

Fabrication and Characterization of L-Glutamine-Functionalized Magnetic Graphene Oxide as a Novel Bio-Platform for Controlled Release of 5-Fluorouracil

Mohammad Sharifpour ¹, Mahsasadat Miralinaghi ²

¹ MSc Student, Department of Chemical Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

² Associate Professor, Department of Chemistry, Faculty of Science, Varamin - Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran.

*Corresponding Author's Email: m_miralinaghi@iauvaramin.ac.ir (M. Miralinaghi)

Paper History:

Received: 2023-07-23

Revised: 2023-08-14

Accepted: 2023-09-27

Keywords:

Nanocomposite,
Adsorption,
Controlled Release,
Targeted Drug Delivery

Abstract: Surface modification with biomolecules can overcome Graphene Oxide (GO) restrictions in biocompatibility, cellular internalization, and drug delivery effectiveness, hence suitable for a wide range of biomedical applications. In this study, a biocomposite (L-glutamine-functionalized magnetic graphene oxide (L-Gln/MGO)) was prepared and used as a suitable nanoscale carrier with high drug loading capacity and excellent release properties for 5-fluorouracil (5FU), an anticancer drug. The optimum pH for maximum drug adsorption was determined as 4 at 293 K and as the temperature increased, the adsorption capacity decreased due to the exothermic nature of the adsorption process. Some well-known models, including pseudo-first-order, pseudo-second-order, and Intraparticle Diffusion (IPD), were applied to examine the kinetics of adsorption. Additionally, the Langmuir, Freundlich, and Redlich-Peterson models were used to investigate the adsorption isotherms. The obtained results showed that the adsorption process adhered to the Langmuir isotherm and pseudo-second-order kinetic models. Nearly 26% of 5FU was released in the simulated stomach fluid at the pH of 1.2 and temperature of 37 °C in the first 30 minutes while 32% of which was released in the simulated intestinal fluid at the pH of 7.4 during the next 30 hours. The obtained results might be helpful for designing a controllable loading and targeted 5FU drug delivery system.



<https://doi.org/10.30501/jamt.2023.408409.1283>

URL: https://www.jamt.ir/article_180296.html

1. INTRODUCTION

Over the past two decades, a multitude of nanomaterials with distinct dimensions, shapes, and chemical compositions have emerged as potential nanocarriers for therapeutic agent delivery (Shah et al., 2022). The advent of GOs, as promising pharmaceutical systems in targeted, local, and controlled drug delivery, has provided a new opportunity for researchers owing to their distinctive properties (Itou et al., 2022).

GO presents numerous advantages over alternative drug delivery systems (Liu et al., 2013). Nonetheless, surface modification of graphene and GO is imperative through covalent or non-covalent approaches to confer specific biological activity, enhance biocompatibility, and stabilize their colloid suspension. To this end, a range of polymers or small biological molecules are employed (Daneshmoghlanlou et al., 2022; Orsu & Koyyada, 2020). L-Gln is a highly abundant water-soluble amino acid that serves numerous functions in the human body, encompassing wound healing, intestinal health, reinforcement of the immune system, and muscle and skin protein synthesis. Many tumor cells rely on extracellular glutamine for their survival, proliferation, and growth, given their elevated rates of protein synthesis. Consequently, incorporation of L-Gln into the nanocarriers is poised to notably elevate the targeting

efficiency and intracellular uptake of anticancer drugs by tumor cells (Milas et al., 2003). The objective of this research is to prepare a magnetic bio-nanocomposite (L-Gln/MGO) comprising GO, magnetite, and L-Gln to load 5FU, a chemotherapy drug. Different variables that affected the drug adsorption capacity were also optimized. To evaluate the carrier efficacy, the drug release behavior of 5FU@L-Gln/MGO was analyzed over a 30-hour time period in the simulated stomach and intestinal environments.

2. MATERIALS AND METHODS

Applied chemicals were purchased from Sigma Aldrich. To synthesize L-Gln/MGO, 0.1 g of MGO was dispersed in 20 mL of distilled water and subjected to ultrasonication for 120 min. Subsequently, 50 mL of L-Gln solution (20 g/L) and 10 mL of NaOH solution (20 g/L) were introduced into the previous suspension. The mixture was then stirred for 60 min to facilitate the formation of an amide bond via the reaction between the carboxylic acid of GO and the amine groups of L-Gln.

The adsorption capacity of the L-Gln/MGO for 5FU was optimized by changing parameters, such as the pH, initial drug concentration, temperature, contact time, and adsorbent dosage, based on similar adsorption studies with other nanocarrier systems (Daneshmoghlanlou et al., 2022).

Please cite this article as: Sharifpour, M. & Miralinaghi, M (2024) Fabrication and characterization of L-glutamine-functionalized magnetic graphene oxide as a novel bio-platform for controlled release of 5-fluorouracil, *Journal of Advanced Materials and Technologies*, Vol. 12, No. 4, 24-37. <https://doi.org/10.30501/jamt.2023.408409.1283>.

2783-0829/© 2024 The Author(s). Published by MERC.

This is an open access article under the CC BY license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>)



To investigate *in-vitro* drug release, 100 mg of 5FU-loaded L-Gln/MGO and 2 mL of the stomach buffer at pH 1.2 were introduced into a dialysis bag. The dialysis bag was securely sealed and immersed in a beaker containing 50 mL of stomach buffer at pH 1.2 and 37 °C. At predefined time points up to 30 min, 3 mL of the solution containing 5FU was withdrawn as a sample and immediately replaced with the same volume of fresh

buffer solution, maintaining a constant solution volume. After 30 min, the dialysis bag was taken out of the solution and dropped into another beaker containing 50 mL of intestinal buffer at pH 7.4 (buffer exchange). To quantify the amount of the released drug, the sampling procedure was continued at specific time intervals over 30 h.

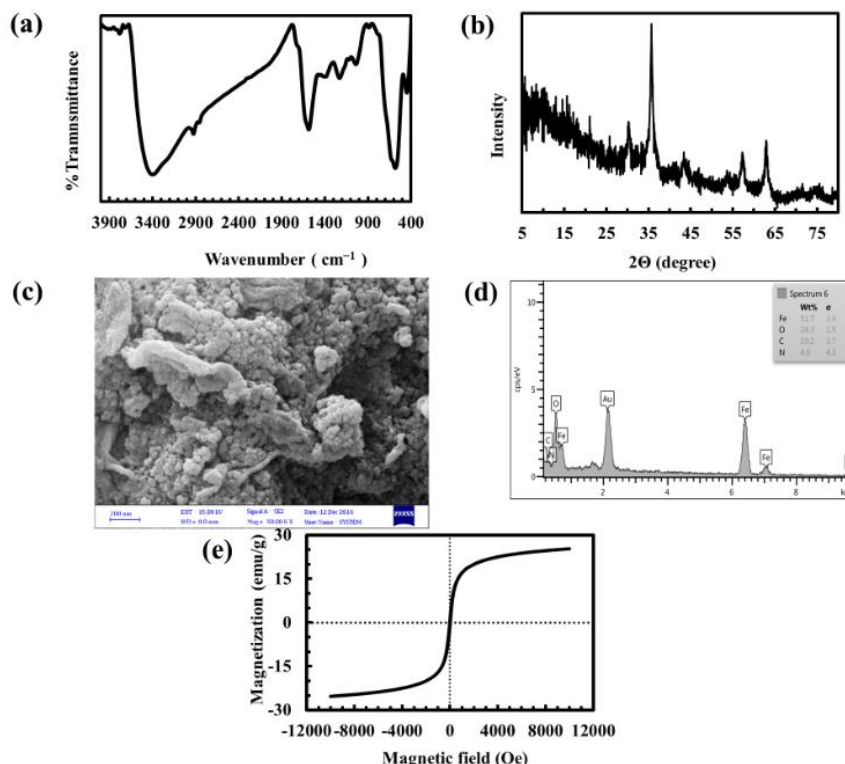


Figure 1. (a) FT-IR spectrum, (b) XRD pattern, (c) FE-SEM image, (d) EDX line spectrum, and (e) magnetization curve of L-Gln/MGO.

3. RESULTS AND DISCUSSION

The chemical structure of L-Gln/MGO and its functional groups were determined through FTIR spectroscopy (Fig. 1 (a)). The peaks observed at 587 and 630 cm^{-1} correspond to the symmetric and asymmetric stretching vibrations of Fe–O in Fe_3O_4 magnetic nanoparticles, respectively. Additionally, the absorption band at 1587 cm^{-1} is indicative of the C=O stretching vibration characteristic of the second type of amide, affirming the successful bonding between the amine groups of the L-Gln molecule and the carboxylic acid groups of GO.

Fig. 1 (b) displays the XRD pattern of the L-Gln/MGO nanocomposite. The Fe_3O_4 index peaks are clearly observable at diffraction angles of 18.1°, 30.3°, 35.5°, 43.2°, 57.1°, and 7.62°. Notably, the appearance of the (001) peak at the diffraction angle of 13.7° indicates that the graphene structure remained intact upon the introduction of Fe_3O_4 nanoparticles.

As shown in high-magnification FE-SEM image (Fig. 1 (c)), a considerable number of Fe_3O_4 semi-spherical nanoparticles, with an average size of approximately 30 nm, are dispersed on the surface of GO plates.

Fig. 1 (d) presents the results of the EDX analysis for L-Gln/MGO. The composition of this magnetic biocomposite consists of carbon (19%), iron (52%),

oxygen (24%), and nitrogen (5%).

The absence of a hysteresis loop, coercivity, and remanence in Fig. 1 (e) signifies the superparamagnetic property of the synthetic biocomposite. The magnetic saturation of L-Gln/MGO was 27.16 emu g^{-1} .

Fig. 2 displays the effect of pH on the adsorption capacity of 5FU at an initial concentration of 20 mg/L , contact time of 120 min, and temperature of 293 K. As depicted, the adsorption capacity reached its highest value (8.0 mg/g) at the pH of 4 and as the pH increased up to 8, the amount of drug adsorption decreased.

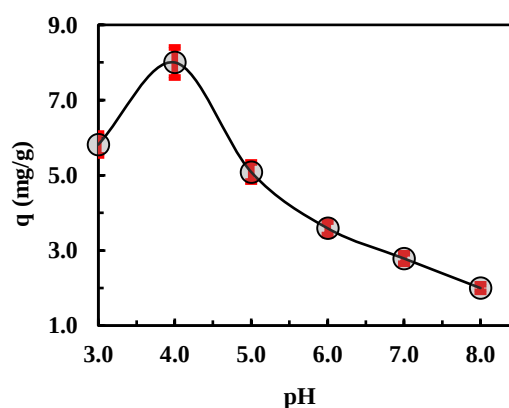


Figure 2. The effect of solution pH value on the adsorption capacity of L-Gln/MGO.

The release of the 5FU drug from 5FU@L-Gln/MGO was examined in a simulated *in-vitro* environment simulating the stomach (pH 1.2) and intestine (pH 7.4) at 37 °C over a 30-h period. As depicted in Fig. 3, approximately 31% of the drug was released from the nanocarrier within the first 30 min, displaying a rapid release profile in the stomach-simulated environment. Subsequently, upon replacing the stomach buffer with the intestinal buffer, about 48% of the drug was released during the subsequent 2 h, exhibiting a slower slope than that in the initial 0.5 h in the intestine-simulated environment. Following 12 h from the start of the experiment, the drug release continued gradually, reaching 55% and eventually stabilizing at 58%.

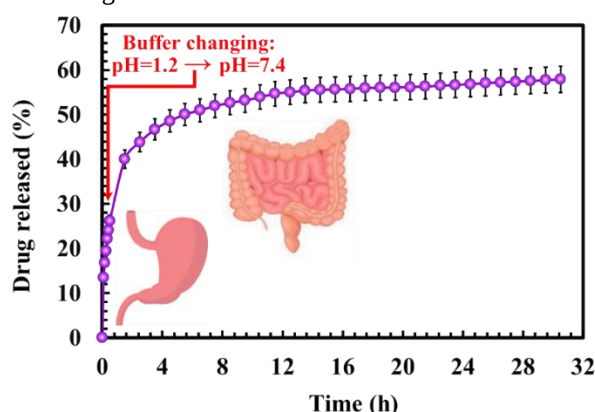


Figure 3. *In-vitro* 5FU release profile from 5-FU@ L-Gln/MGO at pH 1.2 and 7.4 at 37 °C up to 30 h.

4. CONCLUSION

In summary, the current study aimed to prepare a novel magnetic L-Gln/MGO bio-nanocomposite used for loading the 5FU drug. In this research, the electrostatic interactions, π - π electron donor and acceptor interactions, and formation of hydrogen bonds were identified as the contributing factors in the adsorption of 5FU onto the synthetic biocomposite. Approximately 31% of 5FU was released from the L-Gln/MGO@5FU nanocarrier during the first 0.5 h in the simulated stomach environment (pH 1.2) at 37 °C, followed by an additional 27% release in the simulated intestinal environment (pH 7.4) over 30 h.

5. ACKNOWLEDGEMENT

The authors of the article are grateful for the valuable assistance of the professors at Islamic Azad University.

REFERENCES

1. Daneshmoghlanlou, E., Miralinaghi, M., Moniri, E., & Sadjady, S. K. (2022). Fabrication of a pH-Responsive Magnetic Nanocarrier Based on Carboxymethyl Cellulose-Aminated Graphene Oxide for Loading and In-Vitro Release of Curcumin. *Journal of Polymers and the Environment*, 30(9), 3718–3736. <https://doi.org/10.1007/S10924-022-02467-5>
2. Itoo, A. M., Vemula, S. L., Gupta, M. T., Giram, M. V., Kumar, S. A., Ghosh, B., & Biswas, S. (2022). Multifunctional graphene oxide nanoparticles for drug delivery in cancer. *Journal of Controlled Release*, 350, 26–59. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2022.08.011>
3. Liu, J., Cui, L., & Losic, D. (2013). Graphene and graphene oxide as new nanocarriers for drug delivery applications. *Acta Biomaterialia*, 9(12), 9243–9257. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2013.08.016>
4. Shah, S., Famta, P., Bagasariya, D., Charankumar, K., Amulya, E., Kumar Khatri, D., Singh Raghuvanshi, R., Bala Singh, S., & Srivastava, S. (2022). Nanotechnology based drug delivery systems: Does shape really matter? *International Journal of Pharmaceutics*, 625, 122101. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2022.122101>



مقاله کامل پژوهشی

ساخت و شناسایی گرافن اکسید مغناطیسی عامل دار شده با L-گلوتامین به عنوان یک بستر زیستی نوین برای رهایش کنترل شده ۵-فلوئورو اوراسیل

محمد شریف پور^۱، مهساسادات میرعلینقی^{۲*}

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی شیمی، واحد علوم تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

^۲ دانشیار، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، واحد ورامین-پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران.

تاریخچه مقاله:

ثبت اولیه: ۱۴۰۲/۰۵/۰۱

بازنگری: ۱۴۰۲/۰۵/۲۳

پذیرش قطعی: ۱۴۰۲/۰۷/۰۵

کلیدواژه ها:

نانوکامپوزیت،
جذب سطحی،
رهایش کنترل شده،
دارورسانی هدفمند

چکیده اصلاح سطح گرافن اکسید (GO) با مولکول های زیستی می تواند بر محدودیت های آن از نظر زیست سازگاری، ورود به درون سلول و اثربخشی در دارورسانی غلبه کند و طیف وسیعی از کاربردهای زیست پزشکی را ممکن سازد. در این پژوهش، بیوکامپوزیت گرافن اکسید مغناطیسی عامل دار شده با آمینواسید L-گلوتامین (L-Gln/MGO) تهیه شد و به عنوان نانوحاملی مناسب با ظرفیت بالای بارگیری دارو و خواص آزادسازی عالی برای ۵-فلوئورو اوراسیل (5FU) که یک داروی ضدسرطان است، به کار برده شد. pH بهینه برای بیشترین میزان جذب دارو در ۲۰ درجه سلسیوس، ۴ بود. ظرفیت جذب به دلیل ماهیت گرماده فرایند جذب، با افزایش دما کاهش یافت. برخی مدل های شناخته شده، از جمله شبه مرتبه اول، شبه مرتبه دوم و انتشار درون ذره ای، برای بررسی سینتیک جذب به کار رفتند. علاوه بر این، مدل های لانگمویر، فروندلیچ و ردلیچ-پیترسون برای مطالعه همدمای جذب، مورد استفاده قرار گرفتند. نتایج حاصل نشان داد که فرایند جذب، پیرو مدل های همدمای لانگمویر و سینتیک شبه مرتبه دوم است. حدود ۲۶ درصد از 5FU در مایع شبیه سازی شده معده (pH ۱/۲) در ۳۷ درجه سلسیوس، در ۳۰ دقیقه اول رها شد؛ در صورتی که ۳۲ درصد دیگر در مایع شبیه سازی شده روده (pH ۷/۴)، در طول ۳۰ ساعت بعد، آزاد شد. نتایج به دست آمده می تواند برای طراحی یک سامانه بارگذاری کنترل شده و دارورسانی هدفمند 5FU مفید باشد.



<https://doi.org/10.30501/jamt.2023.408409.1283>

URL: https://www.jamt.ir/article_180296.html

۱- مقدمه

این بیماری همچنان با چالش روبه رو باشد. تشخیص زودهنگام و راهبرد مؤثر درمانی از عوامل ضروری در نبرد علیه سرطان هستند. روش های درمانی کنونی برای سرطان عبارتند از: جراحی، شیمی درمانی، رادیوتراپی، هورمون درمانی و درمان هدفمند یا درمان های ترکیبی (Makvandi et al., 2020). با این حال، دانشمندان و پژوهشگران در پی توسعه و بهبود هرچه بیشتر روش های درمانی برای مقابله با این بیماری مهلک اند. علاقه روزافزون به استفاده از فناوری نانو در درمان سرطان تا اندازه زیادی به ویژگی های منحصربه فرد نانومواد در دارورسانی، تصویربرداری و کاربردهای تشخیصی بازمی گردد. در دو دهه اخیر، نانومواد گوناگونی با ابعاد، شکل و ترکیبات

سرطان یک بیماری بسیار پیچیده و یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. موارد جدید ابتلاء به سرطان در سال ۲۰۲۳، به حدود ۲۰ میلیون نفر رسیده است و پیش بینی می شود که ۱۰ میلیون مورد از سرطان های تشخیص داده شده، به مرگ منجر شوند. بار سرطان طی دو دهه آینده در حدود ۶۰ درصد افزایش خواهد یافت و نظام های سلامت، مردم و جوامع را تحت فشار قرار خواهد داد (Siegel et al., 2023). دانش اندک درباره علل متنوع بروز سرطان و پیچیدگی های مختلف شیمیایی-زیستی مرتبط با آن موجب شده است که درمان دائمی

های سرطانی است (Milas et al., 2003).

نانوذرات مگنتیت (Fe_3O_4)، کاربردهای زیست‌پزشکی متنوعی در دارورسانی هدفمند به تومورها، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی و درمان سرطان را به‌روشنایی‌تر می‌دارند. با قرارگیری مگنتیت روی نانوقره‌های گرافن اکسید می‌توان یک سامانه دارویی هوشمند طراحی کرد که از طریق هدایت حامل دارو به داخل بافت تومور، تحت میدان مغناطیسی موضعی، به بیشینه مقدار اثرات درمانی دارو روی بافت هدف رسید (Ashuri et al., 2022).

داروهای شیمی‌درمانی نظیر ۵-فلوئورواوراسیل (5FU) می‌توانند روی نانوکامپوزیت‌های GO بارگذاری شوند. 5FU، یک عامل شیمی‌درمانی قوی است که برای درمان طیف وسیعی از سرطان‌ها مانند سرطان معده، کولون، رکتوم، پستان، تخمدان، کبد و پانکراس کاربرد دارد. این دارو به‌عنوان یک ضدمتابولیت اثر سمیت خود را اعمال می‌کند و با آنزیمی که در ساخت تیمیدین (پیش‌ماده اصلی برای ساخت DNA) اهمیت دارد، رقابت می‌کند. در نتیجه، در همانندسازی DNA اختلال ایجاد می‌شود. همچنین، این دارو به‌میزان کمتری، ساخت RNA را مهار می‌کند (Pooresmaeil & Namazi, 2023).

هدف از این مطالعه، ارزیابی کارایی بیونانوکامپوزیت مغناطیسی (L-Gln/MGO) شامل GO، مگنتیت و L-Gln به‌عنوان یک سامانه پیشرفته دارورسانی است. بدین منظور، 5FU به‌عنوان داروی شیمی‌درمانی روی کامپوزیت بارگذاری شد. متغیرهای مؤثر بر میزان بارگذاری دارو به‌روشنایی جذب سطحی شامل: pH، زمان تماس، مقدار جاذب، دما و غلظت اولیه دارو، بهینه‌سازی شدند. همچنین، داده‌های تعادلی تجربی با مدل‌های لانگمویر، فرنرلیچ و دوینین-رادشکوویچ برازش شدند و سینتیک فرایند جذب سطحی با استفاده از مدل‌های شبه‌مرتبه اول، شبه‌مرتبه دوم و نفوذ درون‌ذره‌ای مورد مطالعه قرار گرفت. در نهایت، به‌منظور بررسی کارایی حامل، میزان رهایش دارو از 5FU@L-Gln/MGO در محیط شبیه‌سازی شده برون‌تنی معده و روده در مدت ۳۰ ساعت اندازه‌گیری شد.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌های مورد استفاده

5FU با فرمول بسته $\text{C}_4\text{H}_3\text{FN}_2\text{O}_2$ و وزن مولکولی

شیمیایی مختلف شامل نانوذرات فلزی و اکسیدهای آن‌ها، مایسل‌های پلیمری، لیپوزوم‌ها، دندریمرها و نانولوله‌های کربنی به‌عنوان نانوحامل‌هایی برای رساندن عوامل درمانی، کشف و معرفی شده‌اند (Shah et al., 2022). در این میان، استفاده از گرافن و GO به‌دلیل ویژگی‌های بی‌نظیرشان به‌عنوان سامانه‌های دارویی نوین و رقابتی در دارورسانی هدفمند، متمرکز و کنترل‌شده، دریچه نوینی را به روی محققان گشوده‌اند (Ito et al., 2022). GO از لایه‌برداری شیمیایی گرافیت با یک عامل اکسندۀ قوی در حضور یک اسید معدنی قوی تهیه می‌شود. اکسایش شدید ساختار گرافیت موجب تضعیف برهم‌کنش‌های واندروالسی میان ورقه‌های گرافن و پراکنده شدن آن‌ها در محلول می‌شود. GO شامل گروه‌های عاملی مختلف اکسیژن‌دار است و به‌عنوان پیش‌ماده اولیه برای تولید انبوه و مقرون‌به‌صرفه نانوموادگرافنی مورد استفاده قرار می‌گیرد (Liu et al., 2013). GO مزایای فراوانی در مقایسه با سایر سامانه‌های دارورسانی دارد که از آن جمله می‌توان به ظرفیت بالای بارگیری داروها و مولکول‌های درمانی مختلف به‌روشنایی ساده اشاره کرد. با این وجود، اصلاح سطح گرافن و GO به‌روشنایی کووالانسی یا غیرکووالانسی برای ایجاد فعالیت زیستی اختصاصی، افزایش زیست‌سازگاری و پایداری آن‌ها ضروری است؛ بدین منظور از پلیمرها یا مولکول‌های کوچک زیستی مختلف استفاده می‌شود (Danehmoghanlou et al., 2022; Orsu & Koyyada, 2020).

L-گلوتامین (Gln) یکی از فراوان‌ترین آمینواسیدهای محلول در آب است که در بسیاری از عملکردهای بدن انسان مانند ترمیم زخم‌ها، سلامت روده، تقویت دستگاه ایمنی و ساخت پروتئین در عضلات و پوست نقش دارد. L-Gln در دسته آمینواسیدهای غیرضروری قرار می‌گیرد؛ زیرا بدن انسان خود قابلیت ساخت آن را دارد. بسیاری از سلول‌های تومور با توجه به نرخ بسیار بالای سنتز پروتئین در آن‌ها، برای بقا، تکثیر و رشد به گلوتامین خارج‌سلولی وابسته‌اند. از این رو، نانوحامل‌های شامل L-Gln، بازده هدف‌گیری و ورود داروهای ضدسرطان به سلول‌های تومور را ممکن است به‌صورت چشمگیری افزایش دهند. در پژوهشی، پلی‌گلوتامیک‌اسید مزدوج با داروی شیمی‌درمانی پاکلی‌تاکسل تهیه و نشان داده شد که حامل سنتزی در مقایسه با پاکلی‌تاکسل آزاد، قادر به القای آپوپتوز قوی‌تر در سلول

مغناطیس سنج نمونه ارتعاشی (Meghnatis Kavir, VSM) Kashan Co, ایران) مشخص شد.

۲-۲- سنتز بیونانو کامپوزیت مغناطیسی (L-Gln/MGO)

در مرحله نخست، GO از اکسایش گرافیت پودری به روش هامرز سنتز شد (Hummers & Offeman, 1958).

در مرحله دوم، ۰/۵ گرم GO به ۱۲۵ میلی لیتر آب مقطر در یک بالن ته گرد، اضافه و بالن به مدت ۶۰ دقیقه در دمای محیط در دستگاه همزن فراصوت قرار داده شد تا GO به خوبی در آب پخش شود. سپس با هدف ایجاد خاصیت مغناطیسی، ۳/۴ گرم آهن (III) کلرید شش آبه و ۱/۷۵ گرم آهن (II) کلرید چهار آبه به سوسپانسیون GO اضافه شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دستگاه همزن فراصوت با دمای ۸۰ درجه سلسیوس قرار گرفت. سپس، مقدار معینی آمونیاک ۲۵ درصد در شرایط رفلکس با دمای ۸۰ درجه سلسیوس و همزدن مداوم و سریع، به محتویات بالن اضافه شد تا pH سوسپانسیون به ۱۰/۵ برسد. پس از آن، رفلکس به مدت ۱۲۰ دقیقه دیگر در همان دما ادامه یافت. در تمام مدت رفلکس، از گاز نیتروژن برای اکسیژن زدایی واکنش استفاده شد. گرافن اکسید مغناطیسی حاصل (MGO) چندین بار با آب مقطر و اتانول شسته و در آون خشک شد (Rokni et al., 2020).

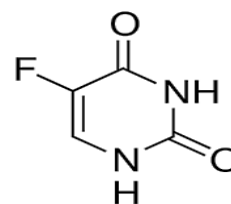
در مرحله سوم، ۰/۱ گرم MGO در ۲۰ میلی لیتر آب مقطر پراکنده شد و به مدت ۱۲۰ دقیقه در دمای اتاق در حمام فراصوت قرار گرفت تا یک سوسپانسیون کلوئیدی یکنواخت به دست آید. سپس، ۵۰ میلی لیتر محلول L-گلوتامین (۲۰ گرم بر لیتر) و ۱۰ میلی لیتر محلول سود (۲۰ گرم بر لیتر) به سوسپانسیون قبلی افزوده شد. مخلوط حاصل به مدت ۶۰ دقیقه روی همزن مغناطیسی هم زده شد تا با واکنش میان گروه های کربوکسیلیک اسید GO و آمین محلول L-Gln، پیوند آمیدی تشکیل شود. MGO عامل دار شده با L-گلوتامین (L-Gln/MGO)، با آب مقطر و اتانول شسته و در آون تحت خلأ خشک شد (Rao et al., 2018).

۲-۳- آزمایش های بارگذاری به جذب سطحی

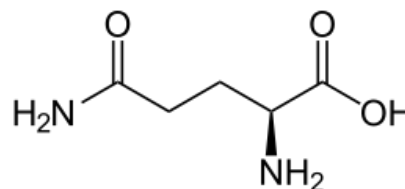
آزمایش های جذب داروی 5FU روی کامپوزیت L-Gln/MGO، به صورت ناپیوسته درون ارلن های مخروطی حاوی ۱۰ میلی لیتر از محلول دارو انجام شد. به منظور مطالعه اثر pH بر

۱۳۰/۰۸ گرم بر مول از شرکت سیگما تهیه شد. دیگر مواد مورد استفاده در این پژوهش شامل پودر گرافیت با اندازه ذرات کوچک تر از ۵۰ میکرومتر (خلوص ۹۹ درصد)، پتاسیم پرمنگنات ($KMnO_4$)، سدیم نترات ($NaNO_3$)، اتانول (C_2H_5OH) خلوص ۹۶ درصد، سولفوریک اسید (H_2SO_4) خلوص ۹۸ درصد، کلریدریک اسید (HCl)، آب دیونیزه، آب اکسیژنه، آهن (III) کلرید شش آبه، آهن (II) کلرید چهار آبه، آمونیاک، L-Gln با فرمول بسته $C_5H_{10}N_2O_3$ و سود نیز از شرکت سیگما خریداری شدند. همچنین در سنتز بیوکامپوزیت و آزمایش های بارگذاری و رهایش، از آب دوبار تقطیر استفاده شد. ساختار شیمیایی 5FU و L-Gln به ترتیب در شکل (۱-الف) و (۱-ب) نشان داده شده اند.

(الف)



(ب)



شکل ۱. ساختار شیمیایی (الف) 5FU و (ب) L-Gln.

اندازه گیری جذب محلول های دارو با استفاده از دستگاه طیف سنج فرابنفش-مرئی (مدل UV، ۲۱۰۰، ژاپن) در طول موج بیشینه 5FU (۲۶۵ نانومتر) انجام شد. ویژگی های شکل و سطح مواد سنتزی با استفاده از میکروسکوپ الکترونی عبوری نشر میدان (FE-SEM، مدل MIRA 3، شرکت TESCAN، چک) روی نمونه های پوشیده از طلا بررسی شد. برای بررسی ساختار بلوری کامپوزیت مغناطیسی از دستگاه پراش پرتو ایکس (Philips PW1730، آلمان) استفاده شد. ساختار شیمیایی و نوع گروه های عاملی با استفاده از طیف سنج تبدیل فوریه مادون قرمز (FTIR، شرکت Avatar، مدل Thermo، آمریکا) مشخص شد. ویژگی های مغناطیسی کامپوزیت L-Gln/MGO با آنالیز

بهینه (۴/۰) تنظیم و به مدت ۶۰ دقیقه در دمای اتاق با سرعت ۳۰۰ دور بر دقیقه، هم‌زده شد. سپس، سامانه حامل دارو (5FU@ L-Gln/MGO) با آهن‌ربا جدا و شسته شد تا داروی بارگذاری‌نشده خارج شود. میزان 5FU آزاد در فاز مایع با استفاده از طیف‌سنج فرابنفش - مرئی در طول موج بیشینه جذب دارو (۲۶۵ نانومتر)، تعیین شد.

برای مطالعه رهایش دارو در شرایط آزمایشگاهی، L-Gln/MGO بارگذاری‌شده با 5FU (5FU@ L-Gln/MGO) که از مرحله قبل به دست آمد، همراه با ۲ میلی‌لیتر بافر معده با pH برابر ۱/۲، به یک کیسه دیالیز با وزن مولکولی ۱۴ کیلو دالتون منتقل شد. کیسه به‌طور کامل بسته و در بشری حاوی ۵۰ میلی‌لیتر بافر با pH برابر ۱/۲ در دمای ۳۷ درجه سلسیوس شناور شد. در بازه‌های زمانی از پیش تعیین‌شده تا ۳۰ دقیقه، ۳ میلی‌لیتر از محلول داخل بشر به‌عنوان نمونه، خارج و به همان میزان، محلول بافر تازه، جایگزین شد تا حجم محلول، ثابت بماند. پس از ۳۰ دقیقه، کیسه دیالیز خارج شد و درون بشر حاوی ۵۰ میلی‌لیتر بافر روده با pH ۷/۴ در دمای ۳۷ درجه سلسیوس انداخته شد (تعویض بافر). به‌منظور تعیین مقدار داروی رهاشده، نمونه‌گیری از محلول به‌روش مشابه در بازه‌های زمانی مشخص تا ۳۰ ساعت ادامه یافت. میزان 5FU موجود در محلول‌های نمونه، با استفاده از طیف‌سنج فرابنفش - مرئی آنالیز و درصد داروی رهاشده در زمان t (M_t/M_∞)، با استفاده از معادله (۲) تعیین شد.

$$\frac{M_t}{M_\infty} (\%) = \frac{C_t}{C_0} \times 100 \quad (\text{معادله ۲})$$

که در آن M_t و M_∞ به‌ترتیب، نشان‌دهنده داروی رهاشده در زمان t و کل داروی بارگیری‌شده است. C_t و C_0 به‌ترتیب، مقدار داروی رهاشده و بارگیری‌شده در زمان t هستند.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- ویژگی‌های ساختاری مواد سنتزی

ساختار شیمیایی و نوع گروه‌های عاملی GO و L-Gln/MGO با استفاده از طیف FTIR^۱ شناسایی شد (شکل ۲). نوارهای جذبی مشاهده‌شده در اعداد موجی ۱۷۰۵، ۱۴۰۵ و

فرایند جذب، pH اولیه محلول‌های 5FU با غلظت معین ۲۰ میلی گرم بر لیتر با استفاده از سود یا کلریدریک‌اسید رقیق در محدوده ۳-۸ تنظیم شد. سپس، ۵ میلی‌گرم L-Gln/MGO به محلول افزوده و سوسپانسیون حاصل به‌وسیلهٔ تکاننده در دمای ۲۰ درجه سلسیوس هم‌زده شد. در فواصل زمانی مناسب، جاذب با آهن‌ربا جداسازی و محلول از صافی سرسرنگی عبور داده شد. غلظت داروی باقی‌مانده در محلول با استفاده از دستگاه فرابنفش - مرئی در طول موج بیشینه جذب 5FU (۲۶۵ نانومتر) تعیین شد. هر آزمایش سه بار تکرار و مقدار میانگین (با انحراف معیار $\pm 5\%$) گزارش شد. ظرفیت جذب (مقدار داروی جذب‌شده به ازای هر گرم از جاذب، q_t) در زمان t با استفاده از معادله (۱) محاسبه شد.

$$q_t = \frac{(C_0 - C_t)V}{W} \times 100 \quad (\text{معادله ۱})$$

در معادله فوق، C_0 و C_t به‌ترتیب، غلظت اولیه و باقی‌مانده 5FU (میلی‌گرم بر لیتر)، V حجم محلول 5FU (لیتر)، و W جرم جاذب (گرم) است.

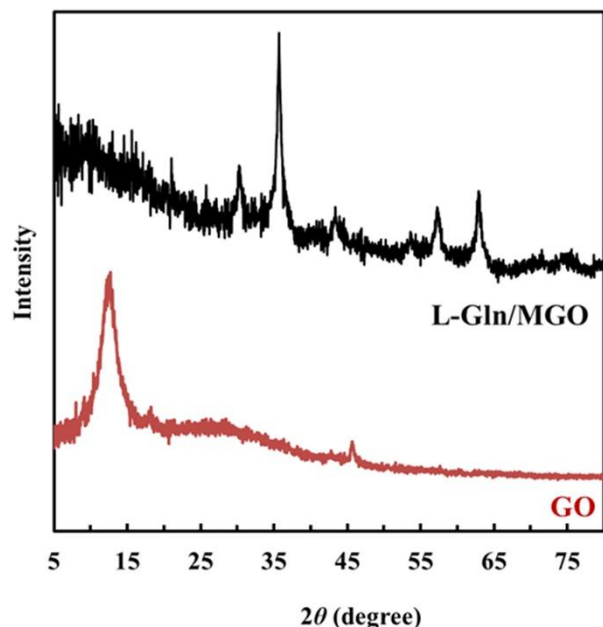
آزمایش‌های سینتیک در pH بهینه (۴/۰)، دمای ۲۰ درجه سلسیوس، غلظت اولیه ۲۰ میلی‌گرم بر لیتر از دارو و زمان‌های تماس مختلف (محدوده ۵-۹۰ دقیقه) در سه مقدار مختلف از جاذب L-Gln/MGO (۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم) انجام شدند و داده‌های تجربی سینتیکی با مدل‌های سینتیکی شبه‌مرتبه اول، شبه مرتبه دوم و نفوذ درون‌ذره‌ای برازش شدند. همچنین، آزمایش‌های همدمایی در pH بهینه (۴/۰)، مقدار ۵ میلی‌گرم جاذب، زمان تماس ۱۲۰ دقیقه و غلظت‌های اولیه مختلف از دارو (محدوده ۲-۱۲۰ میلی‌گرم بر لیتر)، در دماهای ۲۰، ۳۰، ۴۰ و ۵۰ درجه سلسیوس انجام شدند و داده‌های تجربی تعادلی با مدل‌های همدمای لانگمویر، فروندلیچ و دوینین-رادوشکوویچ برازش شدند.

۳-۲- آزمایش رهایش دارو

برای تهیه حامل دارو، ۰/۲ گرم نانوکامپوزیت L-Gln/MGO در ۵۰ میلی‌لیتر محلول آبی 5FU با غلظت ۱۰۰ میلی گرم بر لیتر پراکنده شد. pH سوسپانسیون حاصل، روی مقدار

^۱ Fourier Transform Infrared

ظهور قله بسیار ضعیف (۰۰۱) در زاویه پراش ۱۲/۷ نشان می دهد که ساختار گرافن هنگام قرارگیری نانوذرات Fe_3O_4 تخریب نشده است (Azizi & Kalantar, 2020; Rezakhani et al., 2022).

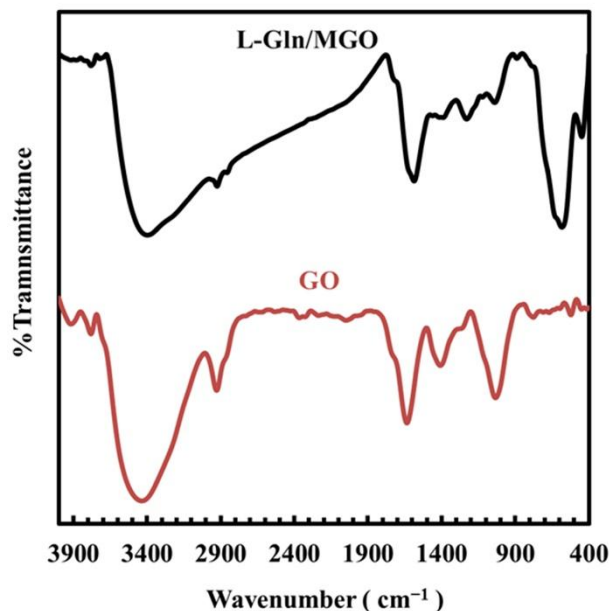


شکل ۳. الگوی پراش پرتو ایکس برای L-Gln/MGO و GO.

ویژگی های سطحی GO و L-Gln/MGO در تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی (FESEM)^۲ با بزرگنمایی بالا دیده می شود (شکل ۴). GO سنتز شده دارای ساختار ورقه ای با سطح زیر و لبه های چین خورده است. در تصویر FESEM کامپوزیت L-Gln/MGO، نانوذرات شبه کروی Fe_3O_4 با میانگین اندازه ۳۰ نانومتر قابل مشاهده اند که به تعداد بسیار زیاد، روی سطح GO پراکنده هستند و بین صفحات GO نیز نفوذ پیدا کرده اند.

1032 cm^{-1} به ترتیب، ناشی از ارتعاشات کششی $\text{C}=\text{O}$ گروه کربونیل یا کربوکسیل، $\text{C}-\text{O}-\text{H}$ گروه های فنلی و $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ گروه اپوکسی GO هستند.

در طیف L-Gln/MGO، قله های واقع در ۵۸۷ و 630 cm^{-1} به ترتیب به ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن $\text{Fe}-\text{O}$ در نانوذرات مغناطیسی Fe_3O_4 تعلق دارند (Abdi et al., 2022). نوار جذبی ظاهر شده در محدوده 1587 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی $\text{C}=\text{O}$ آمید نوع دوم است و پیوند موفق گروه های آمین مولکول L-Gln به گروه های کربوکسیلیک اسید GO را نشان می دهد. قله قوی و پهن ظاهر شده در 3410 cm^{-1} به ارتعاشات کششی $\text{N}-\text{H}$ و $\text{O}-\text{H}$ در ساختار بیونانوکامپوزیت دلالت دارد.



شکل ۲. طیف تبدیل فوریه فروسرخ برای L-Gln/MGO و GO.

الگوی XRD^1 نانورقه های GO و نانوکامپوزیت L-Gln/MGO در شکل (۳) نشان داده شده است. GO یک قله قوی متعلق به صفحه بلوری (۰۰۱) را در زاویه پراش ۱۲ درجه نشان می دهد. در الگوی XRD نانوکامپوزیت L-Gln/MGO، قله های شاخص ذرات مغناطیسی Fe_3O_4 در زوایای پراش ۳/۱، ۳۰/۱۸، ۳۵/۵، ۴۳/۲، ۵۷/۱ و ۶۲/۷ درجه مشاهده می شوند که به ترتیب، مطابق بر صفحات بلوری (۱۱۱)، (۲۲۰)، (۳۱۱)، (۴۰۰)، (۴۲۲) و (۵۱۱) اکسید آهن هستند (Abdi et al., 2022).

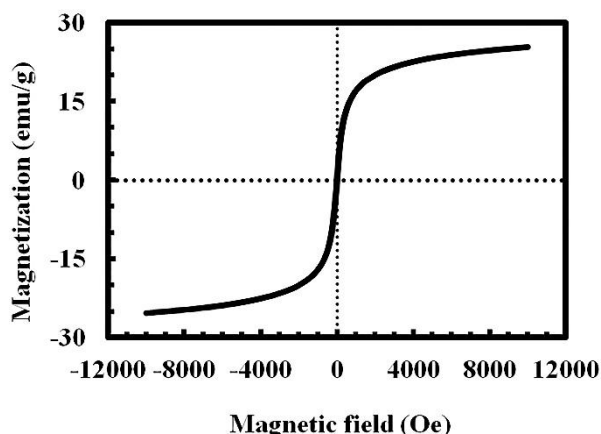
¹ X-Ray Diffraction

² Field Emission Scanning Electron Microscopy

(الف)

انرژی اشعه ایکس^۱ (EDX) را برای L-Gln/MGO نشان می‌دهد. عناصر شیمیایی موجود در این بیوکامپوزیت مغناطیسی، شامل کربن (۱۹ درصد)، آهن (۵۲ درصد)، اکسیژن (۲۴ درصد) و نیتروژن (۵ درصد) است. قله‌های قوی آهن، تأییدکننده قرارگیری نانوذرات Fe_3O_4 روی صفحات گرافن اکسید است. پوشش آمینواسید L-گلوتامین روی گرافن اکسید منجر به ایجاد قله نیتروژن در طیف EDX شده است.

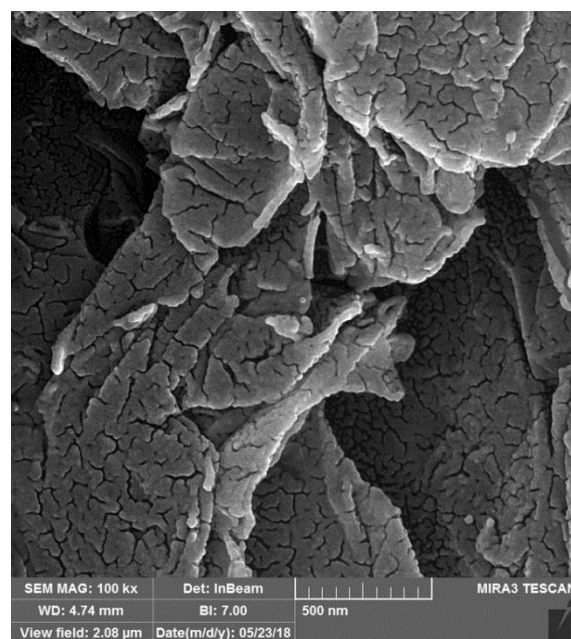
خاصیت مغناطیسی L-Gln/MGO در دمای اتاق با اعمال میدان مغناطیسی ± 10 کیلو اورستد بررسی شد. عدم مشاهده حلقه هیستریزیس^۲، وادارندگی مغناطیسی^۳ و پسماند^۴ در شکل (۵) نشان‌دهنده خاصیت ابرپارامغناطیسی بیوکامپوزیت سنتزی است. اشباع مغناطیسی برابر با $27/6 \text{ emu.g}^{-1}$ برای L-Gln/MGO به دست آمد که از مقدار اشباع مغناطیسی گزارش شده برای نانوذرات Fe_3O_4 کمتر است. دلیل این کاهش، حضور مواد غیرمغناطیسی گرافن اکسید و L-گلوتامین در L-Gln/MGO است. با این وجود، به آسانی می‌تواند با میدان مغناطیسی خارجی به بافت بدخیم موردنظر هدایت شود.



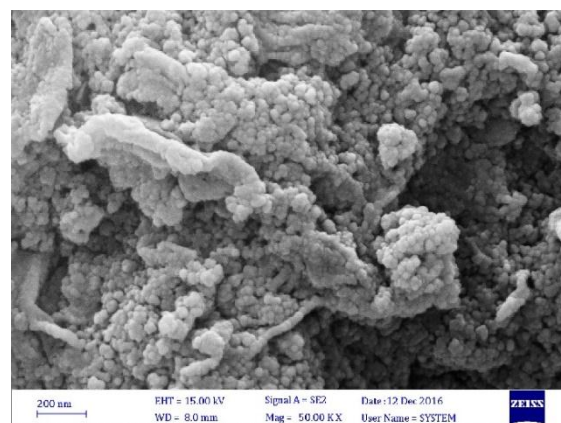
شکل ۵. منحنی مغناطیس سنج ارتعاشی برای نانوماده L-Gln/MGO.

۳-۲- بهینه‌سازی pH برای فرایند بارگذاری دارو

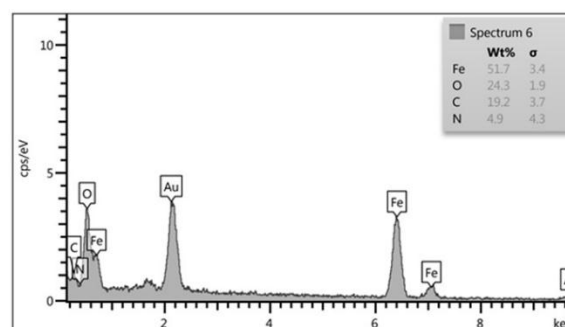
در این پژوهش، اثر pH بر ظرفیت L-Gln/MGO برای جذب دارو در محدوده ۳-۸ بررسی شد. شکل (۶) اثر pH بر ظرفیت جذب 5FU را با غلظت اولیه ۲۰ میلی گرم بر لیتر، زمان تماس ۱۲۰ دقیقه و در دمای ۲۰ درجه سلسیوس نشان می‌دهد.



(ب)



(ج)



شکل ۴. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی

(الف) GO، (ب) L-Gln/MGO و (ج) طیف پراش انرژی پرتو

ایکس برای L-Gln/MGO.

شکل (۴) همچنین، نتیجه آنالیز طیف سنجی پراکندگی

¹ Energy-dispersive X-ray

² Hysteresis

³ Coercivity

⁴ Remanenc

هیدروکسیل موجود در محلول، بسیار کاسته می شود.

۳-۳- سینتیک جذب سطحی

مطالعه سرعت فرایند جذب سطحی با استفاده از مدل های سینتیکی شبه مرتبه اول (معادله (۳))، شبه مرتبه دوم (معادله (۴))، و نفوذ درون ذره ای (معادله (۵)) انجام شد. به این منظور، داده های تجربی جذب داروی 5FU در pH بهینه و سه مقدار مختلف L-Gln/MGO (۵، ۱۰ و ۱۵ میلی گرم) با مدل های سینتیکی فوق، برازش شدند.

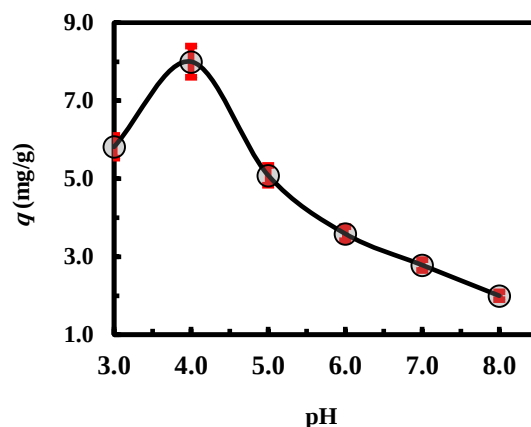
$$q_t = q_e(1 - e^{-k_1 t}) \quad (\text{معادله } ۳)$$

$$q_t = \frac{k_2 q_e^2 t}{1 + k_2 q_e t} \quad (\text{معادله } ۴)$$

$$q_t = k_i t^{0.5} + C \quad (\text{معادله } ۵)$$

در معادلات فوق، $q_{e,cal}$ ظرفیت جذب در زمان تعادل (میلی گرم بر گرم)، q_t مقدار ماده رنگزای جذب شده در زمان t (میلی گرم بر گرم)، k_1 و k_2 به ترتیب، ثابت سرعت شبه مرتبه اول (min^{-1})، شبه مرتبه دوم ($\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$) و نفوذ درون ذره ای ($\text{g min}^{-1/2} \text{mg}$) است. تعیین پارامترهای سینتیکی با برازش داده های تجربی با مدل های سینتیکی به روش غیرخطی با نسخه ۹ نرم افزار Mathematica انجام شد. مقادیر پارامترهای سینتیکی و ضرایب هم بستگی (R^2) برای مقادیر مختلف، در جدول (۱) آمده است. ضرایب هم بستگی برای مدل سینتیکی شبه مرتبه دوم، بسیار نزدیک به یک و بیش از ضرایب هم بستگی برای دو مدل دیگر بود. همچنین، ظرفیت های جذب محاسبه شده ($q_{e,cal}$) بر مبنای مدل شبه مرتبه دوم در مقایسه با شبه مرتبه اول همخوانی بیشتری با ظرفیت های جذب تجربی ($q_{e,exp}$) (مندرج در آخرین سطر جدول) داشت.

مطابق شکل (۶)، در pH برابر با ۴، ظرفیت جذب (q) میلی گرم بر گرم) به بیشترین مقدار رسید و با افزایش pH از ۴ تا ۸، میزان جذب دارو کاهش یافت. روند مشاهده شده شاید با بار سطحی جاذب مرتبط باشد.



شکل ۶. تأثیر pH بر ظرفیت جذب L-Gln/MGO. شرایط: دمای ۲۰ درجه سلسیوس، ۵ میلی گرم جاذب، ۱۰ میلی لیتر محلول دارو با غلظت ۲۰ میلی گرم بر لیتر و زمان همزدن ۱۲۰ دقیقه.

نقطه بار صفر جاذب (pH_{pzc}) برای تفسیر نتایج pH و پی بردن به نوع بار سطحی ساختار جاذب در pH های متفاوت تعیین شد و pH_{pzc} بیونانو کامپوزیت، ۴/۳ به دست آمد. در این pH سطح L-Gln/MGO، خنثی و فاقد بار الکتریکی است.

نزدیک بودن مقدار pH بهینه به pH_{pzc} نشان می دهد که جذب سطحی 5FU در این pH از طریق برهم کنش های الکتروستاتیکی صورت نمی گیرد؛ بلکه، برهم کنش های الکترون دهنده-گیرنده $\pi-\pi$ و تشکیل پیوندهای هیدروژنی نقش اساسی را در جذب 5FU روی بیوکامپوزیت سنتزی ایفاء می کنند (Yadav et al., 2021). در pH های بازی که سطح جاذب دارای بار منفی می شود، از میزان جذب دارو به دلیل مزاحمت گروه های

جدول ۱. پارامترهای شکل های غیرخطی مدل های سینتیکی برای فرایند جذب داروی 5-FU روی مقادیر مختلف L-Gln/MGO*

مدل سینتیکی	پارامتر	مقدار جاذب (میلی گرم)		
		۱۵	۱۰	۵
شبه مرتبه اول	$k_1 (\text{min}^{-1})$	۰/۲۲۲	۰/۲۲۱	۰/۲۲۴
	$q_{e,cal} (\text{mg g}^{-1})$	۲/۸۱۵	۴/۳۰۱	۷/۶۶۸
	R^2	۰/۹۹۸۳	۰/۹۹۸۶	۰/۹۹۸۶
شبه مرتبه دوم	$k_2 (\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1})$	۰/۱۲۹	۰/۰۸۳	۰/۰۴۹

مدل سینتیکی	پارامتر	مقدار جاذب (میلی گرم)		
		۵	۱۰	۱۵
	$q_{e,cal} (mg\ g^{-1})$	۸/۱۷۵	۴/۶۰۰	۳/۰۱۰
	R^2	۰/۹۹۹۹	۱/۰۰۰	۰/۹۹۹۹
نفوذ درون ذره‌ای	$k_i (mg\ g^{-1}\ min^{-1/2})$	۰/۳۵۲	۰/۲۰۴	۰/۱۳۳
	$C (mg\ g^{-1})$	۵/۲۷۲	۰/۹۰۹	۱/۹۱۰
	R^2	۰/۹۹۸۴	۰/۹۹۸۳	۰/۹۹۸۴
	$q_{e,exp} (mg\ g^{-1})$	۸/۰۰۰	۴/۴۷۲	۲/۹۱۹

* شرایط: دمای ۲۰ درجه سلسیوس، ۱۰ میلی‌لیتر محلول دارو با غلظت ۲۰ میلی‌گرم بر لیتر.

مطابق جدول (۱)، با افزایش مقدار جاذب از ۵ به ۲۰ میلی‌گرم، ثابت سرعت شبه‌مرتبه دوم k_2 از ۰/۰۴۹ به $g\ min^{-1}$ ۰/۱۲۹ افزایش یافت، در نتیجه، فرایند جذب در زمان کوتاه‌تری به تعادل رسید. با این حال، افزایش مقدار جاذب از ۵

به ۲۰ میلی‌گرم موجب کاهش ظرفیت جذب تعادلی ($q_{e,cal}$) از ۸/۱۷۵ به ۳/۰۱۰ میلی‌گرم بر گرم شد. کاهش ظرفیت جذب با افزایش مقدار جاذب، ممکن است ناشی از برخورد ذرات جاذب با یکدیگر و تشکیل توده باشد که از یک‌سو، سطح جاذب و تعداد مکان‌های سطحی فعال آن را کاهش می‌دهد و از سوی دیگر، طول مسیر نفوذ دارو به حفرات جاذب را زیاد می‌کند.

۳-۴- همدمای جذب سطحی

فرایند جذب سطحی تا هنگامی که جاذب و جذب‌شونده به یک تعادل دینامیکی برسند، ادامه می‌یابد. رابطه تعادلی با همدمای جذب سطحی توصیف می‌شود که اطلاعاتی در مورد شیوه برهم‌کنش میان سطح جاذب و دارو فراهم می‌سازد. در این پژوهش، داده‌های تعادلی برای جذب سطحی 5FU روی L-Gln/MGO با استفاده از مدل‌های همدمای دوپارامتری لانگمویر (معادله (۶))، فروندلیچ (معادله (۷)) و دوبینین-رادوشکویچ (معادله (۸)) به‌روش غیرخطی در دماهای ۲۰، ۳۰،

۴۰ و ۵۰ درجه سلسیوس برازش شد.

$$q_e = \frac{q_m K_L C_e}{1 + K_L C_e} \quad (\text{معادله ۶})$$

$$q_e = K_F C_e^{1/n} \quad (\text{معادله ۷})$$

$$q_e = q_s e^{-K_{ad}(R T \ln[1+1/C_e])^2} \quad (\text{معادله ۸})$$

که در معادلات فوق، q_m بیشینه ظرفیت جذب جاذب برای ایجاد تک‌لایه (میلی‌گرم بر گرم)، K_L ، K_F و K_{ad} به ترتیب، ثابت‌های همدمای لانگمویر ($L\ mg^{-1}$)، فروندلیچ ($mg^{1-1/n}\ L^{1/n}\ g^{-1}$) و دوبینین-رادوشکویچ ($mol^2\ J^{-2}$) هستند. n ، ثابت بدون بعد مدل فروندلیچ و نشان‌دهنده میزان ناهمگنی سطح است. مقدار n برای جذب نامطلوب، کوچک‌تر از یک و برای جذب مطلوب، بیشتر از یک است. q_s ($mg\ g^{-1}$)، ظرفیت اشباع‌شدگی نظری (میلی‌گرم بر گرم) در مدل دوبینین-رادوشکویچ، R ، ثابت جهانی گازها ($J\ mol^{-1}\ K^{-1}$) و T ، دمای مطلق در مقیاس کلوین است.

نتایج برازش مدل‌ها با داده‌های تجربی جذب در دماهای مختلف در جدول (۲) آمده است.

جدول ۲. پارامترهای شکل‌های غیرخطی مدل‌های همدمای برای فرایند جذب سطحی داروی 5-FU روی L-Gln/MGO در دماهای مختلف*

مدل همدمایی	پارامتر	دما (درجه سلسیوس)			
		۲۰	۳۰	۴۰	۵۰
لانگمویر	$q_m (mg\ g^{-1})$	۳۶/۸۱۵	۳۵/۱۸۶	۳۴/۹۶۳	۳۱/۸۲۷
	$K_L (L\ mg^{-1})$	۰/۰۲۱	۰/۰۱۷	۰/۰۱۴	۰/۰۱۳

دما (درجه سلسیوس)				پارامتر	مدل همدمای
۵۰	۴۰	۳۰	۲۰		
۰/۹۹۹۹	۰/۹۹۹۹	۱/۰۰۰	۰/۹۹۹۹	R^2	
۱/۰۲۰	۱/۲۲۷	۱/۵۹۲	۲/۰۲۷	$K_F (mg^{1-1/n} L^{1/n} g^{-1})$	فروندلیچ
۱/۵۹۱	۱/۶۲۱	۱/۷۲۵	۱/۸۱۶	n	
۰/۹۹۷۵	۰/۹۹۷۴	۰/۹۹۷۴	۰/۹۹۶۰	R^2	
۱۷/۵۳۴	۱۹/۷۴۰	۲۱/۳۳۲	۲۳/۵۳۶	$q_s (mg g^{-1})$	دوبینین-رادوشکوویچ
۶/۹۳۷	۶/۷۶۵	۶/۱۸۰	۵/۷۸۷	$K_{ad} (mol^2 kJ^{-2}) \times 10^{-5}$	
۰/۰۸۴	۰/۰۸۶	۰/۰۹۰	۰/۰۹۳	$E_{free} (kJ mol^{-1})$	
۰/۹۷۷۶	۰/۹۷۷۹	۰/۹۷۷۶	۰/۹۷۷۹	R^2	

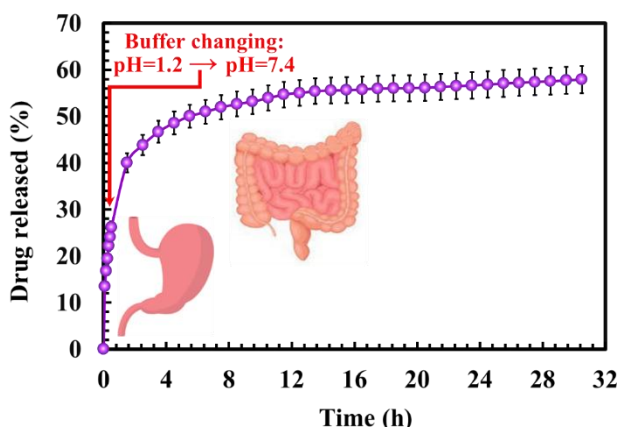
* شرایط: ۵ میلی گرم جاذب، ۱۰ میلی لیتر محلول دارو و زمان همزدن ۱۲۰ دقیقه.

$$E_{free} = 1/\sqrt{2 K_{DR}} \quad (\text{معادله ۹})$$

چنانچه مقدار F_{free} کمتر از ۸ کیلوژول بر مول باشد، نشانگر فیزیکی بودن فرایند جذب و اگر مقدار آن بین ۸ تا ۱۶ کیلوژول بر مول باشد، نشانگر شیمیایی بودن فرایند جذب است. در این پژوهش، مقدار متوسط انرژی آزاد جذب سطحی در محدوده ۰/۰۹۳ تا ۰/۰۸۴ کیلوژول بر مول قرار دارد. بنابراین، جذب 5FU توسط جاذب L-Gln/MGO بیشتر به صورت فیزیکی انجام می شود.

۳-۵- رهایش برون تنی 5FU

رهایش داروی 5FU از L-Gln/MGO 5FU در محیط شبیه سازی شده معده (pH=۱/۲) و روده (pH=۷/۴) در دمای ۳۷ درجه سلسیوس در طول ۳۰ ساعت بررسی شد.



شکل ۷. درصد رهایش داروی 5FU از نانوحامل 5FU@ L-

از مقایسه ضرایب هم بستگی می توان دریافت که مدل همدمای لانگمویر برازش بهتری با داده های تجربی در تمامی دماها دارد. این امر نشان دهنده آن است که جذب 5FU روی L-Gln/MGO بیشتر به صورت تک لایه انجام می شود. سطح L-Gln/MGO یکنواخت است و تمام مکان های فعال، تمایل یکسانی به جذب داروی 5FU دارند (Asemaneh et al., 2020). مقادیر K_L و q_{max} در مدل لانگمویر، هر دو با افزایش دما، کاهش می یابند. بیشترین مقدار q_{max} ، ۳۶/۸۱۵ میلی گرم بر گرم در دمای ۲۰ درجه سلسیوس و کمترین آن، ۳۱/۸۳۰ میلی گرم بر گرم در دمای ۵۰ درجه سلسیوس به دست آمد. روند کاهشی K_L و q_{max} با افزایش دما نشان می دهد که فرایند جذب، گرماده است. در دماهای بالاتر ممکن است نیروهای برهم کنش میان دارو و گروه های عاملی موجود روی سطح جاذب تضعیف شوند و در نتیجه، از میزان جذب 5FU کاسته شود. مقدار ضریب ناهمگنی سطح (n) در مدل فروندلیچ، برای دماهای ۲۰-۵۰ درجه سلسیوس، در محدوده ۱/۵۹۱-۱/۸۱۶ به دست آمد؛ بنابراین کامپوزیت L-Gln/MGO میل زیادی به جذب داروی 5FU در دماهای مورد مطالعه دارد و فرایند جذب روی بیوکامپوزیت به صورت مطلوب انجام شده است.

برای تعیین سازوکار فرایند جذب سطحی، در بیشتر مواقع، کمیتی به نام متوسط انرژی آزاد (F_{free}) با استفاده از ثابت همدمای مدل دوبینین-رادوشکوویچ بر طبق معادله زیر محاسبه می شود:

pH بهینه ۴/۰ و دمای ۲۰ درجه سلسیوس با استفاده از مدل همدمای لانگمویر، ۳۶/۸۲ میلی گرم بر گرم محاسبه شد. کاهش ظرفیت جذب با افزایش دما، نشانگر گرماده بودن فرایند جذب بود.

۷. نتایج آزمون رهایش دارو در دمای ۳۷ درجه سلسیوس نشان داد که حدود ۲۶ درصد 5FU از نانوحامل L-Gln/MGO 5FU طی ۰/۵ ساعت اول در محیط شبیه سازی شده معده (pH=۱/۲) و ۳۲ درصد دیگر آن در محیط شبیه سازی شده روده (pH=۷/۴) در طول ۳۰ ساعت آزاد می شود.

در مجموع نتایج این پژوهش نشان می دهد که نانوحامل سنتزی می تواند گزینه مناسبی برای رهایش کنترل شده داروی 5FU در کاربردهای زیست پزشکی باشد.

۵- سپاسگزاری

نویسندگان این پژوهش از اساتید دانشگاه آزاد اسلامی علوم و تحقیقات واحد تهران و دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین-پیشوا به دلیل حمایت های علمی و معنوی از این پژوهش، سپاسگزاری می کنند.

مراجع

- Abdi, Z., Malek Khachatourian, A., & Nemati, A. (2022). Studying the Effect of Calcination on the Optical and Magnetic Properties of $\text{NiFe}_2\text{O}_4@\text{ZnO}:\text{Ti}$ Nanoparticles. *Advanced Ceramics Progress*, 8(3), 1-7. <https://doi.org/10.30501/ACP.2022.363261.1101>
- Asemaneh, H. R., Rajabi, L., Dabirian, F., Rostami, N., Derakhshan, A. A., & Davarnejad, R. (2020). Functionalized Graphene Oxide/Polyacrylonitrile Nanofibrous Composite: Pb^{2+} and Cd^{2+} Cations Adsorption. *International Journal of Engineering*, 33(6), 1048-1053. <https://doi.org/10.5829/IJE.2020.33.06C.01>
- Ashuri, A., Miralinaghi, M., & Moniri, E. (2022). Evaluation of folic acid-conjugated chitosan grafted Fe_3O_4 /graphene oxide as a pH- and magnetic field-responsive system for adsorption and controlled release of gemcitabine. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 39(7), 1880-1890. <https://doi.org/10.1007/S11814-022-1104-5>
- Azizi, M., & Kalantar, M. (2020). Evaluation of Microstructural and Antibacterial Properties of Graphene Oxide Synthesized by Green Method. *Journal of Advanced Materials and Technologies*, 9(3), 51-61. <https://doi.org/10.30501/JAMT.2020.221997.1075>
- Daneshmoghlanlou, E., Miralinaghi, M., Moniri, E., & Sadjady, S. K. (2022). Fabrication of a pH-Responsive Magnetic Nanocarrier Based on Carboxymethyl Cellulose-Aminated Graphene Oxide for Loading and In-Vitro Release of Curcumin. *Journal of Polymers and the Environment*, 30(9), 3718-3736. <https://doi.org/10.1007/S10924-022-02467-5>

Gln/MGO در pH ۱/۲ و ۷/۴ در دمای ۳۷ درجه سلسیوس.

شکل (۷) نشان می دهد که حدود ۲۶ درصد دارو از نانوحامل سنتزی طی ۰/۵ ساعت در محیطی شبیه به معده با شبیهی بسیار تند آزاد می شود، سپس با جایگزین کردن بافر روده با بافر معده^۱ حدود ۴۴ درصد از دارو در ۲ ساعت بعدی در محیطی شبیه به روده با شبیهی ملایم تر از ۰/۵ ساعت اولیه رهایش پیدا می کند. با گذشت ۱۲ ساعت از ابتدای آزمایش، رهایش دارو تا ۵۵ درصد به صورت بسیار آهسته ادامه می یابد و در نهایت، در ۵۸ درصد ثابت می شود. رهایش آهسته و کنترل شده 5FU، چه بسا نشان دهنده عملکرد موفق بیوکامپوزیت L-Gln/MGO در کاربردهای دارورسانی باشد.

۴- نتیجه گیری

۱. در این پژوهش، یک بیونانوکامپوزیت مغناطیسی نوین L-Gln/MGO با واکنش میان گروه های آمین ماده زیستی L-Gln و گروه های کربوکسیلیک اسید GO با موفقیت سنتز شد و برای بارگذاری داروی ضدسرطان 5FU مورد استفاده قرار گرفت.

۲. در طیف FTIR، ارتعاشات مربوط به تشکیل پیوند آمیدی در 1587 cm^{-1} و ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن Fe-O قابل مشاهده است.

۳. مطابق تصاویر FE-SEM، نانوذرات شبه کروی Fe_3O_4 با میانگین اندازه ۳۰ نانومتر، به تعداد بسیار زیاد، روی لبه سطح و دیواره های صفحات پایه ای گرافن اکسید پراکنده شده اند. آنالیز EDX به وضوح حضور عنصر آهن ناشی از نانوذرات اکسید فلزی Fe_3O_4 و عنصر نیتروژن ناشی از پوشش آمینواسید L-Gln را نشان می دهد.

۴. اشباع مغناطیسی برای L-Gln/MGO برابر با $emu \text{ g}^{-1}$ به دست آمد که ممکن است بیانگر عملکرد موفق آن به عنوان نانوحامل حساس به محرک میدان مغناطیسی در حوزه دارورسانی هدفمند باشد.

۵. برهم کنش های الکترون دهنده-گیرنده $\pi-\pi$ و تشکیل پیوندهای هیدروژنی در جذب 5FU روی بیوکامپوزیت سنتزی نقش ایفاء می کنند.

۶. بیشینه ظرفیت L-Gln/MGO برای جذب 5FU در

¹ Buffer Changing

6. Hummers Jr, W. S., & Offeman, R. E. (1958). Preparation of Graphitic Oxide. *Journal of the American Chemical Society*, 80(6), 1339–1339. <https://doi.org/10.1021/ja01539a017>
7. Ito, A. M., Vemula, S. L., Gupta, M. T., Giram, M. V., Kumar, S. A., Ghosh, B., & Biswas, S. (2022). Multifunctional graphene oxide nanoparticles for drug delivery in cancer. *Journal of Controlled Release*, 350, 26–59. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2022.08.011>
8. Liu, J., Cui, L., & Losic, D. (2013). Graphene and graphene oxide as new nanocarriers for drug delivery applications. *Acta Biomaterialia*, 9(12), 9243–9257. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2013.08.016>
9. Makvandi, P., Ghomi, M., Ashrafizadeh, M., Tafazoli, A., Agarwal, T., Delfi, M., Akhtari, J., Zare, E. N., Padil, V. V. T., Zarrabi, A., Pourreza, N., Miltik, W., & Maiti, T. K. (2020). A review on advances in graphene-derivative/polysaccharide bionanocomposites: Therapeutics, pharmacogenomics and toxicity. *Carbohydrate Polymers*, 250, 116952. <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2020.116952>
10. Milas, L., Mason, K. A., Hunter, N., Li, C., & Wallace, S. (2003). Poly(L-glutamic acid)-paclitaxel conjugate is a potent enhancer of tumor radiocurability. *International Journal of Radiation Oncology "Biology" Physics*, 55(3), 707–712. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)04153-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)04153-6)
11. Orsu, P., & Koyyada, A. (2020). Recent progresses and challenges in graphene based nano materials for advanced therapeutical applications: a comprehensive review. *Materials Today Communications*, 22, 100823. <https://doi.org/10.1016/J.MTCOMM.2019.100823>
12. Pooresmaeil, M., & Namazi, H. (2023). pH-sensitive carboxymethyl starch-gelatin coated COF/5-Fu for colon cancer therapy. *Industrial Crops and Products*, 202, 117102. <https://doi.org/10.1016/J.INDCROP.2023.117102>
13. Rao, Z., Ge, H., Liu, L., Zhu, C., Min, L., Liu, M., Fan, L., & Li, D. (2018). Carboxymethyl cellulose modified graphene oxide as pH-sensitive drug delivery system. *International Journal of Biological Macromolecules*, 107(PartA), 1184–1192. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2017.09.096>
14. Rezakhani, D., Jafari, A. H., & Hajabassi, M. A. (2022). Modified Concrete for Impeding Chloride Diffusion from Sea Water in the Marine Environment. *Journal of Renewable Energy and Environment*, 9(3), 17–31. <https://doi.org/10.30501/JREE.2022.293613.1227>
15. Rokni, S. E., Haji Seyed Mohammad Shirazi, R., Miralinaghi, M., & Moniri, E. (2020). Efficient adsorption of anionic dyes onto magnetic graphene oxide coated with polyethylenimine: Kinetic, isotherm, and thermodynamic studies. *Research on Chemical Intermediates*, 46(4), 2247–2274. <https://doi.org/10.1007/s11164-020-04090-2>
16. Shah, S., Famta, P., Bagasariya, D., Charankumar, K., Amulya, E., Khatri, D. K., Singh Raghuvanshi, R., Bala Singh, S., & Srivastava, S. (2022). Nanotechnology based drug delivery systems: Does shape really matter?. *International Journal of Pharmaceutics*, 625, 122101. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2022.122101>
17. Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *Ca Cancer J Clin*, 73(1), 17–48. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21763>
18. Yadav, S., Asthana, A., Singh, A. K., Chakraborty, R., Vidya, S. S., Susan, M. A. B. H., & Carabineiro, S. A. C. (2021). Adsorption of cationic dyes, drugs and metal from aqueous solutions using a polymer composite of magnetic/ β -cyclodextrin/activated charcoal/Na alginate: Isotherm, kinetics and regeneration studies. *Journal of Hazardous Materials*, 409, 124840. <https://doi.org/10.1016/J.JHAZMAT.2020.124840>