

جذب داروی فلوکونازول در ابروژل سیلیس به روش غوطه‌وری و بررسی سرعت و مکانیزم رهایش دارو

مهران افراشی، داریوش سمنانی* و زهرا طالبی
دانشکده مهندسی نساجی، دانشگاه صنعتی اصفهان

(دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۱۰/۱ - دریافت نسخه نهایی: ۱۳۹۸/۲/۸)

چکیده- در این پژوهش، ابروژل‌های سیلیس آب‌دوست و آب‌گریز به روش سل-ژل دو مرحله‌ای و خشک‌کردن در دمای محیط سنتز شدند و بارگذاری داروی فلوکونازول در آنها به روش غوطه‌وری ذرات ابروژل حاصل در محلول یک درصد دارو در اتانول بدون نیاز به استفاده از شرایط فوق‌بحرانی با موفقیت انجام شد. مشخص شد که بیشترین مقدار بارگذاری دارو در ابروژل آب‌دوست و آب‌گریز در مدت زمان ۲۴ ساعت غوطه‌وری حاصل شده که به ترتیب برابر ۱/۹۲ و ۱/۹۸ درصد است. خواص فیزیکی ابروژل‌های سنتز شده توسط آزمون جذب و واجذب نیتروژن بررسی شد. حضور دارو در ساختار ابروژل با استفاده از آزمون طیف‌سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه تأیید شد. نتایج نشان داد که ساختار ابروژل سنتز شده دارای تخلخل بالای ۸۰ درصد، قطر حفرات ۶-۸ نانومتر و مساحت سطح در حدود ۸۰۰-۱۰۰۰ مترمربع بر گرم است. میزان رهایش دارو با استفاده از دستگاه طیف‌سنج ارزیابی شد و مشخص شد که سرعت رهایش فلوکونازول در ابروژل سیلیس آب‌دوست از نمونه آب‌گریز بیشتر است. همچنین مشاهده شد که رهایش دارو در هر دو نمونه ابروژل آب-دوست و آب‌گریز از سازوکار فیزیکی پیروی می‌کند.

واژه‌های کلیدی: ابروژل سیلیس، سل-ژل، رهایش دارو، فلوکونازول، بارگذاری فلوکونازول.

Adsorption of Fluconazole Drug on Silica Aerogel by Immersion Method and Investigation of the Rate and Mechanism of Drug Release

M. Afrashi, D. Semnani* and Z. Talebi

Department of Textile Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran.

Abstract: : In this study, adsorption of fluconazole on silica aerogel was performed successfully by the immersion method in the 1% solution of fluconazole-ethanol at the ambient condition and without using the supercritical method. The hydrophobic and hydrophilic silica aerogels were synthesized by the two-stage sol-gel method and dried at the ambient temperature. This method had most of drug loading at 24 h. It was 1.92% and 1.98% for the hydrophilic and hydrophobic silica aerogels, respectively. Physical properties of the synthesized aerogels were studied by the nitrogen absorption and desorption tests. The presence of fluconazole and the chemical structure of the samples were determined by fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR). As well, the loading and release of the drug were investigated using a spectrophotometer. The results showed the structure of the synthesized aerogels had a

* : مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: d_semnani@cc.iut.ac.ir

pore diameter of 6-8 nm and a surface area of about 800-100 m²/g. The study of the drug release also revealed that the release rate of fluconazole in the hydrophilic silica aerogel was higher than that of the hydrophobic sample.

Keywords: Silica aerogel, Sol-gel, Drug delivery, Fluconazole, Drug loading.

۱- مقدمه

در سال‌های اخیر تحقیقات در زمینه‌های علوم دارو باعث طراحی داروهایی برای بیماری‌های مختلف شده است. اما برای درمان بعضی از بیماری‌ها اصولاً از داروهای با اثرات جانبی بالا و کارایی کم استفاده می‌شود. طراحی سامانه‌های رهایش داروی هدفمند یکی از راه‌حل‌های این مشکل است. این سامانه‌ها می‌توانند مقدار کنترل شده‌ای از دارو را به سلول یا بافت هدف انتقال دهند. این سامانه‌ها برای تحویل مقدار مورد نیاز دارو برای افزایش تاثیر دارو در بدن و همچنین توانایی در کنترل محل رهایش در حال توسعه هستند [۱]. نانومواد متخلخل دسته‌ای از مواد هستند که با توجه به مساحت سطح بالا و حجم حفرات بزرگشان به عنوان یکی از اجزای مهم برای کاربرد در سامانه‌های رهایش دارو شناخته شده‌اند [۲]. مواد متخلخل بر اساس واحد بین‌المللی و با توجه به اندازه حفراتشان طبقه‌بندی می‌شوند. اندازه حفرات زیر دو نانومتر را میکروحفره، اندازه حفرات بین ۵۰-۲۰۰ نانومتر را مزوحفره و اندازه حفرات بزرگتر از ۵۰۰ نانومتر را ماکروحفره گویند [۳]. ابروژل‌ها از انواع مواد متخلخل سنتزی هستند که در آنها گاز جایگزین اجزای مایع ژل می‌شود. چگالی پایین، تخلخل و مساحت سطح بالا از خصوصیات مهم این مواد است [۴]. در میان همه مواد با ساختار پایدار که برای رهایش دارو مورد بررسی قرار گرفت، مواد سیلیکا با ساختار و خواص سطح مشخص زیست‌سازگار تشخیص داده شدند [۵]. برای کاربردهای رهایش کنترل شده، سیلیکا قادر به نگهداری و رهایش تدریجی داروها است [۶ و ۷].

پژوهشگران نشان دادند که ابروژل‌های سیلیس آب‌دوست و آب‌گریز می‌تواند به عنوان حامل دارو در سامانه‌های رهایش دارو مورد استفاده قرار گیرند. ابروژل‌های اولیه با چندین نوع داروی فعال از طریق فرایند جذب از محلول دارو تا زمان

رسیدن به تعادل، فیلتر کردن و سپس خشک کردن بارگذاری شده و تبدیل به پودر شدند [۸]. سمیرنوا و همکاران ابروژل‌های آب‌دوست را با دو نوع داروی کتوپروفن و گریستوفولونین از طریق جذب از گاز دی‌اکسید کربن فوق بحرانی بارگذاری کردند [۹]. آنها نشان دادند که ماکزیم مقدار بارگذاری دارو به ساختار شیمیایی دارو بستگی دارد زیرا دو ایزوترم جذب مختلف برای این دو دارو وجود داشت. سرعت رهایش داروها به ترتیب ۵ و ۴ برابر بیشتر از فرم کریستالی کتوپروفن و گریستوفولونین بود. سرعت رهایش مستقل از چگالی ابروژل سیلیس آب‌دوست بوده و لیکن فروریختگی ماتریس یک عامل کلیدی در کنترل کردن سرعت رهایش است. گانتر و همکاران از ابروژل سیلیس بارگذاری شده با دارو برای سامانه‌های رهایش داروی پوستی استفاده کردند و نشان دادند که داروی دیترانول زمانی که از ماتریس ابروژل آزاد شد خواص و رهایش بهتری داشت. جذب داروی دیترانول در ابروژل سیلیس منجر به انتشار بیشتر و زمان جذب کوتاه‌تر این دارو روی دو نوع پوسته مصنوعی مختلف در مقایسه با فرم کریستالی دارو شد [۱۰]. حامل‌های رهایش دارو بر پایه ابروژل می‌تواند به روش‌های مختلف از قبیل اضافه کردن دارو در طی فرایند سل-ژل یا پس از اصلاح سطح ابروژل سنتز شده تهیه شود [۱۱]. در سال‌های اخیر داروهای مختلف با استفاده از شرایط فوق بحرانی در نانوذرات آب‌دوست و آب‌گریز ابروژل بارگذاری شدند. این روش‌ها دارای معایبی از قبیل امکان واکنش ترکیبات دارویی با واکنشگرهای استفاده شده در ژل و حلالیت پایین دارو در شرایط فوق بحرانی هستند [۱۲]. در بیشتر پژوهش‌های انجام شده قبلی، از روش بارگذاری در شرایط فوق بحرانی برای بارگذاری دارو در ساختار ابروژل سیلیس استفاده شده است

که علاوه بر پرخطر بودن، نیاز به تجهیزات خاص و هزینه‌های زیادی دارد. همچنین بارگذاری دارو در ساختار ایروژل از طریق غوطه‌وری ذرات سنتز شده در محلول دارو به‌طور محدود مورد بررسی قرار گرفته است. از طرفی بارگذاری داروی فلوکونازول به‌عنوان داروی ضدقارچ رایج در نانوساختار ایروژل سیلیس تاکنون توسط سایر پژوهشگران گزارش نشده است. لذا در پژوهش حاضر، بارگذاری ایروژل‌های سیلیس آب‌دوست و آب‌گریز به‌روش غوطه‌وری در محلول فلوکونازول در اتانول در شرایط دما و شرایط محیط انجام شد و اثر مدت زمان غوطه‌وری بر میزان بارگذاری دارو، سرعت و سینتیک رهایش بررسی شد.

۲- مواد و روش تحقیق

۲-۱- مواد

برای سنتز ایروژل سیلیس، تترا اتوکسی سیلان ($208/33$ گرم بر مول)، تری‌متیل کلروسیلان ($108/64$ گرم بر مول)، هیدروکلریک اسید (1 گرم بر مول) و اتانول ($46/07$ گرم بر مول)، از شرکت مرک خریداری شد. آن‌هنگان از شرکت دکتر مجللی تهیه شد. پودر فلوکونازول از شرکت امین تأمین شد. همچنین برای آزمون‌های برون تن، *sabouraud dextrose agar* از شرکت مرک و محلول بافر فسفات با غلظت $1X$ از شرکت CMG خریداری شد.

۲-۲- سنتز نمونه‌های ایروژل سیلیس

برای تهیه ایروژل‌های سیلیس مورد نظر، دو نسخه مختلف در نظر گرفته شد. ایروژل سیلیس نوع آب‌دوست (A) و ایروژل سیلیس نوع آب‌گریز (B) با استفاده از فرایند سل-ژل دومرحله‌ای و تحت خشک‌کردن در شرایط محیط سنتز شدند. در این روش از تترا اتوکسی سیلان به‌عنوان پیش ماده، هیدروکلریک اسید به‌عنوان کاتالیزور هیدرولیز و آن-هنگان به‌عنوان کاتالیزور تراکم استفاده شد و مراحل سنتز مطابق روش ارائه شده توسط لطیفی و همکاران [۱۳] انجام شد. در مرحله تشکیل سل، تترا اتوکسی

سیلان با نسبت‌های مولی مشخص با آب و اتانول مخلوط شده و در حضور هیدروکلریک اسید در دمای 60° درجه سانتی‌گراد، $pH=3$ و به‌مدت 90 دقیقه هیدرولیز شد. سپس سل حاصل شده تا دمای 30° درجه سانتی‌گراد سرد شد و برای تشکیل ژل به آن آب و آمونیاک اضافه شد تا مقدار pH آن به 8 برسد. پس از گذشت 24 ساعت زمان‌دهی به‌منظور افزایش استحکام، آلکوژل حاصل شده به‌مدت 24 ساعت در حلال آن-هنگان قرار گرفت. مرحله اصلاح سطح باعث آب‌گریز شدن نمونه‌ها می‌شود. بنابراین نمونه آب‌دوست نیازی به این مرحله ندارد. برای نمونه آب‌گریز، محلول اصلاح سطح‌کننده حاوی 5 درصد تری‌متیل سیلیل کلرید و 95 درصد n -هنگان تهیه شد. سپس محلول تهیه شده جایگزین محلول موجود در ظرف نمونه آب‌گریز شده و مدت 12 ساعت قرار داده شد. تری‌متیل کلروسیلان کلرید ترکیبی است که برای اصلاح سطح کردن نمونه آب‌گریز استفاده می‌شود و باعث جایگزین شدن گروه‌های $O-Si-CH_3$ با گروه‌های OH سطح ایروژل می‌شود و از وقوع واکنش تراکمی در طول مرحله خشک‌کردن جلوگیری می‌کند [۱۴]. در نمونه آب‌دوست، نسبت مولی تترااتیل اورتوسیلیکات، آب و اتانول به‌ترتیب $1:3/5:3/9$ و در نمونه آب‌گریز به‌ترتیب $1:2/8:3/9$ است.

۲-۳- بارگذاری دارو در نمونه‌های ایروژل

در این پژوهش، از روش بارگذاری دارو در ایروژل سنتز شده [۱۱] به‌وسیله غوطه‌ورکردن وزن مشخصی از ایروژل ($0/05$ گرم) در محلول یک درصد فلوکونازول در حلال اتانول استفاده شد و سپس اتانول از ساختار ایروژل خارج شد. برای این منظور، ابتدا ایروژل‌های آب‌دوست و آب‌گریز پودر شده وزن شدند و سپس در زمان‌های 8 ، 16 ، 24 ، 48 و 72 ساعت در محلول یک درصد دارو غوطه‌ور ماندند. اتانول به‌علت انحلال پذیری بالای فلوکونازول در این حلال و همچنین کشش سطحی پایین آن به‌عنوان حلال دارو انتخاب شد، زیرا اتانول قادر است به‌واسطه کشش سطحی پایین خود به‌خوبی به درون

جدول ۱- مشخصات نمونه‌های ابروژل بارگذاری شده

نمونه	نوع ابروژل	مدت زمان بارگذاری دارو (ساعت)	نمونه	نوع ابروژل	مدت زمان بارگذاری دارو (ساعت)
A8	آب‌دوست	۸	B8	آب‌گریز	۸
A16	آب‌دوست	۱۶	B16	آب‌گریز	۱۶
A24	آب‌دوست	۲۴	B24	آب‌گریز	۲۴
A48	آب‌دوست	۴۸	B48	آب‌گریز	۴۸
A72	آب‌دوست	۷۲	B72	آب‌گریز	۷۲

حفرات ابروژل نفوذ کند. جدول (۱) مشخصات نمونه‌های ابروژل و مدت زمان غوطه‌وری در محلول دارو را برای بارگذاری نمونه‌های ابروژل نشان می‌دهد.

۲-۴- مشخصه‌یابی نمونه‌ها

با استفاده از میکروسکوپ الکترونی گسیل میدانی^۱ (Tescan Mira, FESEM) ریخت‌شناسی نمونه‌های ابروژل سیلیس بررسی شد. آزمون جذب و واجذب نیتروژن ابروژل‌های سیلیس ستر شده با استفاده از دستگاه Micromeritics TriStar II Plus انجام شده و با کمک نتایج این آزمون و روش‌های BET و BJH قطر حفرات، توزیع اندازه قطر حفرات، مساحت سطح محاسبه شد همچنین به‌منظور بررسی ساختار شیمیایی و تشکیل پیوندهای سیلوکسانی و موفقیت‌آمیز بودن اصلاح سطح ابروژل‌ها و واکنش‌های شیمیایی احتمالی بین داروی فلوکونازول و ابروژل از آزمون طیف‌سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه^۲ (FTIR, Hartmann & Braun-MB100) در محدوده ۴۰۰-۴۰۰۰ بر سانتی‌متر استفاده شد. بدین منظور چند میلی‌گرم از نمونه‌های تهیه شده جداسازی و با پتاسیم برمید خالص مخلوط و سائیده شده تا پودری همگن ایجاد شود. سپس پودر آماده شده را با اعمال فشار مکانیکی به یک قرص تبدیل کرده و پس از کالیبره کردن دستگاه طیف‌سنج، قرص را درون دستگاه قرار داده و از نمونه طیف گرفته شد.

های مشخصی از محلول فلوکونازول در مقابل جذب نور این محلول‌ها رسم شد. برای این کار، یک محلول اولیه دارو با غلظت ۲۰۰۰ ppm با استفاده از انحلال وزن مشخصی از فلوکونازول در محلول بافر فسفات تهیه شد. سپس با استفاده از آن، محلول‌های رقیق‌تر ۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰، ۲۵ و ۵ تهیه شد. با تعیین مقدار جذب تمام غلظت‌ها توسط طیف‌سنجی مرئی-فرابنفش^۳ در طول موج ۲۶۱ نانومتر [۱۵]، منحنی کالیبراسیون جذب فرابنفش در برابر غلظت داروی فلوکونازول در اتانول با استفاده از مقادیر میانگین رسم شد.

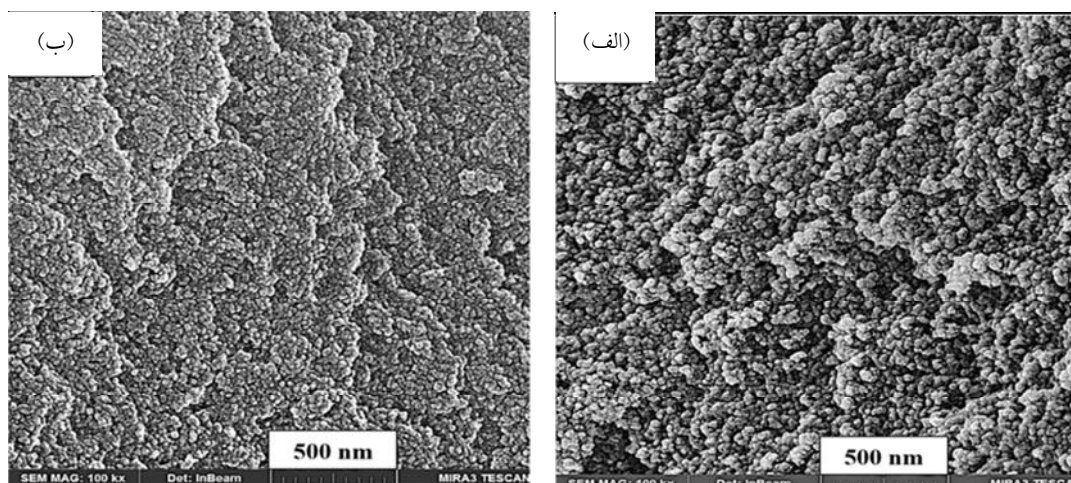
برای تعیین میزان داروی بارگذاری شده و همچنین بررسی سرعت رهایش دارو در نمونه‌های ابروژل سیلیس، ابتدا نمونه‌ها با دقت وزن شد و درون پنج میلی‌لیتر محلول بافر فسفات ریخته شد. سپس در زمان‌های مشخص برای تعیین میزان فلوکونازول آزاد شده، جذب هر نمونه توسط دستگاه اسپکتروفتومتر، در طول موج بیشینه اندازه‌گیری شد. برای تعیین ظرفیت کل بارگذاری دارو در ابروژل، ابروژل بارگذاری شده با دارو پس از قرارگیری در محلول بافر فسفات برای بررسی رهایش و با گذشت زمان تا جایی که دیگر رهایشی صورت نگیرد و غلظت دارو در محلول بافر فسفات با گذشت زمان ثابت شود به عنوان ظرفیت بارگیری نهایی ابروژل تعیین شد.

۳- نتایج

شکل (۱- الف) و (۱- ب) تصاویر میکروسکوپی الکترونی گسیل میدانی مربوط به ریخت‌شناسی نمونه‌های ابروژل سیلیس آب‌دوست و آب‌گریز را نشان می‌دهد که ساختار متخلخل

۲-۵- مطالعات رهایش دارو

ابتدا با استفاده از قانون بیر-لامبرت منحنی کالیبراسیون غلظت



شکل ۱- تصاویر میکروسکوپی الکترونی گسیل میدانی نمونه‌های ابروژل سیلیس: الف) آب‌دوست و ب) آب‌گریز

جدول ۲- خصوصیات فیزیکی ابروژل‌های سنتز شده

نوع ابروژل	سطح مخصوص (مترمربع بر گرم)	حجم حفرات (سانتی متر مکعب بر گرم)	متوسط اندازه حفرات (نانومتر)	متوسط قطر ذرات (نانومتر)	تخلخل (درصد)
آب‌دوست	۹۷۷	۱/۵۶	۶	۶	۸۰
آب‌گریز	۸۱۱	۱/۷۵	۸	۷	۸۵

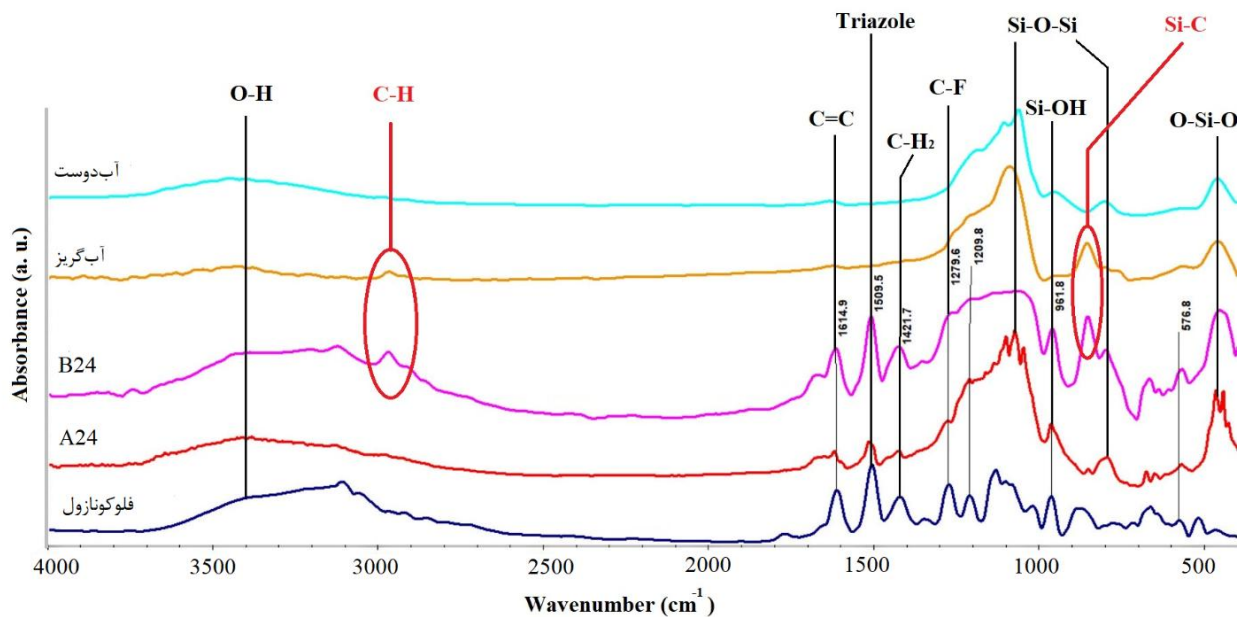
پیک‌های ۱۵۰۸ و ۱۴۲۰ بر سانتی‌متر مربوط به حلقه‌های کششی تری‌آزول، پیک در ۱۰۱۷ بر سانتی‌متر مربوط به کششی C-(OH) و پیک در ۱۶۱۸ بر سانتی‌متر مربوط به پیوند C=C کششی است [۱۶ و ۱۷]. مشاهده می‌شود که پیک جذبی جدید در طیف نمونه‌های حاوی فلوکونازول به‌وجود نیامده است بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که بین دارو و ابروژل سیلیس هیچ واکنش شیمیایی ایجاد نشده است.

در ۳۴۲۰ و ۱۶۳۰ بر سانتی‌متر پیک‌های مربوط به ارتعاشات کششی و خمشی پیوند O-H مشاهده می‌شود. همچنین در حدود ۸۰۰ بر سانتی‌متر پیک ضعیف مربوط به ارتعاشات کششی متقارن پیوند Si-O-Si و در حدود ۱۰۹۰ بر سانتی‌متر پیک قوی مربوط به ارتعاشات کششی نامتقارن Si-O-Si است. در محدوده ۴۶۰ بر سانتی‌متر پیک حاصل از ارتعاشات کششی پیوند O-Si-O ایجاد شده است و پیک جذبی در محدوده ۹۶۰ بر سانتی‌متر به‌علت ارتعاشات کششی نامتقارن Si-OH است. این پیک در نمونه ابروژل آب‌دوست که اصلاح

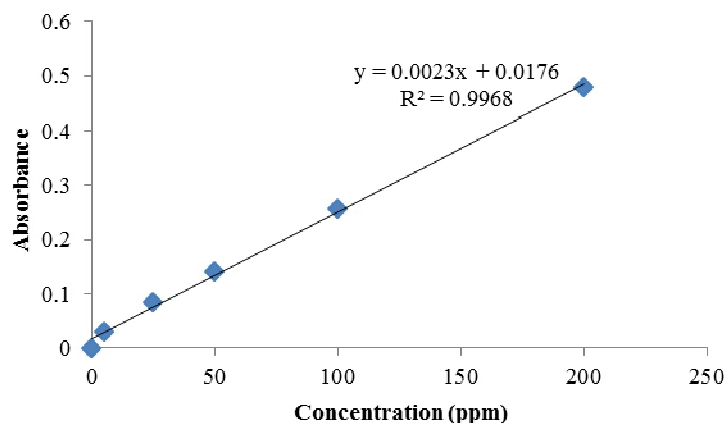
نمونه‌ها در آن مشخص است. در زمان سنتز ابروژل سیلیس و در مرحله تشکیل ژل، هرچه شکل‌گیری و اتصال سل‌های هیدرولیز شده به یکدیگر به‌صورت سه بعدی انجام شود، احتمال افزایش حفرات و در نتیجه تخلخل ابروژل بیشتر می‌شود و این عوامل بر میزان بارگذاری و رهایش دارو اثرگذار است. برای تعیین خواص فیزیکی و ساختار حفرات ابروژل‌های سنتز شده از آزمون جذب و واجذب نیتروژن و روش‌های BET و BJH استفاده شد که نتایج آن در جدول (۲) ارائه شده است. مشاهده می‌شود که نمونه آب‌دوست نسبت به نمونه آب‌گریز دارای اندازه و حجم حفرات کوچک‌تری است و در نتیجه مساحت سطح آن نسبت به نمونه آب‌گریز بیشتر است.

۳-۱- بررسی گروه‌های شیمیایی

شکل (۲) نمودار طیف‌سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه مربوط به داروی فلوکونازول و نمونه‌های ابروژل سیلیس بدون دارو و حاوی دارو را نشان می‌دهد. در طیف مربوط به فلوکونازول



شکل ۲- طیف مادون قرمز با تبدیل فوریه فلوکونازول، ایزوژل‌های سیلیس حاوی دارو و بدون دارو



شکل ۳- نمودار کالیبراسیون غلظت فلوکونازول در حلال اتانول در طول موج بیشینه ۲۶۱ نانومتر

۲-۳- مطالعه رهایش دارو

۳-۲-۱- تعیین منحنی کالیبراسیون

شکل (۳) نمودار حاصل از طیف‌سنجی فرابنفش فلوکونازول در مقابل غلظت در طول موج ۲۶۱ نانومتر را نشان می‌دهد. رابطه خط برازش شده از این نقاط به همراه ضریب همبستگی (R^2) این نقاط در نمودار مشخص شده است. با توجه به مقدار R^2 خطی بودن منحنی کالیبراسیون در محدوده غلظت مشخص شده فلوکونازول در محلول بافر فسفات تأیید می‌شود.

سطح نشده به وضوح مشخص است. در نمونه‌های آب‌گریز، وجود ارتعاشات پیوند Si-C در حدود پیک‌های ۸۵۰ و ۱۲۵۵ بر سانتی‌متر و همچنین ارتعاشات پیوند C-H مربوط به گروه‌های انتهایی متیل CH_3 در پیک در محدوده ۲۹۸۰ بر سانتی‌متر نشان‌دهنده اصلاح سطح شدن نمونه آب‌گریز است [۱۸]. مشاهده می‌شود پیک‌های مربوط به داروی فلوکونازول در نمونه‌های ایزوژل حاوی دارو وجود دارد که نشان‌دهنده موفقیت‌آمیز بودن فرایند بارگذاری دارو در ایزوژل است.

جدول ۳- میزان بارگذاری دارو در نمونه‌های ایلروژل سیلیس

نمونه	۸ ساعت (درصد)	۸ ساعت (درصد)	۸ ساعت (درصد)	۸ ساعت (درصد)	۸ ساعت (درصد)
A	۱/۵۶	۱/۷	۱/۹۲	۱/۷۸	۱/۴۸
B	۱/۵۴	۱/۸۵	۱/۹۸	۱/۷۴	۱/۷۴

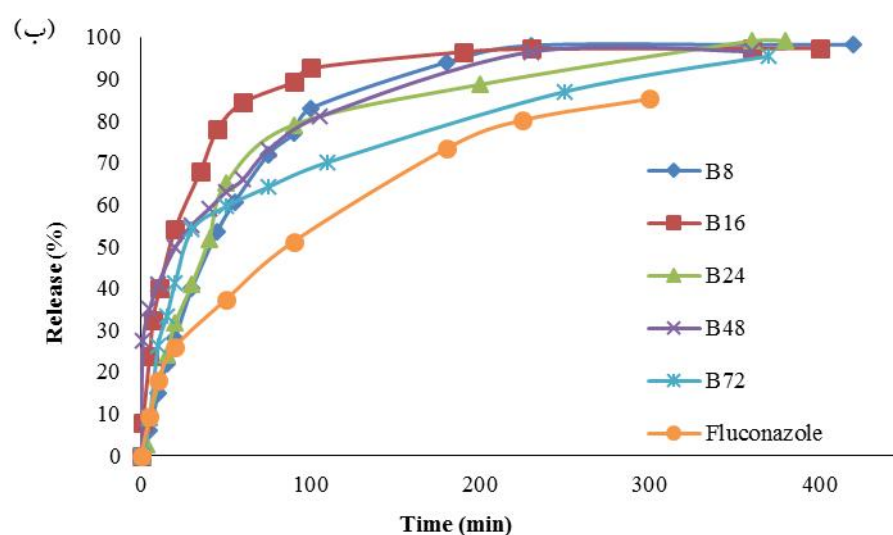
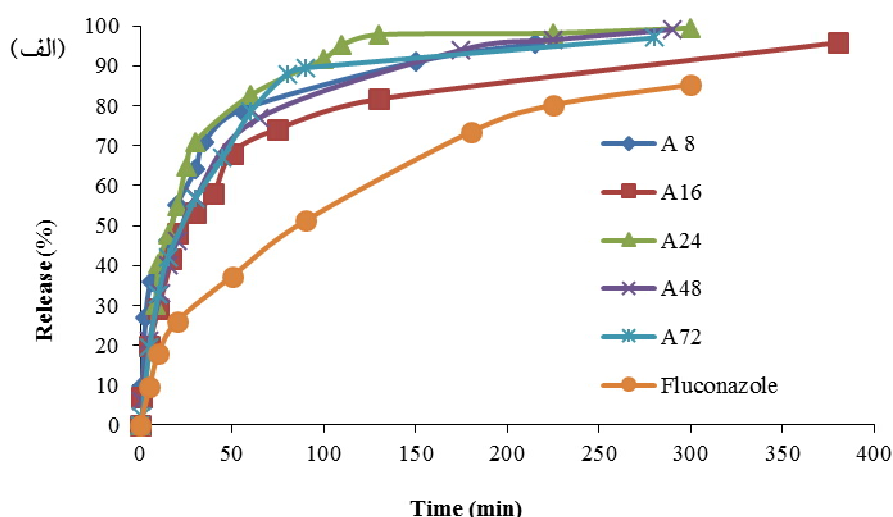
۳-۳- بررسی رهایش دارو

برای بررسی اثر مدت‌زمان غوطه‌وری نمونه‌های ایلروژل در محلول دارو یک درصد، وزن مشخصی از نمونه‌های حاوی دارو (۵/۰ گرم) به درون پنج میلی‌لیتر از محلول بافر فسفات ریخته شدند و در زمان‌های مختلف توسط دستگاه اسپکتروفتومتر، میزان رهایش دارو از آنها اندازه‌گیری شد. میزان بارگذاری دارو در نمونه‌های ایلروژل سیلیس (وزن ایلروژل/وزن فلوکونازول) مطابق جدول (۳) به‌دست آمد. مشاهده می‌شود که در هر دو نمونه آب‌دوست و آب‌گریز، بیشترین مقدار داروی بارگذاری شده در ایلروژل غوطه‌ور شده در محلول یک درصد دارو در مدت زمان ۲۴ ساعت حاصل شده است. به‌دلیل کوچک‌تر بودن مولکول‌های دارو نسبت به حفرات ایلروژل سیلیس، مولکول‌های داروی حل شده در اتانول قابلیت ورود به درون حفرات ایلروژل را خواهند داشت. در ابتدای این فرایند، به‌دلیل اختلاف غلظت دارو در محلول دارو و حفرات ایلروژل، نفوذ مولکول‌های دارو به درون حفرات ایلروژل اتفاق می‌افتد. این فرایند تا زمانی که غلظت دارو در داخل حفرات ایلروژل و محلول دارو برابر شود ادامه می‌یابد و سپس سامانه به تعادل می‌رسد. به‌دلیل ماهیت آب‌دوستی دارو به‌واسطه وجود گروه‌های OH آن، مانعی برای خروج مولکول‌های دارو از درون حفرات ایلروژل آب‌گریز وجود ندارد ولی در ایلروژل آب‌دوست، امکان ایجاد پیوندهای هیدروژن بین سطح ایلروژل و مولکول دارو وجود دارد. همچنین حجم حفرات یک عامل کلیدی در تعیین مقدار داروی جذب شده است. برهمکنش بین مولکول‌های دارو و مولکول‌های سطح ایلروژل سیلیس تحت تأثیر خواص سطحی ایلروژل است ولی برهمکنش‌های ضعیف دارو-دارو می‌تواند نتیجه شرایط بارگذاری و امکان پر شدن حفرات باشد و اندازه حفرات بزرگتر

باعث می‌شود پیوندهای بین مولکول‌های دارو بیشتر تشکیل شوند بنابراین حجم حفرات بالاتر منجر به بارگذاری داروی بیشتری می‌شود [۱۹ و ۲۰]. بنابراین مشاهده می‌شود که میزان بارگذاری دارو در ایلروژل آب‌گریز با حجم حفرات ۱/۷۵ سانتی‌متر مکعب بر گرم اندکی بیشتر از نمونه ایلروژل آب‌دوست با حجم حفرات ۱/۵۶ سانتی‌متر مکعب بر گرم است.

همچنین مساحت سطح و قطر حفرات از دیگر عوامل مهم برای جذب و رهایش دارو هستند. اندازه حفرات ایلروژل سیلیس تعیین‌کننده اندازه مولکولی است که می‌تواند در آن جذب شود. معمولاً اندازه قطر حفرات بزرگ‌تر از اندازه مولکول دارو برای امکان جذب دارو در حفرات کافی است [۲۳-۲۱]. اندازه حفرات علاوه بر اثرگذاری در سینتیک رهایش دارو، بر سینتیک بارگذاری دارو نیز مؤثر است [۲۴]. با به تعادل رسیدن غلظت دارو در حفرات ایلروژل و محلول دارو، به‌علت فشار منفذی موجود در حفرات ایلروژل و همچنین تمایل مولکول‌های دارو به تشکیل ساختار بلورین برای رسیدن به سطح انرژی کمتر و عدم امکان تشکیل ساختار بلورین در داخل حفرات ایلروژل، مولکول‌های دارو به بیرون از حفرات رانده می‌شوند. بنابراین مشاهده می‌شود پس از رسیدن به تعادل با گذشت زمان میزان داروی بارگذاری شده در ایلروژل‌ها کاهش می‌یابد. بنابراین با توجه به جدول (۳) به‌نظر می‌رسد که زمان به تعادل رسیدن سامانه در محدوده ۲۴ ساعت قرار دارد. در شکل (۴) نمودارهای مربوط به رهایش فلوکونازول از نمونه‌های ایلروژل آب‌دوست و آب‌گریز بارگذاری شده در زمان‌های مختلف نشان داده شده است.

در نمونه‌های ایلروژل آب‌گریز رفتارهای منظم و قابل پیش‌بینی کمتر اتفاق افتاده است و به‌نظر می‌رسد علت آن



شکل ۴- نمودار رهایش فلوکونازول از نمونه‌های: (الف) ایلروژل آبدوست و (ب) ایلروژل آب‌گریز بارگذاری شده در زمان‌های ۸، ۱۶، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت

همبستگی برای تعیین سینتیک رهایش برای نمونه‌های ایلروژل سیلیس بارگذاری شده با فلوکونازول با توجه به مقادیر توان انتشار (n) حاصل از رابطه کرس میر-پپاس انتشار ($M_t/M_\infty = Kt^n$) در جدول (۴) ارائه شده است. چنانچه مقدار $n < 0.5$ باشد سازوکار رهایش از انتشار فیک و چنانچه $0.5 < n < 1$ باشد از انتشار غیر فیک پیروی می‌کند. مشاهده می‌شود که رهایش نمونه‌ها از سازوکار فیک پیروی می‌کنند. در سازوکار فیک رهایش بیشتر از طریق انتشار دارو از درون

ماهیت آب‌گریزی ایلروژل و آبدوست بودن دارو است که در نتیجه ممکن است عدم تمایل آنها به یکدیگر باعث کاهش ثبات دارو در ایلروژل در زمان قرارگیری در محلول دارو و همچنین مشکل نفوذ مایع آبی بافر فسفات برای نفوذ به داخل ایلروژل و فرایند رهایش دارو باشد.

۳-۴- سینتیک رهایش دارو

مقادیر n مربوط به تعیین سازوکار و همچنین مقادیر ضرایب

جدول ۴- نوع سازوکار و سینتیک رهایش برای ابروژل‌های آبدوست و آب‌گریز بارگذاری شده با دارو

نمونه	n	نمونه	n
A8	۰/۳۹۵	B8	۰/۴۸۸
A۱۶	۰/۴۵۵	B۱۶	۰/۴۷۹
A۲۴	۰/۳۶۵	B۲۴	۰/۴۹۶
A۴۸	۰/۴۷۳	B۴۸	۰/۴۴۴
A۷۲	۰/۴۱۵	B۷۲	۰/۴۷۱

ماتریس حامل دارو رخ می‌دهد. در پدیده انتشار با گذشت زمان، سرعت رهایش کم می‌شود، به این علت که انتشار زمانی رخ می‌دهد که مولکول‌های دارو توانایی عبور از ماتریس پلیمر و رسیدن به محیط رهایش را داشته باشند. بنابراین با گذشت زمان، مولکول‌های دارو باید مسیر طولانی‌تری را طی کنند تا به محیط بیرون برسند، بنابراین زمان رهایش طولانی‌تر می‌شود و میزان رهایش کاهش می‌یابد. در سازوکار غیر فیکسی علاوه بر پدیده انتشار، پدیده تخریب و تورم حامل دارویی نیز در سازوکار رهایش اثر گذار است. در نمونه‌های ابروژل سیلیس به دلیل عدم انحلال در محیط آبی و یا تورم ساختار، رهایش دارو به‌طور عمده از طریق انتشار انجام می‌شود.

۵- نتیجه‌گیری

در این تحقیق به‌منظور بررسی بارگذاری و رهایش داروی فلوکونازول در ابروژل‌های سیلیس آبدوست و آب‌گریز، نمونه‌های ابروژل سیلیس به‌روش سل-ژل دو مرحله‌ای با استفاده از پیش ماده TEOS سنتز شده و سپس بارگذاری محلول یک

درصد فلوکونازول در اتانول به‌روش غوطه‌وری در محلول دارو انجام شد. نتایج آزمون‌های BET و BJH نشان داد که هر دو نمونه ابروژل آبدوست و آب‌گریز سنتز شده از ساختار با تخلخل بالا و حفرات مزومتری و سطح مخصوص بالا برخوردارند. اثر مدت زمان بارگذاری دارو در ساختار نمونه‌های ابروژل آبدوست و آب‌گریز بررسی شد و بر اساس نتایج حاصل، مدت زمان ۲۴ ساعت برای بارگذاری فلوکونازول در نمونه‌های ابروژل سیلیس انتخاب شد. میزان بارگذاری فلوکونازول در ابروژل آبدوست و آب‌گریز در مدت زمان ۲۴ ساعت به‌ترتیب ۱/۹۲ و ۱/۹۸ درصد است که نسبت به سایر زمان‌های غوطه‌وری بیشتر است. نتایج رهایش داروی نمونه‌ها به روش طیف‌سنجی مرئی-فرابنفش نشان داد که ابروژل سیلیس آبدوست به دلیل تخریب ساختار در محیط آبی، رهایش سریع‌تری را نسبت به نمونه آب‌گریز از خود نشان می‌دهد. همچنین طیف مادون قرمز با تبدیل فوریه نشان داد که دارو در ساختار ابروژل با موفقیت بارگذاری شده اما برهمکنش شیمیایی خاصی بین دارو و سطح ذرات ابروژل ایجاد نشده است.

واژه‌نامه

1. Field Emission Scanning Electron Microscopy (FESEM)

2. Fourier-transform infrared spectroscopy
3. UV-Visible

مراجع

1. Siepmann, J., Siegel, R. A., and Rathbone, M. J., *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, Springer, New York, 2012.
2. Arruebo, M., "Drug Delivery from Structured Porous Inorganic Materials", *Wiley Interdisciplinary*

- Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, Vol. 4, pp. 16-30, 2012.
3. Davis, M. E., "Ordered Porous Materials for Emerging Applications", *Nature*, Vol. 417, pp. 813-821, 2002.

4. Pekala, R. W., and Alviso, C. T. "A New Synthetic Route to Organic Aerogels", *MRS Online Proceedings Library Archive*, Vol. 180, 1990.
5. Graf, C., Dembski, S., Hofmann, A., and Rühl, E., "A General Method for the Controlled Embedding of Nanoparticles in Silica Colloids", *Langmuir*, Vol. 22, pp. 5604-5610, 2006.
6. Radin, S., El-Bassyouni, G., Vresilovic, E. J., Schepers, E., and Ducheyne, P., "In Vivo Tissue Response to Resorbable Silica Xerogels as Controlled-Release Materials", *Biomaterials*, Vol. 26, pp. 1043-1052, 2005.
7. Afrashi, M., Semnani, D., Talebi, Z., Dehghan, P., and Maherolnaghsh, M., "Comparing the Drug Loading and Release of Silica Aerogel and PVA Nano Fibers", *Journal of Non-Crystalline Solids*, Vol. 503, pp. 186-193, 2019.
8. Schwertfeger, F., Zimmermann, A., and Krempel, H., *Use of Inorganic Aerogels in Pharmacy*, Google Patents No. 6,280,744. Washington, DC, 2001.
9. Smirnova, I., Suttiruengwong, S., Seiler, M., and Arlt, W., "Technology, Dissolution Rate Enhancement by Adsorption of Poorly Soluble Drugs on Hydrophilic Silica Aerogels", *Pharmaceutical Development and Technology*, Vol. 9, pp. 443-452, 2005.
10. Guenther, U., Smirnova, I., and Neubert, R. H. H., "Biopharmaceutics, Hydrophilic Silica Aerogels as Dermal Drug Delivery Systems—Dithranol as a Model Drug", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 69, pp. 935-942, 2008.
11. Aegerter, M. A., Leventis, N., and Koebel, M. M., *Advances in Sol-Gel Derived Materials and Technologies*, Springer, New York, USA, 2011.
12. Ulker, Z., and Erkey, C. "An Advantageous Technique to Load Drugs Into Aerogels: Gas Antisolvent Crystallization Inside the Pores", *The Journal of Supercritical Fluids*, Vol. 120, pp. 310-319, 2017.
13. Latifi, F., Talebi, Z., Khalili, H., and Zarrebini, M., "Effect of Processing Parameters and Pore Structure of Nanostructured Silica Aerogel on the Physical Properties of Aerogel Blankets", *Materials Research Express*, Vol. 5, 2018, DOI: 10.1088/2053-1591/aac1e2.
14. Mazraeh-shahi, Z. T., Shoushtari, A. M., Abdouss, M., and Bahramian, A. R., "Relationship Analysis of Processing Parameters with Micro and Macro Structure of Silica Aerogel Dried at Ambient Pressure", *Journal of Non-Crystalline Solids*, Vol. 376, pp. 30-37, 2013.
15. Semnani, D., Afrashi, M., Alihosseini, F., Dehghan, P., and Maherolnaghsh, M., "Investigating the Performance of Drug Delivery System of Fluconazole Made of Nano-Micro Fibers Coated on Cotton/Polyester Fabric", *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 28, pp. ???, 2017.
16. Alkhamis, K. A., Obaidat, A. A., and Nuseirat, A. F., "Solid-State Characterization of Fluconazole", *Pharmaceutical Development and Technology*, Vol. 7, pp. 491-503, 2002.
17. Salerno, C., Carlucci, A. M., Chiappetta, D. A., and Bregni, C., "Inhibition of Fluconazole In Vitro Antifungal Activity in Formulations Containing Propylene Glycol", *Latin American Journal of Pharmacy*, Vol. 30, pp. 1406-1413, 2011.
18. Qin, Q., and Ye, J., (Eds.), *Toughening Mechanisms in Composite Materials*, Elsevier, 2015.
19. Azaïs, T., Tourné-Péteilh, C., Aussenac, F., Baccile, N., Coelho, C., Devoisselle, J. M., and Babonneau, F., "Solid-State NMR Study of Ibuprofen Confined in MCM-41 Material", *Chemistry of Materials*, Vol. 18, pp. 6382-6390, 2006.
20. Wang, X., Ben Ahmed, N., Alvarez, G. S., Tuttolomondo, M. V., Hély, C., Desimone, M. F., and Coradin, T., "Sol-Gel Encapsulation of Biomolecules and Cells for Medicinal Applications", *Current Topics in Medicinal Chemistry*, Vol. 15, pp. 223-244, 2015.
21. Fan, J., Yu, C., Gao, F., Lei, J., Tian, B., Wang, L., and Zhao, D., "Cubic Mesoporous Silica with Large Controllable Entrance Sizes and Advanced Adsorption Properties", *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 42, pp. 3146-3150, 2003.
22. Stergar, J., and Maver, U. "Review of Aerogel-Based Materials in Biomedical Applications", *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, Vol. 77, pp. 738-752, 2016.
23. Lovskaya, D. D., Lebedev, A. E., and Menshutina, N. V., "Aerogels as Drug Delivery Systems: In Vitro and in Vivo Evaluations", *The Journal of Supercritical Fluids*, Vol. 106, pp. 115-121, 2015.
24. Vallet-Regi, M., Doadrio, J. C., Doadrio, A. L., Izquierdo-Barba, I., and Pérez-Pariente, J., "Hexagonal Ordered Mesoporous Material as a Matrix for the Controlled Release of Amoxicillin", *Solid State Ionics*, Vol. 172, pp. 435-439, 2004.