

رسانش حرارتی و اهمیت آن در بررسی کیفی و کمی رهش داروی سیس پلاتین در دو نانوسیال پزشکی

امین کاظمی بیدختی^{۱*} | سعید زینالی هریس^۲ | محمودرضا جعفری^۳

۱. گروه مهندسی شیمی، دانشکده نفت و پتروشیمی، دانشگاه حکیم سبزواری

۲. گروه مهندسی شیمی، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد

۳. گروه فارماسیوتیکس، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی و نانوتکنولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

چکیده

دارای عوارض جانبی بسیاری نیز هستند مورد توجه بیشتری می باشد [۱، ۲].

نانوذرات و استفاده از ویژگی های منحصر به فرد ذرات در ابعاد نانو، یکی از راهکارهای جدید در جهت افزایش کارایی این دارو رسانی و کاهش این عوارض می باشد. سطح نانوذرات پس از تولید، به طور هدفمند اصلاح شده و مورد مهندسی قرار می گیرند [۳، ۴]. به طور کلی اندازه ذرات به صورتی طراحی می شود که ذرات بتوانند از روزنه های سلول های غشاء رگ های غده سرطانی عبور کنند که این امر سبب ایجاد غلظت بالایی از نانوذرات در مکان غده سرطانی می شود و به سبب فقدان سامانه لنفاوی در غده سرطانی، تراوایی و ماندگاری دارو افزایش می یابد. یکی از تغییراتی که می تواند در نانوذرات صورت گیرد، ایجاد یک پوشش پلیمری بر روی سطح آن هاست. این فرایند سبب نامرئی شدن نانوذرات می شود و آن ها را نسبت به ماکروفاژها که بخشی از سامانه ایمنی بدن می باشند غیر قابل شناسایی می کند [۵].

نانولوله های کربنی یا CNT به عنوان یک گزینه جدید و در عین حال کارآمد مطرح هستند. نانولوله ها با توجه به شرایط ویژه ساختاری و امکان اصلاح سطح بسیار موفق، یکی از موفق ترین گزینه های تحقیقاتی است [۶]. بحث انحلال نانولوله به عنوان پارامتر کلیدی دیگر مطرح می باشد که با توجه به ویژگی سطح به حجم خوب نانولوله و امکان عاملدار کردن آن، باعث کاربردهای وسیع در درمان بیماری ها می شود [۷، ۸]. نانولوله ها توانایی جذب نور در منطقه نزدیک به فرورسرخ (NIR) را دارند که در نتیجه آن حرارت در نانولوله تولید می کنند. این خاصیت منحصر به فرد در نانولوله ها به عنوان یک روش در کشتن سلول های

در این پژوهش، سعی شده که برای اولین بار اثر پارامتر رسانش حرارتی که مهمترین پارامتر حرارتی نانوسیالات می باشد بر میزان رهش داروی سیس پلاتین در دو کمپلکس سنتزی مورد بررسی قرار گیرد. از اینرو، دو نانوسیال دارویی مبتنی بر نانولوله کربنی به عنوان پایه و حامل دارو و سیس پلاتین به عنوان داروی اصلی مورد مطالعه آماده شده است. از آنجاییکه میزان رهش این دارو در موضع هدف به جهت افزایش کارایی و کاهش عوارض جانبی آن مهم می باشد، سعی شده تا با بررسی تاثیر دما بر روی رهش دارو به ویژه در محل هدف، این افزایش کارایی مورد مطالعه قرار گیرد. نتایج برای این دو نانوسیال حاکی از تغییر محسوس رسانش حرارتی حاوی سیس پلاتین قبل و بعد از عمل دیالیز دارد. این در حالی است که این تغییر برای نانوسیال با اتصال کوالان دارو قبل و بعد از دیالیز چندان چشمگیر نمی باشد و میزان کمتری از دارو در طی دیالیز تخلیه می شود. این تغییر شرایط حرارتی به ویژه با حضور نانولوله کربنی و سیس پلاتین که هردو تاثیر قابل ملاحظه ای گرمایی بر روی سیال پایه دارند، می تواند به عنوان یک کلیدواژه در کنترل رهش داروهای فلزی مورد استفاده قرار گیرد و در نتیجه آن باعث افزایش اثردهی و کاهش عوارض آن گردد.

واژگان کلیدی: نانوسیال دارویی، سیس پلاتین،

نانولوله کربنی، رسانش حرارتی

۱ مقدمه

دارو رسانی هدفمند یکی از روش های نسبتاً جدید در جهت در افزایش کارایی دارو ها و کاهش عوارض آن می باشد. این روش به ویژه در درمان سرطان و استفاده از دارو های مرتبط با آن که

1. Absorb light in the near infrared

۲ بخش تجربی

مواد، دستگاه ها و تجهیزات

نانولوله کربنی تک دیواره نوع HiPCO از شرکت Nanointegris آمریکا خریداری شد. این نانولوله داری محدوده قطری ۰/۸ تا ۱/۲ نانومتر و محدوده طولی ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر می باشد. دو فسفولیپید پر کاربرد^۴ DSPG و^۵ DSPE-PEG2000 از شرکت Avanti Polar Lipids Inc خریداری شد (Alabaster, AL, USA). کیسه دیالیز ۲۳ میلی متری با cut-off بالاتر از ۱۲ کیلودالتون از شرکت سیگما و محلول تزریقی ۰/۵ mg/ml سیس پلاتین (Ebeplatin)^۶ از شرکت Ebewe کشور اتریش تهیه شدند. مقدار رسانش حرارتی با استفاده از تکنیک سیم داغ^۷ و توسط یک دستگاه که در تحقیقات گذشته ساخته شده بود انجام گرفت [۱۷].

دستگاه تبخیرکننده چرخشی حاوی خلاء^۸ مدل LABOROTA 4000 ساخت شرکت Heidolph آلمان جهت حذف حلال و دستگاه فریز درایر^۹ مدل VD-800F ساخت شرکت TAITEC کشور ژاپن جهت خشک کردن و حذف حلال در دمای پایین استفاده شد. از دستگاه sonicator مدل DT102H ساخت شرکت BANDELIN electronics آلمان برای پخش مواد در حلال استفاده شد. گرفتن اندازه و بار با دستگاه particle size analyzer مدل SH Nano series 300 ساخت شرکت Malvern کشور انگلیس انجام شد. طیف های IR توسط دستگاه اسپکترومتر Nicolet FTIR-5DX و با استفاده از دانه های KBr اندازه گیری شده است. از دستگاه Shimadzu Model TGA-50 برای ثبت طیف های TGA با نرخ حرارتی ۱۰°C/min استفاده شده است.

از یک دستگاه مایکروویو CEM Model 205 ساخت کشور آمریکا با ظروف ۱۰۰ میلی لیتر مخصوص که با تفلون پوشیده شده و همچنین سیستم کنترل فشاری ۰-۲۰۰ psi برای انجام واکنش استفاده شد. این دستگاه قابلیت برنامه ریزی در محدوده فشارهای متفاوت، توان های مختلف و تنظیم زمان های برنامه ریزی شده را دارد. دستگاه تبخیرکننده چرخشی در خلاء مدل LABOROTA 4000 ساخت شرکت Heidolph آلمان جهت حذف حلال استفاده شد. از دستگاه sonicator 3000 مدل Misonix با شرایط زمان روشن ۳ ثانیه و زمان خاموش ۳ ثانیه و در توان ۴ تا ۶ وات برای پخش مواد در حلال استفاده شد. از یک Jouan ultracentrifuge MR23i در ۳۰۰۰ rpm و در مدت ۱۰ دقیقه برای سانتریفیوژ کردن نمونه ها استفاده شد.

سرطانی از طریق اثر حرارتی مورد توجه قرار گرفته است [۹، ۱۰].

سیس پلاتین به عنوان یکی از پرکاربردترین داروهای ضد سرطان، یک کمپلکس کوئوردیناسیون صفحه ای است که دارای یک اتم پلاتین در مرکز می باشد. سیس پلاتین کاربردهای بالینی متعددی بصورت منفرد و یا همراه سایر داروهای شیمی درمانی دارد. این دارو اگرچه کاربرد گسترده ای در درمان سرطان دارد اما دارای عوارض گوناگونی مانند سمیت کلیوی، سمیت گوشی، تهوع و استفراغ، نوروپاتی محیطی، سرکوب مغز استخوان، آنمی و چندین و چند عارضه دیگر است. از اینرو اصلاح عملکرد دارویی آن در این حیطه ضروری می باشد [۱۱، ۱۲].

از این جهت برخی تحقیقات بر روی کاهش عوارض این دارو با استفاده حامل نانولوله کربنی انجام شده است. تحقیقات ببرد و همکارانش [۸] که به دو صورت اصلاح سطحی نانولوله و اتصال دارو به آن می باشد تا حدودی کاهش این عوارض را نشان داد. از طرفی دیگر، دار و همکارانش [۱۳] بر روی سیستمی تحت عنوان «سیستم رسانشی کشتی بزرگ» کار کردند. کمپلکس از سیس پلاتین به همراه مشتقی از FA^۳ بر روی نانولوله تک دیواره از طریق چند پیوند آمیدی ایجاد شد. نتایج حاکی از این بود که جذب اندسیتوز ترکیب در سلول انجام می شود که در نهایت منجر به برهم کنش با DNA هسته ای می گردد. تحقیقات گسترده دیگری نیز در جهت افزایش کارایی این دارو و کاهش عوارض آن انجام شده که همگی تا حدودی اثربخشی این روش با استفاده از حامل نانولوله نشان می دهد [۱۴-۱۶].

در این پژوهش بعد از آماده سازی دو نمونه دارویی حاوی سیس پلاتین با دوروش متفاوت، سعی شده که ویژگی حرارتی آن در شرایط مختلف و با تکیه بر مهندسی حرارتی دارو و کمپلکس مربوطه مورد بررسی و تحقیق قرار گیرد تا بتوان از این ویژگی های منحصر به فرد در جهت افزایش توان این داروی ضدسرطان و در عین حال کاهش عوارض دارویی آن استفاده گردد. لازم به ذکر است اگرچه بررسی حرارتی بر روی سیالات دارویی با عناوین و پارامترهای مختلفی انجام گرفته، در این تحقیق سعی شده است برای اولین بار اثر پارامتر رهش دارو با استفاده از پارامترکلیدی رسانش هدایتی نانوسیالات مورد تحقیق و بررسی قرار گرفته گیرد.

2. Longboat delivery system
3. Folic acid
4. dioctadecanoyl-Sn-glycero-3-Phospho-1-rac-glycerol

5. distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy (polyethylene glycol)2000]
6. Hot-wire
7. Vacuum rotary evaporator
8. Freeze dryer

گرفت. لازم به ذکر است که در این میان فسفولیپید DSPG به دلیل دارا بودن بار منفی بر روی گره فسفات می تواند توانایی مناسبی در جذب الکترواستاتیکی ملکول های سیس پلاتین داشته باشد. هر دو ترکیب بعد از اختلاط با فسفولیپیدها افزایش حلالیت قابل ملاحظه ای از نانولوله ها را نشان می دهند. در مرحله بعد برای جداسازی فسفولیپید های آزاد، از سانتریفیوژ کردن نمونه در سرعت ۵۰۰۰ rpm و برای مدت دو ساعت استفاده شد.

پس از آماده سازی دو سکوی دارویی اولیه با استفاده از نانولوله عاملدار و عاملدار نشده و قبل از انجام واکنش با سیس پلاتین هر دو نمونه به مدت ۱۵ دقیقه تحت امواج التراسونیک برای توزیع هرچه بهتر نمونه ها قرار گرفتند. در مرحله بعد، به ۰/۵ میلی لیتر از هر کدام از نمونه ها با مقدار ۰/۵ میلی لیتر از سیس پلاتین با غلظت ۱ mg/ml اضافه شد و نمونه بر روی یک همزن مغناطیسی به مدت ۲۴ ساعت تحت واکنش قرار گرفت. امکان اتصال الکترواستاتیکی بار مثبت پلاتین به بار منفی گروه فسفات در فسفولیپید DSPG می باشد. اما امکان اصلی در این اتصال پیوند کوالانسی از طریق گروه های کربوکسیلیک سطحی می باشد که این حالت تنها در مورد نانولوله عاملدار امکان پذیر است. پس از انجام واکنش و برای جداسازی سیس پلاتین متصل نشده از روش دیالیز استفاده شد. به این طریق که محصول واکنش را در داخل کیسه های مشخصی با اندازه مشخص (MWCO: ۴-۶kDa) قرار داده و پس از بستن دو طرف کیسه با گیره هایی مخصوص آنرا در ۲۰۰ میلی لیتر از حلال PBS^a با pH= ۷/۴ برای مدت شش ساعت شناور شد. این عمل دو بار دیگر نیز تکرار می شود که میزان جداسازی افزایش یابد. با توجه به اندازه سیس پلاتین، ملکولهای واکنش نداده به راحتی در این فرایند از کمپلکس دارویی جدا می شوند. لازم به ذکر است که عمل دیالیز بر روی یک همزن با سرعت ۱۰۰ rpm و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انجام شد. همچنین به دلیل حساسیت سیس پلاتین به نور کل فرایند انجام گرفته در محیط تاریک صورت گرفت. جزئیات بیشتر مربوط به این بخش در تحقیقات گذشته اشاره شده است [۱۴].

سنتز نانوسیال دوم (MF2)

در این بخش نیز با حذف مرحله مربوط به عاملدار کردن سطحی نانولوله، بعد از پیگلاسیون سطحی با دو فسفولیپید DSPE-PEG2000 و DSPG، نانولوله در یک همزن مغناطیسی با مقدار مشخص از سیس پلاتین برای مدت دو شبانه روز قرار

تمام محاسبات مربوط به غلظت سیس پلاتین در فرمولاسیون، درصد بارگذاری سیس پلاتین در فرمول و درصد رهاسازی سیس پلاتین از آن توسط نرم افزار Excel انجام شد. رسم نمودارها توسط نرم افزارهای Prism و Excel انجام شد. مقایسه ی میان ویژگی های مختلف فرمولاسیون ها توسط نرم افزار InStat صورت گرفت. بدین منظور از One way ANOVA test – Tukey Kramer post test (با در نظر گرفتن $P - Value < 0.05$) استفاده شد.

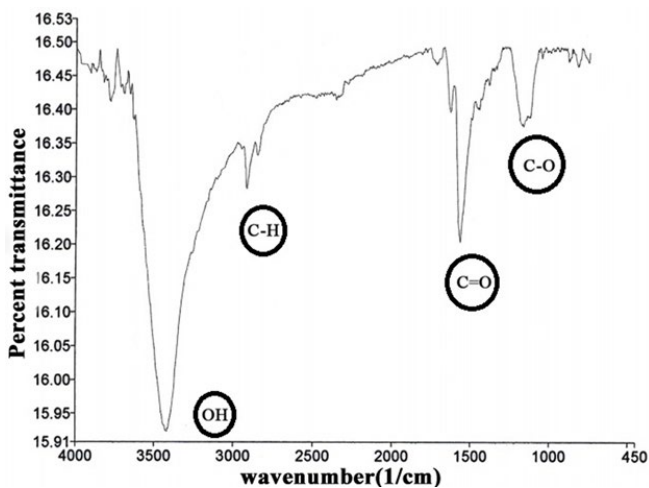
روش آزمایش

سنتز نانوسیال اول (MF1)

با توجه به مزایا و سرعت عمل بهتر روش مایکروویو، از این روش برای عاملدار کردن سطحی نانولوله های کربنی استفاده شد. با استفاده از امواج مایکروویو زمان انجام واکنش به شدت کاهش یافته و همچنین کیفیت عاملدار کردن بالا به دلیل زمان کوتاه در معرض قرار گرفتن نانولوله افزایش می یابد. برای انجام واکنش از مخلوط اسید نیتریک- اسید سولفوریک (۱:۳) در ۷۰ درجه سانتی گراد و برای مدت زمان ۲۰ دقیقه استفاده شد. سعی شد با توجه به نوع واکنش های انجام شده در این روش تمامی شرایط ایمنی به ویژه انجام آزمایش در زیر هود مورد توجه قرار گیرد. همچنین یکبار در طی انجام این واکنش نمونه ۳ دقیقه به جهت دیسپرس بهتر التراسونیک شد تا عاملدار شدن نانولوله ها در شرایط بهتری و با توزیع یکنواخت تری صورت گیرد. پس از اتمام زمان واکنش، ظرف نمونه به آرامی با ۱۰ برابر حجم اولیه مواد واکنش دهنده و توسط آب دیونیز رقیق شده و با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ در ۵۰۰۰ g و در بازه زمانی ۳ دقیقه نانولوله از مایع جدا می شود. لازم به ذکر است که قبل از هر بار عمل سانتریفیوژ سعی شده تا نمونه با حلال آبی جدید التراسونیک شده تا مراحل شستشو بهتر و کاملتر انجام گیرد. شستشو با این روش باعث حذف کامل ناخالصی ها شده و در انتها می توان صحت این عمل را با کنترل pH نمونه نیز بررسی کرد تا شرایط خنثی بودن را داشته باشد. در انتها نانولوله اکسیدی که با گروه کربوکسیل اکسیده شده اند با استفاده از فیلتر ۰/۴۵ میکرومتر جدا شده و در دمای اتاق خشک می گردد.

در بخش دوم سعی شد که با ترکیب نانولوله اکسیدی و غیراکسیدی با دو فسفولیپید DSPE-PEG2000 و DSPG حالتی متفاوت در حلالیت نانولوله در آب ایجاد شود. ترکیب درصد مخلوط پیشنهادی به صورت ۲,۵ mg DSPG : ۲,۵ mg DSPE-PEG2000 در ۱۰ میلی لیتر آب دیونیزه صورت

نیز مشخص شده است. گروه کربونیل یک قله کششی گروه کربوکسیلیک را در ۱۶۱۷ نشان میدهد. همچنین قله پهن گروه هیدروکسیل در محدوده ۳۴۰۰ واضح می باشد. دو قله پراهمیت C-H و C-O که بصورت نوسان کششی می باشند نیز در طیف مشخص شده است. این در حالیست که هیچ کدام از این قله ها به صورت مشخص در نمونه اکسید نشده وجود ندارد.

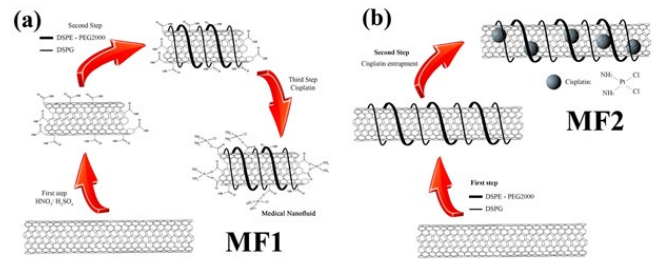


شکل ۲ | طیف IR نانولوله های تک دیواره اکسید شده

آزمایش حرارتی TGA

از آزمایش TGA برای بررسی کیفی و کمی نانولوله اکسیدی به ویژه در تعیین مقدار گروه های عاملی استفاده می شود. شکل ۳ روند تغییرات وزنی نانولوله اکسیدی (الف) و غیراکسیدی (ب) را با تغییر درجه حرارت نشان می دهد. محور افقی، دما را با مقیاس درجه سانتی گراد و محور های عمودی درصد تغییر وزن را در سمت راست و شیب این تغییرات را نسبت به دما در سمت چپ نشان میدهد. از نرخ تغییر دمای ۱۰ درجه سانتی گراد بر دقیقه برای این تست استفاده شده است. همانطور که در شکل نیز مشخص واضح است نانولوله اکسیدی در دو نقطه (حدود ۳۰۰ و ۵۰۰ درجه سانتیگراد) تغییرات وزنی محسوسی را در مقایسه با نانولوله غیراکسیدی تنها یک نقطه (در دمای حدودی ۶۰۰ درجه سانتیگراد) نشان می دهد. قله دمایی اول در نانولوله اکسیدی مربوط به سوختن گروههای عاملی و قله دوم مربوط سوختن خود نانولوله می باشد. این تغییر در مقایسه با نانولوله غیراکسیدی که دارای یک نقطه سوختن و آنها هم ساختار کربنی است کاملا مشخص می باشد. با تبدیل این تغییرات وزنی به مولی برای هرکدام از نمونه ها با توجه به وزن ملکولی آن تعداد گروه های

گرفت تا دارو بطور کامل در داخل نانولوله به دام افتد. بعد از حذف سیس پلاتین آزاد دارو برای تست های بعدی مورد بررسی قرار گرفت. شمایی از روش آماده سازی این دو فورمولاسیون در شکل ۱ آمده است.



شکل ۱ | شمایی از روش آماده سازی (a) نانوسیال اول (MF1) و (b) نانوسیال دوم (MF2)

۳ نتایج و بحث

طیف سنجی مادون قرمز یا IR

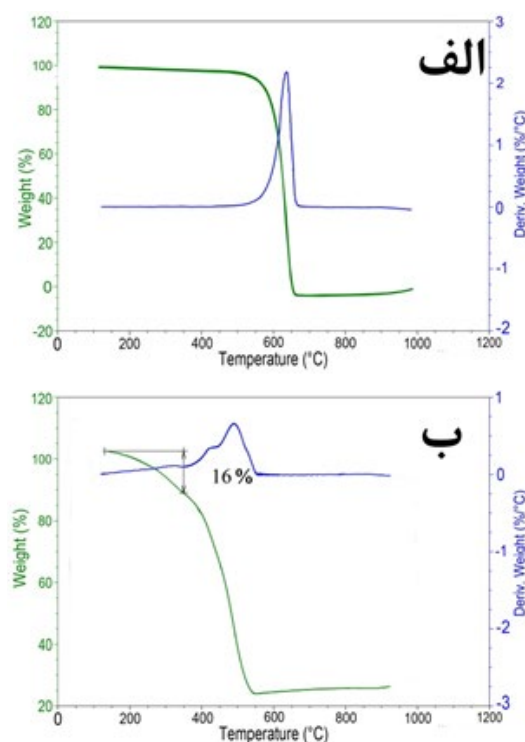
اسپکتروفوتومتر مادون قرمز در شناسایی مولکولی و ارتعاشات وابسته به ساختار آن استفاده می شود. ساختارهای شیمیایی متفاوت، به دلیل تفاوت در انرژی های مربوط به هر طول موج، راه های مختلفی در پاسخ به طول موج های مختلف دارند. به عنوان مثال مادون قرمزهای برد متوسط، تمایل به لرزش دورانی دارد، درحالیکه مادون قرمز نزدیک (با انرژی بالاتر) تمایل به جنبش مولکولی دارد. اسپکتروفوتومترها مستقیما برای اندازه گیری شدت نور در طول موج های مختلف استفاده می شود و می تواند نماینده درصد نور تابشی مخابره شده یا جذب شده باشد. با استفاده از این اطلاعات و مقایسه آن با دانسیته ها و داده های به دست آمده می توان اسپکتروسکوپی را به عنوان یک ابزار استفاده کرد. با توجه به حساسیت اسپکتروفوتومتر FTIR مناسب ترین و رضایت بخش ترین روش آماده سازی نمونه، تبخیر ساده محلول نمونه در صفحه ای از نمک KBr و دست یافتن به طیفهای فیلم نازک باقی مانده است. این روش طیفی بسیار خوب با خط مبدا مسطح به وجود می آورد.

شکل ۲ طیف مادون قرمز حاصل از نمونه های اکسید شده نانولوله را به تصویر کشیده است. در این نمودار تفاوت های واضحی که حاصل از تغییرات سطحی بر روی نانولوله می باشد قابل ملاحظه می باشد. وجود گروه های عاملی مختلف بر روی نانولوله باعث ایجاد قله های متفاوتی شده که در شکل

می باشد، از اینرو با ضرب مقدار بدست آمده از دستگاه در $1/54$ مقدار دقیق وزنی داروی سیس پلاتین در هرکدام از فرمولاسیون ها بدست می آید. شکل ۴ الف و ب شمایی از درصد بارگیری سیس پلاتین و رسانش حرارتی را در دو فرمولاسیون نانوسیال دارویی اول (MF1) و نانوسیال دارویی دوم (MF2) در دو محلول بافری PBS^{11} خنثی و در طی فرایند دیالیز در بازه های زمانی شش ساعته نشان می دهد. لازم به ذکر است که درصد بارگیری داروی سیس پلاتین از تقسیم دو عدد غلظت سیس پلاتین قبل و بعد از دیالیز بدست می آید. نمودار ۳ الف که میزات تغییرات نسبی رسانش حرارتی نانوسیال به رسانش حرارتی سیال پایه (K_{mf}/K_{bf}) در بازه های زمانی مختلف دیالیز نشان می دهد، حاکی از سرعت رهش بالای داروی سیس پلاتین در طی فرایند دیالیز در نانوسیال دوم دارد که این خود به دلیل عدم استقرار مناسب دارو بر روی نانوحامل آن می باشد. تغییرات حرارتی نانوسیال نیز در شکل ب این مورد را اثبات می کند به نحوی که پس از ۱۸ ساعت دیالیز نانوسیال دوم، ۳۴ درصد از سیس پلاتین به دام افتاده رها شده است و رسانش حرارتی آن نیز به کمتر از $1/1$ رسیده است. این شرایط برای نانوسیال اول به دلیل پیوندهای کوالانسی مستحکم با شرایط ملایمتری انجام گرفته به نحوی که می توان مطمئن بود که سیس پلاتین رها شده در این حالت بدون شک بصورت به دام افتاده بود و درصد نهایی باقیمانده مربوط به سیس پلاتین سطحی می باشد.

نکته مهم دیگر در این مورد اهمیت نقش داروی سیس پلاتین بر شرایط حرارتی نانوسیال می باشد. کاهش بیش از ۳۰ درصدی توان حرارتی نانوسیال حاکی اهمیت نقش آن دارد به گونه ای که اگر بتوان با تکنیک های پیشرفته که نمونه ای از آن در تحقیقات گذشته نویسندگان این مقاله منعکس شده است [۱۴]، دارو را به موضع هدف رساند این امکان که حجم بیشتری از سلول های سرطانی در این بخش از بین بروند وجود دارد و این نکته به لحاظ افزایش کارایی دارو بسیار کلیدی و سرنوشت ساز می باشد. در حقیقت با توجه به ویژگی های حرارتی منحصر به فرد نانولوله کربنی به عنوان پایه حامل و سیس پلاتین به عنوان داروی فلزی مورد استفاده می توان به رسانش حرارتی به عنوان یک پارامتر هدف قابل کنترل به جهت افزایش راندمان تاثیرات مثبت دارویی نگاه کرد. در این تحقیق سعی شد تا ارتباط بین میزان رهش و تغییرات رسانش حرارتی با تغییر شرایط عملکردی مورد توجه قرار گیرد.

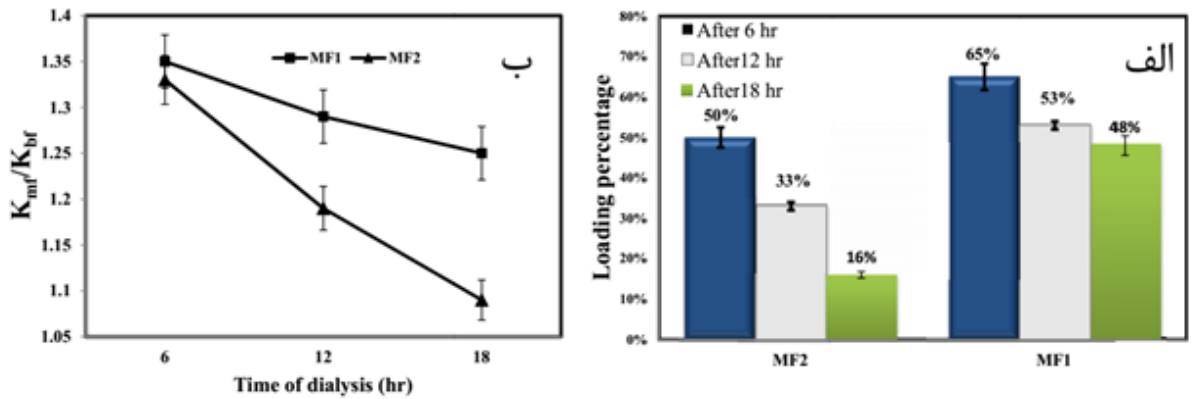
عاملی در مقابل تعداد اتمهای کربن نانولوله بدست می آید. محاسبات این بخش حاکی از وجود یک گروه عاملی کربوکسیل به ازای هر ۲۱ اتم کربن می باشد. از این گروه های عاملی در مرحله بعد به عنوان سایت هایی فعال برای اتصال به داروی سیس پلاتین استفاده خواهد شده است. نکته مهم دیگر در مورد این گروه های عاملی توانایی بالقوه آنها در پراکنده کردن نمونه در آب می باشد که به دلیل القای بار سطحی که در سطح نانولوله ایجاد می کنند صورت می گیرد. از اینرو بعد اکسید شدن سطحی نانولوله ها این ذرات توزیع بهتری را در داخل سیال نسبت به نانولوله های عاملدار نشده نشان می دهند. البته بیان این نکته ضروری است این مقدار از حلالیت برای کاربرد پزشکی به هیچ عنوان کافی نبوده و به همین دلیل نیز از پلیمرهای آبدوست در مرحله بعد برای انحلال بهتر نانولوله ها استفاده شد.



شکل ۳ نمودار TGA مربوط به نانولوله الف) غیراکسیدی و ب) اکسید شده

طیف سنجی جذب اتمی یا AAS¹⁰

طیف سنجی جذب اتمی یک روش اسپکتروسکوپی برای اندازه گیری کمی عناصر شیمیایی با استفاده از جذب اشعه نوری (نور) توسط اتم در حالت گازی است. در این قسمت از این روش در تعیین غلظت پلاتین صرفه نظر از ساختار ملکولی آن استفاده شده است. درصد وزنی پلاتین در فرمولاسیون دارویی آن ۶۵ درصد



شکل ۴ الف) درصد بارگیری سیس پلاتین و (ب) رسانش حرارتی را در دو فرمولاسیون نانوسیال دارویی اول (MF1) و نانوسیال دارویی دوم (MF2) در محلول بافری 12 PBS خنثی و در طی بازه‌های زمانی شش ساعته فرایند دیالیز

۴ نتیجه‌گیری

نتایج تحلیلی بر روی دونانوسیال حاوی نانولوله کربنی به عنوان نانوسکوی حامل و سیس پلاتین به عنوان داروی ضد سرطان که به دو طریق پیوند کووالانسی و در دام افتادگی درونی دارو بارگذاری شده بود، تغییر شرایط حرارتی آن را با استفاده از پارامتر رسانش حرارتی نشان داد. داروی سیس پلاتین کووالان شده بر روی نانولوله به دلیل توانایی بیشتر پیوند، کمتر دچار رهش در فرایند دیالیز شده و توانایی بالاتری نیز به لحاظ حرارتی در طی فرایند دیالیز داشت. این در حالی بود که کاهش توان حرارتی نانوسیال دوم به دلیل شیب تند رهش دارو کاملاً محسوس بود. این نکته از این جهت که دارو برای رسانش هدفمند به موضع هدف، نیاز به یک نیمه عمر قابل ملاحظه در سیستم گردش خون بدن دارد، بسیار کلیدی می باشد. نتیجه مهم دوم، کاهش توان حرارتی در دو نانوسیال و ارتباط آن با سیس پلاتین بود که نشان از نقش غیر قابل انکار این دارو به لحاظ حرارتی دارد. امید است که با تمرکز بر روی این پتانسیل بالقوه و انجام پروژه های تکمیلی، شاهد افزایش بیشتر توان عملکرد این داروی ضد سرطان و همچنین کاهش عوارض های جانبی آن باشیم.

مراجع

- [1] J. B. Wolinsky, Y. L. Colson, and M. W. Grinstaff, "Local drug delivery strategies for cancer treatment: Gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers," *Journal of Controlled Release*, vol. 159, pp. 14-26, 2012.
- [2] M. A. Firer and G. Gellerman, "Targeted drug delivery for cancer therapy: the other side of antibodies," *Journal of Hematology & Oncology*, vol. 5, pp. 1-16, 2012.
- [3] D. Chang, Y. Gao, L. Wang, G. Liu, Y. Chen, T. Wang, *et al.*, "Polydopamine-based surface modification of mesoporous silica nanoparticles as pH-sensitive drug delivery vehicles for cancer therapy," *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 463, pp. 279-287, 2016.
- [4] J. Park, T. F. Brust, H. J. Lee, S. C. Lee, V. J. Watts, and Y. Yeo, "Polydopamine-Based Simple and Versatile Surface Modification of Polymeric Nano Drug Carriers," *ACS Nano*, vol. 8, pp. 3347-3356, 2014.
- [5] G. Storm, S. O. Belliot, T. Daemen, and D. D. Lasic, "Surface modification of nanoparticles to oppose uptake by the mononuclear phagocyte system," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 17, pp. 31-48, 1995.
- [6] S. Iijima, "Helical microtubules of graphitic carbon," *Nature*, vol. 354, pp. 56-58, 1991.
- [7] D. Pantarotto, R. Singh, D. McCarthy, M. Erhardt, J. P. Briand, M. Prato, *et al.*, "Functionalized carbon nanotubes for plasmid DNA gene delivery," *Angewandte Chemie*, vol. 116, pp. 5354-5358, 2004.
- [8] A. A. Bhirde, V. Patel, J. Gavard, G. Zhang, A. A. Sousa, A. Masedunskas, *et al.*, "Targeted killing of cancer cells in vivo and in vitro with EGF-directed carbon nanotube-based drug delivery," *ACS Nano*, vol. 3, pp. 307-316, 2009.
- [9] C. J. Gannon, P. Cherukuri, B. I. Yakobson, L. Cagnet, J. S. Kanzius, C. Kittrell, *et al.*, "Carbon nanotube-enhanced thermal destruction of cancer cells in a noninvasive radiofrequency field," *Cancer*, vol. 110, pp. 2654-2665, 2007.
- [10] F. Zhou, D. E. Resasco, W. R. Chen, D. Xing, Z. Ou, and B. Wu, "Cancer photothermal therapy in the near-infrared region by using single-walled carbon nanotubes," *Journal of biomedical optics*, vol. 14, pp. 021009-021009-7, 2009.
- [11] J. A. Levi, R. S. Aroney, and D. N. Dalley, "Haemolytic anaemia after cisplatin treatment," *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, vol. 282, pp. 2003-2004, 1981.
- [12] P. J. Loehrer and L. H. Einhorn, "Cisplatin," *Annals of Internal Medicine*, vol. 100, pp. 704-713, 1984.
- [13] S. Dhar, Z. Liu, J. Thomale, H. Dai, and S. J. Lippard, "Targeted single-wall carbon nanotube-mediated Pt (IV) prodrug delivery using folate as a homing device," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 130, pp. 11467-11476, 2008.
- [14] A. Kazemi-Beydokhti, S. Zeinali Heris, M. Reza Jaafari, S. Nikoofal-Sahlabadi, M. Tafaghodi, and M. Hatamipoor, "Microwave functionalized single-walled carbon nanotube as nanocarrier for the delivery of anticancer drug cisplatin: in vitro and in vivo evaluation," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 24, pp. 572-578, 2014.
- [15] A. Mejri, D. Vardanega, B. Tangour, T. Gharbi, and F. Picaud, "Encapsulation into Carbon Nanotubes and Release of Anticancer Cisplatin Drug Molecule," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 119, pp. 604-611, 2015.
- [16] J. Li, S. Q. Yap, S. L. Yoong, T. R. Nayak, G. W. Chandra, W. H. Ang, *et al.*, "Carbon nanotube bottles for incorporation, release and enhanced cytotoxic effect of cisplatin," *Carbon*, vol. 50, pp. 1625-1634, 2012.
- [17] S. Habibzadeh, A. Kazemi-Beydokhti, A. A. Khodadadi, Y. Mortazavi, S. Omanovic, and M. Shariat-Niassar, "Stability and thermal conductivity of nanofluids of tin dioxide synthesized via microwave-induced combustion route," *Chemical Engineering Journal*, vol. 156, pp. 471-478, 2010.

Thermal Investigation and Comparison of Two Medical Nanofluid Containing Anticancer Drug Cisplatin

A. Kazemi-Beydokhti^{1*} | S. Zeinali Heris² | M.r. Jaafari³

1. Department of Chemical Engineering, School of Petroleum and Petrochemical Engineering, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran

2. Chemical Engineering Department, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

3. Biotechnology Research Center, Nanotechnology Research Center, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran

Abstract

First of all, two medical nanofluids containing single-walled carbon nanotube as nano-platform with loaded (MF1) and conjugated (MF2) anticancer drug cisplatin were prepared and thermal characteristics of these nanofluids were surveyed. The thermal property of nanofluid can play an important role on drug release of cisplatin in target region especially cancerous tumors. Due to different bonds of cisplatin on carbon nanotubes, thermal property of nanofluids were completely different which were checked using thermal conductivity (TK). Results show significant change of TK during dialysis of MF2 nanofluid because of entrapped cisplatin release inside carbon nanotube. This shows the important role of cisplatin as a thermal drug to increase of drug efficacy and reduce the drug side effects for cancer treatment.

Keywords

Medical Nanofluid, Cisplatin, Carbon nanotube, Thermal conductivity