

ساخت نانو فیبرهای پلی وینیل پیرولیدون حاوی داروی لوراتادین الکتروریسی شده و بررسی پارامترهای مؤثر بر قطر آن‌ها

رضایی، محمدابراهیم^۱؛ قاضی زاده، فرزانه‌السادات^۱؛

قلمبردزفولی، عبدالمحمد^۱؛ اخگری، عباس^۲

^۱ گروه فیزیک، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز

^۲ مرکز تحقیقات نانوفناوری، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز

چکیده

در این مقاله تولید نانو فیبرهای پلیمری پلی وینیل پیرولیدون (PVP) حاوی داروی لوراتادین به روش الکتروریسندگی مورد بررسی قرار گرفته است. با توجه به این که داروی لوراتادین به تنهایی قابلیت فیبر شدن را ندارد، برای ساخت آن از این پلیمر بهره جسته ایم. در این پژوهش غلظت پلیمر در اتانول، نسبت دارو به پلیمر، ولتاژ و آهنگ شارش محلول به عنوان متغیرهای مستقل و قطر الیاف تولید شده به عنوان متغیر وابسته انتخاب و مطالعه گردیده است. سپس با استفاده از نرم افزار SPSS معادله حاکم بر تولید نانو فیبرها استخراج گردید. همچنین در این پژوهش فیلم‌های فیبری حاوی دارو و پلیمر، توسط SEM، از نظر مورفولوژیک و قطر فیبرها و به وسیله FT-IR از نظر ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی مورد مطالعه قرار گرفته است.

Production of electrospun polyvinyl Pyrolydon nanofibers containing of loratadine and study of effective parameters on their diameter

Rezaie, Mohammad Ebrahim¹; Ghazi zadeh, Farzanehsadat¹; Ghalambordezfuli, A.M¹; Akhgari, Abbas⁴

¹ Department of Physics, Shahid Chamran University, Ahwaz

² Nanotechnology research center, School of pharmacy, Jondishapour University of Medical sciences, Ahwaz

Abstract

In this paper the production of PVP nanofibers containing loratadine drug has been studied. Since fibers from loratadine alone are not easy to product, a solution of PVP for production of loratadine nanofibers has been employed. In this research concentration of PVP in ethanol, drug to polymer ratio, voltage of the electrospinning set up and flow rate of solution have been selected as independent variable and diameters of nanofibers as dependent variable have been selected and studied. The SPSS software has been used to study the standard equation governing the production of nanofibers. Morphology and diameter of fibers polymer film containing of drug and PVP have also been studied. The physical and chemical characteristics of these nanofibers are also studied using FT-IR

PACS No. 87

گیرنده های اتونومند و به همین دلیل مصارف بیشتری دارند. آنتی هیستامین ها در درمان انواع آلرژی ها کاربرد دارند. لوراتادین به میزان بالایی تحت متابولیسم گذار اول کبدی واقع شده و به متابولیت فعال خود، دز لوراتادین^۲ تبدیل می شود. اما مشکل اساسی این دارو انحلال پذیری کم آن در آب است که

مقدمه

لوراتادین^۱ یک آنتاگونیست (مهار کننده) رسپکتو هیستامیک (H₁) است. این دارو از آنتی هیستامین های نسل دو می باشد که بر خلاف نسل اول فاقد اثرات خواب آور و نیز فاقد اثر مهار کننده‌ی

Dosloratadine^۲

Loratadine^۱

سانتی متر) یک صفحه ی جمع کننده که در واقع الکترودی از جنس آلومینیوم و متصل به زمین است، وجود دارد. محلول اولیه حاوی پلیمر و دارو، توسط میدان قوی ایجاد شده بین سوزن و الکتروود از سرنگ خارج و به خاطر وجود پلیمر کشیده شده و روی فویل آلومینیومی روبرویش به صورت فیبر می نشیند [۳-۵].

مراحل آزمایشگاهی

ما برای آماده سازی محلول اولیه، طی دو مرحله به ترتیب مقادیر ۳۰ و ۳۵ گرم از پلیمر PVP را با حلال اتانول به حجم ۱۰۰ میلی لیتر رساندیم (درصد وزنی = ۳۰ و ۳۵). آن گاه برای بهتر حل شدن و یکنواخت شدن محلول های حاصل، آن ها را به مدت ۱۵ دقیقه روی هم زن مغناطیسی (در دمای اتاق) قرار دادیم. پس از آن به مقدار یک دوم جرم پلیمر، به این محلول ها، داروی لوراتادین افزودیم. محلول های حاصل را کنار گذاشته و یک بار دیگر مراحل ساخت را برای دو محلول دیگر تکرار کردیم، اما این بار به مقدار یک چهارم جرم PVP به آن ها دارو افزودیم. در نهایت چهار محلول پلیمری با غلظت های متفاوت حاصل گردید. حال این محلول ها آماده ی قرارگیری در دستگاه الکتروریسندگی می باشند. ما طی ۱۶ مرحله و طبق جداول (۱) تا (۴) (نمونه های الف تا د)، با تغییر ولتاژ اعمالی و سرعت شارش محلول، فرآیند الکتروریسندگی را انجام داده و بهینه این پارامترها را برای تولید فیبرهایی با کمترین قطر بدست آوردیم.

جدول ۱: نمونه (الف)

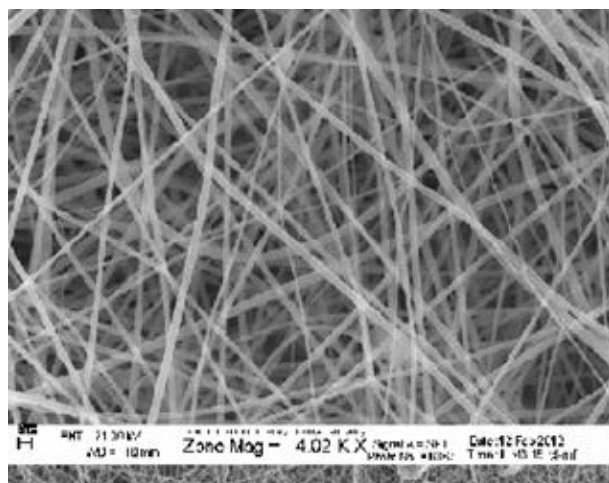
سرعت (mL/h)	ولتاژ (KV)	نسبت داروبه پلیمر	درصدوزنی (wt%)
۱	۱۰	۱/۴	۳۰
۶	۱۰	۱/۴	۳۰
۱	۲۰	۱/۴	۳۰
۶	۲۰	۱/۴	۳۰

همین مسأله سرعت دارو رسانی در بدن را به مقدار زیادی کاهش می دهد. هدف ما در این پژوهش آن است که این دارو را با روش الکتروریسندگی به صورت فیبرهای نانو در آوریم و از این طریق بتوانیم فیبر دارویی با حلالیت سریع (Fast dissolving) بسازیم. علت این کار، استفاده از خواص ویژه ی فیبرها یعنی داشتن نسبت ظاهری بالا (نسبت سطح به حجم بالا) و تخلخل زیاد آنهاست که سبب افزایش قدرت انحلال پذیریشان در آب نسبت به ساختار توده ای شان می شود. اما از آن جایی که لوراتادین به تنهایی قابلیت فیبر شدن را ندارد ما از PVP^۳ (پلی وینیل پیرولیدون) که پلیمری رساناست استفاده کردیم و با روش الکتروریسندگی^۴ این پلیمر را به عنوان حاملی برای داروی لوراتادین قرار داده و آن ها را به صورت فیبر در آوردیم. فیبر شدن لوراتادین و البته نانو فیبر شدن آن، طبیعتاً انحلال پذیریش را به شدت افزایش داده و فرآیند دارو رسانی در بدن با سرعت بیشتری صورت می پذیرد. در ضمن باید این نکته را افزود که در پایان کار، نیازی به جداسازی پلیمر از فیبرهای دارویی نیست به این علت که PVP، پلیمری خوراکی است و می تواند بدون هیچ عارضه ای توسط دارو وارد بدن شود [۲۱].

روش الکتروریسندگی روشی است که در آن با استفاده از خواص هدایتی پلیمرها، و با استفاده از پتانسیل بالا امکان تولید نانوفیبر فراهم می گردد. کنترل پتانسیل اعمالی، تنظیم پارامترهای مختلف دستگاهی در فرآیند تولید فیبر و از طرفی امکان بکارگیری پارامترهای مختلف فیزیکی و شیمیایی، این روش را به عنوان یک روش کاملاً متمایز فیزیکی با قابلیت های مهم در تولید، هدایت و کنترل مشخصات فیزیکی و شیمیایی فیبرهای پلیمری بخصوص در حوزه ی نانو فیبرها معرفی نموده است. این سیستم متشکل از یک منبع ولتاژ بالا، یک سرنگ که محلول اولیه در آن ریخته می شود و سوزن آن به پتانسیل مثبت متصل است (منظور از آهنگ شارش که در چکیده بیان گردید، سرعت خروج محلول از سر سوزن می باشد). در مقابل این سوزن نیز با فاصله ی ثابت (در این مقاله ۵

^۳ Poly Vinyl Pyrolidon

^۴ Electrospinning



شکل ۱: یک نمونه تصویر SEM از نانوفیبرهای تولید شده طبق الگوی جدول (۱)، ردیف سوم

آنالیز آماری

همانطور که گفته شد، در این مطالعه فاکتورهای مثل غلظت PVP در اتانول (درصد وزنی)، نسبت دارو به پلیمر، ولتاژ اعمالی و سرعت جریان خروجی که بیشترین تأثیر را بر مورفولوژی فیبرها داشتند، مورد بررسی قرار گرفته‌اند و بر این اساس، طراحی فاکتوریال صورت گرفت.

به منظور انجام آنالیزهای آماری و یافتن روابط معنی دار بین متغیرهای ذکر شده و پاسخ مورد نظر، از نرم افزار SPSS16 به روش رگرسیون Backward استفاده شد.

رابطه بین متغیرها و پاسخها در نهایت به صورت معادله زیر در آمد:

(۱)

$$Y = 145.45 + 2.48 X_1^2 - 195.08 X_1 X_2 + 31.46 X_1 X_4 + 145.35 X_4^2 + 9400.8 X_2^2 + 139.18 X_2 X_3 - 1409.17 X_2 X_4 + 5.33 X_1 X_2 X_3 + 53.99 X_1 X_2 X_4 - 53.73 X_2 X_3 X_4 + 1.58 X_1 X_3 X_4$$

که در آن Y = قطر نانو فیبرها (nm)، X_1 = غلظت PVP در اتانول، X_2 = نسبت دارو به پلیمر، X_3 = ولتاژ اعمالی و X_4 = سرعت جریان است. علامت مثبت در جلوی هر ضریب نشانگر تأثیر افزایشی یا مثبت، و علامت منفی نیز نشانگر تأثیر کاهشی یا منفی آن پارامتر بر اندازه قطر فیبرها می باشد. هم چنین تمامی اعداد (ثابت ها در

جدول ۲: نمونه (ب)

درصد وزنی (wt%)	نسبت دارو به پلیمر	ولتاژ (KV)	سرعت (mL/h)
۳۰	۱/۲	۱۰	۱
۳۰	۱/۲	۱۰	۶
۳۰	۱/۲	۲۰	۱
۳۰	۱/۲	۲۰	۶

جدول ۳: نمونه (ج)

درصد وزنی (wt%)	نسبت دارو به پلیمر	ولتاژ (KV)	سرعت (mL/h)
۳۵	۱/۴	۱۰	۱
۳۵	۱/۴	۱۰	۶
۳۵	۱/۴	۲۰	۱
۳۵	۱/۴	۲۰	۶

جدول ۴: نمونه (د)

درصد وزنی (wt%)	نسبت دارو به پلیمر	ولتاژ (KV)	سرعت (mL/h)
۳۵	۱/۲	۱۰	۱
۳۵	۱/۲	۱۰	۶
۳۵	۱/۲	۲۰	۱
۳۵	۱/۲	۲۰	۶

الکتروریسندگی (شکل ج) این نتیجه به دست آمد که هیچ یک از این دو ماده خصوصیات خود را طی فرآیند الکتروریسندگی از دست ندادند و هیچ گونه تغییر شیمیایی در ساختار آن ها مشاهده نشد [۶].

نتیجه گیری

۱- افزایش غلظت محلول و افزایش نسبت دارو به پلیمر، سبب افزایش قطر فیبرها می گردد. نتایج نشان می دهد اگر این افزایش از حالت بهینه بیشتر شود علاوه بر افزایش چشمگیر قطر، سبب چسبیدن فیبرها به هم و گاهی به دلیل اشباع و افزایش چسبندگی در نوک سوزن، منجر به توقف عملیات الکتروریسندگی می گردد. حال اگر غلظت محلول و نسبت دارو به پلیمر کاهش پیدا کند فیبرهایی ناقص تشکیل می شود و با کاهش بیشتر این دو پارامتر ما شاهد تشکیل میکرو و نانو ذره خواهیم بود.

۲- افزایش ولتاژ در یک فاصله ی ثابت سبب کاهش قطر الیاف می شود البته این افزایش تا یک حد خاص امکان تشکیل فیبر را می دهد و بیش از آن حد، به دلیل افزایش نیروی دافعه الکتروستاتیکی بین فیبرها، الیافی ناقص و ناصاف تشکیل می گردد.

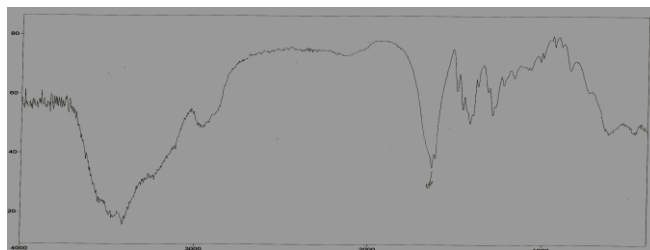
۳- افزایش سرعت سبب افزایش قطر الیاف می شود و این به خاطر چسبیده شدن فیبرها به هم اتفاق می افتد. ما با استفاده از این نتایج قطر فیبرهای دارویی را از حدود میکرو متر به ۵۰۰ نانو متر کاهش دادیم.

مرجع ها

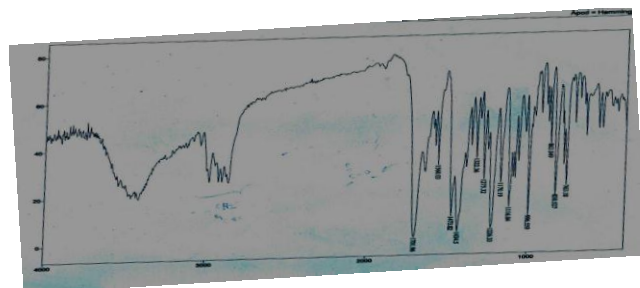
- [1] J. Quan and Y. L.M. Zhu; "Preparation of ultrafine fast dissolving ferroalloy-Oley-glycerol-loaded poly vinylpyrrolidone fiber mats via electrospinning"; *Colloids and Surfaces B: Bio interfaces* **88** (2011) 304 – 309
- [2] C.J. Thompson and A. D.H. Reneker; "Effects of parameters on nanofiber diameter determined from electrospinning model Polymer"; **48** (2007) 6913-6922
- [3] P.U.Sharma and A.G. Mikos; "Electrospinning of Polymeric Nanofibers for Tissue Engineering Applications"; *Tissue Engineering*, **12** (2006)
- [4] D Li ,Y N Xia; "Electrospinning of nanofibers reinventing the wheel " ; **16** (2004) 1151-1170
- [5] V. Beachley, X. Wen; "Effect of electrospinning parameters on the nanofiber diameter and length"; *Materials Science and Engineering C* **29** (2009) 663–668
- [6] Xiuli He, R. Arsat, A.Z. Sadek, W. Wlodarski, K. Kalantar-zadeh, Jianping Li; "Electrospun PVP fibers and gas sensing properties of PVP/36° YX LiTaO3 SAW device"; *Sensors and Actuators B145* (2010) 674–679

این معادله) ثابت های فیزیکی هستند و دارای بعد می باشند. بعد تمامی جملات از جنس طول و برحسب نانو متر می باشد.

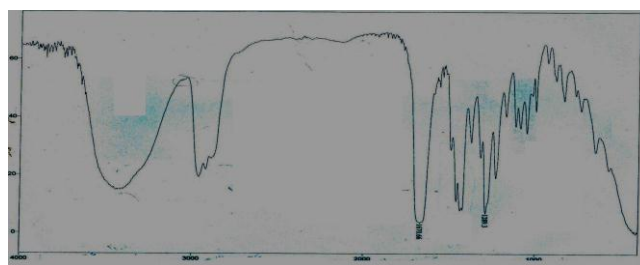
نمودارها و تحلیل داده ها



شکل ۲ : طیف FT-IR PVP قبل از الکتروریسندگی



شکل ۳ : طیف FT-IR لوراتادین قبل از الکتروریسندگی



شکل ۴ : طیف FT-IR از فیبرهای لوراتادین و PVP بعد از الکتروریسندگی

در شکل (۲) پیک های PVP در 2954cm^{-1} (کششی C-H) و در 1652cm^{-1} (کششی C=O) به وضوح نشان داده شده است. در شکل (۳) مشخصات پیک لوراتادین، در 1701cm^{-1} (کششی C=O) وجود دارد.

در شکل (۴) که مربوط به مخلوط PVP و لوراتادین می باشد پیک های گروه کربونیل و پیک های مربوط به پیوندهای C-H به خوبی وبا شدت مناسب قابل مشاهده هستند هم چنین باید گفت که با توجه به FT-IR گرفته شده از دارو همراه پلیمر بعد از فرآیند

Surf and download all data from SID.ir: www.SID.ir

Translate via STRS.ir: www.STRS.ir

Follow our scientific posts via our Blog: www.sid.ir/blog

Use our educational service (Courses, Workshops, Videos and etc.) via Workshop: www.sid.ir/workshop