

Evaluation of Structure, Thermal Property and Drug Release of Nano-Structure Clay (Layered Double Hydroxide) Containing Ibuprofen

S.S. Shafiei¹, M. Solati-Hashjin^{2*}, M. Salarian³

¹ Ph.D. Student, Biomaterial Group, School of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran, sarashafiei@aut.ac.ir

² Assistant Professor, School of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

³ Ph.D. Candidate, Department of Chemical and Biochemical Engineering, University of Western Ontario, Canada, msalaria@uwo.ca

Abstract

Layered double hydroxides (LDHs) are layered solid materials having positively charged layers. A variety of negatively charged biomolecules can be hybridized with LDHs to evolve into bio-LDH nanohybrids, including vitamins, drugs and DNA strands as well as simple organic acids. In this research, Mg-Al-LDH containing drug was synthesized by coprecipitation and anion exchange methods. The LDH structure was characterized by X-Ray Diffraction XRD, FTIR, SEM and STA techniques. The in vitro release profile of nanohybrids was analyzed by UV spectrophotometer. It was concluded that the present biocompatible hydroxide-like compound can be an excellent host material for encapsulating Ibuprofen and can play a role as a delivery vehicle for a controlled release.

Keywords: Layered double Hydroxide, Nanobiohybrids, hydroxide-like, Controlled release, Anionic clay.

* Corresponding author

Address: Mehran Solati-Hashjin, Biomaterial Group, School of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Hafez Avenue, Tehran, Iran
Tel: +98 21 64542369, +98 912 1055596
Fax: +98 21 64542381
E-mail: mehran.solati@gmail.com

بررسی ساختار، خواص حرارتی و رهایش داروی نانوساختار رسی (هیدروکسید دوگانه لایه‌ای) حاوی داروی ایبوپروفن

سیده سارا شفیعی^۱، مهران صولتی هاشجین^{۲*}، مهرناز سالاریان^۳

^۱ دانشجوی دکترا، گروه بیومواد، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه امیرکبیر، تهران sarashafiei@aut.ac.ir

^۲ استادیار، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه امیرکبیر، تهران

^۳ دانشجوی دکترا، دانشگاه وسترن آنتاریو، کانادا msalaria@uwo.ca

چکیده

رس‌های آنیونی یا هیدروکسیدهای دوگانه لایه‌ای دارای خصوصیات فیزیکی و شیمیایی بسیار شبیه به کانی رسی هیدروتالسیت با فرمول شیمیایی $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$ هستند. هیدروکسیدهای دوگانه لایه‌ای، موادی نانوساختار با بار مثبت هستند که می‌توانند با بیومولکول‌های دارای بار منفی مانند ویتامین‌ها، داروها و رشته‌های DNA تشکیل نانوبیوهیبرید بدهند. در این مقاله، $Mg/Al-LDH$ حاوی داروی ایبوپروفن با استفاده از روش‌های هم‌رسوبی و تعویض آنیونی سنتز شد. ساختار LDH به وسیله روش‌های مشخصه‌یابی نظیر پراش پرتو ایکس، طیف سنجی فروسرخ، میکروسکوپ الکترونی روبشی و آنالیز حرارتی مورد بررسی قرار گرفت. نحوه رهایش دارو از این هیبرید به صورت *in vitro* با استفاده از دستگاه طیف‌سنج فرابنفش بررسی شد. با توجه به نتایج به دست آمده، مشخص شد که ترکیب شبه‌هیدروتالسیت سنتز شده می‌تواند به عنوان شبکه میزبان عمل کرده و ایبوپروفن را به عنوان مهمان در ساختار خود بپذیرد و دارو را به شکل کنترل‌شده و در زمان‌های طولانی‌تری آزاد کند.

کلیدواژگان: هیدروکسید دوگانه لایه‌ای، نانوبیوهیبرید، شبه‌هیدروتالسیت، رهایش کنترل‌شده، رس آنیونی.

*عده‌دار مکاتبات

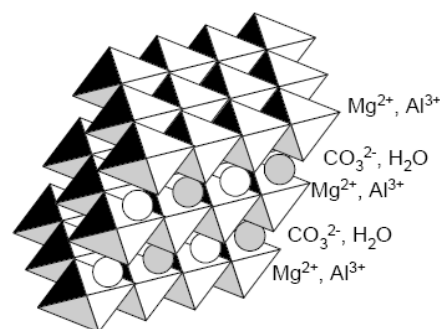
نشانی: تهران، خیابان حافظ، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده مهندسی پزشکی

تلفن: ۶۴۵۴۲۳۶۹، ۰۹۱۲۱۰۵۵۵۹۶، دورنگار: ۶۴۵۴۲۳۸۱، پیام‌نگار: mehran.solati@gmail.com

۱- مقدمه

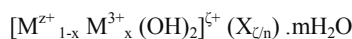
ایبوپروفن^۱ از جمله داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و یک داروی ضد درد غیر مخدر برای دردهای خفیف تا متوسط، نظیر سردرد و حملات نقرس است. به علت خواص التهابی، این دارو در درمان بیماری‌های روماتیسمی مثل آرتريت روماتوئید و دیگر مشکلات التهابی غیرروماتیسمی مثل آسیب‌های حین ورزش (پیچ‌خوردگی‌ها و رگ‌به‌رگ شدن‌ها)، بورسیت‌ها، تاندونیت‌ها (التهاب تاندون)، و استئوآرتريت (آرتروز) بسیار مفید است. ایبوپروفن همچنین تب را کاهش می‌دهد. از عوارض جانبی این دارو می‌توان به اختلالات گوارشی و تأثیر آن بر روی سیستم مرکزی اعصاب اشاره کرد. برای کاهش این عوارض می‌توان از سیستم‌های کنترل‌شده رهایش دارو استفاده کرد تا هم حلالیت دارو و اثربخشی آن افزایش یابد و هم دوز مصرف آن کاهش پیدا کند.

امروزه، رس‌های آنیونی بیشتر از رس‌های کاتیونی مورد توجه قرار دارند. رس‌های آنیونی یا هیدروکسیدهای دوگانه لایه‌ای^۲ (LDH) دارای خصوصیات فیزیکی و شیمیایی بسیار نزدیک به مینرال رسی هیدروتالسیست با فرمول شیمیایی $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$ هستند. این کانی در سال ۱۸۴۲ در سوئد کشف شد. ساختار پایه لایه‌های LDH بر اساس ساختار بروسیت $Mg(OH)_2$ است و از جانشینی بخشی از کاتیون‌های دوظرفیتی شبکه بروسیت به وسیله کاتیون‌های سه‌ظرفیتی که موجب ایجاد بار مثبت در ساختار می‌شود به وجود می‌آید. بار مثبت پدیدآمده، با آنیون‌های منفی که در بین لایه‌ها قرار می‌گیرند، خنثی می‌شود. در شکل ۱ ساختار LDH نشان داده شده است.



شکل ۱- ساختار LDH

فرمول کلی LDH به صورت زیر است:



M کاتیون فلزی و X آنیون بین لایه‌ایست [۳-۱].

پیشینه استفاده از رس‌ها در کاربردهای درمانی به گذشته‌های بسیار دور باز می‌گردد. امروزه رس‌های آنیونی یا LDH با ظرفیت بالای تعویض آنیون به عنوان سیستم میزبان در حوزه مواد نانوبیوهیبرید^۳ مورد استفاده قرار می‌گیرند. از خصوصیات ویژه LDH می‌توان به زیست‌سازگاری بسیار خوب، تمایل شدید به جذب یون کربنات، پایداری شیمیایی وابسته به pH و در دسترس بودن آن اشاره کرد. بسیاری از بیومولکول‌های دارای بار منفی (از جمله ویتامین‌ها، DNA و اسیدهای آلی) می‌توانند با LDH تشکیل بیوهیبرید بدهند [۴-۶].

فرایند تعویض آنیونی، که در اصطلاح جای‌گیری^۴ نامیده می‌شود، فرایندی است که در آن یک مولکول میهمان به شبکه میزبان معرفی می‌شود؛ بدون اینکه ساختار میزبان دچار تغییر شود. در زمان جای‌گیری مولکول میهمان، آنیون قبلی از بین لایه‌ها خارج می‌شود. این فرایند از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است زیرا با تغییر آنیون‌های بین‌لایه‌ای می‌توان خصوصیات شیمیایی، الکتریکی، اپتیکی و مغناطیسی متفاوتی را در شبکه میزبان ایجاد کرد. نانوبیوهیبریدهای LDH را می‌توان به وسیله روش‌های ساده هم‌رسوبی، تعویض آنیونی و بازسازی مجدد تهیه کرد. برخی از کاربردهای مهم LDH در سیستم‌های رهایش کنترل‌شده دارو و دارورسانی، حسگرهای زیستی و سیستم‌های کدگذاری ژنتیکیست [۶-۱۴].

۲- روش

۲-۱- تهیه LDH

برای تهیه Mg_2Al-NO_3 ، با استفاده از روش هم‌رسوبی، ابتدا محلولی از نمک‌های $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ ۰/۳M و $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ ۰/۶M به نسبت $Mg/Al=2$ تهیه شد. آب دیونیزه و جوشیده در یک واکنشگاه چهار دهانه به وسیله گاز نیتروژن به مدت یک ساعت کربن‌زدایی شد. از یک دهانه محلول حاوی نمک‌ها و از دهانه دیگر، $Na(OH)$ ۲ مولار به

^۱ Ibuprofen^۲ Layered Double Hydroxides^۳ Nanobiohybrids^۴ Intercalation

ریخت‌شناخت و اندازه ذرات با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی^۸ (SEM) مطالعه شد. به منظور بررسی رفتار حرارتی ترکیبات از دستگاه آنالیز حرارتی همزمان^۹ (STA) مدل پلیمر لابراتوار^{۱۰} استفاده شد. نمونه‌ها در دمای اتاق با سرعت ۵ درجه بر دقیقه حرارت داده شدند و گرمانگاشت‌های تغییر جرم^{۱۱} (TG) و تغییر دما^{۱۲} (DTA) با درجه حرارت تهیه شدند. برای بررسی تکمیلی نمونه‌ها از دستگاه طیف‌سنج فروسرخ^{۱۳} (FTIR) ساخت شرکت بروکر^{۱۴} در محدوده cm^{-1} ۴۰۰-۴۰۰۰ استفاده شد. نمونه‌ها با استفاده از KBr به عنوان رقیق‌کننده مورد آزمایش قرار گرفتند.

۲-۵- بررسی رهایش دارو به صورت In Vitro

برای تعیین مقدار کل داروی جای‌گیر شده در LDH مقدار مشخصی از دارو در HCl ۶ مولار حل شد. میزان داروی جای‌گیر شده به وسیله دستگاه اسپکتروفوتومتر فارماسیا بیوتک اولترا اسپک^{۱۵} با قابلیت کار در محدوده مرئی و فرابنفش در طول موج ۲۶۴ nm اندازه‌گیری شد.

مقدار معینی از هیبرید LDH-IBU به ۱۰۰۰ mlit محلول بافر اضافه شد و در بازه‌های زمانی مشخص، ۴ mlit از بافر برداشته و ۴ mlit بافر تازه به آن افزوده شد. این عمل تا زمانی که غلظت دارو تغییر نکند ادامه یافت (۱۲۵ دقیقه). با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر و منحنی استاندارد، غلظت دارو در زمان‌های معین و در نهایت، میزان کل داروی آزاد شده حاصل شد. منحنی به دست آمد و با منحنی‌های استاندارد مطابقت داده شد.

۳- نتایج و بررسی

۳-۱- پراش پرتو ایکس

در الگوهای پراش نمونه‌های ۱ و ۲، ساختار شبه‌هیدرو تالسیست^{۱۶} مشاهده می‌شود. با توجه به ساختار هگزگونال LDH، پارامتر شبکه را C(3R) که ۳ برابر فاصله بین‌لایه‌ای و لایه بروسیست^{۱۷} است (شکل ۲)، می‌توان در قالب معادلات (۱)

صورت قطره قطره به آب اضافه شدند. افزودن Na(OH) تا رسیدن به pH=۹/۵ ادامه یافت.

پس از اتمام واکنش، یکی از نمونه‌ها به مدت ۲ ساعت و دیگری به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق و اتمسفر نیتروژن پیرشدند. پس از اتمام زمان‌های پیرشدگی، رسوب نمونه‌ها توسط سانتریفیوژ جمع‌آوری شد. پس از ۳ بار شستشو با آب، نمونه‌ها برای خشک‌شدن کامل، در خشک‌کن انجمادی^۵ به مدت ۲۴ ساعت قرار گرفتند.

۲-۲- تهیه نمک سدیمی ایبوپروفن

برای تهیه نمک سدیمی ایبوپروفن، مقدار مشخصی از ایبوپروفن طبق $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2 + \text{NaOH} \rightarrow \text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Na} + \text{H}_2\text{O}$ در الکل حل شد (ایبوپروفن در آب نامحلول است و به طور معمول ۲۰۰ mg از ایبوپروفن در ۴ ml الکل حل می‌شود) سپس محلول آبی NaOH به آن اضافه شد و دما تا 70°C افزایش یافت. پس از سانتریفیوژ، رسوب به مدت ۴۸ ساعت در خشک‌کن انجمادی قرار گرفت.

۲-۳- تهیه هیبرید ایبوپروفن-LDH

مقدار مشخصی از پودر IBU-Na معادل یک گرم LDH (نسبت مولی $\text{NO}_3\text{-IBU}=1/2$) به محلول آب/الکل (۵۰/۵۰) حاوی LDH اضافه شد.

محلول به مدت ۲ روز در دمای اتاق با استفاده از همزن مغناطیسی هم‌زده شد. پس از مدت زمان ذکر شده، محلول ابتدا سانتریفیوژ و سپس رسوب حاصل ۳ بار شستشو داده شد. به منظور تبخیر حلال، رسوب شسته‌شده به مدت ۴۸ ساعت در خشک‌کن انجمادی قرار داده شد.

۲-۴- روش‌های آنالیز و مشخصه‌یابی نمونه‌ها

الگوهای پراش پرتو ایکس^۶ (XRD) نمونه‌ها توسط دستگاه پراش‌سنج مدل PW3710 ساخت شرکت فیلیپس^۷ با استفاده از پرتو CuK α با طول موج 0.15406nm در 40kV و 30mA بررسی شد. محدوده زوایای اندازه‌گیری ۲θ بین ۴ تا 70° بود.

⁵ Freezdryer

⁹ Simultaneous thermal analysis

¹³ Fourier transform infra red

¹⁶ Hydrotacite-like

⁶ X-Ray Diffraction

¹⁰ Polymer Laboratories PL-STA 1640

¹⁴ Bruker

¹⁷ Brucite

⁷ Philips

¹¹ Thermogravimetry

¹⁵ Pharmacia Biotech ultra spec 2000

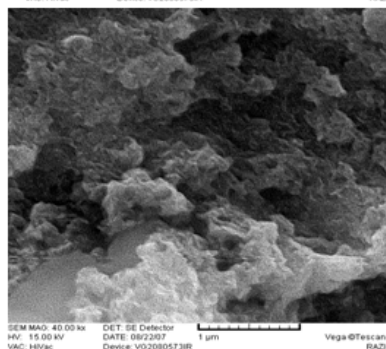
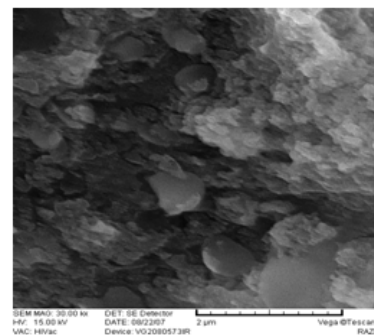
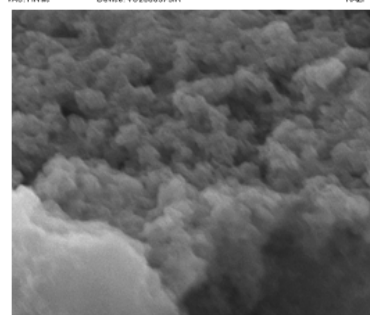
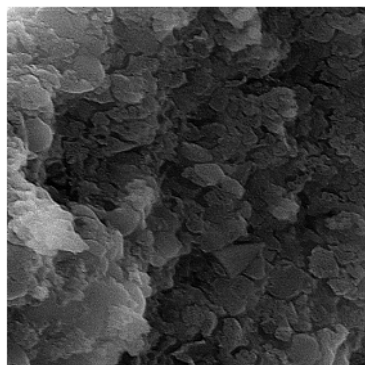
⁸ Scanning electron microscopy

¹² Differential thermal analysis

۳-۲- میکروسکوپ الکترونی روبشی

و (۲) محاسبه کرد.

در شکل ۳ ریزساختار نمونه‌ها مشاهده می‌شود. ریخت شناسی نمونه‌های ۱ و ۲، دوعبده‌ای و لایه‌ای^{۱۸} و دارای ضخامت ۲۰nm تا ۴۰ است.



شکل ۳- تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (الف) نمونه ۱ بدون پیرشدگی؛ (ب) نمونه ۲ با ۲۴ ساعت پیرشدگی؛ (ج) نمونه ۱ حاوی داروی ایبوپروفن؛ (د) نمونه ۲ حاوی داروی ایبوپروفن

$$C = d_{110} + 2d_{006} + 3d_{009} \quad (1)$$

$$d = \text{یک سوم میانگین } (d_{110} + 2d_{006} + 3d_{009}) \quad (2)$$

پارامتر a فاصله دو کاتیون در ساختار بروسیت است.

$$a = 2(d_{110}) \quad (3)$$

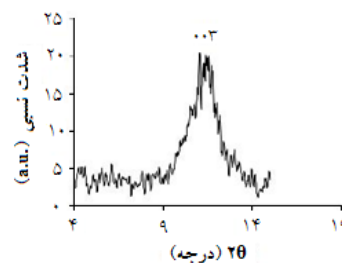
هنگامی که دارو به جای آنیون نیترات در بین لایه‌ها جایگزین می‌شود (شکل ج-۲)، فاصله بین‌لایه‌ای (d) افزایش می‌یابد. در این حالت، قله‌ها به زاویه‌های کوچک‌تر جابه‌جا می‌شوند (جدول ۱). مقایسه دو نمونه ۱ و ۲ نشان می‌دهد که در نمونه ۲۴ ساعت پیرشده؛ قله ۰۰۱ به علت رشد بلورها، تیزتر و دارای شدت بیشتری نسبت به نمونه پیرنشده است.

الف

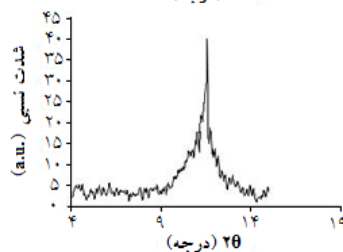
ب

ج

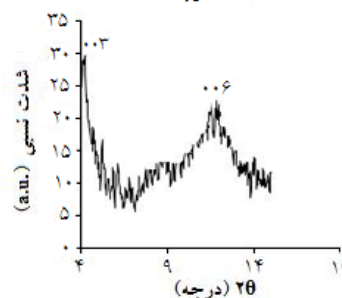
د



الف



ب



ج

شکل ۲- الگوهای پراش ایکس

(الف) نمونه ۱ بدون پیرشدگی؛ (ب) نمونه ۲ با ۲۴ ساعت پیرشدگی؛ (ج) نمونه حاوی داروی ایبوپروفن

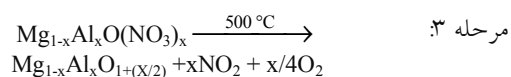
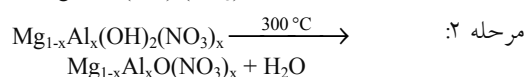
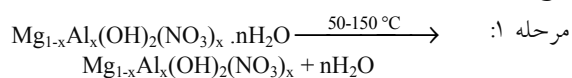
جدول ۱- اطلاعات مربوط به پارامترهای شبکه

نمونه	$D(A^0)$ میانگین	$C(A^0)$	$a(A^0)$
۱	۸/۵۷	۲۵/۷۵	۳/۰۲
۲	۸/۵۹	۲۵/۷۸	۳/۰۲
LDH-IBU	۲۲/۰۶	۶۶/۱۸	۳/۰۳

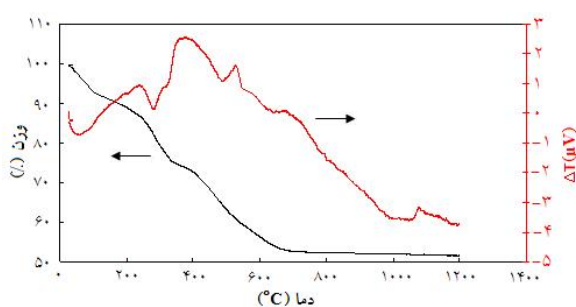
¹⁸ Flake-like shape

۳-۴- تحلیل حرارتی

در شکل ۵ (رفتار حرارتی LDH خالص)، سه ناحیه گرماگیر متمایز دیده می‌شود. اولین مرحله که تا حدود 135°C است مربوط به تبخیر آب‌های سطحی و بین لایه‌ای و همچنین خروج آب‌های پیوسته که با آنیون‌ها و لایه‌های هیدروکسیل پیوند برقرار کرده‌اند. قله محدوده 290°C - 260°C ناشی از حذف گروه‌های هیدروکسیل (دهیدروکسیلاسیون) است. آزاد شدن گاز NO_2 ناشی از تجزیه حرارتی آنیون نیترات است که این تجزیه در محدوده دمایی 480°C - 500°C رخ می‌دهد [۱۰]. در مجموع، تجزیه Mg-Al-NO_3 در سه مرحله روی می‌دهد:



در دماهای بیش از 1000°C کاهش دما به صورت جزئی مشاهده می‌شود که می‌توان آن را به استحاله‌های فازی اکسیدهای فلزی مانند MgO و گونه‌های AlO نسبت داد. در این دما ساختار لایه‌ای LDH دیگر وجود ندارد و فازهای جدیدی به وجود آمده است. در جدول ۲ مراحل تجزیه و درصد کاهش جرم در هر مرحله آورده شده است. همان طور که مشاهده می‌شود تا دمای 600°C ، ۴۸٪ از جرم اولیه کاهش یافته است.



شکل ۵- گرمانگاشت نمونه LDH خالص

جدول ۲- درصد کاهش جرم در نمونه LDH خالص

مرحله	دما ($^{\circ}\text{C}$)	کاهش جرم (%)
۱	۲۵-۱۵۰	۹
۲	۱۵۰-۴۰۰	۱۲
۳	۴۰۰-۶۰۰	۲۷

با افزایش زمان پیرشدگی، در نمونه ۲ بلورها رشد کرده و صفحات بزرگتر شده است. در نمونه حاوی داروی ایبوپروفن، ریخت‌شناسی از حالت لایه‌ای خارج شده و شکل توده‌ای یافته است. هرچه اندازه آنیون‌های بین لایه‌ای بزرگتر باشد، ساختار به سمت کرومی شدن پیش می‌رود و لایه‌ها دیگر مشاهده نمی‌شوند. مقداری از دارو، علاوه بر قرار گرفتن در بین لایه‌ها، جذب سطوح LDH می‌شود. این امر سبب پدید آمدن نیروهای سطحی شده و باعث بهم چسبیدن و کلوخه‌ای شدن بلورها می‌شود.

همان‌طور که در شکل ب-۳ مشاهده می‌شود، قله مربوط به آنیون نیترات در هیبرید LDH-IBU به طور کامل حذف شده است. می‌توان نتیجه گرفت که همه آنیون‌های نیترات با دارو جایگزین شده است. عدم وجود قله در محدوده 1600cm^{-1} و 1400 در LDH خالص بیانگر این است که آنیون کربنات وارد سیستم نشده و ساختار فاقد این آنیون است.

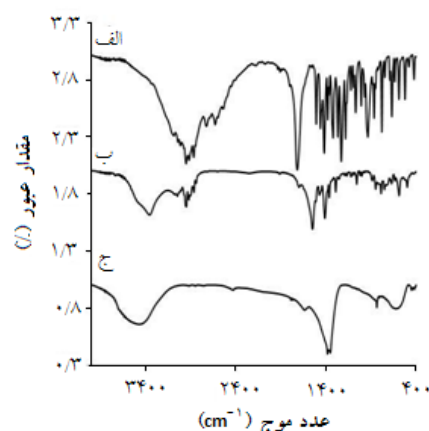
۳-۳- طیف سنجی فروسرخ

در شکل ۴ که مربوط به نمونه LDH خالص است، سه ناحیه اصلی را بر روی منحنی می‌توان تشخیص داد:

الف- قله پهن موجود در محدوده 3500cm^{-1} که مربوط به باند OH است؛

ب- قله تیز واقع در 1384cm^{-1} به آنیون نیترات تعلق دارد؛

ج- قله‌های موجود در محدوده 400 تا 1000cm^{-1} که مربوط به پیوندهای OH- فلز است.

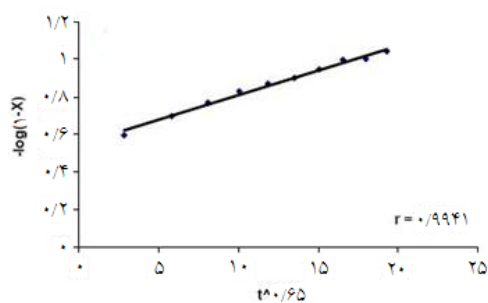


شکل ۴- طیف فروسرخ: الف) داروی ایبوپروفن نمک سدیمی؛

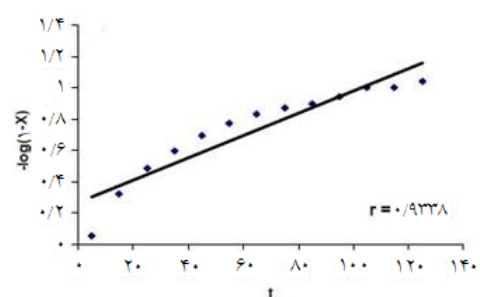
ب) هیبرید LDH-IBU؛ ج) LDH خالص

۴-۴- بررسی رهایش دارو

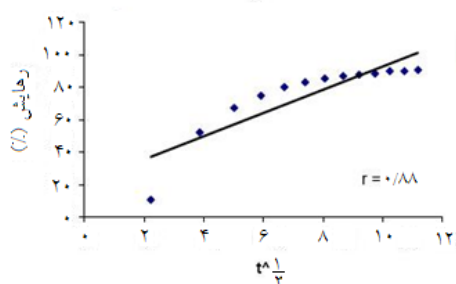
با توجه به نمودار ۷ و ۸، اطلاعات به دست آمده از رهایش ایوپروفن از نمونه‌های ۱ و ۲ با معادلات سینتیکی منطبق شده‌اند. با توجه به ۲ به دست آمده از نمودارها، بهترین معادله منطبق شده، معادله باسکار^{۱۹} است، یعنی گام کنترل‌کننده در رهایش دارو، نفوذ در بین ذرات است. همچنین قسمت اول نمودارها مربوط به ۲۵ دقیقه ابتدایی واکنش است (رهایش انفجاری). در این حالت، درصد رهایش با زمان رابطه خطی دارد و واکنش از درجه صفر است. در این مرحله داروهایی که جذب سطوح شده و در لایه‌های بیرونی قرار دارند طی فرایند حلّالیت به سرعت رها می‌شوند.



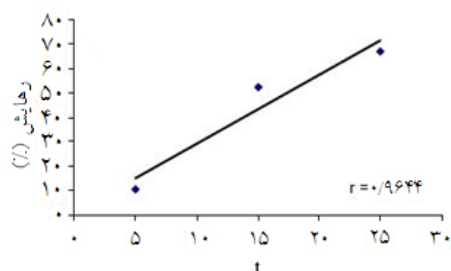
الف



ب



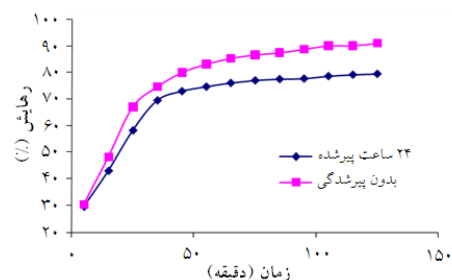
ج



د

شکل ۷- انطباق اطلاعات رهایش نمونه ۱ با معادلات سینتیکی (الف) باسکار؛ (ب) مرتبه اول؛ (ج) هیگوچی؛ (د) مرتبه صفر^{۲۰}

همان‌طور که در شکل ۶ دیده می‌شود، درصد کل رهایش ایوپروفن برای نمونه پیرنشده ۹۰/۹٪ و برای نمونه ۲۴ ساعت پیرشده ۷۹/۵٪ به دست آمده است. رهایش حدود ۳۰٪ دارو به صورت انفجاری در ۱۵ دقیقه ابتدایی مشاهده می‌شود. این میزان رهایش را می‌توان به داروهایی نسبت داد که در سطح هیبرید جذب شده و در لایه‌های بیرونی تر تجمع یافته‌اند. پس از رهایش انفجاری، رفتار رهایش توسط سازوکار تعویض آنیونی کنترل و دارو به صورت کنترل‌شده‌تری ادامه می‌یابد. در این شرایط، آنیون‌های HPO_4^{2-} و $H_2PO_4^-$ که در محلول بافر وجود دارند، به وسیله سازوکار نفوذ و تعویض آنیونی با داروی بین‌لایه‌ای جایگزین می‌شوند. پیوندی که این دو آنیون پس از جای‌گیری با لایه‌های هیدروکسیل برقرار می‌کنند نسبتاً قوی است و طی گذشت زمان با آنیون دیگری در محلول جایگزین نمی‌شوند. با گذشت زمان و جای‌گیری بیشتر آنیون‌های بافر در هیبرید، خروج دارو از هیبرید دشوارتر می‌شود؛ زیرا داروهایی که در قسمت‌های مرکزی تر و عمیق‌تری از لایه قرار گرفته‌اند باید مسیری پیچیده را برای بیرون آمدن از لایه طی کنند. به همین دلیل با گذشت زمان میزان داروی آزاد شده در بازه‌های زمانی، کم و کمتر می‌شود. با مقایسه ۲ نمودار می‌توان گفت که نمونه‌ای که به مدت ۲۴ ساعت پیرشده نسبت به نمونه پیر نشده درصد رهایش کل کمتری دارد؛ یعنی دارو در غلظت کمتری نسبت به داروی بارگذاری شده به تعادل رسیده است. در توجیه این پدیده می‌توان گفت که با افزایش زمان پیرشدگی، دانه‌ها بیشتر رشد می‌کنند و صفحات در جهات پارامتری هگزاگونال a و b گسترش می‌یابند. به این ترتیب داروهایی که در قسمت‌های درونی تر لایه قرار گرفته‌اند، با دشواری بیشتر و در زمان‌های طولانی‌تر توسط سازوکار تعویض آنیونی خارج می‌شوند.



شکل ۶- نمودار رهایش ایوپروفن از هیبرید ایوپروفن

نمک سدیمی LDH-

¹⁹ Bhaskar

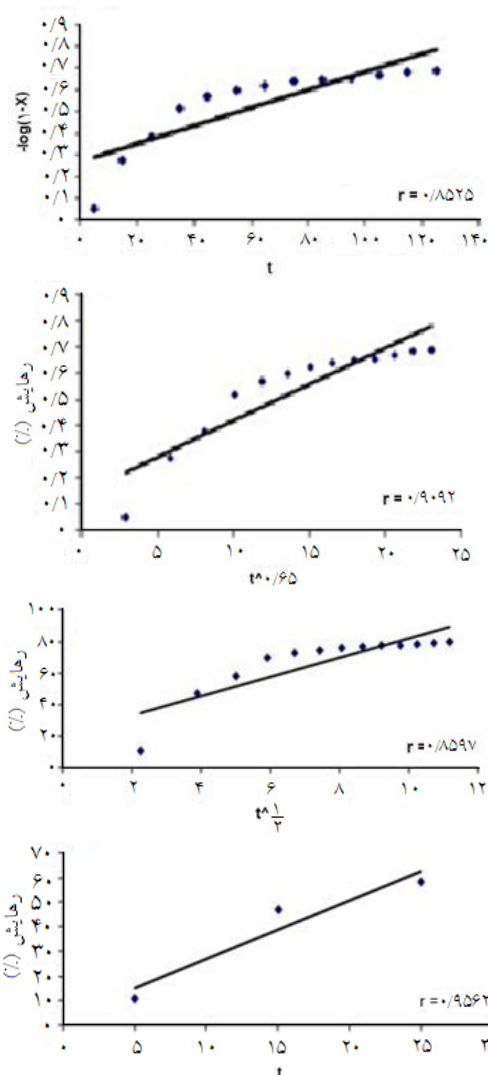
²⁰ First-order

²¹ Higuchi

²² Zero order

مراجع

- [1] Khan A., O'Hare D, Intercalation chemistry of layered double hydroxides: recent developments and applications, *J. Mater. Chem.*, 2002; 12: 3191-3198.
- [2] Miyata S, The syntheses of hydrotalcite-like compounds and their structures and physico-chemical properties, *Clays and Clay Minerals*, 1975; 23: 369-375.
- [3] Miyata S, Anion exchange properties of hydrotalcite-like compounds, *Clays and Clay Minerals*, 1983; 23: 305-315.
- [4] Choy J. H, Kwak S, Y Jeong, Y. J Park J. S, Inorganic layered double hydroxides as nonviral vectors, *Angew. Chem*, 2000;22: 4041- 4045.
- [5] Tao Q, Zhang, Y, Zhang X, Yuanb P, He H, Synthesis and characterization of layered double hydroxides with a high aspect ratio, *Journal of Solid State Chemistry*, 2006; 137: 708-715.
- [6] Choy J, Park M, Oh J, Bio-Nanohybrids Based on Layered Double Hydroxide, *Current Nanoscience*, 2006; 2: 275-281.
- [7] Tynera, K, Schiffman, S.R Gianneli S, Nanobiohybrids as delivery vehicles for camptothecin, *Journal of Controlled Release*, 2004; 24: 501- 514.
- [8] Ambrogi V, Fardella G, Grandolini G, Perioli L, Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with antiinflammatory agents — I. Intercalation and invitro release of ibuprofen, *International Journal of Pharmaceutics*, 2001; 220: 23-32.
- [9] Olanrewaju J, Newalkar B.L, Mancino C, Komarneni S, Simplified synthesis of nitrate form of layered double hydroxide, *Materials Letters*, 2000; 45: 307-310.
- [10] Xu Z.P, Zeng H.C, Decomposition Pathways of Hydrotalcite-like Compounds $Mg_{1-x}Al_x(OH)_2(NO_3)_x \cdot nH_2O$ as a Continuous Function of Nitrate Anions, *Chem. Mater*, 2001; 13: 4564-4572.
- [11] Ambrogi V, Fardella G, Grandolini G, Nochetti M, Perioli L, Effect of Hydrotalcite-Like Compounds on the Aqueous Solubility of Some Poorly Water-Soluble Drugs, *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*, 2003;12: 1407-1418 .
- [12] Tyner K.M, Roberson M.S, Berghorn K.A, Li L, Gilmour R.F, Carl F, Batt F, Giannelis E.P, Intercalation, delivery, and expression of the gene encoding green fluorescence protein utilizing nanobiohybrids, *Journal of Controlled Release*, 2004;24: 399-409.
- [13] Hou X, Bish D, Wang S, JOHNSTON T, KIRKPATRICK R, Hydration, expansion, structure, and dynamics of layered double hydroxides, *American Mineralogist*, 2003; 88: 167-179.
- [14] Xu Z, Zeng Q, Lu G, Yu V, Inorganic nanoparticles as carriers for efficient cellular delivery, *Chemical Engineering Science*, 2006; 61:1027 - 1040.
- [15] Kwak S, Jeong Y, Park J, Choy J, Bio-LDH nanohybrid for gene therapy, *Solid State Ionics*, 2002; 151: 229- 234.



شکل ۸- انطباق اطلاعات رهايش نمونه ۲ با معادلات سینتیکی

(الف) باسکار؛ (ب) مرتبه اول؛ (ج) هیگوجی؛ (د) مرتبه صفر

۵- نتیجه گیری

در این پژوهش، سنتز LDH-NO₃ به روش هم‌رسوبی و بارگذاری دارو به روش تعویض آنیونی انجام شد. بررسی‌های میکروسکوپی و آنالیزهای مختلف نشان داد که دارو کاملاً جایگزین آنیون‌های نیترات در LDH شده است و مرفولوژی پودر سنتز شده، لایه‌ایست. بررسی‌های رهايش دارو از هیبرید LDH-IBU نشان داد که گام کنترل‌کننده در رهايش دارو، نفوذ است و با جای‌گیری آنیون‌های فسفات بافر در هیبرید، دارو از بین لایه‌ها خارج می‌شود.