

تهیه، شناسایی و بررسی رهایش پیوسته داروی سلوکسیب از نانوالیاف پلی لاکتیک اسید

محمد دیناری*، فاطمه بینا، تقی خیامیان

اصفهان دانشگاه صنعتی اصفهان - دانشکده شیمی

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۲/۰۲ تاریخ تصحیح: ۹۶/۰۴/۰۹ تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۵/۲۸

چکیده

در این پژوهش از نانوالیاف الکترورسی شده پلیمر زیست تخریب پذیر/زیست سازگار پلی لاکتیک اسید (PLA) به عنوان سیستمی با رهایش پیوسته، برای کاهش عوارض جانبی داروی سلوکسیب مورد بررسی قرار گرفت. به این منظور نانوالیاف پلی لاکتیک اسید حاوی ۸٪ و ۱۶٪ دارو به روش الکترورسی تهیه شد. پس از بررسی‌های انجام شده، برای تهیه محلول پلی لاکتیک اسید حاوی دارو از مخلوط حلال‌های کلروفرم/متانول ۲۰٪ استفاده شد. برای تعیین مورفولوژی و قطر نانوالیاف‌ها، تأیید ساختار و تشخیص ریزساختار دارو و پلیمر، از میکروسکوپ الکترونی روبشی، طیف مادون قرمز و پراش پرتو ایکس استفاده شد. با استفاده از طیف سنجی UV-Vis رهایش سلوکسیب از نانوالیاف تهیه شده در سه محیط HCl (pH=۱/۵)، بافر سیترات (pH=۳) و بافر کربنات (pH=۸) به مدت ۱۵ ساعت، به صورت جداگانه بررسی شد. همچنین رهایش دارو به طور متوالی ۶ ساعت در محیط اسیدی (HCl و سیترات) و ۶ ساعت در محیط قلیایی (کربنات) بررسی شد. نمای n در معادله کرسمیر- پپاس نشانگر مکانیسم رهایش دارو از نانوالیاف PLA حاوی دارو از نوع غیر فیکه بود.

کلمات کلیدی: سلوکسیب، پلی لاکتیک اسید، نانوالیاف، رهایش پیوسته دارو

۱- مقدمه

در مصرف داروها به صورت متداول، تنها جزء کوچکی از دارو به جایگاه مناسب در بدن می‌رسد و بخش اعظم آن در طی متابولیسم و ترشح آنزیم دفع می‌گردد. هر دارویی یک محدوده‌ی درمانی برحسب غلظت دارد، حداکثر غلظت بی‌خطر که بالای این غلظت، سمی و حداقل غلظت مؤثر دارو که پایین این غلظت، بی‌اثر می‌باشد [۱]. غلظت مناسب دارو بین این دو غلظت قرار دارد. وقتی فرد دارو را به صورت متداول مصرف می‌کند، غلظت دارو در خون به طور ناگهانی تا نزدیکی بیشترین غلظت بی‌خطر افزایش می‌یابد و پس از زمان کوتاهی به کمترین غلظت مؤثر خود می‌رسد. در سیستم‌های نوین دارورسانی با استفاده از روش‌های مختلف، غلظت مناسب دارو را به طور پیوسته در یک بازه‌ی زمانی برای بیمار فراهم می‌شود [۲-۴].

یک سیستم با رهایش پیوسته‌ی دارو باید زیست تخریب پذیر و سازگار با بدن باشد، بتواند یک عامل درمانی را در بدن رها کند و درجه‌ی تأثیر و بی‌خطری دارو را با کنترل سرعت، زمان و مکان رهایش در بدن افزایش دهد. این سیستم در جهت

انتقال و نگه داشتن مقدار مناسب دارو برای یک دوره‌ی زمانی بکار می‌رود. انتظار می‌رود از تخریب داروی رهایش نشده در بدن جلوگیری کند و اثرات مضر ناشی از نوسان‌های غلظت دارو یا اثرهای نامطلوب مولکول‌های دارو که تخریب شده را بتواند کاهش دهد [۴-۶]. به‌طور کلی سیستم‌های رهایش پیوسته‌ی دارو در صورتی ایده‌آل است که متکی بر تشکیل کمترین دوز یا عدم اثرات جانبی دارو باشد [۶].

برای اینکه ماده‌ی ای بتواند در سیستم‌های رهایش دارو استفاده شود، باید دارای ساختار فیزیکی مناسب باشد و خواص آن در طول زمان تغییر دچار تغییر نشود. همچنین باید خالص و از نظر شیمیایی بی‌اثر باشد. پلیمرهای زیادی به دلیل خواص منحصر به فرد خود در سیستم‌های رهایش دارو مورد استفاده قرار گرفته‌اند. پلی‌لاکتیک اسید یک پلی‌استر آلیفاتیک خطی و شبه بلوری است که از تخمیر ذرت به دست می‌آید [۷، ۸] و به دلیل قابلیت انحلال در حلال‌های رایج، زیست تخریب پذیری، زیست سازگاری، خواص مکانیکی عالی و قابل هیدرولیز شدن آنزیمی، به‌طور وسیعی در زیست پزشکی و بسته‌بندی استفاده می‌شود. سرعت هیدرولیز شدن آنزیمی PLA با افزایش بلورینگی آن کاهش می‌یابد [۹، ۱۰].

الکترورسی فرآیندی جهت تولید انواع نانوالیاف از محلول‌ها یا مذاب مواد پلیمری، سرامیکی و یا محلول‌های کامپوزیتی متشکل از پلیمر-نانوذرات می‌باشد. هنگامی که قطر الیاف پلیمری از میکرو به نانو کاهش می‌یابد، خصوصیات جالبی مانند نسبت سطح به حجم بسیار بالا، انعطاف پذیری بالا، و کارایی مکانیکی بسیار خوب (سختی و استحکام کششی) در مقایسه با سایر شکل‌های دیگر ماده ظاهر می‌شود. این خواص منحصر به فرد نانو الیاف پلیمری را در کاربردهای بسیاری، هم چون فیلتراسیون [۱۱]، کاربردهای نوری و الکترونیکی، لباس‌های محافظتی [۱۲]، نانو حسگرها و کاربردهای پزشکی نظیر سیستم رهایش دارو و داربست‌های مهندسی بافت حائز اهمیت کرده است [۱۳، ۱۴].

سلوکسیب دارویی با نام ۴-۵-(۴-متیل فنیل)-۳-(تری فلوئورو متیل)-H₁-پیرازول-۱-یل [بنزن سولفون آمید، با فرمول تجربی C₁₇H₁₄F₃N₂O₂S] است که حلالیت آن در آب بسیار پایین می‌باشد و دارای عوارض گوارش و قلبی عروقی بر اثر استفاده طولانی مدت از این دارو می‌باشد [۱۵، ۱۶]. از این رو در این تحقیق سعی بر آن شده است که با استفاده از نانوالیاف الکترورسی شده پلی لاکتیک اسید (PLA) این دارو کپسوله شود تا علاوه بر کاهش عوارض گوارشی، عوارض قلبی-عروقی را نیز کاهش دهد، زیرا با کنترل رهایش دارو کمترین دوز مؤثر دارو به‌طور پیوسته در بدن رهایش می‌یابد. هدف این کار تحقیقاتی بررسی رهایش پیوسته‌ی داروی سلوکسیب از نانوالیاف پلیمری زیست سازگار PLA در محیط‌های مختلف می‌باشد.

۲-بخش تجربی

۲-۱-مواد شیمیایی و معرف‌های مورد استفاده

پلی لاکتیک اسید با وزن مولکولی ۱۲۱۵۴۲ g/mol، ساخت شرکت Hisun چین، کلروفرم ساخت شرکت آمرتات ایران، متانول ساخت شرکت مرک آلمان، کلریدریک اسید ساخت شرکت سیگما آلدریچ آمریکا، داروی سلوکوکسیب تهیه شده از شرکت داروسازی امین ایران، سیتریک اسید و نمک‌های سدیم کربنات ۱۰ آبه، سدیم بی‌کربنات و تری سدیم سیترات، ساخت شرکت سیگما- آلدریچ آمریکا، سود ساخت شرکت مرک آلمان، اتانول مطلق ساخت شرکت بیدستان ایران، پتاسیم برمید ساخت شرکت سیگما- آلدریچ آمریکا. پمپ سرنگی با توان تغذیه‌ی ۶۰-۰ میلی‌لیتر بر ساعت، مدل NE-1000، ساخت شرکت New Era آمریکا، دستگاه ولتاژ قوی با خروجی ۲۲-۰ کیلوولت (DC)، صفحه‌ی آهنی گرد به عنوان الکتروود جمع‌کننده، آون آزمایشگاهی بهداد ساخت ایران، دستگاه UV-Vis با نام تجاری Jasco، مدل V570 ساخت ژاپن، دستگاه طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز مدل WQF-520 ساخت چین، دستگاه میکروسکوپ الکترونی روبشی مدل PHILIPS-XL30، ساخت هلند، سرنگ انسولینی 1 ml/U-10، با قطر داخلی ۶ میلی‌متر، ساخت چین، سوزن سر سرنگ، استیل ضد زنگ، با گیج ۲۳، لامل شیشه‌ای با ابعاد ۷۶/۲×۲۵/۴ میلی‌متر و ضخامت ۱-۱/۲ میلی‌متر، میکروسکوپ نوری دوچشمی مدل BM-22 ساخت شرکت صنایع اپتیک اصفهان برای بررسی اولیه نانوالیاف تولید شده، دستگاه تفرق اشعه‌ی ایکس (XRD) PHILIPS، مدل X-PERT-MPD ساخت هلند و دستگاه pH متر مدل TS-Technolog pH-462 ساخت ایران، مجهز به الکتروود شیشه‌ نوع Sentek ساخت انگلستان. نرم‌افزارهای X-Pert برای بررسی طیف XRD نمونه‌ها و Digimizer برای بررسی قطر نانوالیاف مورد استفاده قرار گرفت.

۲-۲-تهیه محلول مناسب PLA بدون دارو و PLA حاوی دارو جهت تولید نانوالیاف

برای محلول پلیمر PLA حاوی دارو براساس مطالعات قبلی از مخلوط کلروفرم و متانول استفاده شد [۱۱] که پس از بررسی چندین درصد از متانول/کلروفرم، از کلروفرم با متانول v/v % ۲۰ به عنوان حلال بهینه استفاده شد. با بررسی نانوالیاف حاصل از الکترورسی محلول‌های با درصدهای مختلف پلیمر، محلول با PLA ۸ %w/v در حلال کلروفرم/متانول % ۲۰ به عنوان بهینه انتخاب شد. بنابراین $0/0001 \pm 0/4000$ گرم PLA به اضافه‌ی ۴ میلی‌لیتر کلروفرم و ۱ میلی‌لیتر متانول شد و در دمای اتاق با دور ۲۵۰ rpm به مدت حداقل ۱۵ ساعت روی همزن مغناطیسی قرارداد شد تا پس از حل شدن، برای الکترورسی نیز همگن شود. برای محلول‌های حاوی ۸ و ۱۶ % از دارو، ۴ میلی‌لیتر از محلول PLA، به ترتیب به $0/0001 \pm 0/256$ گرم و $0/0001 \pm 0/512$ گرم سلوکوکسیب اضافه شد و به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق، روی همزن مغناطیسی با دور ۲۰۰ rpm قرار داده شد.

۲-۳- الکتروریسی محلول‌ها

هرکدام از محلول‌های ذکر شده در بالا، در سرنگ انسولینی قرارداده شد سپس قطب مثبت دستگاه ولتاژ قوی به سر سوزن و قطب منفی به ورقه آلومینیومی که به دور صفحه‌ی جمع‌کننده پیچیده شده بود، متصل شد. در مرحله بعد سرعت پمپ شدن محلول، ولتاژ و فاصله‌ی سوزن تا صفحه‌ی جمع‌کننده بهینه شد. حجم ۸ میلی‌لیتر برای هرکدام از محلول‌ها، جهت جمع‌آوری نانوالیاف، در شرایط بهینه‌ی خود (ولتاژ: 17 ± 1 kV، فاصله سوزن تا جمع‌کننده: 1 ± 0.1 cm و $15/0 \pm 0.1$ و سرعت پمپ شدن محلول 1 ± 0.05 μ l/min) الکتروریسی شد.

۲-۴- بررسی رهایش سلوکسیب از نانوالیاف

پس از تمام شدن الکتروریسی ۸ میلی‌لیتر از هرکدام از محلول‌ها، نانوالیاف حاصل شده از روی ورقه‌ی آلومینیومی با دقت جدا شد و به قطعه‌های کوچک‌تر با جرم‌های $0.198 - 0.112$ گرم برای الیاف ساخته شده از PLA، قیچی شد. سپس هرکدام از قطعه‌ها با جرم مشخص در ۱۰ میلی‌لیتر از بافرها (منظور از بافر، محیط‌های رهایش می‌باشد)، در حمام 2 ± 37 درجه‌ی سانتیگراد قرارداده شد و پس از زمان‌های ۱، ۳، ۶، ۱۰ و ۱۵ ساعت، محیط رهایش با بافر تازه عوض می‌شد. در نهایت از محلول‌های به دست آمده طیف UV-Vis گرفته شد و با استفاده از جذب بیشینه و رابطه‌ی منحنی کالیبراسیون در بافر مربوطه، مقدار و درصد رهایش شده‌ی سلوکسیب، طبق رابطه‌ی زیر محاسبه گردید.

$$\frac{A}{B} \times 100 = C \quad (1-2)$$

A = مقدار سلوکسیب رهایش شده از نانوالیاف

B = مقدار کل سلوکسیب موجود در نانوالیاف

C = درصد سلوکسیب رهایش شده از نانو الیاف

همچنین جهت تطابق رهایش سلوکسیب از نانوالیاف در محیط آزمایشگاهی با رهایش در دستگاه گوارش، قطعه‌های نانوالیاف پس از ۶ ساعت (حداکثر زمان ماندن غذا در معده) قرار گرفتن در محیط‌های اسیدی، به مدت ۶ ساعت (حداکثر زمان ماندن غذا در روده‌ی باریک) نیز در بافر کربناتی قرار داده شد و مانند بالا درصد رهایش شده‌ی سلوکسیب محاسبه گردید (دما در همه‌ی محلول‌ها 2 ± 37 درجه‌ی سانتی‌گراد بود).

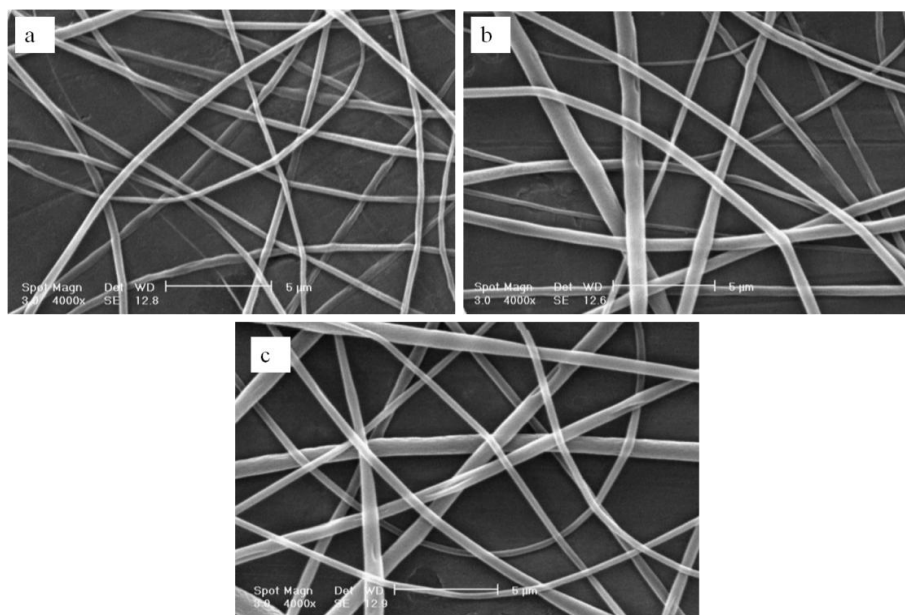
۳- بحث و نتیجه گیری

۳-۱- تصاویر نانو الیاف تولید شده بوسیله میکروسکوپ الکترونی روبشی

نانوالیاف‌های PLA بدون سلوکوسیپ، PLA حاوی ۸٪ و ۱۶ درصد سلوکوسیپ (PLA-8 و PLA-16) به وسیله‌ی فرایند الکترونیسی در شرایط بهینه‌ی ذکر شده‌ی قبلی تهیه شدند. از نانوالیاف جمع شده بر روی لامل شیشه‌ای، تصاویر SEM گرفته شد. تصاویر مربوط به نانوالیاف در شکل ۱ آورده شده است. با استفاده از تصاویر SEM گرفته شده و نرم‌افزار Digimizer، متوسط قطر الیاف اندازه گیری شد. همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، قطر الیاف PLA بدون دارو کمتر از قطر نانوالیاف حاوی دارو می‌باشد.

جدول ۱. نتایج اندازه‌گیری قطر نانوالیاف

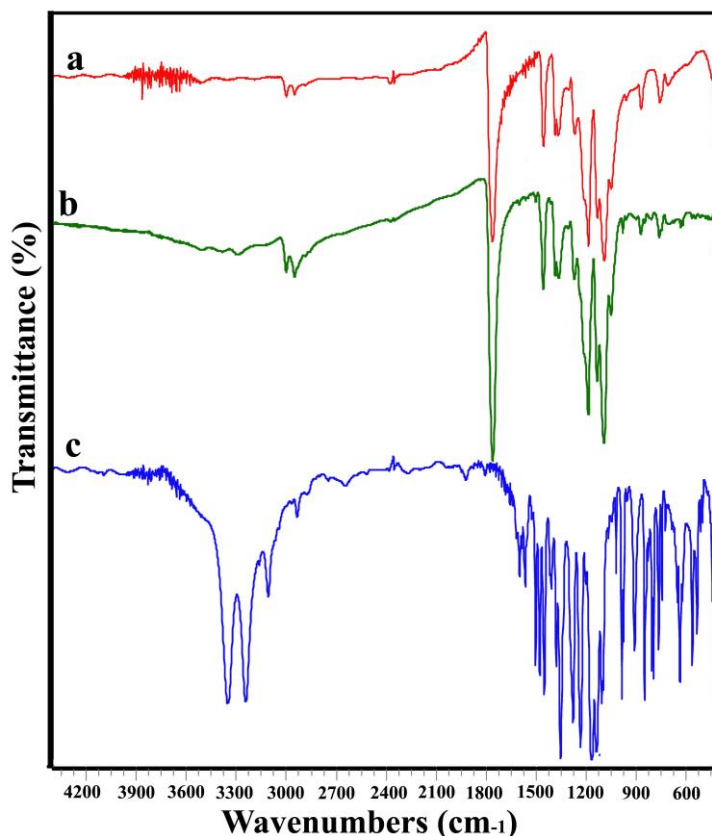
نمونه	کمترین قطر (nm)	بیشترین قطر (nm)	متوسط قطر (nm)
PLA	۲۰۰	۵۱۰	370 ± 90
PLA-8	۲۲۴	۵۸۲	414 ± 112
PLA-16	۲۳۲	۶۰۴	437 ± 113



شکل ۱- تصاویر SEM نانوالیاف تولید شده در مقیاس $5 \mu\text{m}$ (a) PLA بدون سلوکوسیپ، (b) PLA حاوی ۸٪ سلوکوسیپ و (c) PLA حاوی ۱۶٪ سلوکوسیپ

۳-۲- بررسی طیف FT-TR نانوالیاف

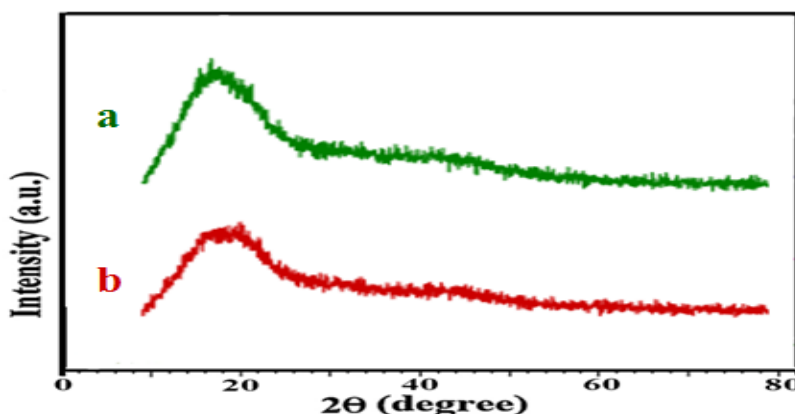
به منظور تأیید ساختار PLA و دارو در نانوالیاف الکتروریسی شده از طیف FT-IR استفاده شد. طیف‌ها در شکل ۲ نشان داده شده است. طیف FT-IR داروی سلوکسیب (شکل ۲c) دارای یک پیک دوتایی در 3340 cm^{-1} و 3234 cm^{-1} مربوط به ارتعاش خمشی NH، یک پیک در 1348 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی نامتقارن گروه S=O و در 1165 cm^{-1} پیک مربوط به ارتعاش کششی متقارن این گروه می‌باشد. طیف FT-IR نانوالیاف PLA (شکل ۲a) دارای پیک‌هایی در 2941 cm^{-1} و 2991 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی CH_3 ، در 1757 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی C=O و در محدوده $1182-1086 \text{ cm}^{-1}$ پیک‌های ارتعاشی کششی مربوط به گروه استری می‌باشد. طیف FT-IR نانوالیاف PLA حاوی سلوکسیب (شکل ۲b) نیز دارای جابجایی در محل پیک‌های PLA می‌باشد. پیک‌های مربوط به ارتعاش‌های کششی CH_3 در 2943 cm^{-1} و 2993 cm^{-1} پیک مربوط به ارتعاش کششی C=O در 1755 cm^{-1} و پیک‌های گروه استری در $1184-1088 \text{ cm}^{-1}$ ظاهر شده‌اند. همچنین پیک ارتعاش خمشی NH سلوکسیب در 3280 cm^{-1} ظاهر شده است.



شکل ۲- طیف FT-IR (a) نانوالیاف PLA، (b) نانوالیاف PLA حاوی سلوکسیب و (c) سلوکسیب.

۳-۳- بررسی ریزساختار دارو و پلیمرها به وسیله پراش اشعه ایکس

به منظور بررسی ساختار بلوری سلوکسیب، PLA قبل و بعد از تشکیل نانوالیاف، ساختار این مواد به وسیله پراش پرتو ایکس مورد ارزیابی قرار گرفت شکل ۳b الگوی XRD نانوالیاف PLA بدون سلوکسیب و شکل ۳a الگوی XRD نانوالیاف PLA حاوی ۱۶٪ سلوکسیب را نشان می‌دهد. در هردو الگو، تنها یک قله نسبتاً پهن در $2\theta = 16/8^\circ$ دیده می‌شود که مربوط به PLA می‌باشد و نشان می‌دهد ساختار PLA در نانوالیاف به صورت غیر بلوری می‌باشد. پیکی از دارو در الگوی XRD نانوالیاف PLA حاوی ۱۶٪ سلوکسیب ظاهر نشده است که نشانگر بی‌نظم شدن کامل بلورهای سلوکسیب است.



شکل ۳- الگوی XRD (a) نانوالیاف PLA حاوی ۱۶٪ سلوکسیب و (b) نانوالیاف PLA بدون سلوکسیب.

۳-۴- بررسی رهائش سلوکسیب از نانوالیاف

رهائش سلوکسیب از هرکدام از نانوالیاف در سه محیط محلول HCl با $\text{pH} = 1/5$ ، بافر سیترات با $\text{pH} = 3$ و بافر کربنات با $\text{pH} = 8$ به‌طور جداگانه و به‌طور متوالی در pH اسیدی و بازی بررسی شد، به این صورت که نانوالیاف‌های PLA حاوی ۸٪ دارو در محیط HCl (PL8-H) به مدت ۱۵ ساعت، در محیط بافر سیترات (PL8-Ci) به مدت ۱۵ ساعت، در محیط بافر کربنات (PL8-Ca) به مدت ۱۵ ساعت، به‌طور متوالی در محیط HCl به مدت ۶ ساعت و در محیط بافر کربنات نیز به مدت ۶ ساعت (PL8-HCa) و به‌طور متوالی در محیط سیترات به مدت ۶ ساعت و در محیط بافر کربنات به مدت ۶ ساعت (PL8-CiCa) رهائش آن‌ها بررسی شد. برای رهائش‌های متوالی در محیط اسیدی- بازی زمان ۶ ساعت برای محیط اسیدی و نیز ۶ ساعت برای محیط بازی در نظر گرفته شد، زیرا حداکثر زمان ماندن غذا در معده و نیز در روده ۶ ساعت می‌باشد. هر کدام از این رهائش‌های ذکر شده برای نانوالیاف PLA حاوی ۱۶٪ دارو نیز انجام شد. هرکدام از رهائش‌ها سه بار تکرار گردید. با استفاده از اسپکتروسکوپی UV-Vis، نمودارهای کالیبراسیون و معادله (۱-۲) درصد داروی رهائش شده در زمان‌های مختلف محاسبه شد که نتایج آن به صورت نمودار در شکل ۴ آورده شده است.

در نانوالیاف PLA حاوی داروی سلوکسیب، با افزایش درصد سلوکسیب، میزان رهایش دارو افزایش می‌یابد. از آنجاکه سلوکسیب و PLA هردو آبگریز هستند، بنابراین برهمکنش میان آن‌ها قوی است چون مولکول‌های سلوکسیب که در سطح لیف قرار دارند نسبت به مولکول‌هایی که در وسط اند بیشتر می‌توانند رهایش یابند پس با افزایش درصد سلوکسیب، تعداد مولکول‌های آن در سطح افزایش یافته و رهایش آن بیشتر می‌شود. رهایش سلوکسیب از نانوالیاف PLA حاوی ۸٪ دارو، بسیار ناچیز یا صفر می‌باشد. هرچه قدرت یونی محیط بالاتر باشد، مولکول‌های آب آزاد کم‌تری برای نفوذ میان زنجیره‌های پلیمری وجود خواهد داشت. قدرت یونی محلول HCl، بافر سیترات و بافر کربنات به ترتیب ۰/۰۳، ۰/۰۵ و ۰/۱ C²mol/Lit محاسبه شد. یعنی اگر تنها عامل مؤثر بر رهایش دارو قدرت یونی بود انتظار می‌رفت رهایش به ترتیب در محلول HCl، بافر سیترات و بافر کربنات کاهش می‌یافت. اما pK_a سلوکسیب برابر با ۱/۱ می‌باشد، بنابراین با توجه به تعادل موجود در رابطه (۱-۳) و اصل لوشاتلیه، در محیط قلیایی، هیدروژن اسیدی در سمت راست تعادل خارج می‌شود و تعادل به سمت حل شدن سلوکسیب پیش می‌رود.



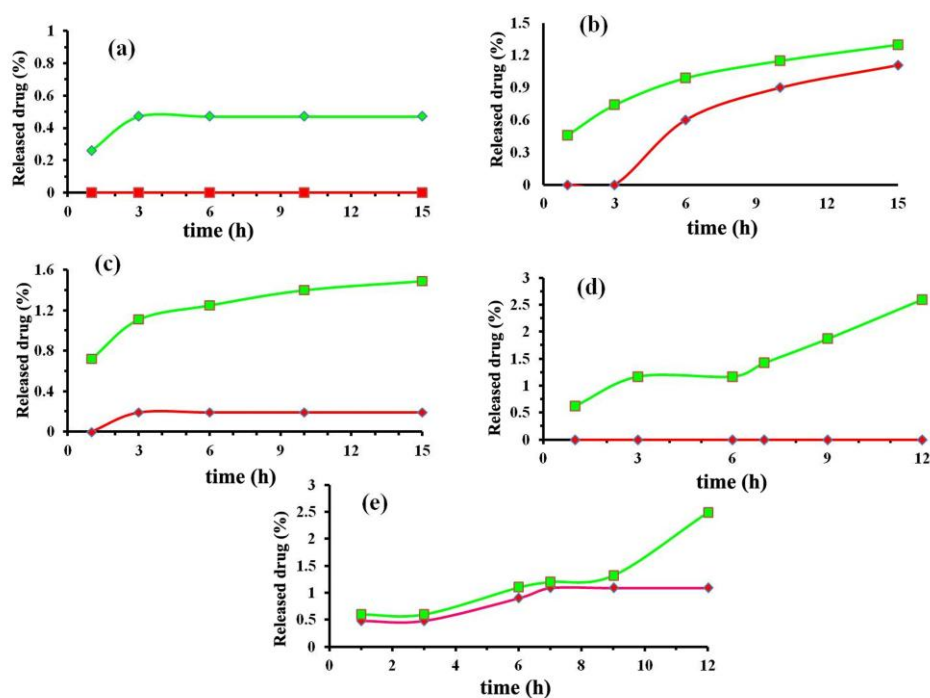
بنابراین اگر عامل pH تنها عامل تأثیرگذار بر رهایش دارو بود انتظار می‌رفت رهایش به ترتیب در محلول HCl، بافر سیترات و بافر کربنات افزایش می‌یافت. در نتیجه تقابل دو عامل قدرت یونی و pH باعث می‌شود رهایش سلوکسیب در محیط سیترات با pH = ۳ بیشتر از رهایش آن در محیط HCl با pH = ۱/۵ است. ولی در محیط کربنات به دلیل بالا بودن قدرت یونی رهایش کمتر از محیط سیترات شده است.

۳-۵- بررسی سینتیک رهایش سلوکسیب از نانوالیاف

کرسمیر و پیپاس یک معادله‌ی ساده‌ی تجربی قابل استفاده برای بررسی سینتیکی یک سیستم رهایش پیوسته‌ی دارو، با مکانیسم انتشار توسعه دادند:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad (2-3)$$

که M_t مقدار داروی رهایش شده در زمان t ، M_∞ مقدار کل داروی موجود در هر نمونه، n نشان دهنده‌ی ثابت نفوذ مکانیسم رهایش و K ثابت سینتیکی می‌باشد [۱۲].



شکل ۴- نمودار (a): رهائش در بافر کربنات، (b): رهائش در بافر سیترات، (c): رهائش در محلول HCl، (d): رهائش متوالی در محلول HCl - بافر کربنات، (e): رهائش متوالی در بافر سیترات - بافر کربنات. منحنی قرمز رنگ و سبز رنگ به ترتیب مربوط به پلیمر حاوی ۸٪ و ۱۶٪ می باشد.

جدول ۲. مقادیر نمای n، ثابت سینتیکی و ضرایب همبستگی محاسبه شده از معادله کرسمیر-پپاس [۱۲]

مرتبه n	ثابت K	مربع ضریب همبستگی	نمونه
۰/۵۷	$۶/۵۷ \times ۱۰^{-۳}$	۰/۶۳۳۴	PL8-H
۰/۳۲	$۵/۳۳ \times ۱۰^{-۳}$	۰/۷۸۵۸	PL8-CiCa
۰/۲۶	$۷/۶۲ \times ۱۰^{-۳}$	۰/۹۶۰۸	PL16-H
۰/۳۹	$۴/۷۳ \times ۱۰^{-۳}$	۰/۹۹۳۲	PL16-Ci
۰/۲۰	$۳/۰۲ \times ۱۰^{-۳}$	۰/۶۳۳۴	PL16-Ca
۰/۵۱	$۶/۰۱ \times ۱۰^{-۳}$	۰/۸۹۰۲	PL16-HCa
۰/۸۴	$۱/۷۶ \times ۱۰^{-۳}$	۰/۷۴۶۸	PL16-CiCa

مقادیر $n \leq 0/5$ اشاره به مکانیسم فیکری دارد و نشان دهنده‌ی این است که رهایش دارو به‌وسیله‌ی انتشار کنترل می‌شود [۱].
مقادیر n اگر بین ۰/۵ تا ۱ باشد اشاره به مکانیسم غیر فیکری دارد و پدیده‌ی تورم و انتشار به صورت همزمان اتفاق می‌افتد که نشان دهنده‌ی سینتیک مرتبه‌ی اول است. اگر $n = 1$ باشد نشان دهنده‌ی این است که سینتیک رهایش دارو به زمان بستگی ندارد و سینتیک از نوع مرتبه‌ی صفر است یعنی رهایش دارو به‌وسیله‌ی پدیده‌ی تورم کنترل می‌شود [۱۲].

برای محاسبه‌ی مرتبه‌ی n ، از دوطرف معادله، لگاریتم گرفته شد و سپس نمودار $\log M_t$ برحسب زمان رسم گردید. شیب نمودار، تعیین کننده‌ی مرتبه n است. به‌وسیله‌ی عرض از مبدأ نمودار می‌توان ثابت سینتیکی K را محاسبه کرد و ضریب همبستگی نمودار (R^2) نشان دهنده‌ی میزان تطابق الگوی رهایش دارو با مدل کرسمیر- پیاس است. نتایج محاسبه شده در جدول ۲ آورده شده است. مطابق نتایج بدست آمده در نمونه‌های نانوالیاف PLA حاوی ۸٪ سلوکسیب به دلیل صفر یا ناچیز بودن مقدار رهایش سلوکسیب، نمی‌توان در مورد سینتیک دارو بحث کرد. در نمونه‌های نانوالیاف PLA حاوی ۱۶٪ سلوکسیب در محیط‌های سیترات - کربنات و HCl - کربنات مقدار مرتبه‌ی n بیشتر از ۰/۵ می‌باشد که نشان دهنده‌ی سینتیک رهایش غیرفیکری است و پدیده‌ی تورم و انتشار به صورت هم‌زمان اتفاق می‌افتد. همچنین سینتیک آن از نوع مرتبه‌ی اول است. در محیط‌های دیگر مقدار مرتبه‌ی n کمتر از ۰/۵ می‌باشد، بنابراین مکانیسم فیکری می‌باشد و از طریق انتشار کنترل می‌شود.

۴- نتیجه‌گیری

رهایش سلوکسیب از نانوالیاف تهیه شده در سه محیط محلول HCl ($pH = 1/5$)، بافر سیترات ($pH = 3$) و بافر کربنات ($pH = 8$) به صورت جداگانه و نیز به صورت پی در پی در HCl سپس کربنات و در سیترات سپس کربنات مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت تعیین مقادیر رهایش شده‌ی دارو از روش اسپکتروسکوپی UV-Vis استفاده شد. در نمونه‌های نانوالیاف PLA حاوی ۸٪ سلوکسیب مقدار رهایش صفر یا بسیار ناچیز می‌باشد و در نمونه‌های نانوالیاف PLA حاوی ۱۶٪ سلوکسیب، سرعت رهایش در بافر سیترات بیشتر از محلول HCl می‌باشد. همچنین نتایج حاصل نشان داد رهایش سلوکسیب از نانوالیاف PLA، با افزایش درصد دارو رهایش بیشتر می‌شود. بررسی سینتیک رهایش نشان داد در محیط‌های HCl، سیترات و کربنات، مکانیسم از نوع فیکری است و برای رهایش‌های پی در پی HCl - کربنات و سیترات - کربنات از نوع غیر فیکری می‌باشد. نتیجه‌ی مهم دیگری که از این پژوهش حاصل شد، بی‌نظم شدن بلورهای سلوکسیب در نانوالیاف‌های تهیه شده بود که باعث افزایش حلالیت داروی سلوکسیب که حلالیت آن در آب بسیار پایین است، خواهد شد، بنابراین جذب دارو در روده و در نتیجه دسترسی زیستی آن افزایش می‌یابد. مزیت سیستم نانوالیاف PLA حاوی سلوکسیب، رهایش آهسته دارو در آن می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت های مالی دانشگاه صنعتی اصفهان برای انجام پروژه تشکر و قدر دانی می نماید.

۵-مراجع

- [1] N.G. Das, and S.K. Das, *Pharm. Technol.*, **15** (2003) 10.
- [2] M. Zamani, *Int. J. Nanomed.* **1** (2013) 2997.
- [3] J. Zeng, L. Yang, Q. Liang, X. Zhang, H. Guan, X. Xu, X. Chen and X. Jing, *J. Controlled Release*, **105** (2005) 43.
- [4] L.B. Peppas, *Med. Plast. Biomater.*, **4** (1997) 34.
- [۵] عبدوس، بهناز؛ سجادی، سیده مریم؛ مآمنی، لیلا؛ مجله شیمی کاربردی سمنان، شماره ۳۹ (۱۳۹۵) ص ۱۹۷.
- [6] X. Xu, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **70** (2008) 165.
- [7] G. Ozkoc, S. Kemaloglu and M. Quaedflieg, *Polym. Compos.*, **31** (2010) 674.
- [8] A. Finniss, S. Agarwal and P. Gupta, *J. Appl. Polym. Sci.*, **133** (2016) 1.
- [9] H.J. Haroosh, Y. Dong and G.D. Ingram, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, **51** (2013) 1607.
- [10] H.K. Makadia and S.J. Siegel, *Polymer*, **3** (2011) 1377.
- [11] P. Gibson, H. Schreuder-Gibson and D. Rivin, *Colloids Surfaces A: Physicochemi Eng. Asp.* **187-188** (2001) 469.
- [12] R. Lipsa, N. Tudorachi and C. Vasile, *Rev. Roum. Chim.*, **53** (2008) 405.
- [13] M. Agheb, M. Dinari, M. Rafieni and H. Saleh, *Mater. Sci. Eng. C*, **71** (2017) 240.
- [14] L. Naves, C. Dhand, L. Almeida, L. Rajamani, S. Ramakrishna and G. Soares, *Prog. Biomater.*, **24** (2017) 1.
- [15] G.V.M.M. Babu, V.G. Shankar, K.H. Sankar, A. Seshasayana, N.K. Kumar and K.V.R. Murthy, *Indian J. Pharm. Sci.*, **6** (2002) 588.
- [16] R. Gowda, A. Sharma and G.P. Robertson, *Cancer Lett.*, **385** (2017) 243.

