

اثر پیوند عرضی بر سرعت و سینتیک رهایش داروی فلوکونازول از فیلم بسپاری پلی‌وینیل الکل

مهران افراشی^۱، داریوش سمنانی^{۲*} و زهرا طالبی^۳

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی نساجی، دانشکده مهندسی نساجی، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد مهندسی نساجی، دانشکده مهندسی نساجی، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار مهندسی نساجی، دانشکده مهندسی نساجی، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

دریافت: مهر ۱۳۹۷، بازنگری: شهریور ۱۳۹۸، پذیرش: آبان ۱۳۹۸

چکیده: در این پژوهش، فیلم بسپاری پلی‌وینیل الکل (PVA) با روش محلول/قالب‌گیری ساخته و پس از ایجاد پیوند عرضی در آن با روش گرمایی در زمان‌های متفاوت، برای تهیه سامانه رهایش داروی فلوکونازول به کار گرفته شد. با طیف‌سنجی فروسرخ تبدیل فوریه، شکل‌گیری واکنش احتمالی بین بسپار و دارو بررسی و مشاهده شد که بین پلی‌وینیل الکل و فلوکونازول هیچ‌گونه واکنش شیمیایی انجام نشده است. سرعت رهایش دارو در محلول بافر فسفات با روش طیف‌سنجی UV-Vis بررسی شد. مدت زمان گرمادهی برای ایجاد پیوند عرضی در فیلم پلی‌وینیل الکل ۱۰ تا ۲۰ دقیقه مناسب تشخیص داده شد. نتایج نشان داد که سرعت رهایش دارو در فیلم با پیوند عرضی کمتر از نمونه بدون پیوند عرضی است، به طوری که در نمونه با پیوند عرضی حدود ۹۵٪ از دارو در مدت ۶۰ دقیقه آزاد می‌شود. در صورتی که در نمونه بدون پیوند عرضی، مدت رهایش به ۳۰ دقیقه کاهش یافته است. همچنین، آزمون XRD مشخص کرد که دارو به صورت بی‌شکل در فیلم PVA بارگذاری شده است. در ادامه، سازوکار و سینتیک رهایش نمونه‌های تهیه‌شده مورد بررسی قرار گرفت. مشخص شد که سازوکار انتشار فلوکونازول از نمونه فیلم‌های پلی‌وینیل الکل در تمام موارد از نوع فیکو بوده و سرعت رهایش نیز از مدل درجه ۱ پیروی می‌کند. از فیلم بسپاری تهیه‌شده می‌توان به منظور بارگذاری و رهایش فلوکونازول به صورت موضعی استفاده کرد و اثرات جانبی ناشی از مصرف خوراکی دارو را کاهش داد.

واژه‌های کلیدی: پلی‌وینیل الکل، سامانه رهایش دارو، فیلم بسپاری، پیوند عرضی، فلوکونازول

مقدمه

دارو، یکی از راه‌حل‌های این مشکل است. این سامانه‌ها می‌توانند مقدار کنترل شده‌ای از دارو را به بافت مورد هدف انتقال دهند. این سامانه‌ها برای تحویل مقدار مورد نیاز دارو برای افزایش تأثیر دارو در بدن و همچنین، توانایی در کنترل محل رهایش در حال توسعه هستند [۳].

امروزه داروها در محل‌های متفاوتی از بدن برای ایجاد اثرات سیستمیک و موضعی استفاده می‌شوند [۱]. اما عوارض جانبی ناشی از مصرف برخی داروها امکان استفاده مطلوب در بهبود بیماری‌ها را کاهش داده است [۲]. طراحی سامانه‌های رهایش

تاکون از مواد زیست تخریب پذیر زیادی مانند نانوذرات بسیاری، دندریت‌ها و لیپوزوم‌ها به‌عنوان سامانه‌های رهایش داروی هوشمند استفاده شده که قابلیت رهایش کنترل شده دارو در محیط‌های آبی را با تخریب ساختار خود با عوامل شیمیایی داشته باشند. برخی از این سامانه‌های رهایش دارو به دلیل ساختار نرم و بی‌ثبات، رهایش زودهنگام و نشت دارو دارند [۴]. عوامل متفاوتی مانند درجه جذب دارو یا محدودیت انتشار دارو برای درمان مؤثر در نظر گرفته شده‌اند. کارایی داروها به دلیل عواملی مانند سمیت ترکیبات دارویی و حلالیت کم دارو که باعث کاهش دسترسی زیستی می‌شود، پایین است. روش‌های متفاوتی برای رفع این معایب به کار گرفته شده است ولی این روش‌ها به‌طور معمول موفقیت کمی در پی داشته‌اند. سامانه‌های رهایش دارو به‌عنوان وسیله‌ای توانا در بهبود ویژگی دارویی و کنترل کردن سرعت، زمان و محل رهایش دارو در بدن تعریف می‌شود. در سامانه‌های رهایش دارو مبتنی بر بسپارها به‌طور معمول دارو و بسپار به صورت فیزیکی یا شیمیایی با هم ترکیب می‌شوند. ترکیب فیزیکی به دو صورت انجام می‌شود. در روش اول، دارو در ماده بسپاری کپسوله شده و رهایش دارو با استفاده از قانون انتشار فیک از میکروحفرات دیواره‌های کپسول انجام می‌شود. در روش دوم، دارو به‌صورت ناهمگن در یک بستر بسپاری جامد که می‌تواند زیست تخریب پذیر یا غیرقابل تخریب باشد، پراکنده می‌شود. رهایش دارو در این حالت با یکی از پدیده‌های انتشار از بستر و تخریب بستر و یا رخ دادن هم‌زمان این دو پدیده انجام می‌شود. در بارگذاری شیمیایی دارو در بستر بسپاری، به‌طور معمول دارو از طریق پیوند یونی یا کووالانسی با بسپار پیوند برقرار می‌کند [۵]. برای استفاده بسپارها در رهایش دارو، یک بسپار باید زیست‌سازگار باشد. بسپارهای زیست‌سازگار به کار گرفته شده در رهایش دارو، اغلب زیست تخریب پذیر هستند و از مواد غیرمضر مانند الکل‌ها، اسیدهای غیرسمی و سایر مواد با وزن مولکولی کم ساخته می‌شوند. پلی‌وینیل الکل، یک بسپار آب‌دوست با ویژگی زیست‌سازگاری و زیست تخریب پذیری مطلوب است [۶]. ویژگی این بسپار به درجه‌ی بسپارش و درجه آبکافت پلی‌وینیل استات

بستگی دارد که در نهایت بر ویژگی شیمیایی آن از جمله حلالیت در آب اثرگذار است. هرچه درجه آبکافت بسپار بیشتر باشد، مقدار حلالیت آن در آب کمتر است و برای حل شدن به دماهای بالاتر نیاز دارد [۷]. این بسپار دارای ویژگی‌هایی همانند مقاومت شیمیایی بالا، حلالیت در آب، تورم‌پذیری، زیست‌سازگاری، سمی نبودن، قابلیت تشکیل فیلم عالی، ثبات گرمایی و استحکام مناسب است. همچنین، به دلیل ویژگی گفته شده به‌عنوان یک فراورده تجاری و صنعتی در صنایع غذایی، پزشکی و در داربست‌های مهندسی بافت و سامانه‌های رهایش دارو به کار می‌رود [۸ و ۹]. برای استفاده از برخی از بسپارها لازم است تا با استفاده از عمل پیوند عرضی، پایداری آن‌ها را افزایش داد [۱۰].

عفونت‌های قارچی یک تهدید جدی برای سلامت انسان به‌ویژه برای بیماران مبتلا به ایمنی است. کاندیدا آلبیکنس یکی از گونه‌های عفونت‌زای قارچی است که می‌تواند در یک فاز مخمر رشد کند [۱۱]. درمان متداول این نوع عفونت قارچی مصرف داروی خوراکی است. فلوکنازول، یکی از ارزشمندترین داروهای ضدقارچ با ویژگی فیزیکی و شیمیایی سودمند است که در مطالعه پیش، در نانوالیاف پلیوینیل الکل بارگذاری شد و به منظور استفاده در پوشاک لباس زیر و با هدف درمان موضعی بیماری بر پارچه حلقوی پودی پوشش داده شد. سپس، نمودار رهایش دارو بررسی و اثرهای آن بر گونه قارچ کاندیدا آلبیکنس با آزمون انتشار دیسک مورد بررسی قرار گرفت [۱۲].

در پژوهش حاضر، اثر پیوند عرضی ایجاد شده در فیلم پلی‌وینیل الکل حاوی دارو که با فرایند گرمایی انجام شده، بر سرعت و سازوکار رهایش دارو مورد بررسی قرار گرفته است. نمونه‌های تهیه شده در این پژوهش می‌تواند در کاربردهای موضعی مانند درمان عفونت‌های ایجاد شده بر پوست و ناخن، به کار گرفته شود.

بخش تجربی

مواد و تجهیزات

برای تهیه محلول بسپاری پلی‌وینیل الکل به‌منظور تهیه فیلم، از پلی‌وینیل الکل با وزن مولکولی ۷۲۰۰۰ گرم بر مول (مرک آلمان)

دمای محیط قرار گرفتند تا خشک شوند.

ایجاد پیوند عرضی در فیلم‌های پلی‌وینیل‌الکل

استفاده‌ی کاربردی از پلی‌وینیل‌الکل به دلیل ویژگی آب‌دوستی آن محدود است که با ایجاد پیوندهای عرضی شیمیایی در محیط‌های آبی ثبات آن افزایش می‌یابد. پلی‌وینیل‌الکل با پیوندهای عرضی از پایداری شیمیایی، گرمایی و مکانیکی خوبی برخوردار است و می‌تواند در کاربردهای متفاوت مورد استفاده قرار گیرد [۱۳]. روش‌های متفاوتی برای پیوند عرضی در پلی‌وینیل‌الکل از قبیل انجماد، گرمادهی، پرتوهی و پیوند عرضی شیمیایی وجود دارد. روش گرمایی یکی از ساده‌ترین روش‌های پیوند عرضی این بسیار است [۱۴]. در روش پیوند عرضی گرمایی، پلی‌وینیل‌الکل در معرض دمای ۱۲۰ تا ۱۷۵ سانتی‌گراد برای مدت ۳۰ تا ۸۰ دقیقه قرار می‌گیرد [۱۵]. در این پژوهش، فیلم‌های بسیاری تهیه شده به منظور بررسی اثر قرارگیری در معرض گرما به مدت ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ دقیقه در آون با دمای ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند.

آزمون‌های شناسایی و آماده‌سازی نمونه‌ها

نمونه فیلم بسیاری تهیه شده با لایه نازکی از طلا به مدت ۵ دقیقه پوشش داده شده و پس از قرارگیری در داخل میکروسکوپ، تصاویر SEM تهیه شد. برای بررسی ساختار شیمیایی و وجود فلوکونازول در فیلم‌های پلی‌وینیل‌الکل و بررسی واکنش‌های شیمیایی احتمالی بین دو ماده از آزمون طیف‌سنجی فرسرخ تبدیل فوریه در گستره 4000 cm^{-1} تا 400 cm^{-1} استفاده شد. برای این کار، مقداری از نمونه‌های تهیه شده با پتاسیم برمید خالص مخلوط شد. سپس، تحت فشار مکانیکی به یک قرص تبدیل و پس از واسنجی دستگاه طیف‌سنج، با ۸ اسکن طیف نمونه گرفته شد. به منظور بررسی ریزساختار نمونه‌های تهیه شده از پراش پرتو ایکس استفاده شد. اندازه گام 0.05 درجه، زمان گام ۱ ثانیه و گستره 2θ ، 10 تا 70 درجه در نظر گرفته شد.

استفاده شد. همچنین، داروی فلوکونازول از شرکت امین و محلول بافر فسفات^۱ از شرکت سیتوژن خریداری شد. برای تهیه محلول‌های بسیاری از همزن مغناطیسی با حداکثر ۱۰۰۰ دور بر دقیقه ساخت ایران استفاده شد. برای تصویربرداری از نمونه‌ها با میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، میکروسکوپ Zeiss، EM-3200، ساخت آلمان به کار گرفته شد. بررسی ویژگی‌های ساختاری نمونه‌های بسیاری با دستگاه پراش پرتو ایکس (XRD)، Asenware، مدل AW-XDM300، ساخت کشور انگلستان و طیف‌سنج فرسرخ تبدیل فوریه (FTIR) مدل BOMEN-MB-Series 100 ساخت شرکت Harmtan&Burn کانادا انجام شد. همچنین، برای بررسی سرعت رهایش دارو، طیف‌سنج UV-Vis مدل UV-mini 1240 تک پرتویی Shimadzo، ساخت کشور ژاپن به کار گرفته شد.

تهیه نمونه‌های فیلم پلی‌وینیل‌الکل

برای تهیه‌ی فیلم پلی‌وینیل‌الکل ابتدا، محلول پلی‌وینیل‌الکل تهیه شد. برای تهیه محلول ۸ درصد وزنی-حجمی، مقدار مشخصی از پودر پلی‌وینیل‌الکل به آب مقطر که با همزن مغناطیسی به شدت هم‌زده می‌شد، افزوده شد. پس از افزایش تدریجی بسیار در مدت ۱۵ تا ۲۰ دقیقه، هم‌زدن محلول با همزن در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و به مدت یک ساعت ادامه یافت تا یک پراکنه^۲ یکنواخت و همگن تهیه شود. سپس، دمای محلول تا ۸۰ درجه سانتی‌گراد افزایش داده شد و هم‌زدن در این دما به مدت ۲ ساعت ادامه یافت. در اثر افزایش دما تا ۸۰ درجه سانتی‌گراد، بسیار شروع به حل شدن کرده و به تدریج از پراکنه شیرینی‌رنگ به محلولی شفاف تبدیل شد. پس از گذشت ۲ ساعت در این شرایط، دما به ۲۵ درجه سانتی‌گراد کاهش یافته و برای همگن شدن محلول، هم‌زدن با سرعت متوسط به مدت ۲۴ ساعت ادامه یافت. برای تهیه محلول پلی‌وینیل‌الکل حاوی دارو، پیش از هم‌زدن محلول به مدت ۲۴ ساعت، وزن مشخصی از داروی فلوکونازول (۱۰٪ وزن بسیار) به محلول افزوده شد. سپس، محلول‌ها در کف پتری‌دیش ریخته شد و در

1. PBS 2. Dispersion

آزمون تعیین تورم برای نمونه‌های بسیاری

در این آزمون، از هر یک از نمونه‌ها ۳ قطعه با ابعاد ۲/۵ × ۲/۵ سانتی‌متر جدا شد. سپس، نمونه‌ها بادقت وزن شده و در ظرف حاوی ۵ میلی‌لیتر محلول بافر فسفات در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای مدت‌های ۱، ۲، ۳، ۴، ۵ و ۶ ساعت غوطه‌ور شد. پس از این مدت، هر یک از نمونه‌ها از محلول خارج و بر کاغذ صافی قرار داده شد تا محلول اضافی از آن گرفته شود و دوباره وزن نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. سپس، نمونه‌ها تا زمانی که وزن آن‌ها تغییر نکند داخل آون با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند تا خشک شوند. درصد تورم نمونه‌ها از معادله ۱ به‌دست آمد [۱۶].

$$(۱) \quad ۱۰۰ \times \frac{(\text{خشک ثانویه} - m_{\text{مرطوب}})}{m_{\text{خشک ثانویه}}} = \text{درصد تورم}$$

اندازه‌گیری مقدار رهائش فلوکونازول

برای اندازه‌گیری فلوکونازول با روش طیف‌سنجی لازم است که ابتدا منحنی واسنجی غلظت‌های مشخصی از محلول حاوی دارو در مقابل جذب نور رسم و صادق بودن قانون بیر-لامبرت بررسی شود. برای این کار، ابتدا محلول‌های ۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰، ۲۵ و ۵ ppm از رقیق‌سازی یک محلول اولیه دارو با غلظت ۲۰۰۰ ppm تهیه شد. سپس، مقدار جذب تمام غلظت‌ها با طیف‌سنجی UV-Vis در طول موج (λ_{max}) ۲۶۱ nm خوانده شد [۱۲].

برای تعیین مقدار رهائش دارو، فیلم پلی‌وینیل‌الکل حاوی دارو درون ظرف سربسته‌ای که حاوی ۵ میلی‌لیتر محلول بافر فسفات بود، قرار گرفت. در زمان مشخص برای تعیین مقدار فلوکونازول آزاد شده، جذب هر نمونه با دستگاه طیف‌سنجی UV-Vis، در طول موج بیشینه اندازه‌گیری شد. برای محاسبه‌ی مقدار داروی آزاد شده از نمونه در فواصل زمانی معین غلظت داروی آزاد شده با معادله به‌دست آمده از منحنی واسنجی اندازه‌گیری شد. در نهایت، درصد فلوکونازول آزاد شده از نمونه از معادله ۲ به‌دست آمد.

$$(۲) \quad \text{FR}\% = (M_n/M_0) \times 100$$

که در آن FR% درصد آزادسازی فلوکونازول، M_0 مقدار واقعی کل فلوکونازول در نمونه (درصد فلوکونازول × وزن فیلم پلی‌وینیل‌الکل × بارگیری) و M_n مقدار حقیقی فلوکونازول آزاد شده در نمونه n تا زمان t است.

سینتیک رهائش فلوکونازول

برای بررسی سازوکار رهائش دارو از معادله ۳ (Peppas) استفاده شد [۱۷ و ۱۸].

$$(۳) \quad (M_t/M_\infty) = kt^n$$

که در آن M_t مقدار داروی آزاد شده تا زمان t، M_∞ مقدار داروی اولیه موجود در نمونه، k ثابت ویژه وابسته به ویژگی درشت‌مولکولی سامانه و n سازوکار رهائش دارو است. اگر مقدار n از ۰/۵ کمتر باشد، سازوکار رهائش، انتشار فیکو و اگر $۱ < n < ۰/۵$ باشد، غیر فیکو خواهد بود. در سازوکار فیکو، پدیده انتشار دارو از حامل، مهم‌ترین نقش را در رهائش دارد. انتشار زمانی اتفاق می‌افتد که مولکول‌های دارو توانایی عبور از داخل حامل به محیط رهائش را داشته باشند. در این نوع سامانه، سرعت رهائش با گذشت زمان کاهش می‌یابد، زیرا مولکول‌های دارو باید مسیر طولانی‌تری را برای رسیدن به محیط رهائش طی کنند. بنابراین، زمان بیشتری برای رهائش دارو نیاز خواهد بود [۱۹]. در انتشار غیر فیکو، افزون‌بر پدیده انتشار، پدیده استراحت زنجیره‌های بسیاری نیز در سازوکار رهائش تأثیرگذار است. رهائش دارو از بسپارهای آب‌دوست که در تماس با محیط آبی متورم می‌شوند، به‌علت بازآرایی زنجیره‌های درشت‌مولکولی، از انتشار غیر فیکو پیروی می‌کنند. مقدار تورم بسیار به شبکه ساختمانی، آب‌دوستی و گروه‌های عاملی آن وابسته است [۲۰]. برای بررسی سینتیک رهائش دارو، سه مدل درجه‌صفر، درجه‌یک و هیگوشی (معادله‌های ۴ تا ۶) مورد استفاده قرار گرفت. مدل درجه‌صفر زمانی که دارو در طول زمان رهائش با نرخ ثابت آزاد شود، به‌کار می‌رود. در این مدل، منحنی درصد ماده باقی‌مانده در سامانه در مقابل

نتیجه‌ها و بحث

بررسی گروه‌های شیمیایی

نمودارهای طیف FTIR داروی فلوکونازول و فیلم پلی‌وینیل الکل با و بدون دارو در شکل ۱ نشان داده شده است. با توجه به شکل، نوار پلی‌وینیل الکل در 3300 تا 3500 cm^{-1} مربوط به گروه‌های OH با پیوند هیدروژنی درون یا برون مولکولی، نوار موجود در حدود 1090 cm^{-1} مربوط به گروه C-O، نوار موجود در 2700 تا 3500 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی پیوند C-H گروه‌های آلکیل موجود در زنجیره، نوار موجود در 1414 تا 1650 cm^{-1} مربوط به ارتعاش گروه‌های CH_2 و نوار موجود در 1650 تا 1760 cm^{-1} مربوط به گروه کربوکسیل است. همچنین، در طیف مربوط به فلوکونازول نوارهای 1508 و 1420 cm^{-1} مربوط به حلقه‌های کششی تری‌آزول، نوار 1277 cm^{-1} مربوط به C-F کششی، نوار 1017 cm^{-1} مربوط به C-(OH) کششی و نوار 1618 cm^{-1} مربوط به ارتعاش پیوند C=C است [۲۲]. مشاهده می‌شود که نوار جذبی جدید در طیف فیلم پلی‌وینیل الکل حاوی فلوکونازول به وجود نیامده است. بنابراین، نتیجه‌گیری می‌شود که بین دارو و بستر هیچ واکنش شیمیایی انجام نشده است.

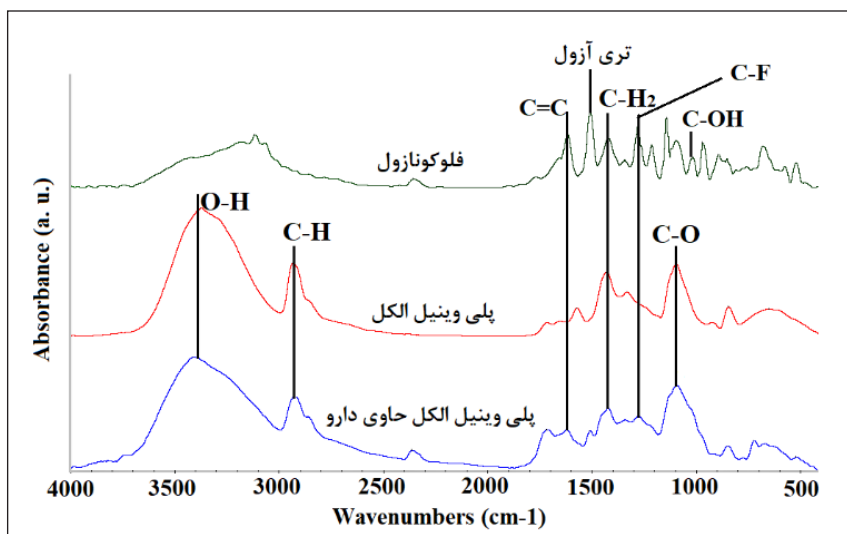
زمان رسم می‌شود. مدل درجه یک زمانی مناسب است که رهایش دارو هم از راه انتشار و هم تورم بسیار انجام شود. همچنین، مقدار داروی بارگذاری شده نیز بر مقدار رهایش اثر می‌گذارد. در این مدل، منحنی لگاریتم درصد داروی باقی مانده در مقابل زمان رسم می‌شود. همچنین، مدل هیگوجی زمانی مناسب است که مقدار انتشار عامل فعال از بسیار بسیار بیشتر از مقدار تورم و تخریب حامل دارو باشد و رهایش بیشتر از طریق انتشار انجام شود. به طور کلی، این مدل برای رهایش دارو از حامل‌های با نرخ تخریب بسیار کند صادق است. در این مدل، منحنی درصد دارو آزاد شده در برابر ریشه دوم زمان رسم می‌شود.

$$M_t = M_0 - k_0 t \quad (4)$$

$$M_0 - M = M_0 e^{-k_1 t} \quad (5)$$

$$M = k_h t^{0.5} \quad (6)$$

M_0 مقدار اولیه دارو در حامل، M_t مقدار دارو باقی مانده در حامل در زمان t ، M مقدار دارو آزاد شده در زمان t و k_0 ثابت آزادسازی درجه صفر، k_1 ثابت درجه یک و k_h ثابت انحلال هیگوجی است [۲۱].



شکل ۱ طیف‌های FTIR داروی فلوکونازول و فیلم پلی‌وینیل الکل

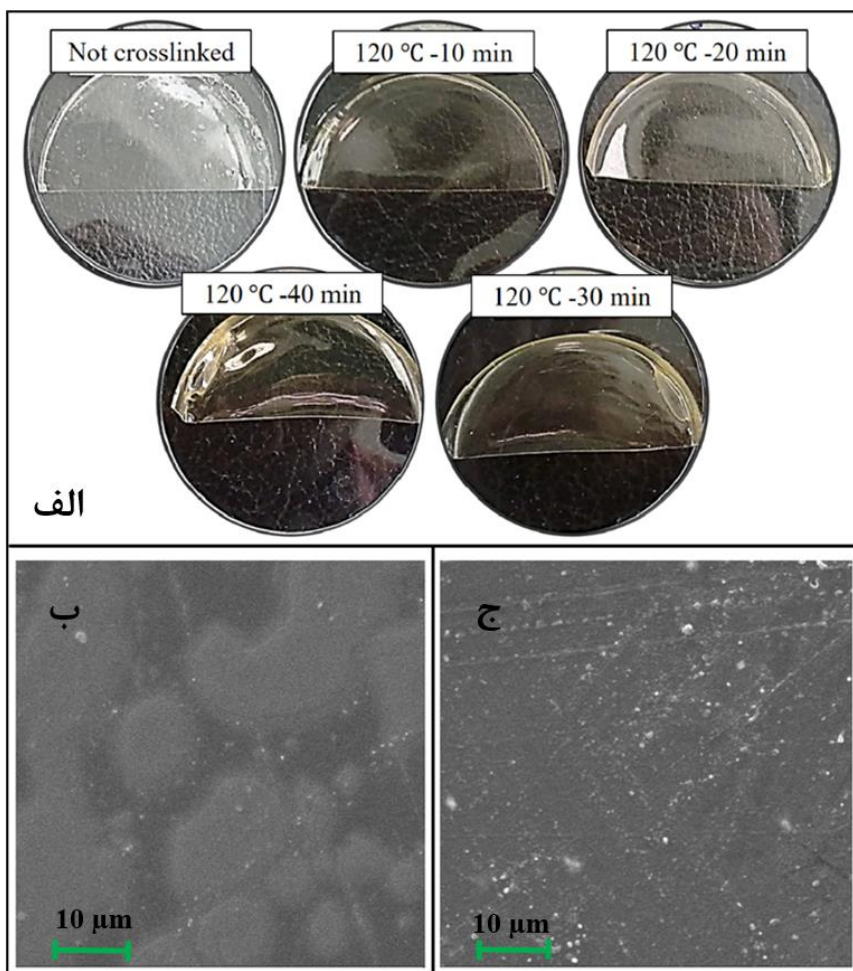
ریخت‌شناسی

عرضی و نمونه فیلم بسیاری پلی‌وینیل الکل قرار گرفته در دمای 120°C به مدت ۲۰ دقیقه، نشان داده شده است. با توجه به شکل می‌توان به متراکم شدن ساختار نمونه با پیوند عرضی نسبت به نمونه فاقد پیوند عرضی اشاره کرد.

بررسی الگوهای پراش پرتو ایکس (XRD)

در شکل ۳ پراش پرتو ایکس داروی فلوکونازول، فیلم بسیاری پلی‌وینیل الکل حاوی دارو و فیلم بسیاری پلی‌وینیل الکل بدون

در شکل (۲-الف) تصاویر نمونه‌های فیلم بسیاری پلی‌وینیل الکل با پیوند عرضی در زمان‌های متفاوت نشان داده شده است. با افزایش زمان قرارگیری نمونه‌ها در دمای 120°C به منظور ایجاد پیوندهای عرضی، شفافیت نمونه‌ها کاهش یافته و رنگ فیلم‌های بسیاری تیره‌تر شده است. همچنین، انعطاف نمونه‌ها به صورت قابل توجهی کاهش یافته است. در شکل (۲-ب و ج)، به ترتیب تصاویر SEM نمونه فیلم بسیاری پلی‌وینیل الکل بدون پیوند

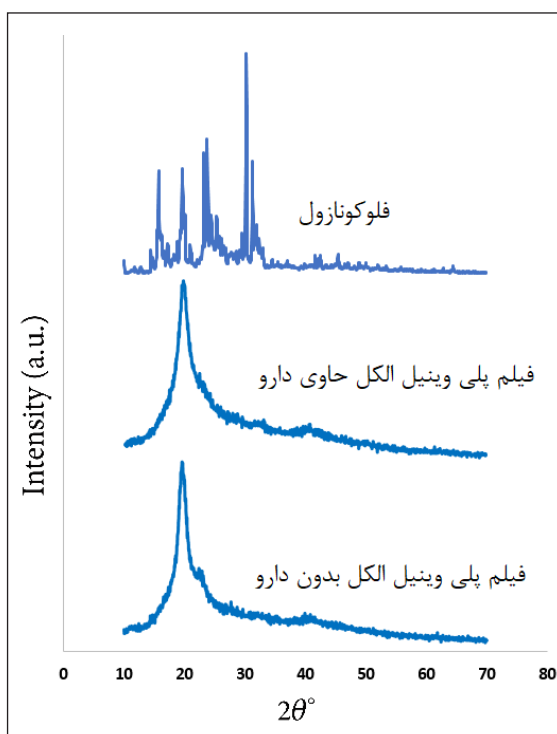


شکل ۲ تصاویرهای SEM نمونه‌های بسیاری پلی‌وینیل الکل (الف)، فیلم بسیاری پلی‌وینیل الکل بدون پیوند عرضی (ب) و فیلم بسیاری پلی‌وینیل الکل با پیوند عرضی (ج)

دارو در مدت زمان‌های متفاوت گرمادهی به‌منظور ایجاد پیوند عرضی نشان داده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، عملیات پیوند عرضی گرمایی، مقدار تورم نمونه‌ها را حداقل ۲ برابر کاهش داده است. با توجه به اینکه روند کاهش مقدار تورم در اثر افزایش مدت زمان گرمادهی چشمگیر نیست. همچنین، دمای بالا و افزایش مدت زمان گرمادهی به نمونه‌های حاوی دارو احتمال آسیب به دارو را افزایش می‌دهد، می‌توان نتیجه گرفت که مدت زمان گرمادهی به نمونه‌های حاوی دارو در گستره ۱۰ تا ۲۰ دقیقه مطلوب است.

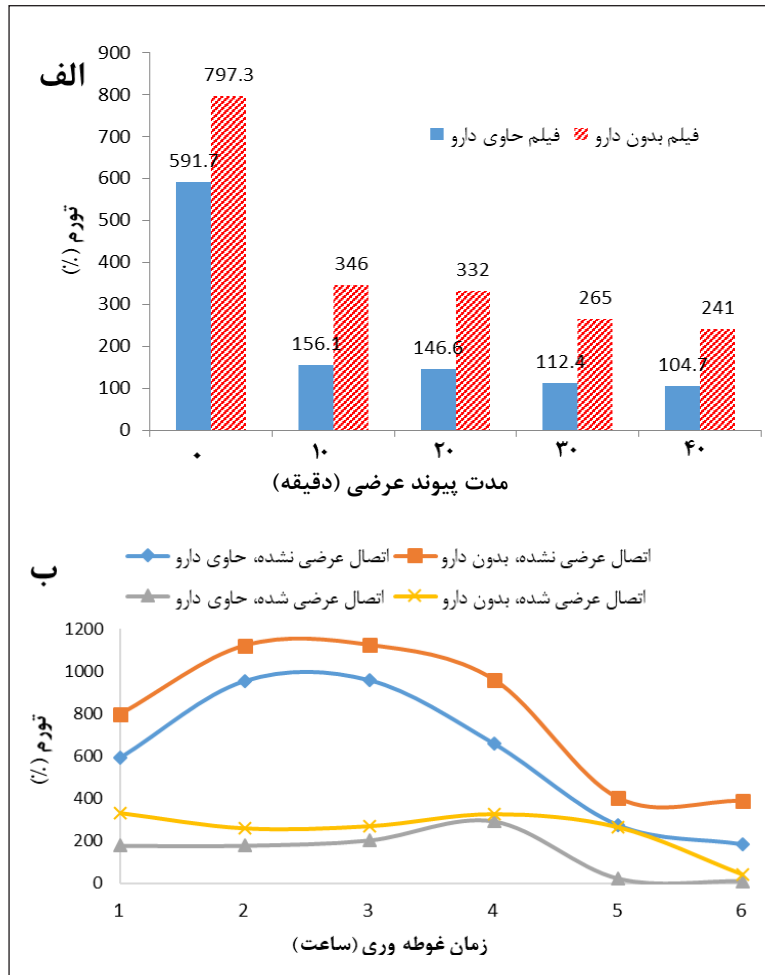
در شکل ۴-ب، مقدار تورم نمونه‌های پلی‌وینیل الکل با و بدون دارو نسبت به مدت غوطه‌وری در آب برای دو نمونه با و بدون پیوند عرضی در مدت زمان گرمادهی ۲۰ دقیقه نشان داده شده است. در این نمودار یک روند صعودی در مقدار تورم تا زمان غوطه‌وری ۴ ساعت و سپس، کاهش مقدار تورم مشاهده می‌شود. در نمونه فیلم‌های پلی‌وینیل الکل با پیوند عرضی، مقدار تورم کمتر از نمونه‌های فیلم بدون پیوند عرضی است زیرا در نمونه فیلم‌های پلی‌وینیل الکل با پیوند عرضی، عملیات گرمایی باعث کاهش تورم در مقایسه با نمونه فیلم‌های پلی‌وینیل الکل معمولی می‌شود. مشاهده می‌شود، که در نمونه بدون پیوند عرضی، روند صعودی در مقدار تورم به مدت غوطه‌وری ۲ ساعت کاهش یافته و پس از آن با افزایش زمان غوطه‌وری، مقدار تورم کاهش می‌یابد. علت این پدیده، قابلیت انحلال پلی‌وینیل الکل در محیط آبی است. در واقع با گذشت زمان مقدار تخریب فیلم پلی‌وینیل الکل از مقدار تورم آن‌ها پیشی گرفته است. بنابراین، مقدار جذب محلول آبی با بسیار کاهش می‌یابد. همچنین، مشاهده می‌شود که نمونه‌های حاوی دارو در هر دو حالت با و بدون پیوند عرضی تورم کمتری نسبت به نمونه‌های فاقد دارو دارند. بنابراین، می‌توان گفت که فلوکونازول مانع ایجاد پیوند عرضی در نمونه‌ها شده و مقدار تورم را کاهش می‌دهد.

دارو نشان داده شده است. پلی‌وینیل الکل یک بسیار نیم‌بلوری است که در آن تداخلات فیزیکی بالا بین زنجیره‌های بسیاری، به دلیل پیوندهای هیدروژنی بین گروه‌های هیدروکسیل وجود دارد. الگوی پلی‌وینیل الکل یک پیک در 2θ برابر با 20°C دارد و مشخص‌کننده یک شبکه راست‌لوزی است [۲۳]. همچنین، الگوی پراش پرتو ایکس مربوط به داروی فلوکونازول پیک‌های متعددی را نشان می‌دهد که به علت ساختار بلوری دارو در حالت جامد است. الگوهای پراش پرتو ایکس مربوط به نمونه‌های بارگذاری شده با دارو، تأیید می‌کند که داروی فلوکونازول در نمونه فیلم بسیاری پلی‌وینیل الکل بارگذاری شده با دارو، ساختار بلورین خود را از دست داده است.



شکل ۳ الگوهای XRD دارو فلوکونازول (الف)، فیلم بسیاری PVA بارگذاری شده با دارو (ب) و بدون دارو (ج)

بررسی درصد تورم فیلم‌های پلی‌وینیل الکل حاوی دارو در شکل ۴-الف، مقدار تورم نمونه‌های بسیاری با و بدون



شکل ۴ تورم نمونه‌های فیلم پلی‌وینیل‌الکل با و بدون پیوند عرضی دارو و بدون دارو بر حسب مدت پیوند عرضی (الف) و زمان غوطه‌وری (ب)

باعث می‌شود در لحظه ورود نمونه‌ها به محیط رهایش و با توجه به حالایت بالای پلی‌وینیل‌الکل در محیط آبی، رهایش دارو به صورت انفجاری انجام شود. همچنین، مشاهده می‌شود که نمونه با پیوند عرضی سرعت رهایش کمتری نسبت به نمونه بدون پیوند عرضی، دارد.

مقادیر n مربوط به تعیین سازوکار و همچنین، مقادیر ضرایب همبستگی برای تعیین سینتیک رهایش برای فیلم پلی‌وینیل‌الکل بارگذاری شده با فلوکونازول با توجه به مقادیر توان انتشار (n) به‌دست آمده از معادله پیاس و سایر معادله‌های یاد شده، در

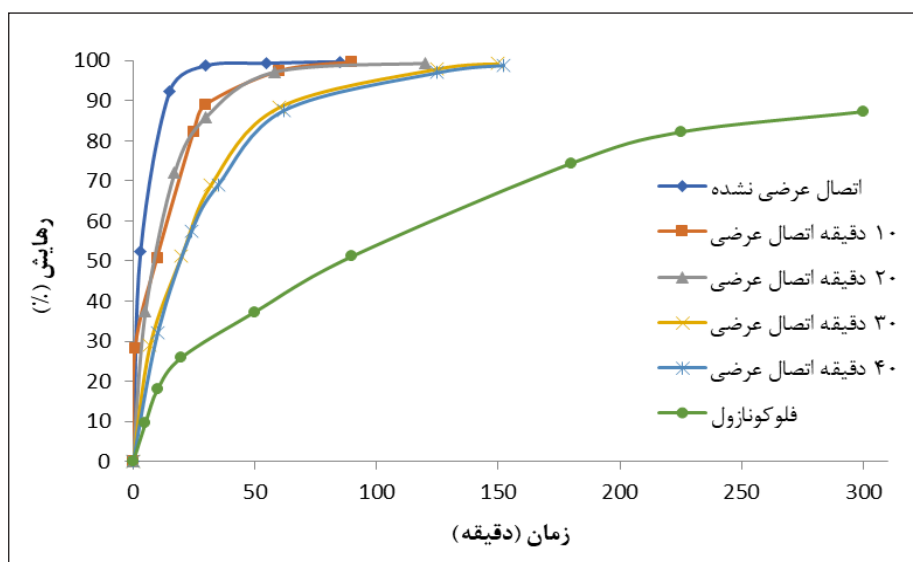
بررسی رهایش داروی فلوکونازول از نمونه‌های فیلم پلی‌وینیل‌الکل

شکل ۵ نمودار رهایش فلوکونازول از بستر فیلم‌های پلی‌وینیل‌الکل حاوی دارو که یکی از آن‌ها به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد تحت عملیات گرمایی قرار گرفته است را، نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، در دقیقه اول رهایش در هر دو نمونه فیلم با و بدون پیوند عرضی حدود ۳۰ درصد از دارو آزاد می‌شود. این رهایش انفجاری به علت وجود مولکول‌هایی از دارو است که در لایه‌های سطحی فیلم‌های بسیاری قرار دارند که

می‌شود و مقدار رهایش کاهش می‌یابد. در سازوکار غیرفیکتی افزون‌بر پدیده انتشار، پدیده تخریب و تورم حامل دارویی نیز در سازوکار رهایش اثرگذار است. در نمونه‌های فیلم پلی‌وینیل الکل به‌ویژه نمونه با پیوند عرضی، پدیده انتشار نقش پررنگ‌تری را در رهایش دارو ایفا می‌کند.

با توجه به ضرایب به‌دست آمده برای سه مدل درجه‌صفر، درجه‌یک و هیگچی برای نمونه فیلم‌های پلی‌وینیل الکل بارگذاری شده با دارو نتیجه‌گیری می‌شود که سینتیک رهایش بر پایه مدل درجه‌یک است. بنابراین، می‌توان گفت که رهایش دارو در نمونه‌ها از طریق تورم ساختار بسیاری انجام می‌شود.

جدول ۱ آورده شده است. چنانچه مقدار $n > 0.5$ باشد سازوکار رهایش از انتشار فیکتی و چنانچه $n < 0.5$ باشد از انتشار غیر فیکتی پیروی می‌کند. مشاهده می‌شود که رهایش همه نمونه‌ها از سازوکار فیکتی پیروی می‌کند. در سازوکار فیکتی، رهایش بیشتر از طریق انتشار دارو از درون بستر حامل دارو رخ می‌دهد. در پدیده‌ی انتشار با گذشت زمان، سرعت رهایش کم می‌شود، به این علت که انتشار زمانی رخ می‌دهد که مولکول‌های دارو توانایی عبور از بستر بسیار و رسیدن به محیط رهایش را داشته باشند. بنابراین، با گذشت زمان، مولکول‌های دارو باید مسیر طولانی‌تری را طی کنند تا به محیط بیرون برسند، بنابراین، زمان رهایش طولانی‌تر



شکل ۵ نمودارهای رهایش دارو فلوکونازول از فیلم پلی‌وینیل الکل

جدول ۱ نوع سازوکار و سینتیک انتشار برای فیلم‌های پلی‌وینیل الکل بارگذاری شده با دارو

نمونه	n	درجه صفر	درجه یک	هیگچی
فیلم بدون پیوند عرضی	۰٫۱۹۲	۰٫۴۶۷	۰٫۸۴۶	۰٫۷۳۵
۱۰ دقیقه پیوند عرضی	۰٫۳۰۶	۰٫۶۶۱	۰٫۹۹۵	۰٫۸۹۴
۲۰ دقیقه پیوند عرضی	۰٫۳۱۳	۰٫۵۴۴	۰٫۹۴۹	۰٫۸۲۶
۳۰ دقیقه پیوند عرضی	۰٫۴۰۴	۰٫۷۳۰	۰٫۹۹۶	۰٫۹۲۳
۴۰ دقیقه پیوند عرضی	۰٫۴۰۵	۰٫۷۱۸	۰٫۹۹۴	۰٫۹۲۳

نتیجه گیری

که وجود فلوکونازول در فیلم پلی‌وینیل الکل از شدت ایجاد پیوند عرضی در بسیار می‌کاهد. همچنین، مدت مطلوب برای ایجاد پیوند عرضی با روش گرمادهی، ۱۰ تا ۲۰ دقیقه انتخاب شد. نتایج آزمون رهایش دارو نشان داد که فیلم بسیاری با پیوند عرضی می‌تواند سرعت رهایش را نسبت به فیلم بسیاری بدون پیوند عرضی تا دو برابر کاهش دهد و از این راه می‌توان سرعت رهایش را کنترل کرد. از این سامانه می‌توان برای مواردی که نیاز به رهایش سریع و به‌صورت موضعی است، استفاده کرد.

مصرف خوراکی داروی فلوکونازول عوارض جانبی نامطلوبی را به همراه دارد که به‌طور معمول بیمار را از ادامه روند درمان منصرف می‌سازد. با استفاده از روش کاربرد موضعی این دارو و به کمک سامانه رهایش دارویی می‌توان این مشکلات را کاهش داد. در این پژوهش، فیلم بسیاری پلی‌وینیل الکل به‌عنوان حامل داروی فلوکونازول به‌کارگرفته شد. یکی از مزایای این سامانه روش تهیه ساده و مقرون به‌صرفه آن است. نتایج آزمون تورم مشخص کرد

مراجع

- [1] Bhattarai, N.; Jonathan, G.; Miqin, Z.; Advanced drug delivery reviews 62(1), 83-99, 2010.
- [2] Khoee, S.; Kardani, M.; Biomaterials 5, 16-27, 2013.
- [3] Siepmann, J.; Ronald Alan, S.; Michael, J.; "Fundamentals and applications of controlled release drug delivery", Springer, New York, 2012.
- [4] L.F.Pingarron Martin; Ph.D. Thesis, Universidad Autónoma de Madrid, 2013
- [5] Kenawy, E.R.; Sherrington, D.C.; Akelah, A.; European polymer journal 28(8), 841-862, 1992.
- [6] Wang, Q.; Yu□min, D.; Li□hong, Fan.; Journal of Applied Polymer Science 96(3), 808-813, 2005.
- [7] Isfahani, F.; Rafieian, F.; Tavanai, H.; Morshed, M.; Fibers and Polymers 18(2), 264-271, 2017.
- [8] Franco, R.; Journal of Nanomaterial 27, 110-120, 2012.
- [9] Baker, M.; Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials 100(5), 1451-1457, 2012.
- [10] Afrashi, M.; Semnani, D.; Talebi, Z.; Dehghan, P.; Maherolnaghsh, M.; Journal of Non-Crystalline Solids 503, 186-193, 2019.
- [11] Semnani, K.; Shams-Ghahfarokhi, M.; Afrashi, M.; Fakhrali, A.; Semnani, D.; Current drug delivery 15(6), 860-866, 2018.
- [12] Semnani, D.; Afrashi, M.; Alihosseini, F.; Dehghan, P.; Maherolnaghsh, M.; Journal of Materials Science: Materials in Medicine 28(11), 175, 2017.
- [13] Carroll, T.; Booker, N.A.; Meier-Haack, J.; Journal of membrane science 203(1-2), 3-13, 2002.
- [14] Bolto, B.; Tran, T.; Hoang, M.; Xie, Z.; Progress in polymer science 34(9), 969-981, 2009.
- [15] Katz, M.G.; Wydeven Jr, T.; Journal of Applied Polymer Science 27(1), 79-87, 1982.
- [16] Taepaiboon, P.; Rungsardthong, U.; Supaphol, P.; Journal of Applied Polymer Science 17(9), 2017-2025, 2006.
- [17] Jafari, M.; Kaffashi, B.; Nanomedicine Research Journal 1(2), 90-96, 2016.
- [18] Moghimipour, E.; Salimi, A.; Eftekhari, S.; Advanced pharmaceutical bulletin 3(1), 63-72, 2013.
- [19] Brannon-Peppas, L.; Medical Plastics and

- Biomaterials Magazine, 1997.
- [20] Baumgartner, S.; Kristl, J.; Vrečer, F.; Vodopivec, P.; Zorko, B.; International journal of pharmaceutics 195(1-2), 125-135, 2000.
- [21] Jiang, H.; Hu, Y.; Zhao, P.; Li, Y.; Zhu, K.; Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials 79(1), 50-57, 2006.
- [22] Alkhamis, K.A.; Obaidat, A.A.; Nuseirat, A.F.; Pharmaceutical development and technology 7(4), 491-503, 2002.
- [23] Han, X.; Chen, S.; Hu, X.; Desalination, 240(1-3), 21-26, 2009.

Effect of cross-linking on the release rate and kinetics of fluconazole drug from polyvinyl alcohol film

M. Afrashi¹, D. Semnani^{2,*}, Z. Talebi³

1. M.Sc. student in Textile Engineering, Department of Textile Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran
2. Prof. of Textile Engineering, Department of Textile Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran
3. Assistant Prof. of Textile Engineering, Department of Textile Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

Received: October 2019, Revised: September 2019, Accepted: November 2019

Abstract: In this study, a polymer film of poly-(vinyl alcohol) made by solvent/casting method was used to prepare the drug release system for fluconazole. The cross-linking of polymer films was done by thermal method. The formation of a possible reaction between the polymer and the drug was observed by FT-IR and there was no chemical reaction between polyvinyl alcohol and fluconazole. The rate of drug release in PBS was investigated by spectrophotometric method. The results showed that the drug release rate in the cross-linked film was lower than the non-cross-linked sample, so that in the cross-linked sample, about 95% of the drug was released within 60 min, while the release rate of non-cross-linked sample was reduced to 30 min. Furthermore, the XRD test indicated that the fluconazole was loaded amorphous in PVA film. The mechanism and kinetics of the release of the samples were evaluated and it was found that the mechanism of fluconazole release from the polyvinyl alcohol films in all cases was Fickian and its release rate followed the first-order model. The polymer film can be used locally for loading and releasing fluconazole and decreases the side effects of oral usage of the drug.

Keywords: Poly-(vinyl alcohol), Drug delivery system, Solvent casting, Cross-linking