

ساخت نانوسامانه‌ی اکسید آهن – طلای عامل دار شده با سیکلودکسترین جهت استفاده به عنوان نانوسامانه با قابلیت تشخیص و درمان چندگانه

عاطفه زارع پور^۱، علی ضرابی^۲، کیم لامبرتسن لارسن^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: افزایش آمار افراد مبتلا به سرطان، موجب جلب توجه بسیاری از محققان حوزه‌ی علوم پزشکی به سمت یافتن روشی ایمن جهت درمان آن شده است. کاربرد نانوفن‌آوری در این زمینه بسیار راه‌گشا می‌باشد و موجب طراحی نانوسامانه‌های دارای قابلیت تشخیص و درمان هم‌زمان شده است. بر این اساس، هدف از انجام پژوهش حاضر، ساخت سامانه‌ای با قابلیت کاربرد در زمینه‌ی تشخیص و درمان چندگانه بود.

روش‌ها: در این تحقیق، نانوذرات اکسید آهن با استفاده از روش تجزیه‌ی حرارتی ساخته شد و با استفاده از روش لیون و طی پنج مرحله، با پوششی از جنس طلا پوشیده شد. در انتها، سیکلودکسترین بر سطح سامانه متصل و سپس، پلیمر شد. ساخت موفق سامانه، با استفاده از آزمون‌های مشخصه‌یابی مختلفی بررسی و ارزیابی گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان دهنده‌ی ساخت موفق نانوذرات اکسید آهن با قطر متوسط ۱۵ نانومتر بود که به خوبی توسط پوششی از جنس طلا پوشش‌دهی شد و در نتیجه، اندازه‌ی آن به ۳۵ نانومتر افزایش پیدا کرد. همچنین، حضور سیکلودکسترین بر سطح این سامانه با استفاده از آزمون‌های مشخصه‌یابی تأیید شد.

نتیجه‌گیری: نانوسامانه‌ی معرفی شده در این پژوهش، به علت حضور نانوذرات اکسید آهن و طلا، قابلیت کاربرد در دو روش تشخیصی Magnetic resonance imaging (MRI) و سی‌تی اسکن را دارد. به علاوه، حضور سیکلودکسترین و اکسید آهن در ساختار این نانوسامانه، امکان استفاده از آن را به عنوان سامانه‌ی انتقال داروهای آب‌گریز و همچنین، در زمینه‌ی نور-گرما درمانی و هایپرترمی فراهم می‌سازد.

واژگان کلیدی: سیکلودکسترین، اکسید آهن، نانوذرات، ترکیبات طلا

ارجاع: عاطفه زارع پور، علی ضرابی، لارسن کیم لامبرتسن. ساخت نانوسامانه‌ی اکسید آهن – طلای عامل دار شده با سیکلودکسترین جهت استفاده به عنوان نانوسامانه با قابلیت تشخیص و درمان چندگانه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۴): ۷۹۷-۷۹۲

مقدمه

سرطان، به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در عصر حاضر شناخته شده است. به علت گسترش روزافزون آمار افراد مبتلا به این بیماری، نیاز به یافتن روشی ایمن و مؤثر جهت تشخیص و درمان آن بیش از پیش احساس می‌شود. استفاده از روش‌های تشخیصی و درمانی موجود، کارایی لازم برای این امر را نداشته و با نواقص فراوانی همراه است (۱-۲).

با شناخت علم نانو و ورود آن به حوزه‌ی علوم پزشکی، امیدها در جهت درمان این طیف از بیماری‌ها بیشتر شد. در واقع، نانوسامانه‌ها، به علت دارا بودن اندازه‌ی کوچک‌تر از ۱۰۰ نانومتر و

سطح بسیار واکنش پذیر با قابلیت اصلاح سطحی بالا، می‌توانند به عنوان بستری مناسب جهت انتقال دارو و عوامل تصویربرداری به بافت هدف نقش ایفا کنند. پیشرفت‌های اخیر در فن‌آوری نانو، موجب ارایه‌ی روش‌های درمانی جدید با پیچیدگی و خواص چندگانه برای درمان سرطان شده است. جدیدترین نسل نانوسامانه‌های طراحی شده بدین منظور، نانوسامانه‌های ترکیبی با قابلیت تشخیص و درمان هم‌زمان می‌باشند که تحت عنوان نانوسامانه‌های ترانوستیک شناخته می‌شوند. این نسل از سامانه‌ها، شامل مجموع یک یا چند عامل تشخیصی و یک یا چند عامل درمانی می‌باشند که به صورت ترکیبی با یکدیگر، یک سامانه‌ی جامع را

۱- دانشجوی دکتری، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده‌ی علوم و فن‌آوری‌های نوین، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده‌ی علوم و فن‌آوری‌های نوین، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه شیمی، دانشکده‌ی شیمی و علوم زیستی، دانشگاه آلبورگ، آلبورگ، دانمارک

نویسنده‌ی مسؤؤل: علی ضرابی

Email: a.zarrabi@ast.ui.ac.ir

در این پژوهش، سیستمین دی‌هیدروکلرید به عنوان عامل واسطه‌ی اتصال سیکلودکسترین بر سطح طلا انتخاب شد. بدین منظور، در ابتدا سیکلودکسترین توسط ماده‌ی پاراتولون سولفونیل کلرید تهیه می‌شود که در ساختار آن، گروه توسیل موجود در ترکیب پاراتولون سولفونیل کلرید، جایگزین هیدروژن گروه هیدروکسیل شماره‌ی ۶ سیکلودکسترین شده است (۸).

در مرحله‌ی بعدی اتصال بین سیکلودکسترین توسط واسطه‌ی واسطه‌ی ترکیب سیستمین دی‌هیدروکلرید در محیط DMSO و آب و با کمک دو ترکیب EDC و DMAP در مدت زمان ۷۲ ساعت در دمای ۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد انجام شد و محصول به دست آمده، در حضور عامل احیاگر سدیم برویدرات به سیکلودکسترین تیوله تبدیل شد. سپس، سیکلودکسترین تیوله شده طی ۲۴ ساعت هم زدن شدید در دمای اتاق، بر سطح پوشش طلا بارگذاری شد. محصول نهایی با استفاده از آهن‌ربا جداسازی و توسط دستگاه خشک‌کن انجمادی خشک گردید (۹).

در مرحله‌ی بعد، به منظور انجام فرایند پلیمریزاسیون سیکلودکسترین، مقدار مشخصی از سامانه، درون حجم ۵ میلی‌لیتر از ترکیب سدیم هیدروکسید ۱۰ درصد محلول شد و پیش ماده‌ی اپی‌کلروهیدرین به آن افزوده شد. ترکیب حاصل، به مدت ۸ ساعت در دمای اتاق به شدت هم زده شد. محصول نهایی، با استفاده از آهن‌ربا جداسازی شد و پس از چندین بار شستشو با آب توسط دستگاه خشک‌کن انجمادی، حذف گردید. در نتیجه‌ی استفاده از این روش پلیمری، سیکلودکسترین بر سطح هسته‌ی طلا-آهن بارگذاری شد.

آزمون‌های مشخصه‌یابی: از روش‌های مختلفی به منظور بررسی ساخت موفق نانوسامانه‌ی پیش‌گفته استفاده شد که توضیح مربوط به هر آزمون در ادامه آمده است.

آزمون طیف‌سنجی تبدیل فوریه‌ی مادون قرمز (FTIR یا Fourier-transform infrared spectroscopy):

آزمون طیف‌سنجی تبدیل فوریه‌ی مادون قرمز، بر اساس تشخیص گروه‌های عاملی سطحی مواد با استفاده از نور مادون قرمز عبوری استوار است. به منظور تشخیص ساخت بخش‌های مختلف سامانه با استفاده از این آزمون، مقدار مشخصی از نمونه با نمک پتاسیم برآمید مخلوط گردید و به صورت قرص در آمد؛ به طوری که گروه‌های عاملی سطحی آن با استفاده از جذب نور عبوری از این قرص مشخص می‌شود. دستگاه FTIR مورد استفاده در این پژوهش، دستگاه JACS FT/IR 6300 ساخت کشور ژاپن بود.

آزمون طیف‌سنجی نور ماورای بنفش-مرئی (Ultraviolet-Visible spectroscopy): به منظور بررسی تغییرات

تشکیل داده‌اند. استفاده از این دسته از سامانه‌ها، سبب بهبود روند تشخیص و درمان سرطان می‌شود (۳-۵).

بر این اساس، پژوهش اخیر با هدف طراحی و ساخت یک نانوسامانه‌ی ترانوستیک با قابلیت تشخیص و درمان چندگانه انجام پذیرفت که شرح آن در بخش‌های آتی آمده است.

روش‌ها

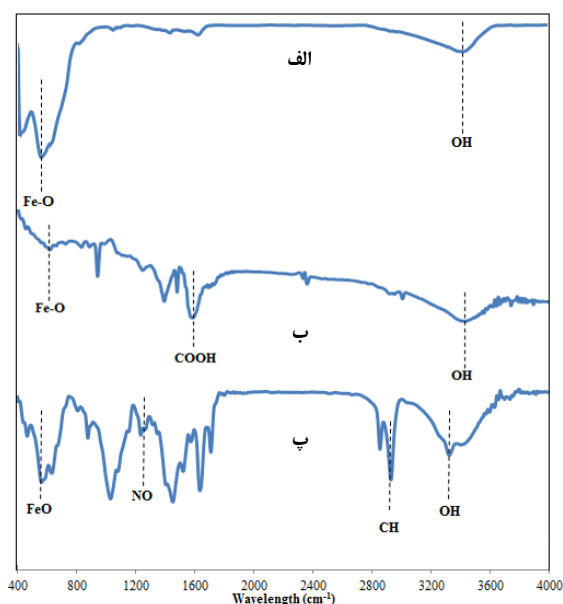
مواد مورد نیاز: آهن (III) استیل استنات، تری‌اتیلن گلیکول، اتیل استات، بتا سیکلودکسترین، Dimethyl sulfoxide (DMSO)، 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDC)، 4-Dimethylaminopyridine (DMAP) و اپی‌کلروهیدرین، از شرکت Merck آلمان خریداری شد. سایر مواد مورد استفاده در این پژوهش، از شرکت Sigma-Aldrich کشور آمریکا تهیه شد.

ساخت نانوذرات اکسید آهن: به منظور ساخت نانوذرات اکسید آهن، از روش تجزیه‌ی حرارتی استفاده شد. بدین منظور، ۲ میلی‌مول از آهن (III) استیل استنات با ۳۰ میلی‌لیتر تری‌اتیلن گلیکول مخلوط شد و در اثر حرارت دهی، تا دمای رفلکس تری‌اتیلن گلیکول نانوذرات اکسید آهن ساخته شد. پس از خنک‌سازی محلول حاصل تا دمای اتاق، ۲۰ میلی‌لیتر اتیل استات به محلول اضافه شد و نانوذرات توسط آهن‌ربا رسوب داده شدند. در نهایت، رسوب حاصل توسط آون خلأ خشک گردید (۶).

پوشش دهی سطح نانوذرات اکسید آهن با استفاده از طلا: ابتدا غلظت ۳۶ میلی‌مولار از نانوذرات تولیدی درون محلول ترامتیل آمونیوم هیدروکسید محلول شد و پس از گذشت مدت زمان ۱۴ روز، مقدار ۳۰۰ میکرولیتر از این محلول (غلظت ۳۶ میلی‌مولار) با ۷/۲ میلی‌لیتر آب دی‌یونیزه مخلوط گردید (با غلظت ۱ میلی‌مولار) و حجم ۷/۵ میلی‌لیتر محلول سدیم سیترات (۰/۱ مولار) به آن افزوده شد. ترکیب حاصل، به مدت ۳۰ دقیقه تحت تأثیر امواج مافوق صوت دستگاه حمام مافوق صوت قرار داده شد. پس از رقیق‌سازی محلول حاصل به میزان ۲۰ برابر، حجم‌های مختلفی از نمک طلا و عامل احیاگر هیدروکسیل آمین هیدروکلرید در طی ۵ دوره با فاصله‌ی زمانی ۵۰ دقیقه به محلول بالا اضافه گردید و محلول واکنش با استفاده از هم‌زن مکانیکی به شدت هم زده شد (۷).

اتصال سیکلودکسترین به سطح نانوذرات هسته-پوسته‌ی آهن-طلا و پلیمریزاسیون آن: به منظور اتصال سیکلودکسترین بر سطح پوشش طلا به صورت تک لایه، از فرایند تشکیل پیوند خودبه‌خودی بین گروه‌های تیولی و طلا استفاده شد. بدین منظور، لازم است که در ابتدا، یکی از گروه‌های هیدروکسیل سطح بتاسیکلودکسترین تیوله شود و یا به یک ترکیب تیول‌دار متصل گردد.

سمت طول موج آبی، همراه با باریک و تیز شدن پیک‌ها طی افزودن هر لایه، تأیید‌کننده‌ی یکسان شدن اندازه‌ی ذرات تولیدی بود.

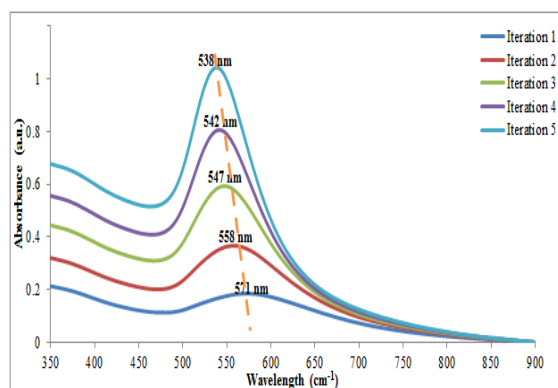


شکل ۱. نمودار Fourier-transform infrared spectroscopy

(FTIR) نمونه‌های الف (Fe_3O_4) ب ($\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$)

پ ($\text{Fe}_3\text{O}_4@Au/\beta\text{CDP}$)

آزمون میکروسکوپ الکترونی: نتایج مربوط به تعیین اندازه‌ی نانوذرات ساخته شده به صورت مرحله به مرحله و با استفاده از میکروسکوپ الکترونی در شکل ۳ آمده است. همان‌گونه که در شکل مشخص است، نانوذرات اکسید آهن ساخته شده (شکل ۳- الف) به صورت کروی با اندازه‌ی متوسط 15.0 ± 0.5 نانومتر بود که در اثر پوشش دهی با طلا، اندازه‌ی ذرات به حدود ۳۵ نانومتر افزایش پیدا کرد (شکل ۳- ب).



شکل ۲. نمودار تغییرات جذب نانوذرات آهن- طلا‌ی تولید شده پس از

هر بار افزودن نمک طلا

ناشی از افزودن دوره‌های مختلف نمک طلا به محلول اکسید آهن، از آزمون طیف‌سنجی نور ماورای بنفش- مرئی (مدل V670 ساخت کشور ژاپن) استفاده شد. بدین منظور، طی هر بار افزودن نمک طلا، از محلول واکنش، نمونه‌گیری و جذب نوری آن در محدوده‌ی ۳۰۰-۵۰۰ نانومتر سنجیده شد.

آزمون تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی نگاره

(*Scanning electron microscope* یا SEM): به منظور تعیین

اندازه و ریخت‌شناسی ذرات ساخته شده، از میکروسکوپ الکترونی نگاره استفاده شد. همچنین، آزمون طیف‌سنجی پراش انرژی پرتوی ایکس (EDAX یا Energy dispersive X-ray analysis) به منظور بررسی میزان و نوع عناصر موجود در سامانه به کار گرفته شد. در این آزمایش، از دستگاه میکروسکوپ الکترونی خروج میدانی (Field emission-scanning electron microscopy) مدل MIRA3 TESCAN ساخت کشور جمهوری چک استفاده شد.

یافته‌ها

هدف از انجام این پژوهش، معرفی یک سامانه با قابلیت کاربرد در دو زمینه‌ی تشخیصی (MRI) Magnetic resonance imaging و سی تی اسکن و همچنین، بارگذاری داروهای ضد سرطان آب‌گریز به منظور تشخیص و درمان هم‌زمان سرطان بود. سامانه‌ی طراحی شده در این مطالعه، شامل هسته‌ی اکسید آهن Fe_3O_4 بود که توسط پوششی از جنس طلا لایه‌پوشی شد. در آخرین مرحله و به منظور القای خاصیت انتقال دارو به سامانه‌ی طراحی شده، سیکلودکستین تیول‌دار بر سطح نانوذرات طلا- آهن بارگذاری و سپس، پلیمریزه شد. در ادامه، نتایج مربوط به آزمون‌های مشخصه‌یابی سامانه‌ی ساخته شده، ارائه شده است.

آزمون طیف‌سنجی تبدیل فوریه:

اولین آزمونی که به منظور بررسی ساخت موفق هر لایه انجام پذیرفت، آزمون FTIR بود که نتایج آن در شکل ۱ آمده است. حضور پیک مربوط به گروه FeO در نمودار اکسید آهن (شکل ۱- الف)، پیک مربوط به گروه کربوکسیل و FeO همراه با کاهش شدید در شدت پیک‌های کل نمودار در نمودار مربوط به اکسید آهن پوشش داده شده با طلا (شکل ۱- ب) و پیک‌های مشخصه‌ی مربوط به FeO, CH, NO و همچنین، پیک‌های مشخصه‌ی مربوط به سیکلودکستین در ناحیه‌ی ۹۰۰-۱۱۰۰ و ۱۳۰۰-۱۴۰۰ (شکل ۱- پ) تأیید‌کننده‌ی ساخت موفق لایه‌ها می‌باشد.

آزمون طیف‌سنجی نور ماورای بنفش- مرئی:

به منظور تعیین اثر افزودن تکرارهای مختلف نمک طلا بر اندازه و شکل نانوذرات هسته- پوسته، از این آزمون استفاده شد که نتیجه‌ی آن در شکل ۲ آمده است. شیفت پیک رخ داده در نمودار مربوط به این آزمون به

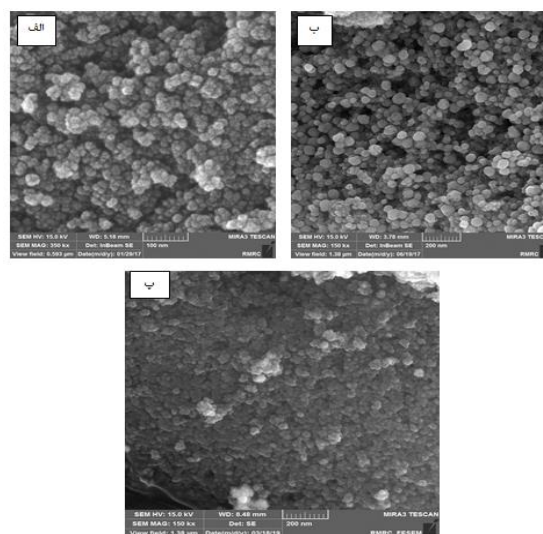
وجود دارند، نسبت به بافت‌های اطراف، موجب بهبود کیفیت تصاویر گرفته شده می‌شوند.

در مرحله‌ی بعد، پوششی از طلا بر سطح نانوذرات اعمال شد. استفاده از نانوپوشش طلا در این جا، قابلیت ویژه‌ی طلا در بهبود کیفیت تصاویر سی تی اسکن می‌باشد. در واقع، طلا به عنوان یک عامل زیست سازگار معرفی شده است که قابلیت جایگزینی ید در تشکیل تصاویر سی تی اسکن را دارد. در آخر، ویژگی خاص سیکلودکسترین در دارا بودن حفره‌ی درونی آب‌گریز و بخش بیرونی آب‌دوست است که امکان استفاده از آن را به عنوان سامانه‌ی زیست سازگار انتقال داروهای آب‌گریز فراهم کرده است. همچنین، حضور نانوذرات آهن در این مجموعه، امکان انتقال هدفمند آن را به بافت سرطانی فراهم آورده است. به علاوه، حضور نانوذرات آهن و لایه‌ی طلا در این مجموعه، امکان استفاده از دو روش درمانی نور- گرما درمانی و هایپرترمیا را برای درمان سرطان فراهم آورده است.

پژوهش‌های مختلفی با هدف ساخت سامانه‌های ترانوستیک با استفاده از نانوذرات آهن- طلا انجام گرفته است. از جمله، می‌توان به پژوهش انجام شده توسط Leon و همکاران اشاره کرد که این سامانه را با هدف کاربرد در زمینه‌ی هایپرترمیا معرفی کرده‌اند (۱۰). در پژوهش Liu و همکاران، نانومیله‌های طلا دارای نانوذرات آهن، به عنوان یک سامانه‌ی حساس به گلوکوتایون برای کاربرد در زمینه‌ی تصویربرداری MRI و درمان فتوترمال معرفی شد (۱۱). کاربرد این نانوذرات در دو روش تصویربرداری MRI و سی تی اسکن در پژوهش Zhao و همکاران نیز به اثبات رسید (۱۲).

همچنین، سیکلودکسترین به عنوان یک سامانه‌ی بسیار جذاب در اشکال مختلف برای انتقال دارو طراحی و مورد استفاده قرار گرفته است. از جمله، می‌توان به سامانه‌ی طراحی شده بر اساس نانوذرات اکسید آهن پوشش داده شده با چیتوسان و سیکلودکسترین (۱۳)، سیکلودکسترین متصل شده بر سطح نانوذرات آهن از طریق پلی‌دوپامین (۱۴) و همچنین، انتقال داروی اتوپوزید با استفاده از سیکلودکسترین متصل به چیتوسان (۱۵)، انتقال داروی پاکلی تاکسل با استفاده از سامانه‌ی سیکلودکسترین متصل به نانوذرات اکسید آهن (۱۶)، انتقال داروی پاکلی تاکسل با استفاده از سامانه‌ی سیکلودکسترین متصل به پلی‌گلیسرول (۱۷) و موارد دیگر اشاره کرد.

اتصال سیکلودکسترین بر سطح این نانوذرات و پلیمریزاسیون آن، موجب تغییر اندک در ریخت‌شناسی ذرات شد، اما اندازه‌ی آن‌ها تغییری نکرد (شکل ۱- پ). همچنین، نتایج مربوط به آزمون EDAX در هر مرحله، در جدول ۱ آمده است. حضور دو عنصر اکسیژن و آهن در نمونه‌ی اکسید آهن، افزوده شدن عناصر طلا و کربن و تغییر در میزان اکسیژن در نمونه‌ی اکسید آهن پوشش داده شده با طلا و در نهایت، افزوده شدن دو عنصر گوگرد و نیتروژن در سامانه‌ی نهایی، تأییدکننده‌ی ساخت موفق ذرات بود.



شکل ۳. نتایج تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی نگاره مربوط به نمونه‌های الف) Fe_3O_4 ، ب) $Fe_3O_4@Au$ و پ) $Fe_3O_4@Au/\beta CDP$

بحث

همان‌طور که پیش از این بیان شد، نانوسامانه‌ی به دست آمده، شامل اکسید آهن پوشش داده شده با طلا بود که لایه‌ای از جنس مولکول‌های سیکلودکسترین بر سطح آن قرار گرفته است. حضور نانوذرات اکسید آهن در این سامانه، قابلیت کاربرد آن در زمینه‌ی MRI را فراهم می‌سازد. در واقع، نانوذرات مغناطیسی و به ویژه نانوذرات مغناطیسی با پایه‌ی آهن، با اثرگذاری بر زمان استراحت T_2 در زمان تشکیل تصاویر MRI و تیره‌تر کردن مناطقی که نانوذرات

جدول ۱. درصد وزنی عناصر مربوط به سه نمونه‌ی Fe_3O_4 ، $Fe_3O_4@Au$ و $Fe_3O_4@Au/\beta CDP$

نام نانوسامانه	درصد وزنی عناصر				
	کربن (C)	اکسیژن (O)	نیتروژن (N)	گوگرد (S)	آهن (Fe)
Fe_3O_4	-	۱۷/۱	-	-	۶۸/۳۲
$Fe_3O_4@Au$	۶/۷۱	۸/۷۶	-	-	۴/۷۸
$Fe_3O_4@Au/\beta CDP$	۵۰/۶۴	۲۶/۲	۳/۶۸	۱/۱۱	۱۲/۰۹

عنوان یک سامانه‌ی ترانوستیک با پتانسیل کاربردی بالا در تشخیص و درمان بیماری سرطان مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر تحت حمایت مرکز مطالعات و همکاری‌های علمی بین‌المللی و در قالب طرح پژوهشی (ICRP) به شماره‌ی ۱۹۱۸ انجام شد. نویسندگان از این مرکز سپاسگزاری می‌نمایند.

پژوهش‌های دیگری نیز به استفاده از این سامانه در زمینه‌ی درمان فتوترمال و تصویربرداری MRI به انجام رسیده است، اما نمونه‌ای که کاربرد هم‌زمان دو روش تشخیصی و درمانی باشد، موجود نبود. همچنین، در پژوهش‌های انجام شده، استفاده از سامانه بر پایه‌ی اکسید آهن، طلا و سیکلودکسترین مشاهده نشد و سامانه‌ی طراحی شده در این پژوهش، به عنوان نخستین مورد بود که قابلیت تشخیص و درمان چندگانه را به صورت هم‌زمان دارد و می‌تواند به

References

- Silva CO, Pinho JO, Lopes JM, Almeida AJ, Gaspar MM, Reis C. Current trends in cancer nanotheranostics: Metallic, polymeric, and lipid-based systems. *Pharmaceutics* 2019; 11(1): E22.
- Bose RJ, Paulmurugan R, Moon J, Lee SH, Park H. Cell membrane-coated nanocarriers: The emerging targeted delivery system for cancer theranostics. *Drug Discov Today* 2018; 23(4): 891-9.
- Nabil G, Bhise K, Sau S, Atef M, El-Banna HA, Iyer AK. Nano-engineered delivery systems for cancer imaging and therapy: Recent advances, future direction and patent evaluation. *Drug Discov Today* 2019; 24(2): 462-91.
- Lammers T, Kiessling F, Hennink WE, Storm G. Nanotheranostics and image-guided drug delivery: Current concepts and future directions. *Mol Pharm* 2010; 7(6): 1899-912.
- Grant J, Naeim M, Lee Y, Miya D, Kee T, Ho D. Engineering multifunctional nanomedicine platforms for drug delivery and imaging. In: Rai P, Morris SA, editors. *Nanotheranostics for cancer applications*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2019. p. 319-44.
- Mostaghani E, Zarepour A, Zarrabi A. Folic acid armed Fe₃O₄-HPG nanoparticles as a safe nano vehicle for biomedical theranostics. *J Taiwan Inst Chem Eng* 2018; 82: 33-41.
- Bao F, Yao JL, Gu RA. Synthesis of magnetic Fe₂O₃/Au core/shell nanoparticles for bioseparation and immunoassay based on surface-enhanced Raman spectroscopy. *Langmuir* 2009; 25(18): 10782-7.
- Tripodo G, Wischke C, Neffe AT, Lendlein A. Efficient synthesis of pure monotosylated beta-cyclodextrin and its dimers. *Carbohydr Res* 2013; 381: 59-63.
- Fragoso A, Sanromán B, Ortiz M, O'Sullivan CK. Layer-by-layer self-assembly of peroxidase on gold electrodes based on complementary cyclodextrin-adamantane supramolecular interactions. *Soft Matter* 2009; 5(2): 400-6.
- Leon FL, Sanz B, Sebastian V, Torres TE, Sousa MH, Coaquira JAH, et al. Gold-decorated magnetic nanoparticles design for hyperthermia applications and as a potential platform for their surface-functionalization. *Sci Rep* 2019; 9(1): 4185.
- Liu Y, Yang Z, Huang X, Yu G, Wang S, Zhou Z, et al. Glutathione-responsive self-assembled magnetic gold nanowreath for enhanced tumor imaging and imaging-guided photothermal therapy. *ACS Nano* 2018; 12(8): 8129-37.
- Zhao HY, Liu S, He J, Pan CC, Li H, Zhou ZY, et al. Synthesis and application of strawberry-like Fe₃O₄-Au nanoparticles as CT-MR dual-modality contrast agents in accurate detection of the progressive liver disease. *Biomaterials* 2015; 51: 194-207.
- Chen P, Song H, Yao S, Tu X, Su M, Zhou L. Magnetic targeted nanoparticles based on β -cyclodextrin and chitosan for hydrophobic drug delivery and a study of their mechanism. *RSC Adv* 2017; 7(46): 29025-34.
- Oroujeni M, Kaboudin B, Xia W, Jonsson P, Ossipov DA. Conjugation of cyclodextrin to magnetic Fe₃O₄ nanoparticles via polydopamine coating for drug delivery. *Prog Org Coat* 2018; 114: 154-61.
- Wang J, Guo Z, Xiong J, Wu D, Li S, Tao Y, et al. Facile synthesis of chitosan-grafted beta-cyclodextrin for stimuli-responsive drug delivery. *Int J Biol Macromol* 2019; 125: 941-7.
- Jeon H, Kim J, Lee YM, Kim J, Choi HW, Lee J, et al. Poly-paclitaxel/cyclodextrin-SPION nano-assembly for magnetically guided drug delivery system. *J Control Release* 2016; 231: 68-76.
- Zarrabi A, Vossoughi M. Paclitaxel/ β -CD-g-PG inclusion complex: An insight into complexation thermodynamics and guest solubility. *J Mol Liq* 2015; 208: 145-50.

Synthesis of Fe₃O₄@Au Nanosystem Functionalized with Cyclodextrin as a Nanosystem with Multimodal Diagnosis and Treatment Capabilities

Atefeh Zarepour¹, Ali Zarrabi², Kim Lambertsen Larsen³

Original Article

Abstract

Background: Increase in the number of peoples with cancer attract many researchers in the field of medical science to find a safe approach to treat it. The application of nanotechnology in this field is very promising, and has led to the design of nanosystems with the ability of simultaneous diagnose and therapy. Based on this, the aim of this project was the synthesis a system with functionality in multimodal diagnosis and therapy.

Methods: Here, iron oxide nanoparticles were synthesized through thermal decomposition method, and were covered by Au during five irritations using Lyon's method. Finally, cyclodextrins were attached, and then polymerized on the system. The successful preparation of the system was evaluated using different characterization tests.

Findings: Results showed the prosperous preparation of iron oxide nanoparticles with 15 nm mean diameter which was coated with a gold cover that increased the size to 35 nm. Moreover, the presence of cyclodextrin on the surface of system was confirmed by analytical characterization tests.

Conclusion: The nanosystem introduced in this project, due to the presence of iron oxide and Au nanoparticles, has the ability to be used in two diagnostic approaches, magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) scan. Moreover, the presence of cyclodextrin and iron oxide in its structure allows it to be used as a hydrophobic drug delivery system, as well as in photothermal therapy and hyperthermia.

Keywords: Cyclodextrins, Iron oxide, Nanoparticles, Gold compounds

Citation: Zarepour A, Zarrabi A, Larsen KL. **Synthesis of Fe₃O₄@Au Nanosystem Functionalized with Cyclodextrin as a Nanosystem with Multimodal Diagnosis and Treatment Capabilities.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(534): 792-7.

1- PhD Student, Department of Biotechnology, School of Advanced Sciences and Technologies, University of Isfahan, Isfahan, Iran
2- Associate Professor, Department of Biotechnology, School of Advanced Sciences and Technologies, University of Isfahan, Isfahan, Iran
3- Professor, Department of Chemistry, School of Chemistry and Bioscience, Aalborg University, Aalborg, Denmark
Corresponding Author: Ali Zarrabi, Email: zarrabi@ast.ui.ac.ir