



باتاکی در فناوری های بومی ایران

بررسی تاثیر پارامترهای مختلف در بارگذاری و رهش داروی لوزارتان پتاسیم در حامل های سیلیکاتی سنتز شده

ملیحه ارحامی^{۱*}، جعفر محمودی^۲

دانشکده شیمی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

خلاصه

هدف از انجام این پژوهش تهیه و شناسایی مزوپورهای سیلیکاتی متخلخل MCM-41 اصلاح شده با هدف دستیابی به حامل دارویی مناسب برای بررسی رهش کنترل شده داروی لوزارتان پتاسیم می باشد. بدین منظور ابتدا نمونه های مختلف از MCM-41 اصلاح شده با عامل های اسیدی شامل سیتریک اسید، استیک اسید و آسکوربیک اسید تهیه و با روش های FTIR و XRD شناسایی شدند. نتایج آنالیزهای شناسایی نشان داد که مزوپورهای سیلیکاتی دارای ساختار هگزاگونال بوده و عامل های اسیدی به ساختار ملحق شده اند. در مرحله بعد بارگذاری داروی لوزارتان پتاسیم بر روی MCM-41 اصلاح شده انجام و سامانه دارویی تهیه شد. در مرحله بارگذاری دارو تاثیر پارامترهای نوع حامل، غلظت حامل، زمان تماس، غلظت محلول دارو و pH محلول دارو بررسی و شرایط بهینه بارگذاری تعیین شد. نتایج حاصل از بارگذاری دارو نشان داد که مقدار بارگذاری داروی لوزارتان پتاسیم در MCM-41 عامل دار شده با آسکوربیک اسید نسبت به نمونه های سنتز شده ی دیگر بیشتر است. مقدار لوزارتان بارگذاری شده در این حامل برابر با ۹۱/۷٪ به دست آمد. همچنین نتایج آزمایش های مربوط به مرحله ی رهش دارو در pH ۳ تا ۱۱ نشان داد که بیشترین رهش دارو در ۷/۴ pH = است. همچنین سینتیک رهش از حامل بهینه شده برای مدل های مختلف سینتیکی بررسی و مشخص شد که رهش دارو در حامل MCM-41-As از مدل پیاس پیروی می کند.

کلمات کلیدی: مزوپورهای سیلیکاتی، کنترل رهش، لوزارتان پتاسیم، بارگذاری، سینتیک

۱. مقدمه

به مجموعه روش های توزیع ترکیبات دارویی به منظور ایجاد یک اثر درمانی در بدن انسان یا حیوان دارو رسانی گفته می شود. اولین سیستم های دارو رسانی، سامانه های آهسته رهش بودند که امکان ایجاد یک غلظت پلاسمایی ثابت و یکنواخت از دارو را برای مدت زمان معینی در خون فراهم می کردند. در حالت معمول بعد از مصرف دارو، غلظت زیادی از مواد دارویی وارد بدن شده که بعد از گذشت چند ساعت مقدار آن کاهش می یابد و بیمار ناچار است مجدداً مقدار زیادی دارو را یکبار استفاده کند تا طی چند ساعت آینده میزان آن کاهش یابد و این چرخه ادامه دارد. با پیشرفت تکنولوژی روش های نوینی برای حل این مسئله ابداع شده است. در این روش فرد پس از استفاده دارو، غلظت زیادی از

*1- malihearhami@gmail.com

2-Email:mahmoudi@du.ac.ir

۲- نویسنده مسئول: استادیار دانشکده شیمی، دانشگاه دامغان، دامغان



باتاییدر فناوری های بومی ایران

دارو را دریافت نمی کند. در واقع بعد از مصرف دارو، سیستم رهش دارو شروع به تراوش غلظت معینی می کند و این مقدار در طول زمان، ثابت باقی می ماند [۱]. تاکنون مواد بسیاری به عنوان سامانه های رهش دارو مطالعه شده اند که در این میان می توان به مواد پلیمری زیست تخریب پذیر [۲]، مواد سرامیکی مانند هیدروکسی آپاتیت [۳-۴]، کلسیم فسفات ها [۵] اشاره داشت. به تازگی مواد مزوپوروس سیلیکا [۶-۷]، بیشترین توجه را در این خصوص به خود اختصاص داده اند. از بین حامل های دارویی توسعه یافته تاکنون، مواد مزومتخلخل به عنوان یکی از حامل های مؤثرکه می توانند، انواع مولکول های دارویی را به صورت کنترل شده و پایدار به بافت هدف برسانند، شناخته شده اند. به طور ویژه، ذرات سیلیکای مزومتخلخل به طور وسیعی به عنوان یک حامل دارویی آن هم به دلیل دارا بودن خواص شیمیایی مطلوب، پایداری حرارتی و زیست سازگاری مورد استفاده قرار می گیرند. این ترکیبات مساحت سطح بسیار زیادی داشته و اندازه حفره های آن ها قابل تنظیم می باشد. همچنین سطح آن ها قابلیت عامل دار شدن داشته لذا فرصت مناسبی را در تهیه سامانه های دارو رسانی نوین فراهم نموده که می توان میزان بارگذاری و رهش دارو را به واسطه ی این خصوصیات ترکیبات کنترل کرد. در واقع حجم تخلخل های بالای مواد مزوپوروس سیلیکا اجازه می دهد مولکول های فعال بیولوژیکی با اندازه های متفاوت در حفرات این مواد استقرار یابند. علاوه بر این شبکه تخلخل های منظم این ترکیبات سبب می شود تا بتوان به یک سرعت بارگذاری و رهش مناسب دست یافت. همچنین از آنجایی که جذب مولکول ها در ترکیبات مزوپوروس یک پدیده سطحی است، سطح ویژه بالای این مواد نیز منجر به جذب بیشتر مولکول های فعال بیولوژیکی می شود [۸-۱۲]. MCM-41 به عنوان یکی از اعضای خانواده ترکیبات متخلخل سیلیکاتی دارای کانال های بسیار منظم شش وجهی است. قطر کانال ها را می توان بین ۱/۵ تا ۱۰ نانومتر تنظیم کرد. سطح بسیار زیاد، حجم حفره بزرگ و زیست سازگاری ایده آل MCM-41 را در دسته یکی از بهترین مواد به عنوان حامل بسیاری از مواد قرار می دهد به طوری که این ماده توجه بسیار زیادی را در طراحی سیستم های دارورسانی به خود جلب کرده است. این مزومتخلخل (MCM-41) از مواد فعال سطح یونی، مانند یون های آلکیل آمونیوم نوع چهارم به ویژه ستیل تری متیل آمونیوم برمید (CTAB) و منابع مختلف سیلیکا مانند تترا اتیل اورتو سیلیکات (TEOS) در محیط آبی تهیه می شود [۱۳-۱۴]. در این مطالعه ابتدا MCM-41 سنتز و با روش های مختلف شناسایی می شود. سپس نمونه سنتز شده با اسید های آسکوربیک، استیک و سیتریک اصلاح و آزمایش های بارگذاری و رهش داروی لوزارتان پتاسیم با فرم های مختلف MCM-41 انجام می شود. برای بررسی اثر متغیرهای مختلف، در مرحله بارگذاری دارو، نوع حامل، زمان واکنش، وزن حامل، pH محلول دارو و غلظت دارو و در مرحله ی رهش دارو، متغیرهای زمان و pH محلول بافر فسفات بررسی شدند. و در نهایت تطابق مدل های سینتیکی مختلف در مرحله رهش دارو با نتایج آزمایشگاهی بررسی شد.

۲. بخش تجربی

۲-۱- مواد

مواد مورد استفاده در سنتز مزومتخلخل MCM-41 یعنی ستیل تری متیل آمونیوم برماید (CTAB) با درصد خلوص ۹۸٪، سدیم سیلیکات و اتانول از شرکت مرک و آمونیاک ۲۵٪ از شرکت قطران شیمی ایران تهیه شدند. همچنین اسیدهای به کار رفته در فرایند اصلاح مزو متخلخل شامل آسکوربیک و سیتریک اسید از شرکت مرک و استیک اسید از شرکت قطران شیمی ایران خریداری شدند. داروی لوزارتان پتاسیم با درصد خلوص ۱۰۰/۶٪ از کارخانه ی دماوند دارو دامغان و نمک های محلول بافر فسفات شامل مونو سدیم فسفات و دی سدیم فسفات از شرکت مرک آلمان تهیه شدند.

۲-۲- سنتز مزومتخلخل MCM-41



باتاکی در فناوری های بومی ایران

مقدار معینی از CTAB را داخل یک بالن ریخته و ۱۲۰ میلی لیتر آب مقطر به آن اضافه کرده تا حل شود. سپس محلول را روی همزن برقی قرار داده و ۱۰/۲۵ میلی لیتر محلول آمونیاک ۲۵٪ به آن اضافه شود. به محلول فوق در حال همزدن مقدار ۱۰ میلی لیتر اتانول اضافه می شود و مدت ۳۰ دقیقه دیگر همزده می شود. سپس ۷/۵ میلی لیتر سدیم سیلیکات به محلول اضافه کرده و ۱ ساعت دیگر محلول همزده می شود. سپس همزن را خاموش کرده و محلول را با کاغذ صافی از رسوب جدا کرده و رسوب چندین بار با آب دوبار تقطیر شسته می شود تا خنثی شود. پس از اطمینان از خنثی شدن، رسوب را به آن انتقال داده تا به مدت ۲۴ ساعت با دمای ۱۱۰ درجه سانتی گراد خشک شود. به منظور کلسیناسیون رسوب به کوره انتقال داده می شود. دما و زمان کوره به ترتیب ۵۵۰ درجه سانتی گراد و ۵ ساعت تنظیم می شود. در نهایت پودر سفید رنگ MCM-41 سنتز می شود [۱۵].

۲-۳- اصلاح MCM-41

به منظور اصلاح مزوپور سیلیکاتی (MCM-41)، از اسیدهای آسکوربیک، سیتریک و استیک استفاده می شود. به این ترتیب که مقدار ۱ گرم از MCM-41 با ۲۰ میلی لیتر اسید ۰/۶ مولار مخلوط و به مدت ۴۵ دقیقه در حمام اولتراسونیک قرار داده می شود. محلول به مدت ۴۵ دقیقه با استیرر همزده می شود. محلول در آن با دمای ۵۰ درجه سانتی گراد و به مدت ۲۴ ساعت قرار داده می شود. پس از ۲۴ ساعت دمای آن به ۱۲۰ درجه سانتی گراد افزایش می یابد. پس از ۹۰ دقیقه رسوب را از آن خارج کرده و تا خنثی شدن، با آب مقطر شستشو داده می شود. در مرحله آخر رسوب به مدت ۲ ساعت در آن با دمای ۷۰ درجه سانتی گراد قرار داده می شود. برای هر سه اسید سیتریک، آسکوربیک و استیک به همین روش عمل می شود. حامل های اصلاح شده در این مرحله به ترتیب MCM-41-Ci، MCM-41-Ac و MCM-41 نامگذاری می شود.

۲-۴- بارگذاری دارو روی حامل ها

برای بارگذاری دارو بر روی حامل های مختلف، مقدار ۰/۲۵ گرم از حامل در یک بالن ژوژه ریخته و ۲۵ میلی لیتر محلول لوزارتان ۰/۵ mg/ml به آن اضافه می شود. بالن را در شرایط فاقد نور روی یک شیکر الکتریکی قرار داده و ۲۴ ساعت همزده می شود. پس از ۲۴ ساعت بالن را از روی شیکر برداشته و محلول داخل آن سانتریفیوژ و رسوب از محلول جدا می شود. به این ترتیب دارو بر روی حامل بارگذاری می شود. برای محاسبه مقدار دارو جذب شده توسط حامل، از محلول پس از سانتریفیوژ آنالیز UV گرفته می شود. همچنین رسوب حاصل از سانتریفیوژ همان حامل حاوی دارو می باشد که برای مرحله رهش مورد استفاده قرار می گیرد. مقدار داروی جذب شده توسط حامل در مرحله جذب دارو از تفاوت مقدار اولیه و نهایی دارو تقسیم بر مقدار اولیه دارو بدست می آید.

۲-۵- رهش دارو از سامانه ی حامل-دارو

در مرحله تعیین مقدار رهش دارو از سامانه دارو-حامل، مقدار ۰/۱۵ گرم از رسوب حاصل از مرحله جذب را در یک بالن ژوژه ریخته و ۳۰ میلی لیتر بافر فسفات (pH=۷/۴) به آن اضافه می شود. سپس بالن در شرایط فاقد نور در یک شیکر انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۱۷ ساعت قرار داده می شود. سپس بالن را از انکوباتور خارج کرده و مخلوط داخل آن را سانتریفیوژ می کنیم. با آنالیز UV از محلول میزان رهش دارو از حامل بدست می آید.

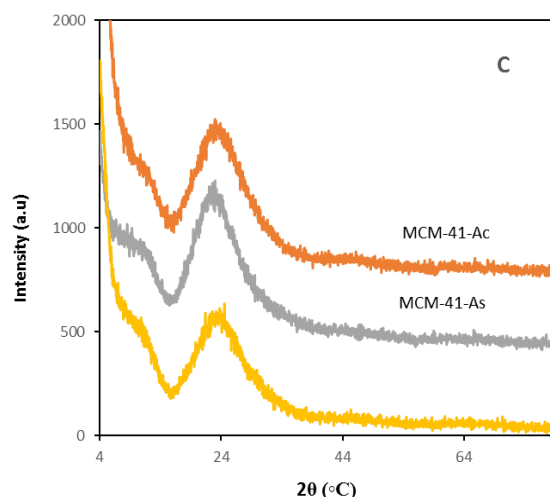
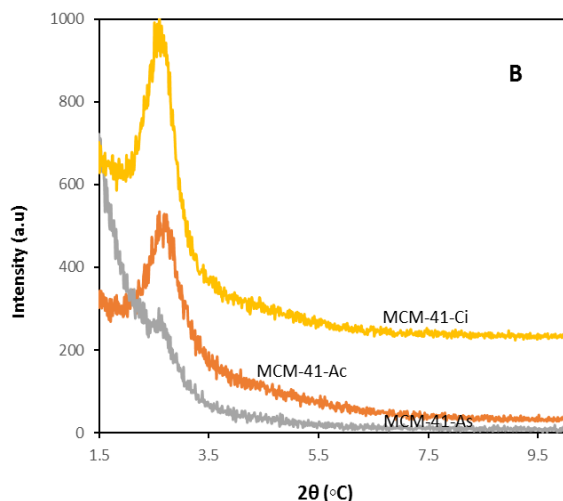
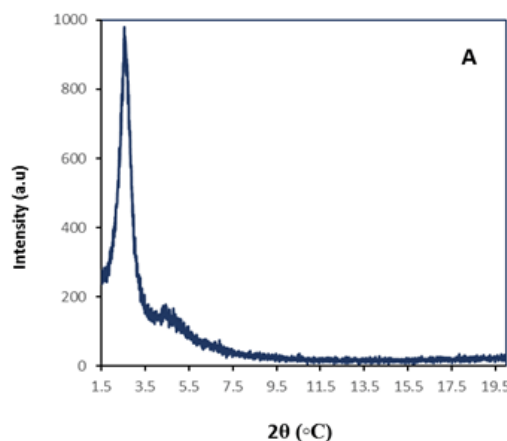


۳. بحث و نتایج

۳-۱- شناسایی مزومتخلخل های سنتز شده

۳-۱-۱- آنالیز XRD

به طور کلی حضور یک پیک تیز در 2θ های کمتر از 3° درجه به همراه پیک های کوچکتر در 2θ های بالاتر، تاییدی بر تشکیل ترکیبات مزوپورس می باشد. در این ترکیبات ساختمان داخلی حفرات دارای نظم هگزاگونالی می باشد و می توان گفت پیک تیز موجود در 2θ های کمتر از 3° ، گواهی بر وجود نظم در ساختمان داخلی حفرات است. الگوی استاندارد اشعه ایکس از MCM-41 سه پیک شاخص را نشان می دهد که یک پرش قوی (۱۰۰) را در زاویه $\theta = 2.37^\circ$ و دو پیک با شدت کمتر مربوط به صفحات (۱۱۰) و (۲۰۰) هستند که به ترتیب در زوایای $3/6^\circ$ و $4/3^\circ$ ظاهر می شوند که با الگوهای ارائه شده توسط محققین دیگر تطابق دارد [۱۶]. شکل A-۱ طیف XRD مربوط به MCM-41 را نشان می دهد. در شکل B-۱ پیک های مربوط به طیف XRD مزومتخلخل های سنتز شده در محدوده 2θ بین $1/5^\circ$ تا 10° درجه نشان داده شده است.



شکل ۱- طیف های XRD ذرات سنتز شده (A) MCM-41، (B) طیف زاویه کوچک حامل های عامل دار شده، (C) طیف زاویه بزرگ حامل های سنتز شده

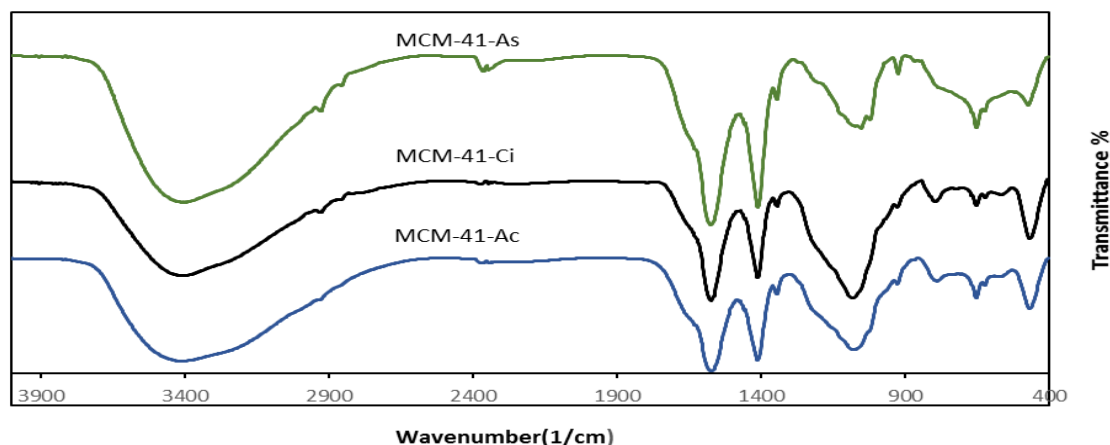
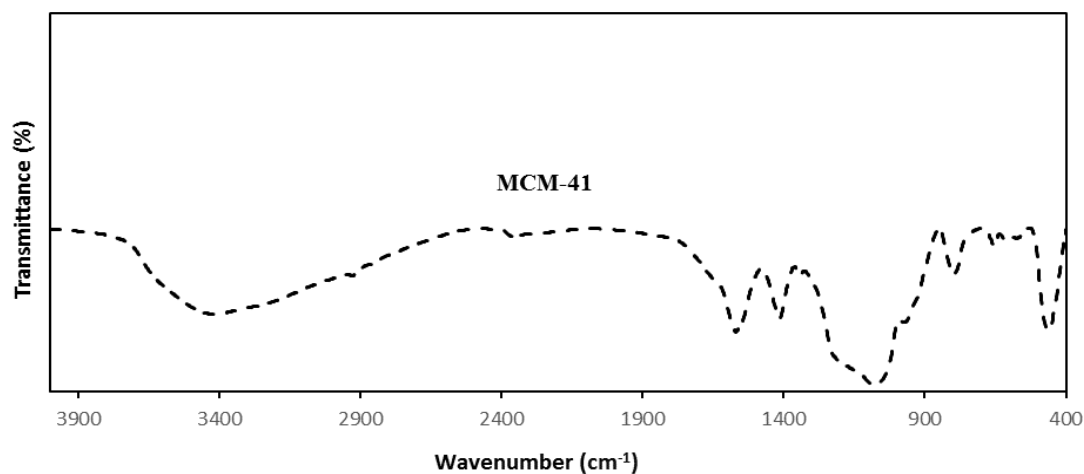


باتاکیدبر فناوری های بومی ایران

طیف XRD برای ارزیابی تشکیل ساختار مزومتخلخل ها استفاده می شود. الگوی استاندارد پراش اشعه ایکس از MCM-41 و نمونه های عامل دار شده ی آن سه پیک شاخص را نشان می دهد که یک پراش قوی از صفحه (۱۰۰) در زاویه 2θ حدود ۲ درجه که نشان دهنده الگوی ساختاری دو بعدی مزو حفره شش وجهی سنتز شده می باشد و دو پیک با شدت کمتر مربوط به صفحات (۱۱۰) و (۲۰۰) هستند که در حوالی زوایای $3/6$ و $4/3$ درجه ظاهر می شوند و نشان دهنده ی نظم بالای ماده ی مزو حفره ی سنتز شده می باشند. مقایسه الگو به دست آمده از طیف XRD مزومتخلخل های سنتز شده در این تحقیق با نمونه های ذکر شده در منابع نشان می دهد که ساختارهای شش وجهی مزومتخلخل ها به درستی سنتز شده است و عاری از هر گونه عیب و نقیصی می باشند [۱۷]. پس از عامل دار کردن MCM-41، پیک های مربوط به پراش صفحات ۱۰۰، ۱۱۰ و ۲۰۰ با شدت کمتر قابل تشخیص می باشند که این امر هم می تواند بیانگر موفقیت آمیز بودن عامل دار شدن باشد و هم اینکه نظم ساختار ماده میان حفره پس از عامل دار شدن حفظ شده است. همچنین می توان گفت که کاهش در شدت پیک ۱۰۰ در نمونه های عامل دار شده نشان دهنده قرار گرفتن گروه های عاملی در داخل حفرات اصلی ماده میان حفره می باشد. علاوه بر این کاهش شدت پیک ها ناشی از کاهش چگالی تعداد حفرات در دسترس به دلیل اشغال حفرات می باشد و از طرفی پیک های مربوط به پراش صفحات در نمونه های عامل دار شده به 2θ بالاتر جابجا شده اند که این امر نیز تایید کننده اتصال گروه های عاملی می باشد. الگوهای پراش نمونه های عامل دار شده با نمونه اصلی تقریباً یکسان است. الگوهای پراش پرتو ایکس نمونه ها پیک های با شدت بالا در زاویه 2θ معادل با $1/5$ درجه را نشان می دهد. حضور این پیک ها در زاویه 2θ تایید کننده تشکیل حفرات با ساختار شش وجهی منظم است. شکل C-۱ تصاویر XRD زاویه بالا برای نمونه های اصلاح شده که در محدوده ۸۰-۴ درجه به دست آمده است را نشان می دهد. در MCM-41 اصلاح نشده و نمونه های اصلاح شده هیچ پیک مشخصی مربوط به کریستال های اسید وجود ندارد. تنها یک پیک آمورف بزرگ بین $20-30^\circ$ مشخص شده از ماده ی سیلیسی مشاهده شده است، که نشان دهنده یک ماتریس سیلیکای به خوبی سازمان یافته است.

۳-۱-۲- بررسی طیف FT-IR

طیف های FT-IR مربوط به MCM-41 و فرم های اصلاح شده ی آن در محدوده $400-4000\text{ cm}^{-1}$ در شکل ۲ نشان داده شده است. به طور کلی می توان گفت پیک های موجود در ناحیه ی $500-1300\text{ cm}^{-1}$ مربوط به ارتعاشات شبکه ی ترکیبات می باشد. برای همه ی نمونه ها پیک های 3410 cm^{-1} مشاهده می شود مربوط به ارتعاشات کششی گروه های OH موجود در نمونه می باشد. نوار قوی مشاهده شده در فرکانس 1080 cm^{-1} به کشش نامتقارن و نوار مشاهده شده در فرکانس 799 cm^{-1} به کشش متقارن Si-O-Si اختصاص دارد. همچنین طیف جذبی مشاهده شده در حدود 450 cm^{-1} را می توان به ارتعاشات خمشی گروه سیلوکسان (Si-O-Si) در شبکه بهم فشردگی سیلیکاتی، نسبت داد. این سه پیک از شاخص های اصلی در مواد مزوپور سیلیکاتی می باشند که نشان دهنده ی سنتز موفقیت آمیز MCM-41 است. ارتعاشات جذبی مربوط به پیوند H-O-H در آب در محدوده 1650 cm^{-1} مشاهده می شود. همانطور که مشخص است برای همه ی نمونه های عامل دار شده نیز پیک های شاخص میان حفره ی سیلیکاتی مربوط به ارتعاشات کششی نامتقارن، کششی متقارن و خمشی گروه سیلوکسان (Si-O-Si) در شبکه بهم فشردگی سیلیکاتی به وضوح دیده می شوند [۱۸].

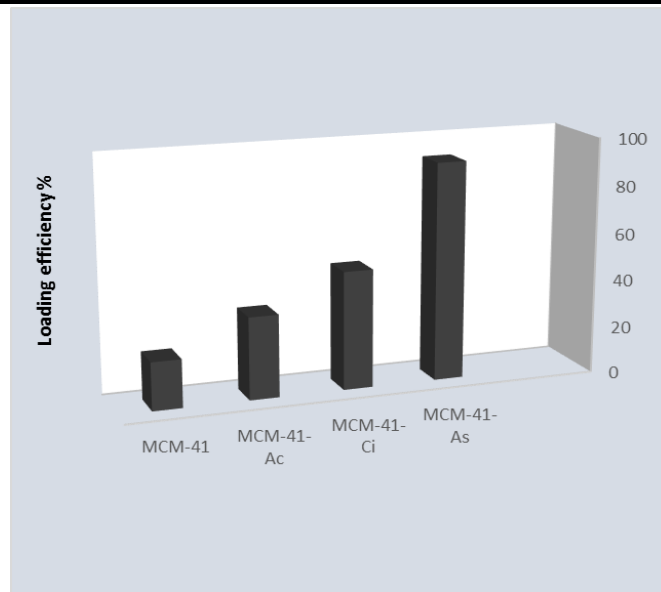


شکل ۲- طیف های FT-IR ذرات سنتز شده

۲-۳- مطالعات بارگذاری دارو

۱-۲-۳- تاثیر نوع حامل در بارگذاری دارو

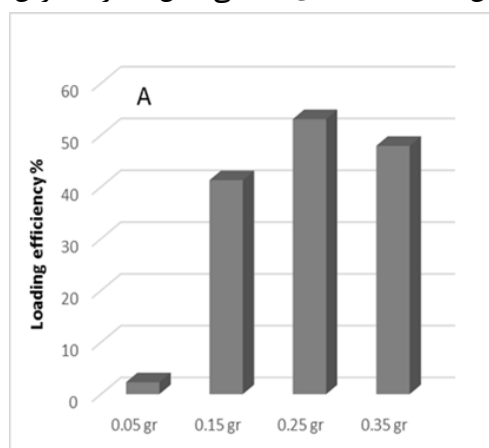
در ابتدا تاثیر انواع حامل های سنتز شده در فرایند بارگذاری دارو بررسی می شود. در این مرحله ۵ آزمایش طراحی شد. مقدار حامل ها ۰/۲۵ گرم و مقدار محلول داروی لوزارتان پتاسیم در هر بالن ۲۵ ml در نظر گرفته شد. سایر شرایط آزمایش مانند زمان تماس، دور شیکر و شرایط نور برای تمام نمونه ها یکسان بود. نمودار مربوط به آزمایش های این مرحله در شکل ۳ نشان داده شده است. پس از انجام آزمایش ها و آنالیز محلول، نتایج بدست آمده نشان داد که حامل MCM-41-As دارای بیشترین میزان جذب نسبت به سایر حامل ها، به عنوان حامل بهینه انتخاب شد و از این پس تمامی آزمایش ها فقط با این حامل انجام می شود.



شکل ۳- نمودار بارگذاری داروی لوزارتان روی حامل های سنتز شده

۳-۲-۲- تاثیر غلظت حامل در بارگذاری دارو

مقدار غلظت حامل یک مسئله ی حائز اهمیت در جذب دارو می باشد. در این مرحله چهار وزن مختلف برای حامل در نظر گرفته شد و با ثابت نگه داشتن سایر پارامترهای آزمایش این مرحله انجام شد. نتایج اثر غلظت حامل در شکل ۴ آورده شده است. با توجه به شکل برای حامل انتخاب شده، در وزن حامل ۰/۲۵ گرم مقدار جذب دارو برای MCM-41-As برابر با ۶۸/۹٪ می باشد که نسبت به بقیه شرایط درصد جذب بالاتری است و در نتیجه ۰/۲۵ گرم به عنوان وزن بهینه برای حامل انتخاب شد. افزایش مقدار حامل به منزله ی افزایش سایت های فعال برای تماس می باشد و بنابراین مقدار داروی بیشتری می تواند در سطح حامل جذب شود. در مقابل، در غلظت های بالاتر حامل، برخی از ذرات حامل تمایل به متراکم شدن دارند که منجر به کاهش تعداد سایت های سطحی فعال یا در دسترس می شود و در نتیجه سبب کاهش مقدار داروی جذب شده می شود.

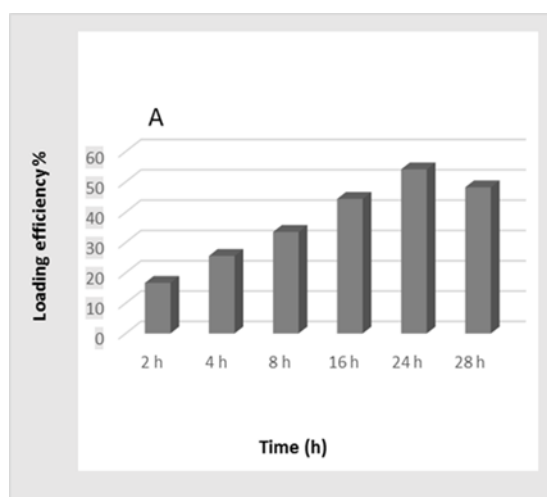


شکل ۴- نمودار مربوط به تاثیر مقدار حامل در بارگذاری دارو

باتاکی در فناوری های بومی ایران

۳-۲-۳- تاثیر زمان واکنش در بارگذاری دارو

هدف از انجام این مرحله، دست یابی به زمان تماس بهینه که در آن بیشترین میزان درصد جذب بدست آید، می باشد. با توجه به ماهیت تعادلی فرایند جذب، زمان تماس برای دستیابی به فرایند در حالت تعادل از اهمیت زیادی برخوردار است. از این رو حامل بهینه شده با داروی لوزارتان در زمان های مختلفی در تماس قرار گرفت و نتایج آزمایش ها در شکل ۵ آورده شده است. نتایج آزمایش ها نشان می دهد که با افزایش زمان تماس از ۲ تا ۲۴ ساعت، میزان جذب دارو افزایش یافته است. در این بازه ی زمانی سایت های فعال حامل مورد استفاده به تدریج اشغال و در نهایت در ۲۴ ساعت اشباع شده است. این احتمال وجود دارد که برخی مولکول های داروی جذب شده تمایل به دفع داشته باشند و به همین دلیل در تماس های طولانی تر از ۲۴ ساعت، میزان جذب دارو کاهش می یابد. بنابراین زمان تماس ۲۴ ساعت به عنوان زمان بهینه در مرحله ی بارگذاری دارو انتخاب می شود.

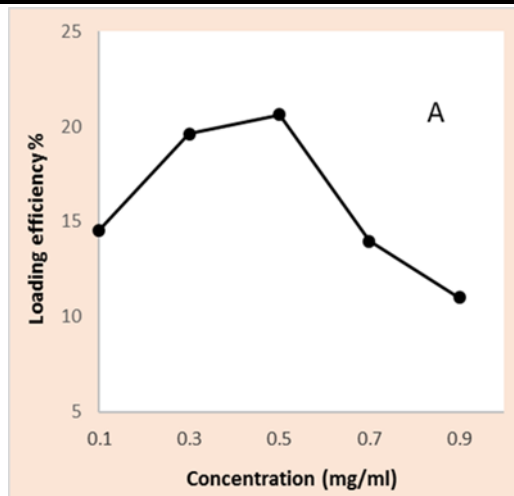


شکل ۵- نمودار مربوط به تاثیر زمان در بارگذاری دارو

۳-۲-۴- تاثیر غلظت دارو در میزان بارگذاری

نمودار مربوط به تاثیر غلظت دارو در شکل ۶ آورده شده است. همانطور که در شکل می بینیم حامل در غلظت ۰/۵ mg/ml عملکرد بهتری از خود نشان می دهد. بنابراین غلظت ۰/۵ mg/ml به عنوان غلظت بهینه دارو انتخاب می شود. غلظت آنالیت به دلیل ماهیت تعادلی فرایند جذب، بر میزان جذب آن تاثیر می گذارد. تاثیر غلظت های مختلف لوزارتان پتاسیم در سوسپانسیون های حاوی ۰/۲۵ گرم حامل در ۲۵ میلی لیتر محلول لوزارتان برای زمان تماس ۲۴ ساعت بررسی شد. نتایج به دست آمده مقدار جذب کم در غلظت های بسیار کم یا بسیار زیاد دارو را نشان می دهد. با توجه به نتایج تا غلظت ۰/۵ میلی گرم بر میلی لیتر از دارو، جذب دارو افزایش می یابد و پس از آن روند کاهشی دارد. با افزایش غلظت لوزارتان، میزان جذب داروی جذب شده افزایش می یابد تا زمانی که غلظت معین لازم برای تمام منافذ موجود پر شود و سطح حامل اشباع شود. پس از یک غلظت معین (۰/۵ mg/ml) مقدار جذب کاهش می یابد. احتمال می رود که در غلظت های بالاتر از 0.5 mg/ml، بین مولکول های لوزارتان مجاور پیوند هیدروژنی تشکیل شود که سبب تشکیل مولکول های شبه دایمر با اندازه بیشتر از یک واحد می شود. بنابراین این مولکول های بزرگتر روی سطح و حفرات حامل وارد نمی شوند و جذب دارو کاهش می یابد.

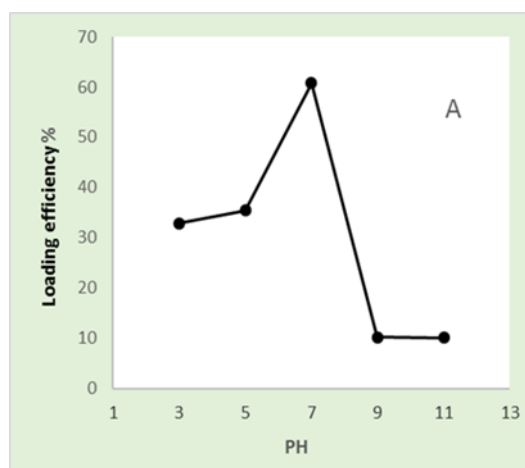
باتاکیدبر فناوری های بومی ایران



شکل ۶- نمودار تاثیر غلظت دارو در مرحله جذب

۳-۲-۵- تاثیر pH محلول دارو در بارگذاری

به منظور تعیین pH بهینه برای بدست آوردن بیشترین مقدار جذب توسط حامل، ۵ آزمایش طراحی شد. تمام شرایط آزمایش به جز pH محلول دارو، یکسان در نظر گرفته شد و اثر pH محلول لوزارتان در محدوده ۳-۱۱، بر بازده فرایند بررسی و نتایج به دست آمده در شکل ۷ گزارش شده است. با توجه به نتایج، هنگامی که pH محلول لوزارتان از حالت خنثی خارج می شود، مقدار داروی جذب شده توسط حامل کاهش می یابد. با توجه به شکل برای حامل انتخابی زمانی که pH محلول دارو ۷ تنظیم می شود، بهترین عملکرد را در جذب از خود نشان می دهند. بنابراین pH=۷ به عنوان pH بهینه برای محلول دارو در مرحله بارگذاری انتخاب می شود.



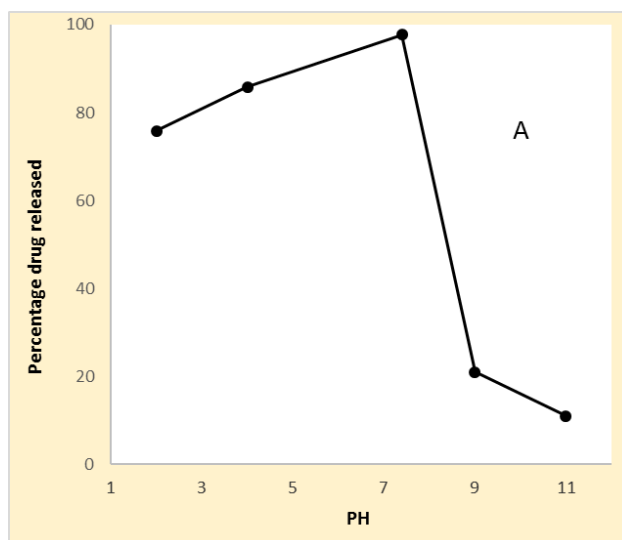
شکل ۷- نمودار مربوط به اثر pH دارو در میزان بارگذاری

۳-۳- مطالعات رهش دارو

۳-۳-۱- تاثیر pH بافر فسفات در میزان رهش دارو

باتاییدر فناوری های بومی ایران

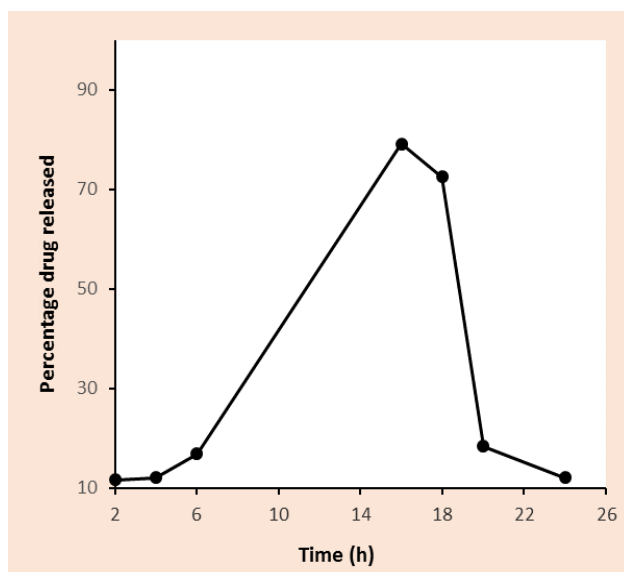
به منظور بهینه سازی pH بافر در مرحله رهش، ۵ آزمایش طراحی شد که در آن همه شرایط یکسان می باشد ولی در هر آزمایش مقدار pH محلول بافر فسفات به ۲، ۴، ۷/۴، ۹ و ۱۱ تغییر می یابد تا pH بهینه بدست آید. نمودار مربوط به تاثیر pH محلول بافر بر رهش لوزارتان در شکل ۸ آورده شده است. همانطور که در شکل مشخص است، برای حامل انتخابی در pH های کمتر از ۷/۴، با افزایش pH مقدار داروی آزاد شده افزایش می یابد. این افزایش در داروی آزاد شده، به دلیل حضور یون Cl^- می باشد که توسط هیدرو کلریک اسید اضافه شده تولید شده است که می تواند دارو را بر روی حامل جایگذاری کند. در pH محلول بافر فسفات مساوی با ۷/۴ حامل عملکرد بهتری در رهش دارو دارد و دارای بیشترین میزان رهاسازی دارو می باشد. اما در pH های بیشتر از ۷/۴ و در شرایط قلیایی، با افزایش مقدار pH، یک گروه آمیونی از لوزارتان تشکیل می شود که جذب حامل می شود و بنابراین مقدار داروی رها شده کاهش می یابد. بنابراین در pH ۷/۴ از محلول بافر فسفات، بیشترین مقدار رهش را داریم.



شکل ۸- نمودار تاثیر pH بافر فسفات در رهش دارو

۳-۲- تاثیر زمان در رهش دارو

برای بررسی تاثیر زمان بر رهش دارو، ۷ آزمایش طراحی شد که آزمایش ها در زمان های ۲، ۴، ۶، ۱۶، ۱۸، ۲۰ و ۲۴ ساعت انجام شدند. رهش دارو در فرایند تحویل می تواند به شرح زیر باشد: در ابتدای رها سازی دارو، سیال باید در منافذ روی سطح حامل و سپس در حفرات داخلی حامل نفوذ کرده و دارو باید در سیال نفوذ شده حل شود و در نهایت دارو همراه با سیال از سیستم حامل/دارو خارج شود. شکل ۹ مقدار رهش لوزارتان بر اساس زمان را در $pH=7/4$ نشان می دهد. آزاد سازی سریع دارو که در زمان های اولیه ی رهش رخ می دهد می تواند به انتشار دارویی که عمدتاً روی لبه های خارجی حامل جمع شده، نسبت داده شود. اما بیشترین مقدار دارو در حفرات اصلی حامل (حفرات داخلی) ذخیره می شوند که رهش در زمان های طولانی مربوط به حل شدن و رهاسازی دارو از داخل این حفرات اصلی می باشد. پس از رهش بیشترین میزان دارو، مقدار کمی دارو که داخل دیواره های حفرات حامل هستند رهاسازی می شوند.



شکل ۹- نمودار تاثیر زمان در رهش دارو

۴. نتیجه گیری

هدف هر سامانه دارو رسانی، فراهم آوردن غلظت ایده آل دارو در محل مناسب از بدن طی زمان مناسب و حفظ آن برای مدت دلخواه در محل مورد نظر است. پیشرفت در سامانه دارو رسانی بر پایه ی پلیمرها، لیپوزوم ها، ژئولیت میکرو متخلخل، سیلیکون مزومتخلخل و دیگر مواد نانومتخلخل از این قبیل روش های نوین دارو رسانی است. سامانه هایی مثل لیپوزوم ها به دلیل هزینه ی بالا، کارایی کم در انکپسولاسیون و استفاده از حلال های سمی، نیازمند جایگزینی با سامانه هایی بودند که هزینه ی اندک داشته و قادر به بهبود در فرمولاسیون داروهای هیدروفوب، پپتیدها و پروتئین ها باشند و از طرفی به تغییر در ساختار دارو و فعالیت آن در حین بارگیری نیاز نداشته باشد. سامانه های دارو رسانی متخلخل با تامین این ویژگی ها و کارایی بالای ۹۵٪ نسبت به سامانه های سنتی، توانمندی های خود را اثبات کردند [۱۹]. در این پژوهش، از مزوپور سیلیکاتی MCM-41 اصلاح شده با آسکوربیک اسید به عنوان حامل برای دارو رسانی داروی لوزارتان پتاسیم استفاده شد. در ابتدا تاثیر فرم های اصلاح شده ی آن با اسیدهای مختلف در جذب و رهش داروی لوزارتان بررسی شد. همچنین تاثیر نوع محیط از لحاظ اسیدی یا بازی بودن و مدت زمان واکنش در مقدار رهش دارو مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج حاصل از آزمایش های انجام شده در این پژوهش نشان داد که MCM-41 اصلاح شده با اسید آسکوربیک، نسبت به نمونه های دیگری که در این مطالعه سنتز شدند عملکرد بهتری در جذب لوزارتان پتاسیم دارد. بهینه سازی متغیرهای موثر از جمله: نوع حامل، مقدار حامل، زمان تماس، غلظت لوزارتان و pH محلول برای مرحله جذب دارو انجام شد. متغیرهای بهینه در جذب داروی لوزارتان با حامل های سنتز شده برابر بود با زمان تماس ۲۴ ساعت، مقدار حامل ۰/۲۵ گرم، PH=۷ و غلظت ۰/۵ mg/ml از محلول دارو. پس از انجام آزمایش جذب با شرایط بهینه ی مذکور، درصد جذب دارو توسط حامل MCM-41-As برابر با ۹۱/۷ و میزان رهش دارو از سیستم ۷۹/۱٪ بود. همچنین پس از انجام آزمایش



های رهش نتایج آزمایش ها نشان داد که مقدار داروی آزاد شده به زمان و pH محلول وابسته است. بیشترین مقدار داروی رها شده از سیستم دارو-حامل در $pH=7/4$ و زمان ۱۶-۱۸ ساعت انجام می شود.

۵. مراجع

- [1] بهبهانی، سرور. کریمی مریدانی، محمد. (۱۳۹۴). "سیستم های رهایش دارو در بدن"، مجله مهندسی پزشکی، شماره ۱۷۱، ص ۵۴-۵۲.
- [2] Shin, Y., Chang, J. H., Liu, J., Williford, R., Shin, Y.-K. and Exarhos, G. J. (2001). "Hybrid nanogels for sustainable positive thermosensitive drug release". Journal of controlled release., Vol. 73, No. 1, pp. 1-6.
- [3] Han, J. Z., Zhou, Yu, and L. (2008). "Hydroxyapatite/titania composite bioactivity coating processed by the sol-gel method". Biomedical Materials., Vol. 3, No. 4, pp. 044109.
- [4] Izquierdo-Barba, I., Ruiz-González, L., Doadrio, J., González-Calbet, C., Vallet-Regí, J. M. and M. (2005). "Tissue regeneration: a new property of mesoporous materials". Solid state sciences., Vol. 7, No. 8, pp. 983-989.
- [5] Vallet-Regí, M. and González-Calbet, J. M. (2004). "Calcium phosphates as substitution of bone tissues". Progress in solid state Chemistry., Vol. 32, No. 1, pp. 1-31.
- [6] Qu, F., Zhu, G., Huang, S.H., Li, S.H., Sun, J., Zhang, D., Qiu, S.H. (2006). "Controlled release of Captopril by regulating the pore size and morphology of ordered mesoporous silica". Microporous and Mesoporous Materials., Vol. 92, No. 1, pp. 1-9.
- [7] Qian, B. (2009). "A distinct macrophage population mediates metastatic breast cancer cell extravasation, establishment and growth". PloS one., Vol. 4, No. 8, pp. e6562.
- [8] Manzano, M. and Vallet-Regí, M. (2010). "New developments in ordered mesoporous materials for drug delivery". Journal of Materials Chemistry., Vol. 20, No. 27, pp. 5593-5604.
- [9] Wang, S. (2009). "Ordered mesoporous materials for drug delivery". Microporous and mesoporous materials., Vol. 117, No. 1, pp. 1-9.
- [10] Klabunde, K. J. and Richards, R. (2001). Nanoscale materials in chemistry. Wiley Online Library.
- [11] Heikkilä, T., Salonen, J., Tuura, J., Hamdy, M.S., Mul, G., Kumar, N., Salmi, T., Murzin, D.Yu., Laitinen, L., Kaukonen, A.M., Hirvonen, J., Lehto, V.P. (2007). "Mesoporous silica material TUD-1 as a drug delivery system". International journal of pharmaceutics., Vol. 331, No. 1, pp. 133-138.



- [12] Burkett, S. L., Sims, S. D., and Mann, S. (1996). "Synthesis of hybrid inorganic–organic mesoporous silica by co-condensation of siloxane and organosiloxane precursors". *Chemical Communications.*, No. 11, pp. 1367-1368.
- [13] Vallet-Regi, M., Ramila, A., Del Real, R., and Pérez-Pariente, J. (2001) . "A new property of MCM-41: drug delivery system". *Chemistry of Materials.*, Vol. 13, No. 2, pp. 308-311.
- [14] Manzano, M., Aina, V., Arean, C.O., Balas, F., Cauda, V., Collila, M., Delgado, M.R., Vallet-Regi, M. (2008). "Studies on MCM-41 mesoporous silica for drug delivery: effect of particle morphology and amine functionalization". *Chemical Engineering Journal.*, Vol. 137, No. 1, pp. 30-37.
- [15] Parida, K., Mishra, K.G., Dash, S.K. (2012). "Adsorption of copper (II) on NH₂-MCM-41 and its application for epoxidation of styrene". *Ind. Eng. Chem. Res.* 51 , PP. 2235–2246.
- [16] Idris, S.A., Harvey, S.R., Gibson, L.T. (2011). "Selective extraction of mercury (II) from water samples using mercapto functionalised-MCM-41 and regeneration of the sorbent using microwave digestion". *Journal of Hazardous Materials.*, Vol. 193, pp. 171-176.
- [17] Samson, O.A., Brenda, M. (2016). "Synthesis and characterization of citric acid grafted MCM-41 and its adsorption of cationic dyes". *Journal of Environmental Chemical Engineering.*, 4, pp. 4503-4513.
- [18] Kushwaha, A.K., Gupta, N., Chattopadhyaya, M. (2014). "Enhanced adsorption of methylene blue on modified silica gel: equilibrium, kinetic, and thermodynamic studies". *Desalin. Water Treat.*, 52 , pp. 4527–4537.
- [19] Kumar, D.S., Banji, D., Madhavi, B. B., Bodanapu, V., Dondapati, S., Sri, A. (2009). "Nanostructured porous silicon-anovel biomaterial for drugdelivery". *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.*, 1, PP. 1-9.