



## Study of Kinetics of Drug Release from Atorvastatin-Loaded Layered Double Hydroxide

F. Shokrolahi<sup>1\*</sup>, P. Shokrolahi<sup>2</sup>, H. Jamshidi<sup>3</sup>, F. Latif<sup>4</sup>

1- Assistant Professor of Polymer Engineering, Iran Polymer and Petrochemical Institute

2- Associate Professor of Polymer Engineering, Iran Polymer and Petrochemical Institute

3- Instructor of Organic Chemistry, Iran Polymer and Petrochemical Institute

4- M. Sc. in Polymer Engineering, Iran Polymer and Petrochemical Institute

Email: f.shokrolahi@ippi.ac.ir

### Abstract

*In this research, the release kinetics of atorvastatin, which is a hydrophobic drug, from the drug-intercalated layered double hydroxide (LDH) nanoparticles is investigated. For this purpose, LDH nanoparticles were synthesized by co-precipitation method, using two mixing methods (magnetic stirrer and homogenizer) then, atorvastatin was loaded between the layers of LDH nanoparticles. Synthetic LDH particles were characterized by FTIR, XRD, and SEM tests. The SEM test showed that, with the increase in the mixing speed in the synthesis, the size of the particles decreased significantly. The XRD test also determined that the crystallinity decreases as the particle size decreases, which is due to the existence of more violations in the structure of smaller particles. The d-spacing distance between the layers for LDH particles was 7.8 angstroms before drug loading and increased to 33.3 angstroms after drug loading. Visible ultraviolet spectroscopy was used to calculate the amount of loaded drug and obtain the drug release pattern. The obtained results showed that the amount of intercalated drug between layers of synthesized LDH particles with the help of a homogenizer is about 1.8 times more than the amount of drug loaded in LDH particles synthesized through a magnetic stirrer. Drug release was also studied with four kinetic models of penetration-dissolution of zero order, first order, Rigter-Peppas, and Higuchi. The study of the release kinetics of atorvastatin drug from different samples showed that the Higuchi model has the highest and the zero degree model has the lowest agreement with the experimental results.*

Received: 20 August 2023  
Accepted: 14 January 2024  
Page Number: 77-92

### Keywords:

Layered Double Hydroxide,  
Drug intercalation,  
Atorvastatin,  
Kinetics of Release

### Please Cite this Article Using:

Shokrolahi, F., Shokrolahi, P., Jamshidi, H., & Latif, F. (2025). Study of Kinetics of Drug Release from Atorvastatin-Loaded Layered Double Hydroxide. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 23(136), 77-92, [In Persian].



## مطالعه سینتیک رهایش داروی آتورواستاتین از نانوذرات هیدروکسید دوگانه لایه‌ای

فاطمه شکرالهی<sup>۱\*</sup>، پروین شکرالهی<sup>۲</sup>، هاجر جمشیدی<sup>۳</sup>، فهیمه لطیف<sup>۴</sup>

۱- استادیار مهندسی پلیمر، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

۲- دانشیار مهندسی پلیمر، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

۳- مربی شیمی آلی، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

۴- کارشناسی ارشد مهندسی پلیمر، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

پیام‌نگار: [f.shokrolahi@ippi.ac.ir](mailto:f.shokrolahi@ippi.ac.ir)

### چکیده

در این پژوهش، سینتیک رهایش داروی آتورواستاتین - که دارویی آب‌گریز است - از بین لایه‌های نانوذرات هیدروکسید دوگانه لایه‌ای بررسی شده است. بدین منظور، نانوذرات هیدروکسید دوگانه لایه‌ای (LDH) با روش هم‌رسوبی و استفاده از دو شیوه اختلاط (با همزن مغناطیسی و همگن‌ساز) سنتز شد و سپس، داروی آتورواستاتین در میان لایه‌های نانوذرات سنتزی LDH بارگذاری شد. ذرات LDH سنتزی با کمک آزمون‌های FTIR، XRD و SEM مشخصه‌یابی شد. آزمون SEM نشان داد که با افزایش سرعت اختلاط در سنتز، اندازه ذرات به مقدار شایان توجهی کاهش یافت. آزمون XRD نیز مشخص کرد که بلورینگی با کوچک‌تر شدن اندازه ذرات کاهش می‌یابد که ناشی از وجود نقص‌های بیشتر در ساختار ذرات کوچک‌تر است. فاصله بین لایه‌ها برای ذرات LDH پیش از بارگذاری دارو ۷/۸ آنگستروم بود و پس از بارگذاری دارو و انتقال پیک (۰۰۳) به زاویه کوچک‌تر، به ۳۳/۳ آنگستروم افزایش یافت. برای محاسبه مقدار داروی بارگذاری شده و به دست آوردن الگوی رهایش دارو از طیف‌سنجی مرئی - فرابنفش استفاده شد. نتایج نشان داد که مقدار داروی بارگذاری شده در ذرات LDH سنتزی به کمک اختلاط با همگن‌ساز، بیش از ۱/۸ برابر داروی بارگذاری شده در ذرات LDH سنتز شده به کمک همزن مغناطیسی است. رهایش دارو نیز با چهار مدل سینتیکی درجه صفر، درجه اول، Righet-Peppas و Higuchi مطالعه شد. مطالعه سینتیک رهایش داروی آتورواستاتین از نمونه‌های مختلف نشان داد که رهایش دارو غیرخطی است و مدل Higuchi بیشترین و مدل درجه صفر کمترین انطباق را با نتایج تجربی دارد.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۲۴

شماره صفحات: ۷۷ تا ۹۲

### کلیدواژه‌ها:

هیدروکسید دوگانه لایه‌ای،

میان‌افزودن دارو،

آتورواستاتین،

سینتیک رهایش

\* تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، گروه مهندسی پلیمر

استناد به مقاله:

شکرالهی، فاطمه، شکرالهی، پروین، جمشیدی، هاجر، و لطیف، فهیمه. (۱۴۰۳). مطالعه سینتیک رهایش داروی آتورواستاتین از نانوذرات هیدروکسید دوگانه لایه‌ای، نشریه مهندسی شیمی ایران، ۲۳(۱۳۶)، ۷۷-۹۲.

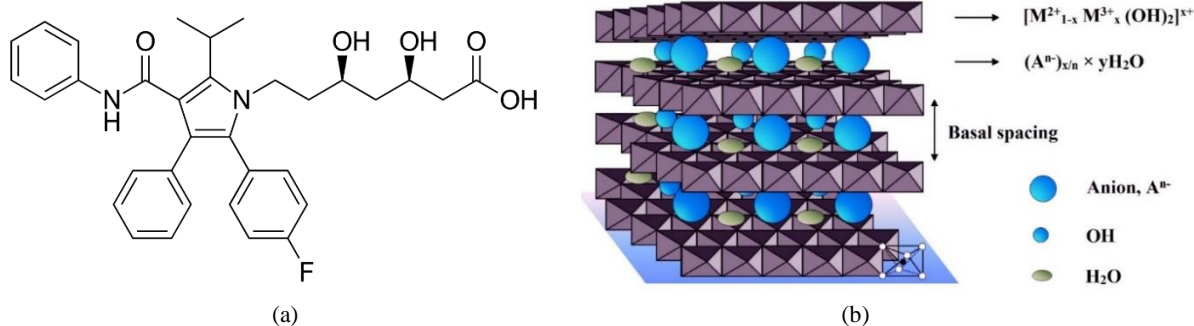
۱. مقدمه

امروزه، سامانه‌های رهایش دارو بخش پژوهشی مهمی از دارورسانی را به خود اختصاص داده‌اند. در حوزه سامانه‌های رهایش دارو مطالعه سرعت و مقدار آزادسازی دارو از سامانه تحویل دارو برای درک اثربخشی و ایمنی آن حیاتی است. از دلایل اصلی استفاده از حامل‌های دارو، می‌توان به تمایل دارو به تخریب، به‌ویژه در تماس با محرک‌های خارجی مانند گرما، تغییرات pH یا پدیده‌های ارتعاشی ناشی از تابش‌های محیطی اشاره کرد. افزون بر این، تخریب دارو می‌تواند به دلیل اثرهای درون‌زا، مانند سیستم ایمنی انسان رخ دهد که مولکول‌های خارجی را به‌عنوان دشمن شناسایی می‌کند و بر علیه آن وارد عمل می‌شود. نقش مهم دیگری که حامل‌های دارو ایفا می‌کند، کنترل غلظت دارو است. به‌عبارت دیگر، غلظت دارو باید در پنجره درمانی، یعنی ناحیه‌ای با حداقل غلظت دارای اثربخشی و حداکثر غلظت فاقد سمیت گنجانده شود. بنابراین، حامل دارو به کنترل رهایش دارو کمک می‌کند [۱].

از طرفی، بررسی سینتیک سامانه‌های دارورسانی می‌تواند به پژوهشگران در زمینه بهینه‌سازی فرمول‌بندی سامانه کمک کند و در نتیجه زیست‌دسترسی پذیری دارو را بهبود بخشد. هم‌چنین، مطالعه سینتیک رهایش دارو از حامل‌های دارو، می‌تواند در تعیین دُز و مدت زمان مصرف دارو، کمک بزرگی به‌شمار آید. بنابراین، درک سینتیک رهایش دارو از یک سامانه دارورسانی می‌تواند در به حداقل رساندن عوارض جانبی دارو، با حصول اطمینان از این‌که دارو با مقدار مؤثر درمانی آزاد می‌شود، کمک کند [۲]. طی سال‌های اخیر، مواد نانوساختار، به‌دلیل خواص فیزیکی و

شیمیایی منحصر به‌فرد و کاربردهای بالقوه در حوزه رهایش دارو بسیار جلب توجه کرده‌است. در میان نانوذرات، کانی‌های رسی از ترکیبات موجود در پوسته زمین هستند که مهم‌ترین جزء خاک‌ها و سنگ‌های رسوبی را تشکیل می‌دهند. هیدروکسیدهای دوگانه لایه‌ای<sup>۱</sup> (LDH) با فرمول عمومی  $[M^{2+}_{1-x} M^{3+}_x(OH)_2]^{x+}(A^{n-})_{x/n} \times yH_2O$  که اغلب به‌عنوان سامانه‌های هیدروتالسیت شناخته می‌شوند، دسته‌ای از کانی‌های رسی با ساختار لایه‌ای هستند که به‌دلیل داشتن آنیون در بین لایه‌های خود، رس‌های آنیونی نیز نامیده می‌شوند [۳].  $M^{III}$  و  $M^{II}$  به‌ترتیب کاتیون‌های دو و سه‌ظرفیتی، A آنیون بین‌لایه‌ای، n بار آنیون و x و y ثابت‌های استوکیومتری هستند [۴]. فاصله بین لایه‌ای، به اندازه و ماهیت آنیون وابسته است. در شکل ((۱-۱) a) طرحی از ساختار لایه‌ای LDH و آنیون‌های قرارگرفته در میان لایه‌های مثبت نشان داده شده است [۵]. این دسته از مواد معدنی به‌دلیل دارابودن ویژگی‌های برجسته‌ای نظیر زیست‌سازگاری، ظرفیت زیاد بارگذاری دارو، محافظت از مولکول‌های بارگذاری‌شده، جلوگیری از تخریب نامطلوب دارو و بهبود پایداری دارو و رهایش کنترل‌شده آن، به‌عنوان سامانه دارورسانی بسیار نویدبخش است [۶].

فرایند رایج در سنتز LDH، روش هم‌رسوبی در pH ثابت یا متغیر و سپس پیرسازی در دمای مشخص است [۷]. هرچند هیدروتالسیت‌های طبیعی دارای آنیون کربنات هستند، اما آنیون‌های متنوع آلی (کربوکسیلات، استات و غیره)، غیرآلی (هالیدها، کربنات‌ها، نیترات‌ها و غیره) و نیز سطح‌فعال‌ها، آنیون‌های زیست‌شیمیایی، داروها و کمپلکس‌های مختلف می‌توانند برای ایجاد



شکل ۱. (a) طرحی از ساختار عمومی LDH [۵] و (b) ساختار شیمیایی داروی آتورواستاتین.

Figure 1. (a) Schematic representation of LDH structure [5], and (b) chemical structure of atorvastatin.

1. Layered Double Hydroxide

تبادل بار در میان لایه‌های LDH قرار گیرند. آنیون‌ها از لحاظ هندسی، اندازه و بار متفاوت دارند که به کارگیری آن‌ها در ساختار به دسته گسترده‌ای از مواد با ساختار متقارن و خواص فیزیکی و شیمیایی متفاوت منجر می‌شود. این دسته از مواد به دلیل داشتن خواص برجسته‌ای مانند سطح ویژه بسیار زیاد، خواص روانه‌شناختی (رئولوژیکی) مناسب، قابلیت جذب سطحی زیاد و قابلیت تبادل یون، در کاربردهای مختلف صنعتی مانند کشاورزی، الکترونیک، نانوپزشکی، داروسازی، اپتیک و جداسازی و نیز در نانوکامپوزیت‌های پلیمر-LDH، تأخیراندازهای شعله، نانوهیبریدهای زیستی، کاتالیزورها و کنترل‌کننده‌های آلودگی استفاده می‌شود. همچنین، ذرات LDH در کاربردهای زیست‌محیطی مانند ذخیره انرژی، تخریب رنگینه، تخریب آلاینده‌های آلی پایدار، تصفیه آب و کاهش کربن دی‌اکسید استفاده شده است [۱۰-۸].

همچنین، ویژگی قلیایی بودن ذاتی LDH زمینه‌ساز استفاده از آن به عنوان عامل ضداسید است و به همین دلیل انتظار می‌رود که تقاضا در این زمینه در آینده افزایش یابد. استفاده از LDH برای زدودن آنیون‌های فسفات از سیال معده و روده نیز بررسی شده؛ اما کاربرد متمرکز در دهه‌های اخیر، استفاده از LDH برای کنترل رهایش مواد فعال دارویی است [۱۱، ۱۲].

خاصیت قلیایی LDH و در نتیجه امکان افزایش حل‌پذیری دارو بدون تغییر ساختار شیمیایی و فعالیت آن و قابلیت رهایش آهسته و کنترل‌شده دارو با این ماده معدنی، سبب توجه ویژه به LDH در زمینه رهایش دارو شده است [۱۳]. در پژوهش‌های متعددی بارگذاری انواع متنوع داروهای آبدوست یا آب‌گریز بین لایه‌های LDH از جمله ویتامین‌ها، مانند ویتامین C [۱۴]، آنتی‌بیوتیک‌ها، نظیر گرامیسیدین D<sup>۱</sup>، آمفتریسین B<sup>۲</sup>، آمپی‌سیلینونالیدیکسین اسید<sup>۳</sup> [۱۵]، داروهای ضدسرطان مانند متوترکسات<sup>۴</sup> (MTX) و ۵-فلوئوروراسیل<sup>۵</sup> (5-FU) [۱۶، ۱۷]، آمینواسیدها [۱۸]، داروهای ضدالتهاب نظیر ایبوپروفن [۱۹] و انواع استاتین‌ها [۷] مطالعه و سینتیک رهایش آن‌ها بررسی شده است. بنابراین، استفاده از نانوذرات لایه‌ای LDH به عنوان حامل دارو می‌تواند مانند اسب تروا عمل کند تا اثرهای مفید دارو بدون مسدود شدن با سیستم ایمنی،

به‌طور تدریجی نمایان شود.

افزون بر ساختار و ماهیت سامانه بارگذاری دارو، محیط رهایش نیز می‌تواند در چگونگی رهایش دارو مؤثر باشد. گائو<sup>۶</sup> و همکاران [۱۴] ویتامین C را میان لایه‌های ذرات LDH بارگذاری کردند. آنان با تحلیل الگوی رهایش با استفاده از تعدادی از مدل‌های سینتیکی بیان کردند که سازوکار رهایش، به محیط رهایش وابسته است و در آب دوبر تقطیر شده عامل رهایش نفوذ است؛ در حالی که در محلول بافر نمکی فسفاتی<sup>۷</sup> (PBS) سازوکار تبادل یون نقش ایفا می‌کند. غزالی و همکاران [۲۰] آفت کش آبیونی<sup>۲</sup> - متیل ۴- کلروفنوکسی استیک اسید (MCPA) را میان لایه‌های Ca-Al/LDH بارگذاری کردند و سینتیک رهایش آن را با مدل‌های درجه صفر، درجه اول و شبه‌درجه دوم بررسی و خاطرنشان کردند که با استفاده از این سامانه می‌توان حداقل مقدار آفت کش را در محیط زیست به کار برد. استاتین‌ها می‌توانند تشکیل استخوان را با مهار مرگ استئوبلاست و به کمک شاخص رشد انتقال بتا (TGF-β) افزایش دهند. بارگذاری دو داروی پراواستاتین<sup>۸</sup> و فلوواستاتین<sup>۹</sup> از این خانواده در ساختار LDH را برای اولین بار پند<sup>۱۰</sup> و همکاران [۲۱] انجام دادند. آن‌ها بارگذاری دو داروی پراواستاتین و فلوواستاتین را در بین لایه‌های Mg/Al-LDH (نسبت مولی ۲:۱) با روش هم‌رسوبی در pH محدوده ۹-۸/۵ بررسی و سینتیک رهایش هر دو سامانه را مطالعه کردند. مطابق با نتایج حاصل از این پژوهش، کنترل رهایش در هر دو سامانه براساس نفوذ بود. آتورواستاتین کلسیم نیز دارویی از خانواده استاتین‌ها و عامل کاهنده چربی خون با وزن مولکولی ۱۲۰۹/۴ g/mol و ساختاری مطابق با شکل (۱-۱) است. آتورواستاتین با حل‌پذیری بسیار آهسته و کم در آب و خواص استخوان‌زایی شناخته شده است [۲۲، ۲۳] که می‌تواند مدل مناسبی برای بررسی رفتار بارگذاری-رهایش دارو از ساختار LDH (پس از بارگذاری) به عنوان تابعی از سامانه اختلاط و نوع کاتیون مطالعه شود. Gu و همکاران [۲۴] برای بررسی اثر اصلاح آب‌گرایی<sup>۱۱</sup> بر خواص فیزیکی و شیمیایی و الگوی رهایش دارو، سه داروی ضدالتهاب دیکلوفناک، ناپروکسن و ایبوپروفن را درون ساختار

6. Gao  
7. Phosphate Buffered Saline  
8. Pravastatin  
9. Fluvastatin  
10. Panda  
11. Hydrothermal

1. Gramicidin D  
2. Amphotericin B  
3. Nalidixic acid  
4. Methotrexate  
5. 5-Fluorouraci

## ۲. تجربی

### ۲-۱ مواد

در این پژوهش، از منگنز (II) کلرید ۴آبه ( $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ )، منیزیم کلرید ۶آبه ( $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ )، آلومینیم کلرید ۶آبه ( $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ )، سدیم کربنات ( $Na_2CO_3$ ) و سدیم هیدروکسید ( $NaOH$ ) استفاده شد که همگی از شرکت Merck خریداری شدند. داروی آتورواستاتین از شرکت داروسازی فرایند شیمی حکیم دریافت شد.

### ۲-۲ دستگاهها

از طیف‌سنج فرورسرخ تبدیل فوریه FTIR-Bruker مدل EQUINOX 55 برای شناسایی LDH سنتز شده پیش و پس از بارگذاری دارو استفاده شد. روش نمونه‌سازی برای نانوذرات بدین ترتیب بود که مقدار کمی از نمونه همراه با پتاسیم برمید به شکل قرص تهیه شد؛ سپس، نمونه در داخل دستگاه قرار گرفت و طیف مربوط ثبت شد. طیف‌سنجی نمونه‌ها در محدوده طول موج  $400-4000 \text{ cm}^{-1}$  با ۱۶ بار روبش و حساسیت  $4 \text{ cm}^{-1}$  انجام شد.

آزمون پراش پرتو X (XRD) به منظور تأیید سنتز LDH و بررسی بلورینگی آن پیش و پس از بارگذاری دارو با پراش‌سنج Philips انجام شد. تابش استفاده شده از  $CoK\alpha$  با طول موج  $0.171 \text{ nm}$ ، ولتاژ  $40 \text{ kV}$  و جریان  $30 \text{ mA}$  در محدوده زاویه  $5^\circ$  تا  $70^\circ$  بود. به منظور تأیید میان‌افزودن دارو (drug intercalation) در ساختار LDH از دستگاه X'Pert Pro MPD ساخت شرکت هلندی Panalytical با لوله آندی مس ( $\lambda = 0.154 \text{ nm}$ ) و ولتاژ  $40 \text{ kV}$  و جریان  $40 \text{ mA}$  استفاده شد. طیف نمونه‌ها در محدوده زاویه  $0.9^\circ$  تا  $13^\circ$  بررسی شد. فاصله بین لایه‌ها ب با استفاده از قانون Bragg  $d = \lambda / (2 \sin \theta_{\max})$  حساب شد. برای بررسی ابعاد و شکل‌شناسی نانوذرات LDH تهیه شده پیش و پس از بارگذاری دارو، میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) مدل Tescan-VEGA-II به کار گرفته شد.

برای مقدار داروی بارگذاری شده و نیز به دست آوردن الگوی رهایش دارو از طیف‌سنج مرئی-فرابنفش (UV-Vis) مدل UV-1650 ساخت شرکت Shimadzu ژاپن استفاده شد. زاویه تماس اولیه LDH و نیز پس از بارگذاری دارو در آن با دستگاه اندازه‌گیری زاویه تماس مدل G10 ساخت شرکت Kruss آلمان تعیین شد.

Mg-Al/LDH بارگذاری و مشاهده کردند که رهایش دارو تحت تأثیر اندازه بلور LDH است و با اصلاح آب‌گرمایی ذرات LDH کنترل پذیر است؛ به طوری که با افزایش زمان آب‌گرمایی و افزایش اندازه بلورهای LDH مسیر نفوذ دارو از ماتریس LDH به محیط رهایش، طولانی‌تر شده، موجب آهسته‌تر شدن رهایش می‌شود. از سه داروی نام‌برده، دیکلوفناک رهایش آهسته‌تری نشان داد. دلیل این موضوع، به وزن مولکولی بیشتر این دارو در مقایسه با دو داروی دیگر و نیز چربی دوستی بیشتر آن نسبت داده شد. دارو برای رهایش باید بر سد قوی‌تری غلبه کند و به همین دلیل سرعت رهایش آهسته‌تر و درصد رهایش کمتری دارد. نتیجه مشابهی را ژانگ<sup>۱</sup> و همکاران [۲۵] با بارگذاری داروی متوترکسات<sup>۲</sup> در ساختار Mg-Al/LDH گزارش کردند. Del Arco و همکاران [۲۶] نیز دریافتند که جای‌گزینی جزئی فلز Fe به جای Al در ساختار LDH به دلیل افزایش برهم‌کنش الکتروستاتیک قوی لایه‌های هیدروکسید و آنیون بین‌لایه‌ای، باعث رهایش آهسته‌تر دارو از بین لایه‌های LDH می‌شود. Gu و همکاران [۲۷] مطرح کردند که ذرات چندآنیونی مانند هپارین با وزن مولکولی کم به دلیل نیروی برهم‌کنش قوی بین لایه‌های LDH و گروه‌های  $OSO_3^-$  و  $COO^-$  (هر مولکول هپارین حدود ۲۰ گروه  $OSO_3^-$  و حدود ۱۰ گروه  $COO^-$  دارد) رهایش آهسته‌تری را نشان می‌دهند.

در مطالعات گذشته نویسندگان، از نانوذرات LDH حاوی داروی آتورواستاتین در مهندسی بافت استخوان استفاده شد [۷]. از آنجایی که دز مناسب دارو در تمایز سلولی و بازتولید بافت هدف در مهندسی بافت از اهمیت زیادی برخوردار است، در این پژوهش مطالعه سینتیک رهایش دارو از نانوذرات LDH در کانون توجه است. ذرات LDH با دو مجموعه زوج آنیون‌های Mg-Mn/LDH و Mg-Al/LDH با روش هم‌رسوبی با دو سازوکار اختلاط (همزن مغناطیسی و همگن‌ساز) سنتز شده، با داروی آتورواستاتین بارگذاری شد. سپس، سینتیک رهایش دارو از سامانه‌های نام‌برده به کمک چهار مدل درجه صفر، درجه اول، پیاس-ریجر<sup>۳</sup> و هیگوچی<sup>۴</sup> بررسی شد.

1. Zhang
2. Methotrexate
3. Peppas-Ritger
4. Higuchi

## ۲-۳ روش‌ها

### ۲-۳-۱ سنتز LDH و LDH-AT

سنتز Mg-Mn/LDH و Mg-Al/LDH با نسبت مولی Mg/Mn(Al) برابر ۳ به روش هم‌رسوبی و با استفاده از نمک‌های منگنز (II) کلرید ۴آبه و منیزیم (آلومینیم) کلرید ۶آبه و سدیم کربنات و سدیم هیدروکسید انجام شد [۷]. برای سنتز ذرات LDH با آنیون میانی کربنات، ابتدا دو محلول دارای کاتیون و آنیون تهیه شد. محلول اول شامل ۱۰۰ mL نمک‌های منگنز ۰/۰۱ M و منیزیم (یا آلومینیم) ۰/۰۳ M و محلول دوم شامل ۱۰۰ mL سدیم هیدروکسید ۰/۲ M و سدیم کربنات ۰/۱ M بود. در مرحله بعد در pH ثابت، محلول اول به آهستگی به محلول دوم همراه با اختلاط به کمک همگن‌ساز با سرعت ۸۰۰۰ rpm اضافه شد. از محلول جداگانه ۰/۲ M سدیم هیدروکسید برای تنظیم pH طی واکنش استفاده شد. پس از اتمام زمان واکنش، محصول دوم مرتبه با آب بدون یون شسته شد و هر مرتبه با سرعت ۹۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ min درون دستگاه مرکزگریز قرار داده شد و در نهایت به کمک دستگاه خشک‌کن انجمادی خشک شد.

میان‌افزودن داروی آتورواستاتین در ساختار LDH نیز با روش هم‌رسوبی در pH ثابت انجام شد. در این شرایط، ابتدا محلول آتورواستاتین - متانول با غلظت ۲۰٪ که به بیشترین مقدار بارگذاری دارو منجر می‌شود [۷]، تهیه شد و به مدت ۱۵ min در معرض جریان نیتروژن به منظور گاززدایی قرار گرفت. محلول نمک‌های منگنز (یا آلومینیم) و منیزیم به آهستگی به محلول دارو که تحت جریان نیتروژن قرار داشت (به منظور جلوگیری از جذب کربن دی‌اکسید و

تشکیل کربنات) اضافه شد. طی فرایند، در صورت لزوم از محلول ۰/۲ مولار سدیم هیدروکسید به منظور ثابت نگه‌داشتن pH بین ۹ تا ۱۰ استفاده شد. پس از اتمام واکنش، محصول دوم مرتبه با آب بدون یون و متانول شسته شد و با سرعت ۹۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ min درون دستگاه مرکزگریز قرار داده و جمع‌آوری شد. در نهایت، ذرات حاصل با روش خشک‌کردن انجمادی خشک شد و برای استفاده‌های بعدی درون یخچال نگه‌داری شد. نمونه‌ها به صورت LDH-X-M<sup>II</sup>/M<sup>III</sup>-LDH نام‌گذاری شد که X نشان‌دهنده روش به کاررفته برای اختلاط است. برای ذرات دارای دارو به انتهای نام نمونه، شناسه AT اضافه شده است. شرایط سنتز و مقدار داروی بارگذاری شده در نمونه‌های سنتزی در جدول (۱) آمده است.

### ۲-۳-۲ بررسی الگوی رهایش دارو

برای دستیابی به روش مناسب در تعیین مقدار داروی آزاد شده در محیط رهایش و نیز اعتبارسنجی روش آنالیز، لازم است که مقدار تداخل طیف‌های جذبی هریک از اجزای موجود در محیط رهایش مشخص شود. به منظور تعیین طول موج جذب حداکثر دارو و محصولات تخریب LDH در حلال استفاده شده (بافر فسفات)، غلظت مشخصی از دارو در حلال ساخته شد و نمودار جذب-غلظت در محدوده ۲۰۰ nm تا ۸۰۰ nm با استفاده از طیف‌نورسنج<sup>۱</sup> فرابنفش بررسی شد. تعلیقه<sup>۲</sup> LDH در بافر فسفات نیز تهیه شد و طول موج جذب حداکثر محصولات حاصل از تخریب و انحلال آن پس از گذشت یک ماه بررسی شد.

جدول ۱. شرایط سنتز ذرات LDHs و مقدار داروی بارگذاری شده (زمان سنتز ۲۰ min و حلال شست‌وشوی آب بدون یون بود).

Table 1. Synthesis conditions of LDHs particles and drug loading amount (The reaction time was 20 min and the washing solvent was deionized water).

Sample	Mixing type	Drug loading amount (%)
Mg/Mn-LDH-M	Magnetic stirrer	-
Mg/Mn-LDH-H	Homogenizer	-
Mg/Al-LDH-H	Homogenizer	-
Mg/Mn-LDH-M-AT	Magnetic stirrer	-
Mg/Mn-LDH-H-AT	Homogenizer	35.2 ± 1.2
Mg/Al-LDH-H-AT	Homogenizer	65.3 ± 2.5
		61.7 ± 2.1

1. Spectrophotometer

2. Suspension

با دو ظرفیت بارگذاری متفاوت (Mg/Mn-LDH-M-AT و Mg/Mn-LDH-H-AT) و بدون آن نشان داده شده است. در طیف نمونه LDH-CO<sub>3</sub> پیک جذب OH در ناحیه<sup>۱</sup> ۳۴۲۸ cm<sup>-1</sup> دیده می‌شود. پیک‌های قابل مشاهده در عددهای موجی ۱۳۶۸ cm<sup>-1</sup> و کمتر از ۱۰۰۰ و بیشتر از ۴۴۵ cm<sup>-1</sup> به ترتیب به ارتعاش‌های کششی متقارن<sup>۲</sup> CO<sub>3</sub> بین‌لایه‌ای، ارتعاش‌های M-O و M-OH و ارتعاش‌های M-O-M نسبت داده شده است [۲۸]. در طیف FTIR نمک کلسیم آتورواستاتین پیک‌های متعددی ظاهر شده است. ارتعاش‌های کششی نامتقارن و متقارن پیوند C-O به ترتیب در ۱۶۵۰ و ۱۵۷۸ cm<sup>-1</sup>، ارتعاش‌های کششی پیوند C-C در ۱۴۳۵ cm<sup>-1</sup> و حلقه‌های آروماتیک موجود در ساختار دارو، در نواحی ۱۴۳۵ و ۱۳۱۵ cm<sup>-1</sup> مشاهده می‌شود که در تطابق با داده‌های مراجع است [۲۹]. پیک‌های نام‌برده در طیف نمونه‌های Mg/Mn-LDH-H-AT و Mg/Mn-LDH-M-AT نیز که حاوی دارو هستند، مشاهده می‌شود؛ با این تفاوت که پیک O-H پهن‌تر شده، پیک‌های شاخص M-O و M-O-H ضعیف‌تر دیده شده و شدت پیک‌های مربوطه ارتعاش‌های کربنات نیز متناسب با مقدار داروی بارگذاری شده، متفاوت است. تفاوت بین طیف ارتعاشی آتورواستاتین در حالت نمک کلسیم و بارگذاری شده در LDH در جذب قوی ناحیه<sup>۱</sup> ۱۵۷۸ cm<sup>-1</sup> است که به عدد موجی حدود ۱۵۶۳ cm<sup>-1</sup> منتقل شده است. این موضوع نشان می‌دهد که برهم‌کنش میان لایه‌های LDH و دارو از راه گروه‌های کربوکسیلات انجام می‌شود و این انتقال به دلیل اثر الکترون‌خواهی دو عنصر Mg و Mn است و می‌تواند نشان‌دهنده برهم‌کنش الکترواستاتیک میان LDH/AT در مقایسه با Ca<sup>2+</sup>/AT باشد [۲۱]. پیک‌های نواحی ۱۶۵۰ و ۱۴۳۵ cm<sup>-1</sup> که در طیف LDH/AT دیده می‌شود، به ترتیب به گروه‌های C=O و C-F داروی میان‌افزوده شده مربوط است که مشابه طیف داروی خالص است و دلیلی بر حفظ ساختار دارو پس از بارگذاری میان صفحه‌های LDH است و آنیون کربوکسیلات به کمک نیروی الکترواستاتیک به لایه‌ها متصل شده است.

### ۳-۲ پراش‌سنجی پرتو X

الگوی XRD نیز از نمونه‌ها تهیه شد که طیف XRD نمونه

پس از اطمینان از عدم تداخل پیک جذب دارو با محیط رهایش (بافر فسفات) و محصولات تخریب و پس از معتبرسازی روش آنالیز با دستگاه UV، از این دستگاه برای تعیین مقدار داروی آزاد شده استفاده شد. بدین ترتیب که مقدار جذب دارو در محیط رهایش با دستگاه UV خوانده شد، سپس با به‌کارگیری نمودار کالیبره کردن، این مقدار به غلظت تبدیل شد. در ادامه چون حجم محیط رهایش ثابت بود، غلظت به راحتی به مقدار داروی رهایش یافته تبدیل و نمودارهای آن برحسب زمان رسم شد. رهایش دارو در محلول بافر نمکی فسفاتی (PBS) به عنوان محیط رهایش بررسی شد. بدین منظور، ۵ mg از نانوذرات LDH-AT در ۱۰ mL از PBS ریخته شد و در دمای ۳۷°C درون گرم‌خانه<sup>۱</sup> قرار داده شد. در بازه‌های زمانی مشخص، محیط رهایش کاملاً تازه می‌شد و مقدار ۴ mL از محیط رهایش قبلی برای انجام آزمون UV برداشته شد و مقدار جذب نمونه‌ها در  $\lambda_{max}$  برابر ۲۴۵ nm، طول موج مربوطه جذب داروی آتورواستاتین، خوانده شد.

### ۳-۳ تعیین مقدار داروی بارگذاری شده

برای بررسی مقدار داروی بارگذاری شده، ۵ mg از هر نمونه در ۲۰ mL متانول (حلال قوی برای داروی آتورواستاتین)، ابتدا به مدت ۳۰ min به کمک همگن‌ساز با سرعت ۲۴۰۰۰ rpm و سپس به مدت ۴۸ h روی همزن قرار داده شد تا تمام دارویی که میان لایه‌ها قرار گرفته از ساختار خارج و در متانول حل شود. سپس، با قرار گرفتن تعلیق حاصل درون دستگاه مرکزگریز، مقدار جذب محلول باقی‌مانده با دستگاه UV-Vis در طول موج ۲۴۵ nm و با استفاده از نمودار کالیبره کردن دارو در متانول حساب شد.

### ۳. نتایج و بحث

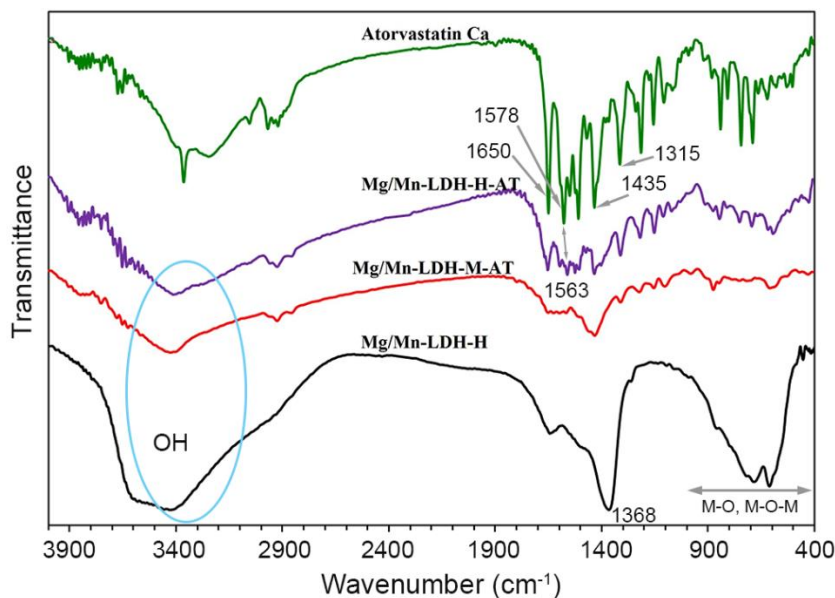
#### ۳-۱ طیف‌سنجی فروسرخ تبدیل فوریه

طیف‌سنجی فروسرخ تبدیل فوریه (FTIR) روش مناسبی برای بررسی تغییرات به وجود آمده در نانوذرات LDH پس از میان‌افزودن آنیون است که از آن برای شناسایی ساختار و ناخالصی‌های باقی‌مانده و نیز مطالعه برهم‌کنش بین لایه‌ها و آنیون مهمان (guest) و مولکول‌های آب استفاده شده است [۳]. در شکل (۲) طیف FTIR مربوط به داروی آتورواستاتین، نانوذرات LDH دارای دارو

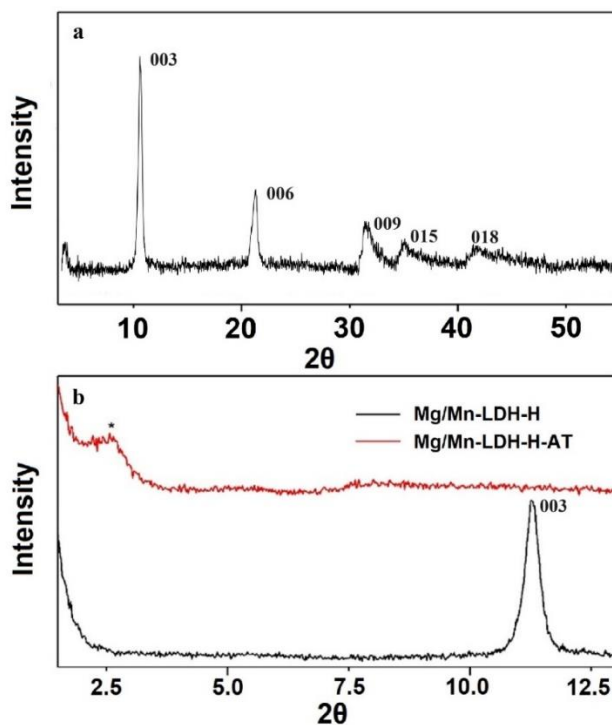
1. Incubator

الگوی XRD برای LDH وجود دارد: مجموعه اول پیک‌های (۰۰۱) که در زاویه‌های کوچک متقارن است و در اندازه‌گیری ضخامت لایه‌های بروسیت و فاصله بین‌لایه‌ای استفاده می‌شود (۰۰۳ و ۰۰۶).

Mg/Mn-LDH-H و نیز همین نمونه به همراه نمونه Mg/Mn-LDH-H-AT در زاویه‌های کوچک به ترتیب در شکل (۳) (a,b) نشان داده شده است. به طور کلی سه ناحیه مهم در



شکل ۲. طیف FTIR نانوذرات LDH، داروی آتورواستاتین و LDHهای بارگذاری شده با دارو.  
Figure 2. FTIR spectra of LDH nanoparticles, atorvastatin and drug-loaded LDHs.



شکل ۳. الگوی XRD نمونه (a) Mg/Mn-LDH-H و نمونه‌های (b) Mg/Mn-LDH-H و Mg/Mn-LDH-H-AT در زوایای کوچک.  
Figure 3. XRD pattern of (a) Mg/Mn-LDH-H sample and (b) Mg/Mn-LDH-H and Mg/Mn-LDH-H-AT samples at small angles.

سنتز جلوگیری می‌کند. باتوجه‌به این‌که تشکیل بلورهای LDH شامل دو مرحله هسته‌گذاری و رشد بلورها است؛ در روش اول سنتز، رشد بلورها هم‌زمان با هسته‌گذاری انجام می‌شود، به‌طوری‌که هسته‌هایی که در ابتدای واکنش تشکیل شده‌است تا پایان واکنش فرصت رشد دارد و هسته‌های پایانی زمان کافی برای رشد ندارد و این موضوع باعث ایجاد توزیعی پهن از اندازه ذرات می‌شود. اما با استفاده از همگن‌ساز و سرعت اختلاط زیاد و امکان کاهش زمان سنتز می‌توان گفت که رشد هسته‌ها به‌طور هم‌زمان انجام می‌شود و در نتیجه ابعاد ذرات در یک محدوده است و توزیع باریکی دارد. نکته دیگری که از تصاویر دریافت می‌شود، تفاوت ابعاد ذرات پس‌از بارگذاری دارو در سامانه است. بزرگ‌تر شدن ابعاد ذرات پس‌از بارگذاری دارو [۳۱] و تغییر شکل ذرات از حالت منظم و یک‌نواخت به دلیل برهم‌کنش آب‌گریزی ذرات دارویی که روی سطح LDH قرار گرفته‌است [۲۸] و کلوخه‌شدن ذرات به دلیل نیروی برهم‌کنش ذرات دارویی جذب‌شده بر روی سطح [۷] در مراجع گزارش شده‌است. در تصاویر SEM دیده می‌شود که پس‌از بارگذاری دارو در هر دو روش سنتزی، اندازه ذرات بزرگ‌تر شده و نیز ذرات کلوخه شده‌است. این موضوع می‌تواند به برهم‌کنش آب‌گریزی مولکول‌های دارویی نسبت داده شود که جذب سطحی شده‌اند.

### ۳-۴ تعیین مقدار داروی بارگذاری شده

مقدار داروی بارگذاری‌شده، با طیف‌سنجی UV-Vis در طول موج nm ۲۴۵ و نمودار کالیبره کردن دارو در متانول حساب شد. مقدار داروی بارگذاری‌شده در نمونه‌های مختلف سنتزی در جدول (۱) آمده‌است. باتوجه‌به نتایج به‌دست‌آمده، روش سنتز و نوع کاتیون‌های ساختار در مقدار داروی میان‌افزوده‌شده مؤثر است.

مجموعه دوم پیک (۱۱۰) که در مجموعه بالاتر (اغلب در  $2\theta$  حدود  $60^\circ$  برای تابش  $Cu\ \alpha$ ) ظاهر می‌شود و برای اندازه‌گیری فاصله بین دو کاتیون فلزی در لایه به‌کار می‌رود. مجموعه پیک‌های (۱۰۱) و (۰۱۱) در زاویه‌های میانی که چیدمان لایه‌های اتمی و الگوی روی هم‌قرار گرفتن لایه‌ها را نشان می‌دهد. پیک‌های تیز و متقارن در زاویه‌های کم در شکل ((۳-a)) بلورهای LDH را نشان می‌دهد. سطح زیر پیک برای تخمین بلورینگی نمونه به‌کار می‌رود و مساحت پیک‌های تیز و متقارن متناسب با ارتفاع آن‌ها است و در نتیجه ارتفاع پیک‌ها متناسب با بلورینگی آن‌ها است [۲۵]. در الگوی XRD نشان‌داده‌شده در شکل ((۳-b)) پس از میان‌افزودن آنیون مهمان،  $2\theta$  در زاویه‌های کم، موقعیت بازتاب‌های متقارن و تیز (۰۰۱) به فاصله بین‌لایه‌ای و موقعیت آنیون وابسته‌است [۳۰]. در  $2\theta$  برابر  $11/27^\circ$ ، پیک تیز و متقارن در شکل ((۳-b))، در  $d$  برابر  $7/8$  آنگسترم، پیک مشخصه کربنات میان‌افزوده‌شده در ساختار LDH است (جدول (۲)). افزایش این فاصله ( $d$ ) از  $7/8$  آنگسترم در ساختار Mg/Mn-LDH-H-AT به  $33/39$  آنگسترم، میان‌افزوده‌شدن دارو در میان لایه‌ها و افزایش فاصله میان‌لایه‌ای را تأیید می‌کند (جدول (۲)).

### ۳-۳ بررسی شکل‌شناسی ساختار

تصاویر SEM مربوط به نانوذرات نمونه‌های سنتزی Mg/Mn-LDH-M، Mg/Mn-LDH-H، Mg/Mn-LDH-M-AT و Mg/Mn-LDH-H-AT همراه با نمودار توزیع اندازه ذرات در این نمونه‌ها در شکل (۴) نشان داده شده‌است. تصاویر به‌وضوح نشان می‌دهد که نانوذرات سنتز شده به‌کمک همگن‌ساز دارای ابعاد کوچک‌تر و توزیع باریک‌تری است و ذراتی سنتز شده با روش معمول کلوخه شده‌است. این موضوع نشان می‌دهد که استفاده از همگن‌ساز و سرعت اختلاط بیشتر، از به‌هم‌چسبیدن و کلوخه‌شدن ذرات حین

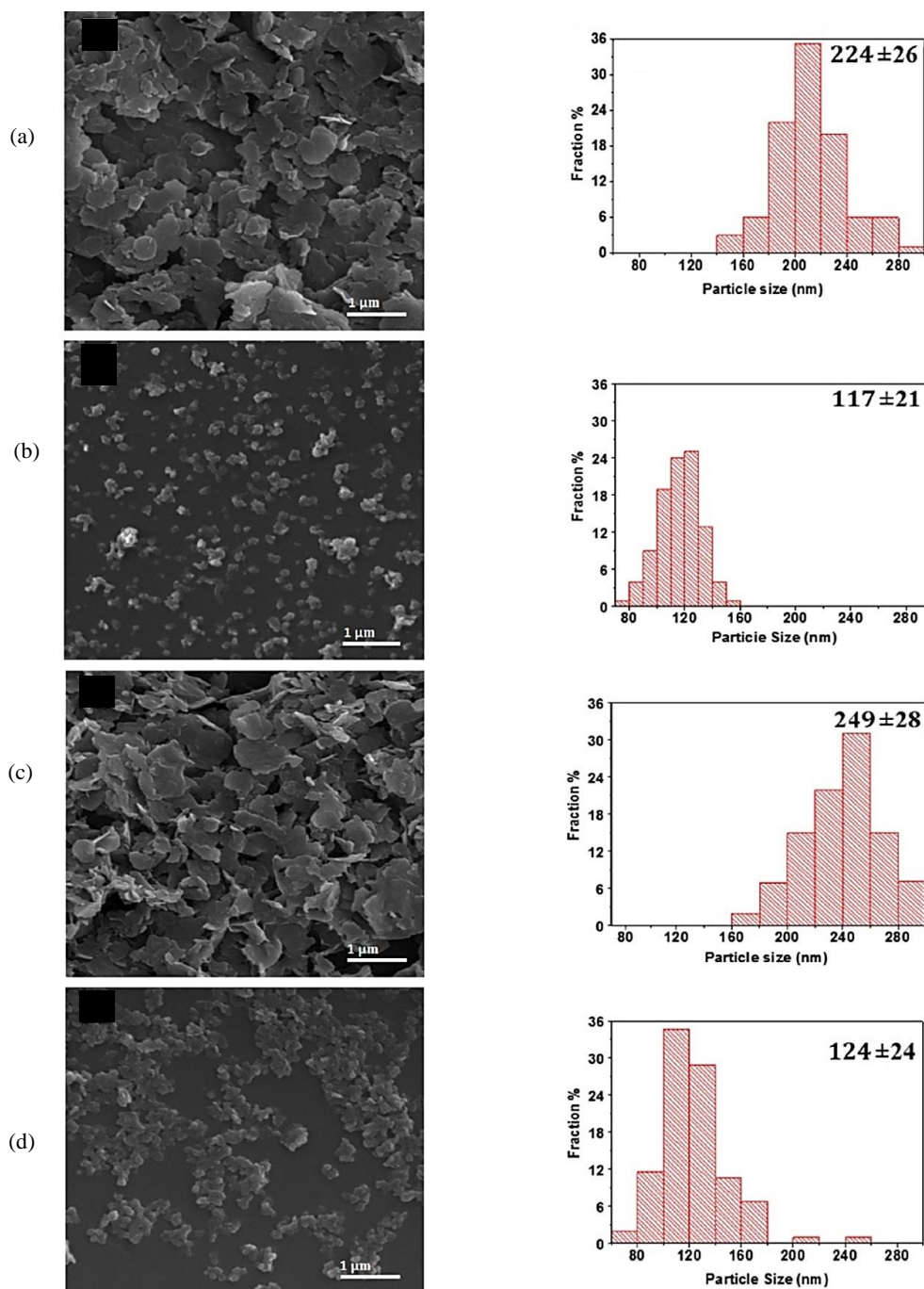
جدول ۲. مشخصه‌های LDHهای سنتزی به‌دست‌آمده از آزمون XR.

Table 2. Characteristics of synthesized LDHs as obtained from XRD analysis.

Sample	$2\theta$	d-spacing
Mg/Mn-LDH-H-AT	2.64	33.394
Mg/Mn-LDH-M	11.34	7.96
Mg/Mn-LDH-H	11.27	7.95
Mg/Al-LDH-H	11.34	7.96

نیز اثر تغییر روش سنتزی را با سنتز به دو روش هم‌رسوبی و تبادل یون گزارش و مشاهده کردند که در روش هم‌رسوبی مقدار بارگذاری بیشتر است.

در همین راستا، Eili و همکاران [۳۲] اثر کاتیون دوظرفیتی را در مقدار بارگذاری دارو بررسی و مشاهده کردند که با تغییر کاتیون از Mg به Zn مقدار بارگذاری آنیون از  $169/07 \text{ mmol}/100\text{g}$  به  $190/08 \text{ mmol}/100\text{g}$  افزایش می‌یابد. Del Arco و همکاران [۲۶]



شکل ۴. تصاویر SEM و نمودار توزیع اندازه ذرات (محاسبه شده با نرم‌افزار Image J) نمونه‌های Mn/Mg-LDHs سنتز شده:

Mg/Mn-LDH-M (a), Mg/Mn-LDH-H (b), Mg/Mn-LDH-M-AT (c) و Mg/Mn-LDH-H-AT (d).

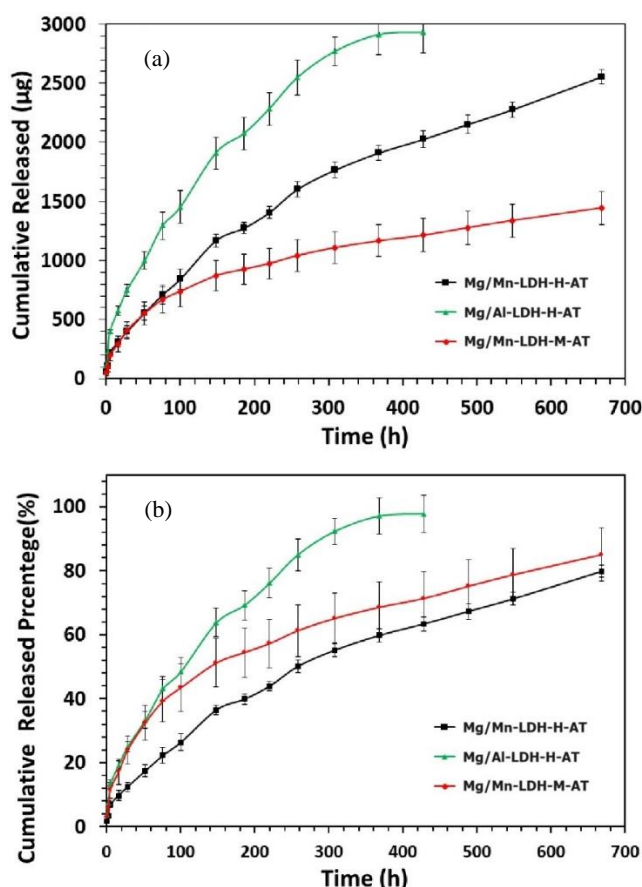
Figure 4. SEM images and particle size distribution (as calculated using image J) of the synthesized Mn/Mg-LDHs: (a) Mg/Mn-LDH-M, (b) Mg/Mn-LDH-H, (c) Mg/Mn-LDH-M-AT, and (d) Mg/Mn-LDH-H-AT.

### ۳-۵ رهایش برون تنی دارو

براساس مطالعات انجام شده، عوامل مختلفی مانند ماهیت دارو و خواص فیزیکی و شیمیایی آن (وزن مولکولی، ابعاد، مقدار آبدوستی و چگالی بار منفی) می‌تواند بر الگوی رهایش دارو اثر بگذارد. همچنین، می‌توان از عوامل دیگری چون اندازه بلورهای LDH، نسبت کاتیون‌های سازنده LDH و مقدار بار مثبت خالص لایه‌ها و در نتیجه برهم‌کنش‌های داروی آنیونی- لایه‌های هیدروکسید، مقدار داروی بارگذاری شده، غلظت نانوذراتی قرار گرفته در محیط رهایش و روش سنتز نام برد.

نمودارهای رهایش داروی آتورواستاتین از ذرات LDH در شکل (۵) نشان داده شده است. باتوجه به دو نمودار در این شکل، رهایش داروی آتورواستاتین از ساختار ذرات LDH سنتزی، بسیار آهسته‌تر از سایر داروهای گروه استاتین است که تاکنون در ساختار LDH بارگذاری شده‌اند. مقدار رهایش سریع اولیه در نمونه‌ها پس از مدت

۲۸ h و نیز رهایش پس از زمان ۴۲۸ h در جدول (۳) آمده است. باتوجه به آنچه گفته شد، دلیل این رهایش کنترل شده و بسیار آهسته می‌تواند در درجه نخست به دلیل ماهیت آب‌گریز دارو (آب‌گریزی بیشتر از فلووا و پراوا) و براساس داده‌های زاویه تماس ایجاد سامانه‌ای آب‌گریز پس از بارگذاری دارو در ساختار باشد. عامل دیگر می‌تواند به وزن مولکولی بیشتر (۱۲۰۹/۸ Da) و ابعاد دارو مربوط باشد که نفوذ رهایش را از بین لایه‌ها سخت‌تر می‌کند. بمقایسه الگوی رهایش Mg/Al-LDH-H-AT و سایر نمونه‌ها می‌توان دریافت که نوع کاتیون سه‌طرفیتی و در نتیجه بار خالص مثبتی که در لایه‌ها ایجاد می‌شود و برهم‌کنش الکتروستاتیک آنیون میان لایه‌ای و لایه‌های هیدروکسید بر رهایش دارو اثرگذار است؛ به طوری که پس از زمان ۴۲۸ h رهایش از این نمونه تقریباً کامل شده، اما در نمونه Mg/Mn-LDH-AT که سایر شرایط سنتز آن مشابه است ۷۲٪ رهایش انجام شده است. با مقایسه شعاع کاتیون



شکل ۵. نمودار رهایش تجمعی دارو از نانوذرات Mn/Al-LDH-H-AT، Mn/Mg-LDH-H-AT و Mn/Mg-LDH-M-AT در محلول بافر PBS و دمای ۳۷°C به صورت (a) وزنی و (b) درصدی.

Figure 5. Cumulative drug release diagram from Mn/Mg-LDH-H-AT, Mn/Al-LDH-AT and Mn/Mg-LDH-M-AT nanoparticles in PBS at 37°C as (a) weight and (b) percentage.

جدول ۳. مقدار رهائش اولیه دارو پس از مدت ۲۸ و ۴۲۸ h.

Table 3. The amount of initial release of the drug after 28 hours and release after 428 hours.

Sample	Release (%)	
	t <sub>28</sub>	t <sub>428</sub>
Mg/Mn-LDH-H-AT	12	63
Mg/Al-LDH-H-AT	25	97
Mg/Mn-LDH-M-AT	24	71

بسیار حائز اهمیت است؛ بنابراین، در مطالعه حاضر برای مطالعه سینتیک رهائش دارو از ذرات LDH در شرایط آزمایشگاهی، از چهار مدل مختلف استفاده شد که در ادامه معرفی می‌شود. مدل درجه صفر یکی از مدل‌های استفاده شده در بررسی سینتیک رهائش دارو است که در آن رهائش عامل فعال فقط وابسته به زمان است و با معادله (۱) معرفی می‌شود [۳۳]:

$$M_t - M_0 = K_0 t \quad (1)$$

در این معادله  $M_t$  مقدار داروی رهائش یافته در زمان  $t$  و  $M_0$  غلظت اولیه دارو (معمولاً برابر با صفر است)،  $K_0$  ثابت درجه صفر و  $t$  زمان است. این معادله به‌طور کلی برای بررسی رهائش داروهای به‌کار می‌رود که با غشای نیمه‌تراوا پوشش یافته‌اند. مدل درجه اول مدل دیگری است که برای توصیف جذب یا حذف دارو استفاده می‌شود و در این مدل نیز تغییرات غلظت به زمان بستگی دارد [۳۳]:

$$\ln\left(\frac{M_t}{M_0}\right) = -Kt \quad (2)$$

مدل سینتیکی مطرح دیگر برای رهائش دارو را ریجر و پیاس ارائه کردند که به‌صورت معادله (۳) بیان می‌شود [۳۴، ۳۵]:

$$\frac{M_t}{M_{inf}} = K_1 t^n \quad (3)$$

در معادله فوق  $M_t$  و  $M_{inf}$  به ترتیب مقادیر جمع‌ی داروی رهائش یافته در زمان‌های  $t$  و بی‌نهایت و  $k_1$  ثابتی است که به ویژگی ساختاری و هندسی ذرات وابسته است.  $t$  زمان و  $n$  توان رهائش دارو را نشان می‌دهد. این مدل براساس نوع رفتار دارو یا مشخصات

آلومینیوم (۰/۰۵۴ nm) و منگنز (۰/۰۶۵ nm) می‌توان گفت که اندازه بزرگ‌تر باعث ایجاد چگالی بار خالص مثبت بیشتر و برهم‌کنش الکتروستاتیک قوی‌تر در ساختارهای Mg/Mn-LDH-H-AT شده‌است. همان‌طور که در شکل (۵-a) مشاهده می‌شود، کمترین درصد رهائش دارو به نمونه Mg/Mn-LDH-M-AT مربوط است. این موضوع ناشی از تفاوت روش سنتز این نمونه با دو نمونه دیگر است که در سنتز آن از همزن مغناطیسی استفاده شد و در نتیجه آن، ذرات آن بزرگ‌تر و داروی کمتری در آن بارگذاری شد. از طرفی، درصد داروی رهائش یافته از نمونه Mg/Mn-LDH-M-AT با زمان، در مقایسه با نمونه Mg/Mn-LDH-H-AT بیشتر است. در توضیح این مطلب شاید بتوان به این نکته اشاره کرد که در این دو نمونه که به لحاظ کاتیون‌های به‌کاررفته در ساختار LDH کاملاً مشابهت دارند، تفاوت آب‌دوستی در این دو نمونه باعث این موضوع شده است. با وجود این که ذرات LDH آب‌دوست است، با جای‌گزینی آنیون آب‌گریز آتورواستاتین به جای آنیون کربنات، آب‌دوستی آن کاهش می‌یابد و چون بارگذاری این داروی آب‌گریز در نمونه Mg/Mn-LDH-H-AT حدود ۳۰٪ بیشتر از نمونه Mg/Mn-LDH-M-AT است، موجب آب‌گریزی بیشتر آن شده که بر پدیده نفوذ نیز اثرگذار بوده‌است. Panda و همکاران نیز بارگذاری دو داروی فلوواستاتین و پرواوستاتین را در ساختار Mg-Mn/LDH بررسی کردند و برای فلوواستاتین رهائش اولیه سریع حدود ۴۰٪ و برای پرواوستاتین رهائش نسبتاً آهسته‌تر حدود ۲۰٪ مشاهده کردند. رهائش آهسته‌تر و تدریجی فلوواستاتین به ماهیت آب‌گریز آن نسبت داده شد [۲۱].

### ۳-۶ سینتیک رهائش

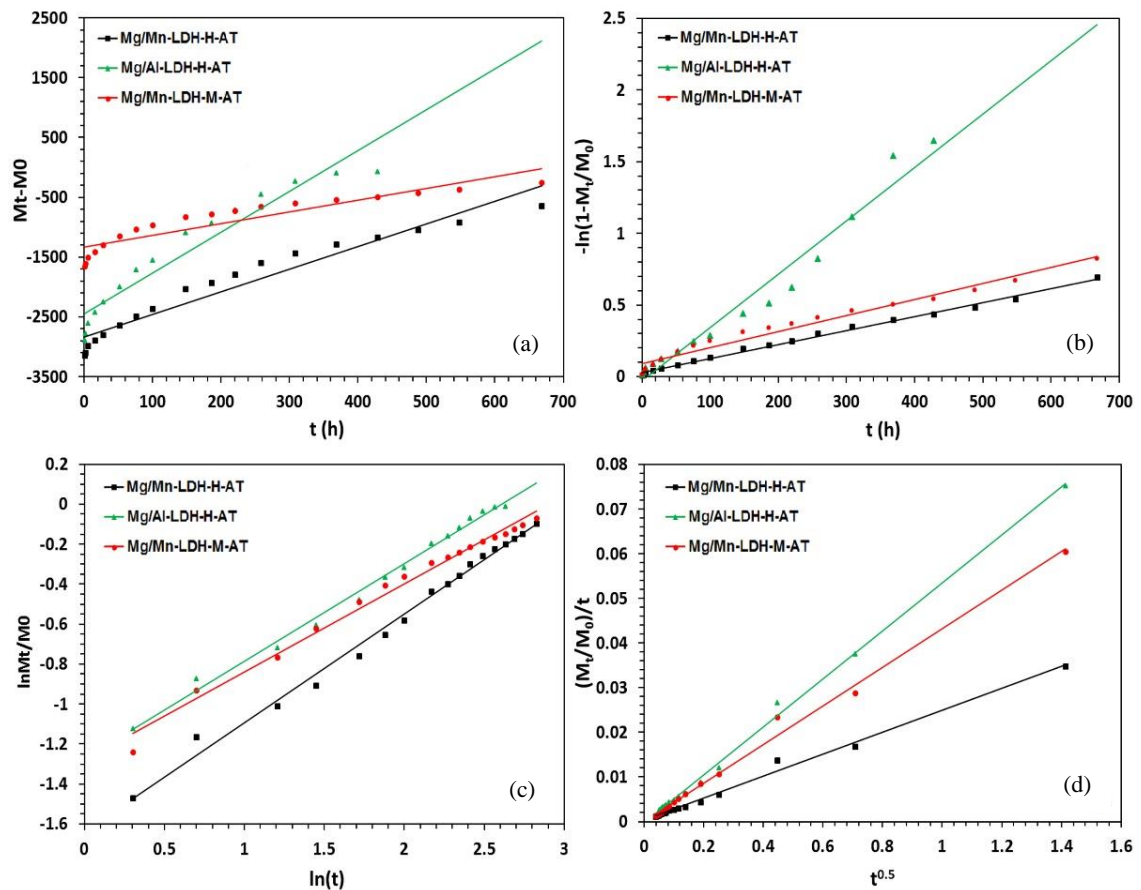
سینتیک رهائش دارو از میان لایه‌های LDH، به دلیل در اختیار قرار دادن اطلاعات مهم درباره عملکرد این سامانه‌های حامل دارو،

$$\frac{M_t}{M_{inf}} = K_h t^{0.5} \quad (4)$$

در این معادله،  $K_h$  ثابت سینتیکی Higuchi است. طبق مطالعات انجام شده دو سازوکار برای رهائش دارو از ساختار نانوذرات LDH وجود دارد؛ رهائش با فرایند تبادل یون و انحلال لایه‌های LDH در محلول بافر انجام می‌شود و با هریک از این دو فرایند می‌تواند کنترل شود. برای به‌دست‌آوردن سازوکار رهائش، چهار مدل سینتیکی نفوذ-انحلال مرتبه صفر، مرتبه اول، هیگچی و ریچر-پپاس با نمودارهای رهائش تطبیق داده شد و ضریب هم‌بستگی خطی ( $R^2$ ) حساب شد که نتایج در شکل (۶) و جدول (۴) آمده‌است.

آزادسازی دارو در محیط رهائش به دو دسته مدل نفوذ فیکلی<sup>۱</sup> و غیرفیکلی<sup>۲</sup> طبقه‌بندی می‌شود. در مدل نفوذ فیکلی توان  $n$  برابر ۰/۵ است و رهائش دارو با نفوذ کنترل می‌شود. در حالت  $n=1$  مدل نفوذ غیرفیکلی است و سرعت رهائش دارو با سینتیک مرتبه صفر مطابقت دارد و سازوکار آزادسازی دارو، تورم است. افزون بر این، هنگامی که  $n$  بین ۰/۵ و ۱ باشد، مدل غیرعادی است و رهائش دارو با هر دو عامل نفوذ و تورم کنترل می‌شود.

در ۱۹۶۱ میلادی، هیگچی یکی از پرکاربردترین معادله‌های ریاضی را برای بررسی سرعت رهائش دارو از یک ماتریس ارائه کرد. مدل ریاضی هیگچی به ذرات فعال پراکنده در ماتریسی همگن مربوط است که در محیط مد نظر انتشار می‌یابد و به‌صورت رابطه (۴) بیان می‌شود [۳۶،۳۷]:



شکل ۶. داده‌های تجربی و داده‌های حاصل از مدل به‌کاررفته در پیش‌بینی رهائش دارو از LDHs-AT: (a) مرتبه صفر، (b) مرتبه اول، (c) Rigter-Peppas و (d) مدل Higuchi (علائم داده‌های تجربی و خطوط داده‌های حاصل از مدل را نشان می‌دهد).

Figure 6. Fractional drug release from different drug loaded LDHs. Experimental data points and predicted data from different models; (a) Zero-order, (b) First-order, (c) Rigter-Peppas, and (d) Higuchi model (symbols represent the experimental data and solid lines represent the predicted model).

1. Fickian

2. Non-Fickian

جدول ۴. مقایسه مقدار ضریب همبستگی به دست آمده از برازش داده‌های تجربی با مدل‌های مختلف مطالعه شده.

Table 4. Comparison of R2 value obtained from fitting experimental data to the different models studied.

Sample	Zero-order	First-order	Ritger-Peppas		Higuchi
	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	n	R <sup>2</sup>
Mg/Mn-LDH-H-AT	0.8412	0.9949	0.9922	0.5434	0.9941
Mg/Al-LDH-H-AT	0.8243	0.8665	0.9938	0.4881	0.9978
Mg/Mn-LDH-M-AT	0.8415	0.9464	0.9876	0.4372	0.9942

تأیید می‌کند که سازوکار رهایش دارو در سامانه‌های مطالعه شده، بر اساس نفوذ است.

#### ۴. نتیجه‌گیری

در این پژوهش، نانوذرات LDH باروش هم‌رسوبی و دو شیوه اختلاط (با همزن مغناطیسی و همگن‌ساز) سنتز و با آزمون‌های FTIR، XRD و SEM مشخصه‌یابی شد. سپس، داروی آتورواستاتین به درون نانوذرات LDH بارگذاری شد. برای نانوذرات سنتز شده توزیع اندازه نسبتاً باریک و برحسب شرایط سنتز با میانگین اندازه ذره ۱۲۰ nm تا ۲۵۰ nm ثبت شد. نتایج آزمون SEM نشان داد که با افزایش سرعت اختلاط در سنتز، اندازه ذرات به مقدار شایان توجهی کاهش می‌یابد و نتایج آزمون XRD نیز حاکی از کاهش بلورینگی در ذرات کوچک‌تر بود که احتمالاً ناشی از وجود نقص‌های ساختاری است. فاصله بین لایه‌های نانوذرات LDH از ۷/۸ آنگستروم (پیش از بارگذاری دارو) به ۳۳/۳ آنگستروم (پس از بارگذاری دارو) افزایش یافت و پیک (۰۰۳) به زاویه کوچک‌تر منتقل شد. از طیف‌سنجی مرئی و فرابنفش (UV-Vis) برای محاسبه مقدار داروی بارگذاری شده و به دست آوردن الگوی رهایش دارو استفاده شد. سینتیک آزادسازی داروی آتورواستاتین از نانوذرات LDH با چهار مدل سینتیکی نفوذ- انحلال، شامل مدل درجه صفر، درجه اول، ریجر- پیاس و هیگوچی، برازش شد. مطالعه سینتیک آزادسازی آتورواستاتین از نمونه‌های مختلف نشان داد که سینتیک رهایش تحت تأثیر اندازه ذرات و محیط رهایش است و سازوکار غالب براساس نفوذ انجام می‌شود. نتایج نشان داد که مدل هیگوچی با رفتار رهایش دارو از نانوذرات سنتز شده مطابقت دارد.

با مقایسه الگوی رهایش نمونه‌ها می‌توان به اهمیت مشخصه غلظت داروی بارگذاری شده در داخل لایه‌ها نیز پی‌برد؛ به طوری که در نمونه Mg/Mn-LDH-H-AT که بیشینه مقدار بارگذاری دارو را دارد، رهایش سریع اولیه بسیار کمتر و الگوی رهایش کنترل شده‌تری مشاهده می‌شود. این موضوع می‌تواند به برهم‌کنش آب‌گریزی قوی‌تر مولکول‌های داروی بین‌لایه‌ای در این حالت و پرشدن فضای بین‌لایه‌ای با مولکول‌های دارو مربوط شود، به طوری که حجم فضای خالی از آن‌ها که امکان حرکت و نفوذ مولکول‌ها به محیط رهایش و شرایط تبادل را فراهم می‌آورد، کمتر شود و آنیون‌های دارو سخت‌تر می‌تواند رها شود. در نمونه Mg/Mn-LDH-M-AT با وجود مقدار بارگذاری کمتر، الگوی رهایش کنترل شده‌ای مشابه نمونه Mg/Mn-LDH-H-AT دیده می‌شود که دلیل این موضوع می‌تواند به اندازه نانوذرات سامانه نسبت داده شود.

سنتز این نمونه با روش سنتی هم‌رسوبی است و اندازه ذرات بزرگ‌تری دارد (شکل (۴)) و رهایش طبق گزارش‌ها با اندازه ذرات کنترل می‌شود. ذرات کوچک‌تر، سطوح و لبه‌های جانبی بیشتری دارد و مسیر نفوذ در آن‌ها کوتاه‌تر است. هم‌چنین، مولکول‌هایی که در بخش داخل قرار گرفته‌اند، آسان‌تر می‌تواند خود را به سطح و لبه‌ها برساند و رهایش آسان‌تر و سریع‌تری داشته باشد، در حالی که در اندازه بلور بزرگ‌تر مسیر نفوذ دارو از ماتریس LDH به محیط رهایش طولانی‌تر می‌شود. نتایج نشان می‌دهد- همان‌طور که در شکل ((۶-a) و جدول (۴) پیدا است- پیش‌بینی چگونگی رهایش دارو با استفاده از معادله درجه صفر برای سه سامانه مورد مطالعه مناسب نیست. مدل هیگوچی که براساس معادله نفوذ فیکه کار می‌کند، بیشترین انطباق را با نتایج تجربی دارد. ضمن آن که مدل ریجر- پیاس نیز برای دو نمونه Mg/Mn-LDH-H-A و Mg/Al-DH-H-A انطباق بسیار خوبی را نشان می‌دهد. نتایج فوق

- [1] Trucillo, P. (2022). Drug carriers: A review on the most used mathematical models for drug release. *Processes*, 10, 1094.
- [2] Ghafouri Taleghani, H., Salimi Kenari, H., and Cheraghi, M. (2023). Investigation of the controlled release behavior of amoxicillin from dextran hydrogels. *Iranian Chemical Engineering Journal*, In press.
- [3] Daniel, S. and Thomas, S. (2020). Layered double hydroxides: fundamentals to applications, in "*Layered double hydroxide polymer nanocomposites*", Elsevier, 1-76.
- [4] Abdelgalil, R. M., Khattab, S. N., Ebrahim, S., Elkhodairy, K. A., Teleb, M., Bekhit, A. A., Sallam, M. A., and Elzoghby, A. O. (2023). Engineered sericin-tagged layered double hydroxides for combined delivery of pemetrexed and ZnO quantum dots as biocompatible cancer nanotheranostics. *ACS Omega*, 8, 5655-5671.
- [5] Bi, X., Zhang, H., and Do, L. (2014). Layered double hydroxide-based nanocarriers for drug delivery. *Pharmaceutics*, 6, 298-332.
- [6] Zhang, K., Xu, Z. P., J. Lu, Tang, Z. Y., Zhao, H. J., Good, D. A., and Wei, M. Q. (2014). Potential for layered double hydroxides-based, innovative drug delivery systems. *International Journal of Molecular Sciences*, 15, 7409-7428.
- [7] Shokrollahi, F., Latif, F., Shokrollahi, P., Farahmandghavi, F., and Shokrollahi, S. (2021). Engineering atorvastatin loaded Mg-Mn/LDH nanoparticles and their composite with PLGA for bone tissue applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 606, 120901.
- [8] Constantino, V. R. L., Figueiredo, M. P., Magri, V. R., Eulálio, D., Cunha, V. R. R., Alcântara, A. C. S., and Perotti, G. F. (2023). Biomaterials based on organic polymers and layered double hydroxides nanocomposites: drug delivery and tissue engineering. *Pharmaceutics*, 15, 413.
- [9] Laipan, M., Yu, J., Zhu, R., Zhu, J., Smith, A. T., He, H., O'Hare, D., and Sun, L. (2020). Functionalized layered double hydroxides for innovative applications. *Materials Horizons*, 7, 715-745.
- [10] Jijoe, P. S., Yashas, S. R., and Shivaraju, H. P. (2021). Fundamentals, synthesis, characterization and environmental applications of layered double hydroxides: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 19, 2643-2661.
- [11] Malafatti, J. O., Bernardo, M. P., Moreira, F. K., Ciol, H., Inada, N. M., Mattoso, L. H., and Paris, E. C. (2020). Electrospun poly (lactic acid) nanofibers loaded with silver sulfadiazine/[Mg-Al]-layered double hydroxide as an antimicrobial wound dressing. *Polymers for Advanced Technologies*, 31, 1377-1387.
- [12] Cao, Y., Wu, X., Li, B., Tang, X., Lin, X., Li, P., Chen, H., Huang, F., Wei, C., and Wei, J. (2023). Ca-La layered double hydroxide (LDH) for selective and efficient removal of phosphate from wastewater. *Chemosphere*, 325, 138378.
- [13] Rives, V., del Arco, M., and Martín, C. (2014). Intercalation of drugs in layered double hydroxides and their controlled release: A review. *Applied Clay Science*, 88, 239-269.
- [14] Gao, X., Lei, L., O'Hare, D., Xie, J., Gao, P., and Chang, T. (2013). Intercalation and controlled release properties of vitamin C intercalated layered double hydroxide. *Journal of Solid State Chemistry*, 203, 174-180.
- [15] Trikeriotis, M. and Ghanotakis, D. F. (2007). Intercalation of hydrophilic and hydrophobic antibiotics in layered double hydroxides. *International Journal of Pharmaceutics*, 332, 176-184.
- [16] Choi, S.-J., Oh, J.-M., and Choy, J.-H. (2010). Biocompatible nanoparticles intercalated with anticancer drug for target delivery: pharmacokinetic and biodistribution study. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 10, 2913-2916.
- [17] Choy, J.-H., Jung, J.-S., Oh, J.-M., Park, M., Jeong, J., Kang, Y.-K., and Han, O.-J. (2004). Layered double hydroxide as an efficient drug reservoir for folate derivatives. *Biomaterials*, 25, 3059-3064.
- [18] Tran, H. N., Lin, C.-C., and Chao, H.-P. (2018). Amino acids-intercalated Mg/Al layered double hydroxides as dual-electronic adsorbent for effective removal of cationic and oxyanionic metal ions. *Separation and Purification Technology*, 192, 36-45.
- [19] Bohari, F. L., Sheikh, Mohd Ghazali, S. A. I., Dzulkipli, N. N., Baharin, S. N. A., Fatimah, I., and Poddar, S. (2023). Studies on the intercalation of calcium-aluminium layered double hydroxide-MCPA and its controlled release mechanism as a potential green herbicide. *Open Chemistry*, 21, 20220291.
- [20] Panda, H., Srivastava, R., and Bahadur, D. (2009). In-vitro release kinetics and stability of anticardiovascular drugs-intercalated layered double hydroxide nanohybrids. *Journal of Physical Chemistry B*, 113, 15090-15100.
- [21] Shah, S. R., Werlang, C. A., Kasper, F. K., and Mikos, A. G. (2015). Novel applications of statins for bone regeneration. *National Science Review*, 2, 85-99.

- [22] Zhang, Y., Bradley, A. D., Wang, D., and Reinhardt, R. A. (2014). Statins, bone metabolism and treatment of bone catabolic diseases. *Pharmacological Research*, 88, 53-61.
- [23] Gu, Z., Wu, A., Li, L., and Xu, Z. P. (2014). Influence of hydrothermal treatment on physicochemical properties and drug release of anti-inflammatory drugs of intercalated layered double hydroxide nanoparticles. *Pharmaceutics*, 6, 235-248.
- [24] Zhang, X.-Q., Zeng, M.-G., Li, S.-P., and Li, X.-D. (2014). Methotrexate intercalated layered double hydroxides with different particle sizes: structural study and controlled release properties. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 117, 98-106.
- [25] Del Arco, M., Fernández, A., Martin, C., and Rives, V. (2009). Release studies of different NSAIDs encapsulated in Mg, Al, Fe-hydrotalcites. *Applied Clay Science*, 42, 538-544.
- [26] Gu, Z., Thomas, A. C., Xu, Z. P., Campbell, J. H., and Lu, G. Q. (2008). In vitro sustained release of LMWH from MgAl-layered double hydroxide nanohybrids. *Chemistry of Materials*, 20, 3715-3722.
- [27] Lonkar, S. P., Kutlu, B., Leuteritz, A., and Heinrich, G. (2013). Nanohybrids of phenolic antioxidant intercalated into MgAl-layered double hydroxide clay. *Applied Clay Science*, 71, 8-14.
- [28] Muráth, S., Dvorníková, N., Moreno-Rodríguez, D., Novotný, R., Pospíšil, M., Urbanová, M., Brus, J., and Kovanda, F. (2023). Intercalation of atorvastatin and valsartan into MgAl layered double hydroxide host using a restacking procedure. *Applied Clay Science*, 231, 106717.
- [29] Cunha, V. R., Petersen, P. A., Goncalves, M. B., Petrilli, H. M., Taviot-Gueho, C., Leroux, F., Temperini, M. L., and Constantino, V. R. (2012). Structural, spectroscopic (NMR, IR, and Raman), and DFT investigation of the self-assembled nanostructure of pravastatin-LDH (layered double hydroxides) systems. *Chemistry of Materials*, 24, 1415-1425.
- [30] Cao, F., Wang, Y., Ping, Q., and Liao, Z. (2011). Zn-Al-NO<sub>3</sub>-layered double hydroxides with intercalated diclofenac for ocular delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 404, 250-256.
- [31] Eili, M., Shameli, K., Ibrahim, N. A., hmad, M. B. A, and Yunus W. M. Z. W. (2015). The effect of the divalent metal on the intercalation capacity of stearate anions into layered double hydroxide nanolayers. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 22, 63-69.
- [32] Shafiei, S. S., Solati Hashjin, M., and Salarian, M. (2009). Evaluation of structure, thermal property and drug release of nano-structure clay (layered double hydroxide) containing ibuprofen. *Iranian Journal of Biomedical Engineering*, 3, 119-125.
- [33] Jadam, M. L., Mohamad, S. A. S., Zaki, H. M., Jubri, Z., and Sarijo, S. H. (2021). Antibacterial activity and physicochemical characterization of calcium-aluminium-ciprofloxacin-layered double hydroxide. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 62, 102314.
- [34] Kong, F., Zhang, Q., Xie, Y., Ding, J., Zhao, H., Zhang, Z., Ma, Z., Cong, H., and Meng, Z. (2023). Controlled release of herbicides through glyphosate intercalated layered double hydroxides and enhancement of anti-scouring ability via poly-l-aspartic acid and chitosan modification. *International Journal of Biological Macromolecules*, 253, 126750.
- [35] Szabados, M., Gács, A., Gulyás, Y., Kónya, Z., Kukovecz, Á., Csányi, E., Pálinkó, I., and Sipos, P. (2021). Conventional or mechanochemically-aided intercalation of diclofenac and naproxen anions into the interlamellar space of CaFe-layered double hydroxides and their application as dermal drug delivery systems. *Applied Clay Science*, 212, 106233.
- [36] Vy, N. T. T., Khanh, D. N. N., Khanh, P. D., Phat, N. T., Anh, N. T., Nguyen, N. L., Anh, T.N.L., Vy, N.N., Dan, L.T.M., and Phuong, N.T.K. (2023). Drug-Intercalated Zn-Al-Layered Double Hydroxides as Antibacterial and Anti-inflammatory Delivery Systems for Wound Healing Applications. *Journal of Cluster Science*, 1-14.
- [37] Celebioglu, A. and Uyar, T. (2020). Design of polymer-free Vitamin-A acetate/cyclodextrin nanofibrous webs: Antioxidant and fast-dissolving properties. *Food and Function*, 11, 7626-7637.