

بررسی ویژگی دارورسانی چارچوب فلزی-آلی UMCM-150 بر پایه آهن و مس: انتقال و رهایش داروی استامینوفن

الهام نصیری، مریم نیکزاد*

دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، بابل، ایران

معصومه طاهری مهر

دانشکده علوم پایه، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، بابل، ایران

چکیده: در این مطالعه، چارچوب فلزی-آلی UMCM-150 تحت عنوان $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$ و $Cu_3(BHTC)_2$ برای حمل و رهایش داروی غیراستروئیدی استامینوفن به کار گرفته شد. سنتز این چارچوب‌ها با روش حلال گرمایی صورت گرفت. با استفاده از تصویرهای آنالیز SEM و طیف پرتو XRD بلورینگی ذره‌ها تأیید شد. برای بررسی پایداری ذره‌ها از آنالیز DSL و ارزیابی پایداری گرمایی آن‌ها از آنالیز TGA استفاده شد. همچنین مساحت سطح، حجم و اندازه روزه‌های ذره‌ها هم توسط دستگاه BET اندازه‌گیری شد که نشان‌دهنده سطح ویژه مناسب و مزوحفره بودن تخلخل‌ها است. پس از بارگذاری داروی استامینوفن در حامل‌ها با بازده ۲۹/۲۵٪ برای $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$ و ۸۲/۱۰٪ برای $Cu_3(BHTC)_2$ ، میزان رهایش دارو در محلول نمکی بافر فسفات در $pH=7/4$ بررسی شد. بیشترین بازده رهایش دارو برای $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$ و $Cu_3(BHTC)_2$ به ترتیب ۴۵/۴۱ و ۵۷/۵٪ به دست آمد. همچنین، سیتیک رهایش دارو توسط مدل‌های گوناگون سینتیکی (درجه صفر، درجه اول، هیگوجی و کورمیرپاس) مورد بررسی قرار گرفت که از این میان، مدل کورمیرپاس بهترین تطابق ($R^2 > 0/92$) را با داده‌های آزمایشگاهی رهایش دارو داشته است. با توجه به نتیجه‌های به دست آمده چارچوب‌های آلی فلزی سنتز شده بر پایه آهن و مس گزینه امیدوارکننده‌ای برای حمل و رهایش آهسته داروی استامینوفن می‌باشد.

واژگان کلیدی: چارچوب فلزی-آلی، لیگاند آلی، دارورسانی، استامینوفن، آهسته رهش

KEYWORDS: Metal-organic framework, Organic ligand, Drug delivery, Acetaminophen, Slow release

مقدمه

برای درمان است. همچنین در روش سنتی، بسیاری از داروها بی‌درنگ پس از تزریق متابولیزه و حذف می‌شوند. ولی استفاده از حامل‌های دارورسان موجب رهایش تدریجی دارو به صورت هدفمند و کنترل شده گشته و زمان اثرگذاری دارو طولانی و از هدر رفتن آن

امروزه دارورسانی به روش نوین با استفاده از سامانه‌های دارورسان بسیار مورد توجه قرار گرفته است. زیرا در دارورسانی به روش سنتی، غلظت دارو می‌تواند به صورت گسترده‌ای نوسان کند و تنها در مدت زمان کوتاهی غلظت دارو در خون برابر با غلظت مؤثر

*Email: m.nikzad@nit.ac.ir

*عهدہ دار مکاتبات

نیز یک داروی ضد درد و ضد تب غیراستروئیدی با خاصیت ضد التهابی خفیف می‌باشد. این دارو، نیمه عمر کوتاهی حدود یک الی چهار ساعت در بدن داشته و باید هر ۳-۴ ساعت مصرف شود و مصرف طولانی مدت این دارو باعث ایجاد مشکل‌های گوارشی (زخم معده) می‌شود [۱۳، ۱۴]. برای کاهش مشکل‌های گوارشی، افزایش زمان اثرگذاری و رهایش آهسته و پیوسته استامینوفن، بارگذاری و رهایش آن توسط حامل‌های گوناگون مورد توجه پژوهشگران قرار گرفت. به عنوان نمونه گاردن و همکاران از میکروروزشه‌های انعطاف‌پذیر (MIL-53(Fe) و مزوروشه‌های MIL-101 و SBA-15 به عنوان موادی برای جذب و تحویل داروهای استامینوفن، پروژسترون و استاودین استفاده کردند و مقدار بارگذاری، سرعت و زمان رهایش دارو از چارچوب‌ها را مورد بررسی قرار دادند [۱۵].

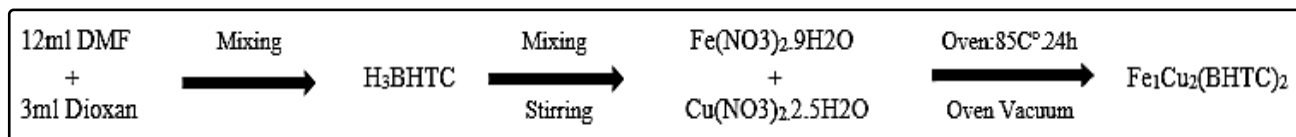
بررسی‌های گوناگون نشان داد تاکنون مطالعه‌های اندک و معدودی در زمینه انتقال استامینوفن با چارچوب فلزی-آلی صورت گرفته است. از این رو در این پژوهش سعی شده است تا چارچوب‌های فلزی-آلی (UMCM-150 University of Michigan Crystalline) بر پایه فلز آهن با عنوان $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ و بر پایه فلز مس با عنوان $\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$ سنتز و برای انتقال داروی استامینوفن استفاده شوند. در ساختار چارچوب‌های سنتز شده از بی‌فنیل-۳،۴،۵-تری‌کربوکسیلیک‌اسید به عنوان لیگاند آلی پل‌دهنده استفاده شده است که کلاسترهای فلزی را به هم متصل می‌کند. پس از سنتز چارچوب‌های آلی-فلزی، ویژگی‌های شیمیایی و فیزیکی این چارچوب‌ها توسط آنالیزهای گوناگون مانند طیف‌سنجی پراش انرژی پرتو ایکس، میکروسکوپ الکترونی روبشی، وزن‌سنجی گرمایی و اندازه‌گیری سطح ویژه مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس بارگذاری استامینوفن بر روی این چارچوب‌ها بررسی شد. همچنین رهایش داروی استامینوفن توسط این ترکیب‌ها در محلول بافر فسفات سالین در $\text{pH}=7/4$ و دمای ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۲۴ ساعت مورد ارزیابی قرار گرفت. سرانجام برای مطالعه سینتیک رهایش دارو، مدل‌های سینتیکی گوناگون مانند درجه صفر، درجه اول، هیگچی و کورسمیرپاس با داده‌های آزمایشگاهی برازش داده شد.

بخش تجربی

مواد

بی‌فنیل-۳،۴،۵-تری‌کربوکسیلیک‌اسید، نمک آهن نترات نه آبه، نمک مس نترات سه آبه، استامینوفن، دی‌متیل‌فرم‌آمید و دی‌اکسان

جلوگیری می‌شود [۱]. دارو در معده و روده تغییر می‌کند بنابراین هم باید توسط حامل محفوظ بماند و هم غلظت و سرعت رهایش آن کنترل شود تا تأثیرگذاری آن کم نشود. برای حمل دارو می‌توان حامل‌های آلی مانند چربی‌ها، لیپوزوم‌ها، مایسل‌ها، کربن فعال و حامل‌های غیرآلی مانند نانوذره‌های طلا، نانولوله‌های کربنی، نانوذره‌های آهن اکسید، سیلیکا و زئولیت‌ها را به کار برد. حامل‌های آلی سطح تماس بالایی دارند ولی روزه‌هایشان یکنواخت و منظم نبوده و ساز و کار مناسبی برای رهایش کنترل شده دارو ندارند. از سویی حامل‌های غیرآلی دارای روزه‌های منظم و یکنواخت هستند ولی سطح تماس آن‌ها کم‌تر است و ظرفیت کم‌تری برای بارگذاری دارو دارند [۲]. بنابراین برای دستیابی به موادی با برتری‌های این دو گروه، استفاده از شبکه‌های فلزی-آلی دارای اهمیت است زیرا می‌توانند جایگزین مناسب برای حامل‌های دارویی دیگر شوند [۳، ۴]. چارچوب‌های فلزی-آلی به علت دارا بودن ویژگی‌هایی چون مساحت سطح زیاد، ساختار متخلخل و منظم، پایداری بالا، جذب سطحی بالا، انعطاف‌پذیری بالا و همچنین امکان عامل‌دار کردن سطح فعال توسط گروه‌های عاملی، می‌توانند حامل‌هایی مناسب برای حمل ترکیب‌های دارویی باشند و بارگذاری بالا و رهایش کنترل شده دارو را فراهم کنند [۵، ۶]. انتخاب نوع فلز در چارچوب‌های فلزی-آلی برای کاربردهای دارورسانی دارای اهمیت است. فلزهایی چون روی، آهن، مس، منیزیم و زیرکونیم به دلیل غیرسمی بودن انتخابی مناسب برای حامل‌های دارویی می‌باشند ولی فلزهایی مانند کروم به دلیل سمیت بالا برای این هدف مناسب نیستند [۷]. در سال‌های اخیر، استفاده از چارچوب‌های فلزی-آلی برای حمل دارو بسیار گسترش یافته و توجه زیادی به این حوزه شده است. مطالعه‌های بسیاری در زمینه کاربرد چارچوب‌های فلزی-آلی در انتقال دارو صورت گرفته است که از جمله آن‌ها می‌توان به حمل و رهایش داروهای ضدسرطانی مانند مرکاپتوپورین (6-MP)، دوکسوروبیسین (DOX) و ۵-فلوئوراوراسیل (FU-5) اشاره کرد که اثر بخشی بیشتر، رهایش کنترل شده و رسانش هدفمند دارو به عضو مورد نظر توسط چارچوب‌های ZIF-8 و ZIF-90 مورد آزمایش و بررسی قرار گرفت [۸، ۹]. به‌تازگی نیز مطالعه‌هایی بر روی افزایش نیمه عمر، رهایش کنترل شده و رهایش بیشتر و طولانی‌تر داروهای ضد درد و ضد التهاب غیراستروئیدی گوناگون از جمله دیکلوفناک سدیم (DS)، فلوربیروفن (FBP) و کورکومین (جزء فعال ادویه زردچوبه و دارای ویژگی‌های ضد التهابی است)، توسط چارچوب‌های فلزی-آلی ZJU-800، Fe-MIL(53,100,101) و Ca-MOF و Ca-BDC صورت گرفته است [۱۰، ۱۱، ۱۲]. استامینوفن

شکل ۱- مرحله‌های سنتز چارچوب فلزی-آلی Fe₁Cu₂(BHTC)₂

۱۲ میلی لیتر دی‌متیل‌فرم‌آمید با ۳ میلی لیتر دی‌اکسان به عنوان حلال‌های سنتز، در یک بالن با هم مخلوط شدند. سپس، ۰/۰۵ گرم بی‌فنیل-۳،۴،۳-تری‌کربوکسیلیک‌اسید (H₃BHTC) به محلول افزوده و به مدت یک ساعت توسط همزن مغناطیسی هم زده شد تا به‌طور کامل مخلوط شوند. در این مرحله ۰/۷ میلی لیتر محلول ۰/۲ مولار نیترات مس سه آبه، قطره‌قطره به مخلوط افزوده شد. سپس ۲/۵ میلی لیتر استیک‌اسید به محلول درون بالن افزوده شد که محلول نارنجی رنگی را نتیجه داد. محلول به‌دست آمده در اتوکلاو به مدت ۲۴ ساعت در آون با دمای ۸۵ درجه سلسیوس گرما داده شد. این مرحله گرمایی سبب تغییر رنگ محلول درون اتوکلاو به رنگ سبز و همچنین شکل‌گیری و رشد بلورهای سبز رنگ گردید. پس از پایان این مرحله، بلورهای به‌دست آمده توسط دی‌متیل‌فرم‌آمید شستشو داده شد. عمل شستشو با دی‌کلرومتان، سه بار در طی سه روز تکرار گشت. آن گاه برای تخلیه حلال و خشک‌شدن، ذره‌های بلوری به مدت ۲۴ ساعت در آون خلاء در دمای محیط قرار گرفت. پس از پایان این دوره، برای فعال‌سازی، بلورهای سنتز شده دوباره به مدت ۲۰ ساعت در آون با دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس قرار داده شدند [۱۷]. نمونه‌های سنتز شده برای انجام آزمایش‌های بعدی در فالكون نگهداری شدند.

سنتز چارچوب فلزی-آلی Cu₃(BHTC)₂

برای سنتز UMCM-150 برپایه مس، ابتدا ۰/۰۹۸ گرم نمک مس نیترات سه آبه و ۰/۰۵۰ گرم بی‌فنیل-۳،۴،۵-تری‌کربوکسیلیک‌اسید (H₃BHTC) با هم مخلوط شدند. سپس، حلال‌های دی‌متیل‌فرم‌آمید، آب و دی‌اکسان به ترتیب به مقدار ۱۰، ۲/۵ و ۲/۵ میلی لیتر (به نسبت ۴:۱:۱) به مخلوط افزوده و به مدت یک ساعت توسط همزن مغناطیسی به‌طور کامل هم زده شدند. سپس محلول درون اتوکلاو تفلونی به مدت ۲۴ ساعت در آون با دمای ۸۵ درجه سلسیوس قرار داده شد. پس از گذشت ۲۴ ساعت گرمادهی، رسوب تشکیل و ته‌نشین شد. پس از سرد شدن و صاف کردن نمونه، رسوب به‌دست آمده با یک میلی لیتر دی‌متیل‌فرم‌آمید شستشو داده شد. سپس رسوب

فراورده شرکت سیگما آلدیج آمریکا خریداری شدند. همه‌ی مواد بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفتند.

روش‌های تعیین ویژگی‌ها

دستگاه طیف‌سنج تبدیل فوریه فروسرخ مدل WQF510 ساخت شرکت BRAIC کشور چین برای آنالیز گروه‌های عاملی مؤثر در ساختار شیمیایی نمونه‌های سنتز شده، به‌کار گرفته شد. برای بررسی و به‌دست آوردن اطلاعات میکروساختار سطح نمونه‌ها، از دستگاه میکروسکوپ الکترونی رویشی (Mira 3-XMU) ساخت آمریکا استفاده شد. با استفاده از تصویرهای به‌دست آمده از این آنالیز ریخت‌شناسی نمونه‌ها مورد بررسی قرار گرفت. برای شناسایی فازهای بلوری در ساختار حامل‌های سنتز شده، از آنالیز پراش پرتوی ایکس استفاده شد. الگوی پراش پرتوی ایکس نمونه‌ها توسط دستگاه XRD (EQuniox 3000) ساخت کشور فرانسه به‌دست آمد. اندازه‌گیری‌ها برای زاویه‌های تابش (2θ)، در بازه ۰ تا ۶۰ انجام شد. برای اندازه‌گیری مساحت سطح و اندازه‌های روزنه‌های نمونه‌ها از دستگاه اندازه‌گیری سطح ویژه (JW-DA) ساخت کشور چین و بر اساس هم‌دمای پنج نقطه‌ای به‌دست آمده از جذب و دفع سطحی N₂ در دمای ۷۷/۳۵ (نقطه جوش نیتروژن مایع) استفاده شد. پیش از انجام آزمون شناسایی، نمونه‌ها در معرض عملیات پیش‌تصفیه گاززدایی قرار گرفتند. آنالیز وزن‌سنجی گرمایی توسط دستگاه (TGD-9800) ساخت کشور آلمان با جریان گاز نیتروژن و در بازه‌ی دمای محیط تا ۶۰۰ درجه سلسیوس انجام شد. پتانسیل زتای حامل‌های سنتز شده توسط دستگاه تفرق نور پویا (Nano-ZS Malvern) ساخت کشور انگلستان مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین غلظت استامینوفن در طول آزمایش‌ها، توسط دستگاه طیف‌سنج فرابنفش-مرئی UV-1280 شرکت Shimadzu ژاپن اندازه‌گیری شد.

سنتز چارچوب فلزی-آلی Fe₁Cu₂(BHTC)₂

در این پژوهش، سنتز چارچوب آلی-فلزی Fe₁Cu₂(BHTC)₂ با روش حلال گرمایی صورت گرفت (شکل ۱) [۱۶]. نخست

بررسی میزان رهائش داروی استامینوفن از چارچوب فلزی-آلی

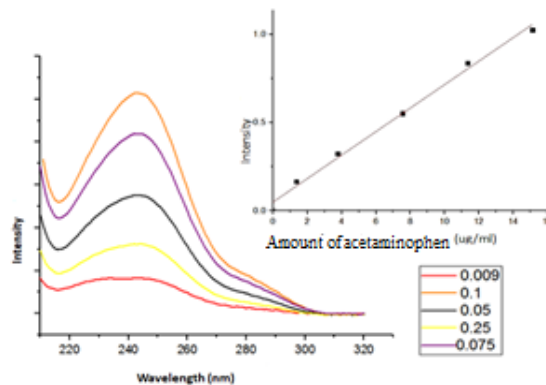
برای بررسی رهائش داروی استامینوفن، چارچوب‌های فلزی-آلی بارگذاری شده با دارو، به ۴ میلی لیتر بافر فسفات (PBS) با pH=۷/۴ (pH همانند خون) افزوده شدند و سوسپانسیون به دست آمده درون کیسه دیالیز (molecular cut-off = 12000) قرار داده شد. آن گاه کیسه دیالیز در ویال ۵۰ میلی لیتری حاوی ۲۰ میلی لیتر از بافر مشابه بافر درون کیسه دیالیز، قرار گرفت. سپس ویال در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سلسیوس (همانند دمای بدن) نگهداری شد. در ۲ ساعت اول رهائش، در فاصله‌های زمانی نیم ساعت، نمونه‌گیری انجام شد. بدین صورت که، ۴ میلی لیتر از محلول درون ویال برای تعیین مقدار داروی رها شده، برداشته شد و ۴ میلی لیتر بافر فسفات تازه به آن افزوده شد. آن گاه دوباره ویال در انکوباتور برای بررسی رهائش قرار داده شد. پس از دو ساعت اول آزمایش رهائش، سایر نمونه‌برداری‌ها در بازه زمانی یک ساعت، دو ساعت و سه ساعت تا پایان آزمایش انجام شد. غلظت دارو در نمونه‌ها با استفاده از دستگاه اسپکتوفتومتر مرئی در طول موج ۲۴۴ نانومتر تعیین شد و درصد رهائش با استفاده از معادله (۲) محاسبه شد.

$$\text{میزان درصد رهائش} = \frac{V_t C_t + V_s \sum_{i=1}^{t-1} C_i}{M_{total}} \times 100 \quad (2)$$

که در معادله بالا M_{total} مقدار استامینوفن بارگذاری شده، C_t غلظت استامینوفن رها شده در لحظه t ، C_i غلظت استامینوفن رها شده در لحظه i و V حجم نمونه گرفته شده از محیط رهائش می‌باشد.

برازش نتیجه‌های به دست آمده از رهائش با مدل‌های سینتیکی متفاوت

مدل‌های ریاضی می‌توانند در ارزیابی سینتیک و سازوکار رهائش دارو از حامل‌ها مفید واقع شوند. در کار حاضر برای بررسی سینتیک رهائش داروی استامینوفن توسط چارچوب‌های آلی-فلزی سنتز شده در محیط شبیه‌سازی شده خون، از چهار مدل سینتیکی شناخته شده مدل سینتیکی درجه صفر^۱، درجه اول^۲، هیگوشی^۳ و کورسمیرپیاس^۴ استفاده شد. داده‌های آزمایشگاهی به دست آمده از رهائش توسط مدل‌های ذکر شده برازش داده شدند. در همه مدل‌ها، مقدار Q_t مقدار داروی آزاد شده تا زمان t ، Q_{∞} مقدار کل داروی موجود در حامل و $\frac{Q_t}{Q_{\infty}}$ برابر کسر جرمی داروی رهائش شده در زمان t می‌باشد.



شکل ۲ - منحنی استاندارد استامینوفن با طیف UV در طول موج ۲۴۴ نانومتر

به دست آمده به مدت سه روز به طور پشت سرهم با استون شستشو شد. این شستشو برای خروج مولکول‌های دی‌متیل‌فرم‌امید از روزنه‌های ذره‌های سنتز شده انجام شد. پس از شستشو، نمونه‌ها به مدت ۲۴ ساعت در آون خلاء با دمای محیط قرار داده شد تا حلال از روزنه‌های آن خارج و خشک شود. سرانجام، بلورهای سبز رنگ به دست آمده به مدت ۱ تا ۲ ساعت در آون با دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس قرار داده شد تا فعال‌سازی اتفاق افتد [۱۸، ۱۹].

روش بارگذاری داروی استامینوفن بر روی حامل‌ها

برای بارگذاری داروی استامینوفن بر روی چارچوب‌های فلزی-آلی سنتز شده، ۰/۱ گرم پودر استامینوفن در ۴ میلی لیتر حلال اتانول حل گردید. پس از آن، ۰/۰۵ گرم از چارچوب فلزی-آلی سنتز شده به آن افزوده شد. سپس مخلوط مورد نظر در دمای ۲۵ درجه سلسیوس به مدت ۲۴ ساعت توسط همزن مغناطیسی هم‌زده شد. پس از پایان این مرحله، نمونه در دور ۴۰۰۰ دور بر دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. سپس محلول شفاف رویی جدا شد و برای تعیین غلظت استامینوفن توسط دستگاه طیف‌سنج فرابنفش-مرئی، مورد آنالیز قرار گرفت. میزان جذب نمونه‌ها در طول موج ۲۴۴ نانومتر اندازه‌گیری و توسط نمودار استاندارد شکل ۲، غلظت استامینوفن در آن‌ها محاسبه شد. برای محاسبه میزان بارگذاری دارو بر روی حامل‌ها از معادله (۱) استفاده شد [۱۱].

$$\text{درصد بارگذاری دارو} = \frac{\text{مقدار استامینوفن موجود در مایع شفاف رویی} - \text{مقدار کل استامینوفن موجود در نمونه}}{\text{مقدار کل استامینوفن موجود در نمونه}} \times 100 \quad (1)$$

(۱) Zero order model

(۳) Higuchi model

(۲) First order model

(۴) Korsmeyer-Peppas model

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = k_{KP} t^n \quad (۶)$$

در این مدل اگر $n \leq 0.45$ باشد سازوکار رهائش از قانون رهائش فیک یا پدیده واپخش پیروی می‌کند. اگر مقدار n بین 0.45 تا 0.89 باشد سازوکار واپخش و فرسایش بستر پلیمری در رهائش دارو مؤثر است. اگر مقدار n برابر 0.89 باشد رهائش دارو مستقل از زمان است و در سایر موارد سازوکار خاصی را نمی‌توان برای رهائش دارو عنوان کرد [۲۲].

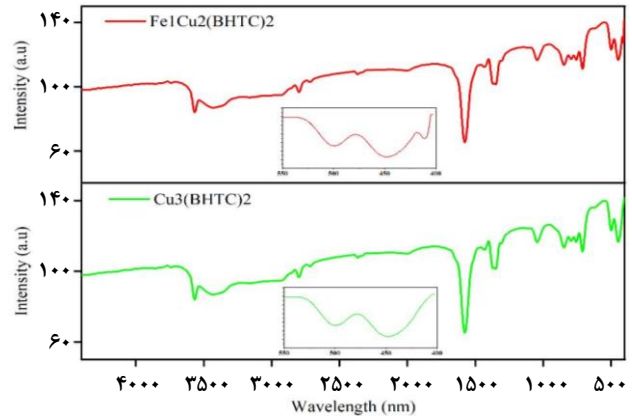
نتیجه‌ها و بحث

نتیجه‌های آنالیز طیف‌سنجی فروسرخ

برای بررسی ساختار شیمیایی و تعیین گروه‌های عاملی در ساختار شبکه‌های آلی-فلزی $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$ ، $Cu_3(BHTC)_2$ ، آنالیز FT-IR از نمونه‌های سنتز شده انجام شد که نتیجه‌های به‌دست آمده از آن در شکل ۳ نشان داده شده است. پیک جذبی مشاهده شده در ناحیه $450-450 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به ارتعاش کششی Cu-O و در ناحیه $450-400 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به Fe-O است. همچنین پیک جذبی در ناحیه $850-750 \text{ cm}^{-1}$ نشانه جایگزینی فلز در میان گروه‌های بنزنویک اسیدی است. در ناحیه 1040 cm^{-1} پیک جذبی به ارتعاش کششی C-O-Cu و C-O-Fe نسبت داده می‌شود. پیک جذبی در ناحیه 1348 ، 1375 و 1440 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی متقارن و در ناحیه 1570 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی غیرمتقارن گروه‌های کربوکسیلات است. بند جذبی ارتعاش گروه کربوکسیل به دلیل وجود مولکول‌های آب در ساختار به 3050 الی 3600 cm^{-1} شیف‌ت کرده است. شایان ذکر است که پیک‌های جذبی مربوط به ناخالصی حلال DMF در ناحیه‌های 710 ، 1090 ، 1250 ، 1390 ، 1675 و 2800 و 2390 cm^{-1} دیده می‌شوند. حضور پیک‌های بالا ساختار شیمیایی $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$ ، $Cu_3(BHTC)_2$ را تأیید می‌نماید.

نتیجه‌های آنالیز میکروسکوپ الکترونی روبشی

تصویرهای میکروسکوپ الکترونی روبشی چارچوب‌های فلزی-آلی سنتز شده در شکل ۴ نشان داده شده است. ریخت‌شناسی چارچوب‌های آلی-فلزی سنتز شده در تصویرهای SEM نشان‌دهنده آن است که ذره‌ها با اندازه‌های متفاوتی سنتز شدند. دلیل غیریکنواخت بودن اندازه ذره‌ها را می‌توان در فرایند تشکیل بلورها جستجو کرد. در فرایند تشکیل بلورها دو مرحله هسته‌زایی و رشد بلور، تعیین‌کننده اندازه و شکل ذره‌ها است. در نمونه‌های سنتز شده



شکل ۳ - نتیجه‌های آنالیز طیف‌سنجی فروسرخ چارچوب‌های فلزی-آلی $Cu_3(BHTC)_2$ و $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$

مدل مرتبه صفر ایده‌آل‌ترین نوع رهائش است و انتظار می‌رود که دسته‌ای از داروها که باید سطح آن‌ها در خون ثابت بماند، از این سینتیک تبعیت کنند. این مدل توسط معادله (۳) نشان داده می‌شود که در این مدل k_0 ثابت مدل درجه صفر می‌باشد.

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = k_0 t^0 \quad (۳)$$

که در این مدل k_0 ثابت مدل درجه صفر، Q_t مقدار داروی آزاد شده در زمان t ، Q_∞ مقدار کل داروی بارگذاری شده بر روی حامل و $\frac{Q_t}{Q_\infty}$ برابر کسر جرمی داروی رهائش شده در زمان t می‌باشد.

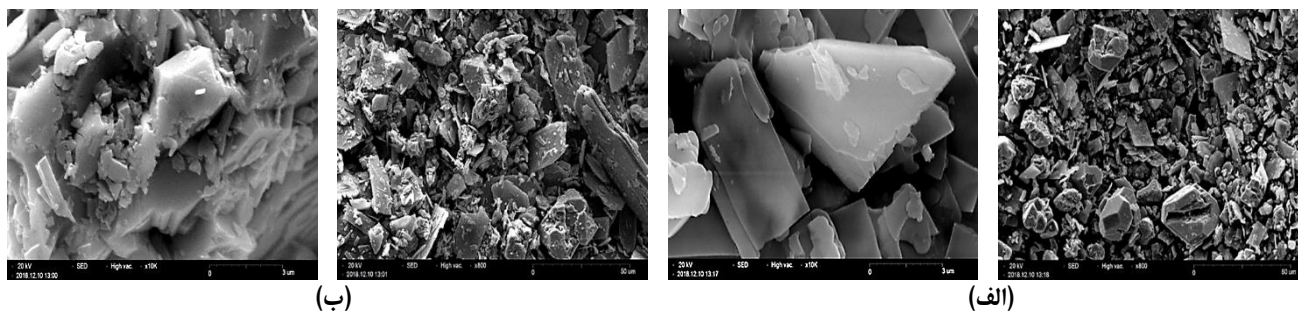
برای توصیف سینتیک جذب یا دفع برخی از داروها مدل سینتیکی مرتبه اول به کار رفته است [۲۰]. مدل سینتیک مرتبه اول از معادله (۴) به‌دست می‌آید که در این معادله k_1 ثابت سرعت مرتبه اول است که در واحد زمان بیان می‌شود.

$$\ln\left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right) = -k_1 t \quad (۴)$$

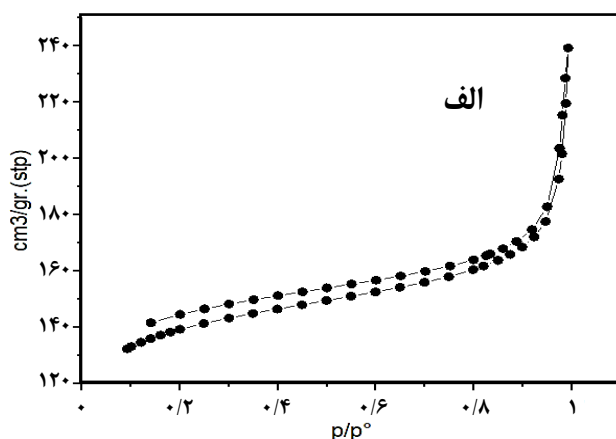
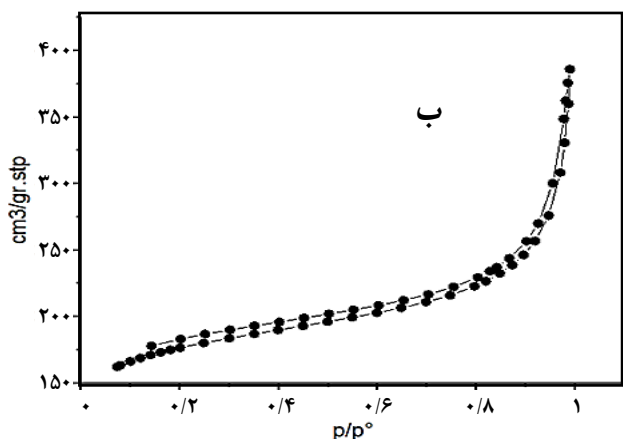
مدل سینتیکی هیگچی در بیان رهائش دارو از بسترهای همگن به کار می‌رود. در این مدل مقدار داروی رهائش یافته با ریشه دوم زمان در ارتباط است که طبق معادله (۵) بیان می‌شود. در این معادله k_H ثابت سرعت هیگچی می‌باشد.

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = k_H t^{0.5} \quad (۵)$$

جامع‌ترین معادله برای توصیف رهائش دارو، معادله نیمه‌تجربی شناخته شده بر اساس بیان قانون قدرت است که توسط کورسمیر و همکاران طراحی شد. برای تعیین سازوکار رهائش دارو باید ۶۰٪ از داده‌های نخستین رهائش بر این مدل منطبق باشند. معادله کورسمیر-پپاس طبق معادله (۶) بیان می‌شود [۲۱].



شکل ۴- تصویرهای SEM چارچوب‌های فلزی-آلی الف: $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$ ب: $Cu_3(BHTC)_2$



شکل ۵ - نمودار آنالیز BET الف: نمودار هم‌دما جذب و واجذب نیتروژن برای $Cu_3(BHTC)_2$ ب: نمودار هم‌دما جذب و واجذب نیتروژن برای $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$

بودن آن‌ها برای جذب و رهایش دارو است. هیستریسیس کمی در هم‌دمای جذب دیده می‌شود که نشان‌دهنده حضور مزوروزنه در ماده است و با هندسه استوانه‌ای روزنه‌ها ارتباط دارد. هم‌دما دیده شده با مجموع هم‌دمای نوع III و V مطابقت دارد. از محدودیت‌های شبکه‌های فلزی-آلی، می‌توان به اندازه کوچک روزنه‌های آن‌ها اشاره کرد که در بازه مواد میکرو متخلخل قرار دارند و باعث محدودیت در بیشینه میزان بارگیری دارو می‌شوند. بنابراین ساخت این مواد با تخلخل مزو در دارورسانی بسیار ارزشمند است [۱۶، ۱۹].

نتیجه‌های آنالیز پتانسیل زتا

آنالیز پراکندگی دینامیک نور برای بررسی پتانسیل زتا به منظور بررسی پایداری حامل‌ها انجام شد و نتیجه‌های به‌دست آمده از آن در نمودار ۶ آورده شده است. نتیجه‌ها نشان داد که پتانسیل زتای $Cu_3(BHTC)_2$ و $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$ به مقدار $-۳۹/۸$ و $-۴۶/۱$ میلی‌ولت به‌دست آمد. به طور کلی پایداری و ناپایداری ذره‌ها را می‌توان بر اساس پتانسیل زتا تعیین نمود. مطالعه‌های انجام شده

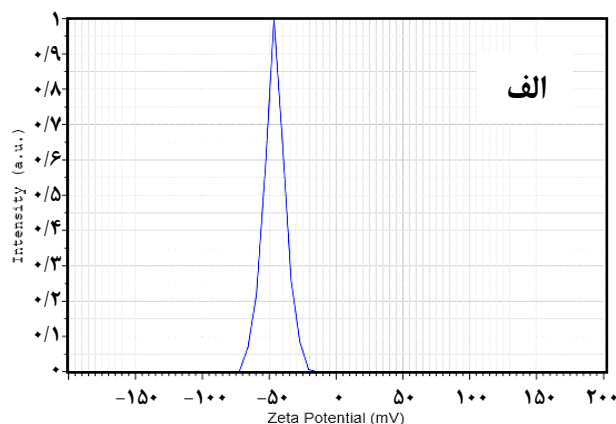
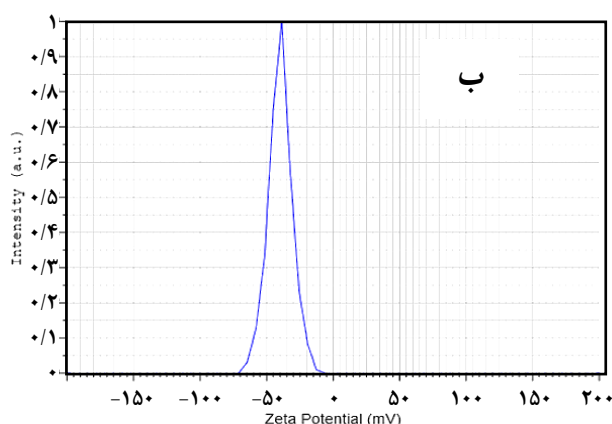
در کار حاضر رشد بلورها به‌طور غیریکنواخت رخ داده که در اثر تمایل به هسته‌زایی بیشتر نسبت به رشد بلور بوده است [۲۳، ۲۴]. این پدیده در طول زمان سنتز باعث ایجاد ذره‌ها با اندازه‌های متفاوت شده است.

نتیجه‌های آنالیز اندازه‌گیری سطح ویژه

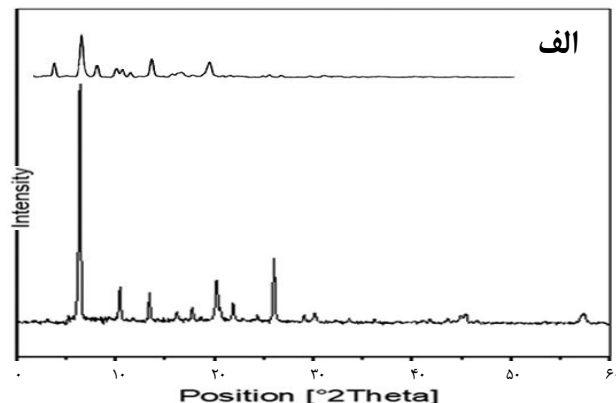
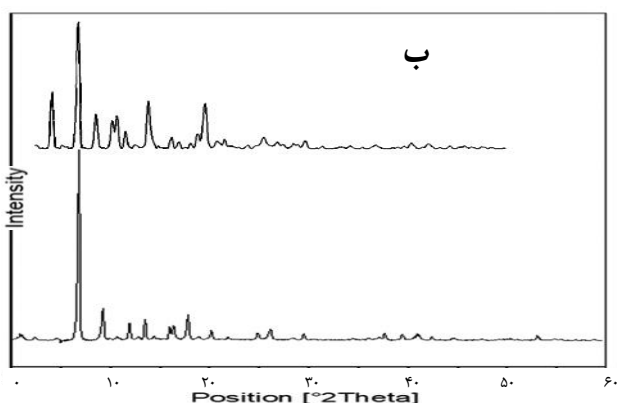
برای بررسی سطح ویژه، حجم منافذ، نوع تخلخل و اندازه قطر ذره‌های سنتز شده از آنالیز جذب و واجذب نیتروژن (BET) استفاده شده است و نتیجه‌های به‌دست آمده از آن در شکل ۵ آورده شده است. همان‌گونه که در جدول ۱ آورده شده است، سطح ویژه $Cu_3(BHTC)_2$ و $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$ به ترتیب $۵۸۰/۸۴۳$ و $۴۴۴/۲۷۹$ m²/g به‌دست آمد که این سطح برای استفاده در دارورسانی مناسب است. همچنین مقدار حجم روزنه‌ها و اندازه قطر آن‌ها با استفاده از روش BJH به‌دست آمد که به ترتیب حجم روزنه‌ها برای $Cu_3(BHTC)_2$ و $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$ به مقدار مناسب $۰/۵۶۰$ و $۰/۳۳۳$ cm³/g و قطر روزنه‌ها برای آن‌ها به مقدار $۳/۸۶$ nm و $۲/۹۹$ به‌دست آمد که نشان‌دهنده مزومتخلخل بودن این ذره‌ها و مناسب

جدول ۱- نتیجه‌های آنالیز BET ذره‌های $\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$ و $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$

ذره‌ها	سطح ویژه (m^2/g)	حجم روزه‌ها (cm^3/g)	قطر روزه‌ها (nm)
$\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$	۴۴۴/۲۷۹	۰/۳۳۳	۲/۹۹
$\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$	۵۸۰/۸۴۳	۰/۵۶۰	۳/۸۶



شکل ۶- آنالیز z-potential الف: $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ z-potential ب: $\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$



شکل ۷- الگوی پراش ایکس الف: $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ ب: $\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$

در شکل ۷ نتیجه‌های به‌دست آمده از آن نشان داده شده است. تفاوت‌های اندک بین نتیجه‌های آنالیز ترکیب‌های سنتز شده و مرجع به علت وجود ناخالصی‌هایی چون مولکول‌های حلال دی‌متیل فرمامید و لیگاند واکنش نداده است، که در حین فرایند خالص‌سازی از چارچوب خارج نشدند [۱۶].

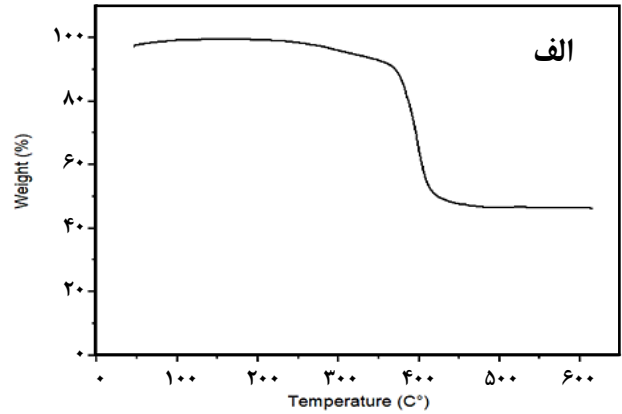
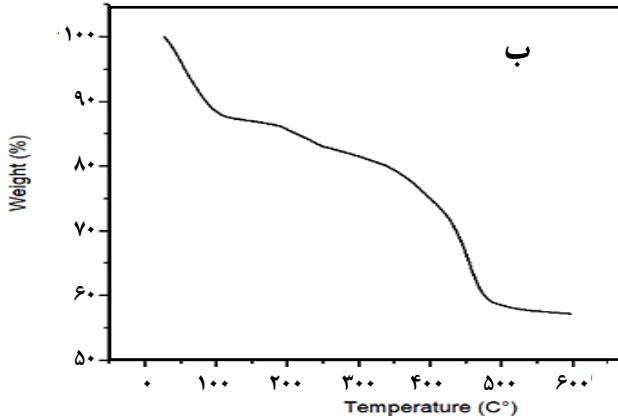
نشان داده است که تمایل ذره‌ها به دفع یکدیگر معادله مستقیم با پتانسیل زتا دارد. ذره‌هایی که پتانسیل آن‌ها بیشتر از $+30$ و کمتر از -30 میلی‌ولت باشد پایدارند و با توجه به نتیجه‌های پتانسیل زتا، این ذره‌ها، پایداری خوبی داشته و امکان نگهداری آن‌ها برای طولانی مدت وجود دارد.

نتیجه‌های آنالیز وزن‌سنجی گرمایی

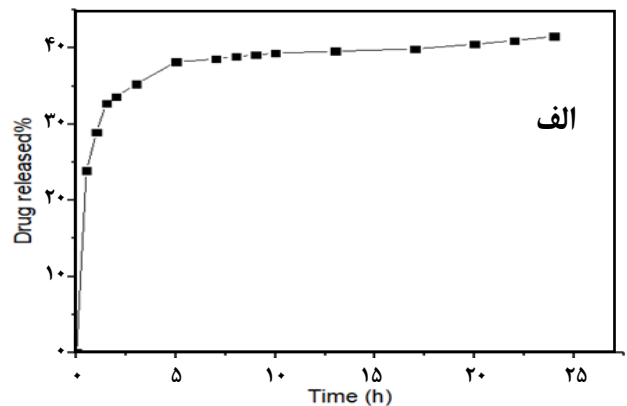
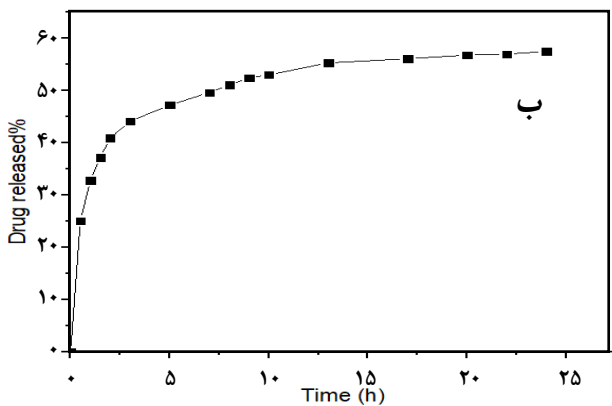
آنالیز وزن‌سنجی گرمایی برای چارچوب‌های فلزی-آلی سنتز شده با گرما تحت جریان گاز نیتروژن تا دمای 600 درجه سلسیوس مورد مطالعه قرار گرفت. شکل ۸ نتیجه‌های این آنالیز را برای $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ و $\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$ نشان می‌دهد. همان‌گونه که

نتیجه‌های آنالیز پراش پرتو ایکس

برای تأیید ساختار شبکه‌های آلی-فلزی سنتز شده، از پراش‌سنجی پودری پرتو ایکس استفاده شد. با مقایسه و تطابق محل و شدت پیک‌های پراش با پیک‌های گزارش شده در مرجع، ساختار ترکیب‌های سنتز شده مورد تأیید قرار گرفت که



شکل ۸- آنالیز وزن سنجی گرمایی مربوط به الف: $\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$ ب: $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$



شکل ۹- نمودار رهائش داروی استامینوفن توسط چارچوب‌های فلزی-آلی الف) $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ ب) $\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$

در شکل مشاهده می‌شود برای $\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$ دو نقطه کاهش وزن وجود دارد. شکست اول که در بازه دمایی ۱۲۰-۰ درجه سلسیوس می‌باشد را می‌توان به خروج رطوبت از ترکیب ارتباط داد. کاهش وزن دوم در حدود ۲۲٪ در بازه دمایی ۳۵۰-۴۸۰ درجه سلسیوس است که مربوط به فروپاشی چارچوب فلزی-آلی و خروج لیگاند اتصال‌دهنده می‌باشد [۱۹]. برای ترکیب $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ تا دمای ۳۶۰ درجه سلسیوس کاهش وزنی دیده نشده و تا این دما ثبات گرمایی داشته است. یک کاهش وزن در بازه ۳۶۰-۴۳۰ درجه سلسیوس دیده شده که مربوط به تخریب اتصال‌دهنده H_3BHTC در این ترکیب می‌باشد [۲۵، ۱۷]. میزان تخریب این ماده در این نقطه حدوداً ۴۰٪ به‌دست آمده است.

نتیجه‌های بارگذاری داروی استامینوفن در چارچوب‌های فلزی-آلی ستنز شده در بافر فسفات (pH=۷/۴) طی ۲۴ ساعت بررسی شد و نمودار رهائش در شکل ۹ نشان داده شده است. همان‌گونه که نتیجه‌ها نشان می‌دهد بیشترین بازده رهائش برای $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ و $\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$ به ترتیب برابر ۴۱/۵۴ و ۵۷/۵ می‌باشد. برای توضیح این مشاهده‌ها باید به ساختار و ترکیب شبکه آلی-فلزی توجه نمود. به‌طور کلی دو عامل در جذب داروها روی حامل تأثیرگذار هستند: سطح ویژه و قدرت پیوند میان جاذب و دارو. با افزایش سطح ویژه، برهم‌کنش و جذب فیزیکی دارو روی حامل افزایش می‌یابد بنابراین بارگذاری دارو نیز افزایش می‌یابد. همان‌گونه که در جدول ۱ گزارش شد

میزان بارگذاری در $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ به اندازه ۱۴/۴۷٪ بیشتر است دلیل این افزایش را می‌توان به سطح تماس بالاتر $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ نسبت داد. همچنین برهم‌کنش اتم N موجود در استامینوفن با Fe^{3+} بیشتر از برهم‌کنش با Cu^{2+} می‌باشد که جذب نسبتاً قوی‌تر و رهائش کندتری در $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ را نتیجه خواهد داد.

نتیجه‌های بارگذاری داروی استامینوفن در چارچوب‌های فلزی-آلی و رهائش آن در محلول بافر فسفات

به کمک معادله (۱) میزان بارگذاری استامینوفن بر روی $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ و $\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$ محاسبه شد که به ترتیب برابر

داروسازی سنتی، غلظت دارو در بدن زیاد و به سرعت کم می‌شود ولی رهایش آهسته و پیوسته دارو توسط حامل و ثابت نگه‌داشتن غلظت دارو تا چند ساعت، می‌تواند از برتری‌های استفاده از چارچوب‌های فلزی-آلی برای آزادسازی دارو به‌شمار آید [۲۶، ۲۸].

نتیجه‌های برازش داده‌های رهایش با مدل‌های سینتیکی

در این پژوهش چهار مدل ریاضی متفاوت برای ارزیابی سینتیکی و سازوکار رهایش دارو از حامل‌ها استفاده شد که نمودارهای به‌دست آمده از تطبیق داده‌های رهایش داروی استامینوفن از چارچوب‌های فلزی-آلی با این مدل‌های سینتیکی در شکل‌های ۱۰ و ۱۱ نشان داده شده است.

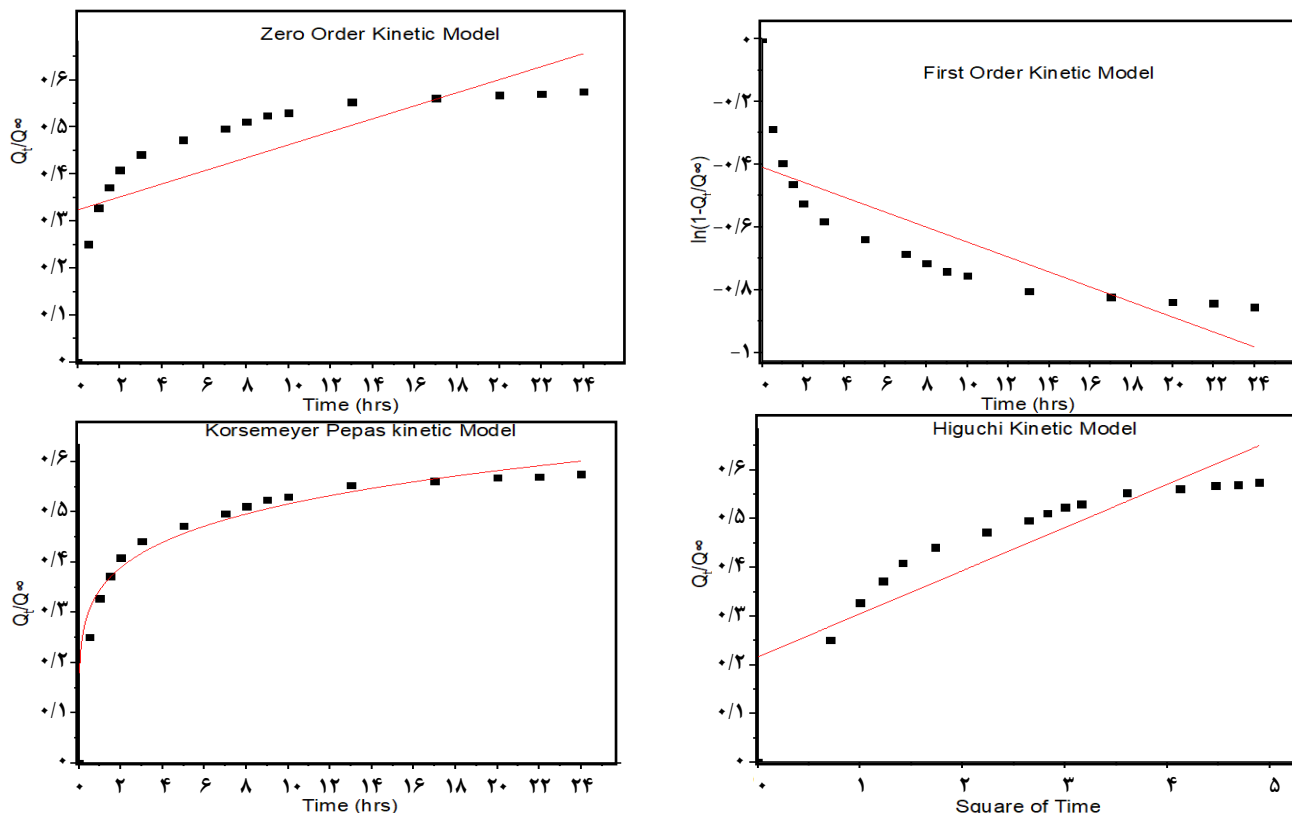
نتیجه‌های به‌دست آمده از برازش داده‌های تجربی رهایش استامینوفن توسط حامل‌های سنتز شده در بافر فسفات سالین توسط مدل‌های سینتیکی متفاوت در جدول ۳ گزارش شده است. در این جدول پارامترها و ضریب همبستگی مربوط به هر مدل ارائه شده است. بهترین مدل سینتیکی برای توصیف داده‌های رهایش بر اساس بالاترین مقدار ضریب همبستگی انتخاب شد.

همان‌گونه که نتیجه‌های جدول ۳ نشان می‌دهد، با توجه به مقدار ضریب همبستگی برای مدل‌های سینتیکی متفاوت، مدل کرسمیر پیپاس انطباق به‌نسبت خوبی از خود نشان داد. طبق نتیجه‌های جدول ۳، بالاترین مقدار ضریب همبستگی در نتیجه برازش مدل‌ها با داده‌های رهایش، توسط مدل کورسمیر-پیپاس به‌دست آمد که برای رهایش استامینوفن با $\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$ و $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ به ترتیب برابر ۰/۹۵ و ۰/۹۲ گزارش شد. با توجه به ثوابت به‌دست آمده برای این مدل ($n \leq 0/45$) می‌توان نتیجه گرفت رهایش از دارو از نوع فیکتی یا واپخش بوده است [۲۱، ۲۲]. منحنی‌های رهایش استامینوفن توسط هر دو حامل نشان می‌دهند مرحله رهایش اولیه بسیار سریع و به دنبال آن رهایش آهسته بود. رهایش سریع به‌دلیل عامل‌های متعددی نظیر واجذب سطحی، نفوذ روزنه و یا عدم وجود مانع در سر راه نفوذ، رخ می‌دهد. سرعت زیاد رهایش دارو از حامل‌ها در زمان‌های اولیه به علت انتشار استامینوفن بارگذاری شده روی سطح حامل‌های سنتز شده و نفوذ آن به درون بافر است که با مدل کرسمیر پیپاس تطبیق زیادی دارد.

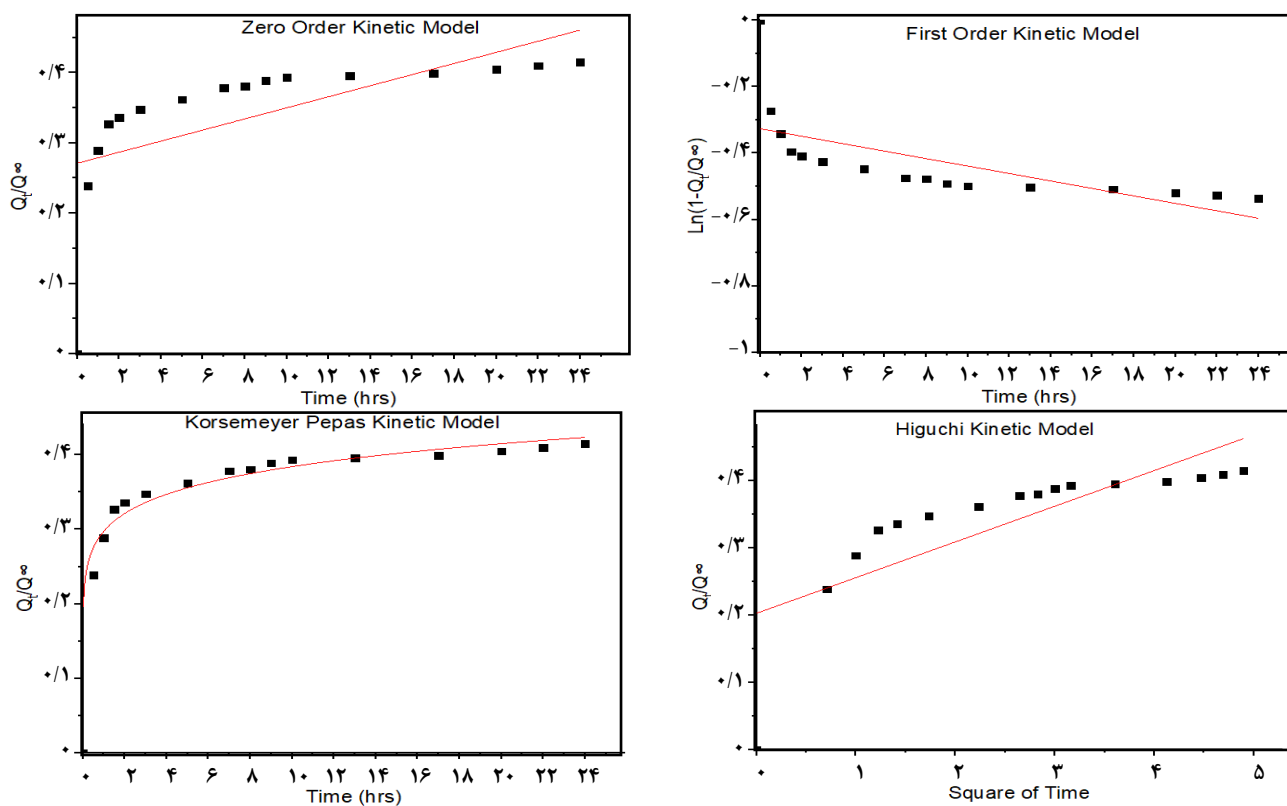
نتیجه‌گیری

در این مطالعه، چارچوب فلزی-آلی UMCM-150 بر پایه آهن و مس ($\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$) و بر پایه مس ($\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$) سنتز شد

طبق اطلاعات به‌دست آمده از آنالیز BET سطح ویژه $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ و $\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$ به ترتیب $580/843 \text{ m}^2/\text{g}$ و $444/279$ ، میانگین حجم روزنه‌ها به ترتیب برابر $0/56 \text{ cm}^3/\text{g}$ و $0/333$ و قطر روزنه‌های آن‌ها برابر $3/86 \text{ nm}$ و $2/99$ به‌دست آمد. ساختار $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ با داشتن مساحت ویژه بالاتر و همچنین حجم و قطر روزنه‌های بالاتر قادر به جذب سطحی بیشتری خواهد بود. از سوی دیگر مراکز فلزی در چارچوب‌های آلی-فلزی در سطح ذره‌ها دارای مکان‌های خالی هستند که قادر به ایجاد پیوند با مولکول‌های میهمان (حلال یا دارو) هستند. قدرت این پیوندها در میزان بارگذاری و رهایش دارو تأثیرگذار است. بدین صورت که اگر تمایل فلز برای ایجاد پیوند زیاد باشد داروی بیشتری بارگذاری می‌شود و اگر تمایل فلز برای ایجاد پیوند کم باشد واجذب یا رهایش بسیار زیاد خواهد بود. بنابراین یک پیوند حد متوسط تضمین‌کننده جذب مؤثر و سپس رهایش مناسب خواهد بود [۲۶]. با توجه به نتیجه‌های نمودار رهایش دارو از چارچوب‌های فلزی-آلی سنتز شده، سرعت رهایش استامینوفن در سه ساعت اول بیش از ۳۰٪ است. این امر چون مولکول‌های استامینوفن از دیواره روزنه‌ها بسیار دور هستند و تعامل بین مولکولی در سطح چارچوب صورت می‌گیرد، رهایش سریع انجام می‌شود. ولی با گذشت زمان و نفوذ هر چه بیشتر ترکیب‌ها به محیط، شیب غلظت کم‌تر شده و مقدار استامینوفن آزادشده با شیب کم‌تری افزایش یافته است [۲۷]. هنگامی که مولکول‌های استامینوفن نزدیک دیواره‌های تخلخل وجود داشته باشند برهم‌کنش بین گروه اسیدی مولکول دارو و گروه‌های کربوکسیلاتی چارچوب‌های آلی-فلزی بر رهایش استامینوفن تأثیر می‌گذارد و میزان رهایش کاهش می‌یابد. همان‌گونه که از نتیجه‌ها مشخص است رهایش استامینوفن توسط حامل‌های سنتز شده تا حدی آهسته و کنترل شده است و دارو در زمان طولانی‌تری نسبت به حالت آزاد رهایش می‌یابد که این رفتار می‌تواند به علت کوچک بودن اندازه روزنه‌ها و خروج دارو از شبکه سنتز شده باشد. عامل‌های بسیاری سبب مهار رهایش دارو می‌شود. استامینوفن دارای حلقه‌ی فنیل می‌باشد و به‌دلیل داشتن حلقه‌های فنیل در چارچوب‌ها، برهم‌کنش $\pi-\pi$ بین آن‌ها برقرار می‌شود (به‌دلیل وجود ابر الکترونی در بالا و پایین این حلقه‌ها) که باعث جذب دارو توسط چارچوب می‌شود. بین گروه هیدروکسیل استامینوفن (O-H) و اکسیژن موجود در اطراف فلزهای چارچوب‌ها، نیز پیوند هیدروژنی ضعیفی برقرار می‌شود. به علت برهم‌کنش‌های موجود بین مولکول دارو و شبکه‌های سنتز شده، دارو به صورت کامل رهایش نمی‌یابد و بخشی از داروی بارگذاری شده در درون شبکه‌ها باقی می‌ماند. در روش‌های



شکل ۱۰ - برازش داده‌های رهایش استامینوفن توسط حامل $\text{Cu}_3(\text{BHTC})_2$ در بافر فسفات سالین با مدل‌های سینتیکی متفاوت



شکل ۱۱ - برازش داده‌های رهایش استامینوفن توسط حامل $\text{Fe}_1\text{Cu}_2(\text{BHTC})_2$ در بافر فسفات سالین با مدل‌های سینتیکی متفاوت

جدول ۳ - نتیجه‌های به‌دست آمده از برازش داده‌های تجربی توسط معادله‌های متفاوت سینتیک رهائش استامینوفن در بافر فسفات سالین

پارامترهای آماری		ثوابت مدل	نوع حامل	نام مدل	ردیف
RSS	R ²				
۰/۱۶۲	۰/۶۳	$k_0=۰/۰۱۳۸$	$Cu_3(BHTC)_2$ $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$	Zero Order Model	۱
۰/۰۹۷	۰/۵۸	$k_0=۰/۰۰۷۹$			
۰/۲۹۸	۰/۷۵	$k_1=۰/۰۲۳۸$	$Cu_3(BHTC)_2$ $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$	First Order Model	۲
۰/۱۴۹	۰/۵۵	$k_1=۰/۰۱۱۲$			
۰/۰۸۲	۰/۸۶۰	$k_H=۰/۰۸۸$	$Cu_3(BHTC)_2$ $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$	Higuchi Model	۳
۰/۰۶۲۵	۰/۷۰۶	$k_H=۰/۰۵۳۱$			
۰/۰۰۶	۰/۹۵	$k_{KP}=۰/۳۴۴$	$Cu_3(BHTC)_2$ $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$	Korsmeyer Peppas Model	۴
۰/۰۰۲	۰/۹۲	$n=۰/۱۷۴$ $k_{KP}=۰/۲۹$ $n=۰/۱۱۱$			

برای حمل و رهائش استامینوفن باشد. همچنین بررسی سینتیکی رهائش داروی استامینوفن توسط چارچوب‌های آلی-فلزی نشان داد مدل کورسمیر-پیپاس مدلی مناسب برای توصیف داده‌های تجربی است.

قدردانی

این مقاله از نتیجه‌های پایان‌نامه دانشجوی مقطع کارشناسی ارشد به‌دست آمده است. همچنین از حمایت‌های معاونت پژوهشی دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل برای تخصیص گرنت با شماره BNUT/391047/98 تشکر و قدردانی می‌شود.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۳/۰۱؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۳۱

و کاربرد آن‌ها به‌عنوان حامل داروی استامینوفن مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه‌های به‌دست آمده از آنالیزهای SEM و XRD بلوری بودن ذره‌ها را تأیید نمود و نتیجه‌های آنالیز BET، نشان داد ذره‌های دارای میزان مساحت سطح مناسب برای رسانش دارو است. همچنین نتیجه‌های پتانسیل زتا نشان‌دهنده پایداری ذره‌ها می‌باشند. همه نتیجه‌های به‌دست آمده از آنالیزها نشان داد این ذره‌ها می‌توانند به‌عنوان حامل‌هایی امیدوارکننده برای داروی استامینوفن مورد استفاده قرار گیرند. نتیجه‌های به‌دست آمده از رهائش دارو توسط حامل‌های سنتز شده، نشان داد که استفاده از این حامل‌ها نیمه عمر استامینوفن را بالا برده و غلظت دارو را در pH=۷/۴ در زمان طولانی‌تری افزایش می‌دهند. از میان دو چارچوب سنتز شده با توجه به میزان بارگذاری و رهائش استامینوفن، $Fe_1Cu_2(BHTC)_2$ می‌تواند گزینه مناسب‌تری نسبت به $Cu_3(BHTC)_2$

مراجع

- [۱] رشیدی ل.، شجاع الساداتی س.ع.، مروری بر کاربرد نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا به عنوان سامانه حمل دارو، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۱)۳۷: ۱۱ تا ۴۰ (۱۳۹۷).
- [۲] امیدی م.، شجاع الساداتی س.ع.، مرسلی ع.، بررسی بارگذاری و رهائش کنترل شده یک داروی ضد آرتیمی قلبی در یک چارچوب فلزی-آلی، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۲)۳۳: ۲۱ تا ۲۵ (۱۳۹۳).
- [3] Arias J.L., "Nanotechnology and Drug Delivery", Volume One: Nanoplatforms in Drug Delivery, USA: CRC Press, 1-27 (2014).
- [4] Ma1 P., Xiao1 H., Li C., Dai Y., Cheng Z., Hou Z., Jun L., *Inorganic Nanocarriers for Platinum Drug Delivery, Inorganic Nanocarriers for Platinum Drug Delivery.*, **10(18)**: 554-564 (2015).
- [5] Gu C., Li F., Liu G., *Rational Synthesis of a Porous Polyhedral Metal-Organic Framework Carrier for Controllable Drug Release, Inorg. Chem. Commun.*, **73**: 26-29 (2016).

- [6] Bennett M., Palumbo J., Scott C., Whitcomb C., “Enhanced Diffusivity in Metal-Organic Frameworks for Use as a Drug Delivery System”, Project Advisor: Andrew Teixeira, Date: March 2nd, 2018.
- [7] Lian X., Fang Y., Joseph E., Wang Q., Li J., Banerjee S., Lollar C., Wang X., Zhou H., [Enzyme–MOF \(Metal–Organic Framework\) Composites](#), *Chem. Soc. Rev.*, **46(11)**: 3386-3401 (2017).
- [8] Kaura H., Mohanta G.C., Gupta V., Kukkar D., Tyagi S., [Synthesis and Characterization of ZIF-8 Nanoparticles for Controlled Release of 6-Mercaptopurine Drug](#), *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **41**: 106-112 (2017).
- [9] Zhang F.M., Dong H., Zhang X., Sun X., Liu M., Yang D., Liu X., Wei J., [Postsynthetic Modification of ZIF-90 for Potential Targeted Co-Delivery of Two Anticancer Drugs](#), *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, **9(32)**: 27332-21337 (2017).
- [10] Jiang K., Zhang L., Hu Q., Zhao D., Xia T., Lin W., Yang Y., Cui Y., Yanga Y., Qian G., [Pressure-Controlled Drug Release in a Zr-Cluster-based MOF](#), the Royal Society of Chemistry, *J. Mater. Chem. B.*, **4(39)**: 6398-6401 (2016).
- [11] AL Haydar M., Rasool Abid H., Sunderland B., Wang S., [Metal Organic Frameworks as a Drug Delivery System for Flurbiprofen](#). *Drug Des Devel Ther*, *Drug Des. Devel. Ther.*, **11**: 2685-2695 (2017).
- [12] George P., Kiran Das R., Chowdhury P., [Facile Microwave Synthesis of Ca-BDC Metal Organic Framework for Adsorption and Controlled Release of Curcumin](#), *Micromeso*, *Micropor. Mesopor. Mat.*, **281**: 161-171 (2019).
- [13] Fathi M., Kazemi S., Zahedi F., Shiran M.R., Moghadamnia A.A., [Comparison of Oral Bioavailability of Acetaminophen Tablets, Capsules and Effervescent Dosage Forms in Healthy Volunteers](#), *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences.*, **31(1)**: 5-9 (2018).
- [14] Simmons D.L., Wagner D., Westover K., [Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Acetaminophen, Cyclooxygenase, and Fever](#), *Clin. Infect. Dis.*, **31(5)**: S211–S218 (2000).
- [15] Gordon J., Kazemian H., Rohani S., [MIL-53\(Fe\), MIL-101, and SBA-15 Porous Materials: Potential Platforms for Drug Delivery](#), *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.*, **47**: 172–179 (2015).
- [16] Qiu S., Zhu G., [Molecular Engineering for Synthesizing Novel Structures of Metal-Organic Frameworks with Multifunctional Properties](#), *Coord. Chem. Rev.*, **253(23-24)**: 2891–2911 (2009).
- [17] Lim C.S., Schnobrich J.K., Wong-Foy A.G., J, Matzger A., [Metal-Dependent Phase Selection in Coordination Polymers Derived from a C_{2v}-Symmetric Tricarboxylate](#), *Inorg. Chem.*, **49(11)**: 5271–5275 (2010).
- [18] He Y., Krishna R., Chen B., [Metal-Organic Frameworks with Potential for Energy Efficient Adsorptive Separation of Light Hydrocarbons](#), *Energy Environ. Sci.*, **5(10)**: 9107–9120 (2012).
- [19] Antek G., Foy W., Lebel O., Matzger A., [Porous Crystal Derived from a Tricarboxylate Linker with Two Distinct Binding Motifs](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **129(51)**: 15740–14741 (2007).

- [20] Soni G., Yadav K.S., [High Encapsulation Efficiency of Poloxamer-Based Injectable Thermoresponsive Hydrogels of Etoposide](#), *Pharm Dev. Technol.*, **19(6)**: 651–661 (2014).
- [21] Korsmeyer R.W., Gurny R., Doelker E., Buri P., Peppas N.A., [Mechanisms of Solute Release from Porous Hydrophilic Polymers](#), *Int. J. Pharm.*, **15(1)**: 25–35 (1983).
- [22] Li Y., Qiu T., Xu X., [Preparation of Lead-Ion Imprinted Crosslinked Electro-Spun Chitosan Nanofiber Mats and Application in Lead-Ions Removal from Aqueous Solutions](#). *Eur. Polym. J.*, **49(6)**: 1487–1494 (2013).
- [23] Mahmoodi N.M., Abdi J., Oveisi M., Alinia Asli M., [Metal-Organic Framework \(MIL-100 \(Fe\)\): Synthesis, Detailed Photocatalytic Dye Degradation Ability in Colored Textile Wastewater and Recycling](#), *Mater. Res. Bull.*, **100**: 357–366 (2018).
- [24] Samuela M.S., Bhattacharyaa J., Parthibanb C., Gayathri Viswanathanc G., [Ultrasound-Assisted Synthesis of Metal Organic Framework for the Photocatalytic Reduction of 4-nitrophenol under Direct Sunlight](#), *Ultrason. Sonochem.*, **49**: 215–221 (2018).
- [25] Ghiamaty Z., Ghaffarnejad A., Faryadras M., Abdolmaleki A., Kazemi H., [Synthesis of Palladium–Carbon nanotube–Metal Organic Framework Composite and its Application as Electrocatalyst for Hydrogen Production](#), *J Nanostruct Chem.*, **6**: 299–308 (2016).
- [26] Li Z., Peng Y., Xia X., Cao Z., Deng1 Y., Tang B., [Sr/ptA Metal Organic Framework as A Drug Delivery System for Osteoarthritis Treatment](#), *Sci. Rep.*, **9**: 17570 (2019).
- [27] Han Y., Liu W., Huang J., Qiu S., Zhong H., Liu D., Liu J., [Cyclodextrin-based Metal-Organic Frameworks \(CD-MOFs\) in Pharmaceuticals and Biomedicine](#), *Pharmaceutics.*, **10(4)**: 271 (2018).
- [28] He M., Zhou J., Chen J., Zheng F., Wang D., [Fe₃O₄@Carbon@Zeolitic Imidazolate Framework-8 Nanoparticles as Multifunctional pH-Responsive Drug Delivery Vehicles for Tumor Therapy in Vivo](#), *J. Mater. Chem. B.*, **3(46)**: 9033-9042 (2015).