



تولید و مشخصه‌یابی ماده موثره نانو داروی تالیدومید به روش سنتز نامتقارن

اخلاص سواعدی، مجتبی گودرزی*، کامبیز هدایتی

گروه فیزیک دانشگاه صنعتی اراک، اراک، ایران

چکیده: در این پژوهش، ماده موثره‌ی نانوداروی تالیدومید با استفاده از روش سنتز نامتقارن تولید شد. سنتز نامتقارن یکی از روش‌های متداول در زمینه سنتز نانوداروها است. ماده موثره‌ی نانو داروی تالیدومید تولید شده با آنالیزهای متفاوت مورد بررسی قرار گرفت. برای اثبات سنتز نانوداروی تولید شده ابتدا از آنالیز طیف‌سنجی پراکندگی پرتوی ایکس (EDX) استفاده شد. سپس، با استفاده از طیف رزونانس مغناطیس هسته‌ای هیدروژن (HNMR) و طیف سنج تبدیل فوریه فرو سرخ (FTIR) سنتز نانو داروی تالیدومید مورد مطالعه قرار گرفت. در مرحله بعدی، برای بررسی ساختار نانومتری داروی سنتز شده از میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) استفاده شد. با استفاده از میکروسکوپ الکترونی عبوری ابعاد نانومتری داروی سنتز شده تایید شد. در نهایت، برای بررسی بهبود نانو داروی سنتز شده با داروی عادی زمان آزاد سازی دارو در شرایط معده انسان مورد بررسی قرار گرفت. میزان آزاد سازی داروی تالیدومید بر حسب زمان با استفاده از طیف سنج جذب مرئی - فرابنفش (UV-Vis) بررسی شد.

واژگان کلیدی: نانودارو، سنتز نامتقارن، تالیدومید، ماده موثر

*m.goodarzi@arakut.ac.ir

دارای دو سیستم حلقوی که مشتقی از اسید گلوتامیک است در چپ‌گرد فتالیمید و راست‌گرد گلوتاریمید با یک اتم کربن آسیمتری است. تالیدومید غیر محلول در بنزن و اتر، به طور مختصر محلول در آب، استون، اتانول و اسید استیک و کامل محلول در دی متیل فورمامید، دی اکسان، پیریدین و کلروفرم است که به صورت محلول pH بالاتر از ۶ دارد. مولکول تالیدومید یک آنالوگ راسمیک اسید گلوتامیک است که شامل آنانتیومرهای S(-) و R(+) است که تحت شرایط فیزیولوژیکی به هم تبدیل می‌شوند [۶ و ۷]. ساختار S(-) به شدت از آزاد شدن عامل نکروز توموری TNF α از سلول‌های خونی تک هسته‌ای محیط جلوگیری می‌کند. درحالی که ساختار R(+) به نظر می‌رسد به عنوان یک مسکن عمل می‌کند که احتمالاً با استفاده از گیرنده‌های خواب جلوی مغز میانجی‌گری می‌کند. یکی از جنبه‌های شیمیایی منحصر به فرد تالیدومید این است که ترکیب

۱- مقدمه

قرص تالیدومید سال‌های طولانی است که در بهبود بیماری نوع ۲ جذام (اریتم ندوزوم لپروزوم) به عنوان نخستین داروی منتخب شده در مراکز مبارزه با جذام مورد استفاده قرار گرفته است. نسخ متفاوت تالیدومید توسط متخصصین پوست، روماتولوژی، اعصاب داخلی و در مان سرطان برای بیماری‌های متعددی تجویز می‌شود [۱ و ۲]. داروی تالیدومید که فعلاً فقط به شیوه قرص ساخته می‌شود نخستین بار در دهه ۱۹۵۰ میلادی به عنوان یک داروی آرام بخش معرفی شد که به دلیل سپری کردن جنگ جهانی دوم نیاز بسیار به این گونه داروها برای بیماران نوروتیک و سایکوتیک به وجود آمد [۳] و در دهه‌های بعد مصارف متعددی در بهبود سایر بیماری‌های پوستی پیدا کرد [۴ و ۵]. تالیدومید

اصلی متحمل آبکافت خود به خودی در محلول آبی در $pH=7/0$ می شود. تخریب تالیدومید منجر به بیش از ۲۰ محصول می شود [۹-۱۱].

روش های زیادی برای سنتز تالیدومید وجود دارد که روش های ماکروویو، شیمی ترکیبی و روش سنتز نامتقارن از مهمترین آنها هستند. در این مقاله از روش سنتز نامتقارن استفاده شده است. سنتز نامتقارن به هر فرآیند مصنوعی مربوط می شود که یک یا چند عنصر جدید کایرالیته را در طول تبدیل گروه عملکردی معرفی می کند [۱۲-۱۴].

داروی تالیدومیدی که در حال حاضر موجود است و از آن استفاده می شود به صورت بالک است. از داروی تالیدومید به صورت گسترده در درمان سرطان و تومورهای بدخیم استفاده می شود [۱۵-۱۷]، به خصوص برای درمان سرطان سینه [۱۸ و ۱۹] و سرطان مغز استخوان [۲۰]. همچنین، خواص شیمیایی و فیزیکی این ماده در حالت بالک مورد بررسی قرار گرفته است [۲۱ و ۲۲]. اما نوآوری این پژوهش در این است که ماده موثره این دارو به صورت نانومتری سنتز شده و خواص آن در حالت نانو ذره بررسی شده است. همچنین، در مواردی که بهبود زمان رهاسازی دارو مورد بررسی قرار گرفته است [۱۶ و ۲۱]، اثر نانومتری شدن آن مورد بررسی قرار نگرفته است. اما در این پژوهش، اثر سایز ذرات در زمان آزاد سازی دارو مورد بررسی قرار گرفته است. به این منظور میزان زمان آزاد سازی داروی تالیدومید و نانو داروی سنتز شده در محیطی با شرایط معده با استفاده از طیف سنج مرئی-فرابنفش مورد بررسی قرار گرفت و مزیت داروی سنتز شده در این پژوهش مشخص شد [۲۳].

به مدت ۴ ساعت این فرایند ادامه پیدا می کند. در این مرحله دما حمام ایجاد شده نبایستی از ۱۶۰ درجه سانتی گراد بالاتر رود. در جدول ۱ مواد اولیه استفاده شده در ساخت ماده مؤثر تالیدومید ارائه شده است، تمام مواد شیمیایی که در این تحقیق استفاده شد ساخت شرکت مرک بوده و دارای خلوص بالای ۹۹٪ هستند. با توجه به اینکه در این تحقیق جهت مطالعه زمان آزاد سازی نیاز به قرص تالیدومید موجود در بازار نیز است. ابتدا، یک عدد قرص تالیدومید را پودر کرده و آن را در ۲۵ ml اتانول حل کرده و سپس، به مدت ۳۰ دقیقه توسط همزن ترکیب مورد نظر مخلوط شده و در نهایت ماده حاصل را از صافی عبور داده و ماده روی صافی با استفاده از آون خشک شد.

جدول ۱: مشخصات و فرمول شیمیایی مواد

ماده	فرمول شیمیایی
گلوتامین	$C_5H_{10}N_2O_3$
فتالیک انیدرید	$C_8H_4O_3$
داروی تالیدومید	$C_{13}H_{10}N_2O_4$
اتانول	C_2H_5OH
اسید کلریدریک	HCl
اب دیونیزه	H_2O

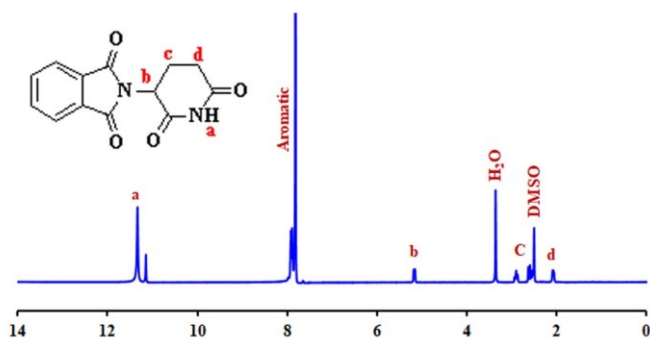
۲- بخش تجربی

به منظور تهیه ماده مؤثره داروی تالیدومید از پیش ماده های گلوتامین و فتالیک انیدرید استفاده شد. ابتدا فتالیک انیدرید را با استفاده از هاون دستی آسیاب کرده و پس از افزودن گلوتامین به آن، ترکیب حاصل داخل بالن دو دهانه ته گرد انتقال داده شد. با استفاده از مگنت قرار داده شده داخل بالن، مخلوط حاصل با سرعت ثابت هم زده می شود، درپوش بالن را گذاشته و بالن را در محیطی با دما حداقل ۱۴۰ درجه سانتی گراد قرار داده می شود.

۳- نتایج و بحث

در این بخش، به بررسی و تحلیل یافته ها و نتایج آنالیزها و طیف های بدست آمده از ماده مؤثره نانو داروی تالیدومید سنتز شده برای بررسی تشکیل ماده مورد نظر پرداخته می شود. آنالیزهای مورد استفاده در این قسمت EDX، HNMR و FTIR هستند. یکی از روش های شناسایی عناصر تشکیل دهنده مواد، استفاده از نتایج طیف سنجی پراکندگی پرتوی ایکس است. طیف EDX مربوط به ماده مؤثره نانوداروی تالیدومید همچنین درصد وزنی و

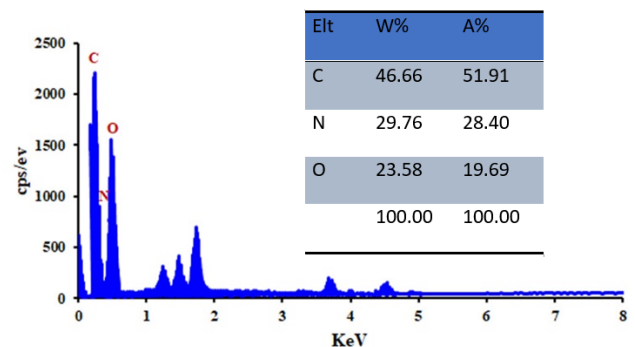
یکی دیگر از آنالیزهای متداول و قابل استناد در پیوند شناسی با دقت بالا، استفاده از طیف تبدیل فوریه فرو سرخ است. در این بخش به بررسی این آنالیز پرداخته شده است. در شکل ۳ طیف FTIR مربوط به ماده مؤثره نانو داروی تالیدومید مشاهده می-شود. پیک جذب موجود در ناحیه 1732 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی C=O آمیدی، و نوارهای جذبی دو شاخه در نواحی 3198 cm^{-1} و 3094 cm^{-1} به ارتعاشات کششی N-H نسبت داده شده است. یک نوار جذبی در 1385 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی C-N بوده و ارتعاشهای خمشی N-H واقع در 2911 cm^{-1} و 1602 cm^{-1} مربوط به گروههای آمیدی است. نوار در 2911 cm^{-1} مربوط به گروههای C-H آلیفاتیک و همچنین پیک 1466 cm^{-1} نشان دهندهی ارتعاش خمشی پیوند C-H حلقه‌های غیرآروماتیک است. نوار جذبی موجود در 3064 cm^{-1} مربوط به C-H هیدروکربن‌های حلقه‌های آروماتیک است. افزون بر این، دو جذب در ناحیهی 1306 cm^{-1} و 1259 cm^{-1} مربوط به ارتعاشهای کششی پیوند C=C است. با توجه به توضیحات ارائه شده در خصوص طیف مشاهده شده در شکل ۳ پیک‌های مربوط به پیوندها با فرمول شیمیایی ماده سنتز شده تطابق کامل دارد. افزون بر این در مقایسه طیف FTIR سنتز شده از ماده مؤثره تالیدومید در حالت نانو با حالت بالک که در سایر مقالات انجام شده است تطابق بسیار خوبی وجود دارد و سنتز تالیدومید تایید می‌شود [۲۵ و ۲۶].



شکل ۲: طیف رزونانس مغناطیس هسته‌ای هیدروژن ماده مؤثره نانو دارویی تالیدومید

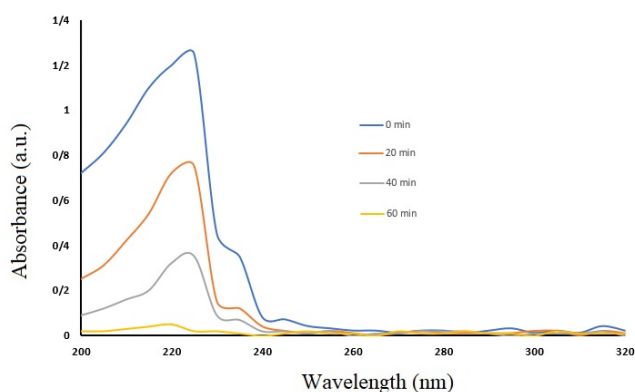
درصد جرمی عناصر مربوط به آن در شکل ۱ نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می‌شود، در طیف EDX ماده ساخته شده عناصر اصلی تشکیل دهنده ماده مؤثره تالیدومید که شامل کربن، نیتروژن و اکسیژن قابل مشاهده است. با توجه به آنکه سنتزهای انجام شده در سایر مقالات در ابعاد بالک بوده و از نمونه‌ها تصویر میکروسکوپ الکترونی گرفته نشده است، آنالیز EDX در کارهای مشابه برای مقایسه با مقاله حاضر یافت نشد اما با توجه به وجود تمام پیک‌های اصلی ماده مؤثره تالیدومید و عدم وجود پیک مربوط به ناخالصی می‌توان نشان داد در ماده سنتز شده ناخالصی وجود ندارد.

از دیگر آنالیزهای بسیار مهم در شناسایی ساختار پیوندی مواد، بررسی طیف رزونانس مغناطیس هسته‌ای هیدروژن است. همان طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، در طیف HNMR ماده مؤثره نانو داروی تالیدومید ساخته شده در این پژوهش، جابه‌جایی شیمیایی مشاهده شده در $11/30\text{ ppm}$ به پروتون گروه‌های NH (Ha) اختصاص دارد. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک، سیگنال‌های جابه‌جایی میدان پایین در مقادیر حدود 8 ppm را نشان داده‌اند. همچنین سیگنال رزونانسی واقع در $5/20\text{ ppm}$ به پروتون‌های گروه‌های (Hb) نسبت داده می‌شود. دو پیک چند شاخه در $2/23\text{ ppm}$ و $2/87\text{ ppm}$ به رزونانس پروتون‌های Hc و Hd مربوط می‌شوند. با توجه به توضیحات ارائه شده، ساختار استاندارد ماده مؤثره تالیدومید به صورت کامل ایجاد شده است. همچنین، در مقایسه طیف HNMR شکل ۲ با سایر مقالات، طیف گرفته شده دارای تطابق کامل است، با توجه به آنکه طیف ماده بالک و نانو با یکدیگر تفاوت ندارند، این تصاویر نشان دهنده سنتز دقیق ماده مؤثره تالیدومید است [۲۴ و ۲۵].

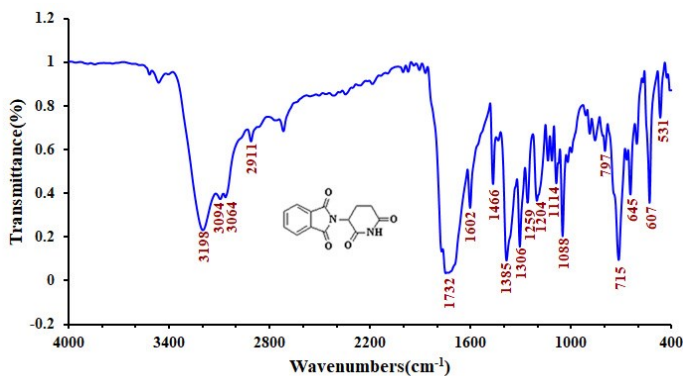


شکل ۱: طیف سنجی پراکندگی پرتوی ایکس ماده مؤثره نانو دارویی تالیدومید

گرفته می‌شود. همانطور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود، پس از گذشت ۱ ساعت در این محیط، پیک تالیدومید تقریباً از بین رفته و به معنی رهایش کامل دارو است. در مرحله بعدی، ۱۰۰ میلی گرم از نانوداروی سنتز شده به روش سنتز نامتقارن در ۵ ml اسید کلریدریک حل شده و در بازه‌های زمانی ۲۰ دقیقه یکبار از آن طیف جذب گرفته شد. همانطور که در شکل ۶ مشاهده می‌شود، پیک جذب نانوداروی سنتز شده با داروی اصلی تطابق کامل دارد. افزون بر این زمان رهایش کامل داروی پس از ۲ ساعت است که مزیت نانو داروی سنتز شده را نسبت داروهای موجود نشان می‌دهد. به منظور مقایسه بهتر میزان زمان آزادسازی بر حسب زمان منحنی میزان کاهش غلظت ماده مؤثره‌ی تالیدومید نسبت به مقدار اولیه آن بر حسب زمان در شکل ۷ نشان داده شده است. همچنین، منحنی میزان تغییر غلظت بر حسب زمان برای نانو داروی تالیدومید در شکل ۸ نمایش داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، برای نانوداروی سنتز شده زمان آزاد سازی نسبت به داروی بالک دو برابر آرام‌تر است. علت این پدیده می‌تواند به دلیل افزایش نسبت سطح به حجم در حالت نانو نسبت به حالت بالک باشد. در مقایسه با سایر مقالات انجام شده در این زمینه، مکان پیک‌های جذب تالیدومید سنتز شده در این مقاله با سایر کارهای انجام شده تطابق کامل دارد اما در پژوهش‌های انجام شده پیشین اثر سایز ذرات بر زمان رهاسازی مورد مطالعه قرار نگرفته است که نوآوری این مقاله را نشان می‌دهد [۲۱، ۲۷ و ۲۸].

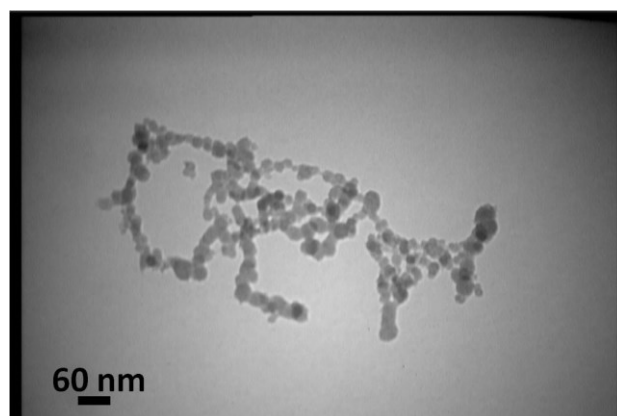


شکل ۵: طیف جذب مرئی - فرابنفش از ماده مؤثره داروی بالک تالیدومید در بازه‌های زمانی متفاوت



شکل ۳: طیف تبدیل فوریه فرو سرخ ماده مؤثره نانو داروی تالیدومید

ریخت‌شناسی نانوداروی سنتز شده و بررسی ساختار نانومتری آن به وسیله میکروسکوپ الکترونی عبوری مورد بررسی قرار گرفت. در شکل ۴ تصویر TEM نانوداروی تالیدومید مشاهده می‌شود. در این شکل مشخص است که نانوذرات دارای اشکال کروی بوده و دارای اندازه حدود ۲۰ nm هستند.



شکل ۴: تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از ماده مؤثره نانو داروی تالیدومید

در مرحله نهایی، برای بررسی مزیت نانو داروی سنتز شده به در این پژوهش نسبت با داروی تالیدومید موجود زمان آزاد سازی کامل این دارو در محیط مشابه معده انسان بررسی شد [۲۳]. برای شبیه سازی این امر با توجه به آنکه اسید معده اسید کلریدریک است، اسید کلریدریک با خلوص بالای ۹۸٪ را با آب دی یونیزه به pH ۲/۵ رسانده می‌شود تا pH آن شبیه معده شود. سپس، ماده مؤثره داروی تالیدومید به روش توضیح داده شده در قسمت تجربی از قرص جدا شده و مقدار ۱۰۰ میلی گرم از آن در ۵ ml اسید کلریدریک ذکر شده حل می‌شود و توسط طیف سنج مرئی - فرابنفش در بازه های زمانی ۲۰ دقیقه‌ای طیف جذب

داد که تنها اتم‌های کربن، نیتروژن و اکسیژن در نمونه ماده مؤثر دارویی تالیدومید وجود دارد و هیچ پیک ناخالصی دیگری مشاهده نشد، این طیف خلوص بالای نمونه سنتز شده را نشان می‌دهد و با توجه به عدم انجام این آنالیز در سایر پژوهش‌ها یکی از نوآوری‌های این مقاله است. در طیف HNMR ماده مؤثر تالیدومید با فرمول شیمیایی ماده سنتز شده و سایر پژوهش‌ها تطابق کامل داشت و سنتز دقیق این ماده مؤثره را با روش سنتز نامتقارن را نشان می‌دهد. همچنین، نتایج طیف تبدیل فوریه فرو سرخ صحت وجود پیوندهای شیمیایی مورد نظر را در مقایسه با سایر پژوهش‌ها را به خوبی تایید می‌کند. ابعاد نانومتری دارویی سنتز شده با میکروسکوپ الکترونی عبوری مورد مطالعه قرار گرفت و ابعاد ذرات در حدود ۲۰ nm و به صورت تک پخش مشاهده شد. در مرحله آخر زمان رهایش نانو دارویی سنتز شده در شرایط مشابه معده انسان با داروی اصلی مقایسه شد. پیک‌های جذب ماده مؤثره تالیدومید سنتز شده با قرص و سایر پژوهش‌ها تطابق دارد، اما اثر نانومقیاس شدن این ماده مؤثره تا کنون مورد بررسی قرار نگرفته بود که در این پژوهش بررسی شد و زمان رهایش نانو دارو دو برابر قرص تالیدومی عادی به دست آمد. علت این امر می‌تواند به دلیل افزایش نسبت سطح به حجم در ابعاد نانومتری نسبت به حالت توده و بالک باشد.

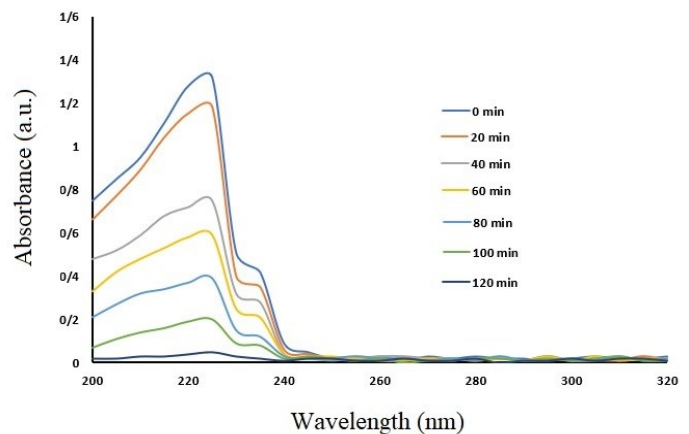
تشکر و قدردانی

در پایان از پارک علم و فناوری استان مرکزی و تمامی افرادی که در انجام این کار پژوهشی این تیم را حمایت کرده اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

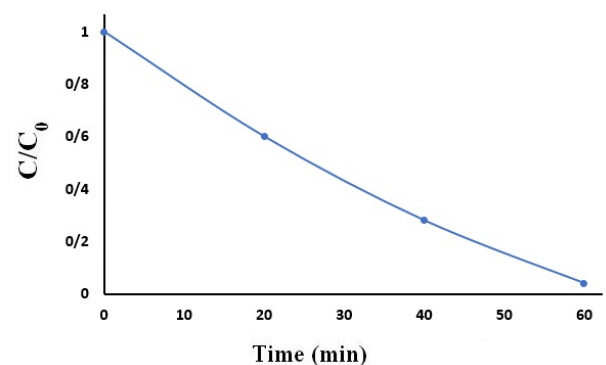
مراجع

[1] T. Noguchi, R. Shimazawa, K. Nagasawa, Y. Hashimoto, "Thalidomide and its analogues as cyclooxygenase inhibitors" *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 12(7), 1043-1046, 2002.

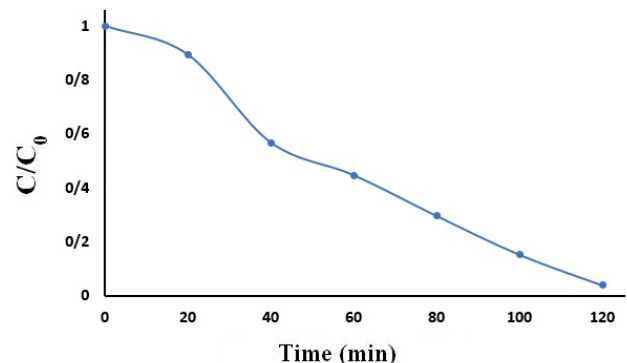
[2] H. P. Koch, "4 Thalidomide and Congeners as Anti-inflammatory Agents" *In Progress in*



شکل ۶: طیف جذب مرئی - فرابنفش از ماده مؤثره نانو دارویی تالیدومید در بازه‌های زمانی متفاوت



شکل ۷: نمودار تغییر غلظت ماده مؤثره دارویی بالک تالیدومید نسبت به غلظت اولیه آن بر حسب زمان



شکل ۸: نمودار تغییر غلظت ماده مؤثره نانو دارویی تالیدومید نسبت به غلظت اولیه آن بر حسب زمان

۴- نتیجه‌گیری

در این پژوهش، ماده مؤثر تالیدومید به روش سنتز نامتقارن تولید شد. نتایج آنالیزهای طیف سنجی پراکندگی پرتوی ایکس نشان

hypnotic drugs” *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 203(1), 240-251, 1977 .

[13] S. Gao, S. Wang, R. Fan, J. Hu, “Recent advances in the molecular mechanism of thalidomide teratogenicity” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 110114, 2020.

[14] N. S. Abdelwahab, N. W. Ali, M. M. Zaki, S. M. Z. Sharkawi, M. M. Abdelkawy, “Simultaneous Determination of Thalidomide and Dexamethasone in Rat Plasma by Validated HPLC and HPTLC With Pharmacokinetic Study” *Journal of chromatographic science*, 57(2), 130-138, 2019.

[15] R. Lugano, M. Ramachandran, A. Dimberg, “Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities” *Cell Mol Life Sci*. 77, 1745–1770, 2020.

[16] Y. Shen, S. Li, X. Wang, M. Wang, Q. Tian, J. Yang, J. Wang, B. Wang, P. Liu, J. Yang, “Tumor vasculature remodeling by thalidomide increases delivery and efficacy of cisplatin” *J Exp Clin Cancer Res*. 38, 427, 2019.

[17] T. Saunbury, M. Harte, C. Venda-Nova, K. Patel, T. Hodgson, “Thalidomide therapy for refractory mucosal disease: benefit and risks over 10 years” *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 131(4), e115-e116, 2021.

[18] X. Wang, Y. Shen, L. MengLv, X. Zhang, J. Yang, F. Wang, J. Yang, “Thalidomide suppresses breast cancer tumor growth by inhibiting tumor-associated macrophage accumulation in breast tumor-bearing” mice. *Eur J Pharm Sci*. 151, 105302, 2020.

[19] Z. Zhou, W. Mao, Y. Li, C. Qi, Y. He, “Myricetin inhibits breast tumor growth and angiogenesis by regulating VEGF/VEGFR2 and p38MAPK signaling pathways” *Anat Rec (Hoboken)* 302, 2186–2192, 2019.

medicinal chemistry 22, 165-242, 1985.

[3] V. Günzler, “Thalidomide in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Patients” *Drug safety*, 7, 116-134, 2012.

[4] F. O. Kelsey, “Thalidomide update: Regulatory aspects” *Teratology*, 38, 221-226, 1988.

[5] S. K. Teo, K. E. Resztak, M. A. Scheffler, K. A. Kook, J. B. Zeldis, D. I. Stirling, S. D. Thomas, “Thalidomide in the treatment of leprosy” *Microbes and infection*, 4(11), 1193-1202, 2002.

[6] B. G. M. Durie, J-L Harousseau, J. S. Miguel, J. Bladé, B. Barlogie, K. Anderson, M. Gertz, M. Dimopoulos, J. Westin, P. Sonneveld, H. Ludwig, G. Gahrton, M. Beksac, J. Crowley, A. Belch, M. Boccadaro, I. Turesson, D. Joshua, D. Vesole, R. Kyle, R. Alexanian, G. Tricot, M. Attal, G. Merlini, R. Powles, P. Richardson, K. Shimizu, P. Tosi, G. Morgan, S. V. Rajkumar, “International uniform response criteria for multiple myeloma” *Leukemia*, 20(9), 1467-1473, 2006.

[7] E. R. Lepper, N. F. Smith, M. C. Cox, C. D. Scripture, W. D. Figg, “Thalidomide Metabolism and Hydrolysis: Mechanisms and Implications” *Current drug metabolism*, 7(6), 677-685, 2006.

[8] S. K. Teo, D. I. Stirling, J. B. Zeldis, “Thalidomide as a novel therapeutic agent: new uses for an old product” *Drug discovery today*, 10(2), 107-114, 2005.

[9] N. Shibata, T. Yamamoto, T. Toru, “Synthesis of Thalidomide” *Berlin, Heidelberg*, 73-97, 2007 .

[10] M. B. Kenyon, F. Browne, R. J. D'amato, “Effects of Thalidomide and Related Metabolites in a Mouse Corneal Model of Neovascularization” *Experimental eye research*, 64(6), 971-978, 1997.

[11] S. Wnendt, M. Finkam, W. Winter, J. Ossig, G. Raabe, K. Zwingenberger, “Enantioselective inhibition of TNF- α release by thalidomide and thalidomide-analogues” *Chirality*, 8(5), 390-396, 1996.

[12] R. C. Frederickson, I. H. Slater, W. E. Dusenberry, C. R. Hewes, G. T. Jones, R. A. Moore, “A comparison of thalidomide and pentobarbital - new methods for identifying novel

- microbalance” J. APPL. POLYM. SCI. 42309, 1-14, 2015.
- [27] S. C. Mei, R. T. Wu, “The G-rich promoter and G-rich coding sequence of basic fibroblast growth factor are the targets of thalidomide in glioma” Mol Cancer Ther. 7(8), 2405-2414, 2008.
- [28] I. Ali, W. A. Wani, K. Saleem, M. F. Hseih, “Design and synthesis of thalidomide based dithiocarbamate Cu(II), Ni(II) and Ru(III)” Polyhedron. 56, 12, 134-143, 2013.
- [20] J. Tian, T. Song, H. Wang, W. Wang, Z. Zhang, R. Yan, “Thalidomide alleviates bone cancer pain by down-regulating expressions of NF-kappaB and GFAP in spinal astrocytes in a mouse model” Int J Neurosci. 129, 896–903, 2019.
- [21] V. A. F. S. N. Mussel, M. P. Ferreira, M. B. F. Marques, M. I. Yoshida, M. R. Almeida, B. L. Rodrigues, W. N. Mussel, “Physics, chemistry, and Hirshfeld surface analyses of gamma-irradiated thalidomide to evaluate behavior under sterilization doses” Journal of Pharmaceutical Analysis, 8(3), 194-201, 2018.
- [22] B. Saikia, M. T. Mulvee, I. Torres-Moya, B. Sarma, J. W. Steed, “Drug Mimetic Organogelators for the Control of Concomitant Crystallization of Barbitol and Thalidomide” Cryst. Growth Des. 20, 7989–7996, 2020.
- [23] F. Kavousi, M. Goodarzi, D. Ghanbari, K. Hedayati, “Synthesis and characterization of a magnetic polymer nanocomposite for the release of metoprolol and aspirin” Journal of Molecular Structure. 1183, 324-330, 2019.
- [24] C. Goosen, T. J. Laing, J. du Plessis, T. C. Goosen, G. L. Flynn, “Physicochemical Characterization and Solubility Analysis of Thalidomide and Its N-Alkyl Analogs” Pharmaceutical Research. 19, 13–19, 2002.
- [25] W. Grzesiak and B. Brycki, “Synthesis, FTIR, C-NMR and Temperature-Dependent H-NMR Characteristics of Bis-naphthalimide Derivatives” Molecules. 17, 12427-124482112.
- [26] A. Sukswan, L. Lomlim, F. L. Dickert, R. Suedee, “Tracking the chemical surface properties of racemic thalidomide and its enantiomers using a biomimetic functional surface on a quartz crystal



Fabrication and characterization of the active ingredient of nano drug thalidomide by asymmetric synthesis method

E. Savaedi, M. Goodarzi^{*}, K. Hedayati

Department of physics, Arak university of technology, Arak, Iran

Abstract: In this study, the active ingredient of nano drug thalidomide was produced using asymmetric synthesis method. Asymmetric synthesis is one of the common methods in the field of nano drug synthesis. The active ingredient of thalidomide nano drug produced was investigated via different analyzes. To prove the synthesis of the produced nano drug, first Energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDX) analysis was used. Then, the synthesis of nano drug thalidomide was studied using hydrogen nucleus magnetic resonance spectroscopy (HNMR) and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). In the next step, a transmission electron microscope (TEM) was used to examine the nanometer structure of the synthesized drug. The nanometer dimensions of the synthesized drug were confirmed using the transmission electron microscope. Finally, in order to evaluate the improvement of the synthesized nano drug with normal drug, the release time of the drug in human stomach conditions was investigated and the release rate of thalidomide over time was evaluated using ultraviolet-visible absorption spectrometer (UV-Vis).

Keywords: Nano drug, Asymmetric synthesis, Thalidomide, Active ingredient