

1938
100
100

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

100.7

دانشگاه پیام نور

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته شیمی معدنی

دانشکده علوم

گروه علمی شیمی

عنوان پایان نامه:

جای دادن مفرامیک اسید در نانو ماتریکسهای معدنی

با ساختار لایه دو گانه

استاد راهنما: دکتر کاملیا نجاتی

استاد مشاور: دکتر ذوالفقار رضوانی

۱۳۸۸/۹/۱۸

نگارش: مریم درّی

شهریورماه ۱۳۸۸

موسسه تخصصی زبان

۱۲۷۵۰۶

این پروژه تحقیقی از حمایت تشویقی ستاد نانو و فناوری کشور برخوردار بوده است .

آنالیز جذب اتمی نمونه های پژوهشی توسط آزمایشگاه کنترل کیفی سازمان آب و فاضلاب استان آذربایجان شرقی صورت گرفته و شامل حمایت مالی این سازمان بوده است.

آب دیونیزه از طرف مرکز تحقیقات کاربردی داروئی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریزتامین شده است.

بدین وسیله از مسئولین محترم این سازمانها نهایت تشکر و قدردانی میشود .



سازمان اسناد و کتابخانه ملی
جمهوری اسلامی ایران

تصویب نامه پایان نامه

پایان نامه: جای دادن مفنایمیک اسید در نانو ماتریکس های معدنی با ساختار لایه دو گانه که توسط خانم مریم دری تهیه و به هیأت داوران ارائه گردیده است مورد تأیید می باشد.

تاریخ دفاع ۸۸/۶/۳۰ نمره: ۱۱۹ هجده و نوزده
درجه ارزشیابی: عالی

اعضای هیأت داوران:

نام و نام خانوادگی	هیأت داوران	مرتبه علمی	امضاء
۱- خانم دکتر کاملیا نجاتی	استاد راهنما	استادیار	
۲- آقای دکتر ذوالفقار رضوانی	استاد مشاور	دانشیار	
۳- خانم دکتر سودابه داوران	استاد داور (ممتحن)	دانشیار	
۴- آقای دکتر بخشعلی معصومی	نماینده گروه علمی	استادیار	
۵- آقای دکتر سیدمهدی عراقی	نماینده تحصیلات تکمیلی	استادیار	

از استاد راهنمای عزیزم خانم دکتر نجاتی به خاطر راهنماییهای ارزنده ایشان در تنظیم این پایان نامه نهایت تشکر و قدردانی را مینمایم.

از استاد مشاور گرامی، آقای دکتر رضوانی که در این کار پژوهشی مرا راهنمایی کردند، سپاسگزارم.

نام خانوادگی: درّی نام: مریم

عنوان پایان نامه: جای دادن مفنمیک اسید در نانوماتریکسهای معدنی با ساختار لایه دو گانه

استاد راهنما: دکتر کاملیانجاتی استاد مشاور: دکتر ذوالفقار رضوانی

مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد رشته: شیمی گرایش: معدنی

دانشگاه: پیام نور - مرکز تبریز دانشکده: علوم

تاریخ فارغ التحصیلی: شهریورماه ۱۳۸۸ تعداد صفحه: ۱۱۲

چکیده

در این کار تحقیقی جای دادن مفنمیک اسید در ماتریکسهای معدنی در مقیاس نانو، به عنوان سیستمهای حامل دارو مورد بررسی قرار گرفته است. برای این مطالعه، از هیدروکسیدهای دو گانه لایه ای (LDHs) به عنوان بستری برای تثبیت مفنمیک اسید، استفاده شده است.

مفنمیک اسیدیکی از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی میباشد که برای درمان برخی از انواع بیماریهای حاد و مزمن مورد استفاده قرار می گیرد، لیکن سرعت انحلال (کم) آن یک عامل محدود کننده برای جذب آن است، لذا در جهت افزایش حلالیت این ماده، میتوان از وارد کردن آن در بین لایه های LDH بهره جست.

امروزه، LDH ها به دلیل ویژگیهای کاربردی برجسته، سهولت تهیه و قیمت ارزان آنها توجه فزاینده ای را به خود جلب کرده اند.

ساختار آنها از دو لایه هیدروکسیدی اوکتاهدرال شامل کاتیونهای دو سه ظرفیتی تشکیل شده است که اضافی بار مثبت ناشی از جایگزینی کاتیونهای سه ظرفیتی با دو ظرفیتی در لایه ها با جایگیری آنیونها در بین لایه ها تعدیل می شود.

در این پروژه، LDH های Mg-Al با آنیونهای مفنمات (جای داده شده در بین لایه ها)، به دوروش هم رسوبی و تبادل یون تهیه میشوند. در جهت بهینه سازی فراورده ها، فاکتورهایی از قبیل دما، زمان، نوع حلال و نسبت کاتیون های فلزی مورد مطالعه قرار گرفته اند.

اندازه و مورفولوژی، میزان وارد شدن دارو و ساختار نانوداروهای به دست آمده باروشهای میکروسکوپی الکترونی پیمایشی، اندازه گیری پراش اشعه X و طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه، مورد بررسی قرار گرفته اند. برای تعیین تعداد مولکولهای آب تبلور و فرمول مولکولی نانوذرات به دست آمده، روش های ترمال گراویمتری و آنالیز عنصری بکار گرفته شده اند.

سرانجام میزان رهایش مفنمیک اسید، در یک سیستم بادی فلوئید (مشابه پلاسمای بدن) در شرایط دمای ۳۷ درجه سانتیگراد و در pH=۷/۴، با طیف سنجی UV-VIS مورد مطالعه قرار گرفته است.

نتایج حاصل از اندازه گیری پراش اشعه X برای هیبریدهای مفنمات-LDH، بیانگر افزایش میزان

ورود آنیونهای مفنمات در بین لایه های LDH با افزایش دما و زمان انجام واکنش بوده و نیز کاهش میزان ورود آنیونهای مفنمات در بین لایه های LDH با افزایش غلظت، افزایش نسبت مولی منیزیم به آلومینیم در مواد اولیه و به کار بردن حلالهای آلی را نشان می دهد.

تصاویر SEM ثبت شده از نمونه ها نشان دهنده ذراتی در ابعاد نانو بوده است که بسته به شرایط واکنش شکل آنها بین کروی، ورقه ای و بشقابی تغییر کرده اند.

با استفاده از نتایج طیف سنجی جذب اتمی و ترمال گراویمتری، فرمول مولکولی نمونه ها تعیین شدند، درصد جرمی عناصر در این فرمولها با مقادیر حاصل از آنالیز عنصری مطابقت داشتند.

طیف سنجی UV-VIS از نمونه ها افزایش میزان آزاد سازی آنیونهای مفنمات از بین لایه های LDH را با گذشت زمان نشان داد و که با وارد کردن آنیونهای مفنمات در بین لایه های LDH می توان میزان انحلال این دارو را در بدن افزایش داد که در نتیجه از تعداد دفعات مصرف آن کاسته شده و عوارض جانبی نامطلوب آن کاهش می یابد.

واژگان کلیدی: مفنمیک اسید، سیستم حامل دارو، هیدروکسیدهای دوگانه لایه ای، بروسیت، همرسویی، تبادل یون، تثبیت دارو، نانو دارو، رهایش کنترل شده، پادی فلوئید مشابه پلاسما

فصل اول: بررسی منابع

- ۱-مقدمه..... ۱
- ۱-۱ نانوفن آوری..... ۲
- ۱-۱-۱ مزایای استفاده از نانوفن آوری..... ۲
- ۱-۱-۲ کاربرد های نانوفن آوری..... ۳
- ۱-۲-۱ کاربردنانو فناوری در دارو رسانی..... ۳
- ۱-۲-۲ عوامل موثر در دارو رسانی..... ۴
- ۲-۱ ترکیبات لایه ای..... ۴
- ۱-۲-۱ هیدروکسیدهای دو گانه لایه ای (LDHs)..... ۵
- ۳-۱ جای دادن مولکولهاویونهای لایه ها (Intercalation)..... ۸
- ۴-۱ ویژگیهای کاربردی LDHها..... ۹
- ۱-۴-۱ کاربرد LDHها در دارو رسانی..... ۱۰
- ۲-۴-۱ جای دادن مفا میک اسیدرین لایه های LDH..... ۱۳
- ۵-۱ روش های تهیه..... ۱۴
- ۱-۵-۱ روش هم رسوبی..... ۱۵
- ۲-۵-۱ روش تبادل یون..... ۱۷
- ۳-۵-۱ روش بازسازی..... ۱۸
- ۶-۱ عوامل تعیین کننده میزان جایگزینی آنیونهای لایه های LDH..... ۱۸
- ۷-۱ روشهای مطالعه و شناسایی ترکیبات LDH..... ۱۹
- ۸-۱ هدف از کار پژوهشی انجام شده..... ۲۰

فصل دوم: بخش تجربی

- ۱-۲ مقدمه..... ۲۱
- ۲-۲ روشهای تهیه نانوذرات LDH و تثبیت آنیونهای مورد نظر در فضای بین لایه ای این مواد..... ۲۱
- ۱-۲-۲ روش هم رسوبی..... ۲۱

۲۱	۲-۲-۲ روش تبادل یون.....
۲۱	۳-۲ مواد شیمیایی مصرف شده.....
۲۳	۴-۲ دستگاههای مورد استفاده برای شناسایی مواد.....
۲۴	۵-۲ روش کار.....
۲۴	۱-۵-۲ تهیه نانوهیدروکسیددوگانه لایه ای منیزیم آلومینیم.....
۲۴	۲-۵-۲ روشهای تهیه هیبرید هیدروکسیددوگانه لایه ای مفلنات.....
۲۵	۱-۲-۵-۲ روش همرسوبی در شرایط ترمال.....
۲۵	۱-۱-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۱.....
۲۶	۲-۱-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۲.....
۲۶	۳-۱-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۳.....
۲۶	۴-۱-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۴.....
۲۷	۵-۱-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۵.....
۲۷	۲-۲-۵-۲ روش همرسوبی در شرایط هیدروترمال.....
۲۸	۱-۲-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۶.....
۲۸	۲-۲-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۷.....
۲۹	۳-۲-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۸.....
۲۹	۴-۲-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۹.....
۲۹	۵-۲-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۱۰.....
۳۰	۶-۲-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۱۱.....
۳۰	۳-۲-۵-۲ روش همرسوبی تحت پرتوهای مایکرو ویو.....
۳۱	۱-۳-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶.....
۳۱	۲-۳-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۱۶.....
۳۱	۴-۲-۵-۲ روش تبادل یون در شرایط ترمال.....
۳۲	۱-۴-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۱۷.....
۳۳	۲-۴-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۱۸.....
۳۳	۲-۴-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۱۹.....
۳۳	۴-۴-۲-۵-۲ نمونه ی شماره ۲۰.....

- ۳۳..... ۲-۵-۳ رهاسازی کنترل شده دارو از نانوذرات هیبریدی مفنات- LDH
- ۳۳..... ۲-۵-۳-۱ سنتزیستیم مشابه پلاسمای بدن (SBF).....
- ۳۴..... ۲-۵-۳-۲ بررسی رهایش دارو در SBF.....

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

- ۳۵..... ۳-۱ مقدمه.....
- ۳۵..... ۳-۲ بررسی طیف های FT-IR و الگوهای پراش اشعه X برای LDH.....
- ۴۰..... ۳-۳ طیف FT-IR مفناتیک اسید.....
- ۴۲..... ۳-۴ طیف FT-IR و الگوی XRD نمونه شماره ۱.....
- ۴۶..... ۳-۵ طیف FT-IR و الگوی XRD نمونه شماره ۲.....
- ۴۹..... ۳-۶ طیف FT-IR و الگوی XRD نمونه شماره ۳.....
- ۵۴..... ۳-۷ طیف FT-IR و الگوی XRD نمونه شماره ۴.....
- ۵۶..... ۳-۸ طیف FT-IR و الگوی XRD نمونه شماره ۵.....
- ۵۹..... ۳-۹ طیف FT-IR و الگوی XRD نمونه شماره ۶.....
- ۶۴..... ۳-۱۰ طیف FTIR و الگوی XRD نمونه شماره ۷.....
- ۶۸..... ۳-۱۱ طیف FT-IR و الگوی XRD نمونه شماره ۸.....
- ۷۲..... ۳-۱۲ طیف FT-IR و الگوی XRD نمونه شماره ۹.....
- ۷۵..... ۳-۱۳ طیف FT-IR و الگوی XRD نمونه شماره ۱۰.....
- ۷۹..... ۳-۱۴ طیف FT-IR و الگوی XRD نمونه شماره ۱۱.....
- ۸۴..... ۳-۱۵ طیف های FTIR و الگوهای XRD نمونه های ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶.....
- ۸۴..... ۳-۱۶ طیف FT-IR و الگوی XRD نمونه ۱۷.....
- ۸۸..... ۳-۱۷ طیف FT-IR و الگوی XRD نمونه ۱۸.....
- ۹۱..... ۳-۱۸ طیف FT-IR و الگوی XRD نمونه ۱۹.....
- ۹۴..... ۳-۱۹ طیف FT-IR و الگوی XRD نمونه ۲۰.....
- ۹۸..... ۳-۲۰ نتایج حاصل از داده های طیف سنجی FT-IR.....
- ۹۸..... ۳-۲۱ مقایسه روشهای همرسوبی (ترمال و هیدروترمال) با روش تبادل یون با استفاده از داده های پراش اشعه X.....
- ۹۹..... ۳-۲۲ بررسی نتایج حاصل از طیف سنجی جذب اتمی و آنالیز عنصری (C, H, N) و ترمال گرایمتری.....

- ۱۰۰ داده های حاصل از منحنی های ترمال گراویمتری (TG)..... (۲۳-۳)
- ۱۰۳ تعیین فرمول مولکولی ترکیبات حاصل (۲۴-۳)
- ۱۰۵ پیشنهاد مدل ساختاری برای هیبریدهای مغانمات-LDH (۲۵-۳)
- ۱۰۶ الگوی آزاد سازی مغانمیک اسیدازین لایه های LDH (۲۶-۳)
- ۱۰۶ طیف UV-Vis مغانمیک اسید (۱-۲۶-۳)
- ۱۰۸ طیف UV-Vis نمونه شماره ۳ در $\text{pH} = 7/4$ (۲-۲۶-۳)
- ۱۱۱ نتیجه گیری کلی (۲۷-۳)
- ۱۱۲ پیشنهادات (۲۹-۳)

فهرست شکلها

شکل.....صفحه

الف ۱- طيف FTIR نمونه شماره ۴ن

الف ۲- طيف FTIR نمونه شماره ۱۳ .. س

الف ۳- طيف FTIR نمونه شماره ۱۴ع

الف ۴- طيف FTIR نمونه شماره ۱۵ف

الف ۵- طيف FTIR نمونه شماره ۱۶ص

فصل اول

بررسی منابع

۱- مقدمه

هیدروکسیدهای دوگانه لایه ای (LDHs^۱)، گروهی از ترکیبات لایه ای جامد هستند که به دلیل انعطاف پذیری در برابر تغییر ساختار لایه ها، پتانسیل بالایی را در حوضه های مختلف کاربردی از خود نشان می دهند، مخصوصاً به علت ویژگی بیوسازگاری بارزی که دارند، از آنها به عنوان سیستم های حامل دارو^۲، حامل های ژن^۳ و نیز حامل برای بیو مولکولهای مفید دیگر، استفاده وسیعی می شود، بویژه چنانچه اینگونه موادمقیاس نانو تهیه شده باشند، به دلیل مزایای قابل توجه این فناوری، موادی بسیار کارآمد بشمار خواهند آمد.

در کار پژوهشی زیر، با بهره برداری از ویژگی حفاظتی شبکه میزبان در هیدروکسیدهای دوگانه لایه ای و نقش آنها در جلوگیری از تجزیه داروها و نهایتاً انتقال آنها به هدف مورد نظر در بدن و امکان رهاسازی کنترل شده^۴ دارو در زمان مناسب، همچنین اثر این مواد در کاهش عوارض جانبی داروها، از آنها به عنوان بستری برای تثبیت، نگهداری و سپس یک سیستم آزادسازی کنترل شده برای مفنایمیک اسید، استفاده شده است.

برای این منظور، مفنایمیک اسید را با فرایندی تحت عنوان ایترکالیشن^۵ (جای دادن)، به دو روش متداول هم‌رسوبی^۶ و تبادل یون^۷، در فضای بین لایه های این مواد وارد کرده و سپس برای بهینه سازی کیفیت مواد حاصل، عوامل آزمایشگاهی مختلف از قبیل دمای انجام واکنش، زمان انجام واکنش، نوع حلال، نسبت مولی کاتیونهای فلزی در درون لایه ها و غلظت واکنشگرها تغییر داده شده و اثر هر کدام از این فاکتورها بر روی فرآورده ها مورد بررسی قرار گرفته است.

برای شناسائی فرآورده های بدست آمده، روشهای پراش اشعه X (XRD)^۸، طیف سنجی زیر قرمز (FT-IR)^۹، ترمال گراویمتری (TG)^{۱۰}، میکروسکوپی الکترونی پیمایشی (SEM)^{۱۱}، آنالیز عنصری (CHN)^{۱۲} و اسپکتروسکوپی جذب اتمی (AAS)^{۱۳} بکار گرفته شده است و نهایتاً رهایش

^۱ Layered Double Hydroxides

^۲ Drug Carrier

^۳ Gen Carrier

^۴ Controlled Release

^۵ Intercalation

^۶ coprecipitation

^۷ ion-exchange

^۸ xray differaction

^۹ fourier transform infra-red spectroscopy

^{۱۰} thermogravimetry

^{۱۱} Scanning Electron Microscopy

^{۱۲} ultimate analysis

^{۱۳} atomic absorption spectroscopy

کنترل شده دارو در یک سیستم مجازی مشابه پلاسمای بدن (SBF)^{۱۴} مطالعه شده است. در این فصل به بررسی برخی مفاهیم کلیدی پرداخته می شود، نیز ویژگیهای LDH ها و روشهای تهیه آنها، مورد مطالعه و بررسی قرار میگیرد.

۱-۱-۱ نانوفن آوری^{۱۵}

نانوفن آوری به معنی قراردادن اتم ها یا مولکولها کنار یکدیگر برای تشکیل مواد، ابزار یا وسایلی در حد اتم و در محدوده ای به ابعاد نانومتر (۱۰^{-۹} متر) می باشد. ترتیب قرار گرفتن اتمها در کنارهم، خواص ماده حاصل را تعیین می کند. در فناوری نانو انسان دست در ساختار ماده برده و به هر نحو دلخواه اتم ها را کنارهم قرار می دهد. این فناوری تمام علوم اعم از شیمی، فیزیک، کوانتوم، بیوشیمی، بیولوژی، پزشکی و... را در بر می گیرد [۱].

نانوفن آوری شامل طراحی، تولید، کاربرد و همچنین قوانین حاکم بین خواص فیزیکی، شیمیایی، مکانیکی و ابعاد، نانو مواد است. در راه بهره برداری از این کاربردها نیاز به همکاری و تعامل کارشناسان و متخصصین علوم مختلف از جمله فیزیکدانها، شیمیدانها، دانشمندان علم مواد، بیولوژیست ها، داروسازها و... می باشد تا در کنار هم به اهداف مورد نظر برسند، این اهداف به طور عمده شامل موارد زیر می باشند:

۱- سنتز و تولید نانو مواد.

۲- درک خواص فیزیکی، شیمیایی و مکانیکی مرتبط با ابعاد نانومتری این مواد.

۳- طراحی و تولید دستگاه هایی در ابعاد نانومتر با استفاده از نانو مواد به عنوان اجزاء سازنده آنها [۲].

۱-۱-۱-۱ مزایای استفاده از نانوفن آوری

به طور کلی می توان گفت که زندگی اجتماعی انسان و توسعه همه جانبه آن وابستگی شدیدی به موضوع نانوفن آوری داشته و اغلب این وابستگی ها نتیجه اثرات مثبت و سازنده ای است که نانوفن آوری در زمینه های مختلف زندگی انسان از جمله مسائل اقتصادی، زیست محیطی، پزشکی، تغذیه، صنایع، منسوجات و به طور کلی سیستم ها و ابزارآلات و ملزومات روزمره از خود نشان داده است. نمونه هایی از این اثرات مثبت عبارتند از:

^{۱۴} Simulated body fluid
^{۱۵} Nanotechnology

- ۱- کاهش مصرف مواد اولیه و هزینه های تولید
- ۲- کاهش آلودگی های محیط زیست
- ۳- طراحی وسایل و ابزارهای دقیق در مهندسی پزشکی
- ۴- رساندن دز^{۱۶} مناسب دارو به سلولهای بیمار
- ۵- افزایش کارایی و عمر قطعات صنعتی و بهبود کیفیت و تنوع کارایی مواد و منسوجات مورد نیاز زندگی انسان [۱].

۱-۱-۲ کاربرد های نانوفن آوری

فن آوری نانو نقطه همگرایی علوم مختلف در آینده است. بعبارتی فناوری نانو یک علم جدید نیست بلکه یک رویکرد جدید در تمام علوم بوده و شامل کاربردهای متنوع و وسیعی در زمینه های مختلف علوم از جمله پزشکی الکترونیک، دفع زباله های هسته ای، حفظ محیط زیست، تولید نانو حسگرها، غبارهای هوشمند، نانوحسگرهای گازی، نانو غشاءها، نانو پودرها، کاتالیستهای زیست محیطی، نانو پلیمرهای متخلخل و نانوتیوبهای جاذب گازهای سمی میباشد، نیز میتوان از پتانسیلهای بالای این مواد در تولید نانو دارو ها یاد کرد [۳].

۱-۱-۲-۱ کاربرد نانو فناوری در دارورسانی

سیستم های حامل دارو اخیراً در زمینه پزشکی، شیمی و علم مواد، توجه زیادی را به خود جلب کرده اند. مولکولهای دارو میبایست مکانهای مورد نظر را به درستی یافته و صرفاً بر آن قسمت اثر کنند، مثلاً داروهای ضد افسردگی می بایست به مغز راه یابند، داروهای ضد التهاب باید به بخشهای ملتهب اثر کنند و داروهای ضد سرطان نیز باید در محل تومورها اثر کنند.

فن آوری نانو در زمینه طرح های توسعه سیستمهای حامل دارو بسیار کارآمد بوده است. مثلاً می توان مولکول ها را درون پلیمرها کپسوله کرد، سپس این پلیمر را می توان به صورت بخشی از یک قرص بلعید، که با باز شدن این ساختار پلیمری در درون بدن داروهایی که به آن پیوسته بودند آزاد می شوند. این کار روشی موثر برای ایجاد و ساخت داروهایی است که در زمانهای خاص باید آزاد شوند تا کپسول مصرف شده بتواند روزی یا هفته ای یکبار به صورت روان و یک دست، رساندن دارو در طول زمان مورد نظر را ادامه دهد [۴].

^{۱۶}Dose

۱-۱-۲ عوامل موثر در دارو رسانی

روش های دارو رسانی، برای توزیع یا کنترل مقدار دارو، بازه اثر آن و گاهی مکان یابی دارو در بدن جهت بهینه سازی اثرات درمان آن، کنترل هماهنگی و دز دارو به کار می روند. هر سیستم دارویی که اثرات جانبی را کاهش دهد، کاربردش ساده باشد (یعنی به نظارت یک فرد متخصص آموزش دیده نیاز نداشته باشد)، بدون درد باشد، خوردنش ساده باشد و در زمان بندی روزانه آن به تکرارهای زیاد نیاز نباشد، سطح زندگی بیماران را بالا می برد و بیماران بیشتری مایلند از آن استفاده کنند [5].

در فرآیند دارورسانی نکته ای که بایستی مورد توجه قرار گیرد این است که مولکول مشخص بدون تجزیه و یا واکنش ثانویه به محل مورد نظر برسد و وظیفه اش را به خوبی انجام دهد. و به صورت خالص، در یک مسیر کنترل شده و در محل مورد نظر به طور یکنواخت آزاد شود [6].

حامل های دارونقش مهمی رادر تثبیت ۱۷، ذخیره و آزاد سازی دارو در یک فرآیند کنترل شده بازی می کنند. علی رغم بهبود یافتن روش ها و آزمایش ها در سالهای گذشته، هنوز سیستم های دارورسان بهتری مورد نیاز هستند. در واقع محققین به دنبال حامل های دارویی هستند که غیر سمی^{۱۸} و انحلال پذیر^{۱۹} بوده و ظرفیت ذخیره سازی^{۲۰} بالایی داشته باشد [7].

۱-۲ ترکیبات لایه ای

اخیرا ترکیبات لایه ای یا دو بعدی به دلیل پتانسیل بالای آنها در کاربردهای صنعتی، توجه جوامع علمی را به خود جلب کرده اند، اهمیت این ترکیبات به علت قابل کنترل بودن آنها و امکان تغییر شکل جزئی در فضای بین لایه ای (در اثر حرارت) است، که میتواند به صورت جابجاشدن برخی گونه ها، در بین لایه های ایجاد شده باشد. مثالهای ساده این مواد آلکالین، گرافیت، هیدروکسیدهای فلزات واسطه، نمکهای هیدروکسید لایه ای (LHS^{۲۱}) و هیدروکسیدهای دوگانه لایه ای (LDHS) می باشند.

^{۱۷}Loading^{۱۸}Non-toxic^{۱۹}soluble materials^{۲۰}Storage capacity^{۲۱}Layered Hydroxide Salts

ساختار نمکهای هیدروکسید لایه ای (LHS) از ساختار بروسیت^{۲۲} گرفته میشود، در این نمکها گروههای هیدروکسید با مولکولهای آب و آنیونها جانشین میشوند و برای ترکیب، فرمول $M(OH)_{2-x}(A^{n-})_{x/m}$ نتیجه میشود [۸].

اهمیت این ترکیبات بیشتر از حیث نگهداری گونه های با بار مخالف و در عین حال پیوند پذیر با این لایه ها میباشد. تفاوت در ابعاد این گونه ها عامل تغییر فاصله بین لایه ها است، به شرطی که ساختار اصلی لایه ها و ساختار کلی ترکیب حفظ شود، پیوند درون لایه ها کووالانسی بوده و مابین لایه هائی ضعیف و اندروالسی برقرار است. بین لایه های باردار با یونهای مخالف نیز نیروهای الکتروستاتیک وجود دارد [۸].

این ترکیبات را میتوان بر اساس بار الکتریکی لایه ها به صورت زیر طبقه بندی کرد:

۱- لایه های باردار منفی، مانند کالکوزنیدها ی فلزات واسطه و مواد خاکی، که توانائی تبادل کاتیونها را دارند.

۲- لایه های باردار مثبت، مانند هیدروکسیدهای دوگانه لایه ای و نمکهای هیدروکسید لایه ای که توانائی تبادل آنیونها را دارند.

۳- لایه های خنثی مانند گرافیت [۸].

که در اینجا مطالعه ی ما به ویژه بر روی دسته دوم یعنی هیدروکسیدهای دوگانه لایه ای (LDHs) متمرکز شده است.

۱-۲-۱ هیدروکسیدهای دو گانه لایه ای (LDHs)

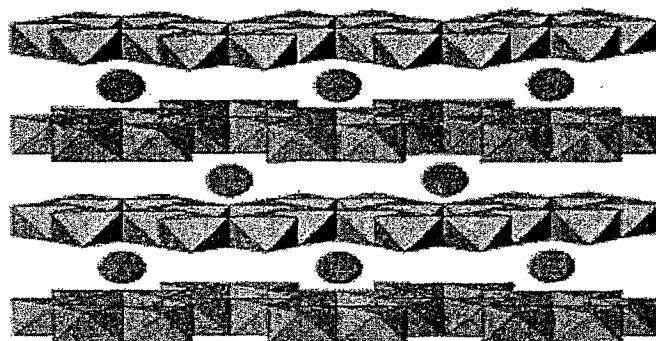
هیدروکسیدهای دوگانه لایه ای بیشتر از ۱۵۰ سال است که شناخته شده اند، یعنی از زمان شناخته شدن هیدروتالسیت معدنی که نخستین ماده طبیعی کشف شده از خانواده LDH ها می باشد. فرمول عمومی هیدروتالسیت $[Mg_6Al_2(OH)_{16}]CO_3 \cdot 4H_2O$ است که نام آن از شباهتش به طلق و محتوای زیاد آب آن ناشی می شود.

اگرچه استکیومتری هیدروتالسیت نخستین بار توسط ماناسا^{۲۳} به طور صحیح در سال ۱۹۱۵ معین شده بود، اما مطالعات پراش اشعه X روی نمونه های معدنی، حدود ۴۵ سال بعد به

^{۲۲}brucite
^{۲۳}Manassas

طرزآب‌تکاری توسط آلمان^{۲۴} و تیلور^{۲۵} در سال ۱۹۶۰ انجام شدند و اشکال اصلی ساختاری LDH ها تعیین شدند [۹].

نام هیدروکسیدهای دو گانه لایه ای از ساختار آنها ناشی میشود که از دو لایه بروسیت مانند، یعنی ورقه هائی از منیزیم هیدروکسید با ساختار هشت وجهی که دربرخی موقعیتها کاتیون Mg با Al تعویض شده، ساخته شده اند، جابجایی کاتیونهای دو ظرفیتی با سه ظرفیتی سبب بوجود آمدن لایه هائی با بار مثبت خواهد شد. جهت خشی شدن بار لایه هاوبرقراری تعادل بار، آنیونهای مابین لایه ها(به صورت داخلی)کی- لیت می شوند [۱۰]. (مطابق شکل ۱-۱)



شکل ۱-۱ هیدروکسیدهای دو گانه لایه ای و آنیونهای مابین لایه ها

فرمول عمومی LDH ها به صورت $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2]^{q+}(X)^{n-}q/m \cdot yH_2O$ می باشد. به طور متداول $z=2$ و M^{z+} شامل $Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{2+}, Co^{2+}, Mn^{2+}, Cu^{2+}, Ni^{2+}$ و Zn^{2+} است. در فازهای خالص x در محدوده $0/33 \leq x \leq 0/2$ میباشد، اگرچه مقادیر $0/1 \leq x \leq 0/5$ نیز برای آن گزارش شده است، همچنین دربرخی موارد مقدار $z=1$ می تواند باشد که در این صورت $M^{3+}=Al^{3+}$ و $M^{1+}=Li^{1+}$ خواهد بود، در این مورد $q=2x-1$ می باشد. فرمول عمومی دسته مذکوررا میتوان به صورت: $[LiAl_2(OH)_6](X) \cdot yH_2O$ نشان داد که X نشان دهنده ی کلیه آنیونها بوده و بطور معمول مقدار y بین $0/5$ تا 4 میباشد.

LDH ها ممکن است دارای طیف متنوعی از آنیونهای X، برای مثال یک آنیون ساده معدنی نظیر Br^- ، Cl^- ، CO_3^{2-} یا NO_3^- تا آنیونهای آلی مانند بنزووات^{۲۶} یا ساکسینات^{۲۷}، بیومولکولهای پیچیده یا کمپلکس هایی نظیر DNA باشند [۱۰].

^{۲۴} Alman
^{۲۵} Taylor
^{۲۶} Benzoat
^{۲۷} Succinat

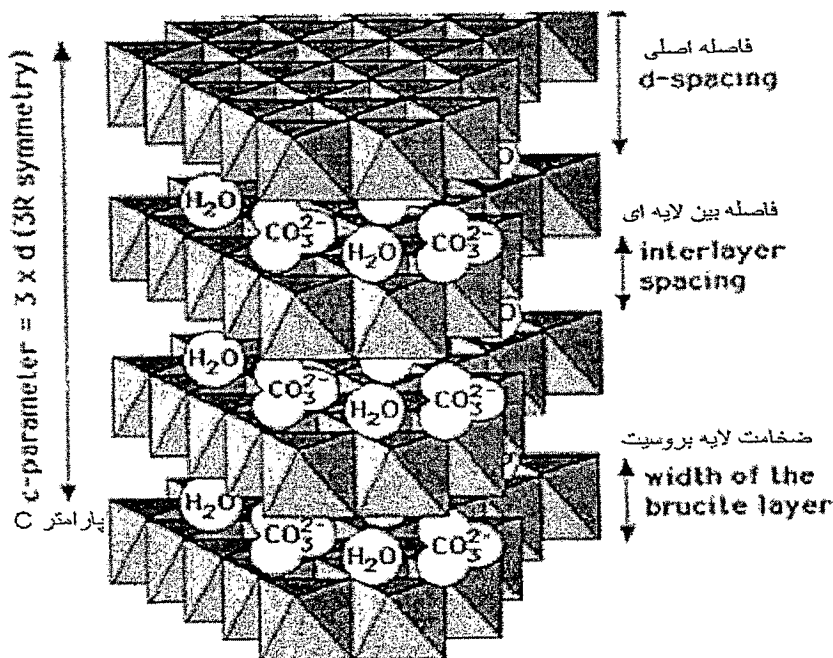
فاصله اصلی^{۲۸} در یک LDH برابر فاصله مرکز یک لایه تا مرکز لایه دیگر است که شامل مجموع ضخامت یک لایه و فاصله بین لایه ای است و بطور آشکار بیشتر از مقدار نظیرش در بروسیت (C₀=۰/۴۸) بوده و علت آن حضور هر گونه آنیون بین لایه ای و مولکولهای آب در LDH می باشد. فاصله اصلی در LDH اگر چه نشانه ای از میزان برهمکنشهای بین لایه ها می تواند باشد، اما مشخصا اندازه آنیون و وسعت آبیوشی تاثیر بیشتری روی آن دارد. مطابق شکل ۱-۲ که ساختار LDH حاوی آنیونهای کربنات را نشان میدهد، ارتفاع آنیون در LDH ها (L_{anion})، بطور معمول با کم کردن فاصله اصلی در بروسیت (که ۰/۴۸ nm می باشد) از فاصله اصلی معین شده به وسیله XRD، مطابق فرمول زیر تعیین میشود [۹].

$$d_{\text{basal}}(\text{nm}) = 0.48 + L_{\text{anion}}$$

در مورد LDH های حاوی کربوکسیلات در بین لایه ها می توان از فرمول:

$$d_{\text{basal}}(\text{nm}) = L_{\text{layer}} + 2L_{\text{O-H-O}} + L_{\text{anion}}$$

استفاده کرد، که ضخامت لایه (L_{layer}=0/21nm) و L_{O-H-O} متناظر با طول پیوندهیدروژنی قوی در LDH (۰/۲۷ nm) و L_{anion} طول آنیون می باشد.



شکل ۱-۲ ساختار LDH حاوی آنیونهای کربنات و مولکولهای آب