Applied Research in Chemical - Polymer Engineering

Vol. 4, No.3
page 27-42 ,fall 2020

# Design and optimization of metformin released from ZnO/Chitosan nanocomposite

**Navid Ebrahimi[1], Gita Bagheri[2*]**

1Department of Pharmaceutical Chemistry, Shahryar Branch, Islamic Azad University, Shahryar, Iran.
2,*Department of Chemical Engineering, Shahryar Branch, Islamic Azad University, Shahryar, Iran.

## Abstract

Metformin enhances insulin›s effect and increases cells' sensitivity to insulin. In this paper, nanocomposite was designed and used in the metformin release system, which was able to release the required drug in a controlled manner. In this research, nanoparticles of zinc oxide (ZnO) were prepared via the sol-gel method. The experimental design central composite response surface method was applied for the optimization of the nanoparticles based on varied variables such as the weight of zinc acetate (gr) ($X_1$) and the volume of triethanolamine (ml) ($X_2$). The particle size of the optimized nanoparticle was reported to be 21.27 ± 28 nm; zeta potential and PdI were 1.64 ± 25.54 mV, 0.05 ± 0.168 respectively. The chitosan polymer was used to improve environmental compatibility and increase drug release control; finally, metformin was loaded on the optimized nanocomposite. Structural properties were analyzed using scanning electron microscopy (SEM) X-Ray Diffraction (XRD), Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR), and Dynamic Light Scattering (DLS). The SEM images showed that the average nanocomposite size was 40 nm. The results of XRD patterns and SEM images were also consistent with each other and the average particle size was the same. Infrared spectrophotometry showed the presence of chitosan used to coat nanoparticles on their surfaces and confirmed the loading of metformin. An in vitro metformin release from the nanocomposite was conducted in PBS (pH=7.4) and analyzed by a spectrophotometer at 233 nm. Metformin has a high solubility in water, and since it is difficult to prepare a slow release form of high-solubility drugs, the aim of this study was to design a slow-release formulation of metformin with a suitable profile that could control release without explosive release for up to 120 hours.

## key words

Metformin

Chitosan

Zinc Oxide

Nanocomposites

Controlled drug delivery

*To whom correspondence should be addressed:
bagheri.gita@yahoo.com

[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]

پژوهش های کاربردی
مهندسی شیمی - پلیمر

فصلنامه علمی - پژوهشی بین رشته ای
سال چهارم، شماره ۳، نسخه ۱
پاییز ۱۳۹۹ ، صفحه ۴۲-۲۷

# طراحی و بهینه سازی رهایش متفورمین از نانوکامپوزیت کیتوزان/ اکسیدروی

**نوید ابراهیمی[۱]، گیتا باقری[۲*]**

گروه شیمی دارویی،دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهریار، شهریار، ایران ۱
گروه مهندسی شیمی ،دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهریار، شهریار، ایران ۲*

## چکیـــده

متفورمین، اثر انسولین را تقویت کرده و حساسیت سلول ها به انسولین را افزایش می دهد. در این تحقیق نانوذرات اکسیدروی به روش سل-ژل تهیه شده و از طراحی آزمایش با استفاده از روش سطح پاسخ کامپوزیت مرکزی برای بهینه-سازی نانوذرات بر اساس متغیرهای (وزن استات روی (گرم) ($X_1$) ، حجم تری اتانول آمین (میلی لیتر) ($X_2$) استفاده شده است. اندازه نانوذرات بهینه سازی شده ۲۱/۲۷ nm ± ۲۸، پتانسیل زتا ۱/۶۴ mV ± ۲۵/۵۴ و PdI مقدار ۰/۰۵ ± ۰/۱۶۸ توسط پراکندگی نور پویا (DLS) گزارش شده است. سپس از پلیمر کیتوزان برای بهبود سازگاری محیطی و خصوصیات مکانیکی نانوذرات و افزایش کنترل رهاسازی دارو استفاده شد و در نهایت متفورمین روی نانوکامپوزیت بارگذاری شد. خواص ساختاری با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) پراش پرتوی ایکس(XRD)، طیف سنجی فروسرخ تبدیل فوریه(FT-IR) ، پراکندگی نور پویا (DLS) مورد بررسی قرار گرفت. تصاویر SEM نشان می دهد که متوسط اندازه نانوکامپوزیت، ۴۰ نانومتر است. همچنین نتایج الگوهای XRD و تصاویر SEM با یکدیگر سازگار است و متوسط اندازه ذرات یکسان است. طیف سنجی فروسرخ، وجود کیتوزان مورد استفاده برای پوشش نانوذرات بر روی سطوح آن ها را نشان داد و بارگذاری متفورمین را تأیید کرد. رهایش برون تنی متفورمین از نانوکامپوزیت در یک ساعت اول در محیط شبیه سازی شده معده و سپس محیط روده با بافرفسفات (pH = ۷.۴) انجام شد و میزان جذب با استفاده از طیف سنج نوری در ۲۳۳ نانومتر اندازه گیری شد. متفورمین ، محلولیت بالایی در آب دارد و از آن جایی که تهیه فرم آهسته رهش داروها با حلالیت بالا، مشکل است؛ هدف از این مطالعه، طراحی فرمول بندی آهسته رهش متفورمین با پروفیل مناسب بوده که توانسته آزادسازی را بدون رهایش انفجاری تا ۱۲۰ ساعت کنترل کند.

## کلمـات کلیـدی

**متفورمین، کیتوزان**

**اکسیدروی**

**نانوکامپوزیت**

**رهایش کنترل شده دارو**

*مسئول مکاتبات:
bagheri.gita@yahoo.com

[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]

## ۱ مقدمه

بسیاری از داروها علاوه بر خصوصیات درمانی مطلوب ، اثرات جانبی نامطلوبی نیز دارند که استفاده از این داروها را مشکل ساز می کند. ازاین رو بسیاری از سامانه های دارورسانی نوین به منظور رساندن داروها به محل اثر به صورت هدفمند طراحی شده اند تا به این طریق از اثرات جانبی آن ها کاسته شود و اثرات درمانی آن ها افزایش یابد. از میان تمامی سامانه های دارورسانی نوین، استفاده از نانوحامل های پلیمری، سامانه نویدبخشی به حساب می آید. کیتوزان، زیست پلیمر فراوانی است که به واسطه ویژگی هایی مانند زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، بار مثبت سطحی و نیز قابلیت تشکیل الیاف، نانوذرات، میکروذرات و هیدروژل از کاربردهای بسیاری در مهندسی پزشکی، به ویژه دارورسانی نوین، برخوردار است[۱] .

امروزه با تهیه نانوذرات دارو می توان به افزایش عملکرد و تنوع در اشکال دارویی رسید[۲]. فرمول بندی دقیق این ذرات منجر به پایداری بیش تر ذرات و تسریع در انحلال و رسیدن به سطوح زیستی بالاتری می شود و این مسئله منجر به تسریع در اثر درمانی و بهبود زیست دسترس پذیری آن ها می شود[۳] و حلالیت پایین برخی داروها در آب و زیست دسترس پذیری کم از مشکلات عمده فرمول بندی های سنتی است. بنابراین، ضرورت توسعه سامانه های دارویی و استفاده از حامل ها برای رفع این مشکلات ضروری به نظر می رسد [۵-۴]. این سامانه های حامل باید غیرسمی باشند، از ظرفیت کافی برای مصرف دارو استفاده کنند. علاوه براین، امکان هدف گیری و کنترل رهایش دارو توسط آن ها امکان پذیر باشد[۶]. تحویل دارو با دوز کنترل شده به اهداف مشخص از جمله مزایای این سامانه ها است و باعث کاهش عوارض و دوز دارو می شود[ ۸-۷].

از آنجا که دارو نقش درمانی دارد ، باید در محل مورد نظر محافظت شود و خصوصیات شیمیایی و زیستی خود را حفظ کند[۱۰-۹]. اکسیدروی یکی از غنی ترین نانوساختارها از نظر تنوع در ریزساختار و کاربرد است و ویژگی ها و کاربردهای بی-نظیری دارد و به دلیل زیست سازگاری و ایمنی بسیار زیاد در صنایع مختلف مورد استفاده قرار می گیرد و در صنایع داروسازی و پزشکی به راحتی و حتی بدون پوشش استفاده می شود[ ۱۳-۱۱].در این میان، میکروذرات کیتوزان، با قابلیت تهیه آسان و سریع و روش های تهیه متنوع و سازگار با انواع عوامل فعال، به دفعات به عنوان حامل انواع داروها و درشت مولکول هایی مانند DNA و پروتئین ها به کار رفته است. پژوهش ها نشان داده اند، میکروذرات کیتوزان افزون بر انتقال هدفمند عوامل فعال، از مزایای دیگری از جمله عبور از موانع مشخص در بدن و رهایش کنترل شده و تأخیری برخوردارند. این مزایا ظرفیت زیاد این میکروذرات در زمینه دارورسانی را ثابت می کنند؛ تا آنجا که با وجود قدمت پژوهش ها در زمینه دارورسانی بر پایه میکروذرات کیتوزان، با به کارگیری روش های نوین و ترکیبی برای تهیه یا اصلاح آن ها، می توان همچنان شاهد تداوم پژوهش ها در این زمینه بود. مطالعات نشان داده اند که نانوذرات کیتوزان به راحتی قابل اصلاح هستند و به دلیل زیست سازگاری و زیست تجزیه-پذیری، حامل های مناسبی برای ژن ها و انواع داروها از جمله؛ داروهای پروتئین، داروهای ضدسرطان و آنتی بیوتیک ها هستند [۱۵-۱۴]. روش های مختلفی برای تهیه سامانه های حاوی نانوذرات کیتوزان به کار می رود. هر یک از این روش ها به عواملی مانند اندازه ذرات مورد نیاز، پایداری حرارتی و شیمیایی ماده فعال، قابلیت رهایش، ثبات محصول نهایی و سمیت بستگی دارد[۱۹-۱۶].

در این مطالعه نانوذرات اکسیدروی (ZnO) با روش سل-ژل تهیه شده، سپس نانوذرات با کیتوزان پوشش داده شدند. سرانجام خصوصیات فیزیکی و شیمیایی نانوذرات بررسی شد و در نهایت متفورمین بر روی نانوذرات بهینه، بارگذاری شد. یکی از موارد بحث برانگیز در نانورسانی، کاهش یا حذف کامل عوارض جانبی است. متفورمین، داروی ضددیابت از دسته بی گوانیدها بوده که به منظور کنترل دیابت در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو کاربرد دارد و با توجه به آنکه متفورمین دارای زیست فراهمی پایین و دفعات تجویز زیاد در طول روز بوده ، فرمول بندی آهسته رهش با کاهش نوسانات در غلظت پلاسمایی و در پی آن کاهش دفعات مصرف، باعث کاهش عوارض جانبی می شود. هدف ما ایجاد شرایط بهینه برای کاهش عوارض جانبی است تا متفورمین به صورت کنترل شده آزاد شود.

## ۲ تجربی

### ۲-۱ مواد

زینک استات دوآبه به عنوان پیش ساز از شرکت سیگما با وزن مولکولی ۲۱۹/۵ g/mol و کیتوزان با وزن مولکولی ۵۰ کیلودالتون و درجه استیل زدایی ۸۵٪ از شرکت پریمکس، ایسلند و متفورمین از شرکت اسوه خریداری شد. از آب دیونیزه برای تهیه همه محلول های معرف استفاده شد. اسیدفسفریک ($H_3PO_4$) ، هیدروکلریک اسید (HCl)، سود سوزآور (NaOH) ، اسیداستیک ($CH_3COOH$) ، تری اتانول آمین، دی متیل فلوراید (DMF)، ایزوپروپانول از مرک آلمان با درصد خلوص بالا خریداری شده است.



[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]

## ۲-۲ روش ها

در این تحقیق از نرم افزار Design-Expert® (V. 7.0.0, Stat-Ease, Inc., Minneapolis, USA) با روش پاسخ سطح کامپوزیت مرکزی برای تعیین روابط بین متغیرها و پاسخ استفاده شده است. علاوه براین، شرایط تقریبی برای هر متغیر با تقریب دیفرانسیل به دست می آید؛ با توجه به آزمایش های اولیه و مطالعه مقالات گذشته ابتدا دما و زمان و وزن استات روی و حجم تری اتانول آمین به عنوان متغییرهای مستقل در نظر گرفته شد و با آزمایش های انجام شده تأثیر دما و زمان در مرحله سنتز نانوذرات بسیار ناچیز بود. سپس از نسبت های مختلف زینک استات و تری اتانول آمین برای تعیین بهترین سل استفاده شد. در مقادیر ثابت زینک استات حجم تری اتانول آمین را تغییر داده و جذب سل های تهیه شده اندازه گیری شد و با تغییر نسبت آن ها میزان جذب تغییر کرد که نشان دهنده موثر بودن این دو پارامتر در بازده سنتز است و سطح هریک از آن ها نیز با توجه به نمودار جذب مقادیر مختلفۀ، تعیین شد. ازاین رو ، از طرح آماری کامپوزیت مرکزی با دو متغیر مستقل شامل وزن استات روی (گرم) ($X_1$) ، حجم تری اتانول آمین (میلی لیتر) ($X_2$) برای بهینه سازی پارامترهای فرمول بندی به صورت آماری استفاده شد و تأثیر متغیرها بر متغیرهای وابسته از جمله اندازه ذرات ($Y_1$) ، پتانسیل زتا ($Y_2$) ، شاخص پراکندگی اندازه ذرات ($Y_3$) (PdI) مورد بررسی قرار گرفت. دامنه ها و سطوح عوامل مشخص شده در جدول ۱ نشان داده شده است. طبق این طرح حدود ۱۳ پیاده سازی مورد نیاز است.

اولیه، ایزوپروپانول به عنوان حلال و تری اتانول آمین به عنوان پایدارساز استفاده می شود. ابتدا ۴ گرم زینک استات دی هیدرات در ۲۰ میلی لیتر ایزوپروپانول حل می شود؛ اگر کامل حل نشد، مقدار بیش تری حلال اضافه کرده و هم زدن ادامه داده می شود. سپس ۱/۴۴میلی لیتر تری اتانول آمین به تدریج و قطره قطره به آن اضافه می شود. این محلول به مدت یک ساعت و در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد حرارت داده شود تا یک محلول همگن به دست آید. محلول شفاف به دست آمده به منظور فرایند پیرسازی به مدت دو روز در دمای اتاق نگه داری شود. (اگر بعد از دو روز ژل تشکیل نشده بود، یک روز دیگر زمان داده شود، اگر از حلال زیاد استفاده کنید تشکیل ژل بیش تر طول خواهد کشید.)

نکته: نسبت مولی تری اتانول آمین به استات روی دی هیدراته ۵:۳ است.

طی فرایند پیرسازی محلول با تشکیل پیوند های جدید به صورت شبکه سه بعدی شکل گرفته، حفره های آن فشرده و محلول همگن و یکنواخت با پایداری و استحکام بیش تر موسوم به ژل پدید می آید. در مرحله بعد، بر اثر حرارت دهی اولیه در دمای۱۱۰ درجه سانتی گراد به مدت ۴-۳ ساعت در دستگاه آون حلال تبخیر شده و سپس در ادامه فرایند احتراق نمونه با طول گام ۴-۳ درجه سانتی گراد بر دقیقه در دمای ۵۰۰ درجه سانتی گراد در درون کوره به مدت یک ساعت کلسینه شود. درنهایت پودر سفید ZnO به دست می آید[۲۰].

جدول ۱. متغیرها و سطوح به کار رفته در طرح آماری کامپوزیت مرکزی

Table 1.Variables and levels applied in Central composite statistical design

| Independent variables | Min Level | Max Level |
|---|---|---|
| Weight of zinc acetate (gr) $X_1$ | 4 | 12 |
| Volume of triethanolamine (ml) $X_2$ | 1.4 | 4.2 |
| **Responses** | **Constrains** | |
| Y1=size(nm) | Minimize | |
| Y2=zeta potential (mV) | $20<Y_2<30$ | |
| Y3=PdI | Minimize | |

مدل های درجه دوم پیش بینی شده توسط توابع چندجمله ای مرتبه دوم به شرح زیر بیان می شوند. معادله ۱:

$$Y = \alpha_0 + \alpha_1 X_1 + \alpha_2 X_2 + \alpha_{12} X_1 X_2 + \alpha_{11} X_1^2 + \alpha_{22} X_2^2$$

### ۲-۳-۱ تهیه نانو ذرات مغناطیسی ZnO به روش سل-ژل

در این تحقیق از زینک استات دو آبه به عنوان ماده

### ۲-۳-۲ پوشش دار کردن نانوذرات با کیتوزان

برای تهیه نانوذرات پوشش دار شده با کیتوزان، ابتدا ۱گرم نانوذره ZnO در ۱۰۰میلی لیتر محلول ۱٪ استیک اسید حل شد. سپس ۷۵۰ میلی گرم کیتوزان با جرم مولکولی کم به این محلول اضافه شد. این محلول به مدت ۲۰ دقیقه در حمام صوتی قرار گرفت. در مرحله بعد محلول ۱مولار هیدروکسیدسدیم، قطره قطره اضافه شد تا pH به حدود ۱۰ برسد. سپس این محلول در



[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]

حمام آب گرم با دمای ۶۵ درجه سانتی گراد به مدت ۳ ساعت هم زده شد و در نهایت رسوب به دست آمده صاف شد، با آب دو بار تقطیر، چندین مرتبه شسته شده و در آون دمای ۵۰ درجه به مدت ۶ ساعت خشک شد [۲۱].

### ۲-۳-۳ بارگذاری داروی متفورمین

در مرحله بعد داروی متفورمین را که به صورت خالص و اولیه تهیه شده و در اختیار است، روی نانوذره فلزی با پوشش کیتوزان قرار می گیرد. بدین منظور ۶۰۰ میلی گرم از داروی متفورمین به وسیله ترازو (مدل 214S ساخت شرکت سارتوریوس ) وزن شد و در ۵ میلی لیتر DMF حل شد. سپس ۱۲۰میلی گرم نانوذره پوشش دارشده را وزن کرده در ۱۰میلی لیتر حلال DMF حل کرده و به محلول قبل اضافه شد. این مخلوط در دماهای مختلف (۶۰ و ۸۰ و۱۲۰ درجه سانتی گراد) به مدت زمان های ۶ و ۸ و ۱۲و ۱۸ ساعت رفلاکس شد و سپس برای ۲۴ ساعت در دمای اتاق هم زده شد. پس از سپری شدن زمان مذکور، حلال تحت خلأ جدا شد (دستگاه روتاری) برای اطمینان از خشک شدن کامل در آون نیز خشک شد. سپس برای تعیین میزان تأثیر دما و گذر زمان، غلظت دارو با استفاده از طیف سنج UV اندازه گیری شد. با توجه به نتایج به دست آمده دمای ۱۲۰ درجه سانتی گراد به عنوان دمای بهینه در نظر گرفته شد و مشخص شد به دلیل فضاهای خالی بسیار در سطح کیتوزان سرعت فرایند جذب سطحی بسیار بالا است ولی با گذشت زمان تعداد مکان های فعال و سرعت جذب کاسته می شود و در نهایت پس از ۸ ساعت به تعادل می رسد. سپس محصول نهایی در ظرف خشک و در بسته و به دور از هر رطوبتی نگه داری می شود. برای جلوگیری از تخریب دارو طی این مدت، نانوکامپوزیت در تاریکی و در دمای مناسب (حدود ۲۵ درجه سانتی گراد) قرار داده شد [۲۱]. غلظت دارو در محیط با استفاده از طیف سنج UV اندازه گیری شد و میزان داروی بارگذاری شده با تعیین اختلاف بین مقادیر غلظت اولیه و نهایی دارو در محلول مشخص شد.

### ۲-۳-۴ بررسی خصوصیات فیزیکی و شیمیایی نانوذرات

نانوذرات با پراش پرتو ایکس که متداول ترین روش شناسایی ماهیت مواد بلوری است، مشخصه یابی شد. با توجه به اطلاعات طبقه بندی شده، می توان فازها و نسبت های نسبی آن ها و خصوصیات را از قسمت های مکانی تعیین کرد . (ASENWARE, AW-XBN 300, China) طیف سنجی فروسرخ تبدیل فوریه در محدوده ۳۰۰-۴۰۰۰ مورد بررسی قرار گرفت. ریزساختار نانوذرات سنتز شده توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی بررسی شد.

اندازه و پتانسیل زتای نانوذرات محلول با پراکندگی نور پویا (DLS) در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد با زاویه شناسایی ۹۰ درجه اندازه گیری شد (ZS, Worcester-shire, UK) DLS روشی در فیزیک است که می توان از آن برای تعیین توزیع اندازه نانوذرات در سامانه تعلیقی یا پلیمرها یا کامپوزیت موجود در محلول استفاده کرد. در دامنه DLS، نوسانات زمانی معمولاً با استفاده از متوسط شدت فوتون، تجزیه وتحلیل می شوند و به بررسی خصوصیات نانوذرات مورد استفاده توسط طیف سنجی بازتابی(UV2550, Shimadzu) می پردازند. میزان جذب شده توسط UV-vis محاسبه شد (UV-vis. SHIMADZU, Japan). هریک از آزمون ها سه بار انجام شد و پاسخ ها به صورت میانگین با انحراف معیار گزارش شد. PdI از ۰ تا ۱ متغیر بود. مقادیر نزدیک صفر نشان دهنده پراکندگی خوب تعلیقی است و مقادیر بیشتر از ۰/۵ نشانگر ناهمگونی بالای تعلیقی نانو است.

### ۲-۳-۵ تعیین مقدار متفورمین بارگذاری شده

محتوای دارویی با رقیق سازی ۱۰ mg ازنانوکامپوزیت در ۱۰ mL از اتانول تعیین شد و سپس محلول با سانتریفیوژ صاف شده و جذب محلول رویی توسط طیف سنج نوری در ۲۳۳ nm اندازه گیری شد. با استفاده از منحنی استاندارد جذب؛ میزان غلظت محلول و داروی موجود در آن محاسبه شد. با توجه به اینکه مقدار داروی اولیه موجود در محلول مشخص است از تفاضل این دو مقدار، میزان دارویی که در نانوکامپوزیت محصورشده به دست آمد. سپس با استفاده از فرمول زیر مقدار درصد داروی بارگذاری شده محاسبه شد [۲۳].

معادله ۲:

EE% = غلظت داروی آزاد – غلظت داروی اولیه /غلظت داروی اولیه × ۱۰۰

### ۲-۳-۶ اندازه گیری میزان آزادسازی کنترل شده متفورمین در شرایط برون تنی

رهایش برون تنی نانوکامپوزیت ZnO/Chitosan/ Metformin به وسیله روش کیسه دیالیز مورد ارزیابی قرار گرفت [۲۴]. برای بررسی پروفیل رهایش برون تنی ابتدا مرحله واجذب در معده و سپس روده مورد بررسی قرار گرفت. میزان نانوکامپوزیت قرارگرفته در کیسه دیالیز با توجه به حلالیت دارو در محیط بافر و ایجاد شرایط کاملاً سینک اندازه گیری شد. بدین منظور ۱۰ میلی گرم از نانوکامپوزیت به اضافه ۲میلی لیتر بافر معده (محلول اسیدکلریدریک با pH=۱/۲ ) داخل کیسه دیالیز با اندازه ۱۲ کیلودالتون ریخته و داخل ۵۰ میلی لیتر بافر معده قرار داده و به مدت ۱



[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]

ساعت در داخل بن ماری در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد قرار داده شد. سپس یک میلی لیتر از محیط داخل کیسه دیالیز را برداشته و با دستگاه طیف سنج نوری در nm ۲۳۳ مشخصه یابی شد. سپس کیسه دیالیز را به ظرف محتوی بافرفسفات منتقل کرده و زمان های تعیین شده ( ۲و۴ و ۶ و ۸ و ۱۰و ۱۲و ۲۴و ۴۸و۷۲ و ۹۶ و۱۲۰ساعت) از محیط خارج و حجم برابری از بافر تازه جایگزین می شد. نمونه ها سانتریفیوژ شده و سپس با دستگاه طیف سنج نوری (UV-Vis) در nm ۲۳۳ مشخصه یابی شدند و درصد رهایش دارو اندازه گیری شد. اندازه گیری داروی آزادشده تا زمانی که تغییری در غلظت محلول ایجاد نشود، ادامه پیدا کرد. برای دقت کار، تمام آزمایش ها تحت شرایط مشابه سه بار تکرار شدند. برای ترسیم منحنی کالیبراسیون دارو ، محلول های متفورمین با غلظت های مختلف (۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰ و ۵۰ میکروگرم بر میلی لیتر) تهیه و میزان جذب آن ها در ۲۳۳ نانومتر اندازه گیری شد.

## ۳ نتایج و بحث

طرح آزمایشی کامپوزیت مرکزی بر اساس مدل کوادریتیک برای هر پاسخ (معادلات ۳ تا ۵) انجام شد. تجزیه و تحلیل واریانس (ANOVA) با استفاده از آزمون F برای هر پاسخ، بررسی شد که نشان دهنده دقت بالای این مدل بود[ ۲۵].

مقادیر تجزیه وتحلیل به دست آمده برای ۱۳ فرمول بندی بر اساس طرح مرکب مرکزی در جدول ۲ گزارش شده است. نمودارهای سه بعدی برای نشان دادن رابطه بین پاسخ ها و هر یک از متغیرهای مستقل نشان داده شده است (شکل ۱) .

### ۳-۱ اندازه نانوذرات

تجزیه وتحلیل آماری برای طراحی بهترین مدل برای پیش بینی اندازه ذرات بر اساس روش سطح پاسخ مرکب مرکزی انجام شد ($P < ۰.۰۱$) میانگین اندازه ذرات فرمول بندی ها از ۲۱/۲۷ ± ۲۸ تا ۲۳/۰۰ ± ۵۸ نانومتراست و در جدول ۲ گزارش شده است و ویژگی-های مدل مناسب در جدول ۳ نشان داده شده است. بر اساس نمودار سه بعدی (شکل ۱ الف) ، افزایش اندازه ذرات با افزایش وزن استات روی حاصل می شود. این افزایش به معنی افزایش غلظت پلیمر است و با کاهش غلظت استات روی، گرانروی محلول کاهش می یابد و مقاومت فاز مایع در برابر پراکندگی به طرز چشمگیری کاهش می یابد و نانوذرات، کوچک تر می شوند. ضرایب متغیرها برای پاسخ اندازه ذرات در معادله

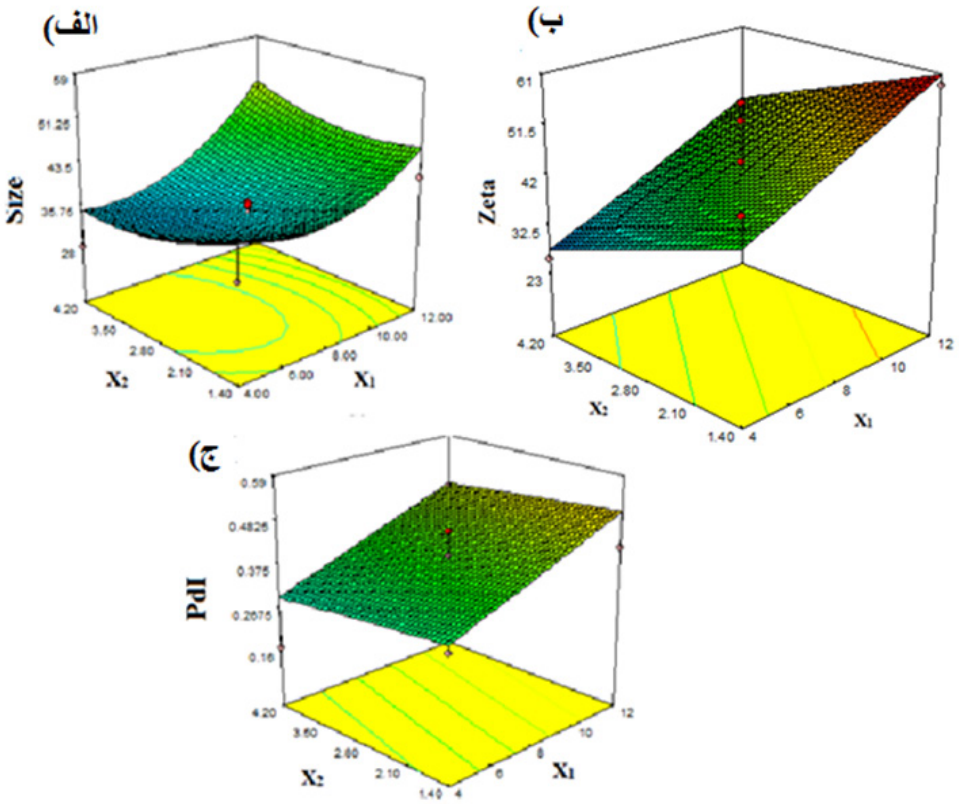
جدول ۲ طرح آزمایش کامپوزیت مرکزی

Table 2. Central composite experimental design.

| Formulation No. | Independent variables | | Responses | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | $X_1$ | $X_2$ | $Y_1$ (nm) (mean±SD) | $Y_2$ (mV) (mean±SD) | $Y_3$ (mean±SD) |
| A1 | 4 | 1.4 | 35±25.87 | 47.54±1.06 | 0.321±0.07 |
| A2 | 8 | 2.8 | 34±38.60 | 55.56±2.48 | 0.458±0.08 |
| A3 | 8 | 2.8 | 36±17.21 | 52.34±2.26 | 0.378±0.06 |
| A4 | 12 | 4.2 | 45±17.82 | 58.25±2.5 | 0.456±0.04 |
| A5 | 4 | 4.2 | 28±21.27 | 25.54±1.64 | 0.168±0.05 |
| A6 | 12 | 1.4 | 42±30.54 | 58.36±2.92 | 0.419±0.04 |
| A7 | 2.34 | 2.8 | 46±21.13 | 23.22±2.62 | 0.388±0.05 |
| A8 | 8 | 2.8 | 37±23.91 | 55.52±2.81 | 0.398±0.07 |
| A9 | 8 | 0.82 | 48±35.56 | 41.58±1.53 | 0.463±0.05 |
| A10 | 8 | 2.8 | 35±42.10 | 44.74±0.87 | 0.392±0.01 |
| A11 | 8 | 4.78 | 46±34.95 | 30.07±2.46 | 0.428±0.07 |
| A12 | 13.66 | 2.8 | 59±23.00 | 46.95±2.85 | 0.589±0.03 |
| A13 | 8 | 2.8 | 36.5±35.01 | 42.45±1.56 | 0.372±0.04 |



[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]




شکل ۱نمودار سطح پاسخ اثر متغیرها بر اندازه (الف) ؛ پتانسیل زتا (ب)؛ PdI(ج)

Figure1. Response surface diagram showing effect of variables on (a) Size; (b) Zeta potential; (c) PdI

۳ نشان داده شده است.

معادله ۳ :

$$Y_1 = 35.7 + 5.3X_1 - 0.85X_2 + 2.5X_1X_2 + 5.34{X_1}^2 + 2.59{X_2}^2$$

$Y_1$ اندازه نانوذرات را پیش بینی می کند، $X_1$ ، $X_2$ به ترتیب وزن استات روی (گرم) و حجم تری اتانول آمین (میلی لیتر) کدگذاری شده است. ضرایب منفی در معادله نشان دهنده اثر نامطلوب هر متغیر بر اندازه ذرات است، در حالی که ضرایب مثبت نشان دهنده اثرات مثبت بر مقادیر پاسخ است.

### ۳-۲ پتانسیل زتا

مقادیر پتانسیل زتا پایداری نانوتعلیقی را نشان می دهد. به طور کلی، پایداری نانوساختارها در مقادیر بالای پتانسیل زتا به دلیل نیروی دافعه الکتریکی عالی بین ذرات است. ازطرف دیگر، مقادیر بالای پتانسیل زتا می تواند سمیت ذرات را افزایش دهد؛ همان طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، بهینه سازی پتانسیل زتا در محدوده ۲۰ تا ۳۰ میلی ولت در نظر گرفته شده است. نانوذرات با پتانسیل زتای کم تر از ۲۰ میلی ولت ناپایدار هستند و مقادیر بالای ۳۰ میلی ولت اثرات منفی بر روی خصوصیات سمیت سلولی دارند؛ زیرا با افزایش پتانسیل زتا دید سلولی کاهش می یابد و میزان سمیت سلول افزایش می یابد [۲۶]. نمودار سه بعدی سطح پاسخ پتانسیل زتای ذره در شکل (۱ ب) نشان داده شده است. همان طور که از شکل دیده می شود با افزایش وزن استات روی، پتانسیل زتای نانوذرات به دلیل رشد کل جرم ذرات باردار افزایش یافته است. ضرایب متغیرها برای پاسخ پتانسیل زتا در معادله ۴ نشان داده شده است.

معادله ۴ :

$$Y_2 = 50.02 + 0.51X_1 - 7.15X_2 + 0.48X_1X_2 - 3.23{X_1}^2 - 6.17{X_2}^2$$

$Y_2$ پتانسیل نانوذرات را پیش بینی می کند ، $X_1$، $X_2$ به ترتیب وزن استات روی (گرم) و حجم تری اتانول آمین (میلی لیتر) کدگذاری شده است.

### ۳-۳ شاخص پراکندگی اندازه ذرات (PdI)

PdI در اصل شاخص توزیع اندازه ذرات در نمونه معین است. مقدار عددی PdI از ۰ (برای یک نمونه کاملاً یکنواخت با توجه به اندازه ذرات) تا ۱ (برای یک نمونه بسیارغیر یکنواخت) متغیر است و نشان دهنده توزیع نانوتعلیقی است. مقادیر ۰/۲ و کم تر از آن معمولاً برای نانوذره ها بر پایه پلیمر قابل قبول است. در کاربردهای دارویی با استفاده از حامل های لیپیدی، مانند فرمول های لیپوزوم و نانولیپوزوم، ۰/۳ و پایین تر نیز قابل



[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]

جدول ۳ متغیرهای بهینه شده و پاسخ های پیش بینی شده
Table 3 Optimized Variables and Predicted Responses.

| Optimized | Variables | Predicted | | Responses |
|---|---|---|---|---|
| $X_1$ | $X_2$ | $Y_1$(Size) | $Y_2$(Zeta potential) | $Y_3$(PdI) |
| 4 | 4.2 | 30 | 23.48 | 0.183 |

قبول است که بیانگر یکنواختی ساختار وزیکول های فسفولیپید است [۲۶]. نمودار سه بعدی سطح پاسخ PdI ذره در شکل (۱ ج) نشان داده شده است. زمانی که مقدار استات روی بیش ترین مقدار است، PdI در بالاترین سطح قرار دارد. کاهش حجم تری اتانول آمین باعث افزایش آهسته در PdI می شود. با کاهش حجم تری اتانول آمین گرانروی محلول افزایش می یابد و منجر به افزایش مقاومت فاز مایع در برابر پراکندگی نانوذرات و مقدار بیش تر PdI می شود. ضرایب متغیرها برای پاسخ PdI در معادله ۵ نشان داده شده است.

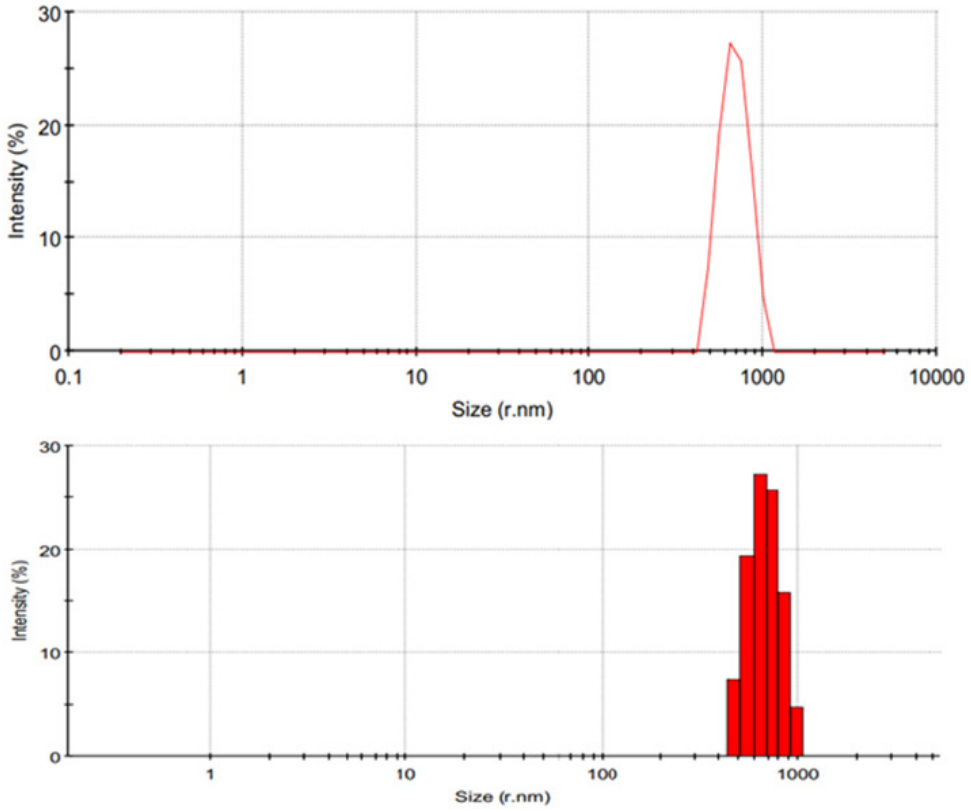
معادله ۵ :

$$Y_3 = 0.4 + 0.084X_1 - 0.021X_2 + 0.048X_1X_2 + 0.013{X_1}^2 - 0.008{X_2}^2$$

$Y_۳$ شاخص پراکندگی اندازه ذرات را پیش بینی می کند

جدول 4 پاسخ های مشاهده شده و خطاهای پیش بینی برای اعتبارسنجی مدل
Table 4. Observed responses and prediction errors for model validation

| Responses | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Size (nm) | | Zeta potential | (mV) | PdI | |
| Observed response (mean±SD) | Prediction error (%) | Observed response (mean±SD) | Prediction error (%) | Observed response (mean±SD) | Prediction error (%) |
| 28±21.27 | -7.1% | 25.54±1.64 | 8.06% | 0.168±0.05 | -8.9% |




شکل ۲. اندازه نانوذرات بهینه ZnO
Figure 2. Size of optimal ZnO Nanoparticle



[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]

، $X_1$ ، $X_2$ به ترتیب وزن استات روی (گرم) و حجم تری اتانول آمین (میلی-لیتر) کدگذاری شده است.

### ۳-۴ بهینه سازی و اعتبارسنجی مدل

تعیین شرایط بهینه برای سنتز نانوذرات بر اساس تجزیه وتحلیل آماری داده های آزمایشگاهی انجام شد و برای بهینه سازی از روش سطح پاسخ کامپوزیت مرکزی استفاده شد. در جدول ۳ شرایط بهینه برای هر یک از متغیرها و مقادیر پیش بینی شده مدل برای هر پاسخ نشان داده شده است. به منظور اعتبارسنجی و تعیین خطای پیش بینی مدل، حالت مطلوب پیش بینی شده ۳ بار به صورت تجربی انجام شد و میانگین نتایج در جدول ۴ نشان داده شده است. همان طور که در جدول گزارش شده است مقدار خطای پیش بینی مدل برای اندازه، پتانسیل زتا و PdI به ترتیب ۷/۱-٪ ، ۸/۰۶ ٪ و ۸/۹-٪ است و حدوداً از ۱۰٪ کم تر است و این خطا اختلاف مقدار پیش بینی شده و مقدار آزمایشگاهی تقسیم بر مقدار آزمایشگاهی ضرب در ۱۰۰ است و در بیش تر مقالات خطای کم-تر از ۱۰٪ خطای قابل قبولی درنظر گرفته می شود [۲۶]. اندازه نانوذرات بهینه و نمودار توزیع در شکل ۲ ارائه شده است که تک قله با توزیع باریکی است.

### ۳-۵ الگوی XRD نانوذرات ZnO

الگوی XRD کیتوزان قله بلوری را در °۲۱/۸ نشان داده است و درجه بالای تبلور ذرات کیتوزان را نشان می دهد (شکل ۳). الگوی XRD مشخصه برای نانوذرات ZnO قله های بلوری ZnO را نشان داده است. علاوه براین، هیچ تغییری در شدت قله ها بین نمونه ها مشاهده نشده است. شاهد حضور چندین قله پراش در°۳۱/۷۸ ، °۳۴/۴۴ ، °۳۶/۲۸ ، °۴۷/۵۵ ، °۵۶/۶۲ ، °۶۲/۸۳ و °۶۷/۹۶ هستیم که به ترتیب در صفحه های کریستالی (۱۰۰) ، (۰۰۲) ، (۱۰۱) ، (۱۰۲) ، (۱۱۰) ، (۱۰۳) و (۱۱۲) نمایه شده اند[۲۷].

هیچ قله مشخصه ای از ناخالصی مشاهده نشد که نشان می دهد نانوذرات با کیفیت بالا سنتز شده اند. علاوه بر این، با توجه به وجود قله های تیز و باریک در طیفXRD ، می توان نتیجه گرفت که اکسیدروی از درجه بلورینگی خوبی برخوردار است. همچنین نانوذرات ZnO باعث ایجاد نظم زنجیره های پلیمری توسط پیوندهای هیدروژن بین مولکولی می شوند؛ بنابراین وجود نانوذرات ZnO در کیتوزان باعث کاهش بلورینگی نانوکامپوزیت و افزایش انعطاف پذیری زنجیره پلیمر می شود[۲۸]. لی و همکارانش موفق به سنتز نانوذرات ZnO در غشای کامپوزیت با اندازه بلوری ۱۱/۹ نانومتر شدند که این ماده خواص مکانیکی و ضدباکتریایی خوبی دارد[۲۹].

از مقایسه سه طیف XRD نانوذرات ZnO و نانوکامپوزیت های Chitosan / ZnO و Metformin / Chitosan / ZnO در شکل ۳ می توان نتیجه گرفت که تغییر کمی در طیف XRD نانوذرات اکسیدروی وجود دارد. شدت قله هایZnO خالص در مقایسه با ZnO پوشش داده شده با کیتوزان و Metformin / Chitosan / ZnO کم تر بود که می تواند به تعامل بین ZnO و کیتوزان و متفورمین نسبت داد. ساختار بلوریZnO ، حتی پس از تعامل با کیتوزان و متفورمین، با تشکیل موفقیت آمیز نانوکامپوزیت های Metformin / Chitosan / ZnO تأیید شد.

### ۳-۶ طیف سنجی فروسرخ FT-IR نانوذرات ZnO و کیتوزان خالص

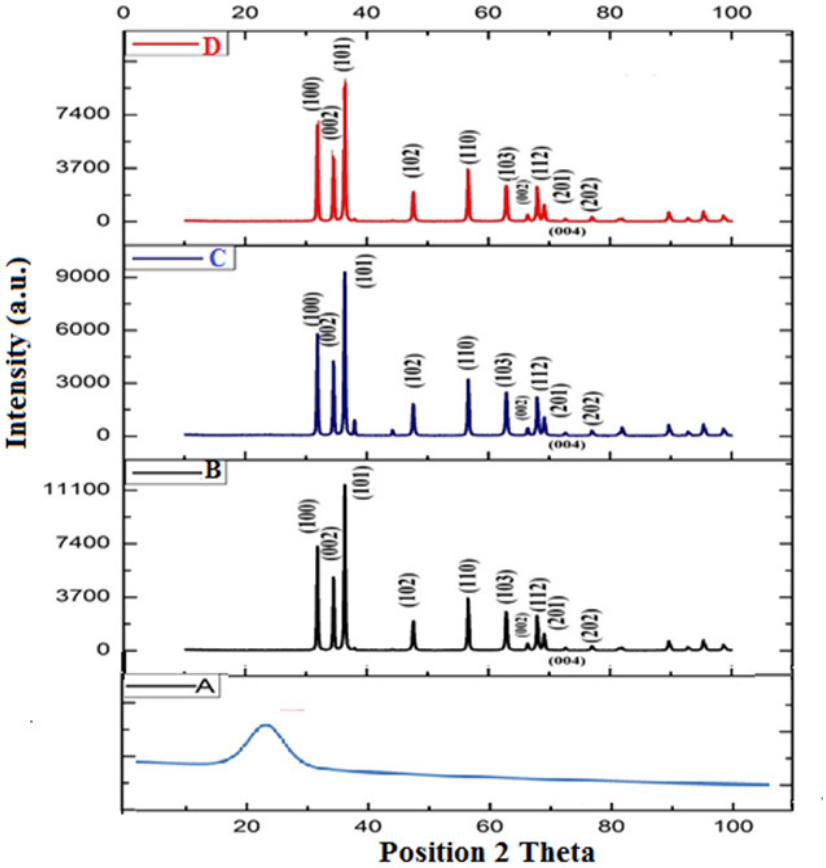
طیف سنجی فروسرخ (FT-IR) در محدوده‌ی $cm^{-1}$ ۴۰۰۰-۳۰۰ از نمونه‌ی اکسیدروی تهیه شده به روش سل-ژل به صورت قرص KBr گرفته شد و این طیف در شکل 4a نشان داده شده است. در طیف فروسرخ اکسیدروی، قله بسیار قوی ای در $cm^{-1}$ ۳۷۵ دیده می‌شود که به ارتعاش کششی پیوند O-Zn-O نسبت داده می‌شود. محدوده‌ی $cm^{-1}$ ۴۰۰۰-۴۰۰ از نمونه‌ی کیتوزان خالص به صورت قرص KBr گرفته شد و این طیف در شکل 4b نشان داده شده است و در این طیف نوار جذبی پهن در$cm^{-1}$ ۳۴۱۷ مربوط به گروه های هیدروکسیل (OH) مشاهده می شود البته جذب گروه های NH نیز در همین محدوده واقع شده و قله $cm^{-1}$ ۲۹۲۸ ارتعاشات کششی پیوند CH را در ساختار مولکول نشان می دهد. جذب $cm^{-1}$ ۱۶۲۶ نشان دهنده ارتعاش خمشی گروه $NH_2$ در ساختار مولکول و نوار جذبی در$cm^{-1}$ ۱۳۸۴ ارتعاشات خمشی پیوند C-OH است. قله های متعدد در محدودهٔ $cm^{-1}$ ۱۱۰۸ ارتعاشات غیرقرینه پیوندهای متعدد گروه های متوکسی C-O-C را در ساختار مولکول نشان می دهد[۳۱-۳۰].

### ۳-۷ طیف سنجی FT-IR نانوکامپوزیت ZnO / Chitosan

در این طیف (شکل ۵) ، نوار جذبی پهن در$cm^{-1}$ ۳۴۵۴ مربوط به گروه های هیدروکسیل (OH) است. البته جذب گروه های NH نیز در همین محدوده واقع شده و قله$cm^{-1}$ ۲۹۲۳ ارتعاشات کششی پیوند CH را در ساختار مولکول نشان می دهد. جذب$cm^{-1}$ ۱۶۲۸ نشان دهنده ارتعاش خمشی گروه $NH_2$ و قله $cm^{-1}$ ۱۳۸۴ ارتعاشات خمشی پیوند C-OH را نشان می-دهد. قله های متعدد در محدودهٔ $cm^{-1}$ ۱۰۹۸ ارتعاشات غیرقرینه پیوندهای متعدد گروه های متوکسی C-O-C و قله $cm^{-1}$ ۴۷۲ ارتعاشات پیوند $Zn^{2+}$-$O^{2-}$ را در ساختار مولکول اکسیدروی پوشش داده شده با کیتوزان نشان می دهد[۳۲].

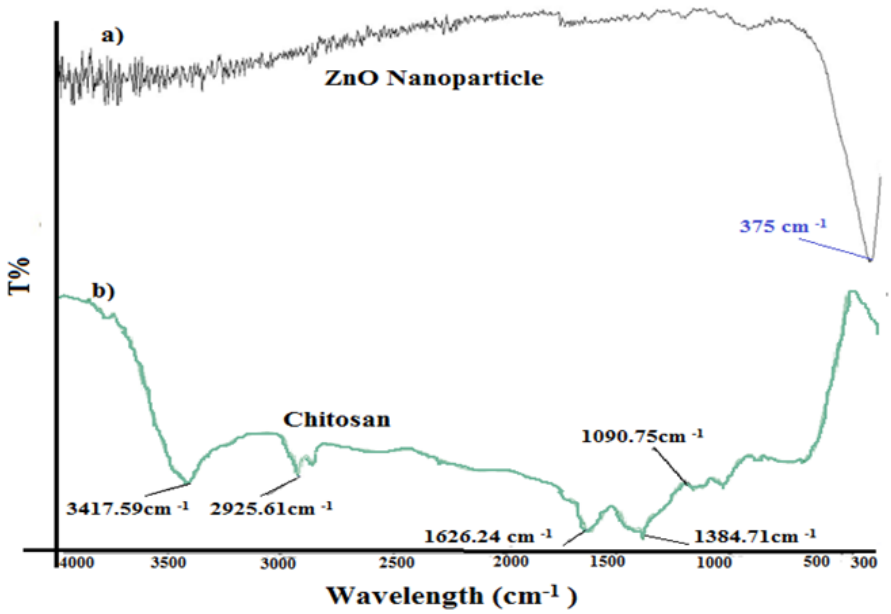


[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]




شکل ۳ الگوی XRD کیتوزان (A) نانوذرات ZnO بهینه سازی شده با روش سل-ژل (B) ZnO / Chitosan (C) و نانوکامپوزیت ZnO / Chitosan / Metformin (D)

Figure 3. Pattern XRD of (A) Chitosan (B) optimized ZnO nanoparticle prepared with sol-gel method (C) ZnO/Chitosan and (D) ZnO/Chitosan/Metformin nanocomposite.

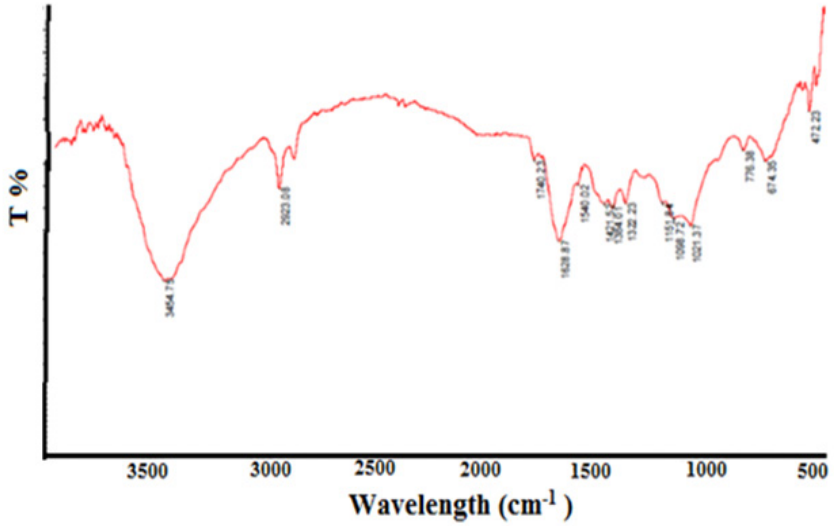



شکل ۴ طیف FT-IR از نانوذرات اکسیدروی (a) کیتوزان خالص (b)

Figure4. FT-IR spectra of a) zinc oxide nanoparticles b) pure chitosan



[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]



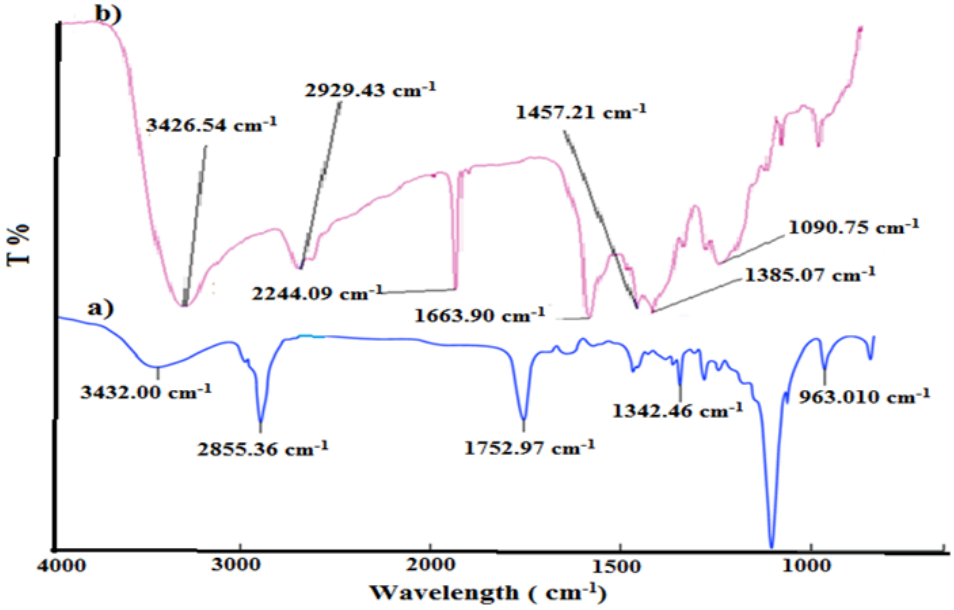

شکل ۵ طیف FT-IR نانوکامپوزیت ZnO / Chitosan.
Figure 5. FT-IR spectra of ZnO/Chitosan nanocomposite.

### ۳-۸ طیف سنجی FT-IR نانوکامپوزیت متفورمین خالص و نانوکامپوزیت ZnO/Chitosan/ Metformin

طیف FT-IR برای متفورمین خالص در شکل a۶ نمایش داده شده است. نوارهای جذب مربوط به کشش نامتقارن NH در $۳۴۳۲\ cm^{-1}$ ، کششی C = N در $cm^{-1}$ ۱۷۵۲ و خمش NH در $۱۵۵۸\ cm^{-1}$ واقع شده و همچنین انحنای نامتقارن CH در $۱۳۴۲\ cm^{-1}$ نیز به گروه متیل تعلق دارد [ ۳۳]. با توجه به طیف FT-IR نانوکامپوزیت ZnO/Chitosan/Metformin (شکل 6b) باند جذب $cm^{-1}$ ۳۴۲۶ مربوط به ارتعاشات کششی گروه های O-H و N-H است. جذب در $۲۹۲۹\ cm^{-1}$ خمش کششی گروه C-H و پیوند ضعیف تر در $۱۶۶۳\ cm^{-1}$ مربوط به لرزش های خمشی گروه N-H است. قله قوی در $۱۰۹۰\ cm^{-1}$ مربوط به لرزش های کششی گروه C-O-C است. جذب های مشخص کیتوزان و متفورمین در قله های $۳۴۲۶\ cm^{-1}$، $۲۹۲۹\ cm^{-1}$، $۱۶۶۳\ cm^{-1}$، $۵۷۵\ cm^{-1}$ و $۴۲۵\ cm^{-1}$ مشاهده شده است که نشان می دهد کیتوزان بین لایه های اکسیدروی و متفورمین واقع شده است[۳۴].

### ۳-۹ بررسی ریزساختار نانوذرات ZnO و نانوکامپوزیت ZnO / Chitosan و نانوکامپوزیت ZnO / Chitosan / Metformin

نانوذرات ZnO یکی از غنی ترین نانوساختارها از نظر




شکل ۶ طیف FT-IR متفورمین خالص (a) نانوکامپوزیت ZnO / Chitosan / Metformin (b)
Figure 6. FT-IR spectra of a) Pure Metformin b) ZnO/Chitosan/Metformin nanocomposite



[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]

تنوع در ریزساختار و کارکردهای منحصربه فرد است. میکروسکوپ الکترونی روبشی سطوح و مقطع نانوذرات ZnO شکل (7a) و ZnO / Chitosan (شکل 7b)و نانوکامپوزیت ZnO / Chitosan / Metformin (شکل 7c) را نشان داده است. با مقایسه این سه شکل مشخص می شود که سطح نانوذرات ZnO ریزساختار یکنواخت و پراکندگی همگنی در مقایسه با نانوکامپوزیت ها دارد. علاوه بر این، نانوکامپوزیت ZnO / Chitosan / Metformin توده کروی همگن و صافی ارائه کرده است. مطابق تصویر SEM ، نانوذرات ZnO دارای ریزساختار کروی بوده و اندازه ذرات تقریبی در جدول ۵ نشان داده شده است.

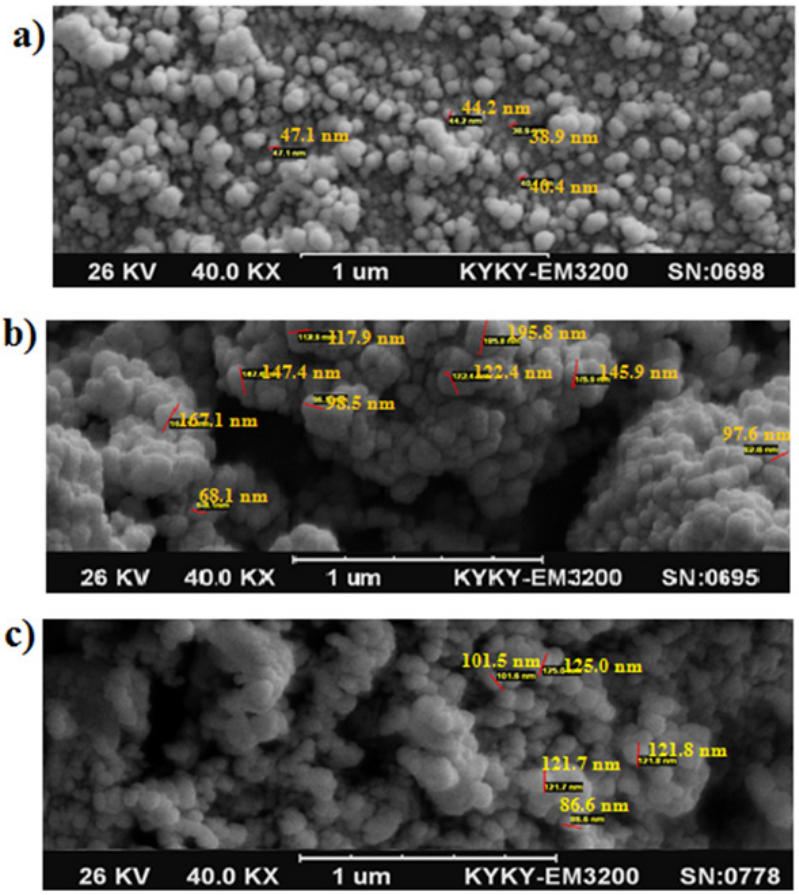
### ۱۰-۳ رهایش متفورمین در شرایط برون تنی

مطابق نمودار رهایش متفورمین (شکل ۸) ساعت اول در محیط شبیه سازی شده معده بیش از ۳۰٪ دارو آزاد شده است و در محیط شبیه سازی شده روده در ساعات اولیه رهایش انفجاری وجود نداشته و رهایش نزدیک به ۸۵٪ در ۱۴۰ ساعت مشاهده شده است. رهایش متفورمین از نانوکامپوزیت سنتز شده، میل متفورمین به حامل ناقل نانوکامپوزیت عامل اصلی و مؤثر در پروفیل رهایش دارو است.

جدول ۵ اندازه نانوذرات ZnO توسط تصاویر SEM.

Table 5. ZnO nanoparticle size by images SEM.

| | Samples | Sizes (nm) |
|---|---|---|
| A | ZnO nanoparticle | 40 |
| B | ZnO/Chitosan nanocomposite | 100 |
| C | ZnO/Chitosan/Metformin nanocomposite | 130 |

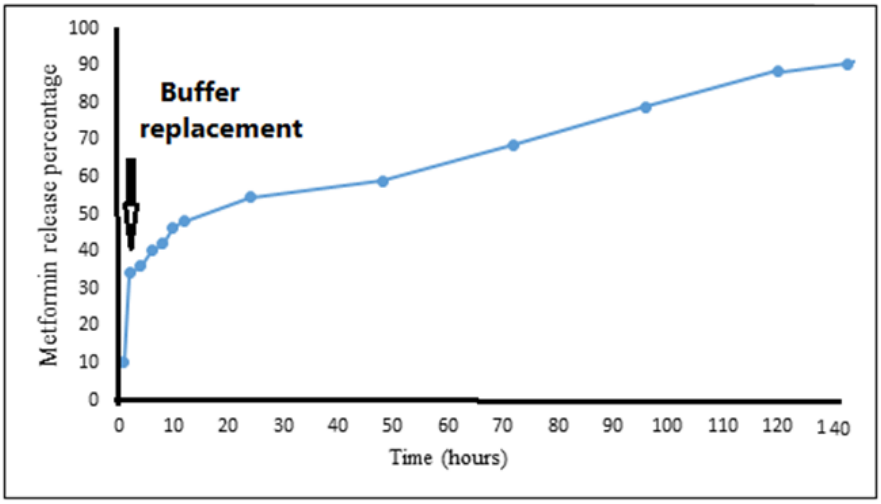



شکل ۷ تصاویر SEM از نانوذرات ZnO (a) ، نانوکامپوزیت ZnO / Chitosan (b) ، نانوکامپوزیت ZnO / Chitosan / Metformin (c)

Figure 7. SEM images of the (a) ZnO nanoparticles, (b) ZnO/Chitosan, (c) ZnO/Chitosan/Metformin nanocomposite



[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]




شکل ۸ درصد رهایش متفورمین از نانوکامپوزیت ZnO / Chitosan / Metformin در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد در محلول بافر فسفات (pH = ۷.۴) و اسیدکلریدریک (pH = ۱.۲)

Figure 8. Metformin release (%) from ZnO/Chitosan/Metformin nanocomposite at 37 °C in phosphate buffer solution (pH =7.4) and Hydrochloric acid (pH =1.2)

## ۴ نتیجه گیری

طراحی و سنتز نانوحامل بهینه شده برای کاربرد در دارورسانی از اهمیت ویژه ای برخوردار است. اکسیدروی، زیست سازگار و ایمن بوده و می تواند در کاربردهای پزشکی به راحتی و بدون روکش به کار رود. در این تحقیق نانوذرات اکسیدروی به روش سل-ژل تهیه شده و از طراحی آزمایش با استفاده از از روش سطح پاسخ کامپوزیت مرکزی برای بهینه سازی نانوذرات بر اساس متغیرهایی از جمله وزن استات روی (گرم)($X_1$) ، حجم تری اتانول آمین (میلی لیتر) ($X_2$) استفاده شده است. اندازه نانوذرات بهینه سازی ده ۲۱/۲۷ ± ۲۸ نانومتر، پتانسیل زتا ۱/۶۴ mV ± ۲۵/۵۴ وPdI مقدار ۰/۰۵ ± ۰/۱۶۸ توسط پراکندگی نور پویا (DLS) گزارش شده است. سپس از پلیمر کیتوزان برای بهبود سازگاری محیطی، افزایش کنترل رهاسازی دارو و خصوصیات مکانیکی نانوذرات استفاده شد و در نهایت متفورمین روی نانوکامپوزیت بارگذاری شد. خواص ساختاری با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) پراش پرتوی ایکس(XRD) ، طیف سنجی فروسرخ تبدیل فوریه(FT-IR) ، پراکندگی نور پویا (DLS) مورد بررسی قرار گرفت. تصاویر SEM نشان می دهد که متوسط اندازه نانوکامپوزیت ۴۰ نانومتر است. همچنین نتایج الگوهای XRD و تصاویر SEM با یکدیگر سازگار است و متوسط اندازه ذرات، یکسان است. طیف سنجی فروسرخ، وجود کیتوزان مورد استفاده برای پوشش نانوذرات بر روی سطوح آن ها را نشان داد و بارگذاری متفورمین را تأیید کرد. رهایش برون تنی متفورمین در یک ساعت اول از محیط شبیه سازی شده معده و سپس محیط روده در بافرفسفات (pH = ۷,۴) انجام شد و با استفاده از طیف سنجی نوری در ۲۳۳ نانومتر اندازه گیری شد. آزادسازی متفورمین، در ساعات اولیه رهایش، انفجاری نبود و رهایش نزدیک به ۸۵٪ در ۱۴۰ ساعت مشاهده شد که نشان دهنده تعمیم هدف این پروژه یعنی رهایش کنترل شده متفورمین بود.



[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]

[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]

## مراجع

[1] Mausam M. D., Allen G., Shyam M., Mark K., Alya L. Study on the therapeutic index and synergistic effect of Chitosan-zinc oxide nanomicellar composites for drug-resistant bacterial biofilm inhibition. Int. J. Pharm, ,565 2019 ,480–472.
[2] Sadhukhan P., Kundu M., Chatterjee S., Ghosh N., Manna P., Das, J., Sil P.C. Targeted delivery of quercetin via pH-responsive zinc oxide nanoparticles for breast cancer therapy. Mat Sci eng C-mater, 2019 ,140-129 ,100.
[3] Boateng J. S.; Matthews K. H., Stevens, H. N., Eccleston, G. M. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. J. Pharm. Sci, 2008 ,2923-2892 ,97.
[4] Khorasani M.T., Joorabloo A., Adeli H., Mansoori-Moghadam Z., Moghaddam A. Design and optimization of process parameters of polyvinyl (alcohol)/chitosan/nano zinc oxide hydrogels as wound healing materials, Carbohydr polym, 2019 ,554-542 ,207.
[5] Samad A., Sultana Y., Aqil M. Liposomal drug delivery systems: an update review. Curr drug deliv, 2007 ,305-297 ,4.
[6] Arora S., Ali J., Ahuja A., Khar R. K., Baboota S. Floating drug delivery systems: a review. Aps Pharm Sci Tech, 2015 ,390-372 ,6.
[7] Sun C., Lee J. S., Zhang M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. Adv. drug deliv. Rev, 2008 ,1265-1252 ,60.
[8] Schmaljohann D. Thermo-and pH-responsive polymers in drug delivery. Adv. drug deliv. Rev, 2006 ,1670-1655 ,58.
[9] Sastry S. V., Nyshadham J. R., Fix J. A. Recent technological advances in oral drug delivery–a review. Pharm sci& tech today, ,145-138 ,3 2000.
[10] Slowing I. I., Vivero-Escoto J. L., Wu C. W., Lin V. S. Y. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. Adv. drug deliv. Rev, ,60 2008 ,1288-1278.
[11] Gahlawat G., Choudhury A. R. A review on the biosynthesis of metal and metal salt nanoparticles by microbes. RSC Adv, -12944 9 2019 ,12967.
[12] Reddy C. V., Reddy K. R., Shetti N. P., Shim J., Aminabhavi T. M., Dionysiou D. Hetero-nanostructured metal oxide-based hybrid photocatalysts for enhanced photoelectrochemical water splitting–A review. Int J Hydrogen Energ, 2019 ,17-1 ,36.
[13] Ong C. B., Ng L. Y., Mohammad A. W. A review of ZnO nanoparticles as solar photocatalysts: synthesis, mechanisms and applications. Renew. Sust. Energ. Rev, -536 ,81 2018 ,551.
[14] Amjadi S., Emaminia S., Davudian S.H., Pourmohammad S., Hamishehkar H. ,Roufegarinejad L. Preparation and characterization of gelatin-based nanocomposite containing chitosan nanofiber and ZnO nanoparticles. Carbohydr polym, ,216 2019 ,384-376.
[15] García-González C. A., Alnaief M., Smirnova I. Polysaccharide-based aerogels—Promising biodegradable carriers for drug delivery systems. Carbohydr Polyme, -1425 ,86 2011 ,1438.
[16] Ghosh P., Han G., De M., Kim C. K., Rotello V. M. Gold nanoparticles in delivery applications. Adv. drug deliv. Rev, -1307 ,60 2008 ,1315.
[17] Mehta M., Allen-Gipson D., Mohapatra S., Kindy M., Limayem A. Study on the therapeutic index and synergistic effect of Chitosan-zinc oxide nanomicellar composites for drug-resistant bacterial biofilm inhibition. Int. J. Pharm, 2019 ,480-472 ,565.
[18] Bhattarai N., Gunn J., Zhang M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. Adv. drug deliv. Rev, 2010 ,99-83 ,62.
[19] Ashour A. H., El-Batal A. I., Maksoud M. A., El-Sayyad G. S., Labib S., Abdeltwab E., El-Okr M. Antimicrobial activity of metal-substituted cobalt ferrite nanoparticles synthesized by sol–gel technique. Particuology, ,151-141 ,40 2018.
[20] Omri K., El Ghoul J., Lemine O.M., Bououdina M., Zhang B., El Mir L. Magnetic and optical properties of manganese doped ZnO nanoparticles synthesized by sol–gel technique. SUPERLATTICE MICROST, -139 ,60 2013 ,147.
[21] Veith M., Haas M., Huch V. Single source precursor approach for the sol− gel synthesis of nanocrystalline ZnFe2O4 and zinc− iron oxide composites. Chem. Mater, ,101-95 ,17 2005.
[22] Hasnidawani J. N., Azlina H. N., Norita H.,



[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]

Bonnia N. N., Ratim S., Ali E. S. Synthesis of ZnO nanostructures using sol-gel method. Procedia Chem, 2016 ,216-211 ,19.
[23] Dananjaya S. H. S., Kumar R. S., Yang M., Nikapitiya C., Lee J., De Zoysa M. Synthesis, characterization of ZnO-chitosan nanocomposites and evaluation of its antifungal activity against pathogenic Candida albicans. Int. J. Biol. Macromol, -1281 ,108 2018 ,1288.
[24] Cahyana A. H., Fitria D., Ardiansah B., Rahayu D. U. C. Preparation of Fe3O4/SiO-2guanidine organobase catalyst for ,1 -5diphenylpenta-4 ,2-dien-1-one synthesis. Mater. Sci. Eng, 2017 ,6-1 ,188.
[25] Suganthi K.S., Rajan K.S. Temperature induced changes in ZnO–water nanofluid: zeta potential, size distribution and viscosity profiles. Int. J. Heat Mass Transf, -7969 ,55 2012 ,7980.
[26] Shahsavari S.h., Vasheghani-Farahani E., Ardjmand M., Abedin Dorkoosh F. Design and characterization of acyclovir loaded nanoparticles for controlled delivery system. Current. Nano. 2014 ,531-521 ,10.
[27] Nava O. J., Luque P. A., Gomez-Gutierrez C. M., Vilchis-Nestor A. R., Castro-Beltran A., Mota-Gonzalez M. L., Olivas A. Influence of Camellia synesis extract on Zinc Oxide nanoparticle green synthesis. J. Mol. Struct, 2017 ,125-121 ,1134.
[28] Li L. H., Deng J. C., Deng H. R., Liu Z. L., Xin L. Synthesis and characterization of chitosan/ZnO nanoparticle composite membranes. Carbohydr. Res, 2010 ,998-994 ,345.

[29] Das A., Nikhil S. K., Nair R. G. Influence of surface morphology on photocatalytic performance of zinc oxide: A review. Nano-Struct & Nano-Obj, 2019 ,100353 ,19.
[30] Carvalho V. V., Gonçalves J. O., Silva A., Cadaval T. R., Pinto L. A., Lopes T. J. Separation of anthocyanins extracted from red cabbage by adsorption onto chitosan films. Int. J. Biol. Macromol, 2019 ,911-905 ,131.
[31] Yang J., Dahlström C., Edlund H., Lindman B., Norgren, M. pH-responsive cellulose–chitosan nanocomposite films with slow release of chitosan. Cellulose, ,3776-3763 ,26 2019.
[32] Ganesh M., Ubaidulla U., Rathnam G., Jang H. T. Chitosan-telmisartan polymeric cocrystals for improving oral absorption: In vitro and in vivo evaluation. Int. J. Biol. Macromol, ,131 2019 ,885-879.
[33] Divya K., Rana D., Alwarappan S., Saraswathi M. S., Nagendran A. Investigating the usefulness of chitosan based proton exchange membranes tailored with exfoliated molybdenum disulfide nanosheets for clean energy applications. Carbohydr polym, ,208 2019 ,512-504.
[34] Panda B. P. Impact of statistical central composite face centered design approach on method and process optimization of metformin hydrochloride loaded PLGA nanoformulation. Micro. Nano. Sys, 2017 ,71-55 ,9.



[ Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2025-07-12 ]