

## مقاله پژوهشی

نانوساختار  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@ \text{MIL-101(Fe)}/\text{GO}$ : سنتز،

## شناسایی و بررسی فعالیت دارورسانی آن

فاطمه شاطران<sup>۱</sup>، محمد علی قاسم‌زاده<sup>۱\*</sup> و سید سهیل آقایی<sup>۲</sup>

۱- گروه شیمی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

۲- گروه میکروبیولوژی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۴۰۱/۰۶/۲۱، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۴۰۱/۰۹/۲۷، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۴۰۱/۱۰/۱۴

## چکیده

هدف از سامانه‌های دارورسانی نوین، رهایش کنترل شده و فراهم کردن مقدار داروی مورد نیاز به محل مناسب در بدن است. در این مطالعه، ابتدا نانوذرات مغناطیسی  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  تهیه شدند و سپس با چارچوب فلز-آلی، (MIL-101(Fe))، عامل دار گردیدند. در ادامه گرافن اکسید تولید شده از روش هامر به علت خواص مکانیکی منحصر بفرده، برای تقویت زمینه فلزی بکار برده شد. در این پژوهش نانوکامپوزیت  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@ \text{MIL-101(Fe)}/\text{GO}$  تهیه و سپس داروی تتراسایکلین روی نانوکامپوزیت بارگذاری شد. میزان بارگذاری دارو بر روی ساختار سنتز شده طی پنج روز ۹۵٪ محاسبه شد. همچنین رهاسازی دارو در pH: ۷/۴ (محلول بافر فسفات) و دمای  $37^\circ\text{C}$  طی سه روز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که ۷۵٪ رهایش دارو انجام شده است. ساختار نانوکامپوزیت تهیه شده و ساختار نانوکامپوزیت حاوی دارو توسط طیف‌سنجی مادون قرمز (FT-IR)، طیف‌سنجی تفرق انرژی اشعه ایکس (EDX)، آنالیز میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، پراش پرتو ایکس (XRD)، وزن‌سنجی گرمایی (TGA) و آنالیزهای سطح ویژه، نمودار جذب و واجذب، و نمودار توزیع اندازه حفرات از نظر شکل ظاهری و مطالعات ساختاری تایید شد. علاوه بر این، فعالیت‌های ضد باکتریایی نانوکامپوزیت  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@ \text{MIL-101(Fe)}/\text{GO}$ ، تتراسایکلین خالص و نانوکامپوزیت حامل داروی تتراسایکلین در برابر باکتری‌های اشرشیا ایکلای و استافیلوکوکوس اورئوس با روش انتشار چاه آگار، نیز مورد مطالعه قرار گرفت.

واژه‌های کلیدی: چارچوب فلز-آلی، گرافن اکسید، نانوذرات مغناطیسی، دارورسانی، فعالیت ضد باکتریایی.

## ۱- مقدمه

در سامانه‌های دارورسانی نوین برخلاف سامانه‌های دارورسانی سنتی امکان کنترل زمان، مکان و سرعت آزادسازی داروها وجود دارد. در این سامانه‌ها مقدار مشخصی از دارو روی حامل مناسبی بارگذاری و به داخل

دارورسانی هدفمند در اصطلاح مجموع فعالیت‌هایی است که سبب تجمع مواد دارویی در ناحیه مشخصی از بدن می‌شود.

\* عهده‌دار مکاتبات: محمد علی قاسم‌زاده

نشانی: قم، بلوار ۱۵ خرداد، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم پایه

تلفن: ۰۲۵-۳۷۸۰۰۱۱، دورنگار: ۰۲۵-۳۲۸۰۵۷۹۷، پست الکترونیکی: ghasemzadeh@qom-iau.ac.ir

رسانش یکنواخت دارویی می‌باشد [۱۰]. یکی از مهمترین چالش‌ها در مطالعات مربوط به رهایش دارو، بحث رهایش پر بازده دارو از حامل‌هایی غیرسمی است. یک حامل ایده‌آل لازم است: الف) رهایش دارو را کنترل کرده و از رهایش انفجاری دارو جلوگیری کند، ب) بطور کارآمدی دارو در آن بارگذاری شده و ظرفیت بارگذاری بالایی نیز داشته باشد، ج) زیست‌سازگار بوده و سمیت نداشته باشد.

چارچوب‌های فلز-آلی (MOFs) شامل ترکیبات آلی و همچنین معدنی هستند که به همین دلیل این گروه از مواد شامل ویژگی‌های هر دو دسته از مواد هستند که خاصیت فوق‌العاده‌ای به این ترکیبات می‌دهد. این ترکیبات از دو جزء اصلی یون فلزی یا یک خوشه از یون‌های فلزی و یک مولکول آلی به عنوان لیگاند یا اتصال دهنده، ساخته شده‌اند. چارچوب‌های فلز-آلی به دلیل داشتن تخلخل بسیار بالا و منافذ، کاربردهایی از جمله حامل در سیستم‌های نوین دارورسانی، ذخیره‌سازی و جداسازی گازها و همچنین جذب و جداسازی مواد شیمیایی خطرناک دارند [۱۱، ۱۲]. خانواده (MOF)، به علت دارا بودن گروه‌های جانبی و قابلیت تطبیق‌پذیری تخلخل‌های آن می‌تواند به عنوان گزینه‌ای برای سیستم‌های رهایش دارو لحاظ شود. دارو می‌تواند در داخل ساختارهای MOF قرار گرفته و به صورت محلی و آهسته در محل مورد نظر رهایش پیدا کند. MOFها ظرفیت بالایی جهت نگه‌داری داروهای درمانی در مقایسه با دیگر مواد از جمله پلیمرها نشان داده‌اند و همچنین نشان داده‌اند که می‌توان رهایش آن‌ها را تحت شرایط فیزیولوژی کنترل کنند. ساختار و خواص MOFها وابسته به دو فاکتور مواد اولیه و فرآیند سنتز می‌باشند. در مورد مواد اولیه دو عامل یون فلزی از یک طرف و اتصال دهنده‌های آلی از طرف دیگر، که واحدهای سازنده ثانویه نامیده می‌شوند، مورد توجه می‌باشند [۱۳]. در این پژوهش، از این ساختارها به عنوان حامل در سیستم‌های دارورسانی استفاده شده است. در سال‌های اخیر چارچوب‌های فلز-آلی مختلفی مانند: ZIF-8

بدن فرستاده می‌شود، سامانه حامل دارو به سمت بافت بیمار هدایت و سپس اجزای فعال دارو از آن جدا و با نقاط آسیب دیده وارد واکنش می‌شود [۱، ۲].

برای این که دارو نقش درمانی داشته باشد، باید تا رسیدن به محل هدف در بدن محافظت شود و خواص شیمیایی و زیستی خود را حفظ کند. برخی از داروها سمی بوده، می‌توانند عوارض جانبی منفی ایجاد کنند و اگر حین رهایش تخریب شوند اثر درمانی آن‌ها کاهش می‌یابد. بنابراین هر سامانه دارورسانی هدفمند از لحاظ نظری باید دو ویژگی داشته باشد: ۱- افزایش کارایی دارو در بافت بیمار، ۲- کاهش سمیت دارو در بافت‌های سالم [۳]. سامانه‌های دارورسانی هدفمند باعث گسترش و پیشرفت در زمینه داروسازی شده است. در داروسازی، از حیاتی‌ترین نیازها، پیدا کردن و ساخت حامل‌های مناسب دارو برای دارورسانی است. در نتیجه اثرات جانبی داروها به دلیل استفاده از مقدار کم داروها و اثرپذیری در نواحی خاص، کاهش می‌یابد. برای طراحی سامانه حامل داروی پایدار و سازگار با محیط زیست، مواد زیست‌سازگار نیاز است، که می‌تواند شامل ترکیب‌ها و پلیمرهایی مانند: نانوذرات پلیمری، نانوذرات لیپیدی جامد، میسل‌ها، دندریمرها، نانوذرات هیدروژل و چارچوب‌های فلز-آلی باشد [۴-۹].

در سال‌های اخیر، توجه فراوانی به تهیه نانوذرات به عنوان حامل‌هایی برای دارورسانی شده است. حامل‌های نانویی با تغییر خصوصیات فارماکوکینتیک دارو باعث بهبود عملکرد دارو و کاهش عوارض جانبی آن می‌شوند. استفاده از نانوذرات در سیستم دارورسانی، میزان نفوذپذیری دارو را افزایش داده و این سیستم را به یک سامانه دارورسانی هدفمند تبدیل می‌کند، هدف از طراحی سیستم‌های دارورسانی بر پایه ترکیبات نانویی، غلبه بر نقایص و معایب فرمولاسیون‌های دارویی معمول، کاهش تکرار و تناوب استعمال دارو یا افزایش تأثیر دارو از طریق تمرکز در محل مورد نظر، کاهش مقدار داروی مورد نیاز و فراهم کردن

نانوحامل‌های دارویی با ویژگی‌هایی از قبیل مساحت سطح بزرگ، توانایی زیست‌سازگاری و قابلیت هدفمندسازی می‌باشد. امروزه گرافن اکسید به دلیل حضور گروه‌های عاملی حاوی اکسیژن و ساختار منحصر بفرد خود، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. به گونه‌ای که پژوهش‌های متعددی در زمینه استفاده از گرافن اکسید در حوزه‌هایی نظیر طراحی کاتالیزور برای واکنش‌های شیمیایی، مواد ضد باکتریایی، حامل‌های دارویی و سنسورها گزارش شده است. رایج‌ترین روش تهیه گرافن اکسید، اکسیداسیون گرافیت است که منجر به تشکیل گروه‌های عاملی حاوی اکسیژن بر روی سطح آن می‌شود. حضور گروه‌های عاملی خوب گرافن اکسید در آب می‌شود. اغلب داروهایی که اخیراً سنتز می‌شوند، ترکیبات نامحلول در آب می‌باشند که جذب گوارشی ناکاملی را نشان می‌دهند. با توجه به ساختار گرافن اکسید، می‌توان از آن به جهت دارو درمانی ترکیبات آروماتیک نامحلول در آب استفاده کرد [۲۰، ۲۱].

گروه‌های عاملی هیدروکسیل و اپوکسی گرافن اکسید اجازه می‌دهند که یون‌های فلزی در چارچوب‌های فلز-آلی به عنوان کامپوزیت تشکیل شوند، بنابراین ایده نانو کامپوزیت‌های MOF/GO توسعه یافته است [۲۲].

در سال ۲۰۱۴ لسی و همکارانش، نانو کامپوزیت  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{MOFs/GO}$  را سنتز کردند و داروی ایبوپروفن را بر روی آن بارگذاری نمودند، نتایج نشان داد که گرافن اکسید باعث افزایش میزان بارگذاری دارو می‌شود [۲۳].

در سال ۲۰۱۸ جوانبخت و همکارانش، داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین را روی نانو کامپوزیت CMC/MOF-5/GO با هدف افزایش حلالیت و انتشار کنترل شده دارو در یک مکان خاص، بارگذاری کردند. نتایج نشان دادند که نانو کامپوزیت تهیه شده می‌تواند به عنوان کاندیدای بالقوه برای تحویل هدفمند دارو در نظر گرفته شود [۲۴].

در سال ۲۰۱۹ کریم‌زاده و همکارانش، نانو کامپوزیت به Carboxymethylcellulose/MOF-5/Graphene oxide

به عنوان حامل برای  $\text{Uio-66}$ ،  $\text{MIL-101(Fe)-NH}_2$ ، داروهای آسیکلوویر، ناپروکسن و سیپروفلوکساسین استفاده شده‌اند [۱۶-۱۴].

اخیراً تحقیقات زیادی برای توسعه نانو کامپوزیت‌های مغناطیسی به دلیل ویژگی‌های برجسته آن‌ها مانند زیست‌سازگاری، سهولت اصلاح سطح و خواص مغناطیسی، برای کاربردهای مختلف پزشکی از جمله سیستم‌های دارورسانی انجام شده است. نانوذرات مغناطیسی می‌توانند به شیوه‌های مختلف مورد استفاده قرار گیرند. تمایل به سمت میدان مغناطیسی توسط نانوذرات مغناطیسی، ویژگی‌ای است که منجر به دستاوردهای جدید می‌شود به طوری که داروهای متصل شده به این ذرات در بدن با استفاده از میدان مغناطیسی، هدفمند خواهند بود. لذا نانوذرات مغناطیسی راه‌حلی برای حمل دارو به نواحی مدنظر در بدن هستند. اما این عمل به سهولت اتفاق نخواهد افتاد و موانع متعدد داخل و خارج سلولی در مقابل این عمل قرار می‌گیرند. راهی برای رفع این مشکل پوشاندن سطح نانوذرات با مواد قابل پذیرش توسط بدن است. اصطلاحاً به این عمل اصلاح سطح گفته می‌شود. ترکیبات گوناگون معدنی و آلی برای این عمل بکار گرفته می‌شوند و موجب تسهیل فرآیند ورود نانوذرات مغناطیسی به بدن می‌شوند. با عمل اصلاح سطح بر نانوذرات مغناطیسی فرایند بارگیری و حمل ترکیباتی نظیر دارو با سهولت بیشتری اتفاق خواهد افتاد و تحویل درون تن این ترکیبات با دقت بیشتری صورت خواهد پذیرفت [۱۷، ۱۸].

فریت مس یکی از مهمترین فریت‌هاست که به دلیل رسانندگی الکترونیکی، پایداری حرارتی بالا، خواص نوری خاص، فعالیت کاتالیزوری مؤثر و خواص مغناطیسی، دارای کاربردهای زیادی در زمینه‌های مختلف از جمله دارورسانی می‌باشد [۱۹]. یکی از حامل‌های دارو که در دهه گذشته مورد توجه ویژه قرار گرفته است، گرافن و مشتقات آن به خصوص گرافن اکسید است که زمینه متنوعی برای رسیدن به اهداف درمان کنترل محور ایجاد کرده است. استفاده از نانو کامپوزیت‌های مغناطیسی بر پایه گرافن اکسید به عنوان

تتراسایکلین‌ها در درمان عفونت تنفسی ناشی از ارگانسیم‌های حساس، برای پیروفلاکسی در مقابل عفونت در برونشیت مزمن، در درمان لپتوسپیروز و در درمان آکنه نیز بکار می‌روند. حالت تهوع، کم شدن اشتها، سردرد، سرگیجه، تاری دید و اختلالات بینایی، درد، قرمزی، تورم و سایر علائم تحریک با مصرف موضعی این دارو گزارش شده است [۲۸]. در ادامه مطالعات ما، در زمینه توسعه سیستم‌های جدید دارورسانی [۳۱-۲۹]، و با توجه به اهمیت موارد ذکر شده در بالا، در این پژوهش تصمیم گرفته شد که یک سیستم جدید دارورسانی هدفمند بر پایه گرافن اکسید، نانوذرات فلزی و چارچوب‌های فلز-آلی طراحی و عملکرد آن از نظر بارگذاری، رهایش و خواص ضدباکتریایی مورد بررسی قرار گیرد.

در این پژوهش، موفق به تهیه یک نانوکامپوزیت جدید شامل  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}$  به عنوان نانوحامل برای تحویل دارو تتراسایکلین شدیم. علاوه بر این، خواص ضد باکتریایی  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}$ ، تتراسایکلین خالص و نانوحامل حاوی دارو در برابر اشرفیا ایکلای و استافیلوکوکوس اورئوس با روش انتشار چاه آگار بررسی شد که نتایج بدست آمده بسیار مطلوب واقع شد (شکل ۲).

## ۲- فعالیت‌های تجربی

### ۲-۱- مواد و تجهیزات

کلیه مواد شیمیایی با خلوص بالا از شرکت‌های سیگما-آلدردیج و مرک خریداری شدند. باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس و اشرفیا کلای مورد مطالعه، از آزمایشگاه میکروبیولوژی دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم تهیه گردید.

### ۲-۲- روش آزمایش

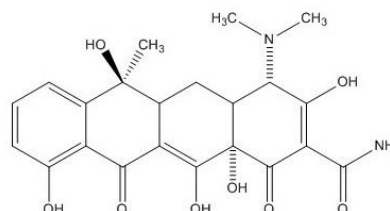
#### ۲-۲-۱- مواد و تجهیزات

در این مطالعه، نانوذرات مغناطیسی  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  بر اساس پژوهش صورت گرفته توسط دندیا و همکارانش، تهیه گردید [۳۲].

عنوان حامل داروی تتراسایکلین سنتز کردند. این نانوکامپوزیت قادر به محافظت از تتراسایکلین در برابر pH معده است. علاوه بر این، آزمایش‌های فعالیت ضد باکتریایی نشان داد که نانوکامپوزیت حامل تتراسایکلین دارای فعالیت ضد باکتریایی می‌باشد [۲۵].

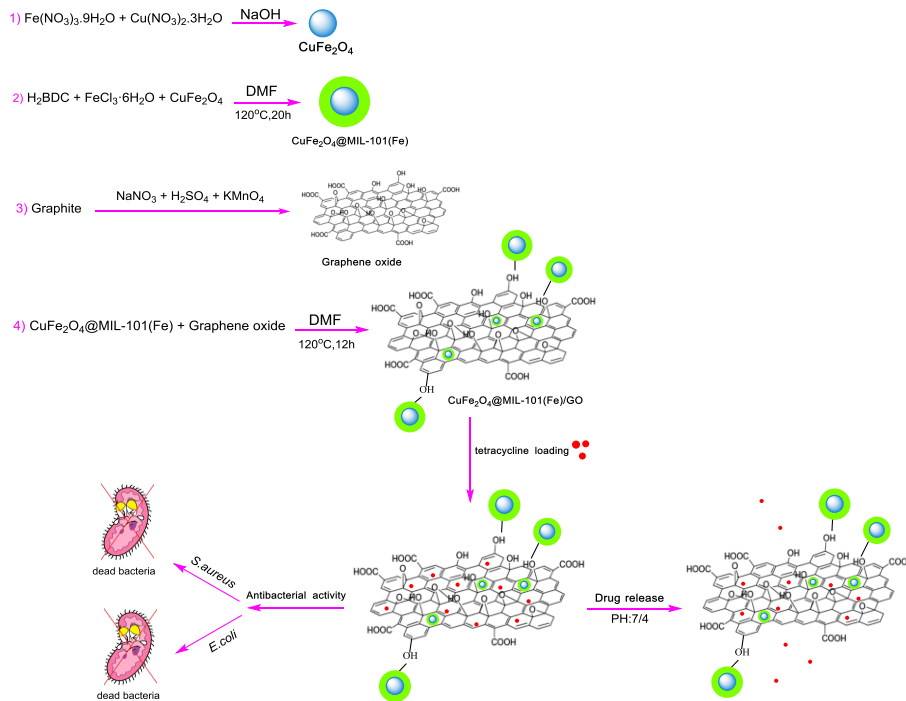
در سال ۲۰۲۰ میلادی لستری و همکارانش، نانوکامپوزیت  $\text{MOF}-[\text{Mg}_3(\text{BTC})_2]/\text{GO}/\text{Fe}_3\text{O}_4$  را به عنوان نانوحامل برای داروی ایبوپروفن تهیه کردند و رهایش آن را در دو pH: ۷/۴ و pH: ۵/۰ بررسی کردند. نتایج نشان دادند که رهایش در pH: ۷/۴ خیلی آهسته‌تر از pH: ۵/۰ است [۲۶].

در سال ۲۰۲۱ میلادی قره‌داغی و همکارانش، ساختار  $\text{Cu}(\text{II})\text{-porphyrin metal-organic framework/graphene oxide}$  را به عنوان نانوحامل برای داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین، تهیه کردند. با توجه به نتایج این مطالعه، حضور گرافن اکسید و مقدار آن هر دو تأثیر مهمی در میزان بارگذاری دارو دارند. این نانوکامپوزیت دارای مزایایی مانند: تخلخل قابل کنترل، سازگاری زیستی، بارگذاری بالای دارو، قابلیت حساس به pH را دارد که می‌تواند فرصت‌هایی را برای درمان سرطان در آینده ایجاد کند [۲۷].



شکل ۱: ساختار داروی تتراسایکلین.

تتراسایکلین‌ها، آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیفی هستند که باعث مهار ساخت پروتئین می‌شوند. تتراسایکلین‌ها از اولین مهار کننده‌های کشف شده سنتز پروتئین در باکتری‌ها بودند. آن‌ها قادرند با اتصال برگشت پذیر به واحدهای ریبوزومی، سنتز پروتئین توسط باکتری را مهار کنند. همانطور که از نام تتراسایکلین مشخص است این دارو شامل ۴ حلقه با ۳ گروه مختلف می‌باشد. این دارو با فرمول  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$  دارای وزن مولکولی ۴۴۴/۴۳۵ گرم بر مول می‌باشد (شکل ۱).



شکل ۲: مراحل سنتز  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-101(\text{Fe})/\text{GO}$  به عنوان حامل داروی تتراسایکلین و فعالیت‌های ضد باکتری آن.

اتوکلاو ۵۰ میلی‌لیتری منتقل گردید و به مدت ۲۰ ساعت در دمای  $120^\circ\text{C}$  قرار گرفت. محصول بدست آمده ۲ مرتبه با دی‌متیل‌فرمامید و سپس ۲ بار با آب مقطر شسته شد. در نهایت به مدت ۱۰ ساعت و در دمای  $150^\circ\text{C}$  خشک شد.

### ۲-۲-۳- سنتز GO به روش هامر

در این پژوهش نانوساختار گرافن اکسید با استفاده از روش هامر تهیه گردید [۳۵]. به این منظور مقداری یخ درون ظرفی به عنوان حمام ریخته شد و دمای حمام یخ در  $0^\circ\text{C}$  تنظیم شد. سپس درون یک بالن، ۵۰ میلی‌لیتر اسید سولفوریک و ۲ گرم پودر گرافیت و ۲ گرم سدیم نیترات اضافه گردید و به مدت ۲ ساعت روی هیتر هم‌زده شد، سپس ۵ گرم پرمنگنات به محتویات درون بالن اضافه شد، حمام یخ را برداشته و به مدت ۲ روز در دمای  $35^\circ\text{C}$  هم‌زده شد. بعد از ۲ روز ۳۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر قطره قطره به بالن اضافه گردید، افزودن آب مقطر طی ۲ مرحله و به فاصله زمانی نیم ساعت انجام گردید. پس از آن ۱۰ میلی‌لیتر آب اکسیژنه اضافه شد.

ابتدا  $0.9378$  گرم نیترات مس با  $2/4186$  گرم نیترات آهن در ۵۰ میلی‌لیتر آب دی‌یونیزه حل شد. محلول به ۱۰۰ میلی‌لیتر سیتریک اسید  $0.3$  مولار اضافه شد تا یک محلول شفاف ایجاد شود و در طی مخلوط شدن، دما با استفاده از حمام  $80^\circ\text{C}$  نگه داشته شد تا ژل شفاف و چسبناک حاصل گردد. سپس ژل را به اتوکلاو منتقل کرده تا به مدت ۳ ساعت در دمای  $130^\circ\text{C}$  بماند و در نهایت در کوره با دمای  $850^\circ\text{C}$  و به مدت ۳ ساعت خشک شد.

### ۲-۲-۲- سنتز $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-101(\text{Fe})$

بر اساس مطالعات انجام شده توسط لینا و همکارانش، مقادیر اولیه تهیه چارچوب فلز-آلی مشخص شد [۳۳]. سپس با توجه به تحقیقات صورت گرفته توسط یانگ و همکارانش و با کمی اصلاحات ساختار  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-101(\text{Fe})$  تهیه گردید [۳۴]. به این صورت که ابتدا  $0.415$  g ترفتالیک اسید و  $1/351$  گرم آهن کلرید در ۳۰ میلی‌لیتر دی‌متیل‌فرمامید حل گردید، سپس  $0.1$  گرم  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  به آن اضافه شد و به

**۲-۶-۱- تعیین مقدار داروی بارگذاری شده روی****نانوکامپوزیت**

بعد از گذشت ۵ روز زمان لازم برای بارگذاری دارو، محلول سانتریفیوژ شد و سپس جذب محلول رویی حاصل از سانتریفیوژ خوانده شد و با استفاده از شیب خط حاصل از تابع کالیبراسیون غلظت آن بدست آمد، با قرار دادن غلظت بدست آمده در فرمول زیر درصد داروی بارگذاری شده روی نانوذره تعیین شد.

$$100 \times \text{غلظت اولیه} / (\text{غلظت محلول رویی} - \text{غلظت اولیه})$$

= راندمان داروی بارگذاری شده

**۲-۲-۷- آزادسازی داروی تتراسایکلین**

آزادسازی داروی تتراسایکلین در pH: ۷/۴ انجام شد. ۰/۰۲ گرم از پودر  $\text{CuFe}_2\text{O}_4 @ \text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}/\text{TC}$  به ۵۰ میلی لیتر بافر اضافه شد و به مدت ۳ روز در دمای  $37^\circ\text{C}$  هم زده شد. در این سه روز در بازه‌های مختلف زمانی ۵ میلی لیتر از محلول برداشته و با همان مقدار بافر تازه جایگزین شد. جذب آن‌ها توسط دستگاه طیف‌سنج جذبی مرئی-فرابنفش در طول موج ۳۶۰ nm خوانده شد و با استفاده از منحنی کالیبراسیون غلظت آن‌ها بدست آمد و توسط فرمول‌های زیر درصد رهاسازی دارو مشخص شد.

$$m_r (\text{وزن}) = CrVr + \sum CiVi$$

$$100 = m_r / m_i \times \text{درصد رهاسازی در هر مرحله}$$

**۲-۲-۸- بررسی اثر ضد باکتریایی**

در این مطالعه، باکتری‌های اشیرشیاکلای و استافیلوکوکوس اورئوس در دمای  $37^\circ\text{C}$  به مدت ۲۴ ساعت کشت داده شدند. برای آماده‌سازی محیط کشت مولر-هینتون آگار، مقدار مشخصی از پودر محیط کشت در یک ارلن حاوی آب مقطر ریخته شد و سپس به حجم موردنظر رسانده و پس از مقدار کمی حرارت کاملاً در آب حل شد و محلول

افزودن آب اکسیژنه باعث می‌شود برای مدت کوتاهی رنگ محلول زرد شود. محتویات درون بالن به مدت ۳۰ دقیقه هم زده شد. در نهایت ۲ بار با اسید کلریدریک ۱۰٪ شستشو داده شد. پس از آن رسوب با آب مقطر شستشو داده شد تا اسیدهای موجود بطور کامل از رسوب جدا شود. در آخر به مدت ۲۴ ساعت در دمای  $60^\circ\text{C}$  خشک شد.

**۲-۲-۴- سنتز  $\text{CuFe}_2\text{O}_4 @ \text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}$** 

مقدار ۰/۰۵ گرم گرافن اکسید تهیه شده به روش هامر و ۰/۱ گرم  $\text{CuFe}_2\text{O}_4 @ \text{MIL-101}(\text{Fe})$  در ۳۰ میلی لیتر دی‌متیل‌فرمامید حل گردید و به مدت ۲۰ دقیقه هم‌زده شد. محلول مورد نظر به اتوکلاو منتقل گردید و به مدت ۱۲ ساعت در دمای  $120^\circ\text{C}$  قرار گرفت. سپس چندین مرتبه با دی‌متیل‌فرمامید، آب مقطر و اتانول شسته شد. در آخر در دمای  $80^\circ\text{C}$  درجه به مدت یک شبانه روز خشک شد.

**۲-۲-۵- سنتز  $\text{CuFe}_2\text{O}_4 @ \text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}$** 

در یک بالن ۵۰۰ میلی لیتری مقدار ۴ گرم سدیم کلرید، ۰/۱ گرم پتاسیم کلرید، ۰/۱۲ گرم مونونیتاسیم دی‌هیدروژن فسفات و ۰/۸۸ گرم دی‌سدیم هیدروژن فسفات را مخلوط کرده و تا حجم ۵۰۰ میلی لیتر به آن آب مقطر اضافه شد. سپس pH آن توسط pH متر روی ۷/۴ تنظیم شد.

**۲-۲-۶- بارگذاری داروی تتراسایکلین**

روش انجام بارگذاری دارو بر اساس روش کارهای موجود در منابع معتبر صورت گرفت [۲۹-۳۱]. در این راستا به این صورت عمل شد که ابتدا ۰/۱ g از پودر خالص تتراسایکلین در ۵ mL آب دیونیزه حل شد، سپس ۰/۰۵ g از پودر نانوکامپوزیت به آن اضافه شد و محلول به مدت ۵ روز در دمای اتاق هم‌زده شد. محلول نهایی با آب مقطر در ۳ مرحله شسته شد تا داروهای بارگذاری نشده حذف شوند. سپس به مدت یک شبانه روز در دمای  $60^\circ\text{C}$  خشک شد.

### ۳- نتایج و بحث

#### ۳-۱- شناسایی و بررسی ساختار نانوساختار

##### $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-101(\text{Fe})/\text{GO}/\text{TC}$

در آزمایش‌های اولیه، نانوکامپوزیت  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-101(\text{Fe})/\text{GO}$  تهیه و ساختار آن با تجزیه و تحلیل طیف‌سنجی مادون قرمز (FT-IR)، تفرق انرژی اشعه ایکس (EDX)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (FE-SEM)، طیف‌سنجی پراش انرژی پرتو ایکس (XRD)، آنالیز حرارتی وزن سنجی (TGA) و آنالیز تخلخل سنجی جذب و واجذب (BET) مورد بررسی و اثبات قرار گرفت.

آنالیز FT-IR به منظور شناسایی گروه‌های آلی انجام شد. طیف مادون قرمز نانوکامپوزیت تهیه شده در شکل (۳-ا) نشان داده شده است. طیف مادون قرمز نانوکامپوزیت حاوی دارو در شکل (۳-ب) نشان داده شده است و طیف مادون قرمز داروی تتراسایکلین در شکل (۳-ج) نشان داده شده است. در طیف مادون قرمز ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-101(\text{Fe})/\text{GO}$  در شکل (۳-ا)، نوارهای جذبی واقع شده در ناحیه  $542\text{ cm}^{-1}$  و  $463\text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوندهای Cu-O و Fe-O است. نوارهای مشاهده شده در  $1600\text{ cm}^{-1}$  و  $1660\text{ cm}^{-1}$  به ترتیب مربوط به C=C و C=O در ساختار ترفتالیک اسید می‌باشد که وجود MOF در ساختار را نشان می‌دهد. همچنین نوار ظاهر شده در  $1222\text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوند C-O در اپوکساید و نوار جذبی در  $3430\text{ cm}^{-1}$  مشخصه پیوند H-O در گرافن اکسید می‌باشد که نشان‌دهنده جاذب بودن گرافن اکسید است. طیف مادون قرمز ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-101(\text{Fe})/\text{GO}/\text{TC}$  در شکل (۳-ب) نشان داده شده است. نوار جذبی مربوط به ارتعاش کششی C=O مربوط به تتراسایکلین بوده و در  $1680\text{ cm}^{-1}$  ظاهر شده است. همچنین نوار جذبی مربوط به پیوند C-N در  $1458\text{ cm}^{-1}$  دیده می‌شود. نوار جذبی در ناحیه  $3442\text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوند N-H می‌باشد.

شفافی بدست آمد. محلول در اتوکلاو به مدت ۱۵ دقیقه در دمای  $121\text{ }^\circ\text{C}$  استریل شد. پس از آنکه حرارت محیط به  $^\circ\text{C}$  ۴۵ رسید محیط در شرایط استریل داخل پلیت‌ها تقسیم شد [۳۶].

به منظور آماده‌سازی محلول استوک،  $0/0125$  گرم از پودر نانوکامپوزیت، داروی خالص و داروی بارگذاری شده روی نانوکامپوزیت هر کدام در ارلن جدا ریخته شده و با HCl به حجم ۲۵ میلی‌لیتر رسانده شد.

#### ۲-۲-۸-۱- حفره حاوی داروی خالص تتراسایکلین

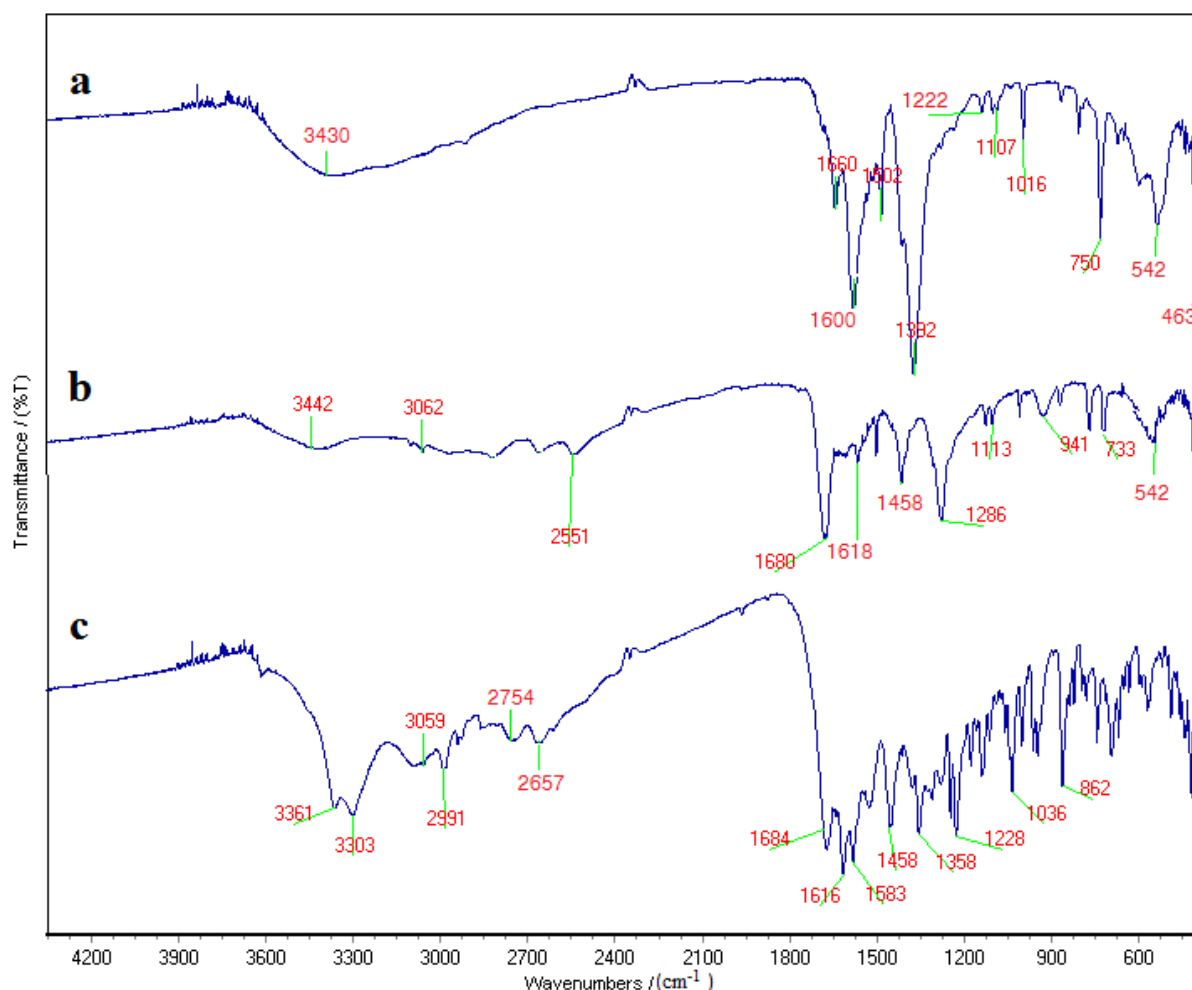
برای هر دو باکتری اشرشیاکلای و استافیلوکوکوس اورئوس مقدار ۵ میلی‌لیتر از محلول استوک داروی خالص برداشته شد و به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانده شد، سپس مقدار ۵۰ میکرولیتر از محلول به درون چاهک تزریق شد.

#### ۲-۲-۸-۲- حفره حاوی نانوکامپوزیت ( $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-101(\text{Fe})/\text{GO}$ )

برای هر دو باکتری مقدار ۱۰ میلی‌لیتر از محلول استوک برداشته شد و به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانده شد و سپس مقدار ۵۰ میکرولیتر از آن به دیسک تزریق شد.

#### ۲-۲-۸-۳- حفره حاوی ( $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-101(\text{Fe})/\text{GO}/\text{TC}$ )

مقدار ۱۰ میلی‌لیتر از استوک برداشته شد و با HCl به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانده شد و سپس مقدار ۵۰ میکرولیتر از آن به دیسک تزریق شد. در هر پلیت سه چاهک حفر شد که یکی حاوی داروی خالص و دیگری حاوی نانوکامپوزیت و سومین چاهک حاوی داروی بارگذاری شده روی نانوکامپوزیت بود، سپس پلیت ۲۴ ساعت درون انکوباتور در دمای  $37\text{ }^\circ\text{C}$  قرار گرفت و سپس قطر هاله مهار رشد توسط خط کش مخصوص اندازه‌گیری شد.



شکل ۳: (a) طیف مادون قرمز ساختار  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-101(\text{Fe})/GO$  (b) طیف مادون قرمز ساختار  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-101(\text{Fe})/GO$  (c) طیف مادون قرمز ساختار داروی تتراسایکلین.

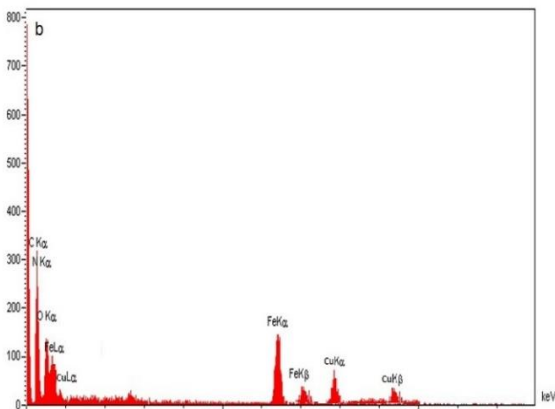
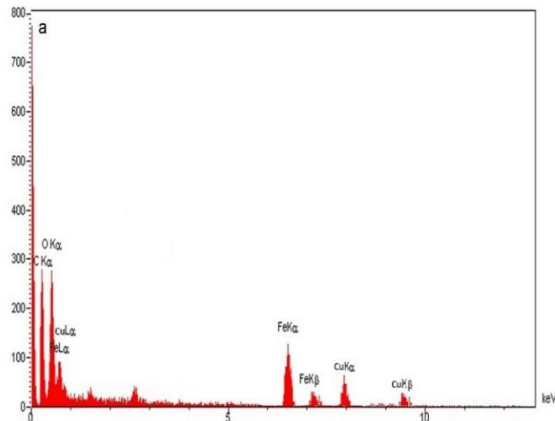
کربن، آهن و مس قابل مشاهده می‌باشند. شکل (b-۵) بعد از بارگذاری دارو را نشان می‌دهد که علاوه بر عناصر موجود در نانوکامپوزیت، عنصر نیتروژن هم وجود دارد. وجود عنصر نیتروژن نشان دهنده این است که دارو در نانوکامپوزیت بارگذاری شده است. همان‌گونه که در تصویر نشان داده شده است ساختار تهیه شده فاقد هرگونه ناخالصی می‌باشد.

برای محاسبه تخلخل سنجی جذب و واجذب از آنالیز (BET) استفاده شد. شکل (a-۶) نمودار حاصل از آنالیز ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-101(\text{Fe})/GO$  را نشان می‌دهد و شکل (b-۶) نمودار حاصل از آنالیز ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-$

برای تعیین اندازه ذرات، تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) نانوکامپوزیت قبل و بعد از بارگذاری دارو در (شکل ۴) نشان داده شده است. در تصاویر مربوط به  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-101(\text{Fe})/GO$  که در شکل (a-۴) مشخص است، نانوذرات به صورت کروی هستند.

تصاویر مربوط به بعد از بارگذاری دارو در شکل (b-۴) نشان می‌دهد که کروی بودن ساختار حفظ شده و همچنین اندازه ذرات بزرگتر شده است. با استفاده از آنالیز EDX می‌توان عناصر موجود در ترکیب و درصد این عناصر را بدست آورد. آنالیز EDX مربوط ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@MIL-$   $101(\text{Fe})/GO$  در شکل (a-۵) مشخص است، عناصر  $\text{O}_2$

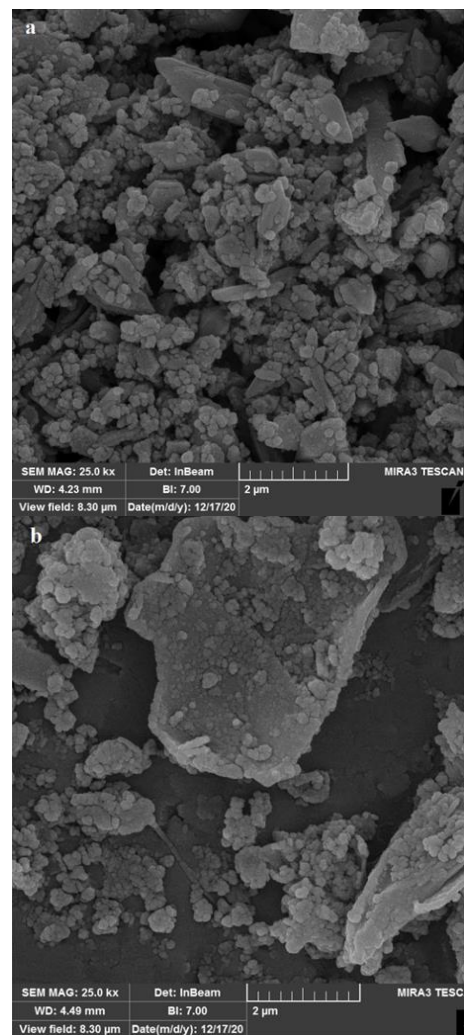




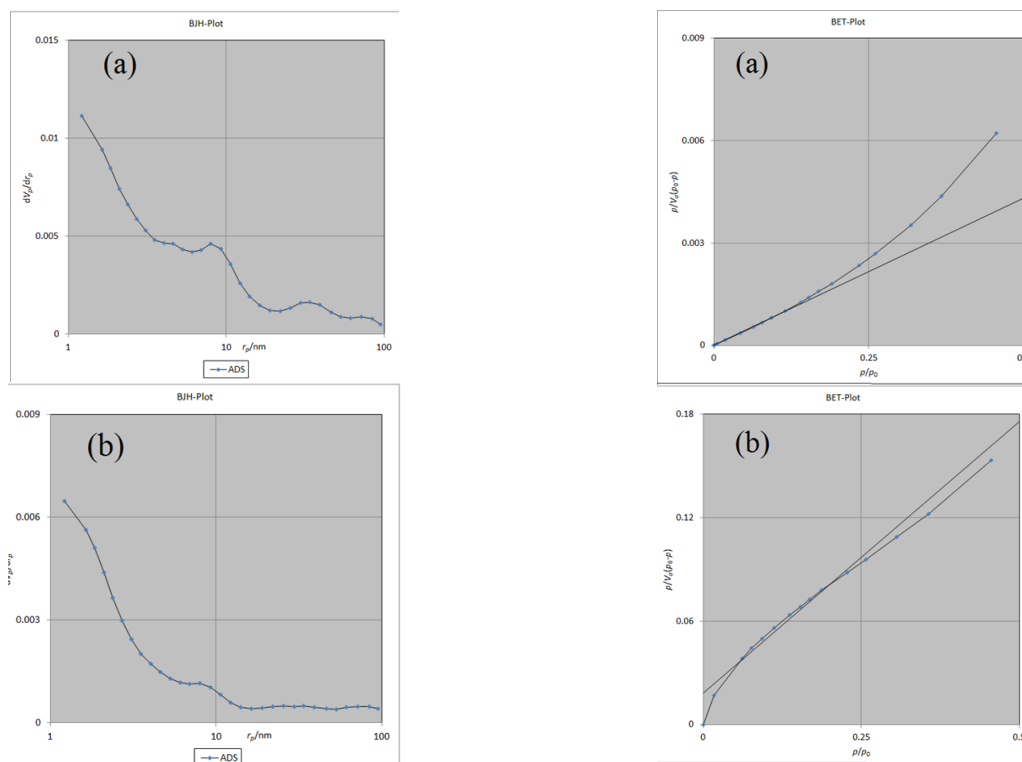
شکل ۵: (a) طیف EDX ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}$  و (b) طیف EDX ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}/\text{TC}$ .

شکل ۷ نمودار جذب و واجذب را نشان می‌دهد که شکل (a-۷) مربوط به ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}$  و شکل (b-۷) مربوط به ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}/\text{TC}$  است، نتایج نشان داد که نانو کامپوزیت قبل و بعد از بارگذاری دارو دارای ایزوترم جذب واجذب نوع I می‌باشد. شکل ۸ مربوط به نمودار BJH می‌باشد که شکل (a-۸) مربوط به نانو کامپوزیت قبل از بارگذاری دارو و شکل (b-۸) مربوط به نانو کامپوزیت بعد از بارگذاری دارو است. نتایج BJH نشان می‌دهد که متوسط قطر منافذ قبل و بعد از بارگذاری دارو  $1/21 \text{ nm}$  می‌باشد. برای تعیین اندازه بلورهای نانو کامپوزیت، از XRD استفاده شد (شکل ۹).

$\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}/\text{TC}$  را نشان می‌دهد. سطح ویژه نانو کامپوزیت قبل از بارگذاری دارو شکل (a-۶) برابر با  $504/56 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$  و سطح ویژه نانو کامپوزیت بعد از بارگذاری دارو شکل (b-۶) برابر با  $131/06 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$  می‌باشد. حجم حفرات نانو کامپوزیت قبل از بارگذاری دارو برابر با  $0/3378 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$  و حجم حفرات بعد از بارگذاری دارو برابر با  $0/0590 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$  می‌باشد، کاهش یافتن این اعداد نشان‌دهنده این است که دارو درون نانو کامپوزیت بارگذاری شده است.



شکل ۴: (a) تصویر SEM ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}$  و (b) تصویر SEM ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}/\text{TC}$ .

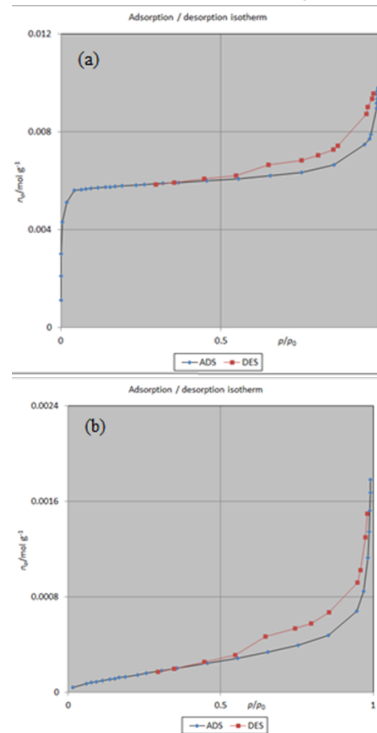


شکل ۸: (a) نمودار BJH ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101(Fe)/GO}$  و (b) نمودار BJH ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101(Fe)/GO/TC}$ .

شکل ۶: (a) نمودار BET ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101(Fe)/GO}$  و (b) نمودار BET ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101(Fe)/GO/TC}$ .

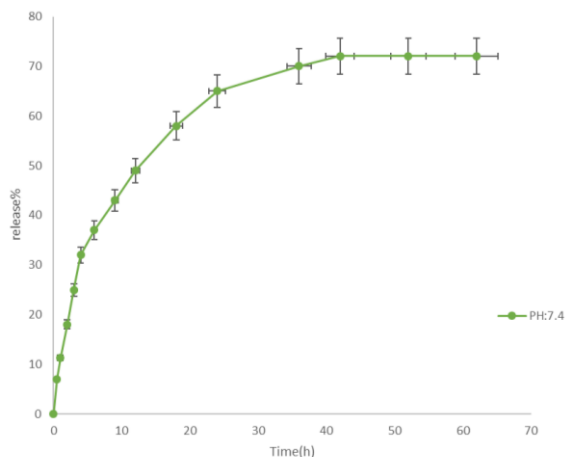
شدت پیک‌ها در زاویه برابر با  $30.2^\circ$ ،  $35.6^\circ$ ،  $37.2^\circ$ ،  $43.1^\circ$ ،  $57.1^\circ$ ،  $62.8^\circ$  در الگوی پراش پرتو ایکس مربوط به صفحات (220)، (311)، (222)، (400)، (511)، (440) هسته مغناطیسی  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  می‌باشد [۳۷]. شدت پیک‌ها برای چارچوب فلز-آلی MIL-101(Fe) در زاویه  $2\theta$  برابر با  $8.9^\circ$ ،  $9.7^\circ$ ،  $19.6^\circ$ ،  $21.7^\circ$  می‌باشد که با الگوی اصلی تطابق دارند [۳۸]. همچنین شدت پیک گرافن اکسید در زاویه  $2\theta$  برابر با  $11.1^\circ$  است [۳۹]. ساختار کریستالی حفظ شده است و

هیچ گونه پیک ناخالصی در XRD مشاهده نشده است. شکل ۱۰ منحنی و آنالیز حرارتی وزن‌سنجی (TGA) ساختار  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101(Fe)/GO/TC}$  را نشان می‌دهد. این منحنی کاهش وزن را نشان می‌دهد، نخستین کاهش وزن در زیر دمای  $200^\circ\text{C}$  مربوط به خروج مولکول‌های حلال به دام افتاده هنگام سنتز ترکیب است و در این مرحله حدود ۵٪ کاهش وزن مشاهده شده است.



شکل ۷: (a) نمودار ایزوترم جذب-واجذب ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101(Fe)/GO}$  و (b) نمودار ایزوترم جذب-واجذب ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@\text{MIL-101(Fe)/GO/TC}$ .

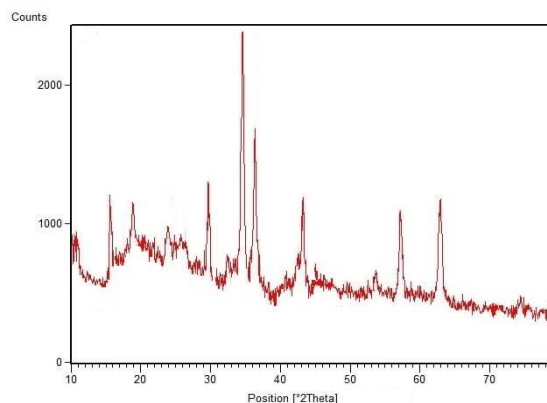
ساعت بعد از شروع رهاسازی، سریع تر بوده و حدود ۳۹٪ آن آزاد شده است و سپس رهایش دارو آهسته تر شده تا اینکه با گذشت ۳۶ ساعت از شروع رهاسازی، حدود ۷۰٪ از دارو رها شده است و بعد از این مدت، روند رهاسازی ثابت شد.



شکل ۱۱: رهایش تتراسایکلین از نانوکامپوزیت  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@ \text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}$  در  $\text{pH}: 7/4$

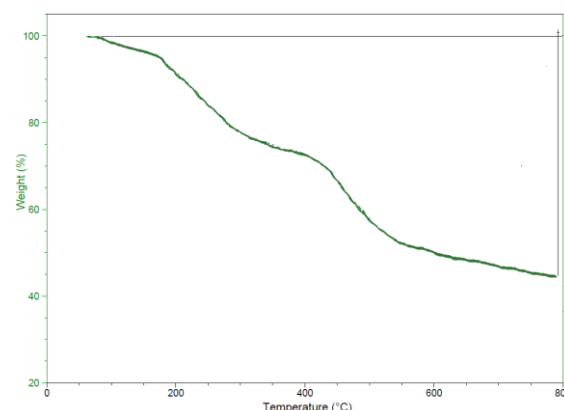
### ۳-۳- بررسی اثر ضدباکتریایی $\text{CuFe}_2\text{O}_4@ \text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}$ و $\text{CuFe}_2\text{O}_4@ \text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}/\text{TC}$ تتراسایکلین آزاد

برای بررسی اثر ضدباکتریایی از روش چاهک گذاری استفاده شد و باکتری های استافیلوکوکوس اورئوس و اشرشیاکلائی انتخاب شدند. نتایج حاصل از بررسی اثر ضدباکتریایی در (شکل ۱۲) و اندازه قطر هاله عدم رشد در (جدول ۱) نشان داده شده است. شکل (۱۲-ا) نتایج حاصل برای باکتری استافیلوکوکوس اورئوس و شکل (۱۲-ب) نتایج حاصل برای باکتری اشرشیاکلائی را نشان می دهد. نتایج برای هر دو باکتری نشان می دهد که تتراسایکلین بارگذاری شده درون نانوکامپوزیت در مقایسه با تتراسایکلین خالص، دارای قطر هاله عدم رشد بزرگتری است. در ادامه، پژوهش انجام شده با کارهای مشابه قبلی مقایسه شد که نتایج مقایسه در جدول ۲ نشان داده شده است [۴۳-۴۱، ۳۰]. همانطور که ملاحظه می گردد، نانوکامپوزیت جدید تهیه شده نسبت به مطالعات پیشین درصد بارگذاری بالاتر و همپنین خواص ضدباکتریایی مناسبی از خود نشان داده است.



شکل ۹: ساختار کریستالی الگوی XRD ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@ \text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}/\text{TC}$

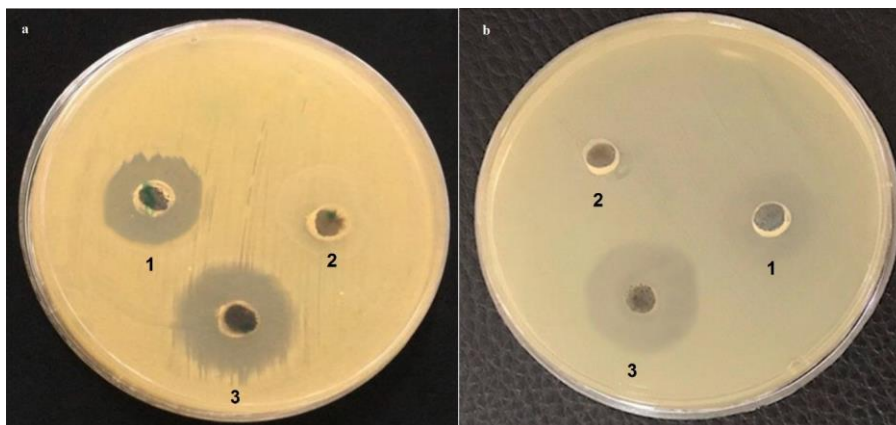
کاهش وزن بعدی در محدوده دمای ۲۰۰ تا  $300^\circ\text{C}$ ، (۲۵٪) رخ داده که مربوط به تخریب ساختار داروی تتراسایکلین می باشد. تجزیه بخش هایی از اسکلت آلی در دمای  $320^\circ\text{C}$  تا  $450^\circ\text{C}$  رخ داده است و همچنین دمای ۵۰۰ تا  $800^\circ\text{C}$  مربوط به تخریب گرافن اکسید است [۴۰].



شکل ۱۰: آنالیز TGA ترکیب  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@ \text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}/\text{TC}$

### ۳-۲- بررسی رهایش دارو از نانوکامپوزیت

میزان رهایش دارو از نانوکامپوزیت، در بازه های زمانی مختلف بعد از قرار دادن محلول روی استیر در دمای  $37^\circ\text{C}$  در  $\text{pH}$  فیزیولوژیک بدن ( $\text{pH}: 7/4$ ) توسط دستگاه اسپکتروفتومتری UV-Vis در طول موج ۳۶۰ nm مورد بررسی قرار گرفت، شکل ۱۱، رهایش تتراسایکلین از نانوذره را در مدت ۷۲ ساعت نشان می دهد. همان طور که در شکل مشخص است، در  $\text{pH}$  فیزیولوژیک بدن رهایش دارو تا ۷



شکل ۱۲: (a) نتایج حاصل برای باکتری استافیلوکوکوس اورئوس ۱: تتراسایکلین خالص، ۲: نانوکامپوزیت، ۳: تتراسایکلین بارگذاری شده روی نانوکامپوزیت و (b) نتایج حاصل برای باکتری اشرشیاکلای ۱: تتراسایکلین خالص، ۲: نانوکامپوزیت، ۳: تتراسایکلین بارگذاری شده روی نانوکامپوزیت.

جدول ۱: اندازه قطر هاله عدم رشد برای دو باکتری اشرشیاکلای و استافیلوکوکوس اورئوس.			
قطر هاله عدم رشد			
باکتری	تتراسایکلین خالص	نانو کامپوزیت	تتراسایکلین بارگذاری شده
اشرشیاکلای	۱۴ mm	۰	۱۹ mm
استافیلوکوکوس اورئوس	۱۷ mm	۰	۲۱ mm

جدول ۲: مقایسه پژوهش انجام شده با کارهای مشابه قبلی.

نام ساختار	نام دارو	درصد بارگذاری دارو	درصد رهایش دارو (pH: ۷/۴)	نام باکتری	قطر مهار رشد	منابع
ZIF-8	Doxorubicin	٪۵۰	٪۳۲	اشرشیاکلای استافیلوکوکوس اورئوس	۳۰ mm ۲۴ mm	[۴۱]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @PAA@ZIF-8	Ciprofloxacin	٪۹۳	٪۷۴	اشرشیاکلای استافیلوکوکوس اورئوس	۳۲ mm ۱۵ mm	[۳۰]
GO@CoFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> @Ag	Ciprofloxacin	٪۴۲	٪۳۸	اشرشیاکلای استافیلوکوکوس اورئوس	۳۹ mm ۳۲ mm	[۴۲]
GO-PEG	Nigella sativa	٪۸۸		اشرشیاکلای استافیلوکوکوس اورئوس	۳۰ mm ۳۶ mm	[۴۳]
CuFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> @MIL-101(Fe)/GO	Tetracycline	٪۹۵	٪۷۰	اشرشیاکلای استافیلوکوکوس اورئوس	۱۹ mm ۲۱ mm	پژوهش حاضر

- [8] R. Ischakov, L. Adler-Abramovich, L. Buzhansky, E. Gazit, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **21**, 2013, 3517.
- [9] W.W. Lestari, M. Arvinawati, R. Martien, *Materials Chemistry and Physics*, **204**, 2018, 141.
- [10] M.H. Shah, A. Paradkar *International Journal of Pharmaceutics*, **294**, 2005, 161.
- [11] A. Lajevardi, M. Hossaini Sadr, A. Badiei, M. Armaghan, *Journal of Molecular Liquids*, **307**, 2020, 112996.
- [12] J. Zhong, R.K. Kankala, S.B. Wang, A.Z. Chen, *Polymer*, **11**, 2019, 1627.
- [13] R. J. Kupplera, D. J. Timmons, Q.R. Fanga, R.J. Li, T.A. Makala, M.D. Younga, D. Yuana, D. Zhaoa, H.C. Zhoua, *Coordination Chemistry Reviews*, **253**, 2009, 3042.
- [14] M. Akbari, M.A. Ghasemzadeh, M. Fadaeian, *ChemistrySelect*, **5**, 2020, 14564.
- [15] M. Almasi, V. Zelenak, E. Benova, A. Zelenakov, *Inorganic Chemistry Communications*, **93**, 2018, 115.
- [16] M. Nasrabadi, M.A. Ghasemzadeh, M.R. Zand-Monfared, *New Journal of Chemistry*, **43**, 2019, 16033.
- [17] X. Gao, L.P. Xu, Sh. F. Zhou, G. Liu, X. Zhang, *American Journal of Biomedical Science & Research*, **6**, 2014, 41.
- [18] J.K. patra, G. Das, L.F. Fraceto, E.V. Ramos Campos, M. Rodriguez-Torres, L.S. Acosta-Torres, L.A. Diaz-Torres, M.K. Swamy, S. Sharma, S. Habtemariam, H. Shin, *Journal of Nanobiotechnology*, **16**, 2018, 71.
- [19] H. Yang, J. Yan, Z. Lu, X. Cheng, Y. Tang, *Journal of Alloys and Compounds*, **476**, 2009, 715.
- [20] H. Zhao, R. Ding, X. Zhao, Y. Li, L. Qu, H. Pei, L. Yildirimer, Z. Wu, W. Zhang, *Drug Discovery Today*, **22**, 2017, 1302.
- [21] S. Goenka, V. Sant, S. Sant, *Journal of Controlled Release*, **173**, 2014, 75.
- [22] L. Ling, X.L. Liu, H.Y. Geng, B. Hu, G.W. Song, Z.S. Xu, *Journal of Materials Chemistry A*, **1**, 2013, 10292.
- [23] L. Li, Y.Q. Wu, K.K. Sun, R. Zhang, L. Fan, K.K. Liang, L.B. Mao, *Materials Letters*, **162**, 2015, 207.
- [24] S. Javanbakht, M. Pooresmaeil, H. Namazi, *Carbohydrate Polymers*, **208**, 2018, 294.
- [25] Z. Karimzadeh, S. Javanbakht, H. Namazi, *Bioimpacts*, **9**, 2019, 5.
- [26] W.W. Lestari, R.A. Tedra, V.A. Rosari, T.E. Sarawati, *Applied Organometallic Chemistry*, **34**, 2020, 1.
- [27] Z. Gharehdaghi, R. Rahimi, S.M. Naghib, F. Molaabasi, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, **26**, 2021, 689.
- [28] S. Shao, X. Wu, *Critical Reviews in Biotechnology*, **40**, 2020, 1010.
- [29] S. Farhadi, M.A. Ghasemzadeh, S. Aghaei, *ChemistrySelect*, **4**, 2019, 729.
- [30] M. Esfahanian, M.A. Ghasemzadeh, S.M.H. Razavian, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **47**, 2019, 2024.
- [31] S. Sanaei-Rad, M.A. Ghasemzadeh, S.M.H. Razavian, *Scientific Reports*, **11**, 2021, 18734.
- [32] A. Dandia, A.K. Jain, S. Sharma, *RSC Advances*, **3**, 2013, 2924.
- [33] J. Lina, H. Hua, N. Gaob, J. Yea, Y. Chena, H. Ou, *Journal of Water Process Engineering*, **33**, 2020, 1.
- [34] Y. Yang, F. Xia, B. Gong, A. Xie, M. Zhua, *Journal of Materials Chemistry*, **43**, 2017, 8600.
- [35] S. William, J. Hummers, R.E. Offeman, *Journal of the American Chemical Society*, **80**, 1958, 1339.

## ۴- نتیجه گیری

در این پژوهش، یک نانو کامپوزیت جدید به عنوان حامل دارو با ساختار  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@ \text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}$  تهیه شد. سپس با استفاده از تکنیک‌های گسترده طیف سنجی مورد شناسایی قرار گرفت. پس از تأیید ساختار نانو کامپوزیت، داروی تتراسایکلین بر روی نانو کامپوزیت بارگذاری شد، میزان بارگذاری دارو ۹۵٪ محاسبه شد. علاوه بر این، رهاسازی دارو در pH: ۷/۴ (محلول بافر فسفات) مورد بررسی قرار گرفت و میزان رهایش دارو ۷۰٪ محاسبه شد. در آخر از باکتری‌های *S. aureus* و *E. coli* برای بررسی فعالیت‌های آنتی باکتریایی استفاده شد و نتایج نشان داد که داروی تتراسایکلین بارگذاری شده بر روی  $\text{CuFe}_2\text{O}_4@ \text{MIL-101}(\text{Fe})/\text{GO}$  نسبت به تتراسایکلین خالص بهتر مانع رشد باکتری می‌شود و خاصیت ضد باکتریایی بیشتری دارد. نتایج پژوهش نشان داد که نانو کامپوزیت ساخته شده به عنوان حامل، علاوه بر رهایش آهسته در شرایط فیزیولوژیکی بدن می‌تواند باعث بهبود خواص ضد باکتریایی دارو شود.

## سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از حمایت‌های دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایند.

## مراجع

- [1] S. Khan, M. Imran, T.T. Butt, S. Ali-Shah, M. Sohail, A. Malik, *Trends in Food Science and Technology*, **80**, 2018, 8.
- [2] R.C. Alves, Z.M. Schulte, M.T. Luiz, P. Da Silva, R.C.G. Frem, N.L. Rois, *Inorganic Chemistry*, **60**, 2021, 11739.
- [3] S. Maiti, K. Kumar Sen, *Journal of Biology and Medicine*, **161**, 2017, 978.
- [4] Y. Liu, G. Yang, Th. Baby, T. Dong Chen, D.A. Weitz, *Angewandte Chemie International Edition*, **132**, 2020, 4750.
- [5] Y. Duan, A. Dhar, C. Patel, M. Khimani, S. Neogi, P. Sharma, N. Siva Kumar, *RSC Advances*, **10**, 2020, 26777.
- [6] Z. Li, J. Sun, Y. Huang, Y. Liu, J. Xu, Y. Chen, L. Liang, J. Li, Q. Liao, S. Li, K. Zhou, *Frontiers in Pharmacology*, **9**, 2018, 781.
- [7] L.D. Pedro-Hernandez, E. Martinez-Klimova, S. Mendoza-Cardozo, Martinez-Garcia, *Nanomaterials*, **7**, 2017, 163.

- [40] N. Uregen, K. Pehlivanoglu, Y. Ozdemir, Y. Devrim, *International Journal of Hydrogen Energy*, **42**, 2017, 2636.
- [41] A. El-Bindary, E.A. Toson, K.R. Shoueir, H.A. Aljohani, M.M. Abo-Ser, *Applied Organometallic Chemistry*, **34**, 2020, 5905.
- [42] M. Kooti, A. Naghdi Sedeh, H. Motamedi, S.E. Rezatofighi, *Applied Microbiology and Biotechnology*, **102**, 2018, 3607.
- [43] A. Mustafa, F.T.M. Jihad, M.S. Noori, S. Jabir, F.A. Albukhaty, A.A. Alyamani, *Molecules*, **26**, 2021, 3067.
- [36] S. Aguado, J. Quiros, J. Canivet, D. Farrusseng, K. Boltes, R. Rosal, *Chemosphere*, **113**, 2014, 188.
- [37] S. Yang, X. Qiu, P. Jin, M. Dzakpasu, X.C. Wang, Q. Zhang, L. Yang, D. Ding, *Chemical Engineering Journal*, **353**, 2018, 329.
- [38] C. Gecgel, U.B. Simsek, B. Gozmen, M. Turabik, *Journal of the Iranian Chemical Society*, **16**, 2019, 1735.
- [39] J. Lina, H. Hua, N. Gaob, J. Yea, Y. Chena, H. Oua, *Journal of Water Process Engineering*, **33**, 2020, 101010.