

## اثر غلظت سورفکتانت بر خواص دارورسانی سیلیکا نانومتخلخل تولید شده در محیط بازی

نوید خمسه عسری و سید علی حسن زاده تبریزی\*

مرکز تحقیقات مواد پیشرفته، دانشکده مهندسی مواد، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۶/۰۴/۲۳، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۶/۰۵/۱۲، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۰۶/۳۰

### چکیده

در این پژوهش سیلیکای نانومتخلخل با کمک سورفکتانت غیر یونی P123 و به کمک روش سل-ژل تولید شده است. سیلیکای نانومتخلخل درون محیط بازی با نسبت متفاوت سورفکتانت P123 تولید و به منظور خروج مواد آلی در دمای  $550^{\circ}\text{C}$  تحت عملیات کلسیناسیون قرار گرفت. اهداف این پژوهش شامل بررسی مشخصه‌های فیزیکی سیلیکای تولیدی درون محیط بازی بوسیله سورفکتانت P123 و همچنین بررسی قابلیت بارگذاری و رهایش کنترل شده داروی ایوپروفن از ترکیبات تولیدی می‌باشد. ترکیبات تولیدی بوسیله پراش اشعه ایکس (XRD)، میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدان (FE-SEM) مجهز به آنالیز عنصری (EDS)، آنالیز جذب-واجذب نیتروژن (BET)، میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)، طیف‌سنجی فروسرخ (FTIR) و دستگاه طیف‌سنجی فرابنفش مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج آنالیزهای XRD، BET به ترتیب حاکی از آمورف بودن ترکیبات تولیدی و حصول ساختار مزوحفره هستند. همچنین نتایج آنالیز TEM نشان داد که استفاده از سورفکتانت غیر یونی P123 در محیط بازی باعث تولید مزوحفرات نامنظم می‌گردد. قابل ذکر است که پتانسیل بارگذاری و رهایش داروی ایوپروفن نیز از ترکیبات مذکور صورت پذیرفت و نتایج نشان دادند که سیلیکای مزوحفره تولیدی قابل رهایش کنترل شده دارو را تا ۲۴۰ h دارا می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** رهایش دارو، دارورسانی، سیلیکای نانومتخلخل، سورفکتانت P123، ایوپروفن.

### ۱- مقدمه

خلاصه نمی‌گردد. معمولاً داروها به دو طریق گوارشی (ورود از طریق دهان و جذب به سمت خون در طول لوله گوارشی) و غیر گوارشی (تزریقی، قطره‌های چشمی و غیره) وارد بدن می‌شوند. ورود دارو از این روش‌ها مشکلات و محدودیت‌هایی را به دنبال دارد و به همین دلیل محققان در

آنچه از شنیدن نام دارو برای اولین بار به ذهن خطور می‌کند شاید چیزی فراتر از قرص، کپسول و یا آمپول نباشد. در حالی که دنیای دارو و روش‌های انتقال آن به بدن به همین‌ها

\* **عهده‌دار مکاتبات:** سید علی حسن زاده تبریزی

نشانی: نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف آباد، دانشکده مهندسی مواد، مرکز تحقیقات مواد پیشرفته

تلفن: ۰۳۱-۴۲۲۹۱۱۱۱، دورنگار: ۰۳۱-۴۲۲۹۱۱۱۱، پست الکترونیکی: Hassanzadeh@pmt.iau.ac.ir

انواع مزومتخلخل‌ها از قبیل MCM و SBA می‌شود [۵]. جاذب Mobil Crystalline Master MCM41s اولین ماده از نسل M41s است که در سال ۱۹۹۲ سنتز شد. این سنتز اولین گام جهشی در طراحی حامل‌های نوین در داروسازی به شمار می‌رود [۶]. نخستین مورد از دارورسانی در سامانه‌های غیر آلی MCM-41 برای داروی ایبوپروفن در سال ۲۰۰۱ گزارش شد [۷]. در سال ۲۰۰۵ دسوزا (Desousa) و همکاران تحقیقی بر ساختار دو بعدی هگزاگونال SBA-15 به منظور بارگذاری و رهایش داروی انجام داده‌اند. در این تحقیق چهار نمونه با شرایط یکسان به روش سل-ژل سنتز شدند و تاثیر دمای پیرسازی به عنوان متغیر بررسی گردید. نمونه‌ها به مدت ۲۴ ساعت در دماهای ۶۰، ۸۰، ۱۰۰ و ۱۳۰ °C پیرسازی شدند تا اثر آن بر مورفولوژی و خواص دارورسانی آنها مورد بررسی شود. نتایج حاکی از این بود که با افزایش دما قطر حفرات افزایش و حجم آنها کاهش یافته است و بارگذاری و رهایش دارو برای نمونه‌ای که ۶۰ °C دما دیده بود از بقیه کارآمدتر و کنترل شده‌تر بود [۸]. جذب مولکول‌های دارو بر سطح و درون ساختار مزوحفرات این مواد توسط مشخصه‌های سطحی از قبیل اندازه مزوحفرات، نوع مزوساختار، مساحت سطحی و شیمی سطح کنترل می‌شود [۹]. در سال‌های اخیر گسترش و توسعه زیست‌سرامیک‌ها در ب‌های جدیدی را به روی محققان گشوده است. زیست‌سرامیک‌ها به واسطه زیست‌سازگاری و پایداری شیمیایی زیادتری که در مقایسه با پلیمرها از خود نشان می‌دهند (از قبیل مقاومت به خوردگی) کاندیدای مناسبی برای بارگذاری، حمل و رهایش کنترل شده دارو به شمار می‌روند. زیست‌سرامیک‌های متخلخلی که به منظور دارورسانی به کار برده می‌شوند، باید دارای سطح ویژه، قطر و حجم حفره کافی به منظور بارگذاری و رهایش مناسب دارو باشند. قابل ذکر است که وابسته به نوع داروی مورد استفاده، به‌طور معمول قطر حفرات مواد زیست‌سرامیکی متخلخل که به منظور کاربرد دارو رسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند بین ۵۰-۲۰۰ نانومتر می‌باشد (مزوحفره)، زیرا بالاتر از این اندازه

پی‌راه‌هایی بودند که بتواند مشکلات فوق را تا حد زیادی حل کند. به دنبال این تلاش‌ها سیستم‌های رهایش کنترل شده دارو مطرح شد که دارای مزایای زیادی است. مهمترین این مزایا شامل توانایی حفظ غلظت دارو در حدی نسبتاً ثابت برای مدتی مشخص، قابلیت تنظیم سرعت آزاد شدن دارو وابسته به محل دارورسانی، امکان رساندن دارو به یک عضو یا بافت خاص، توانایی رساندن چندین ماده دارویی با یک فرمولاسیون، امکان دارورسانی در ابعاد نانومتری و ... این سیستم‌ها انقلابی را در زمینه درمان بسیاری از بیماری‌ها ایجاد نموده و در حال پیشرفت روز افزون است. رهایش کنترل شده دارو فرآیندی است که در آن یک حامل پلیمری (مانند لیپوزوم و نیوزوم)، سرامیکی و یا فلزی به‌طور حساب شده‌ای با دارو یا عامل فعال ترکیب شود تا عامل فعال در بدن به شکلی از پیش تعیین شده و دلخواه از این ماده رها شود. در روش‌های دارورسانی سنتی، زمانی که دارو استفاده می‌شود، غلظت آن در خون افزایش یافته و پس از آن کاهش می‌یابد و این چرخه در طول دوره درمانی ادامه می‌یابد. هر دارو دارای یک غلظت پلاسمایی می‌باشد که بالاتر از این غلظت ایجاد مسمومیت و پایین‌تر از آن از لحاظ دارویی بی‌اثر خواهد بود. در نتیجه باید توجه داشت که عوامل دارویی باید به صورت ایده‌آل بدون آن که به مراحل سمی برسند، در غلظت‌های کارآمد و موثر حفظ شوند. مواد مزوحفره دارای مشخصه‌هایی عالی از قبیل نانو شبکه‌های سازمان یافته، حجم حفرات بزرگ، توزیع خطی اندازه حفرات و مساحت سطحی بزرگ می‌باشند که باعث افزایش محبوبیت این مواد در دنیای رهایش کنترل شده دارو شده است. نانوذرات مزوپورسیلیکا (MSNs) را می‌توان یکی از مناسب‌ترین حامل‌های دارویی دانست [۱۰، ۱۱]. به‌طور کلی نانوذرات مزوپورسیلیکا (MSNs) با استفاده از پیش‌ماده سیلیس (تترا ایتیل ارتو سیلیکات یا سیلیکات سدیم) در یک محلول الکلی تحت شرایط اولیه و ترکیب با یک سورفکتانت سنتز می‌شود [۳، ۴]. منبع متفاوت سیلیکا و شرایط سنتز مثل pH و انواع آمین‌های کواترنر و سورفکتانت‌های متنوع، باعث تنوع در

در پژوهش حاضر بررسی اثر سورفکتانت P123 بر مشخصات فیزیکی سیلیکا در محیط بازی به روش سل ژل برای نخستین بار صورت گرفته است. همچنین پتانسیل ترکیبات تولیدی در کاربردهای دارورسانی به صورت برون تپی و با داروی ایوپروفن به عنوان داروی مدل انجام گرفته است.

## ۲- فعالیت‌های تجربی

### مواد اولیه مورد استفاده

مواد اولیه مورد استفاده در این پژوهش، شامل تترا اتیل ارتو سیلیکات (TEOS:  $C_8H_{20}O_4Si$ ) با خلوص ۹۸٪ محصول شرکت Merck، سورفکتانت پلی اتیلن گلاپکل (P123) محصول شرکت Sigma-Aldrich و ایوپروفن ( $C_{13}H_{18}O_2$ ) مورد استفاده در این پژوهش، دارای خلوص ۹۹٪ و از شرکت داروسازی فارابی تهیه گردید.

### ۲-۲- شرح و روش تولید

برای سنتز سیلیکای نانومتخلخل به روش سل ژل ابتدا سورفکتانت با ۳ نسبت متفاوت (۲/۸، ۸/۴، ۱۳/۸) در ظرف‌های حاوی ۱۳۰ ml آب مقطر دوبار تقطیر شده و ۵۶ cc اتانول در دمای  $60^\circ C$  کاملاً حل شده، سپس ۲۰ cc آمونیاک و در انتها ۱۰/۸ ml TEOS به آرامی و به صورت قطره قطره اضافه شد. سپس محلول در رفلاکس در همان دما و با چرخش متناوب برای مدت ۲۴ ساعت نگهداری شد و پس از آن محلول در دمای اتاق تحت هود برای مدت ۲۴ ساعت دیگر قرار گرفت تا عملیات پیرسازی انجام گیرد. در انتها محلول خشک و سپس در کوره در دمای  $550^\circ C$  برای مدت ۵ ساعت کلسینه شد که منجر به حذف قالب سورفکتانت و ایجاد محصول متخلخل نمود. نام‌گذاری و متغیرهای آزمایش در جدول ۱ ارائه شده است.

### ۲-۳- مشخصه‌یابی نانوپودر سنتز شده

به منظور بررسی تغییرات فازی و همچنین بررسی میزان

رهايش سريع و پايين تر از اين گستره، بارگذاري دارو را مشكل مي‌سازد [۱۰]. در دهه گذشته، توسعه سامانه‌های دارورسانی پایه سرامیکی مانند: سیلیکای مزوحفره [۱۱]، هیدروکسی آپاتیت [۱۲]، شیشه زیست فعال [۱۳]، سیمان‌های کلسیم فسفاتی [۱۴] و غیره، پیشرفت‌های چشم‌گیری در زمینه دارورسانی بوجود آورده‌اند [۱۵]. همچنین تلاش‌های زیادی به منظور بررسی بهبود زیست‌فعالی و کاربرد مواد مزوحفره در حوزه مهندسی بافت استخوان انجام شده است [۱۶، ۱۷].

ایوپروفن یا بروفن داروی ضد التهاب غیر استروئیدی است که به عنوان ضد درد به ویژه در دردهای ناشی از التهاب استفاده می‌شود. این دارو بدلیل مشخصات مناسب شامل فعالیت فارماکولوژیک خوب، اندازه مولکولی مناسب در حدود ۱-۰/۶ نانومتر و مشخصه چربی دوستی، به عنوان مدل دارویی به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۸]. قابل ذکر است که جذب دارو بر مواد مزوحفره بوسیله اندازه مولکول‌های دارو و اندازه حفرات کنترل می‌گردد [۱۷].

روش‌های متعددی برای بهبود کنترل رهايش دارو انجام می‌گیرد که بخش عمده‌ای از این روش‌ها شامل طراحی مواد حامل دارو با مشخصات فیزیکی اصلاح شده به منظور بارگذاري و رهايش دارو می‌باشد. مشخصات فیزیکی مذکور شامل اندازه و مورفولوژی ذرات، مساحت سطحی، اندازه و حجم حفرات می‌باشد. سورفکتانت‌ها گروهی از مواد پلیمری دوگانه دوست هستند که قابلیت تغییر مشخصات فیزیکی مواد سرامیکی را در حین فرآیند تولید تر دارا می‌باشند [۱۹]. مشخصه خودچیدمانی سورفکتانت‌ها به عنوان عوامل جهت‌دهنده شکل ساختار مواد معدنی، قابلیت طراحی و تولید مواد مزوحفره با خواص ساختاری مطلوبی را ایجاد نموده است. این مشخصه عالی سورفکتانت‌ها باعث گشایش درب‌های زیادی در پژوهش‌های مواد زیست فعال در مهندسی بافت استخوان شده است [۲۰، ۲۱]. از طرف دیگر مطالعات نشان داده است که محیط سنتز (اسیدی یا بازی) نیز در اندازه تخلخل و مساحت سطحی تاثیرگذار است [۲۲].

جدول ۱: نام‌گذاری و متغیرهای آزمایش.

میزان سورفکتانت (g)	کد نمونه
۲/۸	PE1
۸/۴	PE2
۱۳/۸	PE3

به منظور بارگذاری قرار گرفت. پودرهای بارگذاری شده درون محلول دارویی توسط دستگاه سانتریفیوژ جداسازی شدند و در خشک‌کن در دمای حدود  $40^{\circ}\text{C}$  و به مدت ۱۲ ساعت قرار گرفتند. میزان داروی بارگذاری شده توسط ترکیب تولیدی بر اساس معادله حاصل از منحنی استاندارد جذب-غلظت محاسبه گردید.

## ۲-۵- بررسی رهایش داروی ایوپروفن بارگذاری شده

مقدار ۰/۰۵ g از ترکیب تولیدی حاوی دارو درون ۱۰ ml محلول بافر فسفات غوطه‌ور ساخته و در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  درون انکوباتور قرار داده شد. در دوره زمانی ۱، ۳، ۵، ۷، ۲۴، ۴۸، ۷۲، ۱۶۸، ۱۹۲، ۲۱۶ و ۲۴۰ ساعت ۲ ml از محلول پایه خارج نموده و ۲ ml محلول بافر فسفات تازه به محلول پایه برای حفظ حجم اولیه افزوده شد و میزان داروی آزاد شده توسط دستگاه طیف‌سنجی فرابنفش اندازه‌گیری شد. به منظور حصول اطمینان از صحت آزمایش بالا، سه نمونه به صورت مجزا از تمام نمونه پودری بارگذاری شده با دارو به صورت همزمان مورد ارزیابی قرار گرفتند.

## ۲- نتایج و بحث

### ۳-۱- بررسی الگوی XRD

همانگونه که در شکل ۱ مشاهده می‌گردد آنالیز XRD برای هر ۳ نمونه نشان داده شده است که نشان دهنده بازتابی گسترده و آمورف در محدوده  $15-35^{\circ} = 2\theta$  می‌باشد و هیچ فاز بلوری در هیچ کدام از نمونه‌ها دیده نشد که مشخصه مواد آمورف پایه سیلیکاتی می‌باشد [۱۶، ۱۷].

### ۳-۲- بررسی نتایج جذب-واجذب نیتروژن

مشخصات فیزیکی شامل مساحت سطحی، اندازه و حجم حفرات سه نمونه مذکور در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود و نشان دهنده این موضوع می‌باشد که با افزایش میزان

پیشروی فرآیند احیا از دستگاه پراش اشعه X، مدل Philips TW3710 ولتاژ ۳۰ kW و جریان اعمالی ۳۰ mA با پرتو  $\text{Cu-K}\alpha$  با طول موج  $1/54 \text{ \AA}$  استفاده شد.

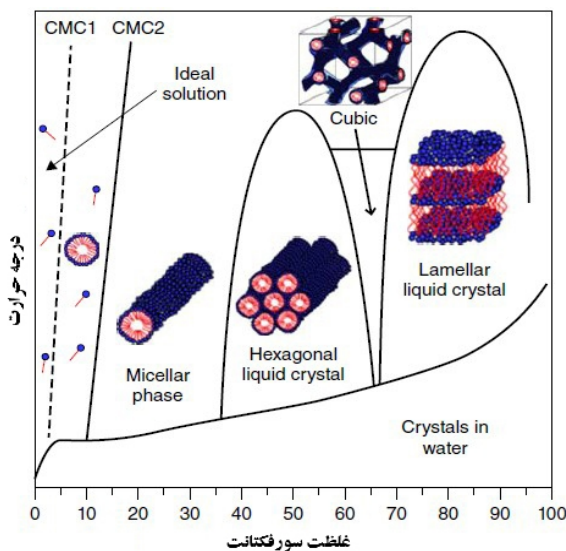
به منظور ریخت‌شناسی (بررسی اندازه، شکل و ریزساختار) نمونه‌ها از میکروسکوپ الکترونی روبشی انتشار میدانی (FESEM) مدل Mira 3-XTMU و برای محاسبه درصد وزنی عناصر از آنالیزور پراش سنجی انرژی (EDS) استفاده گردید. همچنین به منظور بررسی نانوسایز بودن و بررسی ریزساختاری دقیق پودر تولید شده، از میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) مدل JEOL JEM-100CX تحت ولتاژ شتاب‌دهنده ۱۰۰ kV استفاده شد. جهت ثبت طیف‌های (FTIR) از دستگاه اسپکتوفتومتر مدل JASCO6300 استفاده شد. مقدار داروی بارگذاری و رهایش یافته نیز توسط طیف‌سنجی فرابنفش (Optizen-3220) بررسی شد. همچنین نمونه‌ها تحت آزمون ایزوترم جذب-واجذب نیتروژن (BET) قرار گرفت.

## ۲-۴- بارگذاری داروی ایوپروفن بر ترکیب تولیدی

به منظور انجام فرآیند بارگذاری دارو ایوپروفن بر ترکیب تولیدی، فرآیند غوطه‌وری ترکیب سرامیکی درون محلول دارو انجام شد. در این پژوهش از اتانول به عنوان حلال داروی ایوپروفن استفاده شد. غلظت دارو به منظور فرآیند بارگذاری ۱ mg/ml و نسبت وزنی پودر بستر به دارو نیز به ترتیب ۱ به ۱ انتخاب شد. ترکیب تولیدی که تحت عملیات حرارتی قرار گرفته بود را درون محلول اتانول حاوی دارو غوطه‌ور ساخته و به مدت ۲۴ ساعت روی همزن مغناطیسی

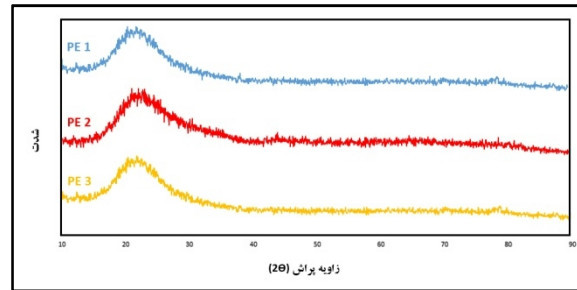
آبدوستی درون محلول افزایش یافته و ساختار استوانه‌ای به مکعبی و لایه‌ای تغییر می‌کند [۱۶]. در نتیجه، مشخصات فیزیکی ذکر شده در بالا دچار تغییر می‌گردند.

لیو و همکاران [۲۳] اثر تغییر ساختار مزوحفرات سیلیکا بر مشخصات فیزیکی این ترکیب را بوسیله افزایش نسبت آبگریزی به آبدوستی مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه دست یافتند که با تغییر ساختار مزوحفرات از هگزاگونال به مکعبی مساحت سطحی و حجم حفرات افزایش یافته‌اند و قطر حفرات مقدار کمی کاهش پیدا کرده است. همچنین در ادامه افزایش نسبت آبگریزی، این گروه گزارش کرد که ساختار مکعبی به سمت تبدیل شدن به ساختار لایه‌ای پیش رفته و مشخصات فیزیکی افول کرده‌اند.



شکل ۲: دیاگرام فازی شماتیکی غلظت سورفکتانت درون آب [۱۶].

از طرف دیگر اندازه ذرات در میحث دارورسانی می‌تواند بسیار حائز اهمیت باشد. تحویل دارو به تومورها یکی از مهمترین چالش‌های در حال توسعه برای درمان سرطان می‌باشد. میزان انتشار نفوذ مواد در رگ‌های خونی تومور عمدتاً توسط اندازه ذرات کنترل می‌شود [۲۴]. سیستم ایمنی بدن حاوی ماکروفاژهایی است که برای از بین بردن مواد خارجی طراحی شده‌اند. باید توجه داشت که مکانیزم پاکسازی این ماکروفاژها برای مواد با اندازه کمتر از ۱۰۰ تا



شکل ۱: الگوی پراش X برای نمونه‌های PE1، PE2 و PE3.

سورفکتانت (نمونه PE1 به PE2) مساحت سطحی و حجم حفره‌ها افزایش و قطر حفره کاهش پیدا کرده در نتیجه باید انتظار کاهش سرعت رهایش دارو را داشته باشیم. از طرف دیگر افزایش بیشتر میزان سورفکتانت (نمونه PE2 به PE3) منجر به کاهش مساحت سطحی و حجم حفره‌ها و همچنین افزایش قطر حفره‌ها شده است.

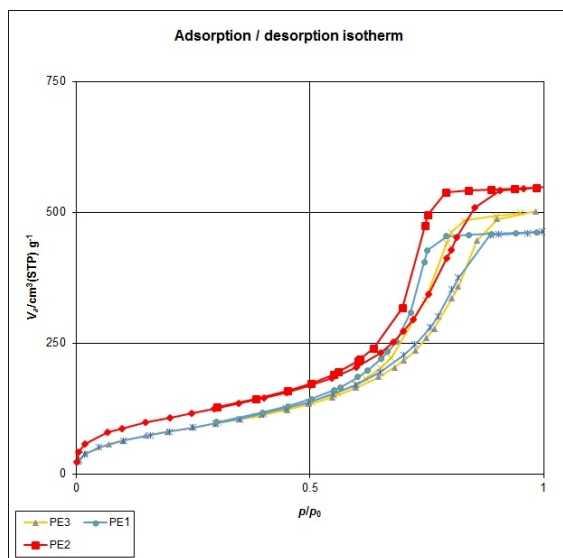
جدول ۲: نتایج تست BET.

اندازه حفره (nm)	حجم حفره (cm <sup>3</sup> /g)	مساحت سطحی (m <sup>2</sup> /g)	نمونه
۴/۶۱	۰/۷۵۶۹	۳۹۰/۸۵	PE1
۴/۰۳	۰/۸۶۹۸	۴۵۶/۹۴	PE2
۴/۶۱	۰/۸۱۳	۳۸۰/۷۶	PE3

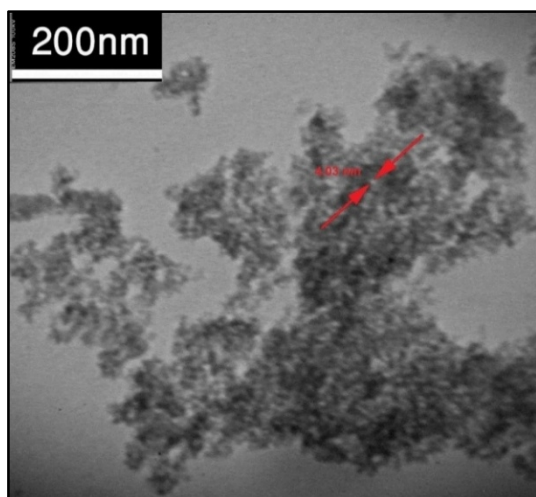
در واقع دلیل تغییرات در مشخصات فیزیکی سیلیکای مزوحفره شامل مساحت سطحی، اندازه و حجم حفرات را می‌توان در غلظت سورفکتانت جست و جو کرد. درجه تشکیل شدن، شکل و تجمع مایسل‌ها درون محلول به غلظت سورفکتانت بستگی دارد. شکل ۲ دیاگرام فازی شماتیکی غلظت سورفکتانت درون محلول را نشان می‌دهد. در غلظت‌های بسیار پایین سورفکتانت، مولکول‌های حل شده آن به صورت مولکول آزاد در محلول وجود دارند. در غلظت‌های بالاتر که درون شکل به نام CMC1 قابل مشاهده است، مولکول‌های آزاد سورفکتانت شروع به تشکیل مایسل می‌دهند و با افزایش بیشتر غلظت سورفکتانت، مایسل‌ها به همدیگر متصل شده و ساختار هگزاگونال استوانه‌ای به وجود می‌آورند. با ادامه یافتن این روند، نسبت آبگریزی به

جدول ۳: مقایسه کار حاضر با کارهای مشابه.

مرجع	محیط	سورفکتانت	مساحت سطحی (m <sup>2</sup> /g)	حجم حفره (cm <sup>3</sup> /g)	اندازه حفره (nm)	اندازه ذرات (nm)
مقاله حال حاضر	بازی	P123	۴۵۶/۹۴	۰/۸۶۹۸	۴/۰۳	۵-۱۰
[۱۹]	بازی	CTAB	۱۴۸۰	۰/۶۰	۲/۸	۱۵۰-۲۵۰
[۲۵]	اسیدی	P123	۸۶۷	۱/۲۳	۶/۴۵	۱۰۰۰
[۲۵]	بازی	CTAB	۱۱۶۸	۰/۹۱	۲/۲۳	۱۰۰
[۲۶]	بازی	CTAB	۱۰۳۳/۹۱	۱/۰۸	۴/۱۹	۵/۸۰



شکل ۳: ایزوترم جذب-واجذب نیتروژن برای نمونه‌های PE1، PE2 و PE3



شکل ۴: تصویر TEM نمونه PE.

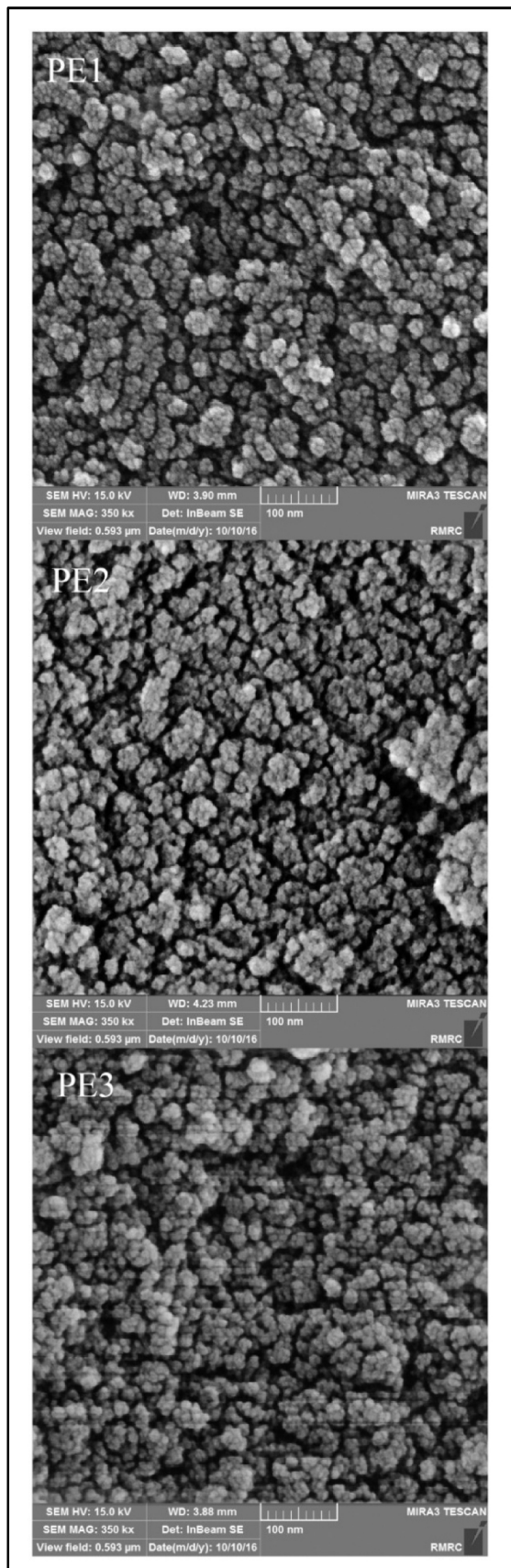
۲۰۰ نانومتر موثر نیست. علاوه بر این کلیه‌ها ذرات با اندازه کمتر از ۵ نانومتر را از بین می‌برند، از اینرو اندازه مناسب برای حامل‌های دارویی باید بین ۱۰ تا ۲۰۰ نانومتر باشد [۲۷]. همانطور که در جدول ۳ مشاهده می‌شود با مقایسه کار حاضر با دیگر تحقیقات می‌توان ملاحظه کرد که اندازه ذرات بسیار ریز و قابل توجه می‌باشد که این امر را می‌توان در نوع و میزان سورفکتانت و محیط سنتز جستجو کرد و همچنین طبق گفته‌ها و نتایج مشاهده شده اندازه ذرات در این پژوهش برای یک حامل دارویی بسیار مناسب می‌باشد.

ایزوترم‌های جذب-واجذب و توزیع اندازه حفرات ۳ نمونه کلسینه شده در شکل ۳ نشان داده شده است. ایزوترم نمونه‌ها با توجه به سیستم طبقه‌بندی IUAPC از نوع چهارم (IV) و حلقه پسماند نوع ۱ (H1) را نشان می‌دهد که از ویژگی‌های این نوع حلقه پسماند این است که به صورت سیلندر و استوانه‌ای می‌باشد [۲۸]. وجود حلقه پسماند در این ایزوترم‌ها ناشی از چگالش گاز نیتروژن درون مزوحفرات می‌باشد [۲۹].

### ۳-۳- بررسی نتایج میکروسکوپ الکترونی عبوری نمونه PE2

به منظور مطالعه و ریزساختار و اندازه دانه، از نمونه PE2، تصویر TEM (میکروسکوپ الکترونی عبوری) تهیه شد (شکل ۴). همانطور که مشخص است توده پودر شامل ذرات بهم چسبیده با ابعاد نانو می‌باشد که تشکیل آگلومره‌هایی را می‌دهند. این ترکیب بدلیل داشتن مشخصات عالی از قبیل نانو حفرات یکدست، حجم حفره مناسب، مساحت سطحی

زیاد و شیمیایی و حرارتی زیاد، دارای پتانسیل بسیار بالایی به منظور کاربرد در جذب و انتقال مواد بیولوژیکی می‌باشد.



شکل ۵: تصاویر FESEM برای نمونه‌های PE1، PE2 و PE3.

### ۳-۴- نتایج آنالیز FESM و EDS

شکل ۵ تصاویر FESEM (میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی) هر سه نمونه کلسینه شده را نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود پودر شامل توده‌های بهم چسبیده می‌باشد و تصویر TEM را تایید می‌کند. توده‌های پودر شکل مشخصی ندارند. مشاهدات میکروسکوپی نشان می‌دهد با افزایش میزان سورفکتانت اندازه دانه‌ها کاهش یافته است و با افزایش بیشتر میزان سورفکتانت در نمونه PE3 شاهد افزایش اندازه دانه هستیم. به نظر می‌رسد که سورفکتانت سبب آگلومره‌تر شدن پودر می‌شود.

شکل‌های ۶ آنالیز EDS حاصل از نمونه‌ها را نشان می‌دهد. همانطور که در جدول ۴ ملاحظه می‌شود با افزایش میزان سورفکتانت (نمونه PE1 به PE2) میزان O افزایش و میزان Si کاهش می‌یابد و با افزایش مجدد میزان سورفکتانت (نمونه PE2 به PE3) خلاف فرآیند قبل اتفاق می‌افتد.

### ۳-۵- بررسی طیف سنجی فروسرخ ترکیب

شکل ۷، طیف فروسرخ نمونه خام و کلسینه شده در دمای  $550^{\circ}\text{C}$  را نشان می‌دهد. به طور معمول، FTIR به منظور ارزیابی بیشتر شیمی سطح و مشخصه‌های مواد مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳۰]. همانطور که مشاهده می‌شود پیک شدت بالا در میان گستره  $1290-940\text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیک جذب سیلیکات (Si-O-Si) و پیک‌های مربوط به  $3400\text{ cm}^{-1}$  و  $807\text{ cm}^{-1}$  پیوندهای خمشی سیلیکات می‌باشد [۳۱]. پیک  $3428\text{ cm}^{-1}$  به پیوندهای سیلانول (Si-OH) و  $\text{H}_2\text{O}$  اشاره دارد. قابل ذکر است که پهنای گسترده  $3700-3200\text{ cm}^{-1}$  و ارتعاشات وسیع در گستره  $1700-1600\text{ cm}^{-1}$  حضور آب و سیلانول‌های سطحی را تایید می‌کند [۳۲، ۳۳]. گستره  $1600-1350\text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوند کششی آب (-OH) می‌باشد.

با توجه به نمودار PE2 همچنان پیک ضعیفی در عدد موجی  $1668\text{ cm}^{-1}$  دیده می‌شود که مربوط به مولکول‌های آب می‌باشد که مربوط به جذب بخار آب از محیط توسط سیلیکا

جدول ۴: نتایج تست EDS.

Sample	Wt% O	Wt% Si
PE1	۵۱/۴۶	۴۸/۵۴
PE2	۵۵/۱۸	۴۴/۸۲
PE3	۵۴/۷۶	۴۵/۲۴

سطح خارجی و نزدیک به سطح ترکیب حامل نسبت داد. اگرچه پس از رهائش سریع اولیه، بقیه توده دارویی بارگذاری شده با سرعت آرام تری رهائش یافته است. رهائش دارو از نمونه PE2 نسبت به بقیه نمونه‌ها سینتیک آرام تری داشته است.

رهائش آهسته دارو از این نمونه را می‌توان در وهله اول به اندازه کوچکتر حفرات آن نسبت داد. پژوهشی که توسط هورکاژادا و همکاران به منظور بررسی اثر اندازه حفرات بر سینتیک رهائش داروی ایوپروفن صورت پذیرفت نشان داد که سرعت رهائش دارو از حامل‌های متخلخل سرامیکی با قطر حفرات رابطه مستقیم دارد و با کاهش اندازه حفرات، سرعت رهائش دارو کاهش می‌یابد. پس می‌توان یک دلیل اختلاف بین سرعت رهائش دارو از نمونه‌های مختلف را به اندازه حفرات گوناگون این نمونه‌ها نسبت داد [۳۵]. دلیل دوم که بر سینتیک رهائش اثرگذار می‌تواند باشد، مساحت سطحی می‌باشد. بالاس و همکاران اثر مساحت سطحی بر رهائش داروی آلندرونات را از ساختار SBA-15 بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که حامل‌های متخلخل سرامیکی با مساحت سطحی بالاتر، قادر به رهائش کندتر دارو هستند و این موضوع را به سطح بیشتر حامل به منظور برهمکنش بالاتر با دارو در هنگام رهائش نسبت دادند. این گروه بر این نظریه اعتقاد دارند که در هنگام خروج دارو از داخل حفرات، حامل‌های سیلیکاتی با مساحت سطحی بالاتر حاوی سیلانول‌های سطحی بیشتری هستند و بالطبع در هنگام فرآیند رهائش، پیوندهای هیدروژنی بین گروه‌های OH موجود در مولکول دارو و سیلانول‌های سطحی دو مرتبه برقرار می‌شود و سینتیک رهائش کاهش می‌یابد [۳۶].

#### ۴- نتیجه گیری

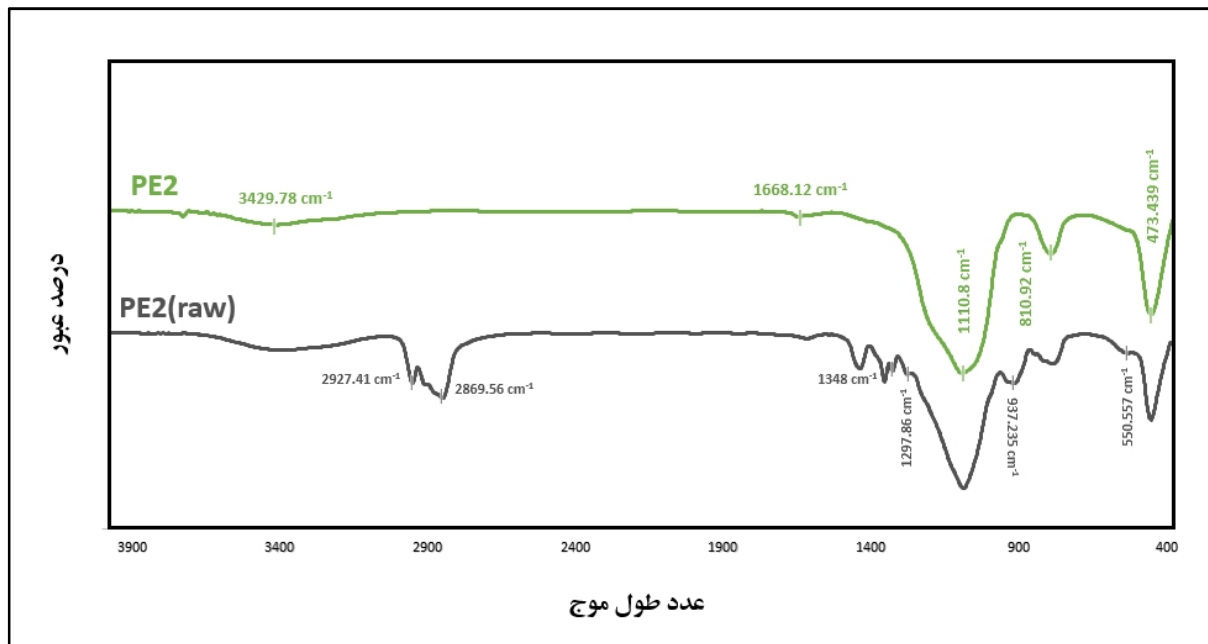
در این پژوهش، قابلیت بارگذاری و رهائش کنترل شده ایوپروفن از ترکیب سیلیکای نانومتخلخل با نسبت سورفکتانت متفاوت مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین اثر بارگذاری و رهائش دارو بر مشخصه‌های سطحی از قبیل

متخلخل می‌باشد. گستره  $2800-2900 \text{ cm}^{-1}$  به ارتعاشات کششی  $\text{CH}_2$  و  $\text{CH}_3$  اشاره دارد و نشان دهنده این است که سورفکتانت بر سطح ترکیب جذب شده است [۳۴]. پیک مشاهده شده در  $1297 \text{ cm}^{-1}$  نیز حضور سورفکتانت را نشان می‌دهد. همانطور که ملاحظه می‌شود عملیات کلسیناسیون ترکیب تولیدی در دمای  $550^\circ \text{C}$  همراه با حذف گروه‌های آلی و پیوندهای آبی بوده است.

#### ۳-۶- بررسی برون‌تنی رهائش ایوپروفن از سیلیکای نانومتخلخل

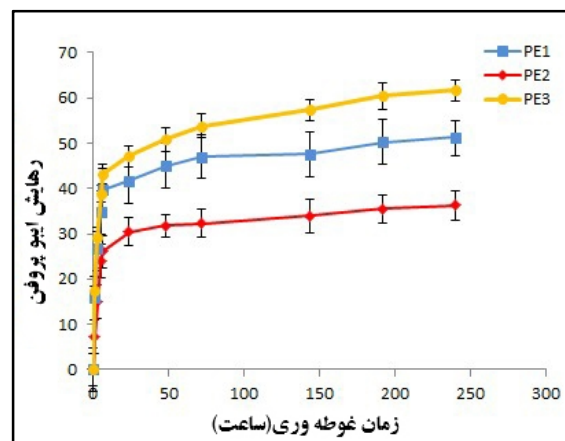
رهائش برون‌تنی داروی ایوپروفن از سیلیکای مزوحفره تولیدی در محیط بازی با غلظت‌های گوناگون سورفکتانت P123 درون محلول بافر فسفات ( $\text{pH}=7/4$ ) به مدت ۲۴۰ ساعت انجام شد. نمودار رهائش داروی ایوپروفن نسبت به زمان در شکل ۸ به نمایش درآمده است. در طی فرآیند بارگذاری، مولکول‌های ایوپروفن بر سطح مواد متخلخل جذب می‌شوند و توسط مکانیزم انتشار کنترل شده رهائش می‌یابند. جذب مولکول‌های ایوپروفن بر سطح و درون حفرات بوسیله پیوند هیدروژنی بین مولکول‌های دارویی و سیلانول‌های موجود بر سطح و درون حفرات کنترل می‌شود [۱۶]. این مکانیزم جذب، وابسته به اندازه حفرات ترکیب میزبان و اندازه مولکولی داروی میهمان می‌باشد. همان‌گونه که در شکل ۸ مشاهده می‌کنید، در ساعات اولیه سرعت رهائش دارو زیاد است و پس از آن به مرور این سرعت کاهش یافته است. قابل ذکر است که نمونه‌های PE1، PE2، PE3 در ۶ ساعت اول به ترتیب ۳۹، ۲۵ و ۴۳٪ از داروی بارگذاری شده را درون محلول PBS آزاد کرده‌اند. رهائش سریع اولیه را می‌توان به حل شدن سریع ایوپروفن موجود بر





شکل ۷: طیف فرورسرخ ترکیب خام و کلسینه شده.

- [3] H.A. Hodali, D.M. Marzouqa, F.Z. Tekfa, *J. Sol-gel Sci. Technol.*, **80**, 2016, 417.
- [4] X.L. Pang, F.Q. Tang, *Microporous Mesoporous Mater.*, **85**, 2005, 1.
- [5] N.Z. Logar, V. Kaucic, *Acta Chimica Slovenica*, **35**, 2006, 117.
- [6] N. Vadia, S. Rajput, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **4**, 2011, 44.
- [7] J. Salonen, A.M. Kaukonen, J. Hirvonen, V.P. Lehto, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **97**, 2008, 632.
- [8] A. De Sousa, E.M.B. De Sousa, *Brazilian Archives of Biology and Technology*, **48**, 2005, 243.
- [9] D. He, W. Dong, S. Tang, J. Wei, Z. Liu, X. Gu, M. Li, H. Guo, Y. Niu, *J Mater Sci: Mater Med*, **25**, 2014, 1415.
- [10] L. Yang, B.W. Sheldon, T.J. Webster, *American Ceramic Society Bulletin*, **89**, 2010, 24.
- [11] Y. Niu, W. Dong, H. Guo, Y. Deng, L. Guo, X. An, D. He, J. Wei, *International Journal of Nanomedicine*, **9**, 2014, 2014.
- [12] F. Foroughi, S.A. Hassanzadeh-Tabrizi, A. Bigham, *Mat. Sci. Eng. C*, **68**, 2016, 774.
- [13] M. Oner, E. Yetiz, E. Ay, *Ceramics International*, **37**, 2011, 2117.
- [14] M. Manzano, V. Aina, C.O. Arian, F. Balas, V. Cauda, M. Colilla, M.R. Delgado, M. Vallet-Regi, *Chemical Engineering Journal*, **137**, 2008, 30.
- [15] L. Gao, J. Sun, L. Zhang, J. Wang, B. Ren, *Materials Chemistry and Physics*, **135**, 2012, 786.
- [16] M. Vallet-Regi, "Bio-Ceramic with Clinical Application", John Wiley & Sons Ltd., United Kingdom, 2014.
- [17] I.I. Slowing, B.G. Trewyn, S. Giri, V.S.Y. Lin, *Adv. Funct. Mater.*, **17**, 2007, 1225.
- [18] Z. Wu, T. Tang, H. Guo, S. Tang, Y. Niu, J. Zhang, W. Zhang, R. Ma, J. Su, C. Liu, J. Wei, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **120**, 2014, 38.
- [19] N.I. Vazquez, Z. Gonzalez, B. Ferrari, Y. Castro, *Boletín de la Sociedad Espanola de Ceamica y Vidrio*, 2017.
- [20] R.P. Del Real, J.G.C. Wolke, M. Vallet-Regi, *Biomaterials*, **17**, 2002, 3673.
- [21] K.S.W. Sing, D.H. Everett, R.A.W. Haul, L. Moscou, R.A. Pierotti, J. Rouquerol, T. Siemieniowska, *Pure Appl. Chem.*, **57**, 2005, 603.



شکل ۸: رهائش داروی ایوپورفن از سیلیکای مزوحفره تولیدی با نسبت های گوناگون سورفکتانت.

مساحت سطحی، اندازه و حجم حفرات و نظم مزوحفرات مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج آنالیزها نشان دادند که ترکیب مذکور دارای ساختار نانومتخلخل نامنظم می باشد و این ترکیب با مساحت سطحی زیاد  $456/94 \text{ m}^2/\text{g}$ ، پتانسیل بالایی در کاربردهای رهائش دارو دارد.

## مراجع

- [1] N. Hao, L. Li, F. Tang, *Biomater. Sci.*, **4**, 2016, 575.
- [2] F. Tang, L. Li, D. Chen, *Adv. Mater.*, **24**, 2012, 1504.

- [29] W. Xia, J. Chang, *J. Controlled Release*, **110**, 2006, 522.
- [30] D. Arcos, M. Vallet-Regi, *Acta Materialia*, **61**, 2013, 890.
- [31] I. Rashid, N.H. Daraghme, M.M. Al Omari, B.Z. Chowdhry, S.A. Leharne, H.A. Hodali, *Excipients and Related Methodology*, **36**, 2011, 241.
- [32] S.A. Hassanzadeh-Tabrizi, *Adv. Powder Technol.*, **23**, 2012, 324.
- [33] S. Shojaei, S.A. Hassanzadeh-Tabrizi, M. Ghashang, *Ceram. Int.*, **40**, 2014, 9609.
- [34] H. Tavakoli, R. Sarraf-Mamoory, A.R. Zarei, *J. Adv. Mater. Process*, **3**, 2015, 3.
- [35] P. Horcajada, A. Ramila, J. Perez-Pariente, M. Vallet-Regi, *Microporous Mesoporous Mater.*, **68**, 2004, 105.
- [36] F. Balas, M. Manzano, P. Horcajada, M. Vallet-Regi, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 2006, 8116.
- [22] S. Ghadiri, S.A. Hassanzadeh-Tabrizi, A. Bigham, *Journal of Sol-gel Science and Technology*, **83**, 2017, 229.
- [23] S. Liu, P. Cool, O. Collart, P. Van Der Voort, E.F. Vansant, O.I. Lebedev, G. Van Tendeloo, M. Jiang, *J. Phys. Chem. B*, **107**, 2003, 10405.
- [24] S. Acharya, S.K. Sahoo, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **63**, 2011, 170.
- [25] Z. Shariatinia, Z. Zahraee, *Journal of Colloid and Interface Science*, **501**, 2017, 60.
- [26] A. Albanese, P.S. Tang, W.C. Chan, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **14**, 2012, 1.
- [27] V. Nairi, L. Medda, M. Monduzzi, *Journal of Colloid and Interface Science*, **497**, 2017, 217.
- [28] M. Itokazu, W. Yang, T. Aoki, A.O. Hara, N. Kato, *Biomaterials*, **19**, 1998, 817.