

تهیه‌ی نانو ذرات هم‌بسپار و به‌کارگیری آن به‌عنوان حامل برای بررسی رهایش داروی آکاربوز

محمد قلعه‌اسدی^{۱*}، مهرداد مهکام^۱ و سولماز مسعودی^۲

۱- دانشیار شیمی آلی، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

۲- کارشناسی ارشد فیتوشیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

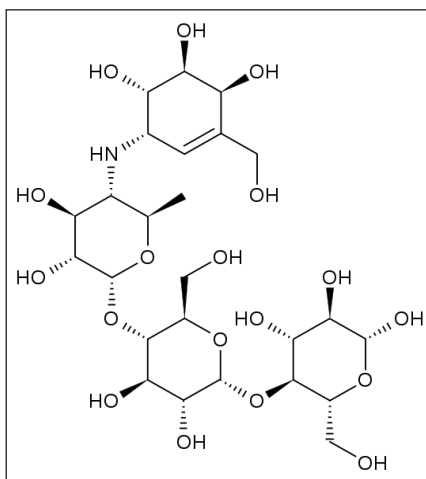
دریافت: اردیبهشت ۱۳۹۵، بازنگری: شهریور ۱۳۹۵، پذیرش: مهر ۱۳۹۵

چکیده: در این کار پژوهشی، نخست هم‌بسپارهای پایه متاکریلات که دارای مایع یونی متیل ایمیدازولیم هستند، از واکنش کلرواتیل متاکریلات و متیل ایمیدازول تکپار مایع یونی تهیه شد. و سپس بسپارش رادیکالی این تکپار با تکپار متاکریلیک اسید با نسبت‌های متفاوت در حضور و بدون حضور عامل پیونددهنده عرضی یعنی بیس آکریلامید انجام شد. درصد پیونددهنده به ترتیب سه و پنج درصد بوده و نسبت تکپارها در هم‌بسپارها ۱:۱ و ۳:۱ انتخاب شدند. در مرحله بعد داروی آکاربوز بر روی هم‌بسپارهای سنتز شده بارگیری شد. سپس هم‌بسپارهای حاوی دارو تحت فرایند خشک کردن انجمادی قرار گرفت درنهایت هم‌بسپارهای حاوی نانو ذرات مربوطه تهیه شد. که در مرحله بعد آزادسازی داروی آکاربوز از این حامل نانو در دو محیط مشابه روده و معده مورد بررسی قرار گرفت. درصد آزادسازی دارو در محیط مشابه روده نسبت به معده بیشتر بوده که از نقطه‌نظر دارورسانی می‌تواند دارای اهمیت باشد.

واژه‌های کلیدی: رهایش دارو، پلی متاکریلات، مایع یونی، نانو ذرات، آکاربوز

مقدمه

آکاربوز به‌عنوان یک داروی ضد دیابت استفاده می‌شود، و به همراه کنترل رژیم غذایی و یا همراه با سایر داروهای کاهنده قند خون به‌منظور کاهش قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود. در شکل ۱ ساختار آن نشان داده شده است. این ماده با جرم مولکولی ۶۴۵/۶ و pK_a برابر با ۵/۱۱ به‌طور کامل محلول در آب است. آکاربوز با به تأخیر انداختن هضم کربوهیدرات‌ها به قندهای ساده، مانع افزایش بیش‌ازحد قند خون بعد از مصرف غذا می‌شود. این اثر آکاربوز به خاطر مهار آنزیم‌های آلفا- آمیلاز در پانکراس و آلفا-گلیکوزایید هیدرولاز روده‌ای است. و به همین دلیل باید همراه با هر وعده غذایی مصرف شوند. این



شکل ۱ ساختار داروی آکاربوز

داروها باعث هایپوگلیسمی یا افزایش وزن نمی‌شوند اما بیشتر عوارضی چون نفخ، اسهال و درد شکم دارند که با افزودن تدریجی دوز دارو، برطرف می‌شود. تجویز این دارو برای افرادی که دیابت خفیف دارند یا آن‌هایی که داروهای کاهنده قند خون دیگری را مصرف می‌کنند، مناسب‌تر به نظر می‌رسد.

از عوارض جانبی مهم مصرف این دارو اسهال است چون این دارو آلفا-گلیکوزید هیدرولاز روده‌ای را مهار می‌کند. آکاربوز نباید در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده زخم‌های کولون و انسداد گوارشی، فتق و یا سابقه جراحی گوارشی مصرف شود. آکاربوز باید در شروع مصرف غذا و همراه با آن مصرف شود.

این دارو به مقدار ۲۵ میلی‌گرم به همراه غذای اصلی مصرف می‌شود که بیشترین اثر آن در کنترل افزایش قند خون بعد از غذا است. اشکال دارویی آن قرص‌های ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم است. و باید به‌صورت نصف قرص ۵۰ میلی‌گرمی در ابتدای هر وعده غذایی شروع شود تا عوارض گوارشی آن به حداقل برسد، به‌طورمعمول عوارض گوارشی با ادامه درمان کاهش می‌یابند [۱ تا ۵].

برای این که دارو بتواند اثر درمانی یا دارویی خود را اعمال کند می‌باید در غلظت مناسبی به محل یا محل‌های فعالیت خود برسد. اگرچه غلظت به‌دست‌آمده می‌تواند مربوط به مقدار داروی تجویز شده باشد، اما به مقدار و سرعتی که دارو از محل تجویز آن جذب می‌شود و توزیع دارو به‌وسیله خون به دیگر مناطق بدن نیز بستگی دارد. پس رساندن دارو با غلظت مناسب به محل تأثیر آن برای ایجاد بیشترین اثر درمانی مطلوب از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. یک دارو می‌تواند به‌ندرت به‌طور مستقیم در محل فعالیت خود قرار داده شود و به‌طورمعمول در محلی دور از این محل‌ها تجویز می‌شود. در این صورت باید مقدار مناسب و شکل دارویی طوری انتخاب شود تا از رسیدن دارو و غلظت مؤثر درمانی به حل دارو اطمینان حاصل شود. اما با توجه به ساختار حساس مولکول‌های دارویی و گروه‌های عاملی آن و از طرفی دیگر محیط به‌شدت اسیدی معده و وجود آنزیم‌های معده این روش را نمی‌توان برای همه‌ی گونه‌های دارویی به‌کار برد.

با توجه به اینکه محل جذب مواد غذایی از جمله روده‌ی

کوچک به‌ویژه در کولون صورت می‌گیرد، سامانه‌های آزادسازی کنترل‌شده‌ی هدف‌دار دارو به کولون از اهمیت خاصی برخوردار است. به‌کارگیری این روش دارورسانی، دارو در محیط اسیدی معده مقاوم بوده و تغییرات ساختاری زیادی از خود نشان نمی‌دهد. اما در محیط بازی روده دستخوش تغییراتی می‌شود [۱۲ تا ۱۴].

با توجه به ساختار حساس مولکول‌های دارویی و گروه‌های عاملی آن و از طرفی دیگر محیط به‌شدت اسیدی معده و وجود آنزیم‌های معده این روش را نمی‌توان برای همه‌ی گونه‌های دارویی به‌کار برد. با توجه به اینکه محل جذب مواد غذایی از جمله روده‌ی کوچک به‌ویژه در کولون صورت می‌گیرد، سامانه‌های آزادسازی کنترل‌شده‌ی هدف‌دار دارو به کولون از اهمیت خاصی برخوردار است. دارو در این روش دارورسانی در محیط اسیدی معده مقاوم بوده و تغییرات ساختاری زیادی از خود نشان نمی‌دهد اما در محیط بازی روده دستخوش تغییراتی می‌شود.

نظر به این که سامانه رهاسازی دارو باید بی‌اثر، قادر به بارگیری زیاد دارو و روش تهیه‌ی آسان باشد، در این پژوهش، برای شروع واکنش‌های بسپارش از آغازگر پتاسیم پرسولفات و عامل پیونددهنده‌ی عرضی بیس‌اکریلامید استفاده شد. برای بررسی تأثیر نانو هم‌بسپارهای تهیه شده در کیفیت رهاسازی دارو از روش خشک‌کردن انجمادی برای تبدیل هم‌بسپارهای موردنظر به ذرات نانو استفاده شد و با میکروسکوپ الکترونی روشی ساختار این دسته از نانو هم‌بسپارها بررسی شد. همچنین از FT-IR و TGA برای شناسایی ساختار بسپارها استفاده شد [۶ تا ۱۱].

بخش تجربی

مواد و دستگاه‌ها

حلال‌ها و مواد شیمیایی همانند کلرواتانول، دی‌کلرومتان، متاکریل کلراید مورد نیاز از شرکت مرک آلمان تهیه شدند. هم‌زن مغناطیسی مدل JENWAY1000 و ترازو مدل Sartorius LA1205، و طیف‌های FT-IR با استفاده از دستگاه FT-IR Bruker به‌صورت قرص جامد KBr در ۴۰۰ تا

تهیه‌ی ۲-کلرواتیل متاکریلات و مایع یونی

۵ گرم (۰٫۰۶ مول) کلرواتانول در ۱۷ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان حل و روی همزن در دمای اتاق قرار داده شد. به این مخلوط ۶٫۰۷ گرم (۰٫۰۶ مول) تری اتیل آمین قطره، قطره افزوده شد. در مرحله بعد ۶٫۲ گرم (۰٫۰۶ مول) متاکریل کلراید به صورت قطره‌قطره به مخلوط افزوده شد.

نسبت مولی واکنشگرها در این واکنش ۱:۱ بود. تری اتیل آمین در این واکنش به عنوان باز رباینده‌ی کلریدریک اسید عمل کرده و واکنش بین کلرواتانول و متاکریل کلراید را سرعت بخشید. واکنش فوق به مدت ۱۲ ساعت ادامه پیدا کرد. سپس با استفاده از کاغذ صافی نمک مازاد واکنش جدا و محلول به دست آمده با تبخیرکن چرخان حلال زدایی شد. در نهایت ۶٫۲ گرم (۰٫۰۴۱ مول) از ماده ۲-کلرواتیل متاکریلات سنتز شد. در ادامه کار مقدار ۴ گرم (۰٫۰۴۸ مول) متیل ایمیدازول به مخلوط واکنش افزوده شد. این مخلوط در سامانه بدون حلال و در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ روز بازروانی شد. این مقدار متیل ایمیدازول بیشتر از مقدار مورد نیاز نسبت به ۲ کلرواتیل متاکریلات بود. پس از پایان بازروانی، فراورده واکنش که دارای ۲ فاز روغنی بود، با استونیتریل جداسازی شد. به گونه‌ای مایع یونی سنتزی در استونیتریل حل و در نهایت حلال آن با تبخیرکن چرخان جدا شد. برای اطمینان از وجود مایع یونی مقداری اتیل استات به آن افزوده شد. مایع یونی به دست آمده در اتیل استات حل نشد (شکل ۲).

4000 cm^{-1} در گروه شیمی دانشکده علوم پایه دانشگاه شهید مدنی آذربایجان ثبت شده است. برای جداسازی مواد از دستگاه گریزانه‌ی Hettich D - 785321 Tuttlingen، و همچنین برای حلال پرانی مواد از دستگاه تبخیرکن چرخان مدل Heidolph Heizbad Wb استفاده شد.

نمودارهای تجزیه وزن سنجی گرمایی (TGE)

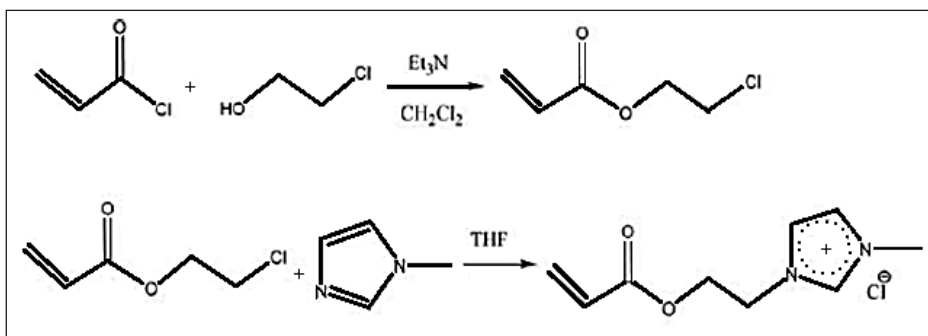
با استفاده از دستگاه PekinElemer Thermal Analysis مدل SDTA85/Corimeter TGA/ با سرعت گرم کردن ۱۰ درجه سانتی‌گراد بر دقیقه تحت گاز نیتروژن در گروه شیمی دانشکده علوم پایه دانشگاه شهید مدنی آذربایجان ثبت شده است. طیف‌های UV، با استفاده از طیف‌سنج Philips pu8620 UV و طیف‌سنج مدل JASCO 7850 به دست آمد.

تهیه محلول‌های بافر

محلول‌های بافر با pHهای برابر با ۱ و ۷ تهیه شدند.

خالص‌سازی آکاربوز از قرص‌های خوراکی

قرص‌های آکاربوز را با هاون به طور کامل پودر و سپس در ایزوپروپانول حل شد. به این محلول قطره‌قطره هگزان افزوده شد تا محلول کدر شود. محلول کدر تا ۲۴ ساعت در یخچال نگه‌داری شد. در این مدت رسوب‌های سفید ته ظرف ظاهر شد. پس از جداسازی رسوب، محلول این رسوب در آب تهیه شد.



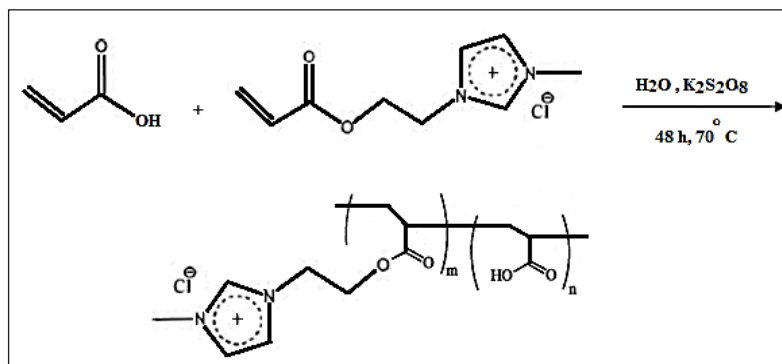
شکل ۲ تهیه‌ی ۲-کلرواتیل متاکریلات و تهیه‌ی مایع یونی (۲-متیل ایمیدازول اتیل متا کریلات)

هم‌بسیار مایع یونی سنتز شده با *MAA* بدون عامل پیونددهنده‌ی عرضی با نسبت وزنی ۱:۳ همه‌ی مراحل واکنش همانند واکنش قبلی است با این تفاوت *MAA* ۳ برابر وزنی تکپار استفاده می‌شود.

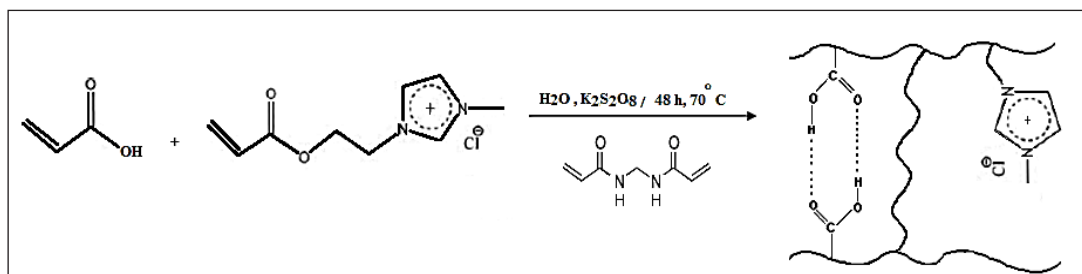
هم‌بسیار مایع یونی سنتز شده با *MAA* با عامل پیونددهنده‌ی عرضی بیس آکریلامید (۵٪) با نسبت وزنی ۱:۰.۰۵:۰.۰۳ تمام مراحل مشابه فرایند قبلی است. با این تفاوت که ۵٪ وزنی پیونددهنده‌ی عرضی نیز به مخلوط واکنش افزوده شد (شکل ۴).

هم‌بسیار مایع یونی سنتز شده با *MAA* با عامل پیونددهنده‌ی عرضی بیس آکریلامید (۳٪) با نسبت وزنی ۱:۰.۰۳:۰.۰۳ تمام مراحل واکنش مشابه فرایند قبلی است با این تفاوت که ۳٪ وزنی پیونددهنده‌ی عرضی نیز به مخلوط واکنش افزوده شد.

هم‌بسیار مایع یونی سنتز شده با متا‌اکریلیک اسید (*MAA*) بدون عامل پیونددهنده‌ی عرضی با نسبت وزنی ۱:۱ به یک بالن ته گرد دو دهانه‌ی ۵۰ میلی‌لیتری، معادل ۱٪ تا ۲٪ وزن مونومر آغازگر پتاسیم پرسولفات، ۰.۵ گرم متیل ایمیدازول اتیل متا‌اکریلات و ۷ میلی‌لیتر آب یون‌زدایی شده به‌عنوان حلال و ۰.۵ گرم متا‌اکریلیک اسید افزوده شد. با عبور گاز آرگون از محلول آن را گاز زدایی کرده، سپس بالن حاوی محلول واکنش در حمام روغن روی گرم‌کن مجهز به هم‌زن قرار داده شد. سپس به یک دهانه بالن ورودی گاز آرگون و دهانه‌ی دیگر آن میرد بازروانی و خروجی بالن به گاز آرگون وصل شد. به مخلوط واکنش، ۰.۰۱ گرم آغازگر پتاسیم پرسولفات افزوده شد. دمای واکنش روی ۷۰ درجه سانتی‌گراد و سرعت چرخش هم‌زن روی ۴R/min قرار داده شد واکنش تحت جریان گاز آرگون شروع و در نهایت پس از ۴۸ ساعت واکنش پایان یافت (شکل ۳).



شکل ۳ هم‌بسیار مایع یونی سنتز شده با متا‌اکریلیک اسید (*MAA*) بدون عامل پیونددهنده‌ی عرضی با نسبت وزنی ۱:۱



شکل ۴ هم‌بسیار مایع یونی سنتز شده با *MAA* با عامل پیونددهنده‌ی عرضی بیس آکریلامید (۵٪) با نسبت وزنی ۱:۰.۰۵

زمان رسم شد.

بارگذاری داروی آکاربوز بر روی هم‌بسپارها

۰٫۰۰۴ گرم از داروی آکاربوز را در ۱۰ میلی‌لیتر آب مقطر در یک بشر ۲۵ میلی‌لیتری حل، سپس ۰٫۰۴ گرم از هر یک از هم‌بسپارهای سنتز شده را به محلول آکاربوز آماده شده، افزوده شد. بشر حاوی محلول آکاربوز و هم‌بسپارها روی همزن مغناطیسی قرار داده شد و به مدت ۱۲ ساعت هم زده شد. پس از این مدت هم‌بسپار حاوی دارو آماده شد.

نتیجه‌ها و بحث

بررسی طیف IR نمونه ۲- کلرواتیل متاکریلات

جذب در ناحیه 2937 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی C-H ناحیه آلیفاتیک است. همچنین جذب در ناحیه 1735 cm^{-1} مربوط به کربونیل گروه استری و جذب در ناحیه 1452 cm^{-1} مربوط به پیوند C=C است، جذب‌های 1037 و 1112 cm^{-1} مربوط به جذب C-O است (شکل ۵).

بررسی طیف IR مایع یونی سنتز شده

جذب 3153 و 3112 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی ناحیه C-H آروماتیک، جذب ناحیه 1738 cm^{-1} مربوط به گروه کربونیل استری است. جذب ناحیه 2989 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی C-H ناحیه آلیفاتیک، جذب ناحیه 1170 cm^{-1} مربوط به C-O، جذب ناحیه 1677 cm^{-1} مربوط به C=C ناحیه آروماتیک است (شکل ۶).

بررسی طیف IR نمونه هم‌بسپار ۱:

جذب قوی و پهن در ناحیه 3440 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی گروه OH اسیدی، جذب در ناحیه‌های 2926 و 2999 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی گروه C-H ناحیه آلیفاتیک و جذب در ناحیه 1168 cm^{-1} مربوط به پیوند C-O است (شکل ۷).

بررسی طیف IR نمونه هم‌بسپار ۱: ۰٫۰۵

جذب قوی و پهن در ناحیه 3147 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی N-H گروه آمیدی، جذب قوی و پهن در ناحیه 3420 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی گروه اسیدی، جذب ناحیه 2989 و 2926 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی گروه C-H آلیفاتیک است. همچنین جذب قوی ناحیه 1717 cm^{-1} مربوط به گروه کربونیل، جذب قوی ناحیه 1174 cm^{-1} مربوط به پیوند C-O است (شکل ۸).

تهیه‌ی نانو ذرات از هم‌بسپارهای حاوی داروی آکاربوز

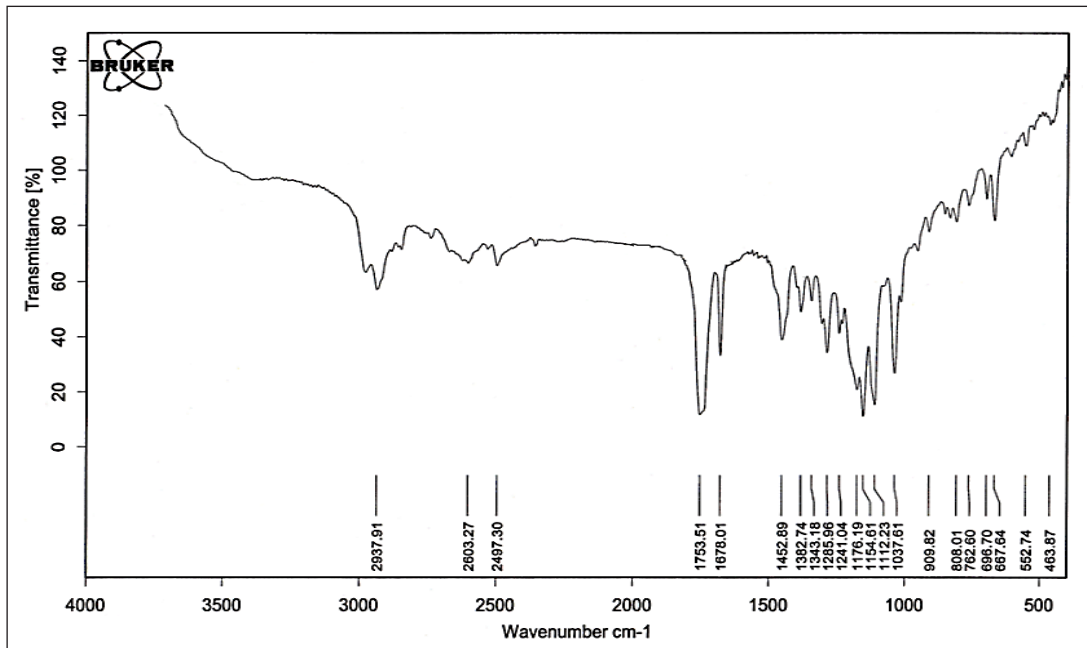
محلول آبی هم‌بسپارهای حاوی دارو به داخل نیتروژن مایع افشانه و تا ۷۷ کلوین سرد شد. در نتیجه قطرات کوچک یخ‌زده‌ای تشکیل شد. در نهایت این ذرات یخ‌زده در اتاقک دستگاه خشک‌کن انجمادی قرار داده شد.

محاسبه‌ی درصد آکاربوز بارگذاری شده

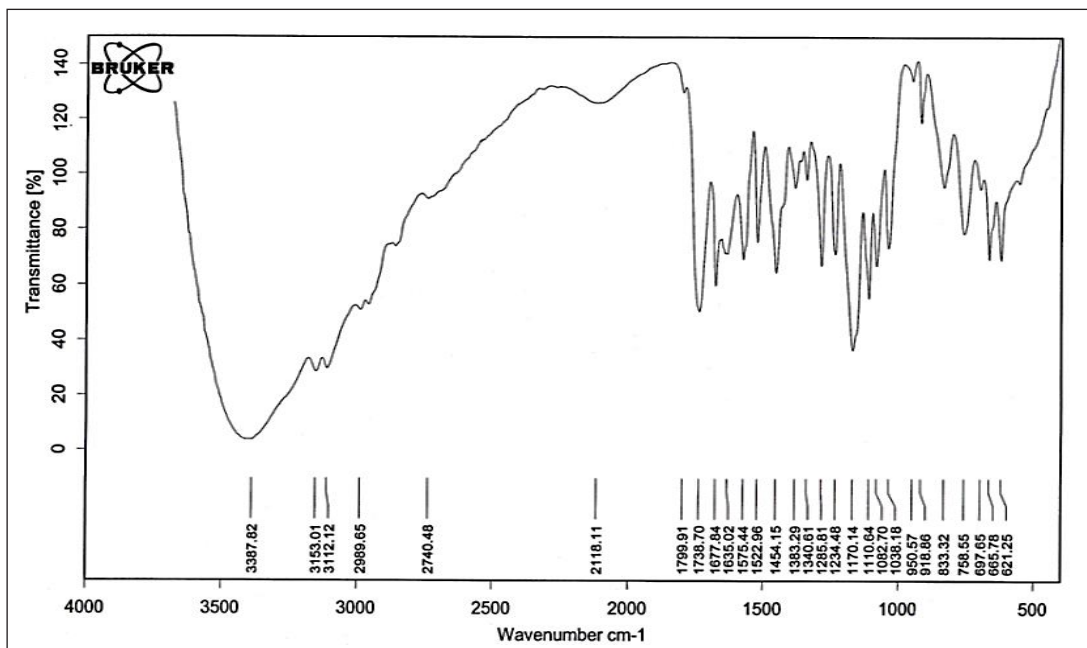
محلول‌های شاهد با غلظت‌های معلوم از ترکیب آکاربوز تهیه شد، با خواندن مقدار جذب مربوط به محلول‌های شاهد در λ_{max} مربوط به آکاربوز (۲۱۳ nm)، نمودار درجه‌بندی غلظت برحسب جذب رسم شد، سپس جذب در دستگاه UV-Vis ثبت شد. با انطباق این جذب بر منحنی درجه‌بندی می‌توان درصد آکاربوز بارگذاری شده را محاسبه کرد.

بررسی مقدار آزاد شدن دارو از نانو هم‌بسپارهای حاوی آکاربوز

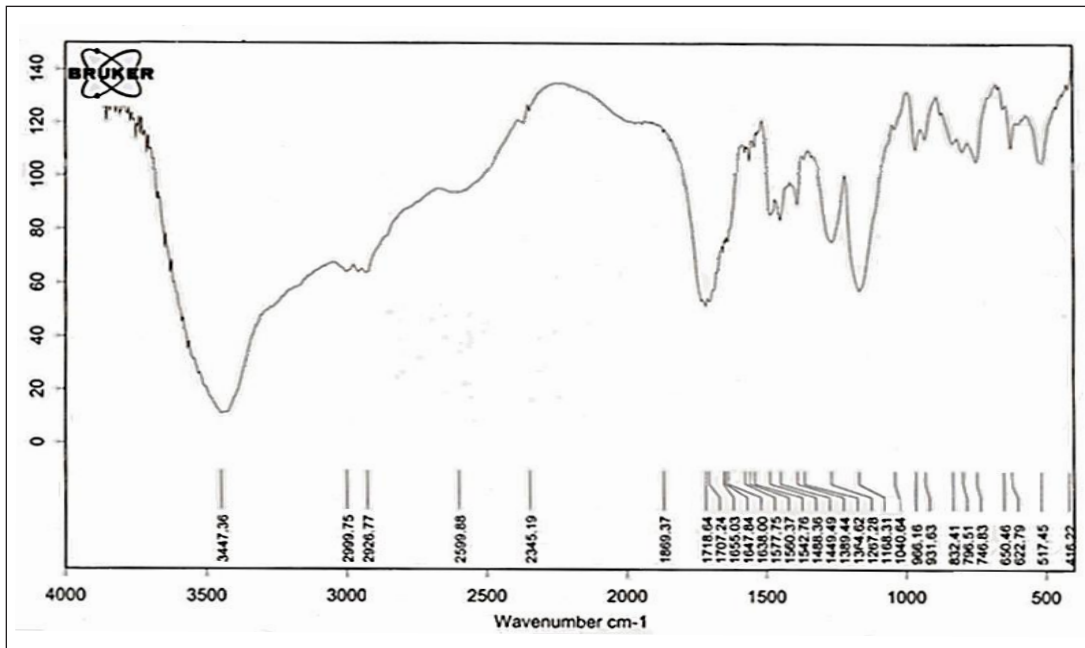
۰٫۰۰۳ گرم از هر یک از نانو هم‌بسپارهای حاوی دارو به‌دقت وزن شد و در داخل لوله‌های ۱۰ میلی‌لیتر که حاوی بافرهای دارای pH برابر با ۱ و ۷ بود، ریخته شد. لوله‌های حاوی بافر در داخل بشر، در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. سپس لوله‌ها در دستگاه گریزانه قرار داده شد. هر نیم ساعت یک‌بار ۳ میلی‌لیتر از محلول روی لوله‌ها برداشته شد و مقدار جذب آن با دستگاه UV/Vis اندازه‌گیری شد. پس از هر بار نمونه‌گیری ۳ میلی‌لیتر از محلول بافر تازه به لوله‌ها افزوده شد. نمونه‌گیری طی ۱۰ ساعت ادامه یافت. با نتیجه‌های به‌دست‌آمده، نمودار غلظت-



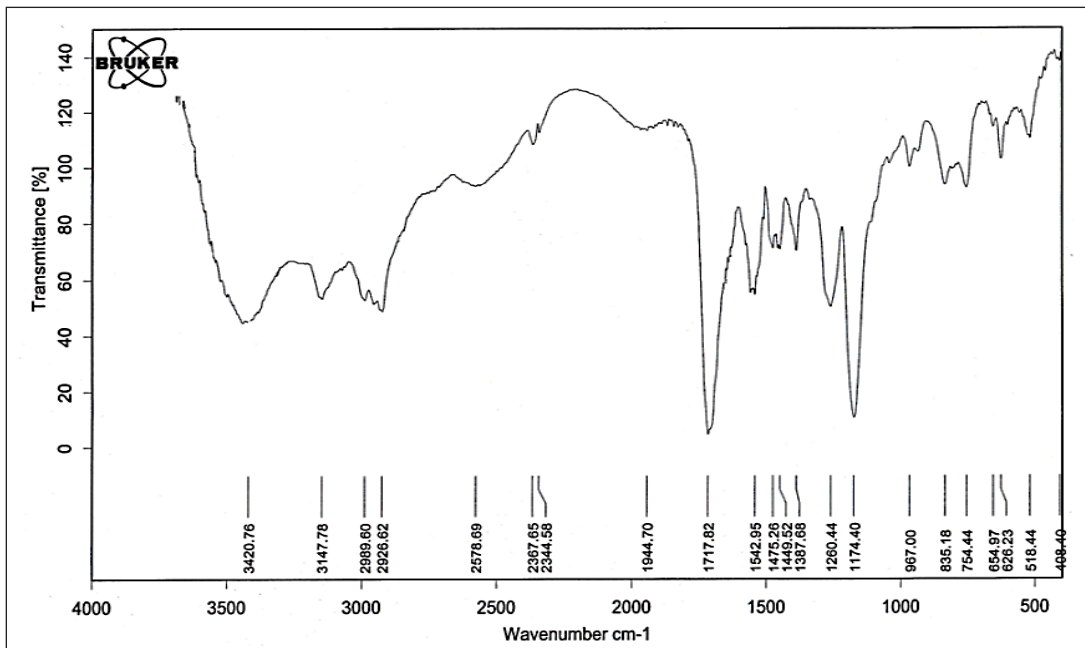
شکل ۵ طیف IR نمونه ۲- کلرواکیل متاکریلات



شکل ۶ طیف IR مایع یونی سنتز شده



شکل ۷ طیف IR نمونه هم‌بسیار ۱:۱



شکل ۸ طیف IR نمونه هم‌بسیار ۱:۰.۵

داده شده است. هم‌بسیارهای سنتز شده با عامل پیونددهنده عرضی و بدون عامل پیونددهنده عرضی با هم مقایسه شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود در هر دو مورد پایداری حرارتی بسیار شبکه‌ای شده نسبت به بسیار زنجیری افزایش یافته است.

جدول ۱: مقایسه‌ی نمودارهای TGA هم‌بسیارهای سنتز شده

| MAA* | H ₂ O [ml] | K ₂ S ₂ O ₈ % | C.A./%** | TGA [°C] | مایع یونی | هم‌بسیار |
|------|-----------------------|--|----------|----------|-----------|----------|
| ۱ | ۷ | ۲ | ۰ | ۴۸۰ | ۱ | ۱:۱ |
| ۱ | ۷ | ۲ | ۵ | ۵۰۰ | ۱ | ۱:۱:۵ |
| ۳ | ۷ | ۲ | ۰ | ۴۳۰ | ۱ | ۱:۳ |
| ۳ | ۷ | ۲ | ۳ | ۴۶۰ | ۱ | ۱:۳:۳ |

* Methacrylic acid

** Cross-linking Agent

نمودارهای TGA هم‌بسیارهای سنتز شده در شکل‌های ۱۱ و ۱۲ نشان داده شده است.

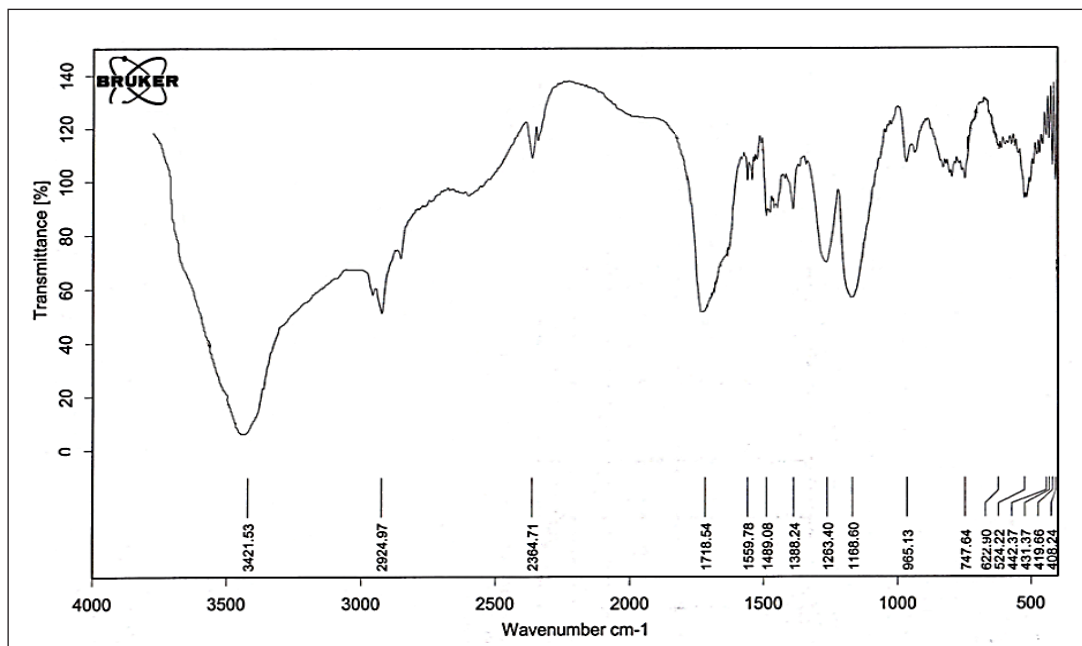
بررسی طیف IR نمونه هم‌بسیار ۱:۳

جذب قوی و پهن در ناحیه‌ی 3412 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی OH گروه اسیدی، جذب در ناحیه‌ی 2924 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی گروه C-H آلیفاتیک است. جذب قوی در ناحیه‌ی 1168 cm^{-1} مربوط به ارتعاش خمشی C-O است (شکل ۹).

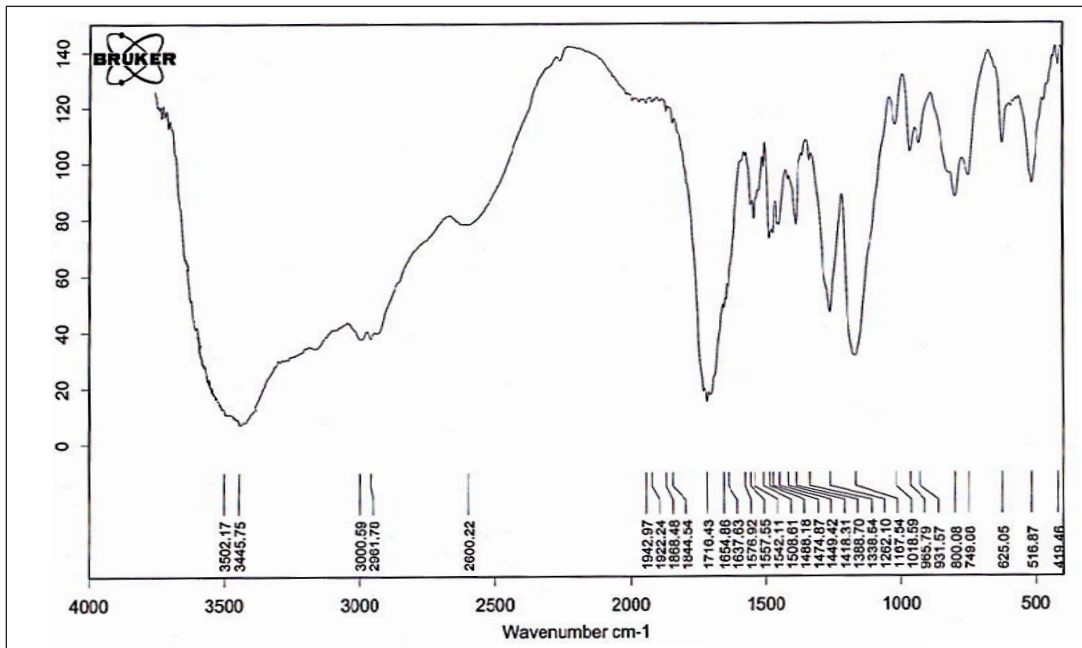
بررسی طیف IR نمونه هم‌بسیار ۱:۳:۳

جذب قوی و پهن در ناحیه‌ی 3445 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی OH گروه اسیدی، جذب در ناحیه‌ی 2961 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی گروه C-H آلیفاتیک است. جذب قوی در ناحیه‌ی 1716 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی گروه کربونیل و جذب قوی 1167 cm^{-1} مربوط به گروه C-O است (شکل ۱۰).

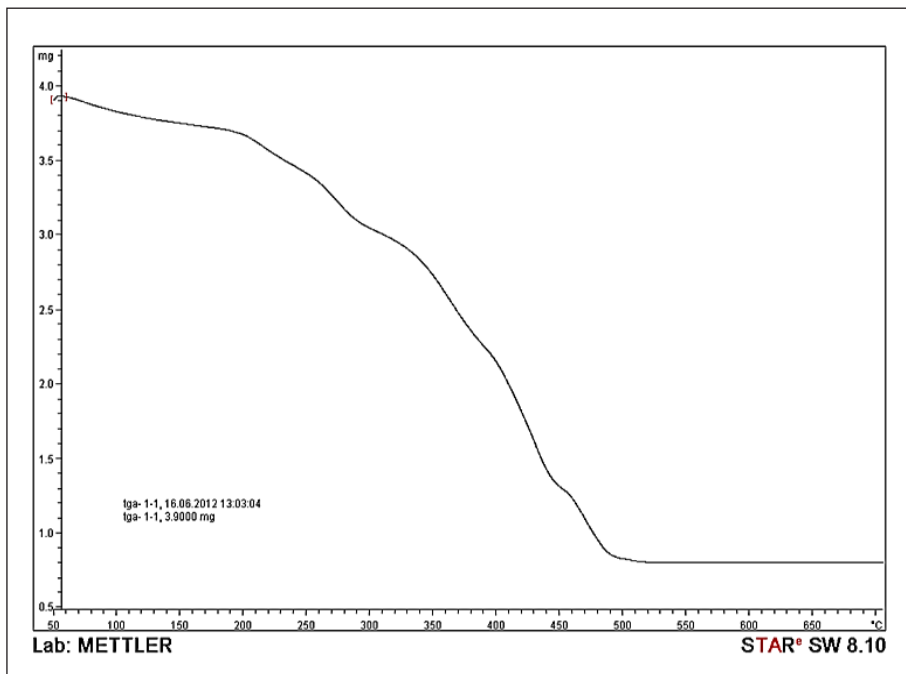
مقایسه‌ی نمودارهای TGA هم‌بسیارهای سنتز شده با عامل پیونددهنده عرضی و بدون عامل پیونددهنده عرضی در جدول ۱ نمودارهای TGA هم‌بسیارهای سنتز شده نشان



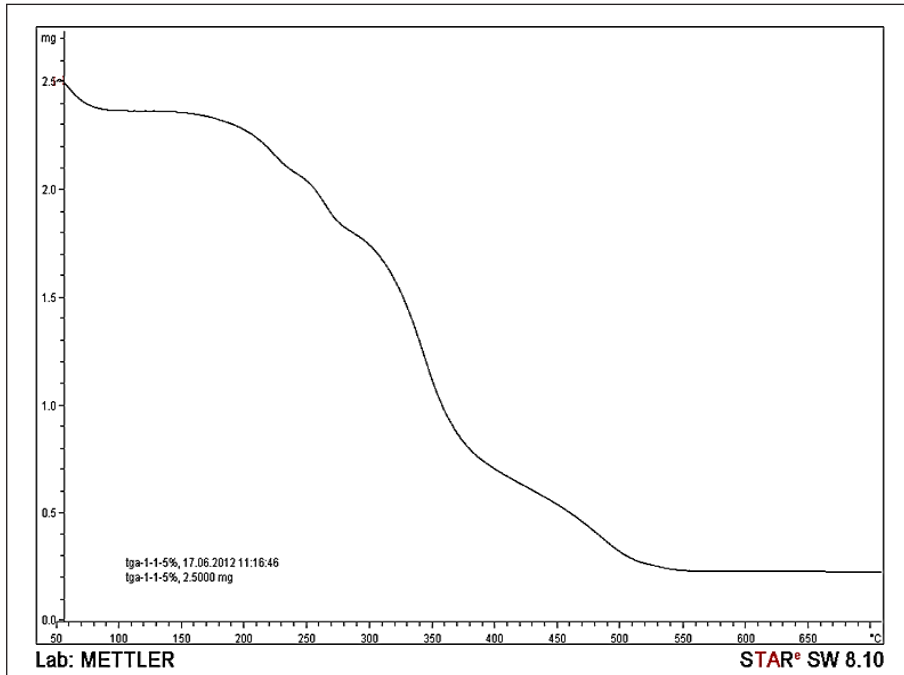
شکل ۹ طیف IR نمونه هم‌بسیار ۱:۳



شکل ۱۰ طیف IR نمونه هم‌بسیار ۰.۳:۰.۳



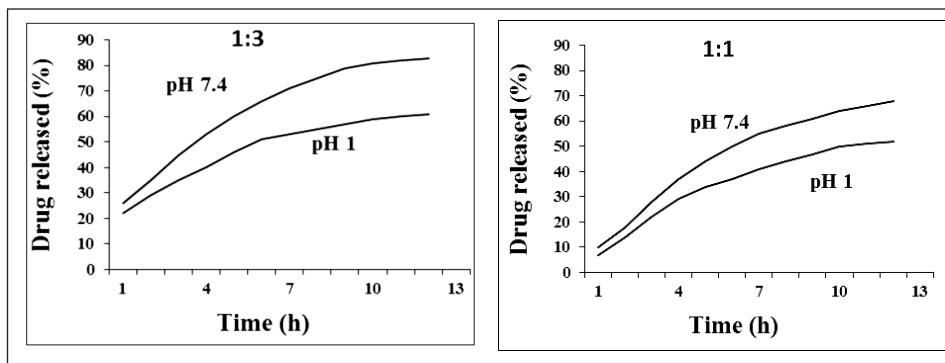
شکل ۱۱ نمودار TGA هم‌بسیار ۱:۱



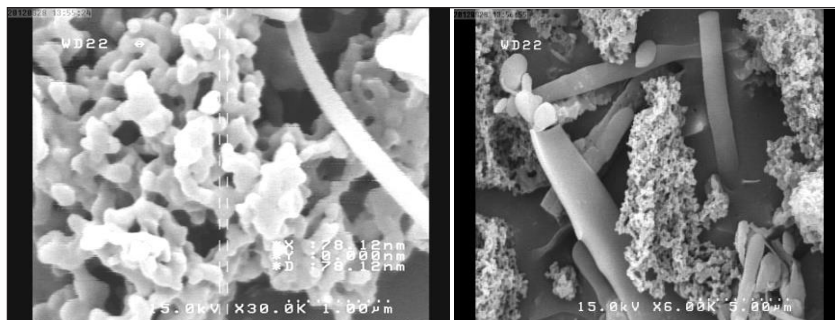
شکل ۱۲ نمودار TGA هم‌بسیار ۱:۱، ۰.۵

دستخوش تغییراتی می‌شود. این نتیجه می‌تواند دارای اهمیت باشد. یعنی در سامانه‌های نوین داروسازی این دارو می‌تواند با استفاده از روش ارایه شده در این کار پژوهشی کارایی قابل توجهی داشته باشد. تصویرهای میکروسکوپ الکترونی روشی این نانوهمبسیارها در شکل‌های ۱۴ تا ۱۷ نمایش داده شده‌اند. این تصویرها نشان‌دهنده وجود نانو ذرات در این ترکیبات است.

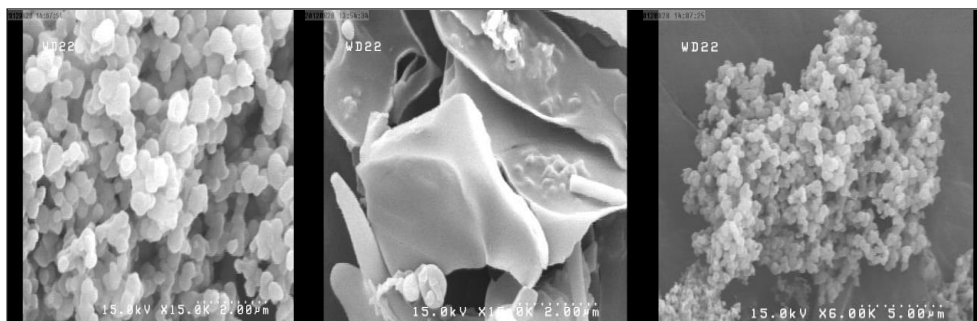
رهاسازی داروی آکاربوز از بسترهای نانوهمبسیاری براساس نمودارهای رهاسازی این دارو از نانوهمبسیار با نسبت وزنی ۰.۳:۱ و نانوهمبسیار با نسبت وزنی ۱:۱ (شکل ۱۳)، رهایش دارو در محیط‌های بازی بیشتر از محیط‌های اسیدی است. بنابراین، احتمال تأثیر جذب دارو در روده بیشتر از معده است. این دارو در محیط اسیدی معده مقاوم بوده و تغییرات ساختاری زیادی از خود نشان نمی‌دهد اما در محیط بازی روده



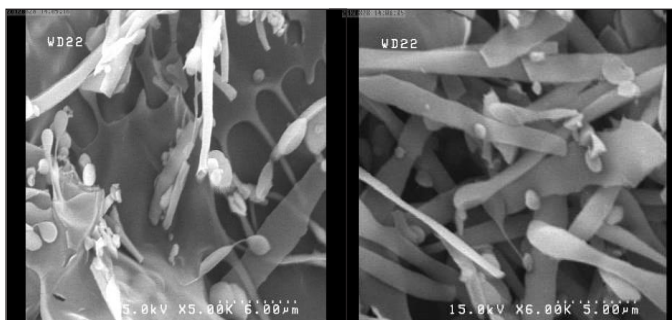
شکل ۱۳ رهایش داروی آکاربوز از بسترهای نانوهمبسیاری ۱:۱ و ۱:۳



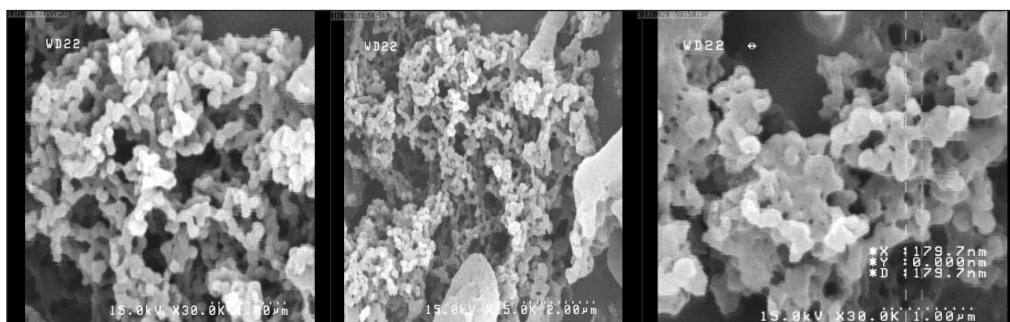
شکل ۱۴ تصویرهای میکروسکوپ الکترونی روبشی نانوهم‌بسیار با نسبت وزنی ۱:۱



شکل ۱۵ تصویرهای میکروسکوپ الکترونی روبشی نانوهم‌بسیارها با نسبت وزنی ۰.۰۵:۱



شکل ۱۶ تصویرهای میکروسکوپ الکترونی روبشی نانوهم‌بسیارها با نسبت وزنی ۱:۳



شکل ۱۷ تصویرهای میکروسکوپ الکترونی روبشی نانوهم‌بسیارها با نسبت وزنی ۱:۰.۰۳

نتیجه‌گیری

با توجه به نتیجه‌های کار پژوهشی صورت گرفته بسپارش مایع یونی سنتز شده با متاکریلیک اسید (MAA) با عامل پیونددهنده عرضی بیس آکریلامید (۳٪) با نسبت وزنی ۱:۰.۳:۰.۰۳ و بسپارش مایع یونی سنتز شده با متاکریلیک اسید (MAA) بدون عامل پیونددهنده‌ی عرضی با نسبت وزنی ۱:۱ و بارگذاری داروی آکاربوز بر روی این بسترها و تهیه نانو ذرات این بسترها همراه دارو و بررسی رهایش می‌توان این نتیجه را گرفت این بسترها سازگاری خوبی برای رهایش کنترل‌شده داروی مذکور را دارد. با توجه به نمودار رهایش در شکل ۱۳ رهایش دارو در محیط‌های بازی بیشتر از محیط‌های اسیدی است، پس احتمال

تأثیر جذب دارو در روده بیشتر از معده است. این دارو در محیط اسیدی معده مقاوم بوده و تغییرات ساختاری زیادی از خود نشان نمی‌دهد اما در محیط بازی روده دستخوش تغییراتی می‌شود. که از این نقطه‌نظر این نتیجه می‌تواند دارای اهمیت باشد. یعنی در سامانه‌های نوین داروسازی این دارو می‌تواند با استفاده از روش ارایه شده در این کار پژوهشی کارایی قابل توجهی داشته باشد. که مهم‌ترین این مزایا شامل توانایی حفظ غلظت دارو در حدی به نسبت ثابت برای مدتی مشخص، قابلیت تنظیم سرعت آزاد شدن دارو وابسته به محل دارورسانی، امکان رساندن دارو به یک عضو یا بافت خاص، امکان دارورسانی در ابعاد نانومتری را می‌توان بیان کرد.

مراجع

- [1] J. Tan, Z.D. Liu, Y.C. Lu, J.H. Xu, G.S. Luo, Process intensification of H₂O₂ extraction using gas-liquid-liquid microdispersion system, *The Journal of Separation and Purification Technology*, 2011, Volume 80, Issue 2, Pages 225-234
- [2] Charles S. Brunner, Senior Consultant, Challenges and Opportunities in Emerging Drug Delivery Technologies, product genesis, 2004, Volume 70, Pages 1-5.
- [3] Martin, F. J., *Microfabricated Drug Delivery Systems: Concepts to Improve Clinical Benefit Biomedical Microdevices*, Kluwer Academic Publishers, 2001, Volume 97, pp. 77 – 82.
- [4] Mullin, R, Priming the Pipeline, *Chemical and Engineering News*, 2004,, Volume 82, Number 07, pp. 23-36.
- [5] Henry, C. M., Synthetic Receptors Pull Molecules into Cells, *Chemical and Engineering News*, 2003, Volume 81, Number 34, pp. 38.
- [6] Bunichiro Yamada, Per B. Zetterlund, Eriko Sato, Utility of propenyl groups in free radical polymerization: Effects of steric hindrance on formation and reaction behavior as versatile intermediates, *Progress in Polymer Science*, 2006, Volume 31, Issue 10, Pages 835-877.
- [7] Khutoryanskiy VV. Hydrogen-bonded interpolymer complexes as materials for pharmaceutical applications. *Int J Pharm* 2007;334(1-2):15-26. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.01.037
- [8] [8] Abd El-Rehim HA, Hegazy ESA, Hamed AA, Swilem AE. Controlling the size and swellability of stimuli-responsive polyvinylpyrrolidone-poly (acrylic acid) nanogels synthesized by gamma radiation-induced template polymerization. *Eur Polym J* 2013;49(3):601-12. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2012.12.002
- [9] Eskandani M, Hamishehkar H, Ezzati Nazhad Dolatabadi J. Cyto/Genotoxicity study of polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate (tween 20). *DNA Cell Biol* 2013;32(9):498-

503. doi: 10.1089/dna.2013.2059
- [10]Xiao XC, Chu LY, Chen WM, Zhu JH. Monodispersed thermoresponsive hydrogel microspheres with a volume phase transition driven by hydrogen bonding. *Polymer* 2005;46(9):3199-209. doi: 10.1016/j.polymer.2005.01.075
- [11]Yallapu MM, Jaggi M, Chauhan SC. Design and engineering of nanogels for cancer treatment. *Drug Discov Today* 2011;16(9-10):457-63. doi: 10.1016/j.drudis.2011.03.004
- [12]White, J. W. The pharmacological reduction of blood glucose in patients with type-2 diabetes mellitus
- [13]Foster, D. W., Diabetes Mellitus, In Harrison's Principles of Internal Medicine 14th edition, (Isselbacher, K.J., Braunwald, E., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S. and Kasper, D.L., eds)
- [14]McGraw-HillInc (Health Professions Division), 1998, pp 2060-2080.
- [15]Eskandani M, Nazemiyeh H. Self-reporter shikonin-Act-loaded solid lipid nanoparticle: formulation, physicochemical characterization and geno/cytotoxicity evaluation. *Eur J Pharm Sci* 2014;59:49-57. doi: 10.1016/j.ejps.2014.04.009
- [16]P. Srinivas T. Sumapriya. Exemestane loaded polymeric nanoparticles for oral delivery. *Int. J. Nano Dimens.* 5(6): 539-548 (Special Issue) 2014 ISSN: 2008-8868
- [17]Burc Y., Erem B., I'mran V., Murat S. U., (2010), Alternative oral exemestane formulation: Improved dissolution and permeation *Int. J. of Pharm.* 398: 137-145.
- [18]Naik J.B., Mokale V.J., (2012), Formulation and evaluation of Repaglinide nanoparticles as a sustained release carriers. *Novel Science. Int. J. of Pharmac. Sci.* 1: 259-266.
- [19]Prakash B., Hariom U., Sajeev Ch., (2011), Brimonidine Tartrate-Eudragit Long-Acting Nanoparticles: Formulation, Optimization, In Vitro and In Vivo Evaluation. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 12: 1087-1101.
- [20]I Bwatanglang; F Mohammad; NA Jusof. *J Chem Pharm Res.*,2014, 6(11), 821-844.
- [21]I Fratoddi; I Venditti; C Cametti; C Palocci; L Chronopoulou; M Marino; F Acconcia; MV Russo. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2012, 93, 59-66.
- [22]D Georgieva; B Kostova; S Ivanova; D Rachev; V Tzankova; M Kondeva-Burdina; D Christova. *J Pharm Sci.*, 2014, 103(8), 2406-2413.
- [23]Yao RS, You QD, Liu PJ, Xu YF. Synthesis and pH-induced phase transition behavior of PAA/PVA nanogels in aqueous media. *J Appl Polym Sci* 2009;111(1):358-62. doi: 10.1002/app.29078
- [24]Sudre G, Tran Y, Creton C, Hourdet D. pH/Temperature control of interpolymer complexation between poly(acrylic acid) and weak polybases in aqueous solutions. *Polymer* 2012;53(2):379-85. doi: 10.1016/j.polymer.2011.11.055
- [25]Argentiere S, Blasi L, Ciccarella G, Barbarella G, Cingolani R, Gigli G. Nanogels of poly(acrylic acid): Uptake and release behavior with fluorescent oligothiophene-labeled bovine serum albumin. *J Appl Polym Sci* 2010;116(5):2808-15. doi: 10.1002/app.31691

Synthesis of nanoparticles copolymer as a carrier for evaluation of drug delivery system of acarbose

M. Galehassadi^{1,*}, M. Mahkam¹ and S. Masoodi²

1. Associate Prof of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, Shahid Madani University, Azarbaijan, Iran
2. MSc in Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, Shahid Madani University, Azarbaijan, Iran

Received: May 2016, Revised: September 2016, Accepted: September 2016

Abstract: In this work, the copolymers which are based on the methacrylate and have methyl imidazolium ionic liquids, were prepared from the reaction between chloroethyl methacrylate, and methyl imidazolium monomer ionic liquids. Then radical copolymerization of this monomer with the methacrylic acid in the presence and absence of cross-linking agent, bisacrylamide, were carried out. The percentage of cross-linking agent was 3, and 5 percent, respectively. Ratio of monomers in copolymers was 1:1 and 1:3. Then loading and releasing of acarbose for these copolymers as drug delivery system were investigated. Then nano particles of copolymers containing the drug under the process of freeze drying processes were synthesized.

Then drug release of acarbose at pH=7 and pH=1 has been investigated, which are similar to the pH of the stomach and intestines. The percentage of drug release in the intestine showed higher than the stomach, which could be important in drug delivery. The thermal behavior of copolymers in the presence and absence of a crosslinking agent has been also studied.

Keywords: Drug delivery, Poly methacrylate, Ionic liquid, Nanoparticles, Acarbose