

Theoretical, Instrumental, and Cytotoxic Evaluation of Synthetic Zinc Ferrite Nanoparticles for their Use in Targeted Drug Delivery to Target Tissue: Nano-Biophysical Chemistry Approach

Reza Safari^{1*} , Hamid Hadi^{1,2} , Maryam Nazimi³ 

¹ Dept of Chemistry, Faculty of Basic Sciences, University of Qom, Qom, Iran

² Dept of Chemistry, Faculty of Basic Sciences, Lorestan University, Khoramabad, Iran

³ Dept of Women, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Article Info

Article type:

Research article

Article History:

Received: 09 January 2021

Revised: 12 March 2022

Accepted: 10 April 2022

Published Online: 26 November 2022

* Correspondence to:

Reza Safari

Dept of Chemistry, Faculty of Basic Sciences, University of Qom, Qom, Iran.

Email:

r.safari@qom.ac.ir

ABSTRACT

Introduction: Today, the use of magnetic nanomaterials promises purposeful and intelligent drug delivery. These magnetic drug nanocarriers can respond appropriately and intelligently to the external magnetic field, which can be used to selectively release the drug into the target tissue. Therefore, this study investigated the synthesis of zinc ferrite nanoparticles and some of their structural, electronic, and magnetic properties. The ultimate goal of this study is to use nanotechnology and quantum mechanics in intelligent and targeted drug delivery to improve the patient's quality of life and reduce the destructive effects of unwanted drug distribution in healthy tissues.

Material & Methods: In this study, zinc ferrite nanoparticles were prepared using heat treatment, and then the structural and magnetic properties of these nanoparticles were investigated using imaging-measurement methods on the nanoscale. In addition, cytotoxicity test (MTT) was performed on mouse fibroblast cell line (NIH3T3), and the results were analyzed using SPSS software. Moreover, using the results of quantum calculations, the chitosan molecular system was proposed as a coating for this drug carrier.

Findings: Analysis of the results obtained from X-ray diffraction (XRD) and electron microscopy (SEM) spectra confirmed the existence of spinel structure and the small size of these particles (20-23 nm). Furthermore, the results obtained from the vibrating magnetometer and the paramagnetic resonance spectrometer showed the presence of paramagnetic properties in the synthetic nanoparticles. In addition, the analysis of the results obtained from the vibrating magnetometer shows the low magnetic residue of the synthetic magnetic nanoparticles. This can be useful in the mechanism of targeted drug release. In addition, analysis of cytotoxicity (MTT) test results on synthetic nanoparticles showed that the toxicity of these nanoparticles depends on the concentration (dose) and time. Therefore, at concentrations higher than 20 µg/ml and also over time, the vital activity of cells decreased.

Discussion & Conclusion: Based on the results obtained in this study, the use of magnetic zinc ferrite nanoparticles (coated with chitosan) for targeted drug delivery to the target tissue was suggested. The unique properties of these drug-carrying nanoparticles, such as good magnetic field response, good particle size, and low toxicity, enable the physician to have more precise control over targeted drug delivery to the target tissue.

Keywords: Chitosan, Cytotoxicity (MTT), Electron microscopy (SEM), Paramagnetic zinc ferrite nanoparticles, Targeted drug delivery, Vibrating sample magnetometer (VSM), X-ray diffraction (XRD)

➤ How to cite this paper

Safari R, Hadi H, Nazimi M. Theoretical, Instrumental, and Cytotoxic Evaluation of Synthetic Zinc Ferrite Nanoparticles for their Use in Targeted Drug Delivery to Target Tissue: Nano-Biophysical Chemistry Approach. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;30(5): 51-67.



© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences

Journal of Ilam University of Medical Sciences: Volume 30, Issue 5, 2022

ارزیابی نظری، دستگاهی و سمیت سلولی نانوذرات فریت روی سنتز شده به منظور استفاده در انتقال هدفمند دارو به بافت هدف: دیدگاه نانوبیوشیمی فیزیک

رضا صفری^{۱*} ID، حمید هادی^{۱،۲} ID، مریم ناظمی^۳ ID

^۱ گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه قم، قم، ایران

^۲ گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

^۳ گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۲۰

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۰/۱۲/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۱/۲۱

تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۹/۰۵

نویسنده مسئول:

رضا صفری

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه،

دانشگاه قم، قم، ایران.

Email: r.safari@qom.ac.ir

مقدمه: امروزه استفاده از نانومواد مغناطیسی نویددهنده دارورسانی هدفمند و هوشمند است. این نانوحامل‌های دارویی مغناطیسی قابلیت پاسخ مناسب و هوشمند به میدان مغناطیسی خارجی اعمالی را دارند که از این موضوع می‌توان در آزادسازی انتخابی دارو در بافت هدف استفاده کرد؛ از این رو، در این پژوهش به سنتز نانوذرات فریت روی و بررسی برخی از خواص ساختاری، الکترونی و مغناطیسی آن‌ها پرداخته شد. هدف غایی این پژوهش استفاده از فناوری نانو و مکانیک کوانتوم در دارورسانی هوشمند و هدفمند به منظور ارتقای کیفیت زندگی بیمار و کاهش آثار مخرب ناشی از توزیع ناخواسته دارو در بافت‌های سالم بدن است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، نانوذرات فریت روی با استفاده از عملیات گرمایی تهیه شد؛ سپس ویژگی‌های ساختاری و مغناطیسی این نانوذرات با استفاده از روش‌های تصویربرداری-اندازه‌گیری در ابعاد نانو بررسی گردید. علاوه بر این، آزمون سمیت سلولی (MTT) روی رده سلولی فیبروپلاست موش (NIH3T3) انجام گرفت و نتایج به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد؛ همچنین با استفاده از نتایج محاسبات کوانتومی، سامانه مولکولی کیتوسان به‌عنوان پوشش این حامل دارویی پیشنهاد گردید.

یافته‌ها: تحلیل نتایج به‌دست‌آمده از طیف پراش پرتوی ایکس (XRD) و میکروسکوپ الکترونی (SEM)، وجود ساختار اسپینلی و اندازه کوچک این ذرات (۲۳-۲۰ نانومتر) را تأیید کرد؛ همچنین نتایج به‌دست‌آمده از مغناطیس‌سنج لرزان و طیف‌سنج تشدید پارامغناطیس وجود خاصیت پارامغناطیسی در نانوذرات سنتزی را نشان داد. علاوه بر این، تحلیل نتایج به‌دست‌آمده از مغناطیس‌سنج لرزان نشان‌دهنده پسماند مغناطیسی پایین نانوذرات مغناطیسی سنتزی است. این موضوع می‌تواند در سازوکار رهاسازی هدفمند دارو مفید واقع شود. تحلیل نتایج آزمون سمیت سلولی (MTT) بر نانوذرات سنتزی نشان داد که سمیت این نانوذرات بسته به غلظت (مقدار دوز مصرفی) و زمان است، به طوری که در غلظت‌های بیشتر از ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر و همچنین با گذشت زمان، فعالیت حیاتی سلول‌ها کاهش یافت.

بحث و نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این پژوهش، استفاده از نانوذرات مغناطیسی فریت روی (با پوشش کیتوسان) برای انتقال هدفمند دارو به بافت هدف پیشنهاد شد. ویژگی‌های منحصر به فرد این نانوذره حامل دارویی، مانند پاسخ مناسب به میدان مغناطیسی، اندازه مناسب ذرات و همچنین سمیت پایین، پزشک را قادر می‌سازد کنترل دقیق‌تری بر دارورسانی هدفمند به بافت هدف داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: پراش پرتوی ایکس (XRD)، دارورسانی هدفمند، سمیت سلولی (MTT)، کیتوسان، مغناطیس‌سنج لرزان (VSM)، میکروسکوپ الکترونی (SEM)، نانوذرات پارامغناطیسی فریت روی

استناد: صفری، رضا؛ هادی، حمید؛ ناظمی، مریم. ارزیابی نظری، دستگاهی و سمیت سلولی نانوذرات فریت روی سنتز شده به منظور استفاده در انتقال هدفمند دارو به بافت هدف: دیدگاه نانوبیوشیمی فیزیک. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، دی ۱۴۰۱؛ ۳۰(۵): ۶۷-۵۱.

امروزه فناوری نانو تأثیر بسزایی در ارتقای روش های درمانی مانند دارورسانی هدفمند داشته است (۱). در این میان، نانوذرات مغناطیسی (MNP) به علت داشتن ویژگی های منحصر به فرد، به عنوان حامل های دارورسانی بسیار مورد توجه قرار گرفته اند؛ از این رو پیش بینی می شود این نانوذرات در آینده نقش چشمگیری در حفظ سلامت و پزشکی نوین (مانند کاربردهای تشخیصی و درمانی در بیماری سرطان) خواهند داشت (۲)؛ زیرا این نانوذرات می توانند موجب هدف یابی دارویی مغناطیسی (MDT) در بدن و ایجاد جذب مغناطیسی دارو در بافت خاص/هدف شوند. امکان کنترل از راه دور عوامل درمانی در زمان انتقال ذرات به بافت مدنظر این ذرات را به حامل های هدفمند مغناطیسی (MCT) تبدیل کرده است (۳). معمولاً در روش دارورسانی هدفمند، دارو با نانوذرات مغناطیسی کمپلکس دارو/حامل تشکیل می دهد و سپس این کمپلکس به دستگاه گردش خون بیمار تزریق می شود.

غلظت بالای نانوذرات در بافت هدف/ملتهب در اثر برهم کنش دوقطبی های مغناطیسی پس از اعمال میدان مغناطیسی خارجی، استفاده از پوشش های پلیمری در تولید نانوذرات مغناطیسی برای افزایش زیست سازگاری این ذرات و استفاده از لیگاند های هدف گذاری برای اختصاصی تر کردن نانوذرات جهت شناسایی بافت هدف از جمله خواص منحصر به فرد این نوع از نانوذرات است. این خواص ویژه حامل های دارویی را قادر می سازند که با اعمال میدان مغناطیسی، سمت و سوی (جهت یابی) حرکت نانو دارو را تا زمان رسیدن به بافت هدف کنترل، رصد و پایش کنند. علاوه بر این، مطالعات صورت گرفته درباره این موضوع نشان داده است که استفاده از پوشش های سطحی مناسب می تواند خواص مغناطیسی پزشکی مطلوب تر و پایداری را برای این ذرات ایجاد نماید و از آثار مخرب/سمیت برخی از این نانوذرات مغناطیسی (ناشی از برهم کنش های آن ها با سلول یا

پروتئین های زیستی) به شدت بکاهد. این ویژگی ها به افزایش زیست سازگاری نانوذرات مغناطیسی با بافت های بدن منجر می شود (۴).

معمولاً نانوذرات مغناطیسی استفاده شده در زمینه دارورسانی هدفمند، ویژگی های منحصر به فردی از جمله ساختار کریستالی، توزیع هم اندازه، شکل کروی ذرات، زیست سازگاری، پایداری و اندازه کوچک دارند (۵). حفظ ویژگی های سطحی نانوذرات مغناطیسی با پوشش های مناسب مولکولی (مانند مولکول های آلی و غیر آلی) می تواند موجب افزایش نیمه عمر این ذرات در بدن شوند (استفاده از پوشش های سطحی می تواند سبب تعویق انداختن پاک سازی این ذرات توسط سلول های فاگوسیته گردد) (۶). به همین منظور، استفاده از پلیمر های زیست تخریب پذیر، مانند پوشش هایی که در بدن دچار هیدرولیز و به تدریج از بدن دفع می شوند، در اولویت است. این چنین پوشش هایی امکان تحریک و ردیابی دارو توسط اعمال میدان مغناطیسی را مهیا می سازد، به طوری که اعمال میدان مغناطیسی خارجی باعث آزاد شدن دارو از نانوذرات مغناطیسی می گردد و به دارو اجازه ورود به بافت هدف را می دهد. در برخی از موارد می توان از تصویربرداری محلی MRI برای حصول اطمینان از رسیدن نانوذرات مغناطیسی به مقصد هدف استفاده کرد (۷).

در میان نانوذرات، نانوفريت ها به سبب خواص مغناطیسی، الکتریکی و کاتالیستی متنوع بسیار مورد توجه هستند، به طوری که استفاده از این نانوذرات در زمینه های زیست پزشکی رایج است (۸). معمولاً برای تهیه نانوذرات فريت روی از روش های هم رسوبی و یا روش های سونوشیمیایی استفاده می شود که هر کدام از این روش ها معایب و محدودیت های خاص خود (از جمله هزینه بر بودن، نیاز به دمای فوق بحرانی و ایجاد رسوبات سمی و...) را دارد (۹). در این پژوهش، برای پرهیز از مشکلات معمول روش های ذکر شده، از روش عملیات گرمایی

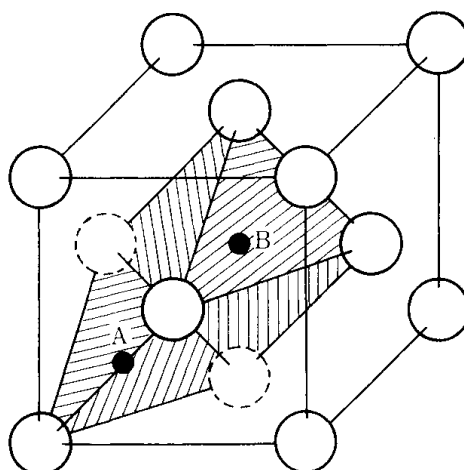
برای سنتز نانوذرات فریت روی استفاده شد. فریت ها نیمه‌رسانا و با فرمول شیمیایی MFe_2O_4 هستند که M یک کاتیون فلزی دو ظرفیتی است؛ به‌عنوان مثال، وضعیت قرارگیری کاتیون ها در ساختار اسپینلی فریت روی در جدول شماره ۱ و شکل شماره ۱ گزارش شده است (۱۰). فریت روی به علت نیمه‌رسانا بودن و پایداری شیمیایی و گرمایی، گزینه مناسبی به‌عنوان مواد مغناطیسی برای کاربردهایی از قبیل تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) و دارورسانی هدفمند است (۱۱).

ازاین‌رو، در این پژوهش پیشنهاد استفاده از نانوذرات مغناطیسی فریت روی به‌عنوان حامل دارویی-مغناطیسی (با قابلیت رهگیری دارو در بدن، دارورسانی هدفمند) ارائه شد. مطالعات و بررسی های

صورت گرفته نشان داده است که با رسیدن ابعاد مواد به ابعاد نانو، خواص منحصر به فردی (مانند خواص کوانتومی مشهود) در این مواد ایجاد می شود که آن‌ها را از مواد توده ای با ابعاد معمول و بزرگ متمایز می سازد (۱۲)؛ به‌عنوان مثال، خواص مغناطیسی خاص نانوذرات فلزی سبب می‌گردد که این نانومواد کاربردهای مختلفی به‌ویژه در زمینه دارورسانی هدفمند داشته باشند (۱۳)؛ ازاین‌رو، در این پژوهش برخی از خواص نانوذرات پارامغناطیس فریت روی سنتزی (به‌ویژه خواص مغناطیسی آن ها) مطالعه می‌شود و ارزیابی نظری، محاسباتی، دستگاهی و تجربی انجام می‌گیرد. بدین منظور، از آزمون سمیت سلولی (بر روی سلول‌های فیروپلاست موش) نیز استفاده می‌گردد.

جدول شماره ۱. وضعیت قرارگیری کاتیون ها در فریت روی ($ZnFe_2O_4$)

فرمول مولکولی	سایت A کاتیون‌های تتراهدرال (چهاروجهی)	سایت B کاتیون‌های اکتاهدرال (هشت‌وجهی)
$ZnFe_2O_4$	$[Zn^{+2}]$	$[Fe^{+3}]O_4$



شکل شماره ۱. جایگاه های چهاروجهی A و هشت‌وجهی B در فریت اسپینلی روی (۱۱)

مواد و روش ها

تهیه نانوذرات فریت روی: در این مطالعه از روش عملیات گرمایی برای سنتز نانوذرات فریت روی مغناطیسی بهره گرفته شد. بدین منظور، از مواد اولیه نیترات آهن ۹ آب، نیترات روی ۶ آب و پلیمر پلی ویدون

(ساخت شرکت مرک آلمان) استفاده گردید. برای تهیه نمونه به‌منظور سنجش‌های دستگاهی، ابتدا محلولی متشکل از ۴ گرم پلی‌ویدون در ۱۰۰ سی سی آب مقطر با دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد تهیه شد؛ سپس با توجه به مقادیر مواد یادشده در جدول شماره ۲، مقادیر لازم پلی

به دست آمده از دستگاه XRD، با استفاده از نرم افزار Upex تجزیه و تحلیل شد. در آخر، برای بررسی مورفولوژی ذرات سنتز شده و تأیید داده های حاصل از آنالیز پراش پرتوی ایکس از دستگاه میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) (مدل SEM FEI Quanta 200) استفاده گردید.

آزمون سمیت سلولی (MTT): در این پژوهش، برای به دست آوردن میزان سمیت نانوذرات سنتز شده و بهترین دوز داروی مصرفی از آزمون سمیت MTT و از رده سلولی سالم فیروپلاست موش (NIH3T3) در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد (دمای انکوباسیون) استفاده شد. بدین منظور، ابتدا سلول های فیروپلاست موش با غلظت ۵۰۰۰ سلول در میلی لیتر در محیط کشت ۱۰۰۰ DMEM حاوی ۵ درصد (FBS (Fetal Bovine Serum) به همراه ۱ میکروگرم بر میلی لیتر اکینومایسن برای ۳ ساعت انکوبه گردید؛ سپس رسوب حاصل شده (پس از جداسازی توسط محلول EDTA) به حالت سوسپانسیون درآمد و میزان (درصد) زنده ماندن سلول ها در نمونه توسط رنگ تریپان بلو و میکروسکوپ نوری بررسی شد. در ادامه، از سلول های سالم (سلول های با درصد سلامت بیش از ۹۰ درصد) برای استفاده در چاهک کنترل (+Blank, C) و چاهک آزمایش (با ۹۶ خانه) استفاده گردید. بدین منظور، مقدار ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ میکروگرم بر میلی لیتر از نانوذرات فریت روی پس از انحلال در DMSO به هریک از چاهک های آزمایش اضافه شد و به مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه گردید. پس از پایان سازوکار انکوباسیون، محیط کشت رویی حذف شد؛ همچنین به منظور بررسی اثر سمیت سلولی مشتقات

وینیل کلرید، نیترات آهن و نیترات روی به محلول بالا اضافه گردید تا محلول اصلی به دست آید. برای تسریع در فرایند انحلال شیمیایی، از همزن مغناطیسی و مگنت استفاده شد. محلول اصلی به دست آمده طی یک فرایند فر الکتریکی (قوس) تا دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد حرارت داده شد و سپس فرایند خشک کردن محلول انجام گرفت. ماده حاصل آسیاب گردید تا پودر یکنواختی به دست آید؛ همچنین برای انجام فرایند پیرولیز، نمونه پودری به دست آمده در کوره الکتریکی تا دمای ۵۰۰ درجه سانتی گراد حرارت داده شد. مواد استفاده شده و استوکیومتری واکنش شیمیایی صورت گرفته در جدول شماره ۲ آمده است.

بررسی ساختار و خواص نانوذرات فریت روی: برای مطالعه و ارزیابی تجربی-دستگاهی بعضی از ویژگی های ساختاری، الکترونی و مغناطیسی نانوذرات سنتز شده، از ادوات و دستگاه های پیشرفته تصویربرداری-اندازه گیری استفاده گردید. بدین منظور، برای تعیین خواص و ویژگی های مغناطیسی نانوذرات سنتز شده از دستگاه مغناطیس سنج لرزان (VSM) (مدل LBKFB ساخت شرکت مغناطیس کویر کاشان) در حضور میدان اعمالی با شدت میدان مغناطیسی ۱۲ KOe و دستگاه طیف سنج تشدید پارامغناطیسی الکترون (EPR) (مدل EMS-104 ساخت شرکت بروکر آلمان) در دمای اتاق بهره گرفته شد. علاوه بر این، برای بررسی ویژگی های ساختاری و اندازه کریستال های نانوذرات سنتز شده، از دستگاه پراش پرتو ایکس (XRD) (مدل D8-Advance ساخت شرکت Bruker آلمان) با به کارگیری پرتوی X (با طول موج ۱/۵۴ آنگستروم، Cu-Anode در بازه زاویای 2θ و در محدوده ۰ تا ۸۰ درجه) استفاده گردید؛ سپس داده های

جدول شماره ۲. مواد به کاررفته در تهیه (سنتز) نانوذرات فریت روی

پلی وینیل کلرید (گرم)	نیترات آهن (میلی مول)	نیترات روی (میلی مول)	فرمول شیمیایی
۴	۲	۱	ZnFe ₂ O ₄
$\text{Zn(NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O(s)} + 2\text{Fe(NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O(s)} + 7\text{CO(NH}_2)_2\text{(s)} + \frac{3}{2}\text{O}_2\text{(g)}$ $\rightarrow \text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{(s)} + 11\text{N}_2\text{(g)} + 38\text{H}_2\text{O(g)} + 7\text{CO}_2\text{(g)}$			

نانوذرات فریت روی، به هر دو چاهک شاهد و آزمایش ۱۰ میکرولیتر محلول MTT (شامل نمک تترازولیوم با غلظت ۵ میلی گرم بر میلی لیتر) اضافه گردید و دوباره نمونه مدنظر به مدت ۳ ساعت در انکوباتور دی اکسید کربن با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد قرار داده شد. پس از جمع آوری رسوب ایجادشده، به هر چاهک ۲۰۰ میکرولیتر DMSO برای انحلال بلورهای حاصل شده اضافه گردید. با بررسی نتایج مشخص شد که طی زمان انکوباسیون MTT، سوکسینات دهیدروژناز احیا و سبب تولید کریستال های آبی رنگ فورمازان می شود. از آنجا که بلورهای شبه کریستالی فورمازان در آب غیر محلول هستند، لازم است پیش از رنگ سنجی، این بلورها توسط ماده یا حلالی مانند دی متیل سولفوکساید DMSO به حالت محلول درآیند. میزان رنگ تولیدشده با تعداد سلول های زنده رابطه مستقیم دارد و با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده است. علاوه بر این، به منظور بررسی میزان سلول های زنده، جذب نوری هر چاهک توسط دستگاه الایزر (StatFax 4300 Chromate) در طول موج ۵۷۰ نانومتر سنجیده شد؛ همچنین درصد سلول های زنده بر اساس رابطه زیر محاسبه گردید:

$100 \times (\text{جذب متوسط نمونه های کنترل} / \text{جذب متوسط نمونه های تیمار شده}) = \text{درصد سلول های زنده}$

بر اساس رابطه بالا و با استفاده از نرم افزار SPSS vol.22 و همچنین بر مبنای آزمون تحلیل واریانس (Test-T)، درصد سلول های زنده سنجش و ارزیابی شد. در این تحلیل داده های $P \leq 0.05$ معنا دار محسوب گردید.

محاسبات نظری-کوانتومی: در این مطالعه با استفاده از روش های (نظریه ها) محاسباتی کوانتومی-محاسباتی، به

ارزیابی نظری چگونگی استفاده از سامانه مولکولی کیتوسان به عنوان پوشش حامل داروی برای این نانوذرات سنتزی پرداخته شد. برای این منظور، از نرم افزار گوسین G09 و نظریه کوانتومی تابعیت چگالی (DFT) با سطح نظری B3LYP/631G استفاده گردید.

یافته ها

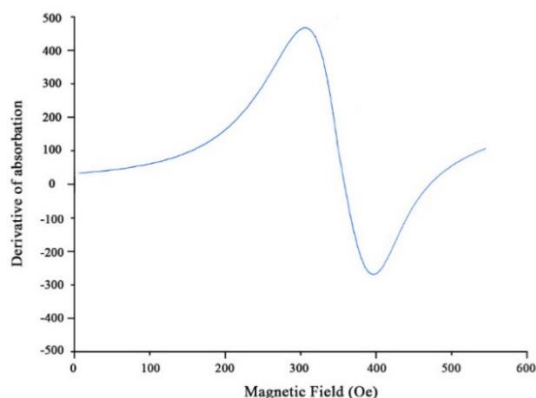
بررسی خواص مغناطیسی نمونه: خواص مغناطیسی نانوذرات سنتزی به عنوان یکی از عوامل مهم و تأثیرگذار در کارایی این نانومواد در دارورسانی هدفمند مطالعه شد. به منظور بررسی مغناطیس پذیری این نانومواد، ابتدا با استفاده از دستگاه مغناطیس سنج لرزان رفتار مغناطیسی این نانومواد (در دمای اتاق و در حضور میدان مغناطیسی با شدت ۱۲ KOe) ارزیابی گردید. برخی از نتایج به دست آمده برحسب مشخصه های مغناطیسی نانوذرات مغناطیسی سنتز شده، تحت عنوان مغناطش اشباع (Ms)، پسماند مغناطیسی (Mr) و میدان وادارندگی، در جدول شماره ۳ گزارش شده است.

همچنین برای مطالعه دقیق تر خواص نانوذرات سنتزی، نمودار هیستریزس و طیف EPR آن ها بررسی و برخی از نتایج به دست آمده در شکل های شماره ۳ و ۴ نشان داده شده است.

نتایج به دست آمده از طیف سنجی تشدید پارامغناطیس الکترون (EPR) و مغناطیس سنج لرزان (VSM) به ترتیب حضور الکترون های جفت نشده و همچنین خاصیت پارامغناطیسی نرم را در نمونه پژوهش (ZnFe_2O_4) تأیید می کنند. این ویژگی مغناطیسی می تواند موجب تسهیل هدایت حرکت نانو ذرات حامل در بدن شود.

جدول شماره ۳. برخی از نتایج به دست آمده از مغناطیس سنج لرزان (VSM) برای نانوذرات سنتز شده

فرمول شیمیایی	مغناطش اشباع (Ms) (emu/g)	مغناطش پسماند (Mr) (emu/g)	میدان وادارندگی (Hc) (Oe)	R=Mr/Ms
ZnFe ₂ O ₄	۱۴/۲۷	۱/۱۸	۰/۶	۰/۰۸۳

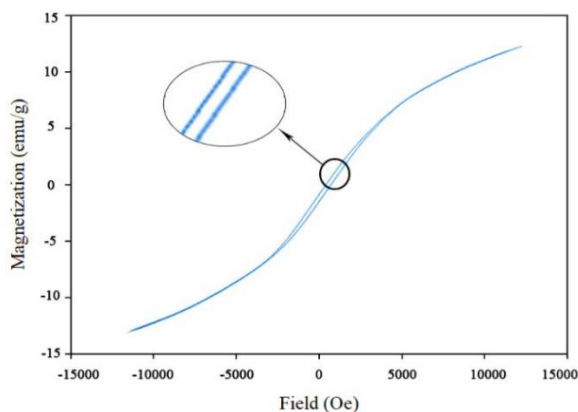


شکل شماره ۴: طیف EPR نانوذرات فریت روی (ZnFe₂O₄)

محدودیت در شناسایی اندام هایی نظیر مغز آشکارتر است، به طوری که مویرگ های باریک مغزی به صورت گزینشی به ذرات اجازه عبور می دهند؛ به عنوان مثال، در سد خونی مغزی به ذرات کوچک تر با خواص و ویژگی های منحصر به فرد (توسط سلول های اندوتلیال و استروسیست) اجازه عبور داده می شود (۱۵)؛ همچنین مطالعات صورت گرفته نشان می دهد، برای مقابله با فرایند آندوسیتوز از ذرات در محدوده ۲۵-۳۰ نانومتر برای اتصال دارو استفاده می گردد (۱۶)؛ از این رو، در این بخش از پژوهش به صورت اختصاصی به بررسی ویژگی های ساختاری نانوذره سنتز شده به عنوان یکی از عوامل تأثیرگذار در انتقال هدفمند دارو پرداخته می شود.

الف. بررسی ویژگی های ساختاری با استفاده از روش پراش پرتوی ایکس (XRD): با استفاده از روش پراش پرتوی ایکس (XRD)، ویژگی های ساختاری نمونه (نانوذرات سنتز شده) از جمله ثابت شبکه و اندازه بلورک ها بررسی گردید. طیف پراش اشعه ایکس این نمونه در شکل شماره ۵ نشان داده شده است.

طیف XRD نمونه سنتز شده بر وجود ساختار کریستالی آن دلالت دارد (معمولاً مواد آمورف یا بی شکل پیک های مشخصی تشکیل نمی دهند، در حالی که مواد کریستالی به علت ساختار منظم خود، پیک های مشخص در زوایای خاصی ایجاد می کنند)؛ همچنین حضور صفحات براگ ۴۰۰، ۴۲۲، ۴۴۰، ۵۱۱



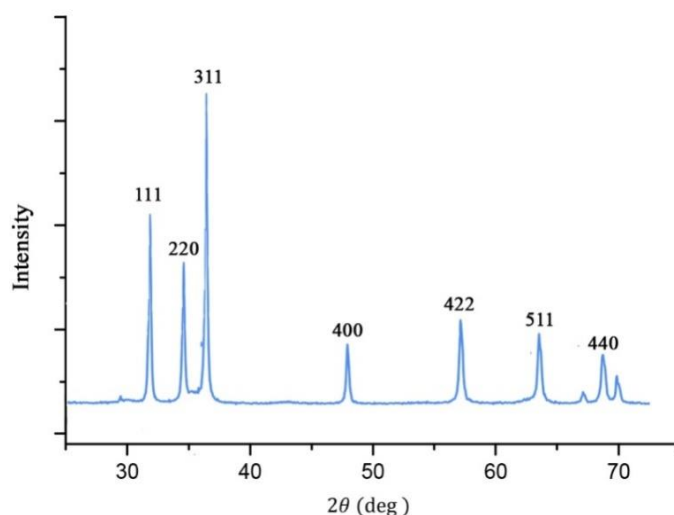
شکل شماره ۳: نمودار هیستریزاس نانوذرات فریت روی (ZnFe₂O₄)

علاوه بر این، با استفاده از نتایج به دست آمده از مغناطیس سنج لرزان (VSM) و طیف سنج تشدید پارامغناطیس الکترون (EPR) ثابت ژیرومغناطیسی برای نانوذرات فریت روی با استفاده از رابطه زیر محاسبه شد:

$$g = \frac{h \times \nu}{\beta \times H_r}$$

که در این رابطه، h ثابت کوانتومی پلانک، ν فرکانس مایکروویو، β مگنتون بوهر و H_r میدان مغناطیسی تشدید است (۱۴). بر اساس رابطه بالا، مقدار ثابت ژیرومغناطیسی برای نانوذرات فریت روی برابر ۴۳۷ به دست آمد؛ همچنین ذکر این نکته لازم است که تفسیر نتایج طیف سنجی EPR بیانگر وجود الکترون های جفت شده در نمونه سنتز شده است. این موضوع می تواند دلالت بر تشکیل یک ماده پارامغناطیسی باشد. از آنجاکه مواد پارامغناطیس به خوبی به ویژگی های میدان مغناطیسی خارجی اعمالی (مانند شدت و راستای میدان) پاسخ می دهند؛ بنابراین، نانوذره پیشنهادی (فریت روی) سبب می شود که کنترل بهتر و دقیق تری از حرکت (دینامیک) نانوذرات را به سوی بافت هدف داشته باشیم.

بررسی ویژگی های ساختاری: امروزه اثر اندازه (ابعاد و سطح) در تهیه نانوذرات (به ویژه برای مصارف پزشکی) بسیار مورد توجه است (۲۲). محدودیت هایی از جمله تناسب اندازه ذره با ویژگی های بافت هدف توجه به این مورد را حساس تر کرده است. این



شکل شماره ۵. طیف سنجی پراش پرتوی ایکس (XRD) برای نانوذرات فریت روی (ZnFe_2O_4)

سنتز شده

علاوه بر این، با استفاده از رابطه شرر و تحلیل نتایج به دست آمده از طیف پراش پرتوی ایکس، اندازه نانوذرات سنتز شده حدود ۲۱ نانومتر تخمین زده شد؛ بنابراین، انتظار می رود با توجه به اندازه کوچک این نانوذرات، عبور آن ها از رگ های خونی و حتی مویرگ های مغزی به راحتی امکان پذیر باشد؛ همچنین پیش بینی می شود، اتصال دارو به بافت و انجام فرایند آندوسیتوز با سهولت بیشتری ممکن شود.

ب. SEM برای بررسی و اندازه گیری ابعاد نمونه از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) استفاده شد. در شکل شماره ۶، تصویر SEM گرفته شده از سطح نانوذرات فریت روی (ZnFe_2O_4) نشان داده شده است.

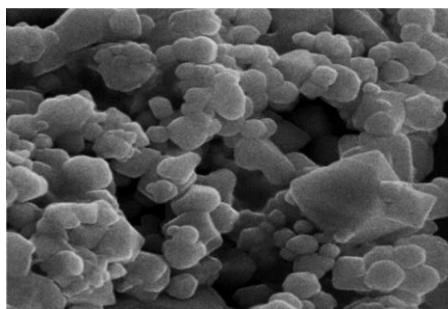
۳۱۱ و ۲۲۰ در الگوی به دست آمده، ساختار اسپینل مکعبی را برای این نانوذره تأیید می کند. علاوه بر این، تجزیه داده های حاصل از طیف XRD با استفاده از نرم افزار Upex انجام گرفت و شدت پیک ثبت شده در محدوده زاویه $37/514^\circ$ درجه مشاهده شد. بر اساس اطلاعات XRD، نیم پهنای قله 311 (به عنوان پیک اصلی) و مقدار مؤلفه های β و θ اندازه بلورک ها با استفاده از رابطه زیر (رابطه دبای-شرر) محاسبه گردید:

$$D = \frac{0.9 \times \lambda}{\beta \times \cos \theta}$$

که در این رابطه، D اندازه کریستالیت، β عرض پیک در نصف شدت بیشینه، θ زاویه براگ و λ طول موج پرتو است (۱۷).

جدول شماره ۴. مؤلفه های β و θ به دست آمده از پراش پرتوی ایکس (XRD) برای استفاده در معادله دبای-شرر

نمونه	β (rad)	2θ
ZnFe_2O_4	۰/۴۶۴۳	۳۷/۵۱۴



شکل شماره ۶. تصویر گرفته شده از نانوذرات فریت روی توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)

میرگ ها) افزایش دهد.

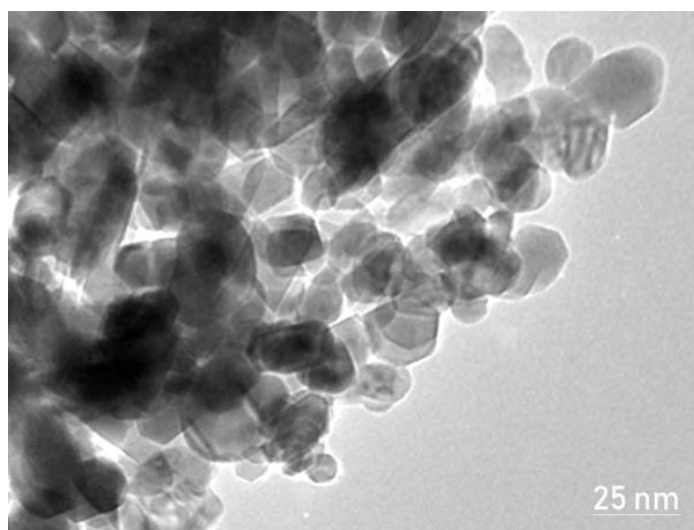
همچنین تعیین اندازه ذرات نانوذرات فریت روی سنتزی از طریق روش پراکندگی نور لیزر (با استفاده از دستگاه ZetaSizer Nano ZS-Red badge مدل ZEN3600) انجام گرفت. برخی از نتایج به دست آمده برای ذرات نانوذرات فریت روی سنتزی در جدول شماره ۵ گزارش و در شکل شماره ۷ نشان داده شده است.

آزمون سمیت سلولی نانوذرات سنتز شده: در این پژوهش، آزمون سمیت نانوذرات فریت روی بر رده سلولی سالم فیروپلاست موش (NIH3T3) انجام پذیرفت. نتایج نشان داد، سمیت نانوذرات سنتز شده وابسته به غلظت (مقدار دوز استفاده شده) و زمان است. مطابق نتایج این آزمایش، با افزایش مقدار دوز مصرفی میزان فعالیت حیاتی سلول ها (پس از گذشت زمان) کاهش یافت (کمترین میزان فعالیت حیاتی سلول مربوط به غلظت ۴۰ میکروگرم بر لیتر است). از سویی، در غلظت های بالاتر از ۲۰ میکروگرم بر میلی لیتر و پس از گذشت زمان های ۲۴ و ۴۸ ساعت از مجاورت نانوذرات فریت روی با سلول های فیروپلاست، درصد سایتوکسیته

همان طور که در تصویر SEM دیده می شود، نانوذرات سنتزی ساختار نسبتاً کروی و پودری دارند. این ویژگی می تواند سبب پخش همگن دارو بر سطح خارجی نانوحامل (فریت روی) گردد؛ همچنین تحلیل نتایج به دست آمده نشان داد که میانگین اندازه این نانوذرات برابر با ۲۳ nm است که با میانگین اندازه بلورک های به دست آمده در روش XRD همخوانی دارد. ویژگی های ساختاری، داشتن ابعاد کمتر از ۳۰ نانومتر و همچنین رفتار مناسب مغناطیسی نانوذرات فریت باعث می شود که بتوان آن ها را به عنوان یکی از گزینه های مناسب در دارورسانی هدفمند معرفی کرد (۱۸)؛ از این رو، با توجه به نتایج به دست آمده پیش بینی می شود، این نانوذرات (فریت روی $ZnFe_2O_4$) بتوانند دارو را در داخل خود حبس کنند یا با آن اتصال برقرار نمایند و از آنجا که حجم و ابعاد کوچکی دارند، توانایی عبور از غشای سلولی و سدهای بیولوژیکی را دارا هستند (۱۹). در ضمن، نتایج به دست آمده بیانگر نسبت سطح به حجم بسیار بالای این نانوذرات اتمی است، این موضوع می تواند به اتصال این ذرات با دارو کمک کند و از سویی، ضریب عبور آن ها را از شریان های باریک (مانند

جدول شماره ۵. اندازه نانوذرات فریت روی سنتز شده

ت ترکیب	اندازه ذرات (nm)	پتانسیل زتا (mV)
$ZnFe_2O_4$	۲۵	۲۷



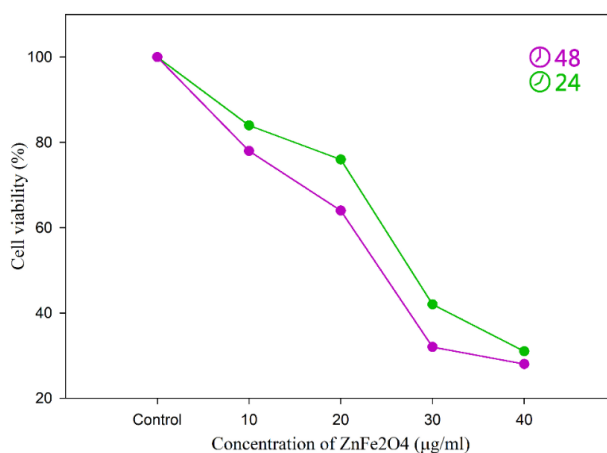
شکل شماره ۷. تصویر FETEM برای نانوذرات فریت روی سنتز شده

افزایش یافت. آنالیز واریانس یک طرفه نتایج نشان داد که این افزایش توکسیسیته از لحاظ آماری اختلاف معناداری با سلول‌های واحد کنترل دارد ($P < 0.05$). مشاهدات و بررسی‌های تکمیلی نشان داد که با گذشت زمان، اثر سمیت نانوذرات کاهش می‌یابد. درواقع، در ساعات ابتدایی و پس از قرارگیری نانوذرات فریت روی در مجاورت سلول‌های فیروپلاست، به علت پراکندگی نانوذرات سنتزی، شاهد بیشترین اثر توکسیسیته هستیم (شکل شماره ۸).

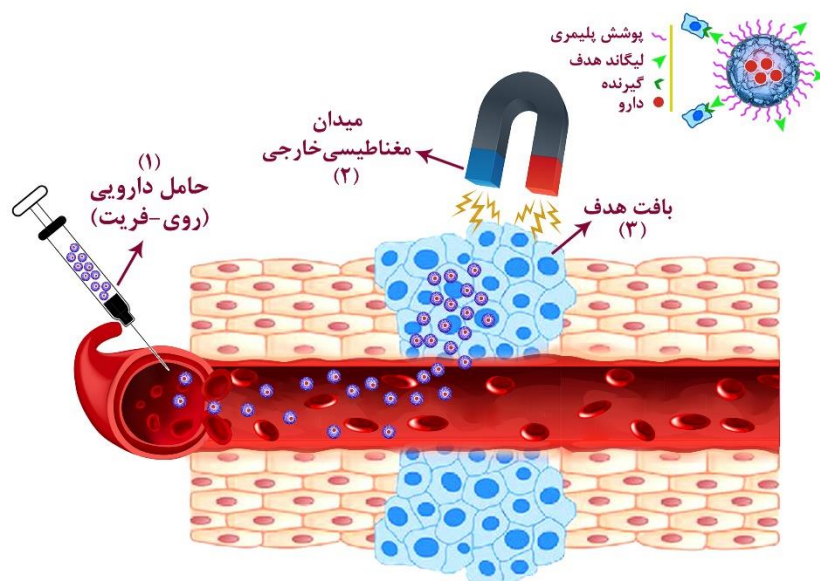
معمولاً در این گونه آزمون‌های سمیت، با افزایش زمان و غلظت نانوذره، نانوذرات فرصت بیشتری برای ورود به سلول پیدا می‌کنند. در این حالت، اثر سمیت با ایجاد تولید رادیکال‌های سمی اکسیژن در درون سلول (استرس اکسیداتیو) القا می‌شود. استرس اکسیداتیو نیز موجب برهم زدن هموستازی درون‌سلولی و برهم کنش با ماکرومولکول‌های سلولی و در نهایت مرگ سلول‌ها می‌گردد (۲۰).

تحلیل نتایج، ارزیابی دارورسانی اثر میدانی نانوذرات سنتز شده؛ در بخش پیش، بعضی از نتایج مطالعه خواص مغناطیسی، ساختاری و الکترونی نانوذرات سنتز شده گزارش شد. در این بخش به اجمال به تحلیل برخی از این نتایج پرداخته خواهد شد. تحلیل نتایج خواص مغناطیسی این نانوذرات و به ویژه با توجه به مقدار مغناطش اشباع گزارش شده آن‌ها در جدول

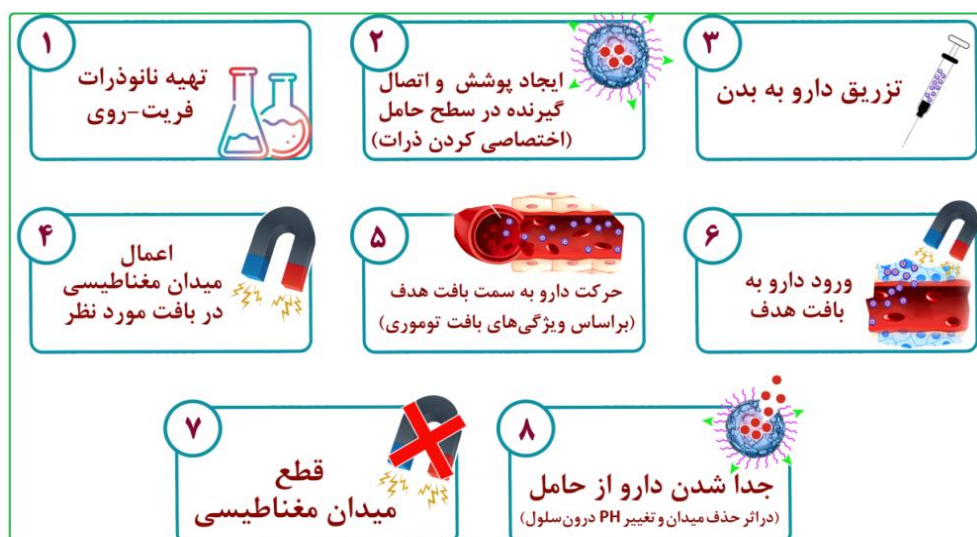
شماره ۲ انتظار می‌رود که ممان مغناطیسی نانوذره سنتز شده به راحتی در اثر اعمال میدان مغناطیسی خارجی تحریک شود و نسبت به میدان جهت گیری اسپینی کند. در این حالت، برهم کنش دوقطبی‌های مغناطیسی تحت تأثیر یک میدان مغناطیسی خارجی به تجمع نانوذرات منجر خواهد شد؛ بنابراین می‌توان با اعمال میدان مغناطیسی با فرکانس مشخص، فرایند جذب و تجمع دارو در بافت هدف را ممکن ساخت. در چنین حالتی، ذرات در ناحیه هدف (ناحیه مدنظر برای جذب دارو) تجمع می‌یابند و جذب می‌گردند. به نظر می‌رسد این امر موجب افزایش بازدهی درمان می‌شود و امکان تجمع بالایی از نانوذرات مغناطیسی حامل (به همراه داروهای کپسوله شده) را در محل مدنظر فراهم می‌آورد. از سویی، با توجه به پسماند مغناطیسی اندک در نانوذرات فریت روی (جدول شماره ۲)، این مواد در غیاب میدان مغناطیسی، خاصیت مغناطیسی خود را به سهولت از دست می‌دهند. این ویژگی می‌تواند موجب جدایی دارو از حامل در محل مدنظر گردد؛ بنابراین به نظر می‌رسد نانوذرات مغناطیسی فریت روی راه‌حلی برای حمل آسان تر دارو به نواحی مدنظر در بدن باشند (شکل‌های شماره ۹ و ۱۰). در این روش می‌توان دارو را پیش از ورود به بدن، با ایجاد پیوند با نانوذرات مغناطیسی، به صورت ذرات بارگذاری شده (کپسوله شده) درآورد و سپس به بدن بیمار تزریق نمود.



شکل شماره ۸. درصد زنده ماندن سلول‌ها در زمان‌های پیگیری (۲۴ و ۴۸ ساعت) به تفکیک غلظت‌های مختلف از نانوذرات فریت روی



شکل شماره ۹. مراحل انتقال دارو توسط نانوذرات مغناطیسی فریت روی به بافت هدف؛ ۱. تزریق نانوذرات فریت روی به صورت وریدی؛ ۲ و ۳. اعمال میدان مغناطیسی در محدوده بافت هدف و تجمع نانوذرات (حامل/دارو) در ناحیه مدنظر



شکل شماره ۱۰. کارنمای نمادین دارورسانی هدفمند با استفاده از نانوذرات فریت روی

معمولاً در روش دارورسانی اثرمیدانی، مانند بیشتر روش‌های دارورسانی هدفمند (۲۱)، از خصوصیات زیست-حیاتی اختصاصی بافت هدف/ملتهب استفاده می‌شود. درواقع، همان‌طور که از شکل‌های شماره ۹ و ۱۰ مشخص است، دارورسانی اثرمیدانی/مغناطیسی شامل سه مرحله اساسی است: مرحله اتصال داروها با نانوذرات مغناطیسی به صورت شیمیایی، فیزیکی یا مغناطیسی، مرحله تزریق ذرات دارویی در جریان خون و هدایت مجموعه ذرات دارویی به بافت هدف با استفاده از میدان

مغناطیسی خارجی و در آخر نیز مرحله آزادسازی دارو از ذرات مغناطیسی در بافت هدف. درواقع، در بیشتر روش‌های دارورسانی هدفمند اثرمیدانی، در اثر اعمال یک میدان مغناطیسی خارجی مناسب، این امکان فراهم می‌شود که در اثر تقویت برهم‌کنش‌های دوقطبی‌های مغناطیسی (ازجمله برهم‌کنش‌های اسپینی-اسپینی، وابسته به توزیع جریان و جهت‌گیرهای بالا/پایین اسپینی) میان دارو و نانوذره و در آخر میان بافت هدف و دارو، شاهد تجمع نانوذرات در بافت هدف باشیم. علاوه بر این، در

شرایطی که اتصال دارو و نانوذره (یا بافت) چندان قوی نیست، می‌توان از روش «لیگاند گذاری» استفاده کرد. این لیگاندها پاسخ مشهودی به میدان اعمالی از خود نشان می‌دهند و می‌توانند موجب تقویت برهم‌کنش‌های دوقطبی-مغناطیسی میان حامل-دارو-بافت شوند (۲۲). روش دیگر، روش «بسته‌بندی دارو و نانوذره» است. در این روش، نانوذرات مغناطیسی به همراه دارو در کره‌های لپیدی بسته‌بندی می‌شوند؛ سپس این بسته حامل در یک میدان مغناطیسی مناسب قرار می‌گیرد و در این حین، بسته حاوی نانوذرات را به میزان اندکی (حدود ۵ درجه سانتی‌گراد) گرم می‌کنند. این عملیات میدانی-حرارتی باعث می‌شود که کره‌های چربی متخلخل گردند و مواد دارویی در بافت هدف (مانند مغز) رهاسازی شوند. در آخر نیز با خاموش شدن میدان مغناطیسی، کره‌های لپیدی مهروموم می‌گردد و آزادسازی دارو متوقف می‌شود (۲۳). این گونه سامانه‌های اثرمیدانی دارورسانی به‌طور گسترده برای انواع داروها کاربرد دارد. به‌طور مشابه، درباره نانوذرات سنتزی این پژوهش ($ZnFe_2O_4$)، پیش‌بینی می‌گردد با وصل/قطع میدان اعمالی، سازوکار تجمع/رهایش نانوذرات دارویی با سهولت بیشتری انجام می‌پذیرد (به علت مقدار مغناطش اشباع نسبتاً بالا و پسماند مغناطیسی پایین این نانوذرات). علاوه بر این، از آنجاکه سازوکار و عملکرد هدف‌گیری/رهاسازی هوشمند دارو-حامل/دارو-بافت بیمار با توجه به چگونگی پاسخ نانوذرات مغناطیسی، به میدان مغناطیسی خارجی بستگی دارد؛ بنابراین، در این گونه روش‌های دارورسانی اثرمیدانی، با اعمال میدان مغناطیسی مناسب (با راستا و شدت مناسب)، می‌توان مجموعه حامل-دارو را به‌سوی بافت هدف حرکت داد (۲۴). در این حالت، حامل دارویی به علت جاذبه مغناطیسی ایجادشده در بافت به هدف مدنظر می‌رسد. در این روش دارورسانی، پس از چیره شدن نیروی مغناطیسی اعمالی به حامل دارویی بر نیروی کشش هیدرودینامیکی واردشده از سوی جریان خون بیمار به نانوذرات دارویی موجود در مویرگ‌ها،

نانوذرات مغناطیسی (حامل دارویی) به‌سوی بافت هدف حرکت و در آن نفوذ می‌کنند. پس از ورود نانوذرات حامل به درون بافت ملتهب، نانوحامل‌های دارویی می‌توانند دارو را توسط عواملی نظیر تغییرات pH محیط داخلی سلول هدف و یا قطع میدان مغناطیسی اعمالی آزاد نمایند (۲۵). از دیگر ویژگی نانوذرات مغناطیسی ریز، فراهم کردن شرایط انجام واکنش‌های رزونانسی به تغییرات میدان است. درواقع، این نانوذرات مغناطیسی می‌توانند هم به‌صورت رزونانسی و هم به‌صورت وابسته به زمان میدان اعمالی پاسخ دهند که در این صورت، امکان انتقال انرژی از میدان تهیج‌شده به نانوذرات فراهم می‌شود. این گونه نانوذرات تقویت‌شده می‌توانند سازوکار دارورسانی را تسهیل بخشند.

خاصیت مغناطیسی نرم (شکل شماره ۳) نانوذرات سنتز شده در این پژوهش ($ZnFe_2O_4$) می‌تواند از دیگر مزایای استفاده از این ذرات در روش دارورسانی اثرمیدانی باشد؛ زیرا این خاصیت سبب شده است که اسپین الکترون‌های این نانوذرات در حضور میدان مغناطیسی به‌سرعت تحریک شوند و در راستای میدان مغناطیسی اعمالی جهت‌گیری کنند (۲۶). جهت‌گیری نانوذرات حامل متناسب با میدان مغناطیسی اعمال‌شده، امکان ردیابی دارو تا رسیدن به بافت مدنظر را فراهم می‌سازد. از سویی، پس از حذف میدان مغناطیسی خارجی و به‌سبب پسماند مغناطیسی اندک، این نوع نانومواد (مغناطیس نرم) به‌سرعت خاصیت مغناطیسی خود را از دست می‌دهند و سازوکار دفع آن‌ها از طریق کلیه‌ها تسهیل می‌یابد؛ همچنین پسماند مغناطیسی پایین این ذرات سبب می‌شود از تجمع این حامل دارویی در رگ‌ها و در غیاب میدان ممانعت گردد و رهایش دارو از حامل تسهیل یابد. اخیراً رهایش دارو با القای مغناطیسی به یکی از مهم‌ترین روش‌ها در دارورسانی هدفمند تبدیل‌شده است (۲۷)؛ همچنین بر اساس گزارشی، گرمای تولیدشده توسط نانوذرات فریت اسپینلی حامل دارو که در معرض میدان مغناطیسی متناوب خارجی با

۳. تحلیل نتایج نشان داد که نانوذرات سنتزی اندازه بسیار کوچک دارند؛ از این رو انتظار می‌رود که عبور این نانوذرات از بیشتر شریان‌های اصلی و رگ‌های خونی امکان‌پذیر باشد. البته اظهار نظر قطعی و علمی درباره این موضوع نیازمند انجام آزمایش‌های تجربی تکمیلی در پژوهش‌های آتی و در نظر گرفتن نقش سایر عوامل مؤثر بر چگونگی حرکت نانوذرات سنتزی در خون (مانند بررسی سازوکار برهم کنش نانوذرات با سلول‌های سطحی رگ‌ها/بافت‌ها، سنجش ویژگی‌های انتقال جرم نانوذرات و خون، بررسی میزان انباشتگی نانومواد در بافت/خون و شبیه‌سازی رایانه‌ای حرکت نانوذره در خون) است؛

۴. پایداری و استحکام ساختاری مناسب نانوذرات سنتزی؛

۵. با توجه به خواص شاخص مغناطیسی این نانوذرات، این امکان وجود دارد که با استفاده از میدان‌های خارجی بتوان سمت و سوی حرکت آن‌ها را در جریان خون/بافت کنترل و هدایت کرد که از این موضوع تحت عنوان «هوش مغناطیسی نانوذرات» نیز یاد می‌شود.

۶. زیست‌سازگاری این نانوذرات (همخوانی با دیدگاه و اصول مبانی بیوشیمی فیزیک سبز)؛

۷. قابلیت اتصال به پوشش‌های پلیمری-آلی که موجب پایداری و حفظ خواص ویژه این نانوذرات می‌گردد. پژوهش‌های مکمل آتی: استفاده از مولکول کیتوسان برای پوشش‌دار کردن نانوحامل‌های دارویی مانند ذرات فریت روی: از جمله کاربردهای نانوذرات مغناطیسی در دارورسانی تعیین مسیر دارو تحت اعمال میدان مغناطیسی خارجی و آزاد شدن دارو در محل مدنظر است. بررسی‌های صورت گرفته نشان می‌دهد، نانوذرات مغناطیسی در محلول‌های آبی پایداری قابل‌قبولی ندارند که این مشکل استفاده از آن‌ها را به عنوان حامل دارویی با مشکل مواجه می‌کند. امروزه

بسامدهای بالای ۱۰ کیلوهرتز قرار داشتند، باعث ایجاد تغییراتی در ویژگی‌های مولکول میزبان شده است که می‌تواند رهایش و پخش دارو در محل مدنظر را تحت تأثیر قرار دهد (۲۸).

علاوه بر این، برخی از مطالعات صورت گرفته نشان داده است که حذف نانوذرات (یا حامل‌های دارویی) از گردش خون توسط سلول‌های ماکروفاژ در دستگاه رتیکولاندوتلیال (دستگاه فاگوسیت تک‌هسته‌ای) انجام می‌شود (۲۹). بر اساس بررسی‌های صورت گرفته، نانوذرات با اندازه کوچک‌تر از ۸۰ نانومتر می‌توانند از آثار دستگاه فاگوسیت تک‌هسته‌ای پنهان گردند. توانایی فرار از دستگاه رتیکولاندوتلیال (دستگاه فاگوسیت تک‌هسته‌ای) نانوذرات، سبب گردش طولانی مدت آن‌ها در دستگاه گردش خون می‌شود؛ بنابراین، اندازه کوچک و خواص مغناطیسی منحصربه‌فرد نانوذرات مغناطیسی، آن‌ها را به عنوان یکی گزینه‌های مورد استفاده در سنتز حامل‌های دارویی تبدیل کرده است. در مجموع، بر اساس تحلیل نتایج به دست آمده می‌توان پیشنهاد استفاده از نانوذرات فریت روی (به عللی مانند ویژگی‌های ساختاری و پارامغناطیسی خاص آن‌ها) برای انتقال دارو به بافت هدف ارائه کرد؛ به عنوان مثال، مغناطیس‌پذیری بالا و پسماند مغناطیسی کوچک این نانوذرات سبب شده است که با اعمال میدان مغناطیسی بتوان به آزاد شدن انتخابی دارو در بافت هدف منجر شد. در مجموع انتظار می‌رود، نتایج این پژوهش بتواند افق‌های نوینی را در دانش دارورسانی هدفمند، با استفاده از دانش و فناوری نانو بگشاید. در آخر نیز به صورت اجمال برخی از مزایای استفاده از نانوذرات فریت سنتزی در این پژوهش در داروسازی هدفمند اشاره می‌شود:

۱. مغناطیس‌پذیری بالا در زمان اعمال میدان مغناطیسی به منظور سرعت بخشی مغناطیسی سازوکار دارورسانی؛

۲. پسماند مغناطیسی اندک که مانع از تجمع این ذرات در رگ‌ها در غیاب میدان می‌شود؛

$$\mu = -\frac{(I + A)}{2} \quad (3)$$

که در این رابطه، I و A به ترتیب انرژی یونش و الکترون خواهی است و به ترتیب معادل انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده هومو (HOMO) و انرژی پایین ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده لومو (LUMO) است (I=-EHOMO و A=-ELUMO).

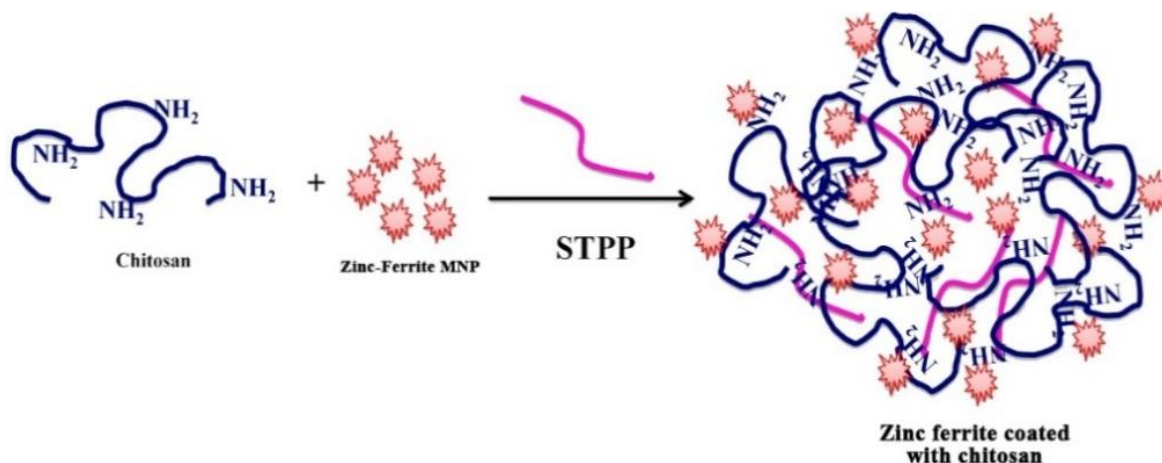
مطالعات نشان می دهد، هرچه اختلاف انرژی اوربیتال های مرزی هومو و لومو (شکاف انرژی Egap) کوچک تر باشد، فعالیت شیمیایی فزونی می یابد. بدین منظور می توان با عوامل خارجی (مانند اعمال میدان الکتریکی مناسب) سطوح انرژی HOMO و LUMO را تغییر داد (شکل شماره ۱۲). علاوه بر این، معمولاً با کاهش گاف میان انرژی های اوربیتال های مرزی HOMO و LUMO (معروف به گاف انرژی-HLG)، انتقالات الکترونی و فعالیت شیمیایی سامانه مولکولی افزایش می یابد.

با توجه به کوچک بودن شکاف انرژی (HLG=HOMO-LUMO) در کیتوسان انتظار می رود این پلیمر بتواند به عنوان گزینه مطلوبی برای پوشش دار کردن نانوذرات فریت روی استفاده شود (شکل شماره ۱۳)؛ همچنین با توجه به فعالیت شیمیایی کیتوسان انتظار می رود جذب دارو در سطح این پلیمر بهتر صورت بگیرد و فرایند دارورسانی هدفمند را تسهیل بخشد.

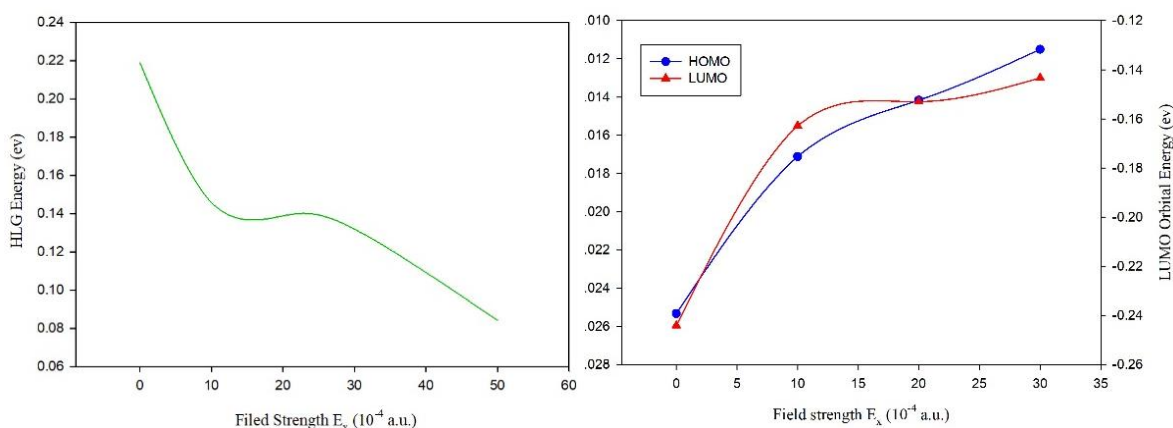
استفاده از برخی پوشش ها برای رفع این مشکل رایج است. به نظر می رسد نانوذرات کیتوسان به سبب ویژگی های مهمی نظیر هسته مغناطیسی و پوسته زیست-تخریب، پوشش محافظتی مناسبی برای نانوذرات مغناطیسی فریت روی باشند.

از سویی، به سبب فعالیت شیمیایی بالای نانوذرات فریت روی، این ذرات پس از قرارگیری در مجاورت هوا، اکسید می شوند و خاصیت مغناطیسی خود را از دست می دهند. بر اساس مطالعات صورت گرفته انتظار می رود، هنگامی که نانوذرات فریت روی با کیتوسان پوشش داده شوند، می توان از اکسید شدن آن ها جلوگیری کرد (شکل ۱۱). از دیگر مزیت های استفاده از این پوشش می توان به کاهش سمیت، کاهش تجمع، افزایش پایداری نانوذرات سنتز شده و تسهیل و تسریع فرایند انتقال دارو به بافت هدف اشاره کرد (۳۰).

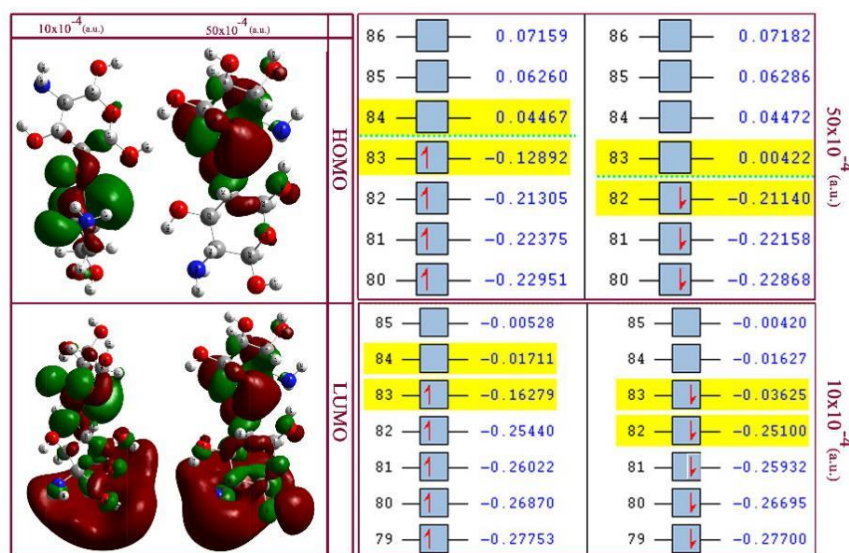
از این رو، میزان فعالیت شیمیایی کیتوسان به عنوان پوشش برای نانوذرات فریت روی با استفاده از نظریه کوانتومی تابعیت چگالی (DFT) با سطح نظری B3LYP/6-31G بررسی شد. مطالعات صورت گرفته نشان داد، کاهش شکاف میان انرژی اوربیتال های مرزی (معروف به اوربیتال های HOMO و LUMO) در مولکول کیتوسان نقش بسزایی در میزان فعالیت شیمیایی آن دارد؛ به عنوان مثال، با توجه به روابط مارگراو-ایکوفسکی، پتانسیل شیمیایی (μ) می شود (۳۱).



شکل شماره ۱۱. استفاده از کیتوسان به عنوان پوشش نانوذرات فریت روی



شکل شماره ۱۲. (راست) تغییر انرژی اوربیتال‌های مرزی هومو و لومو در ازای اعمال میدان (چپ) نمودار تغییرات شکاف انرژی اوربیتال‌های مرزی هومو و لومو



شکل شماره ۱۳. انرژی و تحول گسترش فضایی اوربیتال‌های مرزی HOMO و LUMO برای حامل دارویی کیتوسان در شدت میدان‌های اعمالی مختلف

و مغناطیسی نانوذرات فریت روی سنتز شده مطالعه و بررسی شد. تحلیل نتایج به دست آمده از مغناطیس سنج لرزان (VSM) و طیف سنج تشدید پارامغناطیس الکترون (EPR)، حضور الکترون‌های جفت نشده و تشکیل یک ماده پارامغناطیسی نرم را تأیید کرد؛ همچنین نمودار پراش پرتوی ایکس (XRD) نشان داد که این ذرات ساختار اسپینل مکعبی دارند که با استفاده از معادله شرر و با بررسی نیم پهنای بلندترین پیک، اندازه بلورک‌ها در محدوده ۲۰ نانومتر تخمین زده شد. از سویی، تصاویر به دست آمده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) وجود ساختار تقریباً کروی با اندازه بین ۲۳-۲۰ نانومتر را

در آخر، هرچند تاکنون تحقیقات و پژوهش‌های گوناگونی درباره دارورسانی هدفمند (۳۲) انجام شده است؛ اما با توجه به اهمیت حیاتی این موضوع لازم است که پژوهش‌های بنیادین و اساسی (با استفاده از دانش‌های نوظهور مانند دانش و فناوری پزشکی کوانتومی) پیرامون این موضوع انجام پذیرد. انتظار می‌رود روش ارائه شده در این پژوهش بتواند گامی در این جهت باشد و افق‌های نوینی را در دانش دارورسانی بگشاید.

بحث و نتیجه گیری

در این پژوهش، برخی از خواص ساختاری، الکترونی

در نانوذرات فریت روی تأیید کرد؛ همچنین در این پژوهش، تحلیل نتایج به دست آمده از آزمون سمیت نانوذرات سنتزی روی رده سلولی سالم فیروپلاست موش (NIH3T3) نشان داد که سمیت نانوذرات سنتزی وابسته به غلظت (مقدار دوز مورد استفاده) و زمان است (به ویژه در غلظت‌های بالاتر از ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر). علاوه بر این، بر اساس تحلیل نتایج مکانیک کوانتومی به دست آمده در این پژوهش، به سبب وجود پایداری ساختار الکترونی، کوچک بودن شکاف انرژی میان اوربیتال‌های مرزی و فعالیت شیمیایی مناسب، مولکول کیتوسان به عنوان یک پوشش مناسب برای نانوذرات سنتزی (برای حفظ پایداری در محلول‌های آبی و جلوگیری از اکسیداسیون آن‌ها) پیشنهاد شد. در مجموع، با توجه به نتایج تجربی و نظری به دست آمده در این پژوهش انتظار می‌رود که بتوان از نانوذرات فریت روی سنتزی (با ساختار کریستالی منظم، توزیع هم‌اندازه ذرات، شکل تقریباً کروی، زیست‌سازگاری، اندازه بسیار

کوچک ذرات و ساختار الکترونی مناسب و پایدار) به عنوان گزینه مناسبی برای استفاده در دارورسانی هدفمند استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی، ریاست محترم دانشکده علوم پایه و مدیر گروه محترم شیمی (شیمی فیزیک) دانشگاه قم برای فراهم آوری امکانات و تجهیزات پژوهشی لازم کمال قدردانی و سپاس را داریم.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچگونه تضاد منفعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

کد اخلاق

با توجه به عدم استفاده از نمونه انسانی- حیوانی نیازی به کد اخلاق نیست.

References

- Kadyrzhanov K, Egizbek K, Kozlovskiy A, Zdorovets M. Synthesis and Properties of Ferrite-Based Nanoparticles. *Nanomaterials* 2019; 9: 1079. doi: 10.3390/nano9081079.
- Reck M, Mellemgaard A, Novello S, Postmus PE, Gaschler-Markefski B, Kaiser R, et al. Change in non-small-cell lung cancer tumor size in patients treated with nintedanib plus docetaxel: analyses from the Phase III LUME-Lung 1 study. *Onco Targets Ther* 2018; 11:4573-82. doi: 10.2147/OTT.S170722.
- Naoyo N, Hirohisa Y, Takashi N, Toshiharu K, Masamichi K. Angiogenesis in Cancer. *Vasc Health Risk Manag*. 2006; 2: 213-19. doi: 10.2147/vhrm.2006.2.3.213
- Manshadi M, Saadat M, Mohammadi M, Shamsi M, Dejam M, Kamali R, Sanati-Nezhad A. Delivery of magnetic micro/nanoparticles and magnetic-based drug/cargo into arterial flow for targeted therapy. *Drug Deliv* 2018; 25: 1963-73. doi: 10.1080/10717544.2018.1497106
- Safari R, Hadi H. Use of Dextran-Coated Cobalt-Zinc Ferrite Nanoparticles to Improve Image Quality in Magnetic Resonance Imaging: Non-Clinical Approach. *Russian J Phys Chem* 2021; 95: 99-108. doi:10.1134/S0036024421130203
- Sônia T, Satoshi H, Christian K, Oriol N, Marie H, Johan B, et al. Genetic deficiency in plasma protein HRG enhances tumor growth and metastasis by exacerbating immune escape and vessel abnormalization. *Cancer Res* 2012; 72: 1953-63. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-2194.
- Silvia C, Faridah Y, Wan W, Nadzri I, Mohammad O. An overview of drug delivery vehicles for cancer treatment: Nanocarriers and nanoparticles including photovoltaic nanoparticles. *J Photochem Photobiol B* 2016; 164: 151-59. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.09.013.
- Zhao Z, Ukidve A, Kim J, Mitragotri S. Targeting Strategies for Tissue-Specific Drug Delivery. *Cell* 2020; 181: 151-67. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.001
- Ebrahimi M, Raeisi Shahraki R, Seyyed Ebrahimi SA. Magnetic Properties of Zinc Ferrite Nanoparticles Synthesized by Coprecipitation Method. *J Supercond Nov Magn* 2014; 27: 1587-92. doi:10.1007/s10948-014-2485-4.
- Yadollahpour A. Magnetic Nanoparticles in Medicine: A Review of Synthesis Methods and Important Characteristics. *Orient J Chem* 2015; 31: 271-77. doi:10.13005/ojc/31.
- Ebrahimi M, Raeisi Shahraki R, Ebrahimi S, Masoudpanah S. Magnetic Properties of Zinc Ferrite Nanoparticles Synthesized by Coprecipitation Method. *J Supercond Nov Magn* 2014; 27: 1587-92. doi:10.1007/s10948-014-2485-4
- Goodarznaseri M, Saion E, Hashim M, Abbastabar H. Synthesis and characterization of zinc ferrite nanoparticles by a thermal treatment method. *Solid State Commun* 2011; 151:1031-35. doi:10.1016/j.ssc.2011.04.018
- Thirupathi G, Singh R. Magnetic Properties of Zinc Ferrite Nanoparticles. *IEEE Trans Mag* 2012; 48: 3630 - 33. doi: 10.1109/TMAG.

- 2012.2199475.
14. Stuart C, Humphrey H, Jon D. Magnetic nanoparticles for gene and drug delivery. *Int J Nanomedicine* 2008; 3: 169-80. doi: 10.2147/ijn.s1608
15. Sutapa B, Samir M. Challenges associated with Penetration of Nanoparticles across Cell and Tissue Barriers: A Review of Current Status and Future Prospects. *Nano Today* 2014; 9: 223-43. doi: 10.1016/j.nantod.2014.04.008
16. Hadi H, Safari R, Shamlouei H R. Impact of calcination temperature on the spin-spin relaxation time (T₂) of MgFe₂O₄ nanoparticles (In-vitro). *Canadian J Chem* 2022. doi: 10.1139/cjc-2022-0105
17. Simon DA, Vanessa VG, Christopher DG. Magnetic Functionalized Nanoparticles for Biomedical, Drug Delivery and Imaging Applications. *Nanoscale Res Lett* 2019;14:188. doi: 10.1186/s11671-019-3019-6
18. Hadi H, Safari R, Shamlouei H R. Synthesis and experimental/theoretical evaluation of β -CD/MTX nanostructure for use in targeted drug delivery systems. *Chem Pap* 2022. doi:10.1007/s11696-022-02459-8.
19. Ranjita S, Nanosuspensions: a new approach for organ and cellular targeting in infectious diseases. *J Pharm Investig* 2013; 43: 1-26. doi:10.1007/s40005-013-0051-x.
20. Youqing S, Huadong T, Maciej R, Edward V, William J. pH-responsive nanoparticles for cancer drug delivery. *Methods Mol Biol* 2008; 437:183-216. doi: 10.1007/978-1-59745-210-6-10
21. Daniel H, Matthias K, Annette M, Emmanuel K, Philipp B, Sabrina D. Directing the orientational alignment of anisotropic magnetic nanoparticles using dynamic magnetic fields. *Faraday Discuss* 2015; 181: 449-61. doi: 10.1039/C4FD00242C
22. Kumar C, Mohammad F. Magnetic Nanomaterials for Hyperthermia-based Therapy and Controlled Drug Delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63: 789-808. doi: 10.1016/j.addr.2011.03.008.
23. Arruebo M, Fernández-Pacheco R, Ibarra M, Santamaría J. Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Int J Nanotoday* 2007; 2: 22-32. doi:10.1016/S1748-0132(07)70084-1
24. Weiwei G, Juliana C, Omid arokhzad F. pH-responsive Nanoparticles for Drug Delivery. *Mol Pharm* 2010; 7: 1913-20. doi:10.1021/mp100253e
25. Moghanizadeh A, Ashrafizadeh F, Varshosaz J. Study the effect of static magnetic field intensity on drug delivery by magnetic nanoparticles. *Sci Rep* 2021; 11: 18056. doi:10.1038/s41598-021-97499-7
26. Jessica F, Bian J, David I, Andrew T. Use of Magnetic Fields and Nanoparticles to Trigger Drug Release and Improve Tumor Targeting. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2019; 11: e1571. doi: 10.1002/wnan.1571. Epub 2019 Jun 26.
27. Slavko K, Tanja P, Petra K, Silvia M, Darko M. Design and Fabrication of Magnetically Responsive Nanocarriers for Drug Delivery. *Curr Med Chem* 2017; 24:454-69. doi: 10.2174/0929867323666160813211736.
28. Malathi L, Amsaveni R, Anitha N, Balachander N. Reticuloendothelial malignancy of head and neck: A comprehensive review. *J Pharm Bioallied Sci* 2015; 7: S145–S157. doi: 10.4103/0975-7406.155867.
29. Schleicher C, Baas JC, Elser H, Senninger N. Reticuloendothelial system blockade promotes progression from mild to severe acute pancreatitis in the opossum. *Ann Surg* 2001;233(4):528-36. doi: 10.1097/00000658-200104000-00008.
30. Kianfar E. Magnetic Nanoparticles in Targeted Drug Delivery: A Review. *J Supercond Nov Mag* 2021; 34: 1709-35. doi:10.1007/s10948-021-05932-9.
31. Kravanja G, Primožič M, Knez Z, Leitgeb M. Chitosan-based (Nano)materials for Novel Biomedical Applications. *Molecules* 2019; 24: 1960. doi: 10.3390/molecules24101960
32. Umbreen H, Sagun P, Hui K, Andrew M S. Antibody Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Molecules* 2020; 25: 4764. doi: 10.3390/molecules25204764.