سنتز و بارگذاری نانوکورکومین بر سطح نانو ذرات مغناطیسی آهن اصلاح‌شده با کیتوزان

زهرا حامی*
امیراحمد سالاریان

مرکز تحقیقات توکسین، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران.

دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۱۷ ویرایش: ۱۳۹۸/۰۲/۲٤ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۲۰ آنلاین: ۱۳۹۸/۱۱/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: کورکومین یک جزء غیرسمی فعال موجود در زردچوبه است و یک ماده با خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی قوی است. آهن به‌عنوان یک ریزمغذی نقش مهمی در فرآیندهای فیزیولوژیک ایفا می‌کند. کیتوزان یک پلیمر طبیعی مشتق‌شده از کیتین است و به‌علت سازگاری زیستی بالا، غیرسمی بودن و تجزیه زیستی به محصولات بی‌ضرر به‌عنوان مواد زیستی شناخته شده است. هدف از این پژوهش طراحی و سنتز یک نانوذره مغناطیسی اصلاح‌شده می‌باشد که به‌عنوان داروی هدفمند مورد استفاده قرار گیرد.

روش بررسی: این پژوهش آزمایشگاهی در دانشگاه علوم پزشکی آجا از خرداد تا آذر ۱۳۹٦ انجام شد. بارگذاری نانوکورکومین بر سطح نانوذرات مغناطیسی آهن اصلاح‌شده با کیتوزان در دو مرحله صورت پذیرفته است. در مرحله اول کیتوزان به‌عنوان یک پلیمر پوشاننده بر سطح نانوذرات مغناطیسی آهن قرار می‌گیرد. در مرحله بعد با افزودن نانوکورکومین بر سطح نانوذرات مغناطیسی آهن اصلاح‌شده با کیتوزان واکنش نهایی صورت می‌پذیرد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری و میکروسکوپ الکترونی روبشی، ساختار، مورفولوژی، خواص فیزیکوشیمیایی و حضور لایه‌های نانوکورکومین بر روی کیتوزان را در نانوذرات به قطر ۲۰ nm به‌خوبی نشان می‌دهد. در طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR) پیک مربوط به آهن-اکسیژن نشان‌دهنده نانوذرات مغناطیسی آهن و پیک مربوط به اکسیژن-هیدروژن لایه‌های نانوکورکومین بر روی کیتوزان را نشان می‌دهد. طیف پراش انرژی پرتو ایکس با نشان دادن پیک‌های آهن، کربن، اکسیژن، نیتروژن وجود این عناصر را در ترکیب نهایی تایید می‌کند.

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد که نانوکورکومین بر سطح نانوذرات مغناطیسی آهن اصلاح‌شده با کیتوزان با موفقیت بارگذاری شده است.

کلمات کلیدی: کیتوزان، کورکومین، آهن، نانوذرات، اسپکتروفتومتری.

*نویسنده مسئول: تهران، خیابان فاطمی غربی، خیابان شهید اعتمادزاده، دانشگاه علوم پزشکی آجا.
تلفن: ۸۸۰۲۸۳۵۱-۰۲۱
E-mail: hamiz1357@yahoo.com

مقدمه

سیستم‌های دارورسانی بر پایه فن‌آوری نانو به‌سبب تغییر فارماکوکینتیک دارو، افزایش مدت زمان حضور دارو در جریان خون، کاهش سمیت و افزایش نیمه‌عمر دارو موجب بهبود چشمگیر در درمان‌های دارویی شده‌اند. تمام این ویژگی‌ها از انتقال هدفمند دارو میسر می‌شود که در این بین نقش نانوذرات مغناطیسی به‌عنوان حامل‌های دارورسانی به‌خاطر داشتن ویژگی‌های منحصر به فرد افزون‌بر ویژگی‌های معمول در سایر نانومواد پررنگ‌تر است.[1] تأثیر شکل نانوذرات بر فعالیت کاتالیزوری آن‌ها نیز غیر قابل چشم‌پوشی می‌باشد به‌گونه‌ای که امروزه پژوهش‌های زیادی درباره سنتز نانوذرات با شکل‌های خاص صورت گرفته است. به‌طور کلی نانوذراتی که سطوح قابل دسترس بیشتری دارند مانند نانوذرات چندوجهی، نسبت به نانوذراتی که سطوح کمتری دارند، فعالیت کاتالیزوری به مراتب بیشتری

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-02-25]

را از خود نشان می‌دهد.[۲و۳] نانوذرات فلزی که از انواع فلزات مختلف به‌ویژه فلزات واسطه و همچنین فلزات بی‌اثر تهیه می‌شوند، می‌توانند خواص کاتالیزوری بالایی از خود به نمایش بگذارند و به‌طور وسیعی در تبدیلات شیمیایی به‌عنوان کاتالیزور مورد استفاده قرار گیرند.[۴] از دیگر کاربردهای نانوذرات فلزی می‌توان به استفاده از آن‌ها در صنایع دارویی و همچنین به‌کارگیری خواص مغناطیسی این ترکیبات در دستگاه‌های الکترونیکی و حس‌گرهای بسیار حساس را نام برد.[۵-۸] با توجه به اهمیت نانوذرات فلزی و کاربرد آن‌ها در شاخه‌های مختلف علوم تجربی، مطالعات و پیشرفت‌های زیادی در زمینه سنتز و پایدار کردن این نانوذرات بر روی بسترهای متفاوت صورت گرفته است که این امر جهت جلوگیری از به هم چسبیدن و تراکم نانوذرات ضروری می‌باشد.[۹-۱۱] کورکومین، یک ترکیب پلی‌فنولی حاصل از زردچوبه، دارای اثرات متفاوت دارویی مانند فعالیت‌های ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضدانعقادی است. آزمایشات بالینی فاز I نشان داده است که حتی در دوزهای بالا (۱۲ g در روز) در انسان، کورکومین ایمن است اما دارای قابلیت بیوفیزیکی آن است.[۱۲] این پژوهش با هدف طراحی و سنتز یک نانوذره مغناطیسی اصلاح‌شده می‌باشد که به‌عنوان داروی هدفمند مورد استفاده قرار گیرد.

روش بررسی

پژوهش آزمایشگاهی کنونی در دانشگاه علوم پزشکی آجا از خرداد تا آذر ۱۳۹۶ انجام شد. ۵/۸۳۸ g فریک کلرید هگزاهیدرات و ۲/۱۴۷ g آهن ۲ کلرید تتراهیدرات به آب دیونیزه اضافه شد و در دمای ۸۵ °C به‌وسیله یک همزن مکانیکی هم زده شد. سپس با اضافه شدن آمونیوم هیدروکسید به مخلوط واکنش، رسوب شیمیایی سیاه‌رنگی از نانوذرات مغناطیسی تشکیل گردید و در ۸۰ mg محلول کیتوزان تهیه‌شده پخش شد. سپس ترکیب رقیق‌شده به‌مدت ۳۰ دقیقه سونیکیت شد و با محلول سدیم هیدروژن کربنات خنثی شد. از محلول آبی نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان، قطره قطره به نانوکورکومین حل‌شده در استونیتریل اضافه شد. در ادامه به محلول سوسپانسیون ۲۴ ساعت فرصت داده شد تا با همزن مکانیکی با سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه هم زده شود. این امر سبب نفوذ نانوکورکومین به لایه پلیمری نانوذرات پوسته-هسته می‌شود. نانوذره به‌دست‌آمده در آب شست‌وشو داده شد تا نانوکورکومین‌های بارگذاری نشده خارج شوند. نانوکورکومین بارگذاری‌شده در طول موج ۴۵۰ nm توسط دستگاه اسپکتروفتومتر (NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA) ارزیابی شد.

یافته‌ها

ابتدا نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن با استفاده از نمک‌های کلرید آهن ۲ و ۳ سنتز شدند و سپس سطح این نانوذرات توسط کیتوزان پوشش داده شد. درنهایت نانوذرات مغناطیسی آهن پوشش داده شده با کیتوزان تبدیل به یک ترکیب بارگذاری‌شده با نانوکورکومین شدند. پس از شناسایی کامل این نانوذرات توسط میکروسکوپ‌های الکترونی و دیگر تکنیک‌های شناسایی مشاهده شد که نانوکورکومین بر سطح نانوذرات مغناطیسی آهن اصلاح‌شده با کیتوزان با موفقیت بارگذاری شده است. نوار جذب ارتعاش کششی در $3421\ cm^{-1}$ پیوند هیدروکسی را که لایه نانوکورکومین بر روی کیتوزان متصل است را نشان می‌دهد. نوار جذب $565\ cm^{-1}$ و $635\ cm^{-1}$ مربوط به پیوند آهن-اکسیژن در اکسید آهن است. پیک‌های ظاهر شده در ناحیه‌های $3400\ cm^{-1}$ و $2930\ cm^{-1}$ به‌ترتیب مربوط به ارتعاشات کششی اکسیژن-هیدروژن، مربوط به نانوکورکومین می‌باشد. تثبیت موفقیت‌آمیز گروه‌های کربونیل با ظاهر شدن نوار جذب در $1628\ cm^{-1}$ مشاهده شد. طیف ظاهر شده در $1430\ cm^{-1}$ مربوط به باند دوگانه کربن می‌باشد. پیوند کربن-اکسیژن موجود در ترکیب کیتوزان نیز در $1155\ cm^{-1}$ نوار جذبی ظاهر گشته است. بررسی تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از ترکیب سنتز شده نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان بارگذاری‌شده با نانوکورکومین تایید می‌کند که نانوکورکومین از ذرات یکنواخت در اندازه نانومتر ساخته شده است. به‌طور کامل مشهود است که ذرات به‌طور کامل کروی نمی‌باشند. افزون‌برآن تراکم ذرات در بعضی مناطق مشاهده می‌شود که کمابیش به‌دلیل برهمکنش مغناطیسی بین ذرات است. دلیل دیگری بر پلیمره شدن موفق، افزایش سایز نانوذرات می‌باشد که از مقایسه آن با نانوذرات اکسید آهن قابل دریافت و در شکل قابل مشاهده می‌باشد. در ارتباط با بررسی تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی، طیف پراش انرژی پرتو ایکس می‌تواند داده‌های کیفی در

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-02-25]

مورد توزیع عناصر شیمیایی مختلف در نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان بارگذاری‌شده با نانوکورکومین را ارایه دهد. بررسی تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان بارگذاری‌شده با نانوکورکومین معلوم می‌کند که نانوذرات به‌شکل کمابیش کروی روی نانوذرات اکسید آهن که حاوی پوسته آلی- معدنی هستند، تشکیل می‌شود. در عکس‌های میکروسکوپ الکترونی عبوری نانوذرات اکسید آهن در اندازه ۲۰ nm در قطر مشاهده شدند. همچنین حضور لایه پلیمری نانوکورکومین کیتوزان به‌خوبی مشهود می‌باشد.

از بررسی طیف پراش انرژی پرتو ایکس جهت مشخص کردن عناصر موجود در نانوذرات کورکومین بارگذاری‌شده در سطح نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان استفاده شد. پیک‌های مربوط به آهن، کربن، نیتروژن و اکسیژن وجود این عناصر را در نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان بارگذاری‌شده با نانوکورکومین سنتز شده، تایید می‌کند.

بحث

با توجه به مطالعات Dadrovesh و همکارانش بر روی اثرات فارماکولوژیک زردچوبه، کبد را در مقابل انواع مواد سمی محافظت می‌کند. عصاره زردچوبه در کاهش فشارخون در ارتباط با آنتاگونیست‌های آدرنرژیک، هیستامینی و آتروپین نقش بسزایی دارد. عامل ضدالتهاب است، سطح هیستامین را کاهش داده و میزان تولید کورتیزول را افزایش می‌دهد. در مقابل سرطان و تومورزایی اثر مهاری دارد.[۱۳] با بررسی اثرات آنتی‌پرولیفراتیو و ضدسرطانی نانوکورکومین توسط Khaniki و همکارانش، نتایج نشان می‌دهد که استفاده از نانوحامل‌ها همراه با کورکومین، اثربخشی کورکومین را در پیشگیری از سرطان کولون در موش صحرایی افزایش می‌دهد و این عمل می‌تواند راهکار مهم و با اطمینان در مصرف این فرآورده طبیعی و ارزان قیمت در پیشگیری و یا درمان سرطان باشد.[۱۴] مطالعات انجام‌شده در گذشته نشان می‌دهد که کورکومین بیان و تولید COX- 2 را مهار می‌نماید. یکی از جالب‌ترین خواص زردچوبه خاصیت ضدالتهابی آن است به‌طوری‌که در طب چینی زردچوبه به‌عنوان داروی موضعی و خوراکی برای درمان التهاب به‌کار می‌رود.[۱۵و۱۶] تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان بارگذاری‌شده با نانوکورکومین تایید می‌کند که نانوکورکومین از ذرات یکنواخت در اندازه نانومتر ساخته شده است. همچنین نشان داد ذرات از حالت کاملا کروی خارج شده و سایز نانوذرات افزایش یافته که دلیلی بر پلیمره شدن موفق می‌باشد. براساس نتایج به‌دست‌آمده از تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان بارگذاری شده با نانوکورکومین معلوم شد که نانوذرات به‌شکل کمابیش کروی روی نانوذرات اکسید آهن که حاوی پوسته آلی- معدنی هستند تشکیل شده‌اند و نانوذرات اکسید آهن در قطر ۲۰ nm مشاهده شدند. ویژگی‌های مغناطیسی نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان بارگذاری‌شده با نانوکورکومین به‌وسیله دستگاه مغناطیس‌سنج نمونه مرتعش مشخص شد و اشباع مغناطیسی نانوذرات اکسید آهن در دمای اتاق با اندازه‌گیری منحنی مغناطیسی $emu.g^{-1}$ ۶۳/۱ بود. کاهش واضح ($emu.g^{-1}$ ۳۵/۳) برای نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان بارگذاری‌شده با نانوکورکومین اتفاق افتاد که ناشی از تثبیت گروه‌های پلیمری بر سطح نانوکورکومین است. بنابراین شواهد بیان‌شده نشان داد که نانوکورکومین بر سطح نانوذرات مغناطیسی آهن اصلاح‌شده با کیتوزان با موفقیت بارگذاری شده است.

سپاسگزاری: این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "استفاده از نانوکورکومین استخراج‌شده از گیاه زردچوبه به‌عنوان داروی ضد سولفور موستارد " در سال ۱۳۹۶ مصوب دانشگاه علوم پزشکی آجا می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی آجا اجرا شده است.

References

1. Kim JE, Shin JY, Cho MH. Magnetic nanoparticles: an update of application for drug delivery and possible toxic effects. *Arch Toxicol* 2012;86(5):685-700.
2. Torcilin VP. Nanoparticulates as Drug Carriers. London, UK: Imperial College Press; 2006
3. Ciriminna R, Sciortino M, Alonzo G, Schrijver Ad, Pagliaro M. From molecules to systems: sol-gel microencapsulation in silica-based materials. *Chem Rev* 2011;111(2):765-89.
4. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA. Case report of a serious adverse event following the

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-02-25]

administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther* 2010;18(4):843-51.
5. Nemamcha A, Rehspringer JL, Khatmi D. Synthesis of palladium nanoparticles by sonochemical reduction of palladium(II) nitrate in aqueous solution. *J Phys Chem B* 2006;110(1):383-7.
6. Chen O, Zhao J, Chauhan VP, Cui J, Wong C, Harris DK, et al. Compact high-quality CdSe-CdS core-shell nanocrystals with narrow emission linewidths and suppressed blinking. *Nat Mater* 2013;12(5):445-51.
7. Wu WT, Shi L, Zhu Q, Wang Y, Pang W, Xu G, et al. Novel dendritic nanostructures: self-assemblies of nanoparticles of poly (vinyl alcohol) coated Ag and/or Cu2O. *Nanotechnology* 2006;17(8):1948.
8. Lee YW, Kim M, Kim Y, Kang SW, Lee JH, Han SW. Synthesis and electrocatalytic activity of Au− Pd alloy nanodendrites for ethanol oxidation. *J Phys Chem C* 2010;114(17):7689-93.
9. Bagchi J, Bhattacharya SK. Electrocatalytic activity of binary palladium ruthenium anode catalyst on Ni-support for ethanol alkaline fuel cells. *Transit Metal Chem* 2007;32(1):47-55.
10. Somorjai GA, Chaudret B. Nanomaterials in Catalysis. New York, NY: John Wiley and Sons; 2012.
11. Budroni G, Corma A. Gold-organic-inorganic high-surface-area materials as precursors of highly active catalysts. *Angew Chem Int Ed Engl* 2006;45(20):3328-31.
12. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007;4(6):807-18.
13. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. Anticancer Res 2003;23(1A):363-98.
14. Khaniki M, Azizian S, Alizadeh AM, Hemmati H, Emamipour N, Mohagheghi MA. The antiproliferative and anticancerogenic effects of nano-curcumin in rat colon cancer. *Tehran Univ Med J* 2013;71(5):277-84.
15. Alizadeh AM, Rohandel G, Roudbarmohammadi S, Roudbary M, Sohanaki H, Ghiasian SA, et al. Fumonisin B1 contamination of cereals and risk of esophageal cancer in a high risk area in northeastern Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(6):2625-8.
16. Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFkappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30(1):45-51.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-02-25]

TUMJ Tehran University Medical Journal, February 2020; Vol. 77, No. 11: 715-719 Original Article

Synthesis and loading of nanocurcumin on iron magnetic nanoparticles modified with chitosan

Zahra Hami Ph.D.*
Amir Ahmad Salarian Ph.D.

Toxin Research Center, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: 07 May 2019 Revised: 14 May 2019 Accepted: 09 Feb. 2020 Available online: 19 Feb. 2020

Background: Curcuma longa generally known as turmeric includes curcuminoids and sesquiterpenoids as components, which are known to have antioxidative, anticarcinogenic, and anti-inflammatory activities. Iron, magnetite, and hematite as a micronutrient play an important role in physiological and chemical processes. Chitosan is a natural polymer derived from chitin and is recognized as versatile biomaterials because of their high biocompatibility, nontoxicity, and biodegradability to harmless products. The purpose of this research was to design synthesis and loading of nanocurcumin on iron magnetic nanoparticles modified with chitosan which is used as a targeted drug.

Methods: This laboratory research was conducted in Aja University of Medical Sciences from May to November 2017. Loading of nanocurcumin on iron magnetic nanoparticles modified with chitosan was done in two steps. In the first step, after preparing chitosan and iron magnetic nanoparticles, chitosan is placed as a coating polymer on surface of iron magnetic nanoparticles. In the next step, the final reaction is done by adding nanocurcumin on iron magnetic nanoparticles modified with chitosan. This causes nanocurcumin to penetrate into the polymeric layer core shell nanoparticles.

Results: Findings of transmission electron microscope and scanning electron microscope images show structure, morphology, physicochemical and the presence of nanocurcumin layers on chitosan in nanoparticles with diameter of 20 nm well. In Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), the Fe-O peak indicates magnetic nanoparticles and peak of the O-H in nanocurcumin layers on chitosan. Energy dispersive X-ray spectroscopy spectrum showing iron, carbon, oxygen and nitrogen peaks confirms the presence of these elements in the final composition and shows that chitosan and nanocurcumin groups are well dispersed on iron magnetic nanoparticles. The nanocurcumin loaded at 450 nm wavelength was evaluated by ultraviolet-visible spectrophotometry.

Conclusion: Results of Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), field emission scanning electron microscope image, energy dispersive X-ray spectroscopy spectrum, transmission electron microscope image, vibrating sample magnetometer analysis indicated that nanocurcumin has been successfully loaded on iron magnetic nanoparticles modified with chitosan and can be used as a targeted drug.

Keywords: chitosan, curcumin, Iron, nanoparticles, spectrophotometry.

* Corresponding author: AJA University of Medical Sciences, Shahid Etemadzadeh St., West Fatemi St., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88028351
E-mail: hamiz1357@yahoo.com

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-02-25]