Aktaş, B., Synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles at 100 C and its magnetic characterization, *Journal of Alloys and Compounds*, 472(1) (2009) 18-23.
- Peppas, N.A., Korsmeyer, R., Dynamically swelling hydrogels in controlled release applications, *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, 3 (1987) 109-136.
- Prabhu, Y., Rao, K. V., Kumari, B. S., Kumar, V.S.S., Pavani, T., Synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles and its antibacterial application, *International Nano Letters*, 5(2) (2015) 85-92.
- Rajput, S., Pittman, C.U., Mohan, D., Magnetic magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) nanoparticle synthesis and applications for lead (Pb 2+) and chromium (Cr 6+) removal from water, *Journal of Colloid and Interface Science*, 468 (2016) 334-346.
- Shagholani, H., Ghoreishi, S. M., Mousazadeh, M., Improvement of interaction between PVA and chitosan via magnetite nanoparticles for drug delivery application, *International Journal of Biological Macromolecules*, 78 (2015) 130-136.
- Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A., Cancer statistics, *CA: A Cancer Journal for clinicians*, 66(1) (2016), 7-30.
- Sun, X., Liu, Z., Welscher, K., Robinson, J. T., Goodwin, A., Zaric, S., Dai, H., Nano-graphene oxide for cellular
- Alibeigi, S., Vaezi, M.R., Phase transformation of iron oxide nanoparticles by varying the molar ratio of Fe<sup>2+</sup>: Fe<sup>3+</sup>, *Chemical Engineering & Technology*, 31 (11) (2008) 1591-1596.
- Cao, L., Yin, S., Liang, Y., Zhu, J., Fang, C., Chen, Z., Preparation and characterisation of magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/graphene oxide nanocomposites, *Materials Research Innovations*, 19 (2015) 364-368.
- Chaiyakun, S., Witit-Anun, N., Nuntawong, N., Chindaudom, P., Oaew, S., Kedkeaw, C., Limsuwan, P., Preparation and characterization of graphene oxide nanosheets, *Procedia Engineering*, 32, (2012) 759-764.
- Chen, J., Li, Y., Huang, L., Li, C., Shi, G., High-yield preparation of graphene oxide from small graphite flakes via an improved Hummers method with a simple purification process, *Carbon*, 81 (2015) 826-834.
- Cornell, R.M., Schwertmann, U., (2003), Introduction to the Iron Oxides, in *The Iron Oxides: Structure*, [www.SID.ir](http://www.SID.ir)



- imaging and drug delivery, *Nano Research*, 1(3) (2008) 203-212.
23. Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet Tieulent, J., Jemal, A., Global cancer statistics, CA: a Cancer Journal for Clinicians, 65(2) (2015) 87-108.
  24. Wang, X., Wang, C., Qu, K., Song, Y., Ren, J., Miyoshi, D., Qu, X., Ultrasensitive and Selective Detection of a Prognostic Indicator in Early Stage Cancer Using Graphene Oxide and Carbon Nanotubes, *Advanced Functional Materials*, 20(22) (2010) 3967-3971.
  25. Xie, J., (2009) Synthesis, modification, and bioapplications of magnetic nanoparticles. BROWN UNIVERSITY.
  26. Yang, X., Zhang, X., Ma, Y., Huang, Y., Wang, Y., & Chen, Y., Superparamagnetic graphene oxide- Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles hybrid for controlled targeted drug carriers, *Journal of Materials Chemistry*, 19(18) (2009) 2710-2714.
  27. Yao, T., Wang, H., Zuo, Q., Wu, J., Zhang, X., Cui, F., Cui, T., One Step Preparation of Reduced Graphene Oxide/Pd-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ Polypyrrole Composites and Their Application in Catalysis, *Chemistry-An Asian Journal*, 10(9) (2015) 1940-1947.

Archive of SID