

سنتز نانو-ماکرو ساختار منیزیم اکسید به روش آسان بدون استفاده از ماده فعال در سطح و بررسی کاربرد آن در رهایش داروی نیفدیپین

بیبا عابدی راد^۱، علی اکبر طرلانی^{۲*}، سعید جامه بزرگی^۳ و علی نیازی^۴

۱- دانشجوی دکتری شیمی معدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران

۲- دانشیار شیمی معدنی، پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران، ایران

۳- دانشیار شیمی معدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان، ایران

۴- استاد شیمی تجزیه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران

دریافت: فروردین ۱۳۹۶، بازنگری: شهریور ۱۳۹۶، پذیرش: آبان ۱۳۹۶

چکیده: در این پژوهش، نانو-ماکرو منیزیم اکسید به آسانی و با نسبت‌های متفاوتی از اسیدآمینه آرژنین و اوره (بدون استفاده از ماده فعال در سطح) با ساختارهای متفاوت مکعبی و کروی با روش آب‌گرمایی در دمای ۱۳۰ تا ۱۸۰ درجه سانتی‌گراد در مدت ۲۴ ساعت سنتز شد و در دمای ۴۰۰ و ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد کلسینه شد تا نانوذراتی بین ۴۲ تا ۸۰ نانومتر به دست آید. شش فراورده به دست آمده با روش‌های پراش پرتو ایکس (XRD)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، آزمون جذب و واجذب نیتروژن (BET)، طیف‌سنجی فرسوخ (IR)، طیف‌سنجی فرابنفش-مرئی (UV-Vis) و تجزیه عنصری (به روش EDX) شناسایی شدند. نمونه‌های MgO و MgO_2 که به ترتیب کروی و مکعبی منظم بودند به عنوان حامل داروی نامحلول نیفدیپین برای افزایش انحلال‌پذیری آن انتخاب شدند. سپس رهایش این دارو در محیط‌های شبیه‌سازی معده ($pH=1.2$) و روده ($pH=6.8$) بررسی شد. بهترین نمونه MgO_2 بود که در محیط روده در طی ۱۵ ساعت، ۱۰۰ درصد دارو از آن رهایش پیدا کرد. همچنین، سینتیک داروی نیفدیپین از بستر MgO و MgO_2 با استفاده از مدل کورسمایر-پپاس مورد بررسی قرار گرفت و نتیجه نشان داد که سازوکار رهایش دارو در محیط معده و روده از غیرفیکین پیروی می‌کند.

واژه‌های کلیدی: منیزیم اکسید، آهسته‌رهش، آب‌گرمایی، ساختار مکعبی و کروی، نیفدیپین

مقدمه

صفر بعدی مانند نانوذرات فلزی، پلیمری و سرامیکی، یک بعدی مانند نانولوله‌های کربنی، نانوسیم‌های فلزی و نانوالیاف دوبعدی مانند نانوپوشش‌ها، سه بعدی مانند نانوچندسازه‌ها، فولرن، گرافن و نانوساختارهای کربنی تقسیم شده‌اند [۲]. نانوساختارهای متخلخل حفره‌های بسیار متنوع و در ابعاد نانو دارند. گزینش‌پذیری، شکل و اندازه از مهم‌ترین ویژگی‌های این مواد است که به سبب

در طی دهه‌های گذشته، تلاش‌های زیادی برای گسترش مواد جدید به‌ویژه نانوساختار انجام گرفته است. نانوذرات به دلیل اندازه کوچک و سطح ویژه‌ای که دارند ویژگی‌های منحصر به فردی از خود نشان می‌دهند [۱]. مواد نانوساختار بر اساس محدودیت‌های هندسی گروه‌بندی می‌شوند. در این گروه‌بندی مواد نانوساختار به

کاربردهای فراوان، نقش آن‌ها در نانوفناوری پررنگ‌تر شده است. مواد متخلخل با توجه قطر حفرات به سه دسته میکرو متخلخل (اندازه حفره > 2 نانومتر)، مزو متخلخل ($2 < \text{اندازه حفره} < 50$ نانومتر) و ماکرو متخلخل (اندازه حفره > 50 نانومتر) طبقه‌بندی می‌شوند [۳ تا ۵]. اکسیدهای نانومتخلخل فلزات مانند تیتانیوم دی‌اکسید [۶]، روی اکسید [۷]، آلومینا [۸] و منیزیم اکسید [۹] فعالیت بیشتری از حالت معمولی خود دارند. نانوذرات اکسید فلزی، با سطح ویژه و نقص‌های ساختاری بالا، قابلیت و ویژگی‌های بسیاری دارند. برای مثال، به نانوذرات متخلخل فلزی منیزیم اکسید می‌توان اشاره کرد. منیزیم اکسید در طبیعت به شکل کانی پریکلاس متعلق به گروه فضایی Fm3m (مشابه نمک NaCl) است که آنیون‌های اکسیژن به صورت بسته‌های مکعبی با فشردگی شدید قرار گرفته‌اند و کاتیون‌های منیزیم تمام فضای بین شبکه‌ای هشت‌وجهی را پر کرده‌اند و عدد همسایگی برای کاتیون‌ها و آنیون‌ها ۶ است. منیزیم اکسید کاربردهای گسترده‌ای در زمینه‌های گوناگون دارد. از این رو، به‌تازگی کارهای متعددی در مورد سنتز ساختارهای جدید نمک‌های منیزیم و منیزیم اکسید از جمله نانوذره‌ها [۱۰]، نانومپله‌ها [۱۱]، نانولوله‌ها [۱۲]، نانوصفحه‌ها [۱۳]، نانومکعب‌ها [۱۴]، نانوشبه‌گل‌ها [۱۵] و غیره انجام شده است. ساختارهای منیزیم اکسید به‌عنوان کاتالیست [۱۶]، بستر کاتالیست، جاذب، حسگر [۱۷ تا ۱۹]، فوتو لومینسانس [۲۰]، عامل ضد باکتری [۲۱]، قالب برای سنتز سایر نانو مواد، بهبوددهنده ویژگی‌های چندسازه‌ها [۲۲ تا ۲۴]، دارورسان [۲۵] و بهبوددهنده ویژگی‌های الکتریکی تابلوهای نمایشگر پلاسمای جریان متناوب مورد استفاده قرار می‌گیرند [۲۶]. روش‌های متفاوتی مانند سل-ژل [۲۷]، آب‌گرمایی [۲۸]، رسوب‌دهی، روش صوت شیمی، استفاده از ماده فعال در سطح نرم [۱۲]، ماده فعال در سطح سخت [۱۰] و غیره برای تولید منیزیم اکسید وجود دارند.

در این پژوهش، منیزیم اکسید به روش آب‌گرمایی سنتز و از آن برای رهایش داروی نیفدیپین استفاده شد. سامانه‌های آهسته‌رهش به دلیل داشتن مزایایی جایگاه ویژه‌ای در زمینه سامانه‌های نوین

دارورسانی دارند [۲۹]. روش‌های متفاوتی برای آهسته‌رهش کردن داروها وجود دارد که در بین آن‌ها کنترل انحلال دارو به دلیل هزینه کم و سهولت تولید از قدیمی‌ترین و موفق‌ترین فن‌هاست [۳۰]. نیفدیپین دارویی نامحلول است و بر اساس قابلیت انحلال و نفوذپذیری داروها جزء گروه ۴ قرار دارد [۳۱]. نیفدیپین از طریق مسدود کردن کانال ورود کلسیم به داخل سلول‌ها عمل می‌کند. به همین علت آن را یک داروی مسدودکننده کانال کلسیمی می‌نامند [۳۲]. این خاصیت مسدودکنندگی باعث می‌شود تا مقدار کلسیم در سلول‌های قلبی و رگ‌های خونی کاهش یابد که موجب کاهش قدرت ضربان قلب و گشادی عروق (رگ‌ها) می‌شود. بنابراین، فشارخون پایین آمده، جریان خون افزایش یافته و بار کاری قلب کاهش پیدا می‌کند. این دارو دارای عوارض جانبی چندی است. با توجه به این‌که تهیه شکل آهسته‌رهش از این دارو می‌تواند ضمن کاهش دفعات مصرف دارو و ایجاد پاسخ فارماکولوژیکی یکنواخت، باعث کاهش عوارض جانبی دارو شود. نانوذرات فلزی در پژوهش‌های گذشته به‌طور معمول به‌عنوان بستر داروها استفاده شده‌اند [۳۳ و ۳۴]. در این مطالعه سعی شده است فرمولاسیون شکل آهسته‌رهش از این دارو، با بستر منیزیم اکسید تهیه شده و رهایش آن در دو محیط معده و روده با pH های ۱٫۲ و ۶٫۸ بررسی شود.

بخش تجربی

مواد اولیه و دستگاه‌های استفاده شده

محلول شش آبه منیزیم نیترات (مرک)، آمینواسید آرژنین (مرک)، اتانول (مرک) ۹۹٪، اوره (مرک) و داروی نیفدیپین از شرکت سبحان تهیه شد. نمودار جذب و واجذب نیتروژن در دستگاه مدل Belsorp اندازه‌گیری شد. طیف‌نورسنج UV-Vis مدل SQ-4802 از شرکت چین به کار گرفته شد. تصاویر تهیه شده از نمونه‌ها به‌وسیله دستگاه SEM مدل VEGA3 TESCAN انجام گرفت. ساختار بلورین نمونه‌های سنتز شده با پراش پرتو ایکس (XRD) مدل D8ADVANCE، ساخت Bruker تعیین شد. برای بررسی نوع پیوندها از دستگاه

آزادسازی دارو در شرایط درون تنی مایع شبیه‌سازی شده معده (SGF)^۱ و مایع شبیه‌سازی شده روده (SIF)^۲

۰٫۰۱ گرم از نانودارو را در ۱۰۰ میلی لیتر محلول SGF (تهیه شده از انحلال ۶٫۲۱۷ گرم هیدروکلریک اسید غلیظ در بالن ژوژه به حجم ۱۰۰۰ میلی لیتر با pH نهایی برابر با ۱٫۳) و SIF (تهیه شده از انحلال ۵٫۹۲۸ گرم دی سدیم هیدروژن فسفات دو آب و ۵٫۸۰۲ گرم پتاسیم دی هیدروژن فسفات در بالن ژوژه به حجم ۱۰۰۰ میلی لیتر با pH نهایی معادل ۷٫۴) در بالن در دمای ۳۷ °C ریخته و نمونه برداری در زمان‌های ۱۵ و ۳۰ دقیقه، ۱، ۲، ۳، ۴ تا ۲۴ ساعت انجام شد و غلظت‌ها با دستگاه طیف‌سنج فرابنفش-مرئی، مقدار جذب دارو را در ۲۳۸ نانومتر اندازه‌گیری شد [۳۶].

نتیجه‌ها و بحث

شناسایی نمونه‌ها

در این پژوهش، همان طوری که در جدول ۱ آورده شده، ۷ نمونه سنتز و در سنتز این نمونه‌ها، دمای کلسینه‌کردن، دمای واکنش و نسبت‌های آمینواسید و اوره تغییر داده شد. زمانی که آمینواسید به‌تنهایی در سنتز استفاده شد واکنشی صورت نگرفت. از بین این ۷ نمونه، ۵ ساختار کروی، یک ساختار مکعبی و یک ساختار بی‌شکل به‌دست آمد. بهترین نمونه کروی شکل (MgO1') و نمونه مکعبی (MgO2) برای بررسی رهایش داروی نیفدیپین مورد استفاده قرار گرفتند.

برای بررسی مساحت سطح ویژه، قطر و حجم حفره‌ها در MgO1' و MgO2 و همچنین پس از بارگذاری دارو روی بستر از دستگاه جذب و واجذب نیتروژن استفاده شد. نمودار هم‌دما جذب و واجذب نیتروژن بر این نمونه‌ها از نوع (IV) است که مزموتلخل بودن نمونه‌ها را تأیید می‌کند. افزون بر آن در این نمودارها حلقه پسماند از نوع H₃ است [۳۷]. شکل ۱ نمودارهای هم‌دما جذب و واجذب و توزیع اندازه حفره‌های مربوط به MgO1' و MgO2 و بسترهای بارگذاری شده با داروی نیفدیپین، را نشان می‌دهد. مساحت

طیف‌سنج فرسرخ مدل Bruker (IFS-88) استفاده شده و تجزیه عنصری با دستگاه EDX انجام شد.

سنتز منیزیم اکسید

۰٫۵ گرم منیزیم نیترات، ۰٫۴ گرم آمینواسید آرژنین، ۲٫۸۸ گرم اوره و ۹۰ میلی لیتر آب بدون یون و اتانول به نسبت ۱:۱ حجمی-حجمی را مخلوط کرده و به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق با دور تند همزن قرار داده شد. سپس مخلوط در اوتوکلاو به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۱۳۰ °C قرار گرفت. سپس رسوب حاصل را صاف کرده، شسته و در دمای ۶۰ °C خشک شد. ماده جامد حاصل به مدت ۴ ساعت در دمای ۴۰۰ °C کلسینه شد. یک بار در دمای ۶۰۰ °C نیز کلسینه شد. در نمونه‌های MgO₁'، MgO₂، MgO₃، MgO₄، MgO₅ و MgO₆ به ترتیب مقدار غلظت اوره/آمینواسید (آرژنین) تغییر داده شد. داده‌ها را در جدول ۱ مشاهده می‌کنید.

جدول ۱ داده‌های سنتز نمونه‌ها

نمونه	اندازه دانه‌های بلوری (nm)	دمای کلسینه شدن (°C)	دمای واکنش (°C)	آرژنین (g)	اوره (g)
MgO1'	۴۶	۴۰۰	۱۳۰	۰٫۴	۲٫۸۸
MgO1	۸۰	۶۰۰	۱۳۰	۰٫۴	۲٫۸۸
MgO2	۴۶	۴۰۰	۱۳۰	۰٫۲	۲٫۸۸
MgO3	۴۲	۴۰۰	۱۳۰	۰٫۴	۱٫۴۴
MgO4	۴۶	۴۰۰	۱۸۰	۰٫۴	۲٫۸۸
MgO5	۴۶	۴۰۰	۱۳۰	۰	۲٫۸۸
MgO6	-	-	۱۳۰	۰٫۴	۰

منیزیم نیترات (۰٫۵ گرم)، آب-اتانول (۴۵ mL-۴۵ mL)

قرار دادن داروی نیفدیپین روی بستر منیزیم اکسید

۰٫۰۰۶۷ گرم داروی نیفدیپین در کمترین مقدار اتانول حل، سپس ۰٫۰۳۵ گرم منیزیم اکسید به آن افزوده شد و به آرامی در دمای اتاق به مدت ۴۸ ساعت با سرعت چرخش ۱۰۰ دور بر دقیقه هم‌زده شد. در مرحله پس حلال با تبخیرکننده چرخان از نانوداروی تشکیل شده جدا و به‌طور کامل تبخیر شد.

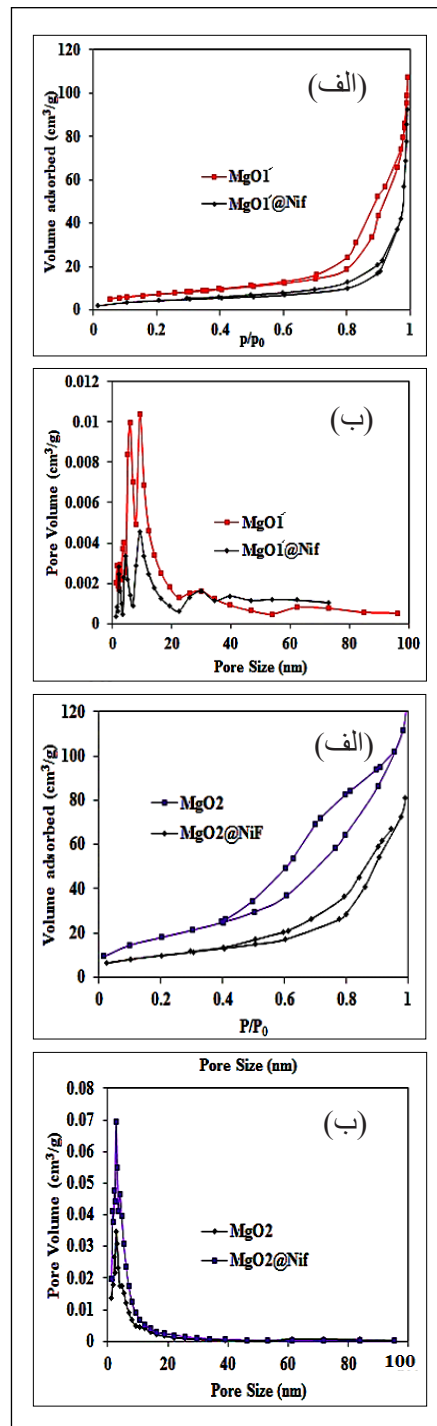
1. Simulated gastric fluid 2. Simulated intestinal fluid

سطح ویژه، قطر و حجم حفره‌های نمونه‌ها، به‌دست آمده از نمودارها با استفاده از روش‌های BET و BJH، در جدول ۲ آورده شده‌اند. کم شدن مساحت سطح بسترها پس از بارگذاری دارو حاکی از قرار گرفتن دارو درون حفره‌های MgO_1' و MgO_2 است. بزرگ شدن میانگین قطر حفره‌ها به این دلیل است که ابتدا حفره‌های کوچک‌تر پر شده‌اند [۳۸]. با بررسی و مقایسه نمودار هم‌دمای جذب و واجذب مربوط به MgO_1' و MgO_2 ، کاهش مقدار حلقه پسماند در نمودار مربوط به $MgO_2@Nif$ و $MgO_1'@Nif$ مشاهده می‌شود که ناشی از کاهش میعان مویین به علت کاهش سطح و پر شدن حفره‌هاست.

جدول ۲ مشخصات ساختاری نمونه‌های $MgO_1'@Nif$ ، MgO_1' و $MgO_2'@Nif$ ، MgO_2' ، به‌دست آمده از روش‌های BET و BJH

نمونه	مساحت سطح (m^2/g)	حجم حفره‌ها (cm^3/g)	میانگین قطر حفره‌ها (nm)
MgO_1'	۲۷	۰٫۱	۲۳
$MgO_1'@Nif$	۱۴	۰٫۱	۳۵
MgO_2	۳۵	۰٫۱	۱۴
$MgO_2@Nif$	۲۵	۰٫۱	۲۶

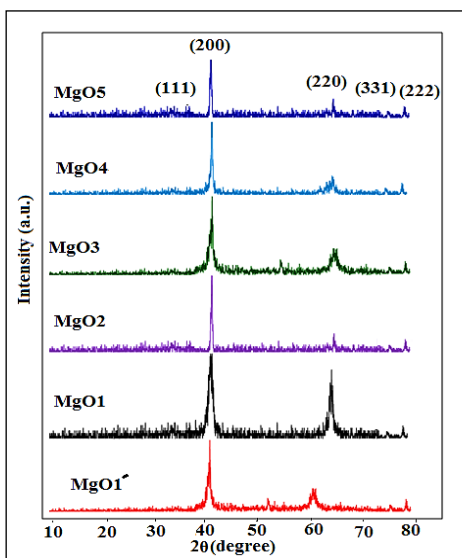
شکل ۲ تصاویر SEM نمونه‌ها را نشان می‌دهد. همان‌طوری که در این تصویر نشان داده شده است ذرات نمونه MgO_1' به‌صورت اجتماعی از صفحات هستند که به‌طور کروی کنار هم قرار گرفته‌اند (شکل ۲-الف). ذرات نمونه MgO_1' که در دمای $600^\circ C$ کلسینه شده است به‌صورت کروی است (شکل ۲-ب). به نظر می‌رسد به‌دلیل دمای کلسینه بالاتر ذرات رشد بیشتری کرده‌اند. محاسبات پراش پرتو ایکس نیز اندازه بزرگ‌تری برای دانه‌های بلوری این نمونه نشان می‌دهد. شکل ۲-ج ریخت نمونه MgO_2 را به‌صورت ذرات مکعبی نشان می‌دهد. همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، مقدار آمینواسید آرژینین برای سنتز این نمونه نصف شده است و این تأثیر آرژینین بر ریخت ذرات را نشان می‌دهد. برای نمونه MgO_3 مقدار اوره در سنتز کم شده است (جدول ۱). همان‌گونه که در شکل ۲-د مشاهده می‌شود،



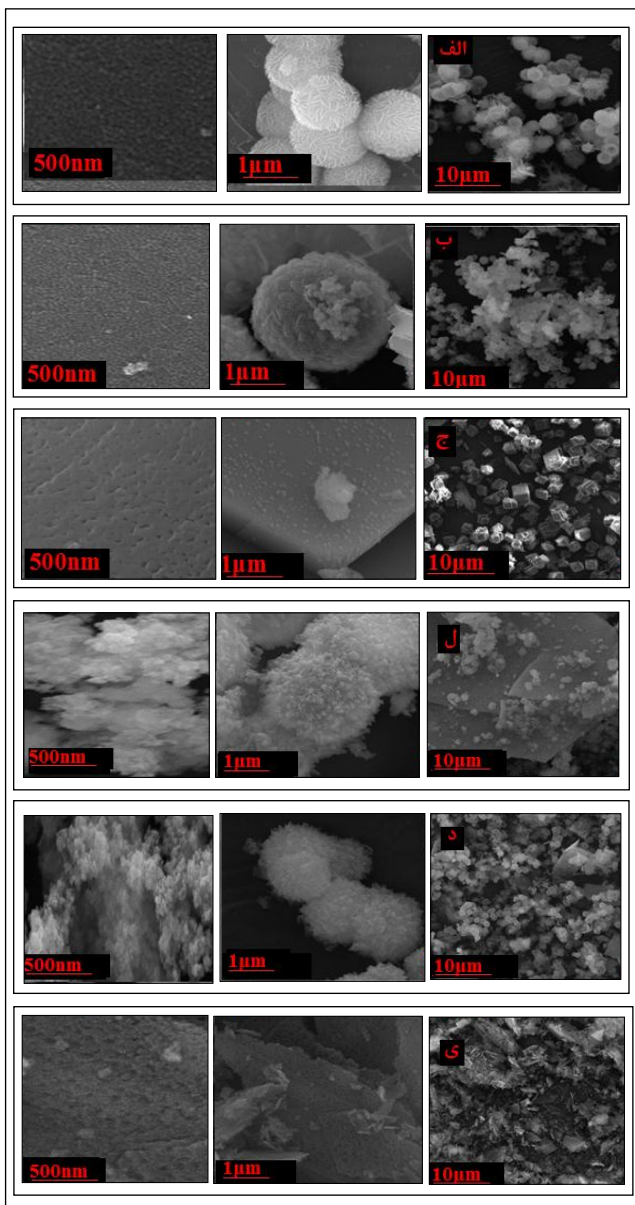
شکل ۱ نمودارهای (الف) هم‌دمای جذب و واجذب نیتروژن مربوط به نمونه‌های MgO_1' ، $MgO_1'@Nif$ ، MgO_2' و $MgO_2'@Nif$ و (ب) توزیع اندازه حفره در نمونه‌های $MgO_1'@Nif$ و $MgO_2'@Nif$ ، MgO_2' ، $MgO_2'@Nif$ ، MgO_2'

ذرات به صورت کروی است، اما نظم شکل‌های ۲-الف و ۲-ب را ندارد. دمای واکنش برای سنتز نمونه MgO4، ۱۸۰°C بود. شکل ۲-ل نشان می‌دهد که دمای بالاتر سنتز باعث تخلخل بیشتر شده است، اما ساختار کروی کامل مانند نمونه MgO1 را ندارد. در سنتز نمونه MgO5، آرژنین حذف شده است که به طور مستقیم

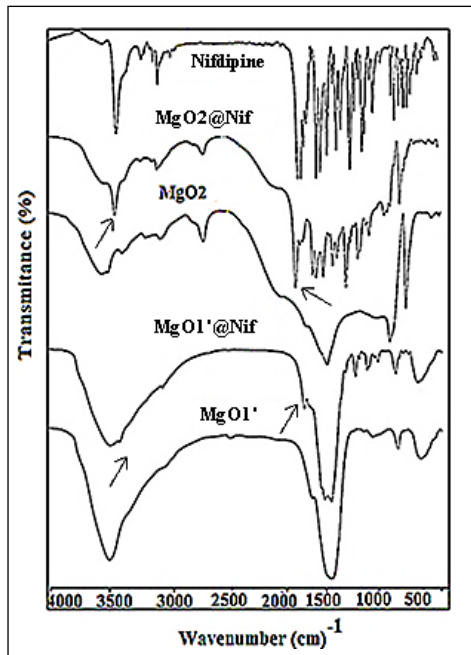
از الگوی پراش پرتو ایکس، به منظور تجزیه فازی و نیز بررسی اندازه ذرات نمونه‌ها استفاده شد. از نمونه‌هایی که انتظار می‌رود حاوی منیزیم اکسید باشد، الگوی XRD در گستره ۱۰ تا ۸۰ درجه (برحسب ۲θ) گرفته شد (شکل ۳). صفحه‌های (۱۱۱)، (۲۰۰)، (۲۲۰)، (۳۳۱) و (۲۲۲) مشاهده شده در الگوها با JCPDS برابر با ۷۷۴۶-۸۹ مطابقت دارند [۲۷] که نشان می‌دهد نمونه‌ها با موفقیت سنتز شده‌اند. برای محاسبه اندازه دانه‌های بلوری MgO از معادله دبای-شرر استفاده شد. اندازه دانه‌های بلوری نمونه‌های سنتز شده بر طبق جدول ۱ به ترتیب ۴۶، ۴۶، ۴۲، ۴۶، ۸۰، ۴۶ نانومتر بود. در شکل ۴ طیف‌های فرورسوخ داروی نیفدپین، بسترهای MgO1' و MgO2، و دارو بسترهای MgO1'@Nif و MgO2'@Nif مشاهده می‌شود. نوار پهن و شدید در ناحیه 3431 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی OH متصل به سطح در ساختار بلوری MgO و آب جذب شده به وسیله سطح است.



شکل ۳ الگوهای پراش پرتو ایکس نمونه‌های سنتز شده در دماهای کلسینه شدن متفاوت و تغییر غلظت‌های آمینواسید/آوره

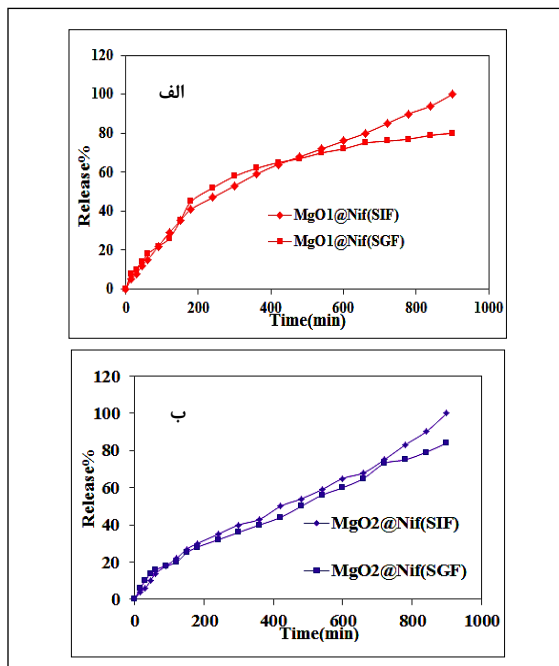


شکل ۲ تصاویر SEM نمونه‌های سنتز شده: (الف) MgO1'، (ب) MgO1، (ج) MgO2، (د) MgO3، (ه) MgO4 و (ی) MgO5



شکل ۴ مقایسه طیف‌های FT-IR بسترهای انتخابی بارگذاری شده با دارو با بسترهای مربوط و داروی نیفدیپین

نوارهای جذبی موجود در نواحی ۴۴۸، ۵۲۹، ۶۵۴، ۱۰۹۳ و 864 cm^{-1} را می‌توان به ارتعاش‌های کششی ساختارهای O-Mg-O-Mg و نوار ناحیه 1454 cm^{-1} را می‌توان به ارتعاش پیوند Mg-OH نسبت داد [۲۲، ۲۴ و ۳۹]. طیف فروسرخ داروی خالص دارای یک پیک مربوط به ارتعاش C-H آروماتیک در ناحیه 3100 cm^{-1} است. نوار 2952 cm^{-1} مربوط به گروه C-H متیل، 1678 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی N-H، 1433 cm^{-1} مربوط به ارتعاش N-O آروماتیک، 1678 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی C=O، 1226 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی C-O و 1529 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی N-O گروه NO_2 آروماتیک است [۴۰]. جابه‌جایی نوار ارتعاشی C=O دارو از 1678 cm^{-1} به 1682 cm^{-1} در $\text{MgO1}'@\text{Nif}$ و جابه‌جایی نوار ارتعاشی C=O دارو از 1678 cm^{-1} به 1683 cm^{-1} در $\text{MgO2}'@\text{Nif}$ نشان‌دهنده برقراری پیوند هیدروژنی بین دارو و بستر است. همچنین جابه‌جایی ارتعاش کششی N-H از 3328 cm^{-1} به 3330 cm^{-1} در هر دو ساختار نشان‌دهنده پیوند الکترواستاتیک است. به بیان دیگر، با مقایسه طیف‌های فروسرخ بسترها (MgO2 و $\text{MgO1}'$)، داروی تنها، نانو داروها ($\text{MgO2}'@\text{Nif}$ و $\text{MgO1}'@\text{Nif}$) و وجود گروه‌های عاملی C=O و N-H دارو می‌توان نتیجه گرفت که دارو با بستر منیزیم اکسید پیوند برقرار کرده است.



شکل ۵ نمودارهای رهایش نیفدیپین (الف) در محیط معده و روده برای بستر انتخابی $\text{MgO1}'$ (ب) در محیط معده و روده برای بستر انتخابی MgO2

در شکل ۵ رهایش دارو از دو بستر انتخابی مشاهده می‌شود. نمودار ۵-الف مربوط به بستر $\text{MgO1}'$ و نمودار ۵-ب مربوط به بستر MgO2 در دو محیط معده (SIF) و روده (SGF) است. دو نانو دارو طی ۴ ساعت اول به ترتیب ۴۷ و ۳۵٪ در محیط روده و ۴۶ و ۳۲٪ در محیط معده رهایش داشته‌اند. پس از گذشت ۱۵ ساعت رهایش هر دو دارو به ۱۰۰٪ در محیط روده و به ترتیب ۸۰ و ۸۴٪ در محیط معده رسید. به نظر می‌رسد علت رهایش طولانی این نانو دارو به دلیل پیوند هیدروژنی و الکترواستاتیک بین دارو و بستر باشد [۴۱]. نیفدیپین یک اسید ضعیف است و بستر منیزیم اکسید بازی است. نانو دارو در محیط معده پروتون از دست داده و به دلیل برقراری پیوند الکترواستاتیک آهسته‌تر آزاد می‌شود، اما در محیط روده پروتون‌دار شده که علت آن تشکیل

MgO₂ و MgO در جدول ۳ آورده شده‌اند. نتایج حاصل از بررسی سینتیک نشان داد که سازوکار رهایش دارو در محیط معده و روده از غیرفیکین پیروی می‌کند.

جدول ۳ سینتیک رهایش داروی نیفدیپین از دو بستر MgO₂ و MgO₁ در دو محیط روده و معده

R ²	K		n		سازوکار	نمونه
	روده	معه	روده	معه		
۰٫۹۶۵	۰٫۹۷۵	۲٫۶۰۰	۱٫۳۰۷	۰٫۵۱۵	۰٫۶۳۸	MgO ₁ غیر فیکین
۰٫۹۸۳	۰٫۹۹۰	۰٫۷۴۰	۰٫۶۳۵	۰٫۶۹۰	۰٫۷۲۷	MgO ₂ غیر فیکین

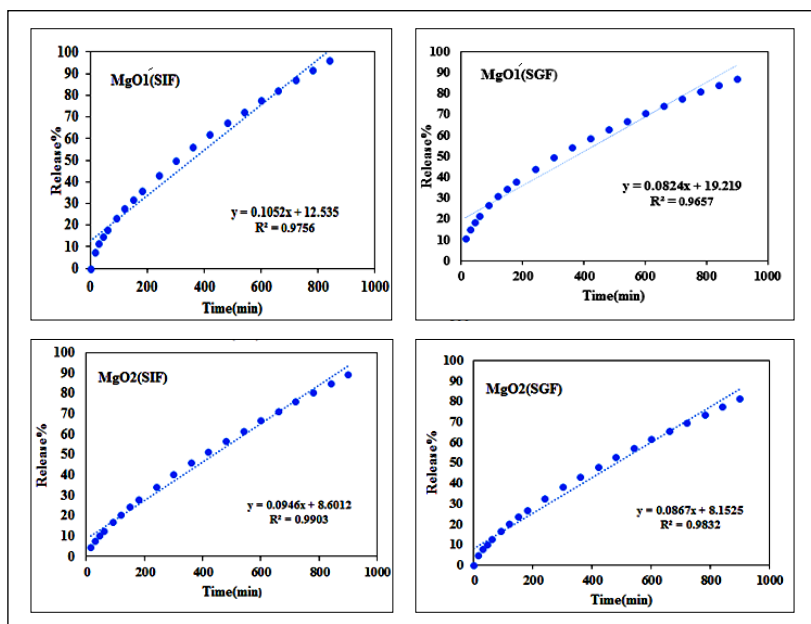
نتیجه‌گیری

نتیجه‌های این پژوهش نشان می‌دهد که از بین نانوساختارهای سنتز شده MgO₂ و MgO₁ بسترهای مناسبی برای رهایش داروی نامحلول نیفدیپین بوده و توانسته حلالیت دارو را افزایش داده، حتی دارو را به مدت ۱۵ ساعت آهسته‌رهش کند که در دارورسانی بسیار اهمیت داشته و باعث می‌شود دوز مصرفی کاهش یابد.

پیوند هیدروژنی است که باعث می‌شود شیب نمودار رهایش سریع‌تر شود [۴۲]. تفاوت در بار سطحی دارو در pH های متفاوت و برهم‌کنش‌های متفاوت با حامل‌ها، منجر به سرعت رهایش متفاوت می‌شود. همچنین، به دلیل بزرگ بودن قطر حفره‌ها در بستر MgO₁ امکان رهایش سریع دارو فراهم می‌شود.

بررسی سینتیک رهایش دارو

سینتیک آزادسازی دارو براساس معادله کورسمایر-پیاس مورد بررسی قرار گرفت. در مدل پیاس جزء داروی آزاد شده نسبت به داروی کل با درجه n ام زمان در ارتباط است. به بیان دیگر، $Mt/M_{\infty} = ktn$ است. در این معادله اگر n کمتر از ۰٫۴۳ باشد، سازوکار رهایش از قانون انتشار فیکین پیروی می‌کند و اگر مقدار n بین ۰٫۴۳ تا ۱٫۰ باشد سازوکار غیر فیکین در رهایش دارو مؤثر است. اگر n برابر ۱٫۰ باشد، رهایش دارو مستقل از زمان بوده و از معادله درجه صفر تبعیت می‌کند [۴۳ و ۴۴]. سینتیک مدل کورسمایر-پیاس در شکل ۶ نشان داده شده است. همچنین، عامل‌های مدل پیاس برای سینتیک نیفدیپین مربوط به MgO₁



شکل ۶ سینتیک رهایش نیفدیپین از MgO₂ و MgO₁ در محیط معده و روده با استفاده از معادله کورسمایر-پیاس

مراجع

- [1] Farokhzad, O.C.; Langer, R.; ACS Nano 3, 16–20, (2009).
- [۲] طرلانی، علی اکبر؛ نجارزاده، زهرا؛ محمدیان، نرگس؛ در خوش بایع کلایی، فاطمه؛ "نانوذرات و دارو رسانی- روش ها و کاربردها"، انتشارات فرمنش، تهران، چاپ اول، ۱۳۹۵، ۳۹۴
- [3] Union, I.; Pure, O.F.; A. Chemistry 57, 603–619, 1985.
- [4] J.S. Beck, J.C. Vartuli, W.J. Roth, M.E. Leonowicz, C.T. Kresge, K.D. Schmitt, C.T.-W. Chu, D.H. Olson, E.W. Sheppard, S.B. McCullen, J.B. Higgins, J.L. Schlenkert, J. Am. Chem. Soc. (1992) 10834–10843.
- [5] Rouquerolt, J. D.; Avnir, C.W.; Fairbridge, D.H.; Everett, J.H.; Haynes, N.; Pernicone, J.D.F.; Ramsay, K.S.W.; Sing, K.K.; Unger, Pure & Appl. Chem. 66, 1739–1758, 1994.
- [6] Zhang, R.; Elzatahry, A.A.; Al-Deyab, S.S.; Zhao, D.; Nano Today 7, 344–366, 2012.
- [7] Tarlani, A.; Fallah, M.; Lotfi, B.; F., Khazraei, A.; Golsanamlou, S.; Muzart, J.; Mirza-Aghayan, M.; Biosensors and Bioelectronics 67, 601–607, 2015.
- [8] Mezni, A.; Altalhi, T.; Ben, N.; Aldalbah, A.; Boulehmi, S.; Santos, A.; Journal of Colloid And Interface Science 491, 375–389, 2017.
- [9] Hazra Chowdhury, A.; Hazra Chowdhury, I.; Kanti Naskar, M.; Materials Letters 158, 190–193, 2015.
- [10] Roggenbuck, J.; Tiemann, M.; Journal of the American Chemical Society 127, 1096–1097, 2005.
- [11] Hadia, N.M.A.; Mohamed, H.A.H.; Materials Science in Semiconductor Processing 29, 238–244, 2015.
- [12] Bhagiyalakshmi, M.; Hemalatha, P.; Ganesh, M.; Mei, P.M.; Jang, H.T.; Fuel 90, 1662–1667, 2011.
- [13] Feng, J.; Zou, L.; Wang, Y.; Li, B.; He, X.; Fan, Z.; Ren, Y.; Lv, Y.; Zhang, M.; Chen, D.; Journal of Colloid and Interface Science 438, 259–267, 2015.
- [14] Mortazavi, G.; Mobasherpour, I.; Rad, E.M.; Journal of Ceramic Processing Research 15, 88–92, 2014.
- [15] Cao, C.Y.; Qu, J.; Wei, F.; Liu, H.; Song, W.G.; ACS Applied Materials and Interfaces 4, 4283–4287, 2012.
- [16] Antunes, W.M.; Veloso, C. de O.; Henriques, C.A.; Catalysis Today 133–135, 548–554, 2008.
- [17] Zhao, J.; Mu, F.; Jia, L.; Qin, X.; Yang, C.; Materials Chemistry and Physics 166, 176–181, 2015.
- [18] Wu, C.C.; Cao, X.; Wen, Q.; Wang, Z.; Gao, Q.; Zhu, H.; Talanta 79, 1223–1227, 2009.
- [19] Umar, A.; Rahman, M.M.; Hahn, Y.B.; Electrochemistry Communications 11, 1353–1357, 2009.
- [20] Kim, H.W.; Shim, S.H.; Lee, J.W.; Kebede, M.A.; Yang, H.H.; Kong, M.H.; Choi, S.M.; Yang, J.H.; Bang, H.J.; Kim, H.Y.; Surface and Coatings Technology 202, 2503–2508, 2008.
- [21] Blin, J.L.; Su, B.L.; Langmuir 18(13), 5303–5308, 2002.
- [22] Somanathan, T.; Krishna, V.M.; Saravanan, V.; Kumar, R.; Journal of Nanoscience and Nanotechnology 15, 1–11, 2016.
- [23] Ariga, K.; Kawakami, K.; Ebara, M.; Kotsuchibashi, Y.; Ji, Q.; Hill, J.P.; New J. Chem. 38 (2014) 5149–5163.
- [24] Feinle, A.; Heugenhauer, A.; Hüsing, N.; Journal of Supercritical Fluids 106 (2015)

- 133–139.
- [25] Alexa, I.F.; Ignat, M.; Popovici, R.F.; Timpu, D.; Popovici, E.; *International Journal of Pharmaceutics* 436, 111–119, 2012.
- [26] Choi, J.S.; Moon, S.H.; Kim, J.H.; Kim, G.H.; *Current Applied Physics* 10, 1378–1382, 2010.
- [27] Almerindo, G.I.; Probst, L.F.D.; Campos, C.E.M.; De Almeida, R.M.; Meneghetti, S.M.P.; Meneghetti, M.R.; Clacens, J.M.; Fajardo, H. V.; *Journal of Power Sources* 196, 8057–8063, 2011.
- [28] Ding, Y.; Zhang, G.; Wu, H.; Hai, B.; Wang, L.; Qian, Y.; *Chem. Mater.* 13920, 435–440, 2001.
- [29] Park, C.G.; Kim, E.; M.; Park, J.H.; Park, Y.; Choy, B.; *Journal of Controlled Release* 149, 250–257, 2011.
- [31] Hu, L.; Sun, H.; Zhao, Q.; Han, N.; Bai, L.; Wang, Y.; Jiang, T.; Wang, S.; *Materials Science and Engineering C* 47, 313–324, 2015.
- [32] Işiklan, N.; Inal, M.; Kurşun, F.; Ercan, G.; *Carbohydrate Polymers* 84, 933–943, 2011.
- [33] Parida, P.; Mishra, S.C.; Sahoo, S.; Behera, A.; Nayak, B.P.; *Journal of Pharmaceutical Analysis* 6, 341–344, 2016.
- [34] I.J. Marques, P.D. Vaz, A.C. Fernandes, C.D. Nunes, *Microporous and Mesoporous Materials* 183 (2014) 192–200.
- [35] Huang, J.; Wigent, R.J.; Bentzley, C.M.; Schwartz, J.B.; *International Journal of Pharmaceutics* 319, 44–54, 2006.
- [36] Ottaviani, G.; Gosling, D.J.; Patisserie, C.; Rodde, S.; Zhou, L.; Faller, B.; *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 41, 452–457, 2010.
- [37] Thommes, M.; Kaneko, K.; Neimark, A.V.; Olivier, J.P.; Rodriguez-Reinoso, F.; Rouquerol, J.; Sing, K.S.W.; *Pure and Applied Chemistry* 87, 1051–1069, 2015.
- [38] Nastase, S.; Bajenaru, L.; Matei, C.; Mitran, R.A.; Berger, D.; *MICROPOROUS AND MESOPOROUS MATERIALS* 182,) 32–39, 2013.
- [39] Balamurugan, S.; Ashna, L.; Parthiban, P.; *Journal of Nanotechnology* 2014, 10–12, 2014.
- [40] I.J.; Marques, P.D.; Vaz, A.C.; Fernandes, C.D.; Nunes, *Microporous and Mesoporous Materials* 183 (2014) 192–200.
- [41] Ochoa, L.; Igartua, M.; Hernández, R.M.; Gascón, A.R.; Solinis, M.A.; Pedraz, J.L.; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 77, 306–312, 2011.
- [42] Hashemikia, S.; Hemmatinejad, N.; Ahmadi, E.; Montazer, M.; *Journal of Colloid and Interface Science* 443, 105–114, 2015.
- [43] Ayad, M.M.; Salahuddin, N.A.; Torad, N.L.; El-nasr, A.A.; *RSC Advances* 6, 57929–57940, 2016.
- [44] Han, N.; Wang, Y.; Bai, J.; Liu, J.; Wang, Y.; Gao, Y.; Jiang, T.; Kang, W.; Wang, S.; *Microporous and Mesoporous Materials* 219, 209–217, 2016.

Synthesis of nano-macro magnesium oxide by a facile method without using any surfactants and its application in drug release of nifedipine

B. Abedi-Rad¹, A.A. Tarlani^{2,*}, S. Jameh-Bozorghi³ and A. Niazi⁴

1. Ph.D student in Inorganic Chemistry, Department of Chemistry, Islamic Azad University, Arak Branch, Arak, Iran
2. Associate Prof. of Inorganic Chemistry, Chemistry & Chemical Engineering Research Center of Iran (CCERCI), Tehran, Iran.
3. Associate Prof. of Inorganic Chemistry, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Hamedan, Iran.
4. Professor of Analytical Chemistry, Arak Branch, Islamic Azad University, Hamedan, Iran.

Received: April 2017, Revised: September 2017, Accepted: November 2017

Abstract: In this study, nano-macro magnesium oxide was synthesized with different structures, such as cube and spherical, by using different ratio arginine and urea as additives without making use of any surfactants by a hydrothermal method at 130-180 °C during 24 hours. Nanoparticles were calcinated at 400 oC to obtain particles of sizes between 42 to 80 nm. The samples characterized by X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscope (SEM), adsorption and desorption of nitrogen test (BET), infrared spectroscopy (IR), ultraviolet-visible spectroscopy (UV-Vis), and EDX. Nifedipine, as an insoluble drug, was loaded on magnesium oxide substrate (sample MgO1' and MgO2). The in vitro drug release was investigated in simulated intestinal fluid (pH = 6.8) and simulated gastric fluid (pH = 1.2). At the simulated intestinal fluid (pH = 6.8), the amount of drug release enhanced to 100% for sample MgO2 (cubic structure) after 15 hours. The Korsmeyer–Peppas models were applied to evaluate the kinetics of nifedipine release from MgO1' and MgO2. The results showed that the kinetic of the drug release was non-fickian in both SGF and SIF.

Keywords: magnesium oxide, sustained-release, hydrothermal, cubic and spherical structures, nano-macro structures, nifedipine