

سنتر و بارگذاری نانوکورکومین بر سطح نانو ذرات مغناطیسی آهن اصلاح شده با کیتوزان

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۱۷ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۲/۲۴ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۱/۲۰ آنلاین: ۱۳۹۸/۱۱/۳۰

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 مشتق شده از کیتین است و به علت 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 اصلاح شده می‌باشد که به‌عنوان داروی هدفمند مورد استفاده قرار گیرد.

روش بررسی: این پژوهش آزمایشگاهی در دانشگاه علوم پزشکی آجا از خرداد تا آذر ۱۳۹۶ انجام شد. بارگذاری نانوکورکومین بر سطح نانوذرات مغناطیسی آهن اصلاح شده 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 اصلاح شده 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 اصلاح شده با کیتوزان با موفقیت بارگذاری شده است.

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

زهرا حامی*

امیراحمد سالاریان

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

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان فاطمی غربی، خیابان شهید اعتمادزاده، دانشگاه علوم پزشکی آجا.

تلفن: ۸۸۰۲۸۳۵۱-۰۲۱

E-mail: hamiz1357@yahoo.com

مقدمه

دارورسانی به‌خاطر داشتن ویژگی‌های منحصر به فرد افزون بر ویژگی‌های معمول در سایر نانومواد پرننگ‌تر است. 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

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

به دست آمده در آب شست و شو داده شد تا نانوکورکومین های بارگذاری نشده خارج شوند. نانوکورکومین بارگذاری شده در طول موج ۴۵۰ nm توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر (NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA) ارزیابی شد.

یافته ها

ابتدا نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن با استفاده از نمک های کلرید آهن ۲ و ۳ سنتز شدند و سپس سطح این نانوذرات توسط کیتوزان پوشش داده شد. در نهایت نانوذرات مغناطیسی آهن پوشش داده شده با کیتوزان تبدیل به یک ترکیب بارگذاری شده با نانوکورکومین شدند. پس از شناسایی کامل این نانوذرات توسط میکروسکوپ های الکترونی و دیگر تکنیک های شناسایی مشاهده شد که نانوکورکومین بر سطح نانوذرات مغناطیسی آهن اصلاح شده 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 می دهد. نوار جذب 565 cm^{-1} و 635 cm^{-1} مربوط به پیوند آهن-اکسیژن در اکسید آهن است. پیک های ظاهر شده در ناحیه های 3400 cm^{-1} و 2930 cm^{-1} به ترتیب مربوط به ارتعاشات کششی اکسیژن-هیدروژن، مربوط به نانوکورکومین می باشد. تثبیت موفقیت آمیز گروه های کربونیل با ظاهر شدن نوار جذب در 1628 cm^{-1} مشاهده شد. طیف ظاهر شده در 1430 cm^{-1} مربوط به باند دوگانه کربن می باشد. 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 بارگذاری شده با نانوکورکومین تایید می کند که نانوکورکومین از ذرات یکنواخت در اندازه نانومتر ساخته شده است. به طور کامل مشهود است که ذرات به طور کامل کروی نمی باشند. افزون بر آن تراکم ذرات در بعضی مناطق مشاهده می شود که کمابیش به دلیل برهمکنش مغناطیسی بین ذرات است. دلیل دیگری بر پلیمره شدن موفق، افزایش سایز نانوذرات می باشد که از مقایسه آن با نانوذرات اکسید آهن قابل دریافت و در شکل قابل مشاهده می باشد. در ارتباط با بررسی تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی، طیف پراش انرژی پرتو ایکس می تواند داده های کیفی در

را از خود نشان می دهد.^{۳،۲} نانوذرات فلزی که از انواع فلزات مختلف به ویژه فلزات واسطه و همچنین فلزات بی اثر تهیه می شوند، می توانند خواص کاتالیزوری بالایی از خود به نمایش بگذارند و به طور وسیعی در تبدیلات شیمیایی به عنوان کاتالیزور مورد استفاده قرار گیرند.^۴ از دیگر کاربردهای نانوذرات فلزی می توان به استفاده از آن ها در صنایع دارویی و همچنین به کارگیری خواص مغناطیسی این ترکیبات در دستگاه های الکترونیکی و حسگرهای بسیار حساس را نام برد.^{۵-۸} با توجه به اهمیت نانوذرات فلزی و کاربرد آن ها در شاخه های مختلف علوم تجربی، مطالعات و پیشرفت های 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 می باشد.^{۹-۱۱} کورکومین، یک ترکیب پلی فنولی حاصل از زردچوبه، دارای اثرات متفاوت دارویی مانند فعالیت های ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و ضد انعقادی 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 اصلاح شده می باشد که به عنوان داروی هدفمند مورد استفاده قرار گیرد.

روش بررسی

پژوهش آزمایشگاهی کنونی در دانشگاه علوم پزشکی آجا از خرداد تا آذر ۱۳۹۶ انجام شد. $5/838 \text{ g}$ فریک کلرید هگزا هیدرات و $2/147 \text{ g}$ آهن ۲ کلرید تتراهیدرات به آب دیونیزه اضافه شد و در دمای 85°C به وسیله یک همزن مکانیکی هم زده شد. سپس با اضافه شدن آمونیوم هیدروکسید به مخلوط واکنش، رسوب شیمیایی سیاه رنگی از نانوذرات مغناطیسی تشکیل گردید و در 80 mg محلول کیتوزان تهیه شده پخش شد. سپس ترکیب رقیق شده به مدت ۳۰ دقیقه سونیکیت شد و با محلول سدیم هیدروژن کربنات خنثی شد. از محلول آبی نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان، قطره قطره به نانوکورکومین حل شده 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 می شود. نانوذره

یا درمان سرطان باشد.^{۱۴} مطالعات انجام شده در گذشته نشان می‌دهد که کورکومین بیان و تولید COX-2 را مهار می‌نماید. یکی از جالب‌ترین خواص زردچوبه خاصیت ضدالتهابی آن است به طوری که در طب چینی زردچوبه به عنوان داروی موضعی و خوراکی برای درمان التهاب به کار می‌رود.^{۱۵} تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان بارگذاری شده با نانوکورکومین تایید می‌کند که نانوکورکومین از ذرات یکنواخت در اندازه نانومتر ساخته شده است. همچنین نشان داد ذرات از حالت کاملاً کروی خارج شده و سایز نانوذرات افزایش یافته که دلیلی بر پلیمره شدن موفق می‌باشد. براساس نتایج به دست آمده از تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان بارگذاری شده با نانوکورکومین معلوم شد که نانوذرات به شکل 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 بارگذاری شده با نانوکورکومین به وسیله دستگاه مغناطیس سنج نمونه مرتعش مشخص شد و اشباع مغناطیسی نانوذرات اکسید آهن در دمای اتاق با اندازه‌گیری منحنی مغناطیسی $63/1 \text{ emu.g}^{-1}$ بود. کاهش واضح ($35/3 \text{ emu.g}^{-1}$) برای نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان بارگذاری شده با نانوکورکومین اتفاق افتاد که ناشی از تثبیت گروه‌های پلیمری بر سطح نانوکورکومین است. بنابراین شواهد بیان شده نشان داد که نانوکورکومین بر سطح نانوذرات مغناطیسی آهن اصلاح شده با کیتوزان با موفقیت بارگذاری شده است.

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

مورد توزیع عناصر شیمیایی مختلف در نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان بارگذاری شده با نانوکورکومین را ارایه دهد. بررسی تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از نانوذرات مغناطیسی آهن-کیتوزان بارگذاری شده با نانوکورکومین معلوم می‌کند که نانوذرات به شکل 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 به خوبی مشهود می‌باشد. از بررسی طیف پراش انرژی پرتو ایکس جهت مشخص کردن عناصر موجود در نانوذرات کورکومین بارگذاری شده 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 بارگذاری شده با نانوکورکومین سنج 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 آدرنژیک، 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.^{۱۶} 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

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

- administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther* 2010;18(4):843-51.
- 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Somorjai GA, Chaudret B. *Nanomaterials in Catalysis*. New York, NY: John Wiley and Sons; 2012.
 - 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.
 - Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007;4(6):807-18.
 - Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003;23(1A):363-98.
 - Khaniki M, Azizian S, Alizadeh AM, Hemmati H, Emamipour N, Mohagheghi MA. The antiproliferative and anticarcinogenic effects of nano-curcumin in rat colon cancer. *Tehran Univ Med J* 2013;71(5):277-84.
 - 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.
 - Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFκB, cyclooxygenase-2, lipoxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30(1):45-51.

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.

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

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.