



کاربرد نانو ذرات اکسید مس در بارگیری داروی گاباپنتین به روش‌های نوری خطی و غیر خطی

احسان کوشکی^{۱*}، فهیمه خدمتگزار^۲، رضا طیبی^۲، وحید سخنوران^۳، امیرحسین احسانیان^۱

۱. گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، خراسان رضوی

۲. گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، خراسان رضوی

۳. گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه نیشابور، نیشابور، خراسان رضوی

چکیده: در این پژوهش، نانوذرات مس اکسید بروش سل-ژل سنتز شده و ابی به روش‌های پراکندگی اشعه ایکس و نور دینامیک (DLS)، میکروسکوپ گذار الکترونی و میکروسکوپ الکترونی سطحی انجام شد که تشکیل ساختارهای کریستالی با سایز ذرات ۲۲ نانومتر را تایید می‌نمود. داروی گاباپنتین با مقادیر متفاوت روی ذرات بارگیری و به روش‌های اندازه‌گیری نوری خطی (طیف مرئی-فرابنفش) و غیر خطی (رویش زد با دریچه باز) میزان بارگیری بررسی شد. در اندازه‌گیری DLS مشاهده شد که افزایش میزان بارگیری سبب افزایش شعاع هیدرودینامیکی به خاطر تجمع ذرات و یا ایجاد هاله دارویی اطراف ذرات می‌شود که افزایش در جذب نوری را منجر می‌شود. همچنین، افزایش جذب ذرات باعث افزایش جمعیت تراز بالای (نوار رسانش) نسبت به پایینی (نوار ظرفیت) و اشباع کلوئید برای جذب نور می‌شود که این ویژگی با آزمایش رویش زد با دریچه باز تایید شد. اثر فوتوآکوستیکی نانوذرات مس اکسید با لیزر ابی برای نخستین بار در این آزمایش دیده شد ولی بر خلاف نتایج دیگر آزمایش‌ها این اثر نمی‌تواند معیاری برای سنجش میزان بارگیری دارو باشد. در مجموع روش‌های نوری خطی و غیرخطی مانند طیف جذبی و رویش زد روش‌هایی دقیق برای سنجش میزان بارگیری دارو بر نانو ذرات اکسید مس تشخیص داده شدند.

واژگان کلیدی: بارگیری عوامل سطحی، نانوذرات اکسید مس، روش رویش زد، اثر فوتوآکوستیک.

*ehsan.koushki@hsu.ac.ir

این کار استفاده می‌شوند [۳]. از سوی دیگر رهش دارو می‌تواند با گذر زمان و یا به روش‌های فیزیکی مانند گرمادهی و تابش لیزری باشد [۴]. نانو ذرات اکسید مس نسبت به ذرات دیگر هم آبدوست‌تر هستند و هم در ناحیه مرئی دارای جذب نوری بالایی اند که باعث می‌شود با استفاده از فرایندهای نوری برانگیخته شده و دارو را رها کنند. گاباپنتین برای درمان بیماری‌های صرع و نوروپاتی استفاده می‌شود. اگرچه این دارو اثرات چشمگیری در دوره درمان اختلالات عصبی دارد، اما می‌تواند سیستم عصبی مرکزی را تحریک کرده و عوارض جانبی جدی و واکنش‌های آلرژیک را برای بیمار ایجاد

۱- مقدمه

تحویل دارو به مکان‌های خاص بدن با استفاده از حامل‌هایی مانند نانوذرات، لیپوزوم‌ها، میسل‌های بسپاری، ناقل‌های ویروسی، دندیرمها و آنتی بادی‌ها به تازگی مورد توجه زیادی قرار گرفته-اند [۱]. نانوذرات مناسب برای دارورسانی، از روش‌های طبیعی، مصنوعی یا نیمه مصنوعی و از مواد معدنی یا بسپاری تهیه می‌شوند [۲]. در این میان نانوذرات با اندازه کوچکتر و آبدوست‌تر گزینه‌های مناسبی برای دارورسانی هستند و بطور گسترده برای

کند که زندگی بیمار را در معرض خطر بالقوه قرار دهد. به منظور جلوگیری از تجمع دارو در بدن بیماران و کاهش عوارض جانبی دارو، کنترل دسترسی زیستی (Bioavailability) آن به شدت مورد نیاز است. از اینرو میزان دقیق و کنترل شده دارورسانی بسیار حائز اهمیت است [۵]. در این مقاله، قصد داریم بررسی برون تنی (invitro) درباره بارگیری داروی گاباپنتین بر نانوذرات اکسید مس داشته باشیم و امکان آن را از لحاظ فیزیکی و در شرایط آزمایشگاهی بسنجیم. این بررسی می‌تواند مقدمه‌ای بر مطالعات آینده بصورت درون تنی باشد. در مقالات زیادی درباره بارگیری موفق داروی گاباپنتین روی نانوذرات متفاوت مطالعه شده است که نشان از افزایش غلظت دارو در سلول‌های هدف به کمک این روش دارد. به عنوان مثال در مقاله [۳] با بارگیری این دارو روی نانو ذرات آلومین و دارورسانی، میزان دارو در سلول‌های مغز را تا سه برابر افزایش داده‌اند. همچنین، در مقاله [۴] نانوذرات طلا بصورت برون تنی روی نانو ذرات طلا بارگیری و به آسانی رهش داده شده‌اند

اکسید مس (CuO) یک ترکیب نیم‌رسانا با ساختار مونوکلینیک است و ساده‌ترین ترکیب خانواده مس است که خواص فیزیکی، مغناطیسی، الکتریکی و نوری (نوری) فراوانی دارد [۶و۷]. این ترکیب دارای کاربردهای فراوانی است و از آن می‌توان به عنوان حسگر گازی [۸] کاتالیست [۹] مبدل انرژی خورشیدی [۱۰] و [۱۱] و... استفاده کرد. ترکیب اکسیژن با مس دو اکسید استوکیومتریکی پایدار می‌دهد. ۱) اکسید مس یک ظرفیتی (cuprous (Cu₂O)) که ساختاری مکعبی و شکاف نوری مستقیم در گستره ۲ تا ۲/۵ الکترون ولت دارد و ۲) اکسید مس دو ظرفیتی (cupric (CuO)) که ساختار بلوری مونوکلینیک با شکاف کمتر ۱/۳ تا ۱/۷ الکترون ولتی دارد [۱۲].

اکسید مس به عنوان یک حسگر مستعد گاز در نظر گرفته می‌شود که می‌تواند تعداد زیادی از گازها را تشخیص دهد [۱۳]. این ماده یک نیم‌رسانا نوع p است که به عنوان یک جزء منفعل و فعال در فناوری سلول‌های خورشیدی و کاربردهای فتوولتائیک استفاده می‌شود [۱۴]. نانوساختارهایی از مس که می‌توان به آنها اشاره کرد عبارتند از: نانوسیم‌ها، نانوسوزن‌ها، نانوخوشه‌ها و نانوذرات. برای سنتز نانوساختارهای اکسید مس معمولاً از روش‌هایی مانند سوختن [۱۵]، اکسایش گرمایی [۱۶] و روش-

های شیمیایی و موج فراصوت [۱۷ و ۱۸] استفاده می‌شود. افزون بر این، روشی که جدیداً مورد مطالعه و توجه روز افزون قرار گرفته است، استفاده از کمپلکس‌های لیگندهای آلی تحت عنوان پیش ماده است. روش‌های ته نشینی و آب‌گرمایی اغلب برای سنتز نانوذرات اکسید مس استفاده می‌شود زیرا این روش‌ها دوستدار محیط زیست، کم هزینه، بی‌خطر و ساده هستند [۱۹]. از تمام روش‌های ذکر شده مفیدتر، روش سل-ژل است. در این روش افزون بر برتری‌های ذکر شده، می‌توان با تنظیم شرایط فیزیکی و شیمیایی چون pH، دما، و زمان، محصولات خروجی را کامل کنترل کرد و انواع متفاوتی از نانوذرات اکسیدی با آلایش‌های متفاوت را بدست آورد [۲۰].

یکی از کاربردهای مهم نانوساختارهای اکسید فلزی، کاربرد آنها در حوزه نور غیرخطی است. مطالعات نشان می‌دهد خواص نوری خطی و نیز غیرخطی نیمه‌هادی‌ها به شکاف نوری آنها بستگی دارد که به درصد ناخالصی‌ها و آلایش‌ها بشدت وابسته است [۲۱ و ۲۲]. کاربرد عمده مواد غیرخطی در سویچرهای نوری، مدولاسیون نور و ارتباطات، و سیستم‌های الکترونوری است. از دیگر کاربردهای نانوساختارهای اکسید فلزی می‌توان به حوزه دارورسانی به بافت‌های متفاوت بدن اشاره کرد [۲۳] و مس اکسید یکی از گزینه‌های پیشنهاد شده برای این مورد است [۲۴].

در این پژوهش، نانوذرات اکسید مس بروش سل-ژل سنتز شده و پس از مشخصه‌یابی با روش‌های پراکندگی نور دینامیک (DLS)، پراکندگی پرتو ایکس (XRD) و میکروسکوپ گذار الکترونی (TEM)، جذب طیف نوری آن اندازه‌گیری می‌شود. با تهیه محلولی از داروی گاباپنتین و تاثیر آن بر محلول کلئیدی نانوذرات اکسید مس، تاثیر دارو بر طیف‌ها بررسی می‌شوند. در هر مرحله از نمونه ذرات کلئیدی اکسید مس که دارو بر آنها بارگیری شده، ثابت‌های غیرخطی بروش زد بدست آمده و با یکدیگر مقایسه می‌شوند. نتایج آزمایش بروش زد با دریچه باز می‌تواند معیار درستی از بارگیری دارو بر نانوذرات را نشان بدهد. همچنین، از روش فوتوآکوستیک غیر خطی برای بررسی تاثیر دارو بر ذرات استفاده و نتایج بررسی شد.

۲- آزمایش‌ها

۲-۱- سنتز نانوذرات اکسید مس (II) به روش شیمیایی

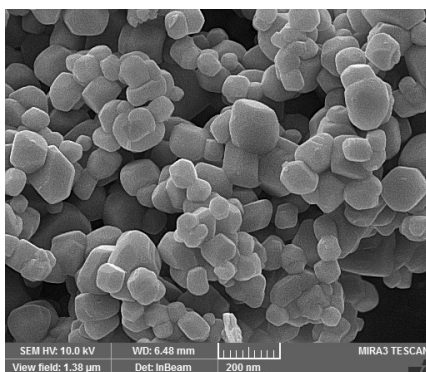
برای سنتز نانو ذرات اکسید مس، در ابتدا ۱ گرم نیترات مس سه آبه ($\text{CuN}_2\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) را در ۱۰ میلی لیتر آب مقطر حل کرده سپس، محلول سدیم هیدروکسید را به آن به صورت قطره قطره افزوده تا pH محلول به ۱۴ برسد. سپس، با روش سانتریفیوژ (با سرعت ۴۰۰۰ rpm در ۵ دقیقه) ژل را جدا نموده و ژل بدست آمده از این مرحله را چندین مرتبه با آب مقطر شسته تا نیترات آن از بین برود و در نهایت، ژل مورد نظر را به مدت ۵ ساعت در دمای ۷۰ درجه سانتیگراد خشک کرده، پس از خشک شدن ژل، آنرا در دمای ۴۰۰ درجه سانتیگراد به مدت چهار ساعت قرار داده تا اکسید مس قهوه‌ای رنگ بدست آید [۲۵].

در مرحله بعدی، تاثیر ۲۵ میلی گرم از داروی گاباپنتین در ۱۰ میلی لیتر آب خالص حل نموده و برای بارگیری دارو از آن استفاده می‌کنیم. در ابتدا ۲ میلی لیتر از کلئید اکسید مس را درون یک سل کوارتز شفاف ریخته و پس از گرفتن طیف uv آن، در هر مرتبه ۰/۱ میلی لیتر از محلول دارو را درون سل ریخته و روی حرارت ۶۰ درجه به مدت ۵ دقیقه به آرامی هم زده تا دارو روی ذرات قرار گیرد. پس از هر مرتبه افزودن دارو طیف‌گیری و سپس، آزمایش روبش زد با دریچه باز انجام می‌شود.

اندازه‌گیری پراکندگی نور دینامیک (DLS) برای اندازه‌گیری قطر هیدرودینامیکی به کمک دستگاه Malvern Zetasizer 3000 و طیف نوری جذبی در گستره ۲۵۰ تا ۸۰۰ نانومتر به وسیله طیف‌سنج Array Spectrophotometer (Photonix Ar 2015) گرفته شد. همچنین، ساختار بلوری با روش XRD به دستگاه PW1800- Phillips diffractometer با تابش $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) و با 40keV و 40 mA اندازه‌گیری شد.

۳- نتایج و بحث

تصویر FESEM نانوذرات اکسید مس (II) تهیه شده به روش شیمیایی در شکل ۲ ارائه شده است. تصویر FESEM نانوذرات سنتز شده نشان می‌دهد که نانوذرات اکسید مس (II) دارای ساختار شبه کروی شکل هستند و تجمع زیاد مشاهده شده در این تصویر ممکن است به دلیل قطبیت و جذب الکترواستاتیک نانوذرات CuO است [۲۶]. تصویر TEM نانوذرات اکسید مس (II) تهیه شده در شکل ۳ ارائه شده است. تصاویر TEM نانوذرات سنتز شده نشان داد که ذرات شبه کروی و دارای توزیعی با اندازه میانگین ۲۴ نانومتر است که با نرم‌افزار ImageJ بدست آمده است (شکل ۳.ب).



شکل ۲: تصویر FESEM برای نانوذرات اکسید مس (II) سنتز شده به روش شیمیایی

شکل ۱: پودر سنتز شده‌ی نانوذرات CuO به روش سل-ژل

۲-۲- مشخصه‌یابی‌ها

تصویر نانوذرات اکسید مس بدست آمده به وسیله میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی (FESEM) مدل TESCAN MIRA 3 و میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) مدل Philips CM120 با بزرگنمایی ۲۰۰K بدست آمده است.

مورد استفاده مشاهده نمی‌شود که نشان دهنده تشکیل یک فاز خالص CuO است و افزون بر این، قله‌های تیز در طیف نیز بیانگر درجه بالایی از بلورینگی است [۲۷].

اندازه ذرات را می‌توان با استفاده از معادله شرر تخمین زد [۲۸]:

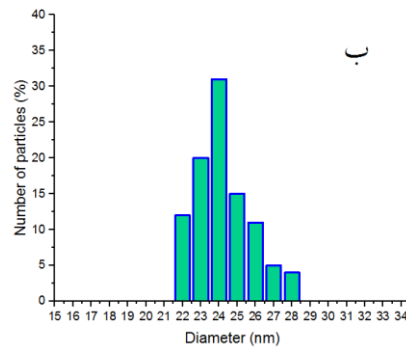
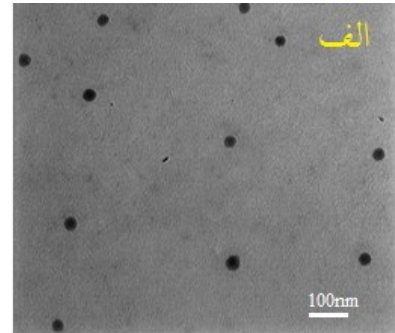
$$D_{hkl} = \frac{k\lambda}{\beta \cos\theta} \quad (1)$$

که در این معادله D_{hkl} اندازه بلور عمود بر صفحه‌های بلوری (h,k,l) است، k یک ثابت است و λ برابر 1.54056 آنگستروم و β برابر نصف پهنای کامل شدیدترین پیک است. اندازه ذره‌ها با استفاده از این معادله برای $2\theta = 79/35^\circ$ مقدار $25/11$ nm محاسبه شد.

در شکل ۶ الف طیف جذبی کلئید نانوذرات اکسید مس در آب در ناحیه فرابنفش-مرئی رسم شده است. با کمک روش موسوم به تاک می‌توان گاف انرژی ساختار بلوری نانوذرات را بدست آورد. در این روش از رابطه زیر استفاده می‌شود [۲۹]:

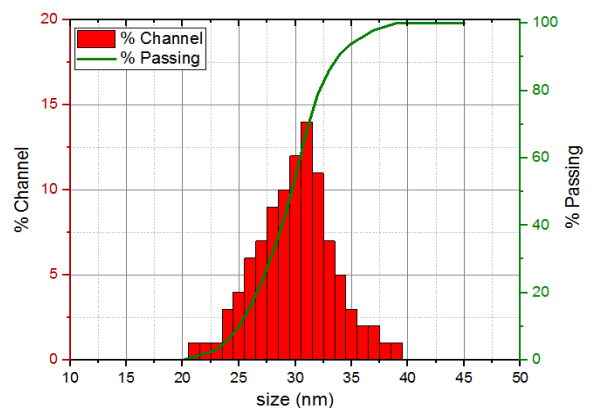
$$(ahv)^2 = A(hv - E_g) \quad (2)$$

که در آن A ضریبی ثابت، h ثابت پلانک، v بسامد فوتون و α جذب است. مقدار سمت چپ رابطه بر حسب hv رسم شده و نقطه تقاطع خط مماس بر منحنی با محور افقی مقدار گاف انرژی را می‌دهد. همانگونه که در شکل ۶ ب مشاهده می‌شود، به کمک این روش گاف انرژی برابر است با $4/2$ الکترون ولت به دست آمد که در توافق با نتایج دیگر مقالات است [۳۰ و ۳۱]. بنابراین، می‌توان این نانو ذرات را نیم رساناهایی با گاف انرژی به نسبت بلند در نظر گرفت.



شکل ۳: الف- تصویر TEM نانوذرات اکسید مس (II) سنتز شده به روش

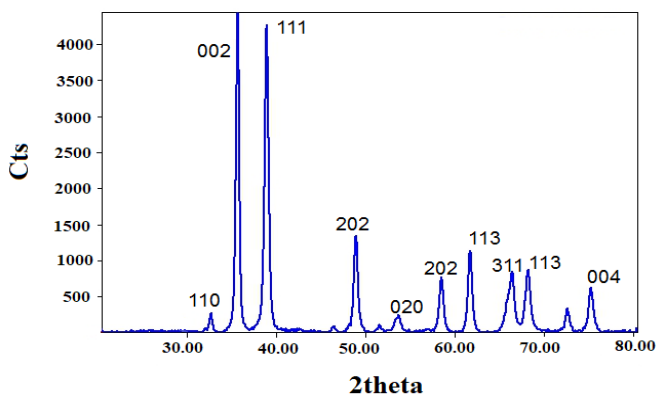
شیمیایی. ب- توزیع اندازه ذرات با روش TEM



شکل ۴: اندازه هیدرودینامیکی نانوذرات اکسید مس بروش پراکنده نور دینامیک (DLS)

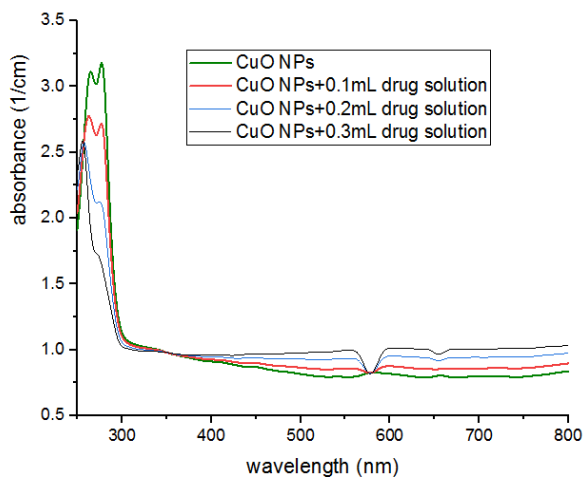
در شکل ۴، نتیجه آزمایش DLS را مشاهده می‌کنیم که توزیع اندازه هیدرودینامیکی ذرات، با اندازه میانگین ۳۱ نانومتر را نشان می‌دهند.

الگوی پراش پرتو ایکس XRD نانوذرات اکسید مس (II) در شکل ۵ ارائه شده است. در این شکل به وضوح مشاهده می‌شود که تمام قله‌های موجود در الگوی XRD به خوبی با الگوی استاندارد ساختار مونوکلینیک اکسید مس به شکل JCPDS (48-1548) (II) مشابه است و هیچ قله مشخصی از ناخالصیهای دیگر مانند Cu_2O ، $Cu(OH)_2$ یا پیشسازهای

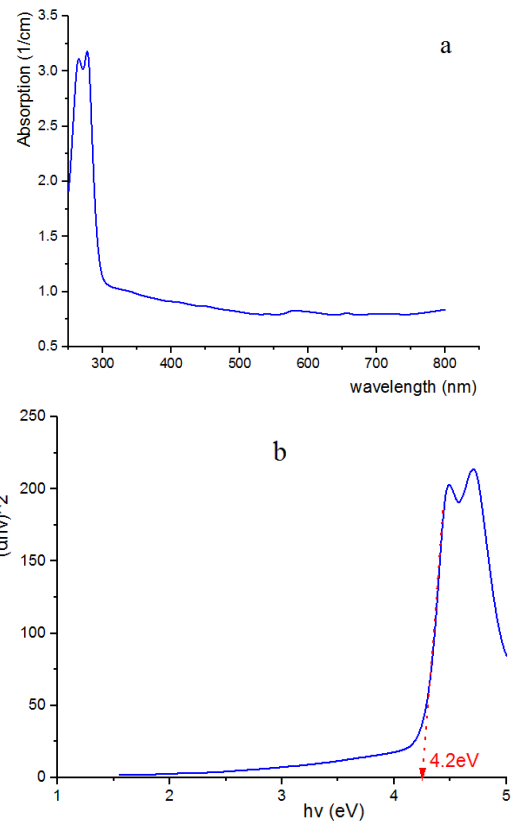


شکل ۵: پراکنده پرتو ایکس XRD برای نانوذرات اکسید مس (II) سنتز شده به روش شیمیایی.

افزایش جذب است [۳۳]. دیگر آنکه ایجاد هاله‌ای از مولکول‌های دارو اطراف ذرات باعث تغییر پذیرفتاری الکتریکی ذرات و متعاقباً تغییر در ضرایب جذب و شکست کلوئید حاوی ذرات می‌شود [۳۴]. خواص نوری کلوئیدها تابعی از خواص نوری حلال و نیز پذیرفتاری الکتریکی ذرات معلق در آن است [۳۵]. در شکل ۸، تصویری از نانو ذرات تجمع یافته و احاط شده با دارو را می‌بینید. در شکل ۹، تاثیر مقدار نانو ذرات در ضخامت هاله لیگاندی ایجاد شده اطراف ذرات در اندازه‌گیری‌های پراکندگی نور دینامیک مشهود است که نشان از بارگیری دارو روی ذرات دارد. با افزایش دارو اندازه هیدرودینامیکی ذرات افزایش یافته که طبق آنچه قبلاً گفته شد می‌تواند به شدت بر خواص پذیرفتاری الکتریکی و جذب نوری کلوئید اثرگذار باشد [۳۴].



شکل ۷. تاثیر بارگیری دارو بر طیف جذبی کلوئید آبی نانو ذرات اکسید مس که نشان می‌دهد در ناحیه مرئی ۴۰۰ تا ۷۰۰ جذب بطور محسوسی افزایش یافته است.



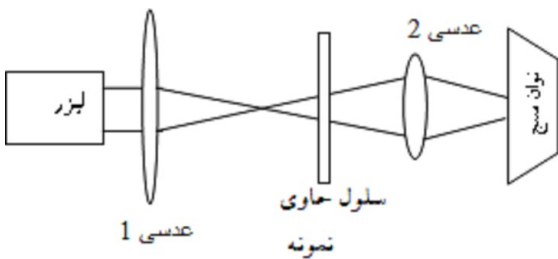
شکل ۸. طیف جذب مرئی فرابنفش کلوئید نانو ذرات اکسید مس، b. منحنی تاک برای محاسبه شکاف انرژی

چنانکه در شکل ۷ دیده می‌شود، تاثیر بارگیری دارو بر طیف جذبی ذرات مورد بررسی قرار گرفته است. داروی گاباپنتین هیچ جذبی در ناحیه مرئی ندارد و شفاف است ولی در طول موج‌های کمتر از ۳۰۰ نانومتر جذب دارد [۳۲]. با افزودن محلول داروی شفاف ارتفاع نمودار جذب در ناحیه زیر ۳۰۰ نانومتر کاهش می‌یابد که این اتفاق به دلیل رقیق شدن محلول و نیز بارگیری دارو روی ذرات و کاهش غلظت مولکول‌های آزاد دارو درون محلول دارد. دلیل نخست، باعث کاهش ارتفاع منحنی جذب بطور همگن و یکنواخت می‌شود و دلیل دوم افزون بر کاهش، باعث تغییر شکل منحنی شده است. در ناحیه ۴۰۰ نانومتر به بعد با افزایش دارو بجای کاهش جذب با افزایش آن مواجه هستیم که نشان می‌دهد پدیده‌ای در جهت افزایش جذب بر روند رقیق شدن غالب شده است. دو دلیل برای این رویداد می‌توان در نظر گرفت. نخست آنکه برهم‌کنش واندروالسی مولکول‌های دارو به عنوان عوامل سطحی باعث تجمع ذرات به یکدیگر و ایجاد خوشه‌هایی از ذرات می‌شود که همراه با افزایش پراکندگی نور از ذرات و

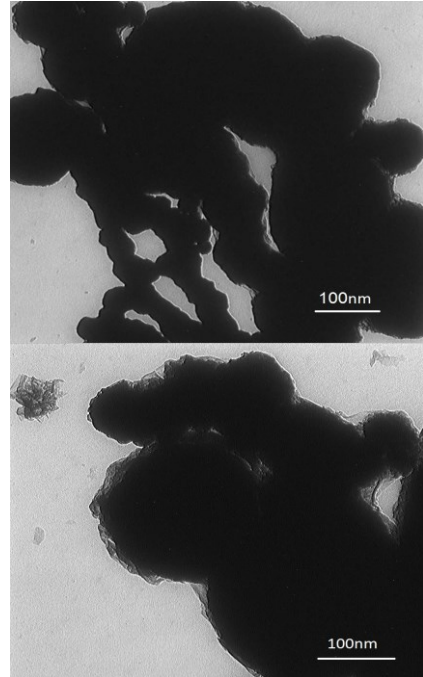
در ادامه، از آزمایش روبش زد (z-scan) برای اندازه گیری ضریب جذب غیر خطی ماده استفاده می‌کنیم [۳۶-۳۷]. چیدمان آزمایش در شکل ۱۰ نشان داده شده است. یک لیزر ۷۰۰ میلی وات دیودی آبی رنگ (۴۵۰ نانومتر) در این آزمایش استفاده شده است. چنانکه می‌دانیم ضریب جذب ماده با تابع زیر به شدت نور تابشی مرتبط است:

$$\alpha = \alpha_0 + \beta I \quad (2)$$

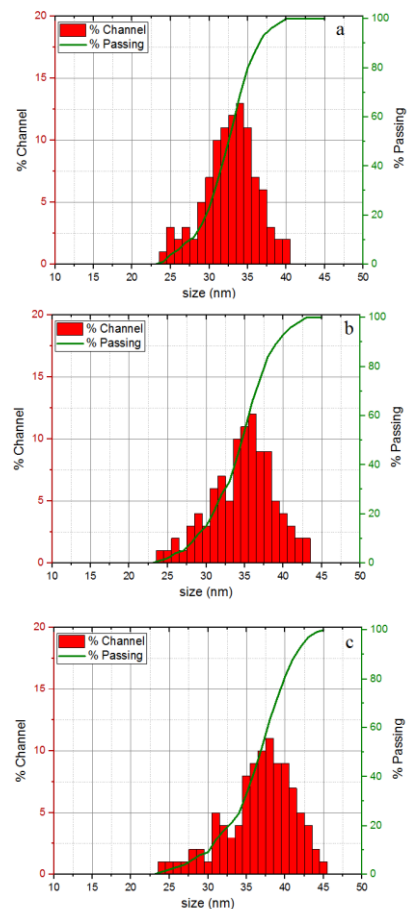
اگر β (ضریب جذب غیرخطی) منفی باشد نشان می‌دهد فرایند اشباع در جذب دلیل اصلی جذب غیرخطی است. در شکل ۱۱ نمودارهای گذار نرمال شده برای محلول کلونیدی اکسید مس و سه مرحله بارگیری دارو روی آن را مشاهده می‌کنیم. با هر بار بارگیری، جذب غیر خطی و اشباع در جذب افزایش یافته است. می‌توان این پدیده را اینگونه تفسیر نمود که بارگیری دارو با مقدار بیشتر، چنانکه پیشتر ذکر شد، جذب با ذرات را افزایش داده است. چون سرعت جذب فوتون‌ها با ذرات افزایش یافته، جمعیت نسبی ذراتی که الکترون‌هایشان به تراز بالاتر رفته نیز زیاد شده و به همان نسبت جمعیت ذرات در تراز پایین که عامل جذب فوتون‌های جدیدند کاهش می‌یابند و سیستم ذرات به سمت وارونی جمعیت سوق می‌یابد [۳۸]. این پدیده به جذب اشباع پذیر معروف است کاربردهای فراوانی در مدولاسیون نور و قفل شدگی مد لیزری دارند.



شکل ۱۰: چیدمان آزمایش روبش زد با دریچه باز

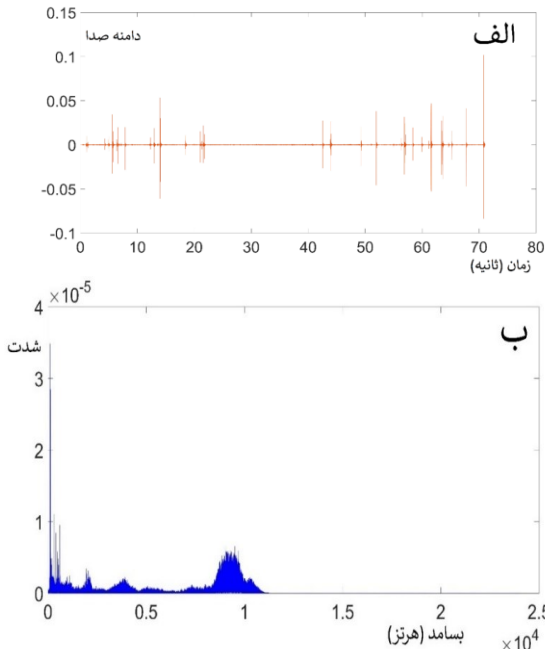


شکل ۸. تصویر TEM ذرات اکسید مس با دارو.



شکل ۹: تاثیر بارگیری دارو بر اندازه هیدرودینامیکی ذرات کلونیدی اکسید مس که نشان می‌دهد این کمیت با افزایش دارو افزایش یافته است و هاله دارو اطراف ذرات بزرگتر شده‌اند.

حرارتی و ایجاد و ترکیدن نانو و میکرو حباب‌های اطراف ذرات است. با بارگیری دارو روی ذرات در دامنه صدا تغییراتی مشاهده شد ولی تغییر در بسامد بیشینه نامحسوس بود و روشی مطمئن برای سنجش میزان داروی بارگیری شده نیست.

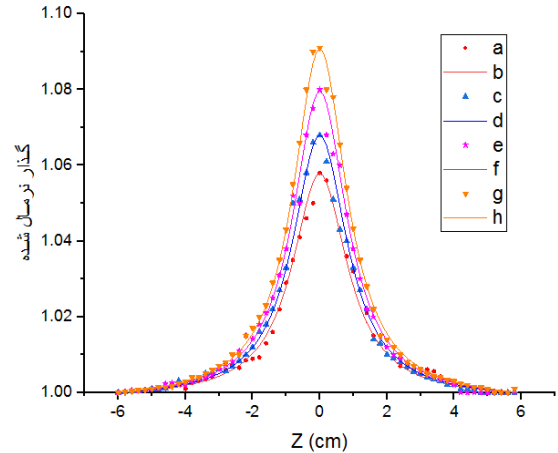


شکل ۱۲. سیگنال‌های صوتی حاصل از تابش لیزر آبی بر محلول کلونید مس اکسید در کانون عدسی.

ب- تبدیل فوریه فوتو آکوستیک تولید شده و ناحیه بسامدی امواج فوتوآکوستیکی.

۴- نتیجه‌گیری

در این مقاله نانو ذرات اکسید مس بروش سل-ژل سنتز شد و مشخصه یابی بروش‌های XRD، DLS، TEM و SEM انجام پذیرفت که تشکیل ساختارهای کریستالی CuO با سایز ذرات ۲۴ نانومتر را تایید می‌نمود. پس از آن داروی گاباپنتین با مقادیر متفاوت روی ذرات بارگیری شد و بروش‌های اندازه‌گیری شعاع هیدرودینامیکی (اندازه‌گیری DLS)، نوری خطی (طیف مرئی-فرابنفش) و غیر خطی (رویش زد با دریچه باز با لیزر آبی) میزان بارگیری بررسی شد. در اندازه‌گیری DLS مشاهده شد که افزایش میزان بارگیری سبب افزایش شعاع هیدرودینامیکی می‌شود که می‌تواند به خاطر تجمع ذرات و یا افزایش هاله داروی اطراف ذرات باشد. در هر دو صورت افزایش در جذب نوری ماده خواهیم داشت که آزمایش‌های طیف سنجی در ناحیه مرئی آن را تایید می‌کنند. از سوی دیگر، افزایش جذب ذرات باعث افزایش



شکل ۱۱: تاثیر بارگیری دارو بر داده‌های آزمایش روبش زد دریچه بسته و مقدار جذب غیر خطی کلونید آبی نانو ذرات اکسید مس که نشان میدهد افزایش جذب نوری توام با افزایش جذب غیر خطی ماده است.

در جدول ۱، مقادیر جذب خطی و غیر خطی نانو کلونیدهای عامل دار توسط دارو آورده شده است. همانطور که دیده می‌شود با افزایش میزان داروی بارگیری شده، جذب‌های خطی و غیر خطی توامان زیاد شده‌اند. این پدیده می‌تواند معیاری برای سنجش میزان بارگیری دارو روی ذرات باشد.

جدول ۱: داده‌های نوری خطی و غیر خطی تاثیر دارو بر کلونید آبی اکسید

| نوع کلونید | α (1/cm) | β (cm/W) | میانگین شعاع هیدرودینامیکی (نانومتر) |
|--|--------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| | جذب در نور ۵۳۲/۸ نانومتر | جذب غیر خطی ($\times 10^{-4}$) | |
| نانوذرات مس اکسید | ۰/۷۹۳ | - ۱/۰۷ | ۳۱ |
| نانو ذرات مس اکسید و ۰/۱ میلی لیتر از دارو | ۰/۸۵۰ | - ۱/۱۰ | ۳۴ |
| نانو ذرات مس اکسید و ۰/۲ میلی لیتر از دارو | ۰/۹۲۶ | - ۱/۴۳ | ۳۶ |
| نانو ذرات مس اکسید و ۰/۳ میلی لیتر از دارو | ۰/۹۸۲ | - ۱/۶۱ | ۳۸ |

پدیده نوری دیگری که در ضمن این آزمایش مشاهده گردید تولید سیگنال‌های فوتوآکوستیکی توسط کلونید بود که در کانون لیزر این صوت با وضوح شنیده می‌شد. صداهای تولید شده توسط میکروفون ضبط و سپس آنالیز فوریه شد تا توزیع بسامدی صدا مورد مطالعه قرار گیرد. شکل ۱۲ الف، دامنه صدای ضبط شده بر حسب زمان را نشان می‌دهد. آنالیز بسامدی در شکل ۱۱ ب، نشان می‌دهد صوت ایجاد شده دارای بیشینه بسامدی ۹ کیلو هرتز است و نشان می‌دهد این صوت بیشتر مربوط به اثرات

[7] J. M. Tranquada, B J. Sternlieb, J. D. Axe, Y. Nakamura S. Uchida "Evidence for stripe correlations of spins and holes in copper oxide superconductors," *Nature*, 375, 561-563, 1995.

[8] Y. Zhang, X. He, J. Li, H. Zhang, X. Gao, "Gas-sensing properties of hollow and hierarchical copper oxide microspheres," *Sensors and Actuators B: Chemical*, 128, 293-298 2007.

[9] J. Cao, Y. Wang, T. Ma, Y. Liu, Z. Yuan, "Synthesis of porous hematite nanorods loaded with CuO nanocrystals as catalysts for CO oxidation," *Journal of Natural Gas Chemistry*, 20, 669-676, 2011.

[10] J. Kaneshiro, N. Gaillard, R. Rocheleau, E. Miller, "Advances in copper-chalcopyrite thin films for solar energy conversion", *Solar Energy Materials and Solar Cells*, 94, 12-16, 2010.

[11] H. Kidowaki, T. Oku, T. Akiyama, A. Suzuki, B. Jeyadevan, J. Cuya, "Fabrication and characterization of CuO-based solar cells," *Journal of Materials Science Research*, 1, 139-143, 2012.

[12] L. Dörner, C. Cancellieri, B. Rheingans, M. Walter, R. Kägi, P. Schmutz, ... & L. Jeurgens, P., "Cost-effective sol-gel synthesis of porous CuO nanoparticle aggregates with tunable specific surface area," *Scientific Reports*, 9, 1-13, 2019.

[13] T. Ishihara, K. Kometani, M. Hashida, Y. Takita, "Application of mixed oxide capacitor to the selective carbon dioxide sensor measurement of carbon dioxide sensing characteristics, electrochem," *Journal of The Electrochemical Society*, 138, 173-177, 1991.

[14] A. Kumar, K. Perumal, P. Thirunavukkarasu, "Structural and optical properties of chemically sprayed CuO thin films," *The Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, 4, 831-833, 2010.

[15] M. H. Yamukyan, K. V. Manukyan, S. L. Kharatyan, "Copper oxide reduction by combined reducers under the combustion mode," *Chemical Engineering Journal*, 137, 636-642, 2008.

[16] M. Kaur, K. P. Muthe, S. K. Deshpande, S. Choudhury, J. B. Singh, N. Verma, S. K. Gupta, J. V. Yakhmi, "Growth and branching of

جمعیت تراز بالایی نسبت به پایینی و اشباع کلئید برای جذب نور است که این ویژگی با آزمایش روبش زد با دریاچه باز تایید شد. اثر فوتوآکوستیکی نانوذرات مس اکسید با لیزر آبی برای نخستین بار در این آزمایش دیده شد ولی بر خلاف نتایج DLS، طیف جذبی و آزمایش روبش زد، این اثر نمی تواند معیاری برای سنجش میزان بارگیری دارو باشد. در مجموع روش های نوری خطی و غیرخطی مانند طیف جذبی و روبش زد با دریاچه باز روش هایی دقیق برای سنجش میزان بارگیری دارو بر نانوذرات اکسید مس معرفی شدند.

مراجع

[1] B. Wilson, Therapeutic compliance of nanomedicine in Alzheimer's disease, *Nanomedicine*. 6 (2011) 1137-1139.

[2] C. Roney, P. Kulkarni, V. Arora, P. Antich, F. Bonte, A. Wu, N.N. Mallikarjuna, S. Manohar, H.-F. Liang, A.R. Kulkarni, H.W. Sung. Targeted nanoparticles for drug delivery through the blood-brain barrier for Alzheimer's disease. *J. Control. Release* 108 (2005) 193-214.

[3] B. Wilson, Y. Lavanya, S.R.B. Priyadarshini, M. Ramasamy, J. Leno Jenita, Albumin nanoparticles for the delivery of gabapentin: Preparation, characterization and pharmacodynamic studies, *International Journal of Pharmaceutics* 473 (2014) 73-79.

[4] S. Yan, Q. Li, H. Nie & S. Wang, Studying delivery of neuroprotective gabapentin drug by gold nanoparticles using a laser beam affecting surface plasmon resonance, *chemical Papers* 75(2021) 6315-6321.

[5] A. Andaluz, D. DeMoss, C. Claassen, S. Blair, J. Hsu, S. Bakre, M. Khan, F. Atem, A.J. Rush. Fixed-dose gabapentin augmentation in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective, open-label study. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 46 (2020) 49-57.

[6] R. J. Cava, "Structural chemistry and the local charge picture of copper oxide superconductors," *Science*, 247, 656-662, 1990.

- [26] W.W. Andualem, F. K. Sabir, E. T. Mohammed, H. H. Belay, & B. A. Gonfa, "Synthesis of copper oxide nanoparticles using plant leaf extract of catha edulis and its antibacterial activity," *Journal of Nanotechnology*, 2020, 1-10, 2020.
- [27] A.S. Ethiraj, D. J. Kang, "Synthesis and characterization of CuO nanowires by a simple wet chemical method," *Nanoscale Research Letters*, 7, 1-5, 2012.
- [28] B. Ksapabutr, M. Panapoy, "Freestanding hematite nanofiber membrane for visible-light-responsive photocatalyst," *Ceramics International*, 42, 3864-3875, 2016.
- [29] E. Koushki, J. Baedi, A. Tasbandi, "Sodium Doping Effect on Optical Permittivity, Band Gap Structure, Nonlinearity and Piezoelectric Properties of PZT Nano-colloids and Nanostructures", *Journal of ELECTRONIC MATERIALS*, 48, 1066-1073, 2019.
- [30] F. Buazar, S. Sweidi, M. Badri & F. Kroushawi, "Biofabrication of highly pure copper oxide nanoparticles using wheat seed extract and their catalytic activity: A mechanistic approach," *Green Processing and Synthesis*, 8, 691-702, 2019.
- [31] K. J. Arun, A. Batra, A. Krishna, J. Francis, "Surfactant free hydrothermal synthesis of copper oxide nanoparticles," *American Journal of Materials Science*, 5, 36-38, 2015.
- [32] R. Gujral, Sk Manirul Haque, P Shanker, "A Sensitive UV Spectrophotometric Method for the Determination of Gabapentin", *E-Journal of Chemistry*, 6, S163-S170, 2009.
- [33] L. Liu, E. Koushki, R. Tayebee, "Surface modification of gold nanoparticles by cetirizine through surface plasmon resonance and preliminary study of the in vitro cellular cytotoxicity," *Journal of Molecular Liquids*, 330, 115542, 2021.
- [34] E. Koushki, "Effect of conjugation with organic molecules on the surface plasmon resonance of gold nanoparticles and application in optical biosensing," *RSC Advances*, 11 23390-23399 2021.
- CuOnanowires by thermal oxidation of copper," *Journal of Crystal Growth*, 289, 670-675, 2006.
- [17] K. Phiwdang, S. Suphankij, W. Mekprasart, W. Pecharapa, "Synthesis of CuO nanoparticles by precipitation method using different precursors," *Energy Procedia*, 34, 740-745, 2013.
- [18] W. Narongdet, C. Piyanut, V. Naratip, P. Wisanu, "Sonochemical synthesis and characterization of copper oxide nanoparticles," *Energy Procedia*, 29, 404-409, 2011.
- [19] S. M. Jabbar, "Synthesis of CuO nano structure via sol-gel and precipitation chemical methods," *Al-Khwarizmi Engineering Journal*, 12, 126-131, 2016.
- [20] Lars Dörner, Claudia Cancellieri, Bastian Rheingans, Marc Walter, Ralf Kägi, Patrik Schmutz, Maksym V. Kovalenko & Lars P. H. Jeurgens, "Cost-effective sol-gel synthesis of porous CuO nanoparticle aggregates with tunable specific surface area", *Scientific Reports*. 9, 11758, 2019.
- [21] Zohra Nazir Kayani, Maryam Umer, Saira Riaz & Shahzad Naseem, Characterization of Copper Oxide Nanoparticles Fabricated by the Sol-Gel Method, *Journal of Electronic Materials*, 44 (2015) 3704-3709.
- [22] A. Ghasedi, E. Koushki, M. Zirak, H. Alehdaghi, "Improvement in structural, electrical, and optical properties of Al-doped ZnO nanolayers by sodium carbonate prepared via sol-gel method", *Applied Physics A*. 126, 474, 2020.
- [23] H. Barabadi, H. Vahidi, M. Rashedi, S. Muthupandian, "Recent Advances in biological mediated cancer research using silver nanoparticles as a promising strategy for hepatic cancer therapeutics: A systematic review", *Nanomedicine Journal*, 7, 251-262, 2020.
- [24] A. K. Mandal, "Copper nanomaterials as drug delivery system against infectious agents and cancerous cells," *Journal of Applied Life Sciences International*, 15, 1-8, 2017.
- [25] P. Chand, A. Gaur, & A. Kumar, "Study of CuO nanoparticles synthesized by sol-gel method," *AIP Conference Proceedings*. 1393211-212, 2011.

- [35] E Koushki, MH Majles Ara, "Modeling electrical and optical spectral responses of homogeneous nanocomposites", Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures, 61,111-117,2014.
- [36] M. Sheik-Bahae, A.A. Said, D.J. Hagan, M.J. Soileau, E.W. Van Stryland, "Nonlinear refraction and optical limiting in "thick" media,"Optical Engineering, 30,1228-1235,1991.
- [37] E. Koushki, M.H. Majles Ara, H. AkheratDoost, "Z-scan technique for saturable absorption using diffraction method in γ -alumina nanoparticles", Applied Physics B.,115, 279-284, 2014.
- [38] O. Svelto, "Principles of Lasers", fourth ed., Plenum press, New York, 1998.



Application of copper oxide nanoparticles in loading of gabapentin drug using linear and nonlinear optical methods

Ehsan Koushki^{1,*}, Fahimeh Khedmatgozar², Reza Tatebee², Vahid Sokhanvaran³, Amir Hossein Ehsanian¹

¹Department of Physics, School of Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar

²Department of Chemistry, School of Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar

³Department of Chemistry, Faculty of Basic Sciences, University of Neyshabur, Neyshabur

Abstract:

In this study, copper oxide nanoparticles were synthesized by sol-gel method and characterizations were performed using of x-ray diffraction and dynamic light scattering (DLS), electron transition microscopy (TEM) and surface electron microscopy (SEM) which confirm the formation of 22 nm crystal structures. After that, gabapentin drug was applied to the particles in different amounts and loading process was studied by some methods such as; linear optical method (visible-ultraviolet spectrum) and nonlinear optical method (open-aperture z-scan method). In DLS measurements, it was observed that increasing the loading, increases the hydrodynamic radius due to the aggregation of particles or the formation of a drug halo around the particles, which leads to an increase in the light absorption of the material. Also, increasing the particle absorption increases the population of high level (conduction band) compared to low (capacity band) and colloid became saturated for light absorption, which was confirmed by open aperture z-scan experiment. The photoacoustic effect of copper oxide nanoparticles with blue laser was seen for the first time in this experiment, but unlike the results of other experiments, this effect cannot be a criterion to measure of drug loading. In summary, linear and nonlinear optical methods such as absorption spectrum and open aperture z-scan technique have been found precise methods to measuring amount of drug loading on copper oxide nanoparticles.

Keywords: Loading surface agents, Copper oxide nanoparticles, Z-scan method, Photoacoustic effect.