

تهیه و شناسایی ذره‌های مزومتخلخل $\text{TiO}_2\text{-MgO}$ با استفاده از هم‌بسپارهای متفاوت برای حمل داروی سیمواستاتین

محبوبه حبیبی^۱، حمیدرضا آقابزرگ^{۲*}، علی‌اکبر طرلانی^{۳*} و آنتینا عابدی^۴

۱- دانشجوی دکترای شیمی معدنی، دانشکده شیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- استاد شیمی، پژوهشگاه صنعت نفت، تهران، ایران

۳- دانشیار شیمی، پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی، تهران، ایران

۴- دانشیار شیمی، دانشکده شیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

دریافت: خرداد ۱۳۹۵، بازنگری: آذر ۱۳۹۵، پذیرش: بهمن ۱۳۹۵

چکیده: در این پژوهش، ذره‌های مزومتخلخل $\text{TiO}_2\text{-MgO}$ با روش خودگردایش به‌وجود آمده با تبخیر با استفاده از دو هم‌بسپار متفاوت پلی‌وینیل‌پیریدین-پلی‌استایرن (PVP-PS) و پلی‌اتیلن گلیکول-پلی‌پروپیلن گلیکول-پلی‌اتیلن گلیکول (PEG-PPG-PEO یا PEO-PPO-PEO) به‌عنوان معرف جهت‌دهنده ساختار تهیه شدند. شناسایی فرآورده با پراش پرتویکس (XRD)، هم‌دما جذب و واجذب نیتروژن (BET-BJH)، طیف‌سنجی تبدیل فوریه فروسرخ (FT-IR) و میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) انجام شد. اثر نوع بسپار، مقدارهای متفاوت منیزیم و همچنین، اثر دمای کلسینه شدن موردبررسی قرار گرفت. نتایج آزمون‌ها نشان داد که استفاده از هم‌بسپار PEO-PPO-PEO و افزایش مقدار منیزیم نیترات از ۵ به ۱۵ درصد مولی سبب افزایش مساحت شده است. افزون‌برآن، افزایش دمای کلسینه از ۴۰۰ به ۵۵۰ °C منجر به کاهش مساحت سطح شد. داروی سیمواستاتین بر نمونه‌های تهیه شده بارگذاری شده و رهایش این دارو در شرایط برون‌تنی موردبررسی قرار گرفت. مقدار رهایش دارو از نمونه تیتانیا-منیزیا تهیه شده با استفاده از PEO-PPO-PEO در سیال‌های مشابه روده و معده در مدت ۲۰ ساعت، به‌ترتیب ۱۰۰ و ۷۰ درصد به‌دست آمد.

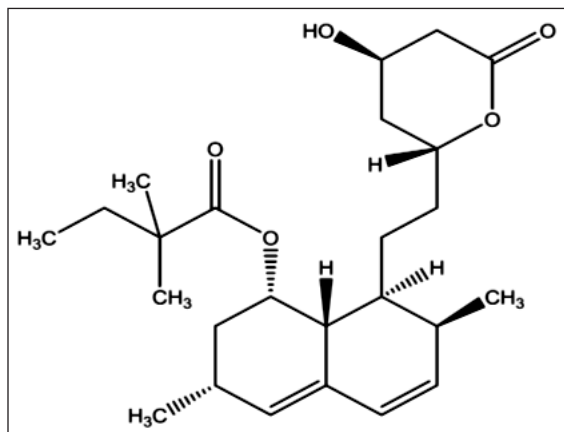
واژه‌های کلیدی: ذره‌های مزومتخلخل تیتانیا-منیزیا، هم‌بسپار PS-PVP، هم‌بسپار PEO-PPO-PEO، سیمواستاتین

مقدمه

در جداسازی و ساخت کاتالیست‌ها و حسگرها پیدا کرده‌اند. افزون‌برآن، به‌دلیل اندازه مناسب تخلخل‌ها برای مولکول‌های دارویی و فعال زیستی نسبت به سایر مواد متخلخل، در دارورسانی کاربرد وسیع‌تری دارند [۱ تا ۶]. همچنین، شبکه تخلخل‌های منظم این مواد باعث می‌شود تا بتوان به یک سرعت بارگذاری و رهایش مناسب دست یافت. از زمانی که والت ریگی و همکارانش

از زمان کشف مواد مزومتخلخل (M41S) توسط پژوهشگران شرکت موبیل در سال ۱۹۹۲، به دلیل داشتن ساختارهای بسیار منظم، اندازه حفره بزرگ نسبت به مواد میکرومتخلخل و مساحت سطح بالا، توجه بسیاری از پژوهشگران به‌سوی این مواد جلب شده است. در دهه اخیر، مواد مزومتخلخل کاربردهای زیادی

داروی جذب‌شده و رهایش آن است. بنابراین، می‌توان تغییراتی در سطح ایجاد کرد تا بتوان مقدار داروی جذب‌شده روی سطح را تحت کنترل درآورد. برای مثال، می‌توان با کاهش یا افزایش مساحت سطح و همچنین، با تغییر میل ترکیبی دارو-مزومتخلخل به این هدف دست یافت [۱۳ و ۱۴]. الکسا و همکارانش در سال ۲۰۱۲، SBA-15 را با MgO اصلاح و به‌عنوان حامل جدید برای کنترل و آهسته‌کردن رهایش کاپتوپریل مطرح کردند [۱۵]. در این پژوهش، مزو متخلخل تیتانیا-منیزیا (TiO_2 - MgO) با نسبت مولی متفاوت $Ti:Mg$ و به‌کارگیری هم‌بسپارهای متفاوت و با روش خودگردایش به‌وجود آمده با تبخیر^۲ تهیه شد. سپس، ویژگی‌های ساختاری مزومتخلخل مانند اندازه بلوری، ریخت شناسی سطح، مساحت سطح ویژه، قطر و حجم حفره‌ها با روش‌های متداول بررسی شد. پس از آن، داروی اسیدی نامحلول در آب سیموآستاتین بر مزومتخلخل‌های تهیه شده بارگذاری شد. شکل ۱ ساختار شیمیایی گسترده سیموآستاتین را نشان می‌دهد. بررسی رهایش این دارو در بافر شبیه‌سازی روده و معده انجام پذیرفت.



شکل ۱ ساختار شیمیایی سیموآستاتین

بخش تجربی

مواد و دستگاه‌های مورد استفاده

هم‌بسپار پلی(اتیلن اکسید)-پلی(پروپیلن اکسید)-پلی(اتیلن

در سال ۲۰۰۱ مواد مزومتخلخل سیلیکایی را به‌عنوان سامانه جدیدی برای حمل دارو ایوپروفن معرفی کردند [۷]. پژوهش‌های زیادی در این حوزه برای ساخت انواع متفاوت مواد مزومتخلخل با ساختارهای تخلخل متنوع و قابلیت عامل‌دارشدن برای رهایش دارو انجام‌گرفته است. با توجه به اندازه متفاوت داروها کنترل اندازه حفره‌ها در مواد مزومتخلخل ضروری به نظر می‌رسد. رابطه بین اندازه دارو و قطر مزوحفره، عامل تعیین‌کننده نفوذ مولکول‌ها از بستر مزوساختار است [۸]. همچنین، از آنجایی که جذب مولکول‌ها در مواد مزومتخلخل یک پدیده سطحی است، سطح ویژه بالای این مواد نیز منجر به جذب بیشتر مولکول‌های دارو می‌شود. یکی از روش‌ها به‌منظور بهبود ساختار این ذره‌ها، استفاده از قالب‌های عامل‌فعال در سطح است که در هنگام تهیه مورد استفاده قرار می‌گیرد. عامل‌فعال در سطح ممکن است از نوع یونی یا غیر یونی باشد که مشخصه‌های متفاوتی مانند طول زنجیر، شاخه‌ای یا راست بودن زنجیر روی فعالیت عامل‌فعال اثر می‌گذارند [۹]. هم‌بسپارها از جمله مواد غیر یونی متشکل از بخش‌های آب‌دوست و آب‌گریز هستند که به‌طور گسترده به‌عنوان قالب استفاده شده‌اند. در این کاربرد، امکان کنترل ساختارهای به دست آمده و مقدار حفره‌ها با تغییر نسبت قطعات آب‌گریز به آب‌دوست و نیز تغییر زمان و دمای کلسینه شدن در طی واکنش فراهم می‌شود. بنابراین، از مزایای استفاده از هم‌بسپارها به‌عنوان قالب می‌توان به ایجاد حفره‌های بزرگ‌تر و دیواره‌های ضخیم‌تر نسبت به سایر قالب‌های استفاده شده، اشاره کرد. پلی‌اتیل اکسید، پلی‌استیرن و پلی‌وینیل‌پیریدین از جمله بسپارهایی هستند که می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند [۱۰]. تیتانیم اکسید مزومتخلخل یکی از مهم‌ترین اکسیدهای فلزی است که در زمینه‌های گسترده‌ای از جمله فتوکاتالیست‌ها، حسگرها، سلول‌های خورشیدی و ایمپلنت‌های ارتوپدی کاربرد ویژه‌ای دارند [۱۱]. افزون‌براین، تیتانیم اکسید به‌عنوان حامل جدیدی در سامانه‌های نوین دارورسانی به‌کار می‌رود [۱۲]. در مقاله‌های چاپ شده نشان داده‌شده است که سطح، عاملی تعیین‌کننده برای مقدار

1. Surfactant 2. Evaporation-Induced Self Assembly

دمای 400°C و 550°C کلسینه شد. مقدار، نوع مواد مصرفی و دمای کلسینه شدن برای تهیه این نمونه‌ها در جدول ۱ ارائه شده‌اند.

قرار دادن داروی سیمواستاتین روی تیتانیا-منیزیا

0.1067 گرم داروی سیمواستاتین در 2 میلی‌لیتر اتانول حل، سپس 0.1035 گرم از نمونه‌های 5TM و 6TM به آن افزوده شد. تعلیق به آرامی در دمای اتاق به مدت 24 ساعت با سرعت چرخش 100 دور بر دقیقه هم‌زده شد. در مرحله بعد، حلال را با تبخیر کننده چرخان جدا کرده تا حلال به‌طور کامل تبخیر شود. نمونه‌های به‌دست آمده به ترتیب $5\text{TM}@SV$ و $6\text{TM}@SV$ نام‌گذاری شدند.

آزادسازی دارو در شرایط برون تنی مایع شبیه‌سازی شده معده

(SGF)^۱ و مایع شبیه‌سازی شده روده (SIF)^۲

0.5 گرم از نانودارو را در 50 میلی‌لیتر محلول SGF و SIF [۱۶] در یک بالن در دمای 37°C هم‌زده و نمونه‌برداری در زمان‌های $1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 18$ و 20 ساعت انجام شد. سپس، مقدار جذب دارو با دستگاه طیف‌نورسنجی در 238 نانومتر اندازه‌گیری شد.

نتیجه‌ها و بحث

بررسی الگوهای پراش پرتو ایکس

شکل ۲، الگوهای پراش پرتو ایکس نمونه‌های حاوی 5 و 15 درصد مولی منیزیم را نشان می‌دهد. این الگوها در 02 های برابر با $25^{\circ}, 38^{\circ}, 48^{\circ}$ و 68° مطابق با JCPDS^۳ شماره $1272-21$ به ترتیب مربوط به فاز آناتاز است [۱۷]. 02 های $37^{\circ}, 43^{\circ}, 062$ ، 74° و 76° مطابق با JCPDS شماره $0653-87$ به ترتیب مربوط به فاز MgO تعلق دارد [۱۸]. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، با افزایش دمای کلسینه شدن عرض میانه پیک‌های مربوط به فاز آناتاز کمتر می‌شود. این نتیجه بیانگر افزایش بلورینگی در دمای

اکسید ($\text{EO}_{20}\text{PO}_{70}\text{EO}_{20}$ با نام تجاری P123)، هم‌بسیار پلی‌وینیل‌پیریدین-پلی‌استایرن (PVP-PS) تهیه شده از پژوهشگاه صنعت نفت و تیتانیم ایزوپروپوکساید، منیزیم نیترات شش آب، اتانول، کلریدریک اسید از شرکت سیگما آلدریج خریداری شدند. سیمواستاتین از شرکت داروسازی حکیم ایران تهیه شد. مساحت سطح مزومتخلخل‌ها با نمودارهای جذب و واجذب نیتروژن در دمای 77 K با استفاده از روش تجزیه‌ای BET در دستگاه جذب مدل Belsorp اندازه‌گیری شد. روش پراش پرتو ایکس برای نمونه‌های مزومتخلخل تیتانیا-منیزیا با استفاده از دستگاه پراش سنج مدل Bruker D8 و لامپ به‌کار رفته در این دستگاه $K\alpha$ مربوط به کاتد مس بود. با توجه به معادله شرر، تعیین اندازه ذره‌ها از پهنای نصف ارتفاع پیک‌های بیشینه محاسبه شدند. برای ریخت‌شناسی سطح مزومتخلخل تهیه شده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) هیتاچی مدل S-4700 استفاده شد. برای بررسی پیوندهای موجود در نمونه از دستگاه FT-IR با مدل Thermo Nicolet Nexus 870 در گستره 400 تا 4000 cm^{-1} استفاده شد. از دستگاه طیف‌نورسنج مدل SQ-4802 برای رهایش دارو استفاده شده است.

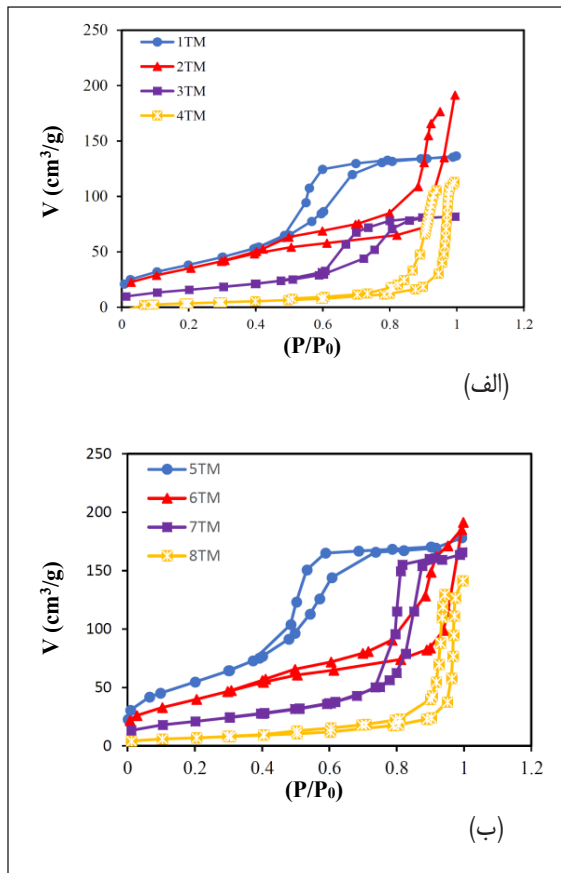
تهیه مزومتخلخل تیتانیا-منیزیا (TiO_2 -MgO)

در تهیه مزومتخلخل‌ها، ابتدا 1.8 گرم از هم‌بسیار موردنظر در 23 میلی‌لیتر اتانول و 2 میلی‌لیتر کلریدریک اسید حل و به مدت 3 ساعت روی همزن مغناطیسی با سرعت 200 دور بر دقیقه در دمای محیط قرار گرفت. سپس، مقدار معینی منیزیم نیترات MgNO_3 در 3 میلی‌لیتر آب مقطر حل و به محلول اولیه افزوده شد. در ادامه، مقدار معینی از تیتانیم ایزوپروپوکساید (TTIP) به محلول افزوده شد. سل به دست آمده به مدت 24 ساعت در دمای محیط روی همزن مغناطیسی قرار گرفت. سپس، فراورده به دست آمده به درون ظرف پتری منتقل و درون آون در دمای 60°C به مدت 12 ساعت قرار داده شد تا رسوب شیری رنگ به دست آید. پس از خشک‌شدن، ژل به‌دست آمده به مدت 4 ساعت در دو

1. Simulated gastric fluid 2. Simulated intestinal fluid 3. Joint Committee on Powder Diffraction Standards

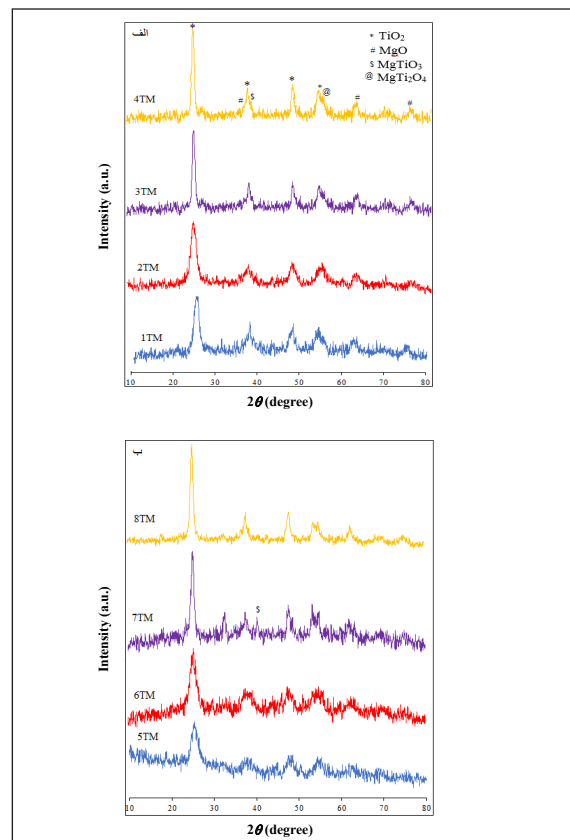
نمودار هم‌دمای جذب و واجذب نیتروژن

منحنی‌های هم‌دمای جذب و واجذب نیتروژن در شکل ۳ نشان داده شده‌اند. براساس طبقه‌بندی آیوپاک، تمام این نمودارها را می‌توان، از نوع (IV) با حلقه پسماند متفاوتی دانست که بیانگر وجود ساختار مزو در نمونه‌های تهیه شده است. وجود حلقه پسماند در نمونه‌ها به علت وجود نیروی موینگی تخلخل‌ها است [۲۲]. نتایج به دست آمده از بررسی جذب سطحی نیتروژن بر نمونه‌ها نشان می‌دهد که با افزایش مقدار منیزیم برای نمونه‌هایی که با شرایط یکسان تهیه شده‌اند، مساحت سطح افزایش می‌کند [۲۳]. همچنین، نمونه‌های تهیه شده با P123 نسبت به نمونه‌های تهیه شده با PS-PVP مساحت سطح بیشتری دارند، هرچند که قطر حفره‌ها کاهش می‌یابد [۱۹].



شکل ۳ نمودارهای جذب و واجذب نیتروژن برای نمونه‌های تهیه شده (الف) ۵ درصد مولی منیزیم و (ب) ۱۵ درصد مولی منیزیم

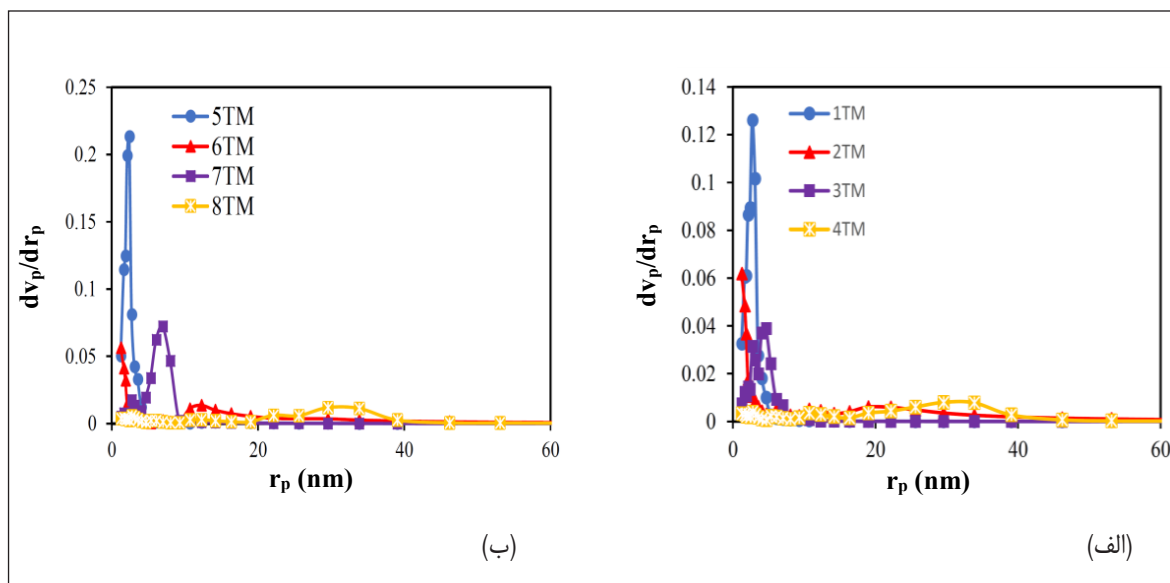
کلسینه شدن بالاتر است. این نتیجه با مقایسه سطح نمونه‌ها و نیز اندازه دانه‌های بلوری نیز همخوانی دارد (جدول ۱). داده‌های جدول ۱ نشان می‌دهد که با افزایش دمای کلسینه شدن، سطح نمونه‌ها کاهش و اندازه دانه‌های بلوری افزایش می‌یابد [۱۹]. افزون بر فازهای اصلی تیتانیا و منیزیا فازهای جدید $MgTiO_3$ و $MgTi_2O_4$ نیز تشکیل شده‌اند (به ترتیب مطابق با فایل‌های JCPDS شماره ۰۰۲-۰۷۴۴ و ۰۱۵-۱۶). شدیدترین پیک مربوط به این فازها به ترتیب در 39° و 55° ظاهر می‌شوند [۲۰]. در نمونه‌هایی که مقدار منیزیم در آن‌ها بیشتر است، این فازها نمود بیشتری دارند. از طرفی دیگر، در نمونه 7TM با ۱۵ درصد مولی منیزیم فاز $MgTiO_3$ مشهودتر است. با توجه به این که در تهیه این نمونه از P123 استفاده شده است، می‌توان بیان کرد که P123 در تشکیل این فاز نقش مؤثری داشته است [۲۱].



شکل ۴ الگوهای پراش پرتو ایکس برای نمونه‌های تهیه شده (الف) ۵ درصد مولی منیزیم و (ب) ۱۵ درصد مولی منیزیم

قطر حفره‌هاست. به بیان دیگر، می‌توان نتیجه گرفت که وجود هم‌بسیار PS-PVP باعث افزایش قطر حفره‌ها در مزومتخلخل‌ها شده است. همچنین، نتایج حاکی از آن بود که توزیع ابعاد حفره در دمای 550°C نسبت به نمونه کلسینه شده در دمای 400°C پهن‌تر است [۲۴]. جدول ۱ اندازه ذره‌ها، مساحت سطح، قطر و حجم حفره‌های نمونه‌های تیتانیا-مینیزیا را در شرایط متفاوت تهیه، نشان می‌دهد.

شکل ۴، نمودارهای توزیع اندازه حفره‌های نمونه‌های تهیه شده را نشان می‌دهد که به روش BJH به دست آمده‌اند. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، برای نمونه‌های 1TM و 5TM (تهیه شده با P123 و مقادیر متفاوت مینیزیم و کلسینه شده در دمای 400°C)، توزیع اندازه حفره‌ها باریک است که بیانگر یکنواخت بودن اندازه حفره‌ها در این نمونه‌ها است؛ در حالی که برای نمونه‌های تهیه شده با PS-PVP، توزیع پراکنده وجود دارد که نشان دهنده تنوع



شکل ۴ نمودارهای توزیع اندازه حفره‌ها برای نمونه‌های تهیه شده با (الف) ۵ درصد مولی مینیزیم و (ب) ۱۵ درصد مولی مینیزیم

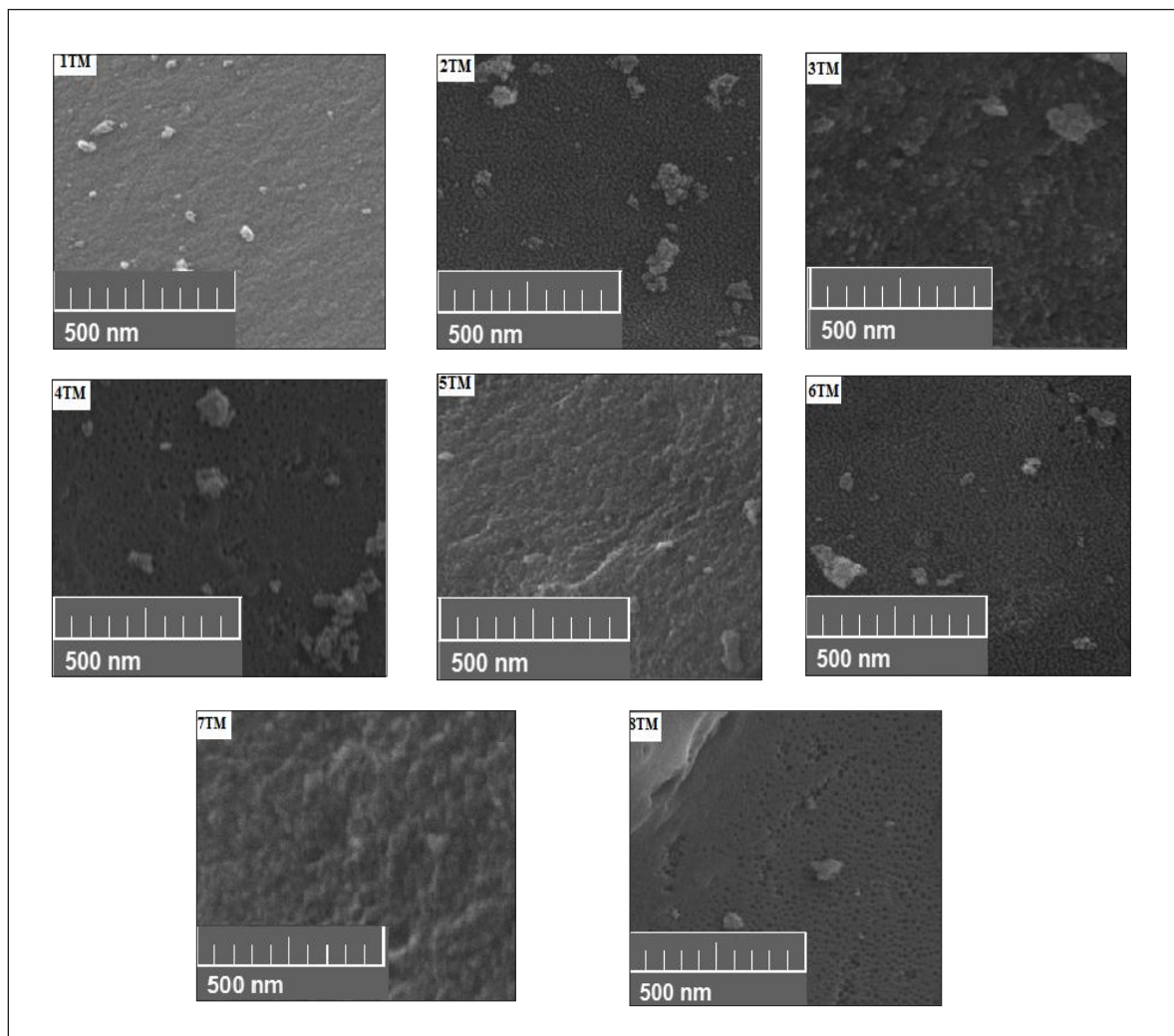
جدول ۱ شرایط تهیه نمونه‌ها و ویژگی‌های فیزیکی آن‌ها

نمونه	مواد فعال در سطح	MgNO ₃ (mol)	TTIP (mol)	دمای کلسینه شدن (°C)	مساحت سطح (m ² /g)	حجم حفره (cm ³ /g)	قطر حفره (nm)	میانگین اندازه دانه‌های بلوری (nm)
1TM	P123	۰٫۰۰۱	۰٫۰۲۸	۴۰۰	۱۴۶	۰٫۲۱	۵٫۷۷	۵۲
2TM	PS-PVP	۰٫۰۰۱	۰٫۰۲۸	۴۰۰	۱۳۵	۰٫۲۸	۸٫۵۱	۷۹
3TM	P123	۰٫۰۰۱	۰٫۰۲۸	۵۵۰	۵۷	۰٫۱۲	۸٫۸۲	۷۹
4TM	PS-PVP	۰٫۰۰۱	۰٫۰۲۸	۵۵۰	۱۶	۰٫۱۷	۴۴٫۱۸	۹۴
5TM	P123	۰٫۰۰۴	۰٫۰۲۵	۴۰۰	۲۰۷	۰٫۲۷	۵٫۳۱	۲۵
6TM	PS-PVP	۰٫۰۰۴	۰٫۰۲۵	۴۰۰	۱۵۰	۰٫۲۷	۷٫۴۴	۳۸
7TM	P123	۰٫۰۰۴	۰٫۰۲۵	۵۵۰	۷۳	۰٫۲۵	۱۴٫۰۲	۵۳
8TM	PS-PVP	۰٫۰۰۴	۰٫۰۲۵	۵۵۰	۲۵	۰٫۲۱	۳۴٫۰۹	۵۳

امر می‌تواند بر اثر قرار گرفتن دارو بر روی سطح و همچنین، بر اثر پرشدن حفره‌ها به وسیله نفوذ دارو رخ داده باشد [۲۵].

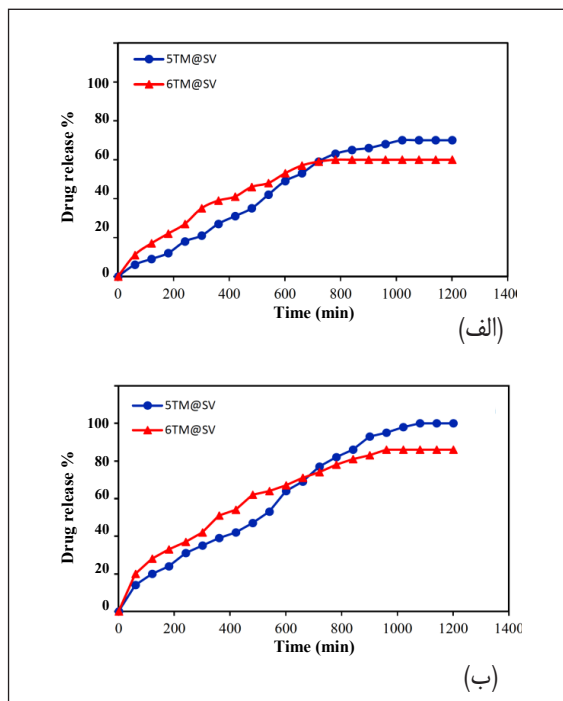
بررسی تصویرهای میکروسکوپ الکترونی روشی نمونه‌ها شکل ۵، تصویرهای SEM نمونه‌های تهیه شده را نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود با افزایش دما ریخت نمونه‌ها تغییر کرده و به‌صورت اسفنجی در آمده است. این نتیجه با نتایج به‌دست آمده از بررسی جذب و واجذب نمونه‌ها همخوانی دارد. همچنین، اندازه ذره‌های نمونه‌ها در مقیاس نانومتر است.

با توجه به این که نمونه‌های 5TM و 6TM دارای بیشترین مقدار سطح و حجم حفره بودند، بارگذاری دارو بر این نمونه‌ها انجام شد. نتایج به‌دست آمده از بررسی جذب و واجذب نیتروژن بر نمونه‌های حاوی دارو حاکی از آن است که بر اثر بارگذاری سیمواستاتین درون نمونه‌های 5TM و 6TM، مقادیر قطر حفره‌های مزومتخلخل به ترتیب از ۵٫۳ به ۳٫۷ نانومتر و از ۷٫۴ به ۶٫۶ نانومتر و مساحت سطح ویژه از ۲۰۷ به ۳۷ مترمربع بر گرم و از ۱۵۰ به ۴۴ مترمربع بر گرم به ترتیب، کاهش یافته است. بنابراین، می‌توان گفت که در اثر بارگذاری دارو مقدار جذب و واجذب دارو کاهش یافته که این



شکل ۵. تصویرهای SEM نمونه‌های تهیه شده

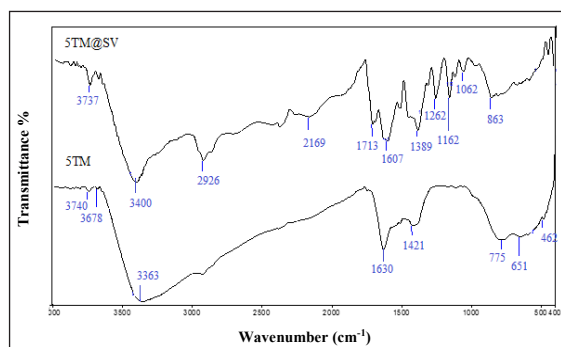
۲۸ درصد را نشان می‌دهد. سرانجام، در مدت زمان ۲۰ ساعت به ۱۰۰ و ۸۶ درصد رسیده است (شکل ۷ ب). بررسی نمودار رهایش دارو از این مزو متخلخل‌ها نشان داد که سرعت رهایش در سیال مشابه روده اندکی سریع‌تر از سیال مشابه معده است. سیمواستاتین یک اسید ضعیف و مقدار pKa آن حدود ۴٫۱ است که به علت یونش در سیال مشابه روده حلالیت بیشتری را نشان می‌دهد [۲۹]. با توجه به نیروی دافعه الکترواستاتیک قوی بین مولکول‌های دارو و بستر، انتظار می‌رود رهایش در محیط روده سریع‌تر باشد. همچنین، در شرایط اسیدی مقدار زیادی پروتون در محیط وجود دارد که به دلیل احتمال برهم‌کنش الکترواستاتیک نظیر پیوند هیدروژنی بین گروه هیدروکسیل نانو ذره‌ها و گروه‌های عاملی دارو (گروه کربونیل و هیدروکسیل) منجر به رهایش کندتر دارو می‌شود [۳۰]. از طرفی، با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان دریافت که مقدار داروی رها شده از مزو متخلخل 5TM در هر دو محیط بیشتر و آهسته‌تر از 6TM است که به علت مساحت سطح بیشتر و قطر حفره کوچک‌تر نمونه 5TM است [۳۱].



شکل ۷ نمودار رهایش سیمواستاتین از 5TM و 6TM در (الف) محیط معده و در (ب) محیط روده

بررسی طیف‌سنجی تبدیل فوریه فروسرخ

طیف‌های FT-IR یکی از نمونه‌های تهیه شده، پیش و پس از بارگذاری دارو در شکل ۶ ارائه شده‌اند. نوار موجود در ناحیه 3360 cm^{-1} مربوط به پیوند O-H مولکول‌های آب جذب شده به صورت شیمیایی است. نوار موجود در ناحیه 651 cm^{-1} نشان دهنده ارتعاش‌های خمشی Ti-O-Mg است [۲۶]. پیوندهای جذبی در ناحیه 1697 cm^{-1} و 1726 cm^{-1} مربوط به گروه کربونیل لاکتون و نوارهای کششی گروه استر داروی سیمواستاتین است [۲۷]. پس از بارگذاری داروی سیمواستاتین بر مزو متخلخل تیتانیا-منیزیا، در اثر پیوند هیدروژنی بین گروه‌های استری و کربونیل لاکتون، با گروه عاملی OH نانوذره‌های مزو متخلخل، نوارهای یادشده به ناحیه 1607 cm^{-1} و 1713 cm^{-1} جابه‌جا می‌شوند که نشان دهنده بارگذاری دارو بر بستر مزو متخلخل است [۲۸].



شکل ۶ طیف FT-IR نمونه تهیه شده پیش و پس از بارگذاری دارو

بررسی رهایش دارو

شکل ۷، نمودارهای رهایش دارو از نانوذره‌های متخلخل تیتانیا-منیزیا تهیه شده را در سیال‌های مشابه معده ($pH=1.2$) و مشابه روده ($pH=6.8$) نشان می‌دهد. همان‌طور که در شکل ۷ دیده می‌شود، رهایش سیمواستاتین در مدت ۲ ساعت اول از نمونه‌های منتخب 5TM و 6TM به ترتیب ۹ و ۱۷ درصد بوده و پس از گذشت ۸ ساعت به ۳۵ و ۴۶ درصد و در ادامه، در مدت ۲۰ ساعت با سرعت آهسته به ۷۰ و ۶۰ درصد رسیده است. رهایش سیمواستاتین از سامانه روده در مدت ۲ ساعت اول به ترتیب ۲۰

بررسی سینتیک رهایش دارو

و اگر n برابر ۱٫۰۰ باشد، رهایش دارو مستقل از زمان بوده و از معادله درجه صفر تبعیت می‌کند [۳۲]. نمودارهای رهایش سیموآستاتین از $5TM@SV$ و $6TM@SV$ در محیط معده و روده با استفاده از معادله کورسمایر-پپاس در شکل ۸ نشان داده شده است. نتایج حاصل از بررسی سینتیک نشان داد که سازوکار رهایش دارو در محیط معده و روده از نوع غیرفیکین است.

پس از بررسی رهایش سیموآستاتین از نانو حامل‌های تهیه شده، با استفاده از معادله کورسمایر-پپاس سینتیک آزادسازی دارو موردبررسی قرار گرفت. براساس نظریه پپاس آزاد سازی دارو از حامل‌های دارویی با معادله زیر قابل بیان است.

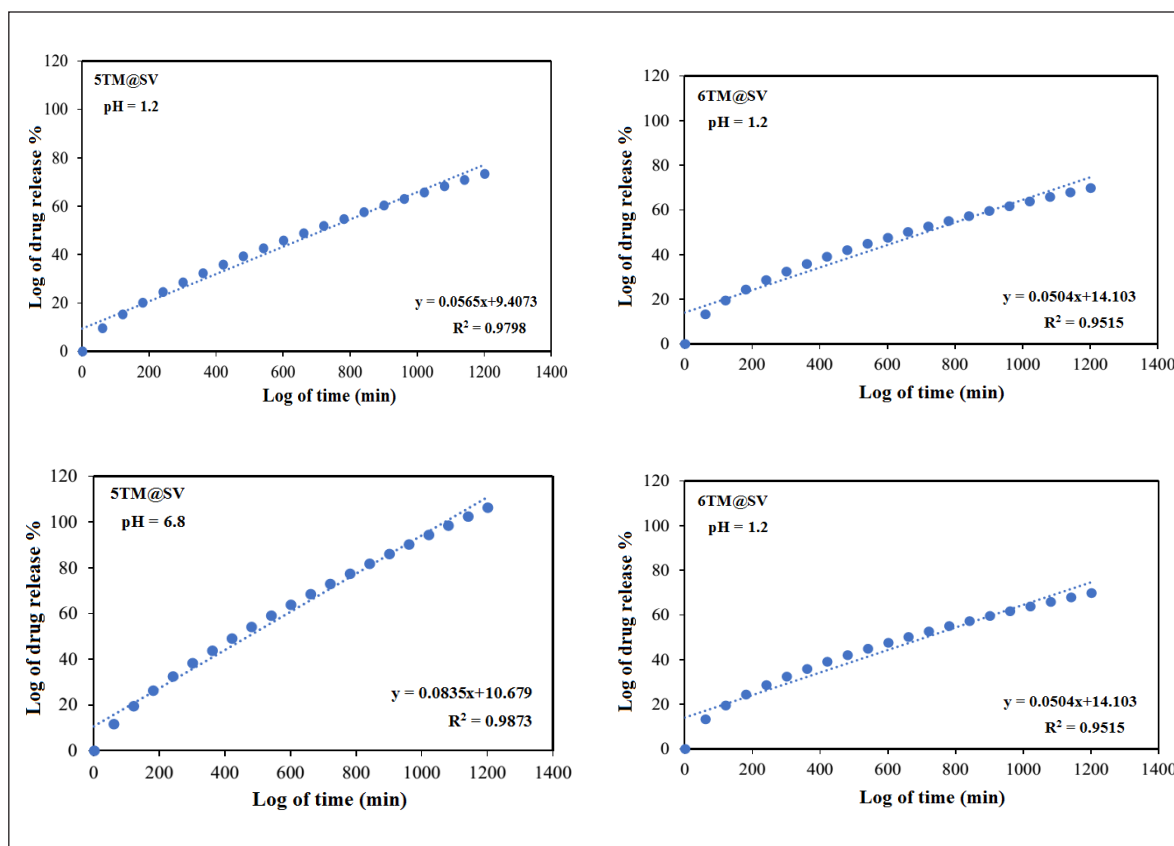
$$Q_t/Q_\infty = K.t^n$$

$$\log Q_t/Q_\infty = \log K.t^n = n \log k + n \log t$$

نتیجه‌گیری

تهیه مزومتخلخل‌های تیتانیا-منیزیا با نسبت‌های ۵ و ۱۵ درصد مولی منیزیم به روش خود چینش القاء شده به وسیله تبخیر در حضور مواد فعال در سطح P123 و PS-PVP و در دماهای کلسینه ۴۰۰ و ۵۵۰ °C انجام شد. نتیجه‌های به‌دست

که در آن Q_t/Q_∞ کسر داروی آزاد شده تا زمان t ، n ثابت سازوکار آزادسازی و K ثابت سینتیکی است. اگر n کمتر از ۰٫۴۳ باشد، سازوکار رهایش از قانون انتشار فیکین پیروی می‌کند و اگر مقدار n بین ۰٫۴۳ تا ۱٫۰۰ باشد سازوکار غیرفیکین در رهایش دارو مؤثر بوده



شکل ۸ نمودارهای رهایش سیموآستاتین از $6TM@SV$ و $5TM@SV$ در محیط معده و روده

دارای بیشترین مقدار سطح و حجم حفره بودند، انجام شد. نتایج حاکی از آن است که مقدار داروی رها شده از مزومتخلخل 5TM در هر دو محیط شبیه‌سازی شده بیشتر و آهسته‌تر از 6TM است. بیشترین مقدار رهایش دارو در محیط شبیه‌سازی معده، ۷۰ درصد و در محیط شبیه‌سازی روده، ۱۰۰ درصد در مدت ۲۰ ساعت بود.

آمده نشان داد در نمونه‌هایی که مقدار منیزیم در آن بیشتر و دمای کلسینه‌شدن تهیه آن‌ها کمتر است، مساحت سطح افزایش می‌یابد. همچنین، نمونه‌های تهیه شده با P123 نسبت به نمونه‌های تهیه شده با PS-PVP مساحت سطح بیشتری دارند. با توجه به این نتایج، بارگذاری دارو بر نمونه‌های 5TM و 6TM که

مراجع

- [1] Ayad, M.M.; Salahuddin, N.A.; Torad, N.L.; El-nasr, A.A.; RSC Advance 6, 57929–57940, 2016.
- [2] Wang, H.; Xiong, C.; Li, Z.; Kong, Y.; Chen, J.; Wang, J.; Chempluschem 80, 1615–1623, 2015.
- [3] Acosta-Silva, Y.J.; Nava, R.; Hernández-Morales, V.; Macías-Sánchez, S.A.; Gómez-Herrera, M.L.; Pawelec, B.; Appl. Catal. B Environ. 110, 108–117, 2011.
- [4] Abedi, B.; Tarlani, A.; Jamehbozorgi, S.; Niazi, A.; J Sol-Gel Sci. Technol. 122, 1–12, 2017.
- [5] Khazraei, A.; Tarlani, A.; Naderi, N.; Muzart, J.; Kaabi, Z.A.; Eslami-moghadam, M.; Appl. Surf. Sci 422, 873–882, 2017.
- [6] Alem, M.; Tarlani, A.; Aghabozorg, H.R.; RSC Advance 7, 38935–44, 2017.
- [7] Garcia-Munoz, R.A.; Morales, V.; Linares, M.; Gonzalez, P.E.; Sanz, R.; Serrano, D.P.; J Mater. Chem. B 2, 7996–8004, 2014.
- [8] Jambhrunkar, S.; Qu, Z.; Popat, A.; Karmakar, S.; Xu, C.; Yu, C.; J Colloid Interface Sci. 434, 218–225, 2014.
- [9] Ismail, A.A.; Bahnemann, D.W.; J. Mater. Chem. 21, 11686, 2011.
- [10] Pal, N.; Bhaumik, A.; Adv Colloid Interface Sci. 21, 189–190, 2013.
- [11] Zimny, K.; Carteret, C.; Ste, M.J.; Blin, J.L.; Colloides, E.P.; J. Phys. Chem. C 16, 6585–6594, 2012.
- [12] Jiang, H.; Wang, T.; Wang, L.; Sun, C.; Jiang, T.; Cheng, G.; Microporous Mesoporous Mater. 153, 124–130, 2012.
- [13] Wan, M.M.; Sun, X.D.; Qian, W.J.; Liu, S.; Ma, J.; Zhu, J.H.; Microporous Mesoporous Mater. 199, 40–49, 2014.
- [14] Mandal, S.S.; Jose, D.; Bhattacharyya, A.J.; Mater. Chem. Phys. 147, 247–253, 2014.
- [15] Florentina, I.; Ignat, M.; Florentina, R.; Timpu, D.; Popovici, E.; Int. J. Pharm. 436, 111–119, 2012.
- [16] Ottaviani, G.; Gosling, D.J.; Patissier, C.; Rodde, S.; Zhou, L.; Faller, B.; Eur. J. Pharm. Sci. 41, 452–457, 2010.
- [17] Wetchakun, N.; Incessungvorn, B.; Wetchakun, K.; Phanichphant, S.; Mater. Lett. 82, 195–198, 2012.
- [18] Feinle, A.; Heugenhauer, A.; Hüsing, N.; J. Supercrit. Fluids 106, 133–139, 2015.
- [19] He, F.; Li, J.; Li, T.; Li, G.; Chem. Eng. J. 237, 312–321, 2014.
- [20] CH, A.; Rao, K.; Chakra, CH. S.; J. Nanomed. Nanotechnol. 6, 2–6, 2015.
- [21] Mutuma, B.K.; Shao, G.N.; Duck, W.; Taik, H.; Journal of Colloid and Interface Science 442, 1–7, 2015.
- [22] Thommes M.; Kaneko K.; Neimark A.V.; Olivier, J.P.; Rodriguez-Reinoso, F.; Rouquerol, J.; Sing, K.S.; Pure Appl. Chem. 87, 1051–1069, 2015.

- [23] Jeon, H.; Min, Y.J.; Ahn, S.H.; Hong, S.M.; Shin, J.S.; Kim, J.H.; Lee, K.B.; *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Asp* 414, 75–81, 2012.
- [24] Gu, D.; Schüth, F.; *Chem. Soc. Rev.* 43, 313–344, 2014.
- [25] Halamová, D.; Badaničová, M.; Zeleňák, V.; Gondová, T.; Vainio, U.; *Appl. Surf. Sci.* 256, 6489–6494, 2010.
- [26] Hiremath, V.; Shavi, R.; Seo, J.G.; *Chem. Eng. J.* 308, 177–183, 2017.
- [27] Kulhari, H.; Pooja, D.; Prajapati, S.K.; Chauhan, A.S.; *Int. J. Pharm.* 405, 203–209, 2011.
- [28] Kongsong, M.; Songsurang, K.; Sangvanich, P.; Siralermukul, K.; Muangsin, N.; *Design, Eur. J. Pharm. Biopharm.* 88, 986–997, 2014.
- [29] Moritz, M.; Łaniecki, M.; *Appl. Surf. Sci.* 258, 7523–7529, 2012.
- [30] Tzankov, B.; Yoncheva, K.; Popova, M.; Szegedi, A.; Momekov, G.; Mihály, J.; *Microporous Mesoporous Mater.* 171, 131–138, 2013.
- [31] Joshy, M.I.A.; Elayaraja, K.; Suganthi, R.V.; Veerla, S.C.; Kalkura, S.N.; *Curr. Appl. Phys.* 11, 1100–1106, 2011.
- [32] Hu, Y.; Dong, X.; Ke, L.; Zhang, S.; Zhao, D.; Chen, H.; *J. Mater. Sci.* 52, 3095–3109, 2017.

Synthesis and characterization of TiO₂-MgO mesoporous particles using copolymers as a drug delivery system for simvastatin

Mahboubeh Habibi¹, Hamid Reza Aghabozorg^{2,*}, Aliakbar Tarlani^{3,*}, Anita Abedi⁴

1. Ph.D Student (Inorganic Chemistry), Faculty of Chemistry, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Prof. of Chemistry, Research Institute of Petroleum Industry (RIPI), Tehran, Iran
3. Associate Prof. of Chemistry, Chemistry & Chemical Engineering Research Center of Iran (CCERCI), Tehran, Iran
4. Associate Prof. of Chemistry, Faculty of Chemistry, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Received: April 2017, Revised: May 2017, Accepted: June 2017

Abstract: In this study, TiO₂-MgO mesoporous particles were prepared via evaporation-induced self assembly method using two different copolymers of polyvinylpyridine-polystyrene (PVP-PS) and polyethylene glycol-polypropylene glycol-polyethylene glycol (PEG-PPG-PEO or PEO-PPO-PEO) as structure directing agents. The characteristics of the products were investigated by X-ray diffraction (XRD), nitrogen adsorption-desorption isotherm (BET-BJH), Fourier transform infrared spectrometry (FT-IR), and scanning electron microscopy (SEM). The effects of polymer type, different amounts of magnesium, and calcination temperature were studied. The results showed that the use of (PEO-PPO-PEO) copolymer and increasing the amount of magnesium nitrate increased the surface area of the products. In addition, increasing of calcination temperature from 400 to 550 °C leads to a reduction in surface area of the samples. Simvastatin was loaded on the prepared samples and drug release was studied in simulated gastrointestinal fluid. The release profile of simvastatin fluid from the TiO₂-MgO sample, prepared by using (PEO-PPO-PEO), in the simulated gastric and intestinal within 20 hours showed 100 and 70%, respectively.

Keywords: Thitania-silica mesoporous particles, PS-PVP copolymer, PEO-PPO-PEO copolymer, Simvastatin