

تأثیر ماده سطح فعال PS-PVP در تهیه آلومینا نانومتخلخل و بررسی آن به عنوان نانوحامل در دارورسانی کورکومین

معصومه عالم^۱، علی اکبر طرلانی^{۲*}، حمید رضا آقابزرگ^{۳*} و مرتضی خسروی^۴

۱- دانشجوی دکتری، گروه شیمی، دانشکده شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی تهران شمال، تهران، ایران

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

۳- استاد، پژوهشکده کاتالیست، پژوهشگاه صنعت نفت، تهران، ایران

۴- استاد، گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی تهران شمال، تهران، ایران

دریافت: آبان ۱۳۹۶، بازنگری: آذر ۱۳۹۶، پذیرش: آذر ۱۳۹۶

چکیده: در این پژوهش، نانوساختارهای جدید آلومینای مزوحفره در محیط اسیدی و بازی به روش خودآرایی تبخیر القایی تهیه شدند. منبع آلومینیم برای تهیه نمونه‌ها آلومینیم تری ۲-بوتوکسید بود. ماده‌های سطح فعال به عنوان جهت دهنده ساختار آلومینا شامل ترکیب مواد سطح فعال غیر یونی PS-PVP و کاتیونی CTAB بودند. اثر نوع ماده سطح فعال، pH محیط و دمای کلسینه شدن در ویژگی‌های فیزیکی نمونه‌های تهیه شده مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌های تهیه شده با روش‌های پراش پرتو ایکس (XRD)، جذب و واجذب نیتروژن و میکروسکوپی الکترونی روبشی (SEM) شناسایی شدند. نتایج به دست آمده نشان داد که استفاده از مخلوط دو ماده سطح فعال در محیط بازی، دارای بالاترین مساحت سطح ($407 \text{ m}^2/\text{g}$) و حجم حفره ($0.96 \text{ cm}^3/\text{g}$) در دمای کلسینه شدن 550°C درجه سانتی‌گراد بود. داروی کم محلول کورکومین به عنوان داروی مدل انتخاب شد. این دارو با روش تلقیح بر نانوساختارهای آلومینا تهیه شده به نسبت ۱ به ۵ بارگذاری شد. مقدار رهایش دارو از نانوحامل‌های آلومینا به صورت برون تن در محیط شبیه سازی شده معده (SGF) و روده (SIF) بررسی شد. نتیجه این بررسی بیانگر این نکته بود که مقدار بیشینه رهایش دارو در pH های اسیدی ۹۰٪ است. سرعت رهایش کورکومین در هر دو محیط شبیه سازی شده از مدل سینتیکی کورسمایر-پیاس پیروی می‌کند.

واژه‌های کلیدی: کورکومین، آلومینای مزوحفره، ماده سطح فعال، PS-PVP

مقدمه

سمیت و سازگاری زیستی، آن‌ها را نسبت به سایر حامل‌های دارویی ممتاز کرده است [۱ تا ۳]. مزومتخلخل آلومینا، یکی از ترکیب‌های مزومتخلخل غیرسیلیکایی است که به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. به دلیل ویژگی‌های فیزیکی مطلوب مانند مساحت سطح بالا، حجم حفره‌های بزرگ و اندازه یکنواخت

استفاده از ترکیب‌های مزومتخلخل به عنوان یکی از حامل‌های مورد استفاده در سامانه دارورسانی، پیشرفت قابل توجهی داشته است. ویژگی قابل توجه این ترکیب‌ها مانند ساختار پایدار تخلخل‌ها، یکنواختی آن‌ها، سطح ویژه بالا، اندازه قابل تنظیم منافذ، حداقل

فنیل) -۱۶- هپتا دیان-۳،۵- دیان یک دی فنل طبیعی است که ماده اصلی گیاه زردچوبه است. دلیل محدودکننده استفاده از کورکومین، حلالیت کم آن در آب است، به گونه‌ای که ۰/۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر از آن در آب حل می‌شود. این ویژگی منجر به فراهمی زیستی^۲ پایین آن می‌شود. فراهمی زیستی پایین آن منجر به متابولیسم سریع، نیمه‌عمر کوتاه و غلظت پایین در خون می‌شود. به همین دلیل، بررسی‌های زیادی برای افزایش انحلال آن انجام شده است [۶۲ و ۶۳]. مهم‌ترین تأثیر زیستی کورکومین اثرات ضدالتهابی، ضدتوموری و ضداکسیدانی آن است [۱۹]. کورکومین خالص به‌عنوان دارویی با حلالیت بسیار پایین، بی‌ثباتی شیمیایی و فراهمی زیستی نامناسب شناخته شده است [۲۰]. امروزه استفاده از نانوحامل‌ها برای بهبود فراهمی زیستی کورکومین موردتوجه قرار گرفته است [۲۱]. کیم^۳ و همکارانش موفق شدند نانوذره‌های سیلیکای پوشش‌دار شده با آهن را تهیه و پس از عامل‌دار کردن با تانیک اسید ره‌ایش کورکومین را تا ۷۰ درصد برسانند [۲۲]. همچنین، در ره‌ایش داروی کورکومین از حامل‌های سیلیکایی در کنار یک عامل بسیاری استفاده شده است. بررسی‌های بسیار کمی در رابطه با نانوحفره‌های آلومینا در مقایسه با سایر حامل‌ها در دارورسانی انجام شده است. در طول سال‌های اخیر، پژوهشگران از آلومینا به‌عنوان حامل در سامانه دارورسانی ایبوپروفن و کتوپروفن استفاده کردند [۲۳ و ۲۴]. در این پژوهش، مزومتخلخل آلومینا برای نخستین بار به کمک ماده‌های سطح‌فعال PS-PVP و CTAB با روش خودآرایی تبخیر القایی^۴ تهیه شد. کنترل اثر عامل‌های pH محلول و دمای کلسینه‌شدن و ماده‌های سطح‌فعال بر ویژگی‌های فیزیکی مزومتخلخل تهیه شده، بررسی شد. داروی کورکومین بر نمونه‌های دارای بالاترین مساحت سطح و حجم حفره بارگذاری شد. لازم به ذکر است که داروی کورکومین که بر نمونه‌های آلومینا تاکنون بارگذاری نشده است و برای نخستین بار در این پژوهش بر نمونه‌های آلومینا بارگذاری شده است. ره‌ایش کورکومین از نمونه‌های تهیه شده در دو محیط شبیه‌سازی شده معده و روده موردبررسی قرار گرفت.

حفره‌ها و در دسترس بودن، این ترکیب‌ها به‌عنوان یک ماده فعال و پرکاربرد در زمینه‌های جاذب‌ها، کاتالیست‌ها و داروها مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۴ تا ۶]. در سال‌های اخیر، به منظور کنترل ریخت ترکیب‌های مزومتخلخل آلومینا، استفاده از مواد سطح‌فعال توسعه یافته است [۷]. در حال حاضر، در زمینه تهیه مزومتخلخل آلومینا، به‌دست آوردن مساحت سطح و حجم حفره بالا برای این ترکیب‌ها موردتوجه پژوهشگران است تا این ترکیب عملکرد مناسبی در جذب مولکول مهمان از خود نشان دهد [۸ و ۹]. حجم بالای تخلخل در این مواد اجازه می‌دهد مولکول‌های فعال زیستی در حفره‌ها جای بگیرند. از سویی دیگر، به دلیل اینکه جذب مولکول‌ها در مواد مزوحفره یک پدیده سطحی است، مساحت سطح بالای این ترکیب‌ها نیز منجر به جذب بیشتر مولکول‌های دارویی می‌شود [۲]. به‌تازگی برای بهبود ساختارهای متخلخل، به‌طور گسترده از هم‌بسپارهای شامل بخش آبدوست و آب‌گریز به‌عنوان ماده سطح‌فعال استفاده شده است [۱۰]. پلی‌پروپیلن اکسید، پلی‌استایرن، پلی‌ایمید بسپارهای آب‌گریز و پلی‌اتیلن اکسید و پلی‌آکرلیک اسید بسپارهای آبدوستی هستند که به‌عنوان ماده سطح‌فعال، در ساخت ترکیب مزومتخلخل سیلیکا استفاده می‌شوند [۱۱ و ۱۲]. از مزایای اصلی این بسپارها می‌توان به ایجاد حفره‌های بزرگ‌تر و دیواره‌های ضخیم‌تر نسبت به سایر مواد سطح‌فعال اشاره کرد [۱۳]. ژانگ^۱ و همکارانش، ترکیب‌های کره تو خالی مزومتخلخل سیلیکا (HMSs) را با روش سل-ژل در حضور تترائیل‌اورتوسیلیکات به کمک ماده‌های سطح‌فعال پلی‌استایرن- پلی‌وینیل‌پیریدین (PS-PVP) و ستیل‌تری‌آمونیم برمید (CTAB) در محیط آبی در دمای اتاق تهیه و مشاهده کردند که در طی واکنش، به دلیل باز لویس بودن PVP در PS-PVP گونه معدنی سیلیکا بر این میکروکره‌ها قرار می‌گیرد [۱۴]. PS-PVP از یک بخش غیرقطبی PS و بخش قطبی PVP تشکیل شده است. بخش آب‌گریز PS، موجب ایجاد حفره در ساختار می‌شود و ماده سطح‌فعال CTAB، یک عامل هدایت‌کننده ساختار در تهیه ترکیب مزومتخلخل است [۱۵ و ۱۶]. کورکومین یا ۱،۷-به‌یس (۴-هیدروکسی-۳-متوکسی

1. Zhang 2. Bioavailability 3. Kim 4. Evaporation-induced self-assembly

بخش تجربی

مواد شیمیایی مورد استفاده

واکنشگرهای مورد استفاده در این پژوهش شامل آلومینیم تری-۲-بوتوکسید، هیدروکلریدریک اسید، اتانول و آمونیاک از شرکت مرک آلمان، ماده سطح فعال CTAB از شرکت آلدیج و دی سدیم هیدروژن فسفات دو آب و پتاسیم دی هیدروژن فسفات از شرکت مرک همگی با درجه آزمایشگاهی و خلوص بالا به کار برده شدند. ماده سطح فعال PS-PVP از پژوهشگاه صنعت نفت و کورکومین از شرکت اکسیر نانو سینا تهیه شدند.

دستگاه‌های مورد استفاده

برای ریخت‌شناسی نمونه‌ها از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) Zeiss DSM 960 A با ولتاژ ۱۵ kV بهره گرفته شده است. برای بررسی نمودارهای جذب و واجذب هم‌دما نیتروژن، اندازه‌گیری مساحت سطح، حجم و قطر حفره‌های نمونه‌های تهیه شده، دستگاه BEL SORP مدل MINI II-310 از شرکت BEL ژاپن به کار گرفته شد. پراش پرتو ایکس (XRD) نمونه‌ها با پرتو تکفام ($\text{Cu K}\alpha$, $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$) به وسیله دستگاه Bruker D5000 advance ساخت شرکت فیلیپس آلمان با سرعت روبش ۲ درجه بر دقیقه مورد بررسی قرار گرفت.

روش تهیه ترکیب مزو متخلخل آلومینا

۰٫۲۰ گرم (۰٫۵۴ میلی مول) CTAB در ۱۰ میلی لیتر اتانول و ۲۱ میلی لیتر آب مقطر حل شد و به مدت ۱ ساعت با سرعت چرخش متوسط ۲۰۰ دور در دقیقه هم زده شد. پس از آن، ۱ گرم از PS-PVP به آرامی به محلول افزوده شد. سپس، ۲٫۴۶ گرم (۹٫۹۰ میلی مول) آلومینیم تری-۲-بوتوکسید به مخلوط به دست آمده، افزوده شد. به منظور بررسی تأثیر pH در واکنش با محلول‌های ۳۷٪ هیدروکلریدریک اسید و ۲۵٪ آمونیاک، pH مخلوط به ترتیب در ۳ و ۱۲ تنظیم شد. پس از ۲۰ ساعت هم زدن، ژل همگنی به دست آمد. این ژل به مدت ۱۲ ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد خشک شد. نمونه‌های خشک شده به مدت ۵ ساعت با سرعت

گرمایش ۱ درجه سانتی‌گراد در دقیقه تا دمای ۵۵۰، ۷۵۰ و ۹۵۰ درجه سانتی‌گراد کلسینه شدند. شرایط و واکنشگرهای مورد استفاده برای تهیه این سری از نمونه‌ها در جدول ۱ خلاصه شده‌اند. لازم به ذکر است که نام‌گذاری نمونه‌ها به گونه‌ای انجام شده که تفاوت بین نوع ماده سطح‌فعال و شرایط متفاوت تهیه را در برداشته است.

بارگذاری کورکومین بر نمونه‌های آلومینا ۱ و ۴

داروی کورکومین حل شده در اتانول (۰٫۰۰۶۷ گرم) به حامل مزومتخلخل آلومینا تهیه شده (۰٫۰۳۵ گرم) افزوده شد. پس از هم زدن مخلوط به دست آمده در یک ظرف دربسته به مدت ۱۲ ساعت، با دستگاه تبخیرکننده چرخان، حلال نمونه‌ها تبخیر شد. برای اطمینان از عدم وجود اتانول در نمونه‌ها پودر نارنجی رنگ به دست آمده به مدت ۵ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد تا نانوداروی کورکومین مورد نظر به دست آید.

بررسی رهائش داروی کورکومین

تهیه محیط شبیه‌سازی شده معده SGF

برای تهیه SGF، ۶٫۲۱۷ گرم هیدروکلریک اسید غلیظ را در بالن ژوژه به حجم ۱۰۰۰ میلی لیتر رسانده شد تا محلول معده با pH برابر با ۱٫۳ به دست آید [۲۵].

تهیه محیط شبیه‌سازی شده روده SIF

۵٫۹۲۸۴ گرم دی سدیم هیدروژن فسفات دو آب و ۵٫۰۱۸۷ گرم پتاسیم دی هیدروژن فسفات را به یک بالن ژوژه افزوده و به حجم ۱۰۰۰ میلی لیتر رسانده شد تا محیط روده با pH برابر با ۷٫۴۰ ایجاد شود [۲۶].

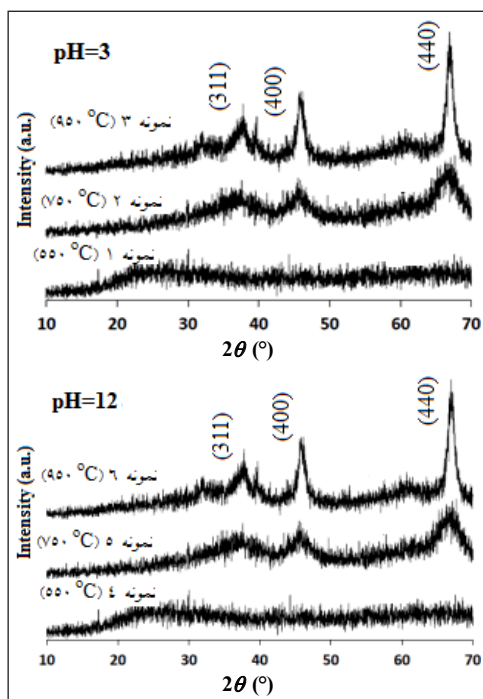
برای بررسی رهائش دارو از نمونه‌های تهیه شده، ۰٫۱ گرم از نمونه مورد نظر در ۱۰۰ میلی لیتر از محیط‌های شبیه‌سازی شده معده با pH برابر ۱٫۲ و نیز، روده با pH برابر ۶٫۸ در حمام روغن ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. این مخلوط با دور همزن ۱۰۰ دور بر دقیقه هم زده شد. نمونه‌برداری در زمان‌های متفاوت و در حالت سکون انجام می‌شد. به منظور ثابت ماندن حجم محلول،

به منظور تعیین مساحت سطح، حجم و میانگین قطر حفره‌های نمونه‌های تهیه شده آلومینا، جذب و واجذب هم‌دما نیتروژن برای نمونه‌ها مورد بررسی قرار گرفت. ویژگی‌های فیزیکی نمونه‌های تهیه شده در جدول‌های ۱ و ۲ آورده و نمودارهای هم‌دما نیتروژن برای نمونه‌های تهیه شده در شکل ۲ نشان داده شده‌اند. نمودارهای جذب و واجذب نیتروژن این نمونه‌ها وجود یک حلقه پسماند را نشان می‌دهد. برپایه طبقه‌بندی آیوپاک می‌توان این نمودارهای هم‌دما را از نوع IV دانست [۲۸]. نمودارهای توزیع اندازه حفره‌های این ذره‌ها که به روش BJH به دست آمده‌اند نیز در شکل ۲ نیز نشان داده شده‌اند. به طور کلی، توزیع باریک اندازه حفره‌ها برای همه نمونه‌ها در هر دو pH در دمای کلسینه ۵۵۰ درجه سانتی‌گراد مشاهده می‌شود که بیانگر یکنواخت بودن اندازه حفره‌ها در این ساختارهاست. هر چند که برای نمونه تهیه شده با PS-PVP (نمونه ۷) توزیعی پراکنده وجود دارد که نشان‌دهنده تنوع اندازه حفره‌هاست. به دلیل عدم استفاده از CTAB مساحت سطح و حجم حفره‌های نمونه‌های ۷ و ۸ به طور چشمگیری نسبت به نمونه‌های متناظر (به ترتیب نمونه‌های ۱ و ۴) کاهش یافته است. دلیل این نتیجه را می‌توان به تفاوت ماده سطح فعال به کار گرفته شده برای این نمونه‌ها دانست. به بیان دیگر، می‌توان ادعا کرد که به کارگیری CTAB در کنار PS-PVP در تهیه نمونه‌های ۱ و ۴ موجب افزایش حجم حفره‌ها و مساحت سطح نمونه‌ها شده است. دلیل این تأثیر را می‌توان به نیروی جاذبه الکترواستاتیک بین PVP که یک باز لوئیس است و CTAB که ماده سطح فعال کاتیونی است، نسبت داد. برهم‌کنش این دو ماده منجر به تشکیل مجموعه‌ای پر حجم و فعال می‌شود که در نتیجه مساحت سطح و حجم حفره بالا را به دنبال دارد. داده‌های جدول ۱ نشان می‌دهد که با افزایش دمای کلسینه شدن مساحت سطح نمونه کاهش می‌یابد. به طور قابل توجهی این کاهش در مساحت سطح به پدیده کلوخ شدن جزئی در دمای بالا نسبت داده می‌شود [۲۹] که این روند را می‌توان به افزایش بلوری شدن بیشتر نمونه‌ها نسبت داد. الگوهای پراش پرتو ایکس نیز بیانگر افزایش بلورینگی نمونه‌های کلسینه شده در دماهای بالاست. همچنین، افزایش pH منجر به

پس از هر نمونه برداری مقدار مساوی با حجم نمونه برداشته شده از محلول شبیه سازی شده مربوط جایگزین می‌شد. مقدار کور کومین موجود در نمونه‌های جمع آوری شده با دستگاه طیف نورسنج در طول موج بیشینه ۴۲۷ نانومتر، اندازه گیری شد.

نتیجه‌ها و بحث

الگوهای پراش پرتو ایکس نمونه‌های تهیه شده در گستره 2θ از ۱۰ تا ۷۰ درجه مورد بررسی قرار گرفتند. این الگوها در شکل ۱ آورده شده‌اند. همان گونه که مشاهده می‌شود، تمام نمونه‌های آلومینا که در دمای ۵۵۰ درجه سانتی‌گراد کلسینه شده‌اند به صورت بی‌شکل هستند و با افزایش دمای کلسینه شدن، به سمت بلوری شدن پیش می‌روند. به بیان دیگر، با افزایش دمای کلسینه شدن عرض میانه پیک‌ها کاهش می‌یابد. روند مشاهده شده مستقل از pH محیط تهیه نمونه‌های مربوط است که در شکل ۱ قابل مشاهده است. بررسی این الگوها نشان داد که الگوهای نمونه‌های بلوری با توجه به کارت استاندارد ثبت شده (JCPDS: ۱۰-۰۴۲۵) نشان دهنده فاز گاما آلومینا است [۲۷].

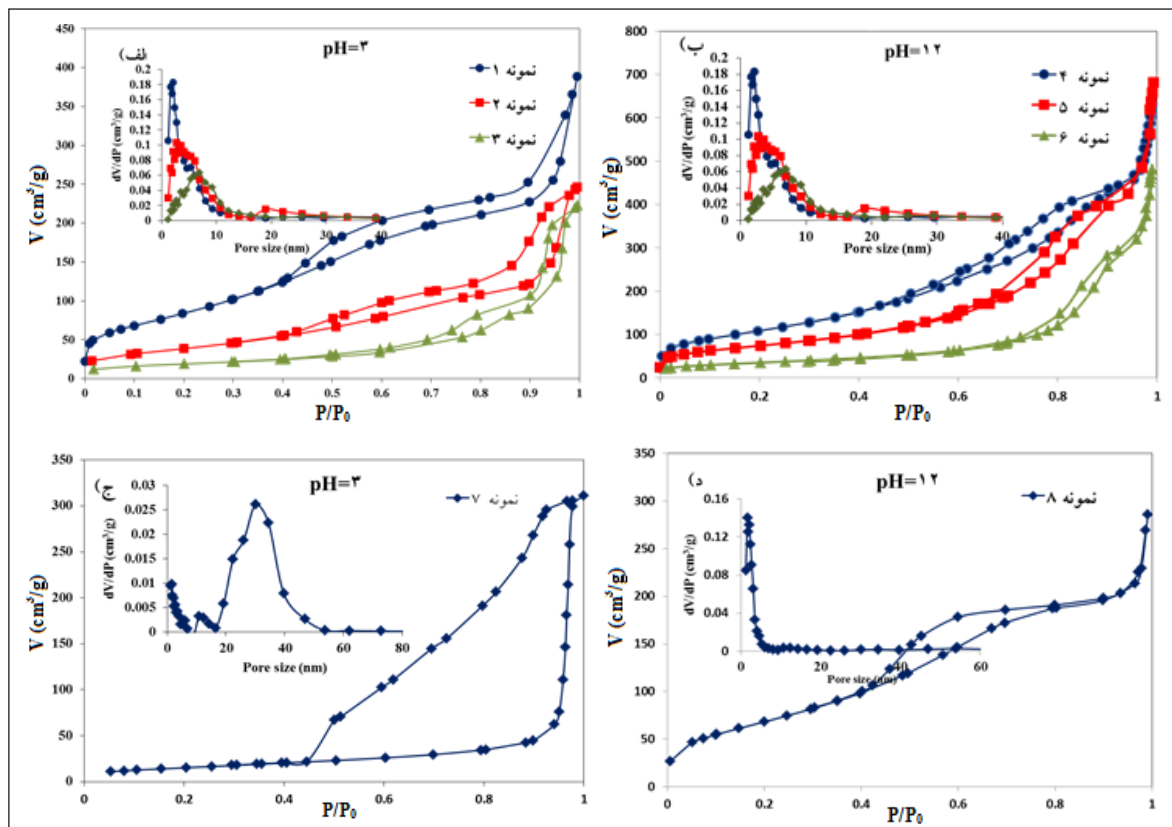


شکل ۱ الگوهای پراش پرتو ایکس نمونه‌های تهیه شده در pHها و دماهای متفاوت

افزایش مساحت سطح نیز شده است. این افزایش را می‌توان ناشی از پایداری نسبی بیشتر مجموعه PS-PVP و CTAB در محیط بازی دانست، زیرا همان‌گونه که اشاره شد گروه‌های PVP ویژگی باز لویس را دارند.

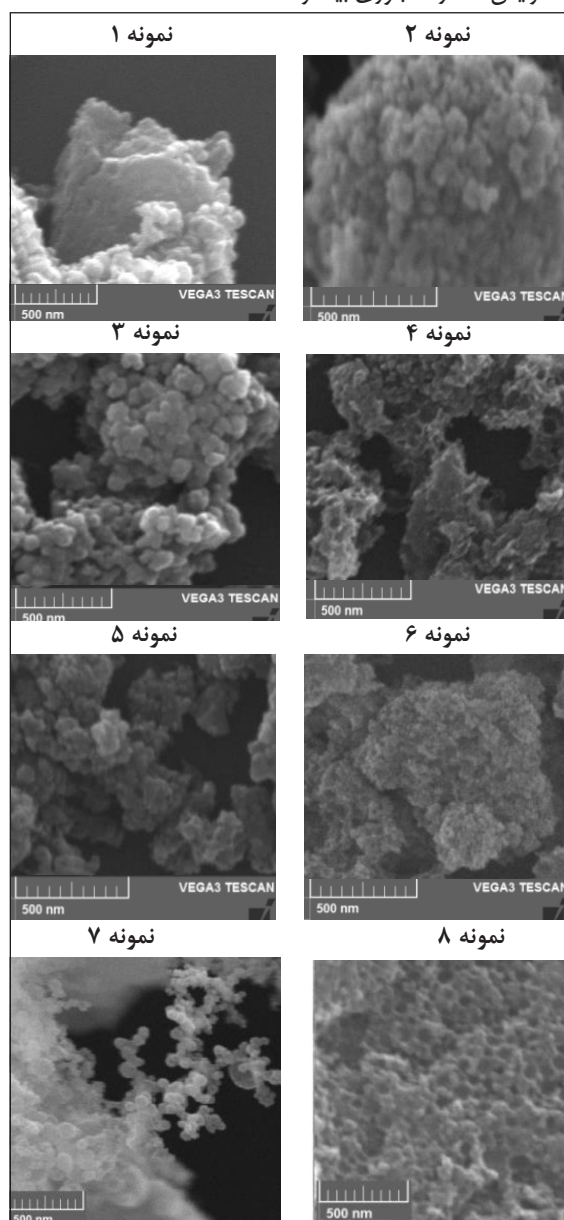
جدول ۱ شرایط و واکنشگرهای مورد استفاده برای تهیه نمونه‌ها و ویژگی‌های فیزیکی مربوط

نمونه	pH	CTAB (میلی مول)	PS-PVP (گرم)	دمای کلسینه‌شدن (درجه سانتی‌گراد)	مساحت سطح (m ² /g)	حجم حفره‌ها (cm ³ /g)	میانگین قطر حفره‌ها (nm)
نمونه ۱	۳	۰٫۵۴	۱	۵۵۰	۳۵۰	۰٫۶۰	۶٫۵۰
نمونه ۲	۳	۰٫۵۴	۱	۷۵۰	۱۴۸	۰٫۳۳	۱۰٫۱۵
نمونه ۳	۳	۰٫۵۴	۱	۹۵۰	۶۸	۰٫۳۳	۱۹٫۷۳
نمونه ۴	۱۲	۰٫۵۴	۱	۵۵۰	۴۰۷	۰٫۹۶	۹٫۴۰
نمونه ۵	۱۲	۰٫۵۴	۱	۷۵۰	۲۶۶	۰٫۹۸	۱۴٫۴۶
نمونه ۶	۱۲	۰٫۵۴	۱	۹۵۰	۱۰۷	۰٫۷۲	۲۷٫۲۳
نمونه ۷	۳	-	۱	۵۵۰	۵۶	۰٫۴۷	۳۳٫۷۹
نمونه ۸	۱۲	-	۱	۵۵۰	۲۷۰	۰٫۴۳	۶٫۳۹



شکل ۲ نمودارهای جذب و واجذب هم‌دما نیتروژن نانوذره‌های مزو متخلخل آلومینا

جالب توجه این است که با حذف CTAB در دو مورد از نمونه‌ها (۷ و ۸)، هم‌بسیار PS-PVP به‌عنوان ماده سطح فعال باعث به‌وجود آمدن ریخت کروی در محیط اسیدی شده است ولی در محیط بازی این ماده سطح فعال تحرک بیشتری داشته و موجب به‌وجود آمدن ریخت اسفنجی شده است. همچنین، همان‌گونه که مشاهده می‌شود با افزایش دما، رشد بلوری بیشتر شده است.

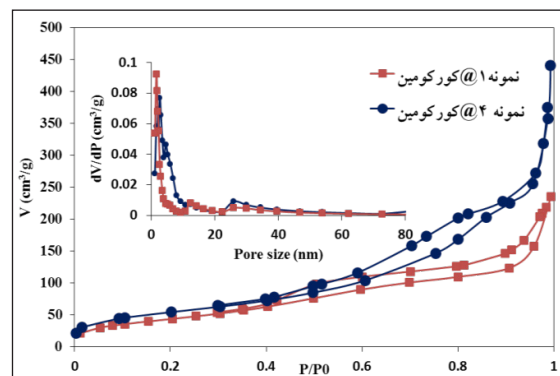


شکل ۴ تصاویر SEM از نانوذره‌های مزو متخلخل آلومینا

نمودار جذب و واجذب هم‌دمای نیتروژن نانوداروی کورکومین تهیه‌شده در شکل ۳ نشان داده شده است. همچنین، ویژگی‌های فیزیکی نانوذره‌های مزومتخلخل آلومینا بارگذاری شده با کورکومین در جدول ۲ آورده شده‌اند. با توجه به داده‌های این جدول، بر اثر بارگذاری کورکومین بر نانوذره‌های آلومینا، مقادیر مساحت سطح نمونه‌ها کاهش یافته است. برای مثال، مساحت سطح و حجم حفره‌های نمونه ۱ پس از بارگذاری دارو به ترتیب از ۳۵۰ به ۱۷۱ مترمربع بر گرم و از ۰٫۶۰ به ۰٫۳۵ سانتی‌متر مکعب بر گرم کاهش یافته است. همچنین، مساحت سطح و حجم حفره نمونه ۴ پس از بارگذاری دارو به ترتیب از ۴۰۷ به ۱۸۸ مترمربع بر گرم و از ۰٫۹۶ به ۰٫۶۱ سانتی‌متر مکعب بر گرم کاهش یافته است. از طرفی، پس از بارگذاری دارو میانگین قطر حفره‌ها افزایش یافته است که به دلیل پر شدن حفره‌های کوچک به وسیله نفوذ دارو است [۳۰].

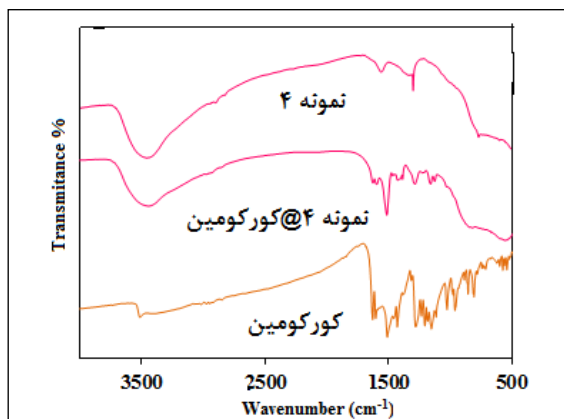
جدول ۲ ویژگی‌های فیزیکی نانوذره‌های مزومتخلخل آلومینا بارگذاری شده با کورکومین

نمونه	مساحت سطح (m ² /g)	حجم حفره‌ها (cm ³ /g)	میانگین قطر حفره‌ها (nm)
نمونه ۱ (کورکومین)	۱۷۱	۰٫۳۵	۸٫۱۹
نمونه ۴ (کورکومین)	۱۸۸	۰٫۶۱	۱۳٫۰۰



شکل ۳ نمودار جذب و واجذب هم‌دمای نیتروژن نانوداروی کورکومین

همان‌گونه که مشاهده می‌شود ساختار آلومینا در حضور هر دو ماده سطح فعال (PS-PVP و CTAB) به ترتیب در pH اسیدی به صورت کروی شکل و در pH بازی به صورت اسفنجی است. نکته



شکل ۵ طیف فروسرخ تبدیل فوریه برای نمونه تهیه شده، داروی خالص کورکومین و داروی بارگذاری شده بر آلومینا

رهایش دارو از نانوحامل‌های ۱ و ۴ در محیط شبیه‌سازی شده معده (SGF) و روده (SIF) بررسی شد. همان‌گونه که در شکل ۶ دیده می‌شود، در حدود یک ساعت اولیه رهایش داروی کورکومین با شبی تند در محیط SGF انجام شده است. پس از این مدت رهایش دارو با شیب ملایمی ادامه می‌یابد و سپس، متوقف می‌شود. رهایش داروی کورکومین در محیط SGF طی یک ساعت اول از نمونه ۱@کورکومین و نمونه ۴@کورکومین به ترتیب ۵۰ و ۵۵ درصد است و پس از گذشت ۱۲ ساعت مقدار رهایش دارو از نانوحامل‌های یادشده به ترتیب به ۷۸ و ۹۰ درصد رسیده است. در صورتی که رهایش در محیط SIF پس از یک ساعت از نمونه ۱@کورکومین و نمونه ۴@کورکومین به ترتیب ۱۲ و ۱۵ درصد و پس از گذشت ۱۲ ساعت به ۴۵ و ۵۰ درصد رسیده است. این نتیجه بیانگر آن است که سرعت رهایش در محیط معده سریع‌تر از محیط روده است. با توجه به این که کورکومین یک باز ضعیف با pK_a برابر با ۸٫۵ و با بار منفی است، به راحتی در محیط اسیدی آزاد می‌شود [۲۳]. پروتون‌های موجود در محیط اسیدی موجب پروتون‌شدن دارو و در نتیجه افزایش حلالیت دارو می‌شود. از این‌رو، رهایش دارو در محیط معده که یک محیط اسیدی است سریع‌تر از محیط روده انجام می‌شود. از طرفی دیگر،

طیف فروسرخ تبدیل فوریه برای نمونه تهیه شده، داروی خالص کورکومین و داروی بارگذاری شده در شکل ۵ آورده شده است. آلومینای مزوحفره تهیه شده (نمونه ۴) دارای یک نوار پهن در ناحیه ۳۳۰۰ تا ۳۵۰۰ cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی گروه O-H و یک نوار در ۱۶۳۵ cm^{-1} مربوط به ارتعاش خمشی گروه H-O-H است. نوار ۱۳۸۴ cm^{-1} متعلق به ارتعاش‌های گروه هیدروکسیل است. همچنین، ارتعاش‌های Al-O و ارتعاش‌های نوسانی Al-OH در گستره ۶۰۶ تا ۶۷۳ و ۸۷۰ تا ۸۷۶ cm^{-1} ظاهر می‌شوند که مربوط به مولکول‌های موجود در آب آلومینای بی‌شکل است [۳۱]. طیف جذب‌های اصلی داروی کورکومین دارای یک نوار ۳۵۱۱٫۵ cm^{-1} ناشی از ارتعاش کششی گروه فنلی O-H، ۱۵۰۹ cm^{-1} متعلق به ارتعاش حلقه بنزی، C=O ۱۶۲۹ cm^{-1} مربوط به C=C انولی، ۱۶۰۳ cm^{-1} مربوط به ارتعاش C=C در حلقه بنزن و نوار ۱۴۲۸٫۲۶ cm^{-1} مربوط به ارتعاش خمشی H-C اولفین است. افزون بر آن، نوارهای ۱۲۸۲٫۶۳، ۱۶۰۳ و ۷۱۳ cm^{-1} متعلق به ارتعاش کششی آروماتیک C-O، ارتعاش کششی C=C آروماتیک و ارتعاش C-H سیس حلقه آروماتیک هستند. همچنین، نوار ۱۳۷۱ cm^{-1} و ۱۰۲۶ cm^{-1} به ترتیب مربوط به ارتعاش گروه CH_3 و ارتعاش خمشی C-O-C هستند. ارتعاش C-O مربوط به $-C-O-CH_3$ در گستره ۸۱۳ cm^{-1} نیز مشاهده شد. این نوارها در توافق با نوارهای گزارش شده در بررسی‌های پیشین هستند [۳۲] تا [۳۴]. مقایسه طیف دارو-آلومینا با داروی خالص (شکل ۵) نشان‌دهنده قرار گرفتن کورکومین بر آلومینای تهیه شده است. بر این اساس، جابه‌جایی نوار ۱۵۰۹ cm^{-1} به ۱۵۱۴ cm^{-1} به همراه شدت قوی مربوط به برقراری پیوند هیدروژنی با فرم انولی دارو است. همچنین، جابه‌جایی نوارهای ۱۶۲۹ cm^{-1} به ۱۶۲۵ cm^{-1} ، ۱۶۰۳ cm^{-1} به ۱۶۰۰ cm^{-1} ، ۱۲۸۲ cm^{-1} به ۱۲۸۷ cm^{-1} و کاهش در شدت نوارهای ۱۴۲۸ cm^{-1} و ۱۶۰۳ cm^{-1} نشان‌دهنده برهم‌کنش مولکول کورکومین با حامل آلومینا است.

است (معادله ۱).

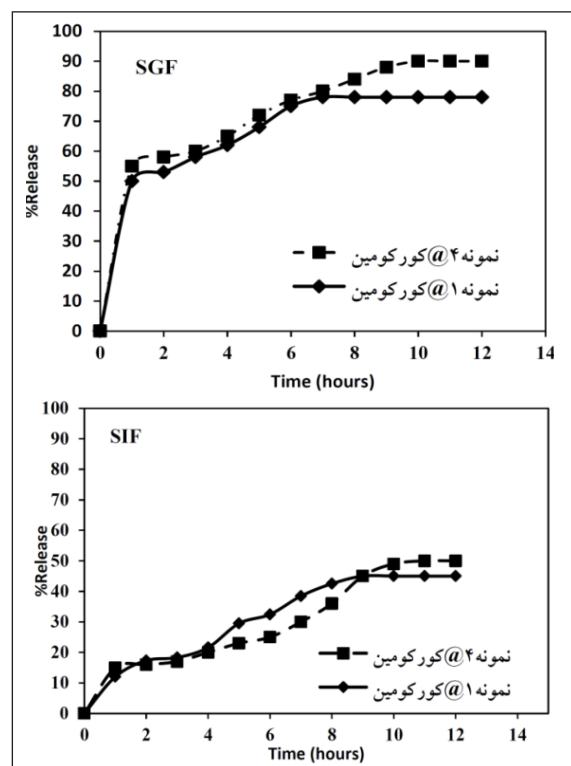
$$M_t/M_\infty = Kt^n \quad (1)$$

در معادله ۱، M_t مقدار داروی آزاد شده در زمان $M_\infty \cdot t$ مقدار داروی آزاد شده در زمان بی‌نهایت، K ثابت سرعت، t زمان و n نشان‌دهنده نوع انتشار است. اگر n کمتر از ۰٫۴۳ باشد، سازوکار رهایش از قانون انتشار فیکین^۲ پیروی می‌کند و اگر مقدار n بین ۰٫۴۳ تا ۱٫۰۰ باشد سازوکار غیرفیکین^۳ در رهایش دارو مؤثر است. اگر n برابر ۱٫۰۰ باشد، رهایش دارو مستقل از زمان بوده و از معادله درجه صفر پیروی می‌کند [۳۷]. مقدارهای محاسبه شده n و R^2 (ضریب همبستگی) برای نمونه‌های تهیه شده در جدول ۳ آورده شده‌اند. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، داده‌های این جدول حاکی از همخوانی سرعت رهایش دارو با مدل کورسمایر-پیپاس است. هر چند که نمونه‌های ۱ و ۴ در محیط روده به دلیل نزدیک بودن ضریب همبستگی به یک بیشتر از مدل کورسمایر-پیپاس پیروی می‌کنند. همچنین، با توجه به مقادیر به دست آمده برای n ، می‌توان نتیجه گرفت که سازوکار رهایش کورکومین از نانوحامل‌ها در محیط معده از نوع انتشار فیکین و در محیط روده از نوع انتشار غیرفیکین پیروی می‌کند.

جدول ۳ مقادیر ضریب همبستگی (R^2) و ضریب نفوذ (n) در مدل کورسمایر-پیپاس برای رهایش دارو از نمونه‌های تهیه شده در محیط‌های شبیه‌سازی شده متفاوت

n	R ²	محیط رهایش	نمونه
۰٫۲۲	۰٫۷۸	SGF	نمونه ۱@ کورکومین
۰٫۲۸	۰٫۸۴		نمونه ۴@ کورکومین
۰٫۵۸	۰٫۹۸	SIF	نمونه ۱@ کورکومین
۰٫۶۶	۰٫۹۱		نمونه ۴@ کورکومین

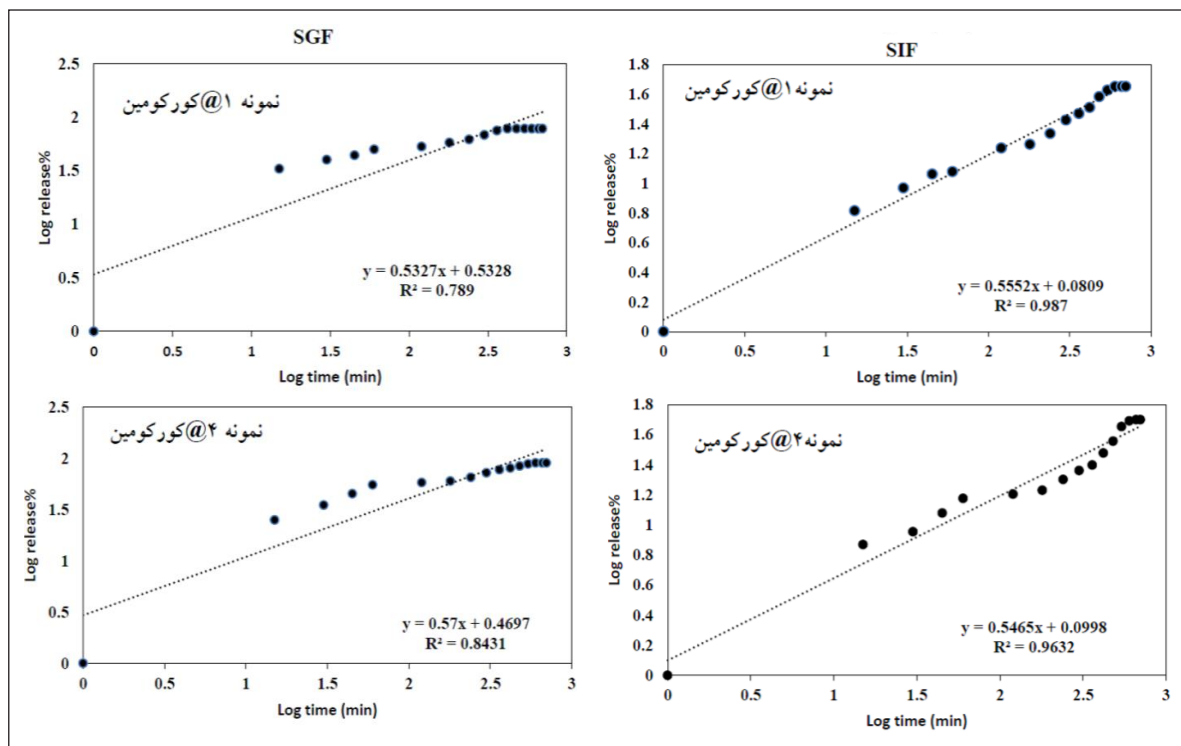
در شرایط محیط روده (pH برابر با ۶٫۸۰) احتمال برهم‌کنش الکترواستاتیک بین گروه OH سطح حامل و گروه‌های عاملی کورکومین وجود دارد که منجر به رهایش کندتر کورکومین نسبت به محیط اسیدی خواهد شد. همچنین، با توجه به اینکه حجم حفره و مساحت سطح نمونه ۴ نسبت به نمونه ۱ بیشتر است، باعث می‌شود درصد رهایش کل دارو نیز بیشتر شود. این روند در هر دو محیط معده و روده قابل مشاهده است.



شکل ۶ نمودارهای رهایش کورکومین از نمونه‌های ۱ و ۴ در محیط SGF و SIF

بررسی سینتیکی رهایش دارو نشان داد که سرعت رهایش دارو از نانوحامل‌های تهیه شده از مدل سینتیکی کورسمایر-پیپاس^۱ پیروی می‌کند. شکل ۷ نمودارهای رهایش دارو براساس این مدل را نشان می‌دهد. در مدل یاد شده نسبت درصد داروی آزاد شده به داروی کل با توان n زمان متناسب

1. Korsmeyer-Peppas 2. Fickian 3. Non-Fickian



شکل ۷ نمودار رهائش کورکومین از نمونه‌های ۱ و ۴ در محیط معده و روده براساس مدل کورسمایر-پپاس

متخلخل آلومینای تهیه‌شده ۱ و ۴ به دلیل مساحت سطح بالا و حجم حفره بالا، نانوحامل مناسبی برای کنترل رهائش داروی کورکومین در محیط معده و روده بود که به ترتیب درصد رهائش ۸۰ و ۸۵ در محیط معده، ۵۰ و ۷۰ درصد در محیط روده را نشان دادند. همچنین، بررسی سرعت رهائش دارو از نمونه‌های تهیه‌شده نشان داد که سرعت رهائش کورکومین در هر دو محیط مورد آزمایش از مدل سینتیکی کورسمایر-پپاس پیروی می‌کند.

نتیجه‌گیری

در ساخت نانوذره‌های متخلخل آلومینا، مساحت سطح، قطر حفره‌ها، حجم حفره‌ها می‌تواند با انتخاب روش و محیط تهیه و نوع ماده سطح‌فعال بسیار تحت تأثیر قرار گیرند. استفاده از دو ماده سطح‌فعال PS-PVP و CTAB منجر به بالاترین مساحت سطح و حجم حفره در محیط بازی شد. با حذف CTAB در محیط اسیدی ریخت‌کروی ولی در محیط بازی ریخت اسفنجی مشاهده شد. به‌منظور رهائش کورکومین نانوذره‌های مزو

مراجع

- [1] Hu, Y.; Zhi, Z.; Zhao, Q.; Wu, C.; Zhao, P.; Jiang, H.; Jiang, T.; Wang, S.; Microporous and Mesoporous Materials 147, 94–101, 2012.
- [2] Hu, Y.; Wang, J.; Zhi, Z.; Jiang, T.; Wang, S.; Journal of Colloid and Interface Science 363, 410–417, 2011.
- [3] Chen, H.; He, J.; Tang, H.; Yan, C.; Chen, H.; Yan, C.; Controlled Release 102, 5894–5900, 2008.
- [4] Tarlani, A.; Abedini, M.; Khabaz, M.; Amini,

- M.M.; *Journal of Colloid and Interface Science* 292, 486–492, 2005.
- [5] Tarlani, A.; Zarabadi, M.P.; *Solid State Sciences* 16, 76–80, 2013.
- [6] Wu, Q.; Zhang, F.; Yang, J.; Li, Q.; Zhao, D.; *Microporous and Mesoporous Materials* 143, 406–412, 2011.
- [7] Niesz, K.; Yang, P.; Somorjai, G.A.; *Chemical Communications (Cambridge, England)* 30, 1986–1987, 2005.
- [8] Kapoor, S.; Hegde, R.; Bhattacharyya, A.J.; *Journal of Controlled Release* 140, 34–39, 2009.
- [9] Hu, J.S.; Zhong, L.S.; Song, W.G.; *Advanced Materials* 20, 2977–2982, 2008.
- [10] Li, Y.; Bastakoti, B.P.; Abe, H.; Allothman, Z.A.; Yamauchi, Y.; *RSC Advance* 5, 97928–97933, 2015.
- [11] Tang, W.; Wu, X.; Chen, Y.; *Materials Letters* 168, 111–115, 2016.
- [12] Du, X.; He, J.; *Nanoscale* 3, 3984–3995, 2011.
- [13] Bloch, E.; Phan, T.; Bertin, D.; Llewellyn, P.; *Microporous and Mesoporous Materials* 112, 612–620, 2008.
- [14] Wang, S.; Zhang, M.; Wang, D.; Zhang, W.; Liu, S.; *Microporous and Mesoporous Materials* 139, 1–7, 2011.
- [15] Zou, H.; Wu, S.; Shen, J.; *Langmuir* 24, 10453–10461, 2008.
- [16] Lee, H.; Char, K.; *ACS Applied Materials and Interfaces* 1, 913–920, 2009.
- [17] Fontanay, S.; Duval, R.; Lamouroux, E.; Canilho, N.; Pasc, A.; *RSC Advances* 6, 105578–105588, 2015.
- [18] Pereira, A.G.B.; Fajardo, A.R.; Nocchi, S.; Nakamura, C.V.; Rubira, A.F.; *Carbohydrate Polymers* 98, 711–720, 2013.
- [19] El-Sherbiny, I.M.; Smyth, H.D.C.; *Molecular Pharmaceutics* 9, 269–280, 2012.
- [20] Aggarwal, B.B.; Harikumar, K.B.; *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 41, 40–59, 2009.
- [21] Kotcherlakota, R.; Barui, A.K.; Prashar, S.; Fajardo, M.; Briones, D.; Rodríguez-Diéguez, A.; *Biomaterials Science* 4, 448–459, 2016.
- [22] Kim, S.; Philippot, S.; Fontanay, S.; Duval, R.E.; Lamouroux, E.; *RSC Advance* 5, 90550–90558, 2015.
- [23] San Roman, S.; Gullón, J.; Martín, C.; *Journal of Pharmaceutical Sciences* 105, 2146–2154, 2016.
- [24] Arco, M.; Martín, C.; Roman, S.S.; Gull, J.; *Journal of Pharmaceutical Sciences* 105, 1–9, 2016.
- [25] Ottaviani, G.; Gosling, D.J.; Patissier, C.; Rodde, S.; Zhou, L.; *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 41, 452–457, 2010.
- [26] Marques, M.R.C.; Loebenber, R.; Almu-kainzi, M.; *Dissolution Technologies* 18, 15–28, 2011.
- [27] Han, D.; Li, X.; Zhang, L.; Wang, Y.; Yan, Z.; Liu, S.; *Microporous and Mesoporous Materials* 158, 1–6, 2012.
- [28] Sing, K.S.W.; Everett, D.H.; Moscou, L.; Rouquérol, J.; Siemienińska, T.; *Pure and Applied Chemistry* 54, 2201–2218, 1982.
- [29] Cai, W.; Hu, Y.; Yu, J.; Wang, W.; Zhou, J.; Jaroniec, M.; *RSC Advances* 5, 7066–7073, 2014.
- [30] Li, J.; Xu, L.; Wang, H.; Yang, B.; Liu, H.; Pan, W.; Li, S.; *Materials Science and Engineering: C* 59, 710–716, 2016.
- [31] Chakravarty, R.; Ram, R.; Mishra, R.; Sen, D.; Mazumder, S.; Pillai, M.R.A.; *Industrial and Engineering Chemistry Research* 52,

- 11673–11684, 2013.
- [32]Anitha, A.; Sreeranganathan, M.; Chennazhi, K.P.; Lakshmanan, V.K.; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 88, 238-251, 2014.
- [33]Anwar, M.; Ahmad, I.; Warsi, M.H.; Mohapatra, S.; Ahmad, N.; Akhter, S.; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 96, 162–172, 2015.
- [34]Mangolim, C.S.; Moriwaki, C.; Nogueira, A.C.; Sato, F.; Baesso, M.L.; Neto,, A.M.; Food Chemistry 153 361–370, 2014.
- [35]Dos Santos, S.M.L.; Nogueira, K.A.B.; Lima, J.D.F.; Silva Júnior, I.J.; Microporous and Mesoporous Materials 180, 284–292, 2013.
- [36]Javadzadeh, Y.; Bairami Atashgah, R.; Barzegar-Jalali, M.; Soleimani, F.; Mohammadi, G.; Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 116, 751–756, 2014.
- [37]Peppas, N.A.; Sahlin, J.J.; International Journal of Pharmaceutics 57, 169–172, 1989.

The Effect of the Surfactant PS-PVP in the Preparation of Alumina Nanoparticles and its Investigation as a Nanomaterial in Curcumin Delivery

Masoumeh Alem¹, Ali Akbar Tarlani^{2,*}, Hamid Reza Aghabozorg^{3,*}, Morteza Khosravi¹

1. Faculty of Chemistry, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Chemistry & Chemical Engineering Research Center of Iran (CCERCI)
3. Research Institute of Petroleum Industry (RIPI), Tehran, Iran

Received: October 2017, Revised: November 2017, Accepted: November 2017

Abstract: In this research, a series of mesoporous alumina (MA) nanostructured materials was synthesized by an evaporation-induced self-assembly using the mixture of nonionic surfactant PS-PVP and cationic surfactant CTAB in acidic and basic conditions. The aluminum source was aluminum-tri-sec-butoxide. The effects of surfactant type, pH and calcination temperature on the physical properties of the resulting MAs were investigated. The samples were characterized by N₂ adsorption–desorption isotherms, X-ray diffraction (XRD) and scanning electron microscope (SEM). The results showed that the synthesized sample using mixture surfactants have high surface area and high pore volume in basic condition at 550 °C. Poorly soluble curcumin was selected as model drug to evaluate the release behavior from mesoporous alumina. Curcumin was loaded on MAs by the impregnation method. The in vitro release behavior of these compounds was studied in simulated gastric fluid (SGF, pH = 1.2) and simulated intestinal fluid (SIF, pH = 6.8). The release of insoluble curcumin was 90% within 12 h. Kinetics of released curcumin followed from Korsmeyer-Peppas model at the both of simulated fluids.

Keywords: Curcumin, Mesoporous Alumina, Surfactant, PVP-PS.