



ارائه شده توسط :

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتربر

# میکرواسفرهای پکتین $TiO_2$ کووالانسی و دارای نانوذرات $Fe_3O_4$ برای

## رهايش دارو با تنظيم ميدان مغناطيسي

### چكیده

میکرواسفرهای  $TiO_2$  کووالانسی شده با پکتین و دارای نانوذرات  $Fe_3O_4$  بوسيله واكنش پيوند عرضي/پلی مريزاسيون در اثر اولتراسوند بين متاکريلات گليسيديل از گروه هاي وينيل در  $TiO_2$  و در پکتین بوجود آمدند. پتانسيل هاي 7- در میکرواسفرهای نانوساختاری کمتر منفی می باشد که در اثر حضور هر دو ذره غیرآلی در پکتین با بار منفی بوجود آمده است. میکرواسفرهای پکتین نانوساختاری يك ميزان رهايش آموکسى سيلين را به طور کندتر از میکرواسفرهای پکتین خالص نشان دادند. میکرواسفرهای مطرح شده مشخص گردید که يك سистем رهايش پايدار آموکسى سيلين در محيط اسيدي می باشد. بعلاوه، رهايش آنتي بيوتيك می تواند با قراردادن میکرواسفرها در يك ميدان مغناطيسي راه دور تنظيم گردد. به اصطلاح ويزه، میکرواسفرهای نانوساختاری می تواند نسبت بزرگتری از بار اوليه خود را به جايگاه عمل خاصی رهايش کند. غلظتهاي سيتوتوكسيکي برای 50 درصد سلوهای VERO (CC50) که به شكل غلظت لازم برای کاهش بقای سلول به اندازه 50 درصد بعد از 72 ساعت انکوباسيون برای میکرواسفرهای پکتین معمولی و میکرواسفرهای پکتین نانوساختاری به ترتیب عبارت بود از  $6.5 \pm 4.9 \mu\text{g mL}^{-1}$  و  $217.7 \pm 121.5 \mu\text{g mL}^{-1}$ . مقادير بدست آمده برای CC50 ميزان سيتوتوكسيکي قابل قبولی را برای يك دوره انکوباسيون 72 ساعته نشان دادند که نشان می دهد که میکرواسفرهای پکتین يك قابلیت داروشنختی بزرگی برای استفاده در محیطهای بیولوژیکی حتی پس از ورود هم  $Fe_3O_4$  و هم  $TiO_2$ .

کليدواژه ها: رهايش دارو، نانوتكنولوجی، پکتین.

### 1- مقدمه

در سالهای اخیر، سیستم های رهايش هوشمندانه (یا هوشمند) (که نیز مواد پیشرفته نامیده می شوند) هدف تحقیقات علمی مهمی بوده اند که به دلیل خصوصیات ویژه شان از لحاظ حساس بودن به محرکهای خارجی

نظیر درجه حرارت و pH و میدان مغناطیسی می باشد. سیستم های رهایش دارو که مبتنی بر نانوذرات حساس به میدان مغناطیسی اعمالی از راه دور می باشد ظاهرا پیشروترین نوآوری های بیوتکنولوژیکی محسوب می شود چرا که میدان مغناطیسی اگر به میزان درمانی استفاده شود، اثر بدی بر بافت‌های بیولوژیکی ندارند.

مگنتیت (Fe3O4) یک نوع ذره مغناطیسی می باشد که به دلیل عدم سمیت آن، میزان بالای تجمع در بافت، خاتمه مغناطیس سازی هنگام حذف میدان مغناطیسی، و قابلیت سازگاری زیستی به دلیل میل ترکیبی بالا برای آب که امکان تعامل با گونه های بیولوژیکی را می دهد، هدف مطالعات مهمی روی زیست پزشکی بوده اند.

ترکیب شیمیایی ماده Fe3O4 با موادی که به طور طبیعی وجود دارند برای بوجود آوردن یک سیستم رهایش داروی هوشمند جهت استفاده در فرمولاسیون داروشناسی ای یک مفهوم نوآورانه از یک نقطه نظر بیوتکنولوژیکی می باشد.

پکتین یک نمونه از موادی است که به طور طبیعی وجود دارند و توجه قابل ملاحظه ای را در زیست پزشکی به خود اختصاص داده است. مزیت بزرگ استفاده از پکتین در ساخت میکروذرات و یا نانوذرات برای رهایش دارو براساس خصوصیات جذاب آن نظیر قابلیت تجزیه زیستی، فعالیت بیولوژیکی قابل کنترل، و زنجیره های قابل انعطاف می باشد که امکان تنظیم پلی ساکارید را به صورت یک شکل خاص فراهم می سازد. در این ارتباط، پکتین یک ماده مناسب برای استفاده در فرمولاسیون داروسازی می باشد. این پلی ساکارید بخاطر عملکردش به عنوان یک وسیله زیستی پلیمری برای درمان برخی انواع سرطان که نواحی خاصی از مجرای معدی رودی (GI) برای مثال کولون را مبتلا نموده، مورد مطالعه قرار گرفته است. این امر بدین خاطر امکان پذیر می باشد که پکتین در مقابل تغییرات برجسته pH فیزیولوژیک در کل GI مقاوم می باشد که باعث تضمین انسجام ساختار پلیمری اش می شود. هرچند اکثریت گزارشات در زمینه سیستم های رهایش دارو مبتنی بر پکتین بر درمان بیماریهای GI متمرکز بوده اند، برخی مطالعات استفاده از این پلی ساکارید را در مخاط نشان داده اند که به دلیل خصوصیات چسبندگی به مخاط این ماده می باشد. ولی قابلیت حل شدگی بالای پکتین در آب کاربردش را در یک محیط فیزیولوژیکی محدود می سازد که می تواند در رهایش پیش از موعد ماده اصلی فعال نقش داشته باشد. تغییرشکل و اصلاح شیمیایی پکتین به کمک واردسازی گروه های هیدروفوبیک برای کاهش قابلیت

حل شدگی اش مطرح شده است. ترکیب گروه های وینیل مشتق از گلیسیدیل متا آکریلات (GMA) با پلی ساکاریدها یک راهکار اصلاح و تغییر شکل دائمی می باشد.

کانون توجه این مقاله ساخت یک وسیله زیستی هوشمند مبتنی بر میکروسفرهای پکتین مغناطیسی می باشد که یک مشخصات رهایش پایداری را در یک جایگاه مخصوص نشان میدهد که در آن دارو یک نقشی را به عنوان عامل فعال درمانی موضعی ایفا می کند. مفهوم چنین وسیله ای می تواند براساس یک اثر پرپیج و خم باشد که رهایش دارو را ابقا می کند. این رفتار نتیجه جابجایی نانوذرات درون وسیله پلیمری می باشد. راه انجام این کار همان ترکیب نانوذرات غیرآلی با وسیله زیستی (میکروسفرهای پکتین) می باشد. این ماده جدید می تواند بوسیله یک رویکرد نانوساختارسازی میکروسفر پکتین با استفاده از  $Fe_3O_4$  به عنوان یک ذره مغناطیسی و تیتانیوم ( $TiO_2$ ) به عنوان یک پیونددهنده عرضی غیرآلی حاصل آید. چنین معماری می تواند یک مشخصات رهایش چندکاره ای را نشان بدهد. رهایش دارو می تواند برای مدت مديدة تری ابقا گردد و نیز از راه دور کنترل شود. بعلاوه، ورود  $TiO_2$  به عنوان یک پیونددهنده عرضی برای پکتین اصلاح شده می تواند ایجاد میکروسفرهای یکجاور بنماید. برای بدست آوردن میکروسفرها، یک روش کووالانسی با استفاده از  $TiO_2$  اصلاح شده شیمیایی بوجود آمد. این فرایند شامل واردسازی وینیل رادیکال به ساختار  $TiO_2$  برای واکنش رادیکالی بیشتر با پکتین وینیله شده می باشد.

وسیله زیستی پیشنهادی برای درمان اولسرهای مربوط به هلیکوبکتر پیلوری (*H. pylori*) مطرح گردیده است که بر مخاط معده اثر بد می گذارند. آموکسی سیلین در مطالعات رهایش استفاده گردید چرا که از رشد *H. pylori* جلوگیری می کند. این آنتی بیوتیک علیه *H. pylori* in vitro موثر می باشد که در آن دوزهای کم دارو با تجویز خوراکی لازم می باشد. ولی، برای بدست آوردن همان کارایی در درمان in vivo دوزهای بالاتر آنتی بیوتیک مورد نیاز است که به دلیل سرعت بالاتر خالی شدن غذا (یا محتویات) از معده به داخل روده می باشد که رهایش و جذب یک داروی خاص را محدود می سازد. میکروسفرهای پکتین مغناطیسی دارای یک معماری نوین بوده که یک قابلیت بزرگ برای تست های آتی را در درمان اولسرهای معده نشان می دهد.

## 2-بخش آزمایشی

## ۱-مواد

پکتین حاصله از پوست مرکبات (اسید گالاكتورونیک برابر یا بیشتر از 74 درصد-کارخانه سیگما آلدrix، CAS 900-69-5)، گلیسیدیل متاکریلات 97 درصد، (GMA، Aldrich، CAS 106-91)، ذرات اکسید آهن (2 یا 3)، پودر کمتر از 5 میکرون، 98 درصد (آلدrix)، پلی (وینیل الکل) 87 تا 89 درصد هیدورلیزه،  $M_w \approx 31.000 \text{ g mol}^{-1}$  (آلدrix)، سدیم پرسولفات برابر یا بیش از 98 درصد، (آلدrix)، بنزیل P.A. با خلوص 99.5% (Fmaia-Brazil)، استون (شرکت Fmaia برزیل)، اتانول خالص .HCl شرکت (Fmaia-Brazil). محیط کشت (Nuclear، برزیل)، هیدروکلریک اسید 37 درصد (Invitrogen) و سرم گاوی جنینی (FBS) از شرکت Eagle Dulbecco DMEM-Gibco اصلاح شده (Eagle) (واقع در جزیره Grand Island در ایالت نیویورک امریکا) بدست آمد.

## ۲-واردسازی رادیکال وینیل به پکتین با واکنش GMA

دوازده گرم پکتین در 480mL آب مقطر در 60 درجه سانتیگراد حل گرددی. هیدروکلریک اسید به طور قطره ای وارد گردید تا زمانی که pH 3.5 بدست آید. بعد از افزودن میزان 1.29 g GMA محلول تشکیل شده تحت هم زدن شدید در 50 درجه سانتیگراد برای 24 ساعت باقی ماند. محلول نهایی در اتانول رسوب نمود و با سانتریفیوژ تحت هم زدن شدید با سرعت 7 هزار rpm (Sorvallenged XT/XTR) در 10 درجه سانتیگراد جداسازی گردید. محصول بدست آمده در 55 درجه سانتیگراد برای مدت 24 ساعت تحت انجماد خشک گردید.

## ۳-ورود رادیکال وینیل به $\text{TiO}_2$ بوسیله واکنش GMA

هیدروکلریک اسید به صورت قطره ای به 100mL از یک سوسپانسیون آبی هم زده شده  $\text{TiO}_2$  (0.1g) اضافه گردید تا زمانی که به pH برابر با 3.5 برسد. بعد از اینکه سوسپانسیون تا 60 درجه سانتیگراد حرارت دید،  $330\mu\text{L}$  از GMA تحت شرایط همزدن شدید با سرعت 1000rpm وارد گردید. بعد از 12 ساعت واکنش در 60 درجه سانتیگراد، این محصول چندین مرتبه با اتانول شستشو گردید تا هم باقیمانده ها و هم ناخالصی ها

خارج سازی گردیده و با سانتیگراد تحت یک همزدن با سرعت 7500rpm در 10 درجه سانتیگراد جداسازی گردد. این ماده در 55 درجه سانتیگراد برای مدت 24 ساعت تحت انجماد خشک گردید.

#### 4-2-سنتز میکرواسفرهای پکتین با پیوند عرضی $TiO_2$ با نانوساختار $Fe_3O_4$

پنج میلی لیتر از آب برای حل پکتین اصطلاح شده (2% in w/v) PVA، (1% in w/v)  $Fe_3O_4$  و 20 mg سدیم پرسولفات استفاده گردید. بعد از هموژنیزاسیون مخلوط در درجه حرارت اتاق، مقادیر معین از  $TiO_2$  و  $Fe_3O_4$  ترکیب گردید. مقدار 5 mL از محلول تشکیل شده روی 20mL از بنزیل الكل (به نسبت 1:4) ریخته شد و منجر به یک سیستم دوفازی گردید که در آن بخش الكلی فاز خارجی می باشد. مخلوط آب/روغن با استفاده از یک پروب اوسیلاسیون اولتراسوند تحت ماورا صوت قرار گرفت (مدل دستگاه: Cole-Parmer®500, model EW-04711-4، و فرکانس 20 kHz را برای مدت 60 ثانیه بکار بست. این محصول از امولسیون با استفاده از سانتیگفوژاسیون در سرعت 7000 rpm جداسازی گردید، و با اتانول و استون (سه مرتبه در هر کدام) برای خارج سازی بنزیل الكل و PVA شستشو گردید. برای نشان دادن محلول میکرواسفر پکتین با پیوند عرضی  $TiO_2$  یک شمای سنتز در شکل 1 نشان داده شده است.

برای شناسایی ترکیبات مختلف میکرواسفرها، علامتگذاری ذیل برای نشانگذاری نمونه ها استفاده گردید:

$PM_xT_y$ ، که در آن P یعنی پکتین و M یعنی  $Fe_3O_4$ ؛  $x$  یعنی مقدار  $Fe_3O_4$ ؛ T یعنی  $TiO_2$  و y یعنی مقدار  $TiO_2$ . مقادیر  $TiO_2$  و  $Fe_3O_4$  به درصد جرم از لحاظ وزن پکتین اصلاح شده ارائه گردید.

#### 5-راهی آموکسی سیلین از میکرواسفر در یک محیط اسیدی

آموکسی سیلین داخل میکرواسفرهایی با استفاده از یک روش بارگذاری دارو in situ محصور گردید. برای این منظور، آنتی بیوتیک وارد امولسیون تشکیل دهنده میکرواسفر (بنا به شرح فوق) وارد گردید که طی سنتز محصور گردیده بود. جرم آموکسی سیلین برابر با 10 درصد جرم پکتین استفاده شده در سنتز میکرواسفر بود. مقدار آموکسی سیلین محصور شده بوسیله دستگاه طیف سنجی در 228nm تعیین گردید که طول موج برای جذب ماکریزم آنتی بیوتیک می باشد. مقادیر بوسیله تفاوت بین جرم آنتی بیوتیک اولیه و جرم آنتی بیوتیک در مایع رویی امولسیون تشکیل دهنده میکرواسفر تعیین گردید.

یک صد میلیگرم میکرواسفرهای بارگذاری شده آموکسی سیلین به 30 mL از یک محلول بافر KCl/HCl با pH برابر با 2 در درجه حرارت 37 درجه سانتیگراد اضافه گردید و بعد به یک لوله دیالیز وارد گردید. بعد از بستن با دقت، لوله دیالیز پر شده از سوسپانسیون در ته یک راکتور شیشه ای با 220mL محلول بافر با pH برابر با 2 در درجه حرارت 37 درجه سانتیگراد در جای خود محکم گردید. محلول خارجی با سرعت 120 rpm با استفاده از هم زن به شکل ملخ هلیکوپتر با قطر 60mm هم زده شد. آنگاه، قسمت بندیهای 3 میلی لیتری از محلول خارجی در دوره های مشخص شده ای جمع آوری گردید و بعد درجه جذب در 228 nm بوسیله یک دستگاه طیف سنج UV-vis (دستگاه Shimadzu UV mini 1240) بدست آمد. بعد، قسمت بندیهای مایع به راکتور برگردانده شد.

غلظتهای آموکسی سیلین رهاسازی شده از میکرواسفرها از روی یک منحنی تحلیلی با همبستگی جذب به غلظت آنتی بیوتیک تعیین گردید. مریعات ضریب همبستگی رگرسیون خطی یا ( $R^2$ ) برابر با 0.9992 بوده است. سنجش رهایش بدون بکارگیری یک میدان مغناطیسی ثابت با شدت MGOe 48 و با بکارگیری آن صورت گرفت.

## 6-مشخصات

6-1-6-2- طیف سنجی های  $^{13}\text{C}$ -CP/MAS NMR و  $^1\text{H}$  NMR و حالت جامد  $^{13}\text{C}$ -CP/MAS NMR در یک دستگاه طیف سنج Varian (مدل طیفهای  $^1\text{H}$  NMR و  $^{13}\text{C}$ -CP/MAS NMR) با بکارگیری فرکانس های 300.059 MHz و 74.47 MHz برای هسته های به ترتیب  $^1\text{H}$  و  $^{13}\text{C}$  ثبت گردید. برای ثبت طیف های  $^1\text{H}$  NMR، 20 mg از پکتین خام یا اصلاح شده در  $\text{D}_2\text{O}$  0.7 mL از حاوی 0.05% از نمک سدیم d4-اسید 3-(تری متیل سیلیل) پروپیونیک به عنوان رفرانس داخلی حل گردید. پالس زاویه و زمان استراحت به ترتیب در 90 درجه و 3 ثانیه تثبیت گردید. حالت جامد طیف های  $^{13}\text{C}$ -CP/MAS NMR با استفاده از پالس زاویه به اندازه 37 درجه و فرکانس 12 kHz، با زمان تماس 3 میلی ثانیه و زمان استراحت 3 ثانیه بدست آمد.

## 6-2- میکروسکوپ الکترونی پیمایشی SEM و طیف سنج با پراکنشی انرژی (EDS)

مشخصات مورفولوژیکی نمونه ها در یک میکروسکوپ الکترونی پیمایشی (دستگاه: Shimadzu, model SS 550 Superscan) همراه با یک دستگاه طیف سنج با پراکنش انرژی آنالیز گردید. نمونه ها قبل از یک پوشش پراکنشی لایه نازک طلا پوشانده شده بودند. تصاویر SEM با بکارگیری یک ولتاژ شتاب برابر با  $15\text{kV}$  و یک شدت جریان  $30\mu\text{A}$  گرفته شد. مورفولوژی ذرات  $\text{TiO}_2$  در یک میکروسکوپ الکترونی پیمایشی با صدور میدان با رزو لاسیون بالا (دستگاه مدل: EOL model 7500 F) بررسی گردید. یک سوسپانسیون همزده شده این ذرات در اتانول به صورت قطره ای روی یک سوبسترای راهنمایی از سیلیکون قبیل از تصویربرداری با میکروسکوپ SEM اضافه گردید.

### ۶-۳-سنجهای پراکنش نوردینامیک DLS و پتانسیل

سوسپانسیون های رقیق شده میکرواسفرها با افزودن یک مقدار خیلی اندکی از نمونه به اندازه  $1.5\text{ mL}$  از آب در درجه حرارت اتاق حین همزدن تهیه گردید. بعد از ۱۵ دقیقه پراکنش، سوسپانسیون به دلیل رقت روشن گردید. بعدها، مقدار  $1.5\text{ mL}$  سوسپانسیون هم زده شده وارد یک سلول شیشه ای برای آنالیز DLS گردید. قطرهای ذرات پراکنش آب از روی توزیعات اندازه شدت با استفاده از یک اندازه ذره نانو و دستگاه آنالیزور DLS پتانسیل زتا از سیستم های ذره ای تعیین گردید. داده ها با استفاده از نرم افزاری که خود کارخانه سازنده ارائه داده بود، پردازش گردید. این دستگاه به اندازه گیری پتانسیل ذرات معلق در یک محیط مایع می پردازد. اندازه گیری ها با تزریق  $0.7\text{ mL}$  به داخل سلول جریان نمونه استاندارد تحت درجه حرارت مطلوب صورت گرفت. مقادیر پتانسیل  $\zeta$  در درجه حرارت اتاق با استفاده از سوسپانسیون های همزده شده میکرواسفرها ثبت گردید.

### ۶-۴-افتراق اشعه ایکس با زاویه وسیع (WAXD)

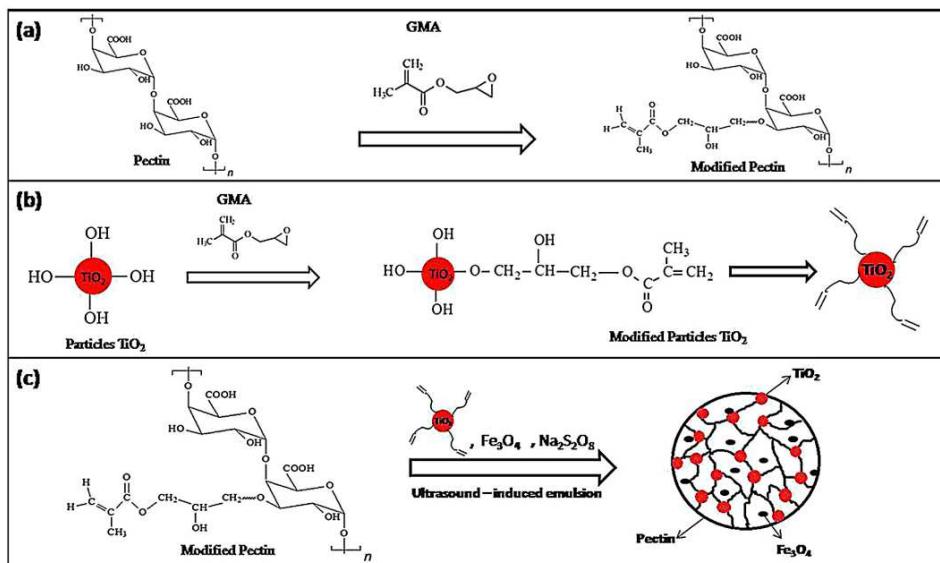
الگوهای افتراق اشعه ایکس با زاویه وسیع (WAXD) روی یک دستگاه افتراق سنج مدل Shimadzu D6000 مجهز به یک اشعه  $\text{Cu}-\text{K}\alpha$  با فیلتراسیون Ni با بکارگیری یک ولتاژ شتاب دهنده  $40\text{ kV}$  و یک شدت جریان  $30\text{ mA}$  ثبت گردید. داده های WAXD در مقیاس  $2\theta=5^\circ-70^\circ$  با استفاده از سرعت پیمایشی  $2^\circ \text{ min}^{-1}$  و یک زمان پیش تنظیم  $0.60\text{s}$  جمع آوری گردید.

## 6-5-میکروسکوپ الکترونی پیمایشی TEM

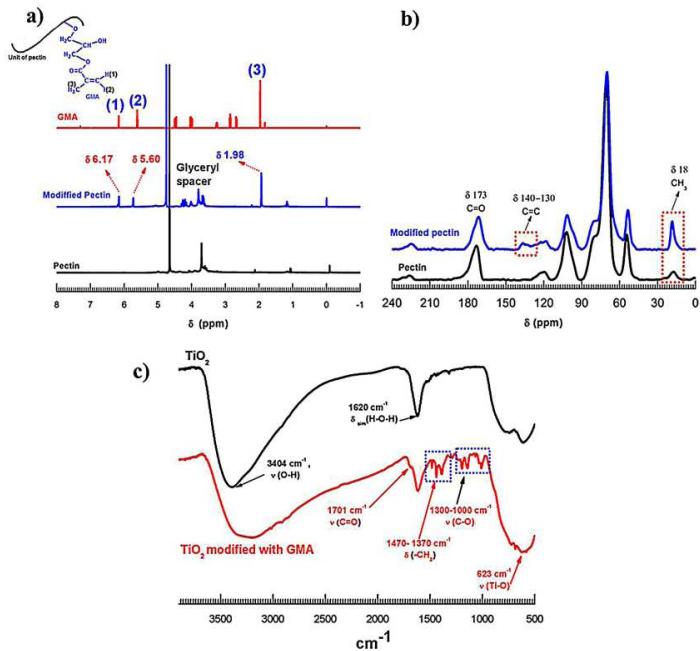
تصاویر میکروسکوپ الکترونی پیمایشی TEM روی یک میکروسکوپ JEOL (مدل JEM-1400) با بکارگیری یک ولتاژ شتابی 120 kV بدست آمد. برای تصویربرداری TEM، یک قسمت از سوسپانسیون بهم خورده از نانوذرات در الکل ایزوپروپیل به صورت قطره ای روی یک شبکه توری مسی با 400 روزنه که با لایه نازک کربن پوشانده شده بود، اضافه گردید.

## 6-6-سنجه سیتوکسیسته

سلولهای VERO در محیط DMEM به اضافه 10 درصد از سرم گاوی جنبینی (FBS) و 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  جنتامایسین در یک میکروپلیت 96 چاهکی در غلظت  $2.5 \times 10^5 \text{ cells/well}$  توزیع گردید و در یک جو مرطوب با 5 درصد CO<sub>2</sub> در 37 درجه سانتیگراد انکوبه گردید تا اینکه یک مونولایه یکپارچه تشکیل گردد. محیط کشت آنگاه خارج گردید و مقدار 100  $\mu\text{l}$  از DMEM با غلظتهای مختلف (1000, 500, 100, 10  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) PM1T1 یا PMOT0 به محلولهای 500, 100, 10  $\mu\text{g mL}^{-1}$  با دو تکرار اضافه گردید.



شکل 1-شمای آماده سازی میکروسفر: (a) اصلاح شیمیایی پکتین با GMA، (b) اصلاح شیمیایی  $\text{TiO}_2$  با GMA، و (c) سنتز میکروسفرهای پکتین با پیوند عرضی با  $\text{TiO}_2$  از طریق پلیمریزاسیون/پیوند عرضی در اثر اولتراسوند در امولسیون



شکل 2- طیفهای <sup>1</sup>H NMR و <sup>13</sup>C-CP/MAS NMR پکتین، پکتین اصلاح شده و GMA (a)، طیفهای FTIR <sup>1</sup>TiO<sub>2</sub> و <sup>2</sup>TiO<sub>2</sub> اصلاح شده (b)، و طیفهای GMA (c)

یک شاهدی که سلولها را بدون افزودن محلول ها بکار برده است نیز گنجانده شده بود. پلیت مجددا در یک اتافک مرتبط در 37 درجه سانتیگراد با 5 درصد CO<sub>2</sub> برای 72 ساعت انکوبه گردید. سلولهای زنده مانده با استفاده از روش کلریومتری سولفورهودامین B شناسایی گردید. به همین دلیل، بعد از کشت، مونولایه ها با یک محلول نمک سالین بافر فسفات با pH برابر با 7.4 شستشو گردید و با استفاده از 50 μL از محلول تری کلرواستیک اسید در 4 درجه سانتیگراد برای مدت 1 ساعت تثبیت گردید. بعد از آن، سلولها با آب روان شستشو گردید و در درجه حرارت خشکسازی شد. پنجاه میکرولیتر از سولفورهودامین B به همه چاهک ها اضافه گردید و بعد از 30 دقیقه دوره انکوباسیون در 37 درجه سانتیگراد، پلیت ها با محلول استیک اسید 1 درصد سه مرتبه شستشو گردید و بعد 150 μL Tris Base 10 mM از چگالی های نوری (OD) در 530nm در یک دستگاه ELISA بدست آمد (مدل دستگاه: Bio-Tek FL-600 Microplate Fluorescence Reader سلولهای VERO(CC50) از طریق رگرسیون خطی تعیین گردید.

### 3- نتایج و بحث

### 3-1- اصلاح پکتین و $TiO_2$ با GMA

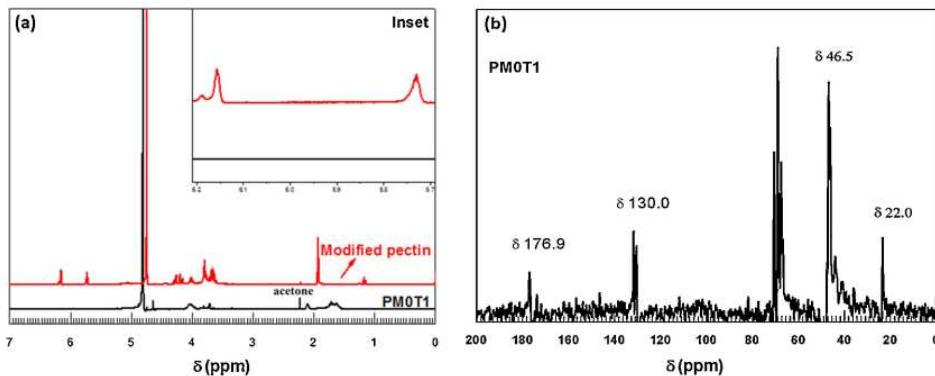
شکل (Fig. 2(a) نشان دهنده طیف های  $^1H$  NMR در پکتین، پکتین اصلاح شده و GMA می باشد. سیگنالها در  $\delta 5.60$  و  $\delta 6.17$  در طیف پکتین اصلاح شده به هیدروژن متصل شده به کربن وینیل مربوط می باشند و سیگنال در  $\delta 1.98$  به هیدروژن گروه های متیل در کربن های وینیل نسبت داده شد. این سیگنالها نشان دهنده اتصال گروه های شیمیایی مشتق از GMA به پکتین می باشد. در محلول های دارای pH 3.5، که pH محیط کشت واکنش می باشد، GMA با گروه های کربوکسیلیک و یا هیدروکسیل در پلی ساکارید بوسیله یک مسیر مکانیسم گشاپیش حلقه اپوکسید واکنش می دهد. ظهرور سیگنال مربوطه در فضادهندۀ گلیسریل مشتق از GMA در طیف پکتین اصلاح شده یک شاهد قوی از رخداد چنین مکانیسمی می باشد. مزیت بزرگ پکتین از نقطه نظر شیمیایی، این است که هم گروه های کربوکسیلیک و هم هیدروکسیل را در کنار ساختارش دارد.

شکل (Fig. 2(b) نشان دهنده طیف های  $^{13}C$ -CP/MAS NMR پکتین و پکتین اصلاح شده می باشد. سیگنالی که در ناحیه طیفی  $\delta 130-140$  در طیف پکتین اصلاح شده پیدا شد، به کربن های وینیل مشتق از GMA نسبت داده شد. افزایش شدت سیگنال در  $\delta 18$  در همان طیف، مربوط به یک افزایش کربن های متیل در پکتین اصلاح شده بود. داده های یافته در هر دو تکنیک های طیف سنجی یک مرور اجمالی را درباره اصلاح پکتین با GMA بدست می دهد.

شکل (Fig. 2(c) طیفهای FTIR ای  $TiO_2$  و  $TiO_2$  اصلاح شده را نشان می دهد. باند در  $3404\text{ cm}^{-1}$  در طیف  $TiO_2$  به ارتعاشات کشنده باندهای O-H تخصیص داده شد و باند در  $1620\text{ cm}^{-1}$  به خمس H-O-H نسبت داده شد. هر دو باند نتیجه آب جذب شده به ذرات  $TiO_2$  می باشد. در هر دو طیف، یک باند در  $623\text{ cm}^{-1}$  تقریباً وجود دارد که مربوط به ارتعاشات کشنده Ti-O ساختاری روی ذره  $TiO_2$  می باشد.

باندها در ناحیه طیفی (ارتعاشات کشنده C=O)،  $1701\text{ cm}^{-1}$  (خمش C-H غیرمتقارن و C-H متقارن در  $TiO_2$ ) و  $1300-1000\text{ cm}^{-1}$  (ارتعاشات کشنده C-O) که در طیف  $CH_3$  گروه های ترمینال انتهایی)، و

اصلاح شده ظاهر گردیده از GMA مشتق شده است، که نشان دهنده اصلاح  $\text{TiO}_2$  می باشد. باند کشنده که اشاره به گروه های  $\text{C}=\text{C}$  دارد مشاهده نشده چرا که با باند وسیع آب جذب شده پوشانده شده است.



طیفهای  $^1\text{H}$  NMR پکتین اصلاح شده و  $^1\text{H}$  NMR (a) PMOT1 و طیف  $^{13}\text{C}$  NMR (b) PMOT1. منحنی درون قسمت (a) نشاندهنده بزرگنمایی ناحیه 5.7-6.2 ppm می باشد که در آن تغییرات معنی دار طیفی را می توان مشاهده نمود.

### 2-3-میکروسفرهای پکتین نانوساختاری

شکل (3(a) طیفهای  $^1\text{H}$  NMR پکتین تغییرشکل یافته و PMOT1 را نشان می دهد. سیگنال مربوط به هسته استون  $^1\text{H}$  که حالی بوده که برای رسوب ذره استفاده می شده است، در طیف PMOT1 شناسایی گردید. سیگنالها در  $\delta$  6.17 و 5.60 در طیف پکتین اصلاح شده به هیدروژن وینیل cis مشتق از GMA نسبت داده شده است. ناپدیدسازی چنین سیگنالهایی در طیف PMOT1 نشان دهنده مصرف پیوندهای دوتایی کربن-کربن طی واکنش پیوند عرضی/پلیمریزاسیون می باشد. این یافته از روی طیف  $^{13}\text{C}$  NMR (شکل Fig. 3b) تایید شده است که در آن سیگنالهایی که اشاره به گروه های وینیل کربن دارد ( $\text{C}=\text{C}$ ) غایب بودند. هر چند میکروسفرها از امولسیون به کمک سانتریفوژ در سرعت 7000 rpm جداسازی گردید، و با اتانول و استون (سه بار در هر کدام) شستشو گردید، سیگنالها در  $\delta$  130.0 (بنزیل الکل) و  $\delta$  46.5 (PVA) همچنان مشاهده گردید.

شکل 4 تصاویر SEM و منحنی های EDS ماده های PMOT0، PMOT1، PM1T0 و PM1T1 را نشان می دهد. تصاویر SEM میکروسفرها را با شکل کروی خوب تعریف شده ای نشان می دهد. چنین معماری از طریق

پیوند عرضی/پلیمریزاسیون پکتین اصلاح شده در داخل قطرات محدودشده با الکل تحت اولتراسوند تشکیل شده است. به عبارت دیگر، شکل کروی میکروذرات ناشی از یک تنظیم خوب ماکرومولکولی زنجیره های هیدروفیلیک پکتین به قطرات آب طی واکنش می باشد.

حضور عناصر غیرآلی، نظیر Fe و Ti در نمونه های با آنالیز EDS شناسایی گردید. Fe در T0 و PM1T1 مشاهده گردید، و Ti در PM1T1 و PMOT1 شناسایی گردید، حتی پس از اینکه نمونه ها در سرعت 7000 rpm سانتریفیوژ گردید و به طور تکراری با آتانول و استون شستشو گردید.

شکل 5 توزیع اندازه شدت و منحنی های پتانسیل  $\zeta$  برای PM1T0، PM0T1، PM1T1 و PMOT0 را نشان می دهد. منحنی های توزیع اندازه ذره حد ماکزیمم را در 416nm برای PMOT0، در 514nm برای Fe3O4 و PMOT1، در 889 nm برای PM1T0، و در 675nm برای PM1T1 نشان داده است. ورود ذرات  $\text{TiO}_2$  یا  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  میکرواسفرهای پکتین را با قطر متوسط بزرگتری تولید کرده است. گزارش این امر اهمیت دارد که اصطلاح ورود به شیوه ای زمینه سازی شده برای اشاره به  $\text{TiO}_2$  و  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  درون میکرواسفرهای پکتین استفاده شده است چرا که  $\text{TiO}_2$  در واقع به عنوان یک ماده پیونددهنده عرضی استفاده شده است.

وجود این ذرات در میکرواسفر، که با استفاده از EDS بیان گردیده است، نتیجه واکنش های فیزیکی و یا شیمیایی بین مواد غیرآلی و پکتین می باشد که پیوندهای جدیدی را فراهم کرده که می تواند تغییرات منفی میکرواسفرها را تغییر بدهد که به دلیل گروه های آنیونی پلی ساکارید می باشد. در نتیجه، پتانسیل های  $\zeta$

میکرواسفرها می توانند با ورود  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  و  $\text{TiO}_2$  تغییر کند. پتانسیل های  $\zeta$  میکرواسفرها در آب به ترتیب ذیل بdst آمدند:  $\text{PMOT1} = -9.54 \text{ mV}$ ،  $\text{PMOT0} = -29.46 \text{ mV}$ ،  $\text{Br} = -4.87 \text{ mV}$  و  $\text{PM1T1} = -7.86 \text{ mV}$ .

دارای  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  و  $\text{TiO}_2$  افزوده شده، کمتر منفی شده و احتمالا در اثر حضور هر دو ذرات غیرآلی در پکتین با بار منفی می باشد. این اثر بخارط  $\text{PM1T0}$  یا  $\text{PMOT1}$  در مقایسه با  $\text{TiO}_2$  یا  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  برجسته بود هر چند

ورود هر دو ماده به طور معنی داری پتانسیل  $\zeta$  را از مقدار  $-29.46 \text{ mV}$  به  $-4.87 \text{ mV}$  تغییر داد.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  با میکرواسفرهای پکتین با تشکیل کمپلکس یونهای آهن از مواد معدنی دارای گروه های کربوکسیل از پلی

ساکارید واکنش یافته و تا اندازه ای تغییرات الکتریکی منفی را روی سطح میکرواسفر خنثی سازی می کند.

علاوه، ذرات  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  به نظر به شکل ثبیت کننده کاتیونی برای ترکیبات با بار الکتریکی منفی، مانند پکتین از

طریق یک تشکیل کمپلکس الکترواستاتیک رفتار می کنند. در مورد  $\text{Ti}$ ، داده های پتانسیل FTIR را اثبات کرده (شکل 2c)، که یک شاخص واکنش  $\text{TiO}_2$  اصلاح شده با پکتین اصلاح شده می باشد.

شکل 6 نشان دهنده الگوهای WAXD ای  $\text{TiO}_2$  ،  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  اصلاح شده و میکرواسفرهای پکتین می باشد. در

شکل (Fig. 6(c))، یک سیگنال افتراق طرح کریستالین در تقریبا 35 درجه سانتیگراد (220) یافت شد، که مربوط به  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (شکل Fig.6a)، برای میکرواسفرهای  $\text{PM1T0}$  و  $\text{PM1T1}$  می باشد. فقدان سیگنالهای

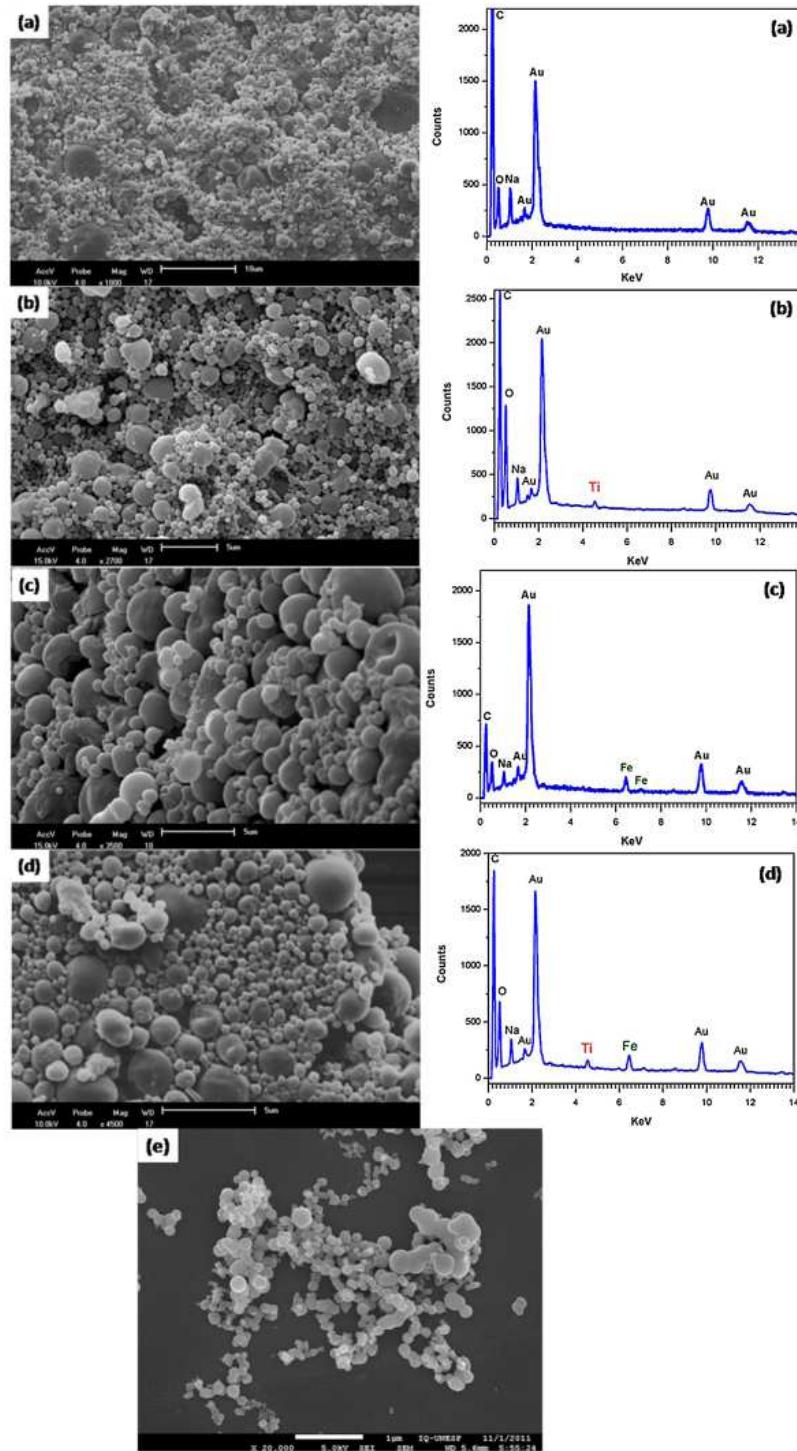
شکل 6c) در منحنی های افتراقی شکل 6c) به عوامل اصلی نسبت داده شد: 1) مقدار پایین  $\text{TiO}_2$  و 2) سیگنالهای WAXD با شدت پایین. سیگنال با شدت بالاتر در منحنی افتراقی  $\text{TiO}_2$  (شکل Fig.6b) که به طرح کریستالین (101) نسبت داده شده است، بوسیله سیگنال بی شکل بزرگ پکتین بنا به شکل (Fig. 6(c)) پوشانده شده است.

شکل 7 تصاویر TEM میکرواسفرهای پکتین را نشان می دهد. دو مرحله مجزایی که نشان دهنده اشکال تعريف

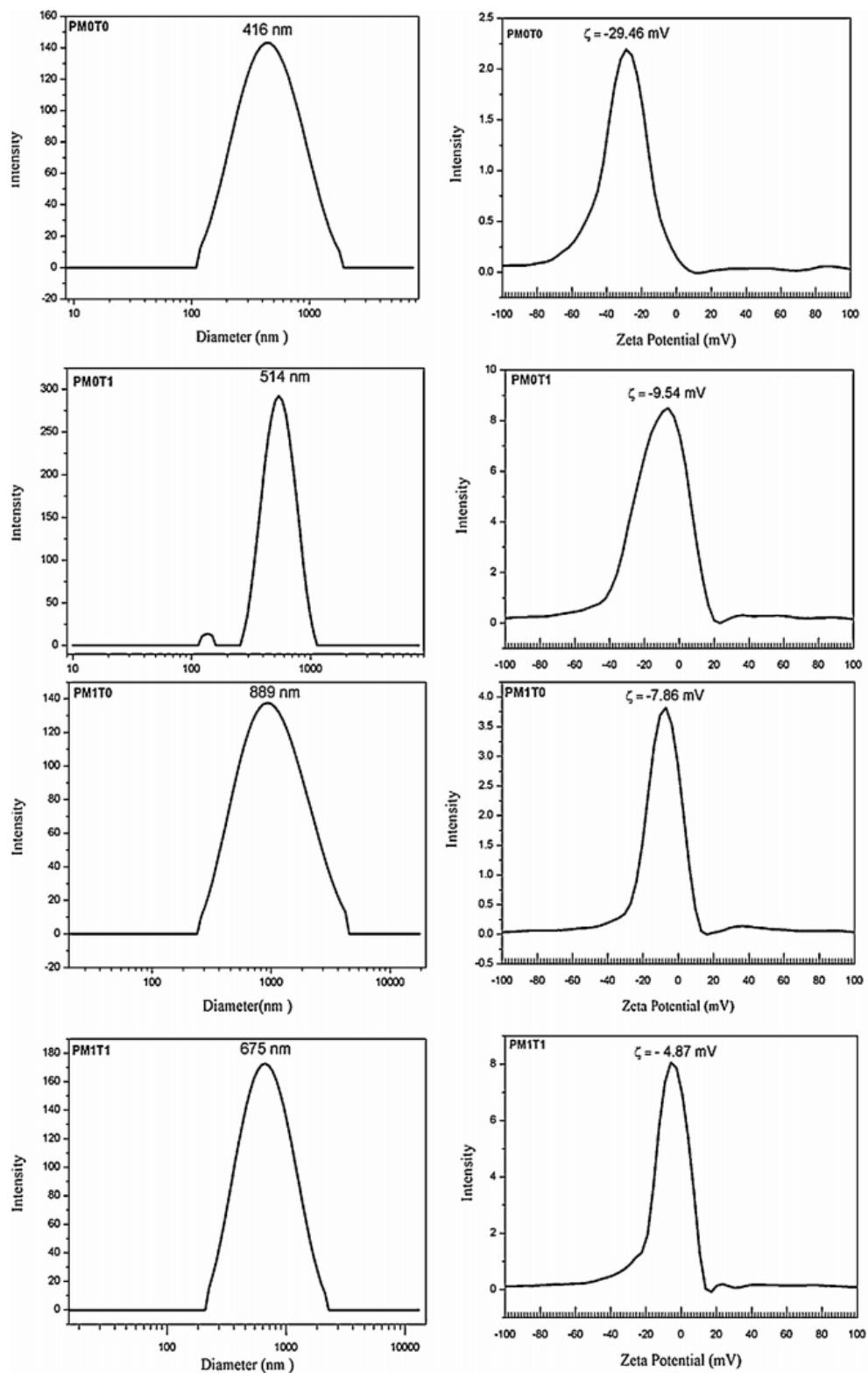
شده بود مشاهده گردید: یکی با درخشنان ترین تصویر و دیگری با تاریک ترین تصویر. ظهرور چنین فازهایی بستگی به تعداد اتمی عناصر در آن نمونه دارد. آندسته اتم های نور که جرم مولی کوچکی دارند، در پراکنش

الکترون ها مشکل داشته و از اینرو هیچ جداسازی (بنا به تعريف) بین تاریک ترین و درخشنان ترین نواحی تصویر ندارند. اتم های نور کرین و هیدروژن و اکسیژن که ساختار پلی ساکاریدی پکتین را تشکیل می دهد، مربوط به درخشنان ترین نواحی می شود. در هر دو تصویر، بزرگترین ناحیه کروی شکل به پکتین تخصیص داده شده است. اتم های سنگین نظیر  $\text{Fe}$  و  $\text{Ti}$  باعث تضاد بهتری شده و با تیره ترین نواحی مربوط می باشند.

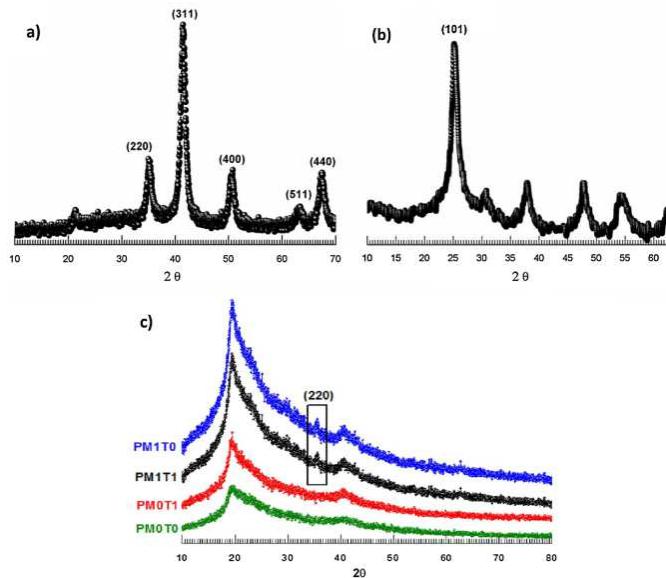
نانوساختارهای دارای اشکال تعريف شده درون میکرواسفرهای پکتین مشاهده گردید. نانوساختارهایی که در تصاویر TEM شکل (Fig. 7(a)) ظاهر گردیده به  $\text{TiO}_2$  نسبت داده شد چرا که مشهودا هیچ  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  در وجود ندارد. مشابها، نانوساختارهای شکل (Fig. 7(b)) مربوط به  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  بوده چرا که  $\text{PM1T0}$  حاوی  $\text{TiO}_2$  نبوده است.



شکل 4- تصاویر TEM یا میکروسکوپ الکترونی پیمایشی (راست) و منحنی های EDS (چپ) PMOT0 و PMOT1 (a) و PM1T1 (b) با یک میکروسکوپ الکترونی پیمایشی با میدان رزو لاسیون بالا گرفته شده است.



جدول 5- توزیع اندازه ذره یا DLS در سمت چپ و منحنی های پتانسیل  $\zeta$  (سمت راست) برای PM0T0 و PM1T1 و PM1T0 و PMOT1

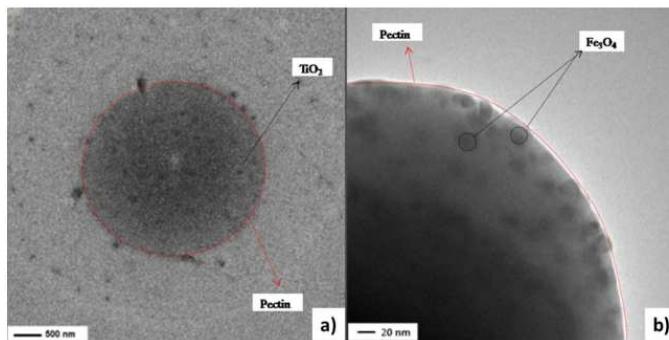


شکل 6-الگوهای افتراقی اشعه ایکس با زاویه وسیع در میکرواسفرهای (a) مغنتیت و (b)  $\text{TiO}_2$  اصلاح شده و (c) میکرواسفرهای پکتین.

### 3-3-رهايش آموکسي سيلين از میکرواسفرها در محیط کشت اسیدی

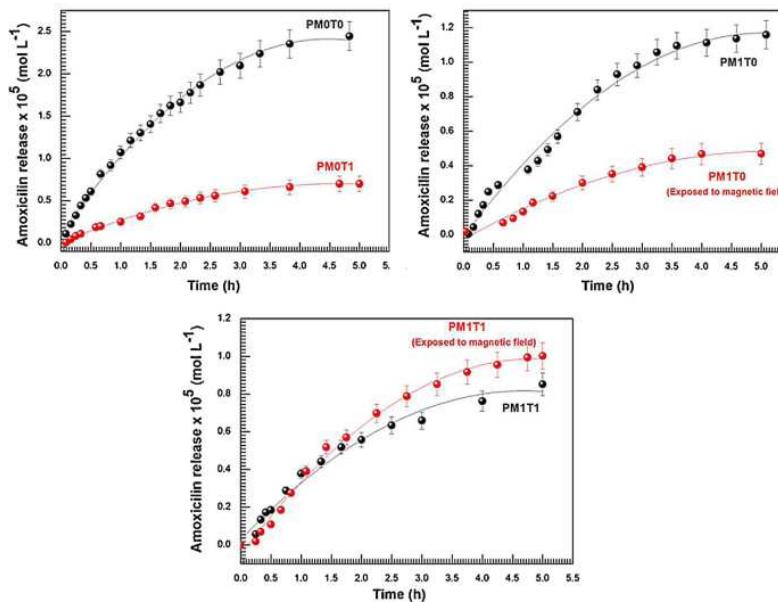
شکل 8 نشان دهنده منحنی های رهايش وابسته به زمان آموکسی سيلين از PM1T0 و MP0T1 و PM0T0 و PM1T1 بدون و با يك ميدان مغناطيسي بكاربسته شده در 37 درجه سانتيگراد می باشد. PM0T0 نمونه مرجع می باشد، رهايش آموکسی سيلين بالاتری را نشان داد. با ورود  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  و يا  $\text{TiO}_2$  به میکرواسفرها، غلظتهای آنتی بیوتیک رهايش شده با زمان کاهش یافت. از سوی دیگر، میزان دارو در محیط اسیدی در كل آزمایش پایدار مانده است. غلظتهای آنتی بیوتیک به کندی در عرض تقریبا 2 تا 3 ساعت از رهايش افزایش یافت که زمان مصروفه برای غذای انتقال یافته در کل معده می باشد و در دوره 3 الی 5 ساعته ثابت باقی مانده است.

درصدهای جرم آنتی بیوتیک های بارگذاری شده روی میکرواسفرها قبل از سنجشهاي رهايش برای PM0T0 برابر با 94 درصد و برای PM0T1 برابر با 89 درصد، برای PM1T0 برابر با 79 درصد، و برای PM1T1 برابر با 82 درصد بوده است.



شکل 7- تصاویر TEM یا میکروسکوپ الکترونی پیمایشی از میکرواسفرهای پکتین: (a) و (b) PMOT1

.PM1T0



جدول 8- منحنی های رهایش وابسته به زمان آموکسی سیلین از PM1T1 و PM1T0 و PMOT1 و PMOT0 و PM1T0 (Exposed to magnetic field) بدون و با یک میدان مغناطیسی بکار بسته شده در درجه حرارت 37 درجه سانتیگراد . اثر میدان مغناطیسی روی رهایش آنتی بیوتیکی با بکارگیری میدان مغناطیسی همگن با شدت 48 MGOe تعیین گردید.

هرچند اتانول یک حلal خوبی برای آموکسی سیلین می باشد، پکتین در یک محیط الکلی به شدت غیرقابل حل می شود. در میکرواسفرهای رسوب یافته پکتین حرکت ماده از میان آنها که با یک مکانیسم انتشاری رخ می دهد، به طور آشکار به حداقل رسیده یا خنثی می شود که از رهایش آنتی بیوتیک جلوگیری می کند.

درصدهای جرم آنتی بیوتیک رهایش شده بعد از 5 ساعت آزمایش برای MOT0 برابر 34.5% و برای PMOT1 برابر با 6.4% و برای PM1T0 برابر با 11.1% و برای PM1T1 برابر با 7.2% می باشد. وقتی میدان مغناطیسی برقرار باشد، یک کاهش معنی دار در رهایش وجود دارد: PMOT1 برابر با 4.7% و PM1T1 برابر با 8% در میکرواسفرهای دارای  $TiO_2$  و یا  $Fe_3O_4$  ، رهایش کنتر از میکرواسفرهای فقط دارای پکتین (PMOT0) به دلیل اثر درهم پیچش در نتیجه جابجایی  $Fe_3O_4$  و یا  $TiO_2$  در میکروذرات بوده است. تفاوت میان مقادیر آنتی بیوتیک بارگذاری شده و آنتی بیوتیک های رهایش شده به یک اثر تقسیم بندی مربوط بوده است. تقسیم بندی نتیجه میل ترکیبی فیزیکی شیمیایی بین میکرواسفرها و مایع اطراف آن می باشد. به عبارت دیگر، تعاملات بین پکتین و آموکسی سیلین از رهایش کل داروی بارگذاری شده جلوگیری می کند. اثر میدان مغناطیسی روی رهایش می تواند زمانی بهتر درک شود که به قانون انتشار مرتبط گردد. خصوصیات انتشار یک وسیله خاص می تواند با معادله 1 معین گردد. ضریب همبستگی انتشار  $n$  اغلب برای تفسیر مشخصات رهایش یک ماده حل شده معین از یک شبکه پلیمری استفاده شده است.

$$\frac{W_t}{W_{eq}} = kt^n \quad (1)$$

که در اینجا  $W_t$  و  $W_{eq}$  سنجش های ماده حل شده رهایش شده از میکرواسفرها در یک زمان مشخص و تحت تعادل به ترتیب می باشد و  $k$  یک مشخصه ثابت ساختار شبکه پلیمری می باشد. معادله 1 می تواند تنها 60 درصد اول ماده حل شده رها سازی شده را پیشگویی نماید. پارامتر  $n$  دارای معانی مفهومی متفاوتی بسته به شکل ژئومتریکی ماده می باشد.

جدول R-1 مربع ( $R^2$ ) و نمای انتشار  $n$ ، طبق معادله 1 برای رهایش آموکسی سیلین برای میکرواسفرهای پکتین با ترکیبات مختلف بدون و با یک میدان مغناطیسی بکار بسته شده

ترکیب میکرواسفر	نمای انتشار $n$	
	بدون یک میدان مغناطیسی بکار رفته	با یک میدان مغناطیسی بکار رفته
PMOT0	1.15 ( $R^2 = 0.99$ )	-
PMOT1	0.96 ( $R^2 = 0.99$ )	-
PM1T0	1.01 ( $R^2 = 0.95$ )	0.93 ( $R^2 = 0.99$ )
PM1T1	0.94 ( $R^2 = 0.95$ )	0.87 ( $R^2 = 0.95$ )

برای کره، که هندسه میکروذرات پکتین را دارد،  $n=0.43$  برای انتشار Fickian (مورد 1) و  $0.43 < n < 0.85$  برای حمل و انتقال ناهنجار، نقش انتشار Fickian و استراحت کنترل شده (3) (مورد 2) برای ترتیب صفر (مورد 2)، و  $n > 0.85$  برای استراحت ماکرومولکولی زنجیره های پلیمری. مقادیر  $n$  از شبیه های منحنی های لگاریتمی نسبت رهایش ( $W_t/W_{eq}$ ) رسم شده بر حسب  $t$  بدست آمد و داده ها در جدول 1 نشان داده شده است.

مکانیسم رهایش آموکسی سیلین PMOT0 تحت نظارت استراحت ماکرومولکولی بوده است. با ورود  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  و  $\text{TiO}_2$ ، رهایش آنتی بیوتیکی نیز توسط استراحت ماکرومولکولی زنجیره های پکتین پیش رانده می شود. ولی تمایلی به حمل و انتقال ناهنجار وجود دارد. در چنین موردی، رهایش به دلیل هم کاهش حرکت پلیمر که بر مکانیسم استراحت اثر بدی دارد و هم به دلیل اثر در هم پیچش مختل می گردد. وقتی میدان مغناطیسی برقرار باشد، رهایش آموکسی سیلین به حمل و انتقال ناهنجار به دلیل کاهش دیگر در حرکت پلیمری ساختار شبکه ای پکتین بیشتر وابسته گردید که یک مشخصات رهایش با حدود بزرگتری را فراهم می کند (رهایش پایدار). این بدان معناست که رهایش آنتی بیوتیکی می تواند احتمالا با قراردادن میکرواسفرهای پکتین مغناطیسی به یک میدان مغناطیسی راه دور تنظیم گردد که باعث جلوگیری از رهایش پیش از موعد دارو می شود. به عبارت تخصصی تر، میکرواسفرهای نانوساختاری تحت یک میدان مغناطیسی می توانند نسبت بیشتری از بار اولیه خود را به جایگاه عمل ویژه تحويل دهد. هرچند معده یک روزنه درمانی محدودی را برای بسیاری آنتی بیوتیک ها ارائه می دهد، میکرواسفرهای پکتین یک میزان رهایش پایدار آموکسی سیلین را در محیط کشت اسیدی نشان داده است.

#### 3-4- ارزیابی سیتو توکسی سیته

سنجهش سیتو توکسی سیته در محیط *in vitro*، که یک روش استانداردسازی شده هم برای آنالیز قابلیت سازگاری زیستی و هم سمیت مواد می باشد، برای ارزیابی قابلیت دارو شناختی میکرواسفرهای محدود سازی شده اجرا گردید. غلظت های سیتو توکسیکی برای 50 درصد سلولهای VERO (CC50) که به شکل غلظت لازم برای کاهش زنده بودن سلول به اندازه 50 درصد بعد از 72 ساعت انکوباسیون محاسبه گردید، برای PMOT0 و PM1T1 به ترتیب عبارت بود از  $217.7 \pm 6.5$  و  $121.5 \pm 4.9 \mu\text{g mL}^{-1}$ . هر چند ریسک سیتو توکسیکی با

افزود هم  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  و هم  $\text{TiO}_2$  به میکرواسفرهای پکتین افزایش یافت، مقادیر CC50 کاملا برای یک زمان انکوباسیون 72 ساعته جالب می باشد که یک قابلیت سازگاری زیستی قابل قبولی را نشان می دهد.

#### 4-نتیجه گیری ها

میکرواسفرهای پکتین با پیوند عرضی با  $\text{TiO}_2$  با ذرات  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  با استفاده از روش نانوساختاری مبتنی بر امولسیون آب در روغن آماده سازی گردید. وجود این ذرات در میکرواسفرها نتیجه واکنش های فیزیکی و یا

شیمیایی بین مواد غیرآلی و پکتین می باشد. پتانسیل های  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  و یا  $\text{TiO}_2$  افزوده شده کمتر منفی می باشد که احتمالا در اثر حضور ذرات غیرآلی در پکتین با بار منفی می باشد. درصد

جرمی آنتی بیوتیک های بارگذاری شده روی میکرواسفرها قبل از اندازه گیری رهایش برابر 94 درصد برای  $\text{PM}_{1\text{T}1}$  ، 89 درصد برای  $\text{PM}_{0\text{T}1}$  ، 79 درصد برای  $\text{PM}_{1\text{T}0}$  ، 82 درصد برای  $\text{PM}_{0\text{T}0}$  بوده است.

درصدهای جرمی آنتی بیوتیک رهایش شده بعد از 5 ساعت آزمایش برابر با 34.5% برای  $\text{PM}_{0\text{T}0}$  ، 6.4% برای  $\text{PM}_{1\text{T}1}$  ، 11.1% برای  $\text{PM}_{0\text{T}1}$  و 7.2% برای  $\text{PM}_{1\text{T}0}$  بوده است. درصدهای جرمی آنتی بیوتیک

رهایش شده بعد از 5 ساعت آزمایش برابر با 34.5% برای  $\text{PM}_{0\text{T}0}$  ، 6.4% برای  $\text{PM}_{0\text{T}1}$  ، 11.1% برای  $\text{PM}_{1\text{T}1}$  ، و 7.2% برای  $\text{PM}_{1\text{T}0}$  بوده است. با یک میدان مغناطیسی بکار رفته، یک کاهش معنی داری در

رهایش وجود داشت:  $\text{PM}_{1\text{T}1}$  (4.7%) و  $\text{PM}_{0\text{T}1}$  (8%). میکرواسفرهای پکتین نانوساختاری یک میزان رهایش آموکسی سیلین کندتری را نسبت به میکرواسفرهای پکتین خالص نشان دادند. از سوی دیگر، میزان دارو

در محیط کشت اسیدی در کل آزمایش پایدار باقی ماند. مکانیسم رهایش آموکسی سیلین میکرواسفر پکتین خالص تحت نظارت استراحت ماکرومولکولی می باشد. در میکرواسفرهای ساختاربندی شده، رهایش آنتی

بیوتیکی نیز بوسیله استراحت ماکرومولکولی زنجیره پکتین پیش برده می شود. ولی تمایلی به انتقال ناهنجار و غیرعادی وجود دارد. در چنین موردی، رهایش به دلیل کاهش حرکت پلیمر که بر مکانیسم استراحت اثر بدی

دارد و نیز اثر پر پیچ و خم مختل می گردد. وقتی میدان مغناطیسی برقرار گردید، رهایش آموکسی سیلین به انتقال ناهنجار به دلیل کاهش اضافی در حرکت پلیمر ساختار شبکه ای پکتین بیشتر وابسته گردید که یک

مشخصات رهایش با محدوده بزرگتری را فراهم ساخت. این امر بدان معناست که رهایش آنتی بیوتیک می تواند احتمالا با قرارگیری میکرواسفرهای پکتین مغناطیسی در یک میدان مغناطیسی از راه دور تنظیم گردد که باعث

جلوگیری از رهایش پیش از موعد دارو می شود. به عبارت تخصصی تر، میکرواسفرهای نانوساختاری، تحت یک میدان مغناطیسی، می توانند یک نسبت بزرگتری از بار اولیه شان را به جایگاه عمل ویژه تحويل دهند. هرچند معده یک روزنه درمانی کوچکی را برای بسیاری آنتی بیوتیک ها فراهم کرده است، میکرواسفرهای پکتین یک میزان رهایش پایداری از آموکسی سیلین را در محیط کشت اسیدی نشان داده است. غلظت های سیتو توکسیکی برای 50 درصد از سلولهای VERO (CC50) برای PM1T1 و PM0T0 به ترتیب برابر با  $217.7 \pm 6.5$  و  $121.5 \pm 4.9 \mu\text{g mL}^{-1}$  بوده است. مقدار CC50 قابلیت سازگاری زیستی قابل قبولی را برای میکرواسفرهای پکتین نشان حتی بعد از واردسازی TiO<sub>2</sub> و Fe3O<sub>4</sub> نشان داد.

#### References

- [1] J. Shi, Z. Zhang, W. Qi, S. Cao, Int. J. Biol. Macromol. 50 (2012) 747–753.
- [2] G. Li, S. Song, T. Zhang, M. Qi, J. Liu, Int. J. Biol. Macromol. 62 (2013) 203–210.
- [3] G. Li, L. Guo, Q. Wen, T. Zhang, Int. J. Biol. Macromol. 55 (2013) 69–74.
- [4] S. Parveen, R. Misra, S.K. Sahoo, Nanomed.: Nanotechnol. Biol. Med. 8 (2012) 147–168.
- [5] S. Patil, S. Gawali, S. Patil, S. Basu, J. Mater. Chem. B 1 (2013) 5742–5750.
- [6] A. Gautam, F.C.J.M. van Veggel, J. Mater. Chem. B 1 (2013) 5186–5200.
- [7] D. Maity, D.C. Agrawal, J. Magn. Magn. Mater. 308 (2007) 46–55.
- [8] Q. Yuan, R. Venkatasubramanian, S. Hein, R.D.K. Misra, Acta Biomater. 4 (2008) 1024–1037.
- [9] G. D'Ayala, M. Malinconico, P. Laurienzo, Molecules 13 (2008) 2069–2106.
- [10] F. Munarin, P. Petrini, M.C. Tanzi, M.A. Barbosa, P.L. Granja, Soft Matter 8 (2012) 4731–4739.
- [11] T. Katav, L. Liu, T. Traitel, R. Goldbart, M. Wolfson, J. Kost, J. Control. Release 130 (2008) 183–191.
- [12] L. Liu, M. Fishman, K. Hicks, Cellulose 14 (2007) 15–24.
- [13] M.J. Fernández-Hervás, J.T. Fell, Int. J. Pharm. 169 (1998) 115–119.
- [14] L. Liu, M.L. Fishman, J. Kost, K.B. Hicks, Biomaterials 24 (2003) 3333–3343.
- [15] V.R. Sinha, R. Kumria, Int. J. Pharm. 224 (2001) 19–38.
- [16] S.T. Charlton, S.S. Davis, L. Illum, J. Control. Release 118 (2007) 225–234.
- [17] L. Joergensen, B. Klösgen, A.C. Simonsen, J. Borch, E. Hagesæther, Int. J. Pharm. 411 (2011) 162–168.
- [18] A. Kaur, G. Kaur, Saudi Pharm. J. 20 (2012) 21–27.
- [19] P. Sriiamornsak, N. Wattanakorn, H. Takeuchi, Carbohydr. Polym. 79 (2010) 54–59.
- [20] L. Ferreira, M.M. Vidal, C.F.G.C. Geraldes, M.H. Gil, Carbohydr. Polym. 41 (2000) 15–24.
- [21] E. Kroil, F.M. Winnik, R.F. Ziolo, Chem. Mater. 8 (1996) 1594–1596.
- [22] P.L. Ritger, N.A. Peppas, J. Control. Release 5 (1987) 37–42.



برای خرید فرمت ورد این ترجمه، بدون واتر مارک، اینجا کلیک نمایید.



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✓ لیست مقالات ترجمه شده

✓ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✓ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معترض خارجی