

## تهیه و بررسی چارچوب آلی-فلزی UiO-66-NH<sub>2</sub> و HKUST-1 به عنوان حامل‌های دارویی

خلیل طباطبائی<sup>۱</sup>، عبدالله فلاح شجاعی<sup>۱\*</sup>، شیما یوسف‌امندانی<sup>۲</sup> و حسام سلیمانی<sup>۲</sup>

۱. استاد شیمی معدنی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، گیلان

۲. کارشناس ارشد شیمی معدنی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، گیلان

دریافت: اردیبهشت ۱۳۹۸، بازنگری: مهر ۱۳۹۸، پذیرش: دی ۱۳۹۸

**چکیده:** در این پژوهش، چارچوب‌های آلی-فلزی UiO-66-NH<sub>2</sub> و HKUST-1 با روش حلال‌گرایی تهیه شدند. سپس، بارگذاری داروهای مانند استامینوفن، آموکسی‌سیلین و ایبوپروفن در چارچوب فلز-آلی UiO-66-NH<sub>2</sub> و داروهای ارگوتامین و استامینوفن در چارچوب فلز-آلی HKUST-1 به عنوان مدل‌های دارویی انجام شد. در ادامه، عملکرد این دو ترکیب به عنوان حامل این چهار دارو مورد بررسی قرار گرفت. همچنین، ساختمان بلوری این نانوذرات با روش‌های طیف‌سنجی فروسرخ تبدیل فوریه (FTIR)، پراش پرتو ایکس (XRD) و تجزیه وزن‌سنجی گرمایی (TGA) مشخص شد. در نهایت، به منظور اندازه‌گیری آزادسازی داروها از روش طیف‌سنجی فرابنفش-مرئی استفاده شد. برپایه نتایج به دست آمده مقدار بارگذاری ایبوپروفن، استامینوفن و آموکسی‌سیلین در UiO-66-NH<sub>2</sub> به ترتیب ۱/۲، ۰/۷ و ۰/۵ میلی‌گرم و درصد انتشار آن‌ها در مدت ۲ روز به ترتیب، ۲۵، ۲۸ و ۴۳ درصد به دست آمد. همچنین، بارگیری ارگوتامین و استامینوفن در HKUST-1 به ترتیب ۱/۰۷ و ۰/۹۸ میلی‌گرم و مقدار آزادسازی آن‌ها به ترتیب ۳۵ و ۴۳ درصد مشاهده شد.

**واژه‌های کلیدی:** چارچوب آلی-فلزی، UiO-66-NH<sub>2</sub>، HKUST-1، رهاسازی دارو

### مقدمه

خود جلب کرده‌اند [۱ و ۲]. چارچوب‌های آلی-فلزی قادر هستند در شرایط ملایم، با حلال‌های شیمیایی و روش‌های متفاوت که می‌تواند کنترل دقیقی بر اندازه، شکل و ساختار فرآورده ایجاد کند، مانند حلال‌گرایی، تولید شوند [۳ و ۴]. پایداری چارچوب‌ها تا حد زیادی با ساختار خوشه‌های غیرآلی و ماهیت طبیعی پیونددهنده‌های آلی تعیین می‌شود. چارچوب‌های آلی-

چارچوب‌های آلی-فلزی (MOF) گروهی جدید از مواد متخلخل هیبریدی ساخته شده از یون‌های فلزی یا خوشه‌های فلزی که با پیونددهنده‌های آلی به هم متصل شده‌اند، هستند (مواد بلوری که از پیونددهنده‌های چند منظوره آلی و گره‌های غیرآلی تشکیل شده‌اند) و در سال‌های اخیر توجه بیشتری را به

1. Metal Organic framework

پیوند کووالانسی تشکیل داده است [۱۲]. این دو چارچوب آلی-فلزی به دلیل ویژگی‌های بی‌مانند از جمله، تحمل گرمای بالا، فشار مکانیکی، ثبات شیمیایی و سهولت بازسازی، بسیار پرکاربرد هستند. پایداری گرمایی و شیمیایی ساختار UiO-66 مربوط به تعداد هماهنگی بالا، پیوندهای قوی بین بلوک‌های غیرمعدنی و پیونددهنده آلی و پیوندهای قوی Zr-O است [۱۳]. همچنین، طراحی ساختار ویژه HKUST-1 دارای دو نوع توزیع اندازه ذرات است. نخستین نوع توزیع شامل تخلخل با اندازه ۰٫۹ نانومتر که شامل ۱۲ واحد  $\text{Cu}_2(\text{COO})_4$  است. نوع دوم توزیع، از چهار گوشه حلقه داخلی بنزن با ابعاد حدود ۰٫۵ نانومتر بنزن تشکیل شده است [۱۴ و ۱۵]. حضور این ویژگی منجر به استفاده از این چارچوب‌های آلی-فلزی برای طیف گسترده‌ای از برنامه‌های کاربردی مانند جذب مولکول‌های کوچک، جداسازی و تجزیه و تحلیل کاتالیستی و شیمیایی است. همچنین، باعث می‌شود به‌عنوان یک حامل مواد دارویی مناسب شناخته شوند. در این پژوهش، چارچوب‌های آلی-فلزی  $\text{UiO-66-NH}_2$  و HKUST-1 تهیه شده و سپس، رهاسازی داروهای استامینوفن، ایبوپروفن، آموکسی‌سیلین و ارگوتامین از آن‌ها مورد بررسی قرار گرفته است.

## بخش تجربی

### مواد شیمیایی

زیرکونیم (II) کلرید، مس نیترات (II)، ۲-آمینوترتالیک‌اسید، بنزن‌تری‌کربوکسیلیک‌اسید،  $\text{N}_3\text{N}$  دی‌متیل فراماید، اتانول، بافر فسفات، n-هگزان از شرکت مرک با خلوص بالای آزمایشگاهی تهیه شدند.

### دستگاه‌ها

طیف‌های تبدیل فوریه فروسرخ (FTIR) با دستگاه ALPHA متعلق به شرکت BRUKER به کمک قرص‌های KBr به دست آمد. الگوی پراش پرتو ایکس با دستگاه X'Pert Pro ساخت

فلزی شیمیایی، دارای قابلیت تغییر ابعاد مولکولی خود بدون تغییر توپولوژی اصلیشان هستند که این ویژگی موجب شده در بسیاری از زمینه‌ها به‌کارگرفته شوند [۵ و ۶]. برای مثال، کاربردهای بسیار بالقوه، مانند جذب و ذخیره‌سازی گاز، جداسازی، کاتالیست، جذب مولکول‌های آلی، تحویل دارو، لومینسانس، مواد الکترونی، حامل‌های نانومواد، مغناطیس و ... دارند [۷]. افزون‌بر چارچوب‌های آلی-فلزی که از گروه سامانه‌های تحویل دارویی جدید، در نظر گرفته می‌شوند، انواع دیگری از ترکیب‌ها وجود دارد که به‌عنوان سامانه‌های نوین تحویل دارو شناخته شده‌اند. اما به دلایل یاد شده و محدودیت‌های بیشمار سامانه‌های دیگر، امروزه تمرکز و توجه بسیاری از دانشمندان بر چارچوب‌های آلی-فلزی متمرکز شده است. در واقع، در مقایسه با سامانه‌های تحویل داروهای رایج، چارچوب‌های آلی-فلزی دارای قابلیت بارگیری بالا مواد دارویی و بهبود سینتیک آزادشدن تحت کنترل است. برای مثال، داروی ایبوپروفن ۴ برابر بیشتر بر سطح چارچوب آلی-فلزی MIL-53 در مقایسه با ترکیب مزوحفره MCM-41 جذب می‌شود [۸].

تعداد چارچوب‌های آلی-فلزی که تا به امروز به‌عنوان حامل دارو به‌کارگرفته شده‌اند، بسیارند. اما دو ترکیب،  $\text{UiO-66-NH}_2$  و HKUST-1 به دلایل خاصی مورد توجه ویژه هستند. نمونه اولیه، UiO-66 (دانشگاه اسلو: UiO)، نخستین چارچوب بلوری مبتنی بر خوشه‌های زیرکونیم است که توسط Lillerud و همکارانش در سال ۲۰۰۸ معرفی شد [۲]. چارچوب‌های زیرکونیمی زیرمجموعه‌ای از چارچوب‌ها هستند که دارای اجزای ثانویه (SBU) خوشه زیرکونیم اکسید ( $\text{Zr}_6\text{O}_8$ ) بوده و زیرکونیم در آن‌ها نقش گره را به‌عهده دارد [۹ و ۱۰]. همچنین، تهیه HKUST-1 نخستین بار توسط Chui و همکارانش در سال ۱۹۹۹ گزارش شد [۱۱]. تجزیه و تحلیل ساختار تک بلور HKUST-1 نشان داد که این چارچوب شامل واحدهای تترا کربوکسیلات مس با فاصله کوتاه بین دو اتم مس (Cu-Cu) در حدود ۲٫۶۳ آنگستروم است. هر اتم مس با ۴ اتم اکسیژن از ۵٫۳، ۱- بنزن‌تری‌کربوکسیلات و یک مولکول آب

#### بارگذاری/استامینوفن

۱۰ گرم پودر استامینوفن در ۰/۳۳ لیتر حلال اتانول حل شد. سپس، ۵ گرم،  $UiO-66-NH_2$  به آن افزوده شد. مخلوط به مدت ۲۴ ساعت هم‌زده شد. سپس، ۳ بار با اتانول شسته و در نهایت به مدت ۱۲ ساعت در  $79^\circ C$  خشک شد.

#### بارگذاری/ایوپروفن

۱۰ گرم پودر ایوپروفن در ۰/۵ لیتر حلال n-هگزان حل شد. سپس ۵ گرم،  $UiO-66-NH_2$  به آن افزوده شد. مخلوط به مدت ۲۴ ساعت هم‌زده شد. سپس، ۳ بار با اتانول شسته و در نهایت به مدت ۱۲ ساعت در  $60^\circ C$  خشک شد.

#### بارگذاری/آموکسی‌سیلین

۱۰ گرم پودر آموکسی‌سیلین در ۰/۵ لیتر آب حل شد. سپس، ۵ گرم،  $UiO-66-NH_2$  به آن افزوده شد. مخلوط به مدت ۲۴ ساعت هم‌زده و سپس، ۳ بار با آب شسته و در نهایت به مدت ۱۲ ساعت در  $100^\circ C$  خشک شد.

#### بارگذاری داروی ارگوتامین و استامینوفن در چارچوب آلی-

##### فلزی $HKUST-1$

۱۰ گرم پودر ارگوتامین و ۱۰ گرم پودر استامینوفن به‌طور جداگانه در ۰/۵ لیتر اتانول حل شدند. سپس، به هر کدام ۵ گرم،  $HKUST-1$  افزوده شد. مخلوط‌ها به مدت ۲۴ ساعت هم‌زده شدند و سپس، ۳ بار با اتانول شسته و در نهایت به مدت ۱۲ ساعت در  $80^\circ C$  خشک شدند.

#### رها سازی داروهای بارگذاری شده در چارچوب‌های آلی-فلزی

برای این منظور، ۵ گرم پودر دارو به ۰/۵ لیتر بافر فسفات (PBS) با pH برابر با ۷/۴ افزوده شد. فالكون‌های حاوی این مخلوط به گرم‌خانه تک‌اننده با دمای  $37^\circ C$  منتقل شد. سپس، در فواصل زمانی مشخص از محلول‌ها طیف UV-Vis گرفته شد.

شرکت Panalytical از کشور هلند در گستره  $2\theta$  بین صفر و  $80^\circ$  و لامپ مس تهیه شد. دستگاه تجزیه وزن‌سنجی گرمایی (TGA) مدل Polymer Laboratories LINSEIS در گستره دمایی صفر تا  $600^\circ C$  و دستگاه طیف‌سنجی فرابنفش- مرئی UV-Vis مدل RAYLEIGH UV1800 به‌کارگرفته شدند.

#### تهیه چارچوب آلی-فلزی $UiO-66-NH_2$

ابتدا،  $0.057 \text{ mol}$  زیرکونیم (II) کلرید در  $3.66$  لیتر از N,N-دی‌متیل فرمامید (DMF) حل و سپس،  $0.087 \text{ mol}$  از ۲-آمینوترتالیک اسید به آن افزوده و به مدت ۱۰ دقیقه هم‌زده شد. مخلوط به‌دست آمده ۲۴ ساعت در دمای  $100^\circ C$  قرار داده شد. پس از ۲۴ ساعت، مخلوط به‌دست آمده خنک شد. سپس، با DMF و حلال اتانول شسته شد. در نهایت، حلال با پمپ خلأ از منافذ ترکیب به‌دست آمده خارج شد. در انتها، به‌منظور فعال‌سازی چارچوب آلی-فلزی  $UiO-66-NH_2$  تهیه شده، ترکیب مورد نظر در دمای  $100^\circ C$  به مدت یک شبانه روز (۲۴ ساعت) قرار گرفت و رسوب زرد  $UiO-66-NH_2$  به‌دست آمد.

#### تهیه چارچوب آلی-فلزی $HKUST-1$

ابتدا،  $0.205 \text{ mol}$  مس نیترات (II) در مخلوطی از حلال‌های آب و اتانول و N,N-دی‌متیل فرمامید، با نسبت (۱/۱/۱) به حجم  $0.33$  لیتر و  $0.047 \text{ mol}$ ،  $5.3:1$ -بنزن تری‌کربوکسیلیک اسید افزوده و ۲۰ دقیقه هم‌زده شد. مخلوط به‌دست آمده به مدت ۲۴ ساعت در دمای  $85^\circ C$  قرار داده شد. پس از ۲۴ ساعت مخلوط خنک سپس، با DMF و اتانول شسته شد. در نهایت، حلال با پمپ خلأ از منافذ ترکیب به‌دست آمده خارج شد. در انتها، به‌منظور فعال‌سازی چارچوب آلی-فلزی  $HKUST-1$  تهیه شده، ترکیب مورد نظر در دمای  $150^\circ C$  به مدت یک شبانه روز (۲۴ ساعت) قرار گرفت و رسوب فیروزه‌ای رنگ به‌دست آمد.

#### بارگذاری دارو در چارچوب آلی-فلزی $UiO-66-NH_2$

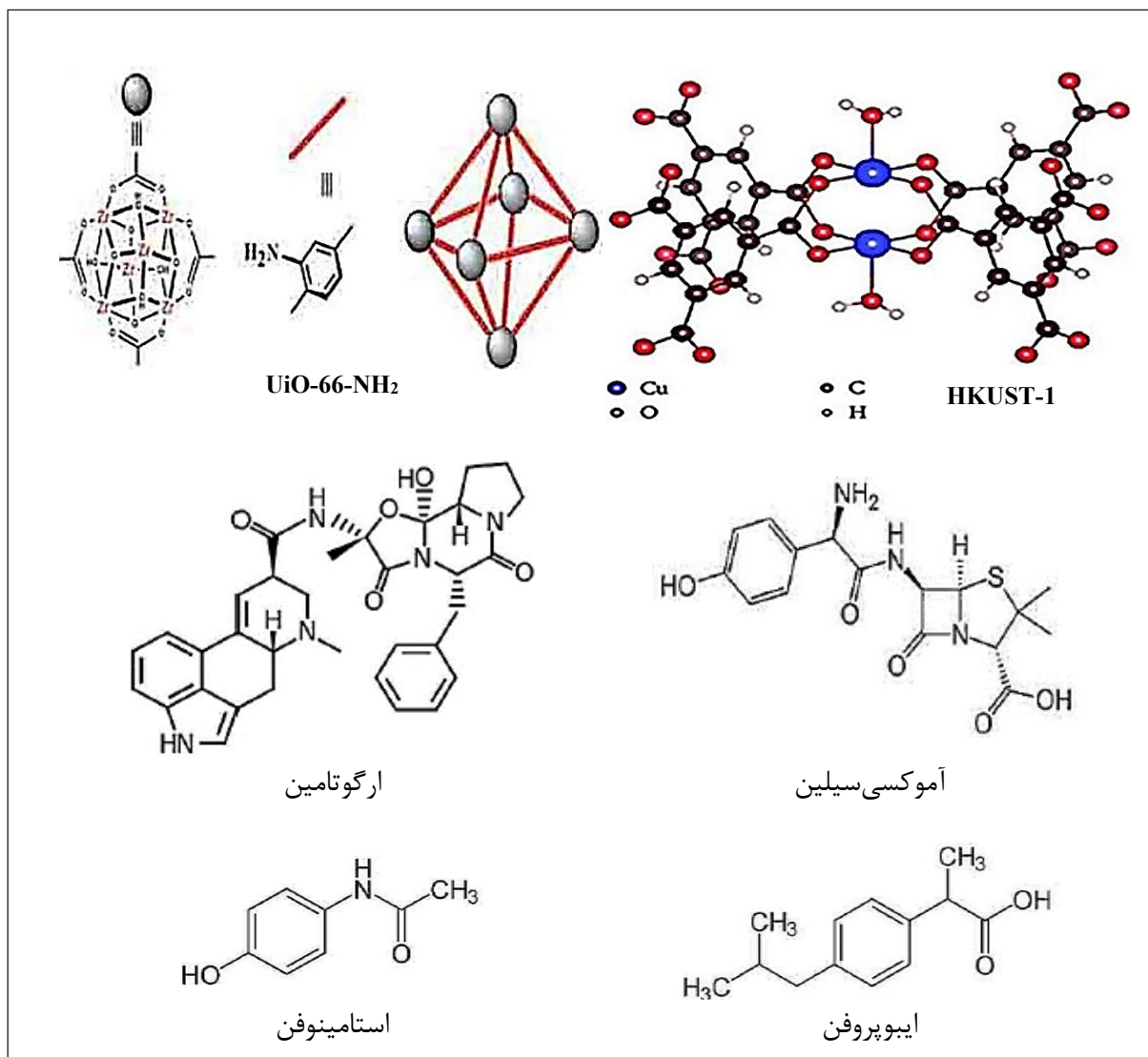
1. Thermal gravimetric analysis    2. N,N-dimethyl formamide    3. Phosphate buffered saline

و HKUST-1 در کنترل رهاسازی ۴ مدل دارویی، ایبوپروفن، استامینوفن، آموکسی سیلین و ارگوتامین که از گروه داروهای مسکن و تب بر هستند و امروزه در سرتاسر جهان مورد استفاده وسیع قرار می گیرند، بررسی شد. اندازه مولکولی این مدل های دارویی متناسب با حفرات دو MOF است. در نتیجه انتظار می رود جذب و رهاسازی مطلوب

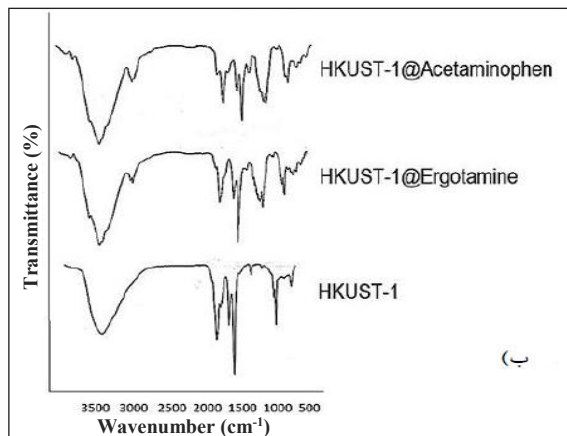
مطالعات طیف UV-Vis نشان دهنده مقدار رهاسازی دارو است که در بخش نتیجه ها و بحث به طور دقیق بررسی می شود.

### نتیجه ها و بحث

در این پژوهش، عملکرد دو چارچوب آلی-فلزی UiO-66-NH<sub>2</sub> و HKUST-1



شکل ۱ فرمول ساختاری چارچوب آلی- فلزی تهیه شده و داروهای مورد استفاده



شکل ۲ طیف FTIR چارچوب آلی-فلزی UiO-66-NH<sub>2</sub> (الف) و HKUST-1 (ب)، پیش و پس از بارگذاری داروها

#### الگوهای پراش پرتو ایکس (XRD)

در شکل ۳ الگوهای پراش پرتو ایکس (XRD) UiO-66-NH<sub>2</sub> و HKUST-1 نشان داده شده است. در UiO-66-NH<sub>2</sub> پیک‌های مشاهده شده در  $2\theta$  برابر با  $4.339^\circ$ ،  $26.5^\circ$ ،  $24.8^\circ$ ،  $8.48^\circ$ ،  $7.34^\circ$  است که به ترتیب به صفحه‌های (۱۱۱)، (۲۰۰)، (۱۰۰)، (۰۰۲)، (۱۰۱) و (۱۱۰) تعلق دارند. همچنین، برای HKUST-1، پیک‌های مشاهده شده در  $2\theta$  برابر با  $19.5^\circ$ ،  $17.5^\circ$ ،  $13.4^\circ$ ،  $11.6^\circ$ ،  $9.5^\circ$ ،  $6.9^\circ$  که به ترتیب به صفحات (۲۲۰)، (۲۲۰)، (۲۲۲)، (۴۰۰)، (۵۱۱) و (۴۴۰) تعلق دارند. تغییر اندک مکان پیک‌ها، نشانگر این است که داروها بدون تخریب حفره‌ها در چارچوب‌ها بارگذاری شده‌اند که دلیلی بر انعطاف‌پذیر بودن ساختار این ترکیبات است. بیشترین تغییرات مربوط به بارگذاری داروهای آموکسی‌سیلین و ارگوتامین است که نشان‌دهنده برهم‌کنش بیشتر گروه‌های موجود در دارو با جداره چارچوب‌های آلی-فلزی است.

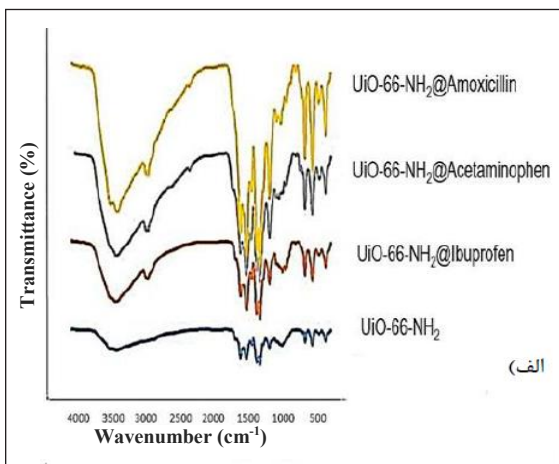
#### نمودارهای وزن‌سنجی گرمایی (TGA) نمونه‌ها

در شکل ۴، نمودارهای وزن‌سنجی گرمایی چارچوب آلی-فلزی UiO-66-NH<sub>2</sub> پیش و پس از بارگذاری داروها نشان داده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، کاهش وزن تا دمای  $150^\circ\text{C}$

و بدون تخریب ساختار در طول آزمایش‌ها داشته باشند. لازم به ذکر است رهاسازی سه داروی ایبوپروفن، استامینوفن و آموکسی‌سیلین در HKUST-1 و دو داروی ارگوتامین و استامینوفن در UiO-66-NH<sub>2</sub> برای نخستین بار انجام گرفت. بنابراین، ما بررسی بر این دو چارچوب آلی-فلزی را توسعه داده‌ایم. در ادامه، ابتدا به تایید ساختمان تهیه شده چارچوب‌ها و سپس، به بررسی رهاسازی داروها پرداخته‌ایم.

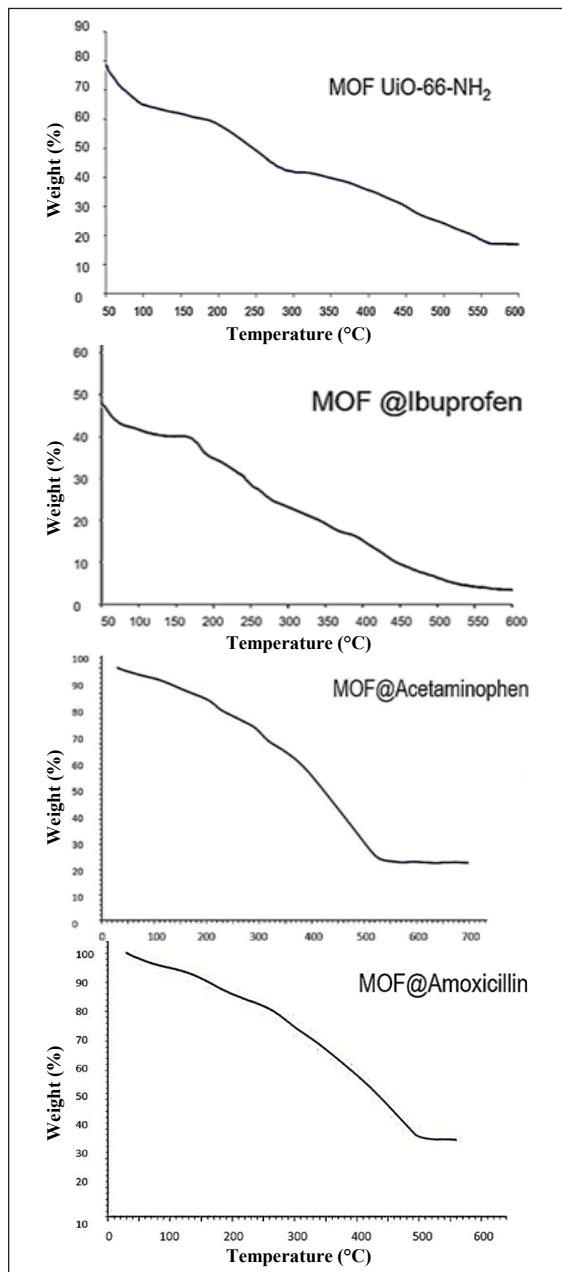
#### طیف‌های FTIR نمونه‌های تهیه شده

طیف‌های FTIR از UiO-66-NH<sub>2</sub> و HKUST-1 در شکل ۲ نشان داده شده است. وجود نوارهای اصلی در اعداد موجی  $1420\text{ cm}^{-1}$ ،  $1580\text{ cm}^{-1}$ ،  $3390\text{--}3515\text{ cm}^{-1}$ ، به ترتیب مربوط به حضور  $\text{C}=\text{C}$  ارتعاشی، پیوند  $\text{C}=\text{O}$ ، گروه آمین و پیوند  $\text{N}-\text{H}$  برای UiO-66-NH<sub>2</sub> در طیف ۲-الف و نوارهای اصلی در اعداد موجی  $730\text{ cm}^{-1}$ ،  $1448\text{ cm}^{-1}$ ،  $1642\text{ cm}^{-1}$ ،  $2600\text{--}3800\text{ cm}^{-1}$ ، به ترتیب مربوط به  $\text{CH}$  خمشی،  $\text{C}=\text{C}$  حلقه آروماتیک،  $\text{C}=\text{O}$  و  $\text{OH}$  مولکول آب برای HKUST-1 در طیف ۲-ب نشان دهنده تهیه کامل این ترکیب‌ها است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، ظاهر شدن نواری در نواحی  $2890\text{ cm}^{-1}$  تا  $3020\text{ cm}^{-1}$  مربوط به  $\text{CH}$  حلقه آروماتیک و  $1420\text{ cm}^{-1}$  تا  $1485\text{ cm}^{-1}$  مربوط به  $\text{CH}_2$  آلیفاتیک و ظهور نوارهایی در نواحی  $1200\text{ cm}^{-1}$  تا  $1400\text{ cm}^{-1}$  مربوط به  $\text{C}-\text{O}$  داروها است که وجود این نوارها در مناطق ذکر شده می‌تواند دلیلی بر بارگذاری صحیح داروها باشد.

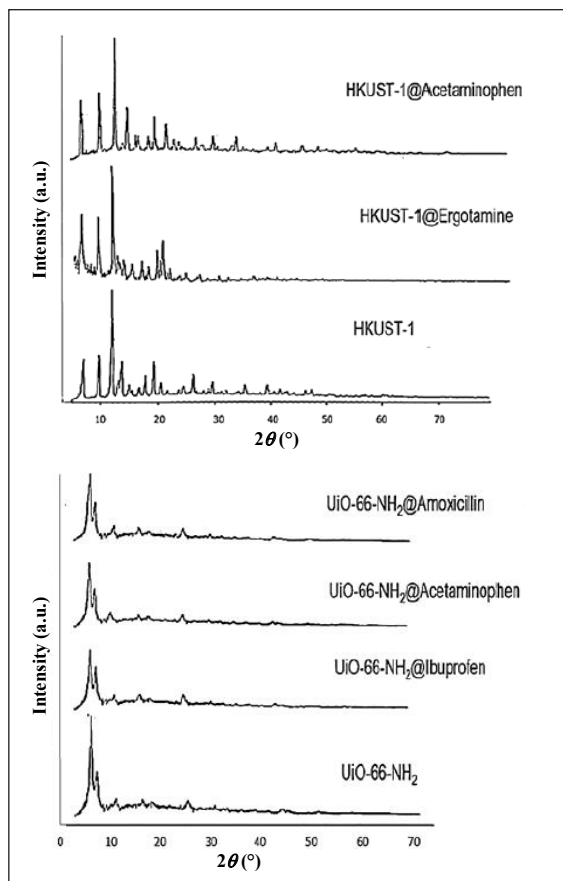


(الف)

نهایت، مقدار کمتری از ترکیب‌های فلزی باقی‌مانده است. برپایه نتیجه‌های به‌دست آمده می‌توان گفت که تغییر ساختار به علت برهم‌کنش داروهای آموکسی-سیلین و استامینوفن با چارچوب آلی-فلزی UiO-66-NH<sub>2</sub> بیشتر بوده و مقدار داروی بارگذاری شده کمتر است.

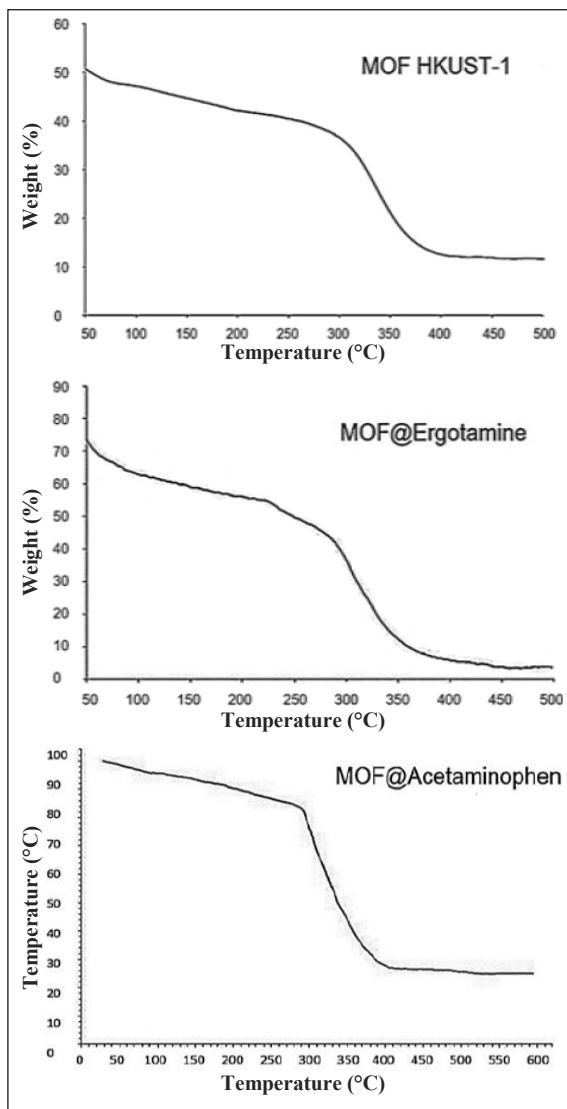


شکل ۴ نمودارهای وزن‌سنجی گرمایی چارچوب آلی-فلزی UiO-66-NH<sub>2</sub> پیش و پس از بارگذاری دارو



شکل ۳ الگوی پراش پرتو ایکس، چارچوب آلی-فلزی UiO-66-NH<sub>2</sub> و HKUST-1 پیش و پس از بارگذاری داروها

نشان‌دهنده خروج حلال است. سپس، یک کاهش وزن به علت شکست ساختار در گستره دمایی ۱۷۵ تا ۳۰۰°C را نشان می‌دهد که مربوط به تخریب پیونددهنده آلی و حذف برخی از آن‌ها است. از ۳۰۰ تا ۵۰۰°C نیز حذف ترکیبات آلی سنگین‌تر و دهیدروکسید شدن نمونه را شاهد هستیم. بالاتر از دمای یاد شده نیز زیرکونیم اکسید باقی‌مانده است. در خصوص آزمون نمونه‌های UiO-66-NH<sub>2</sub>@acetaminophen و UiO-66-NH<sub>2</sub>@amoxicillin همان‌گونه که مشاهده می‌شود تا دمای ۳۰۰°C خروج داروها و یا تخریب چارچوب به‌کندی انجام می‌شود و پس از آن وزن نمونه سریع کاهش یافته و مقدار ماده باقی‌مانده، نسبت به چارچوب‌های آلی-فلزی اولیه بیشتر است. در صورتی که در خصوص آزمون گرمایی UiO-66NH<sub>2</sub>@Ibuprofen سرعت تخریب از ابتدا زیاد بوده و در



شکل ۵ نمودار آزمونی وزنی گرمایی چارچوب آلی-فلزی HKUST-1 پیش و پس از بارگذاری داروها

مولکول‌های آموکسی سیلین به دلیل تخریب جزیی ساختارهای چارچوب، تمایل بیشتری برای خروج از حفره‌های UiO-66-NH<sub>2</sub> دارند که باعث می‌شود سریع‌تر و با مقدار بیشتر رها شوند. البته باید توجه داشت که مقدار بارگذاری آن در چارچوب کمتر از داروی ایبوپروفن بوده و بنابراین، مقدار کلی داروی آزاد شده آموکسی سیلین کمتر است. همچنین، با توجه به شکل ۶-ب که

از طرف دیگر، مقادیر بیشتری از داروی ایبوپروفن در ساختار قرار گرفته است.

در نمودار وزن‌سنجی گرمایی HKUST-1، که در شکل ۵ نشان داده شده است، مرحله نخست، در گستره دمایی ۵۰ تا ۲۰۰°C، نشان‌دهنده حذف مولکول‌های حلال است. در گستره ۲۰۰ تا ۳۰۰°C، HKUST-1 حالت به نسبت پایدار از خود نشان می‌دهد و مقدار کمی از حلال DMF از نمونه خارج شده است. اما در مرحله بعدی، تغییرات ناگهانی در وزن، در دمای ۳۰۰°C مربوط به تخریب BTC است. فراورده باقی‌مانده در انتها اکسید فلز مس است. همان‌گونه که در شکل نشان داده شده است، در ترکیب HKUST-1@ergotamine خروج دارو در گستره دمایی ۲۲۰ تا ۲۹۰°C اتفاق افتاده است. مقدار ترکیب باقی‌مانده در انتها نیز کمتر از چارچوب تنها است که نشان‌دهنده حضور دارو در ساختار و کم‌تر بودن مقدار مس باقی‌مانده در انتهای کار است. همچنین، برای HKUST-1@acetaminophen کاهش وزن در گستره ۸۵ تا ۲۹۰°C مربوط به خروج دارو بوده و مقدار داروی بارگذاری شده کمتر است.

#### رها سازی داروها

در این پژوهش، رها سازی دارو از چارچوب آلی-فلزی UiO-66-NH<sub>2</sub> و HKUST-1 در محلول بافر فسفات با pH برابر با ۷٫۴ انجام و نتیجه‌ها با طیف‌سنجی فرابنفش-مرئی (UV-Vis) در مدت ۲ روز مورد بررسی قرار گرفت. شکل ۶-الف رها سازی داروی ایبوپروفن، استامینوفن و آموکسی سیلین از UiO-66-NH<sub>2</sub> را نشان می‌دهد. برپایه این شکل پس از ۲ روز ۲۵٪ از ایبوپروفن، ۲۸٪ استامینوفن و ۴۳٪ آموکسی سیلین رها سازی شدند. شیب ملایم نمودارها در هر ۳ دارو بیان‌کننده بارگذاری موفق داروها و رها سازی آهسته آن‌ها است و این مطلب را ثابت می‌کند که در این ترکیب بر جذب سطحی دارو اتفاق نیفتاده زیرا به آزاد سازی ناگهانی منجر نشده است. برپایه این توضیحات درصد رها سازی دو داروی ایبوپروفن و استامینوفن نزدیک به یکدیگر و به مقدار کمتری نسبت به آموکسی سیلین است. در واقع

### نتیجه گیری

در این پژوهش، دو نمونه چارچوب آلی-فلزی به عنوان حامل‌های دارو معرفی و عملکرد آن‌ها بررسی شده است. در ابتدا، بارگذاری  $\text{UiO-66-NH}_2$  و HKUST-1 تهیه شد. سپس، بارگذاری چندین دارو در این ترکیب‌ها و عملکرد آن‌ها در آزادسازی داروها از چارچوب‌های فلز آلی مورد بررسی قرار گرفت. مقدار بارگذاری ایبوپروفن، استامینوفن و آموکسی سیلین در  $\text{UiO-66-NH}_2$  به ترتیب، ۱٫۲، ۰٫۷ و ۰٫۵ mg و درصد انتشار آن‌ها در طی ۲ روز به ترتیب، ۲۵، ۲۸ و ۴۳ درصد به دست آمد. آزادی ایبوپروفن و استامینوفن در این مدت کمتر از آموکسی سیلین مشاهده شد. همچنین، با اینکه ارگوتامین یک داروی بزرگتر نسبت به استامینوفن است، انتظار می‌رفت HKUST-1 کمتر در حفره بارگیری شود، اما به دلیل تعاملات هیدروژنی با گروه‌های آلی HKUST-1، بیشتر در حفره‌های آن بارگذاری شد. بارگیری ارگوتامین و استامینوفن در HKUST-1 به ترتیب ۱٫۰۷ و ۰٫۹۸ mg به دست آمد و مقدار آزادسازی آن‌ها به ترتیب ۳۵ و ۴۳ درصد مشاهده شد.

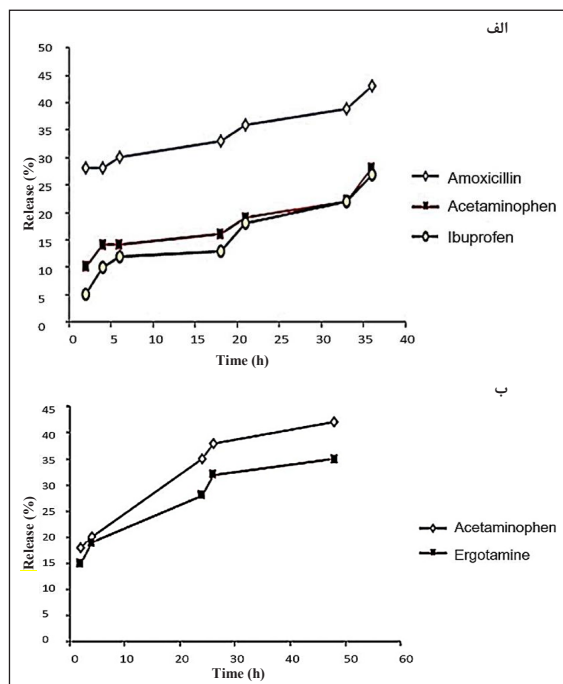
### سپاسگزاری

بدین وسیله از دانشگاه گیلان به دلیل فراهم آوردن امکانات انجام این کار پژوهشی قدردانی می‌شود.

### مراجع

- [1] Yang, Y.W.; *Advanced Materials* 29, 1606134-1606154, 2017.
- [2] Farha, O.K.; *Chemistry of Materials* 29, 1357-1361, 2017.
- [3] Zou, R.; *CrystEngComm* 22, 1337-1353, 2010.
- [4] Zuo, J.L.; *Inorganic chemistry* 58, 3698-3706, 2019.
- [5] Lillerud, K.P.; *Chemistry of Materials* 12, 6632-6640, 2010.

رها سازی داروی ارگوتامین و استامینوفن از HKUST-1 را نشان می‌دهد، درصد انتشار ارگوتامین پس از ۴۸ ساعت ۳۵٪ است و این مقدار برای استامینوفن به ۴۳٪ رسیده است که نشان می‌دهد ارگوتامین به دلیل تعاملات هیدروژنی که با چارچوب آلی-فلزی دارد، کمتر آزاد شده است.



شکل ۶ رها سازی داروها از چارچوب آلی-فلزی  $\text{UiO-66-NH}_2$  (الف) و HKUST-1 (ب)

در جدول ۱ خلاصه‌ای از مقدار بارگیری داروها در دو چارچوب آلی-فلزی  $\text{UiO-66-NH}_2$  و HKUST-1 جمع‌آوری شده است.

جدول ۱ عملکرد چارچوب آلی-فلزی  $\text{UiO-66-NH}_2$  و HKUST-1 به عنوان حامل داروهای ایبوپروفن، استامینوفن، آموکسی سیلین و ارگوتامین

چارچوب آلی-فلزی	نام دارو	مقدار بارگذاری* (mg)	درصد رها سازی
$\text{UiO-66-NH}_2$	ایبوپروفن	۱٫۲۰	۲۵
	استامینوفن	۰٫۷۰	۲۸
	آموکسی سیلین	۰٫۵۰	۴۳
HKUST-1	آموکسی سیلین	۰٫۹۸	۴۳
	آموکسی سیلین	۱٫۰۷	۳۵

\* مقادیر ذکر شده بر اساس روش سنجش وزنی پس از انجام واکنش است.



- [6] Bon, V.; Nanoporous Materials for Gas Storage 137-172, 2019
- [7] Sholl, D.S.; The Journal of Physical Chemistry C 12, 20396-20406, 2017.
- [8] Li, L.; Journal of Nanoscience and Nanotechnology 16, 242-245, 2016.
- [9] Liang, W.; Dalton Transactions 44, 1516-1519, 2015.
- [10] D'Alessandro, D.M.; Dalton Transactions 44, 1516-1519, 2015
- [11] Lin, K.S.; International Journal of Hydrogen Energy 37, 13865-13871, 2012.
- [12] Loera-Serna, S.; Journal of Alloys and Compounds 540, 113-120, 2012.
- [13] Lillerud, K.P.; Chemistry of Materials 22, 6632-6640, 2010.
- [14] Zhang, Z.H.; RSC Advances 40, 30221-30224, 2014.
- [15] Zhao, D.; CrystEngComm 17, 7124-7129, 2015.

## Synthesis and study of the metal-organic frameworks UiO-66-NH<sub>2</sub> and HKUST-1 as drug carriers

Khalil Tabatabaieian<sup>1</sup>, Abdollah Fallah Shojaei<sup>1\*</sup>, Shima Yuosef Omandani<sup>2</sup>, Hesam Soleymani<sup>2</sup>

1. Professor in Inorganic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Guilan, Rasht, Iran
2. MSc. in Inorganic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Guilan, Rasht, Iran

Received: April 2019, Revised: September 2019, Accepted: December 2019

**Abstract:** In this study, the synthesis of Metal-organic frameworks UiO-66-NH<sub>2</sub> and HKUST-1 were performed using the solvothermal method. Then, Acetaminophen, Amoxicillin, and Ibuprofen were loaded in UiO-66-NH<sub>2</sub> and Ergotamine, Acetaminophen were loaded in HKUST-1 as pharmaceutical models. Subsequently, the performances of these two compounds were evaluated as carrier of these four drugs. Also, the crystalline structures of these nanoparticles were characterized by substrate spectroscopy, X-ray diffraction, and thermogravimetric analysis. Finally, UV-vis spectroscopy was used to measure the release of the drugs. The results showed that ibuprofen, acetaminophen, and amoxicillin were loaded in UiO-66-NH<sub>2</sub> at 1.2, 0.7 and 0.5 mg, respectively, and their release rates during two days were 25, 28 and 43 %, respectively. Also, ergotamine and acetaminophen loaded in HKUST-1 were observed to be 1.07 and 0.98 mg, respectively, and their release rates were 35 and 43%, respectively.

**Keywords:** Metal-organic framework, UiO-66-NH<sub>2</sub>, HKUST-1, drug release