



روش جدید تهیه و بررسی داروی آهسته رهش مترونیدازول بر پایه نمد نانو فیبری پلی وینیل الکل

عارفه صادقی نیکو | مهناز قمی* | حکیمه زبیدی

گروه شیمی دارویی، دانشکده شیمی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی ازاد اسلامی تهران، تهران، ایران

چکیده: با توجه به اهمیت نانوفیبرها در زمینه علوم دارویی و استفاده از آنها به عنوان حامل های دارویی در این تحقیق تصمیم گرفته شد تا از نانوفیبرهای پلی وینیل الکل (PVA) به عنوان حامل داروی مترونیدازول استفاده شود. در این راستا ابتدا از محلول پلی وینیل الکل بدون دارو برای بدست آوردن شرایط الکتروریسی بهینه استفاده شد. سپس محلول پلی وینیل الکل حاوی داروی مترونیدازول با نسبت وزنی مشخص تهیه شد. محلول حاوی داروی مترونیدازول تحت الکتروریسی با کنترل شرایط مربوط به ولتاژ، فاصله نازل تا جمع کننده و سرعت تزریق قرار داده شد. نانوفیبرهای حاصل را تحت تست های SEM, Ft-IR, Contact angle قرار داده و سپس از روش Dissolution برای اندازه گیری میزان رهش دارو استفاده شد. به این منظور نانوفیبرها را در محلول بافر فسفات سالین (PBS) در دستگاه قرار داده و در طول موج ۲۸۹ nm غلظت داروها با استفاده از HPLC اندازه گرفتیم. نتایج حاصل از آزمایش ها نشان داد که استفاده از نانوفیبرهای PVA روش مناسبی برای حمل داروی مترونیدازول و رهش آهسته آن است.

واژگان کلیدی: مترونیدازول، نانوفیبر، الکتروریسندگی، رهش دارو

*gomi@iaups.ac.ir

دمش در ماده مذاب هستند، که از بین آنها الکتروریسندگی به دلیل ساده بودن، قابلیت صنعتی شدن و پیوسته بودن فرایند نسبت به بقیه روشها پیشی گرفته است [۴]. بسیاری متفاوت صنعتی و سنتزی تحت الکتروریسندگی به نانوفیبرهای مربوط تبدیل شده اند [۵]. از بین بسیاری متفاوت، پلی وینیل الکل (PVA) به دلیل ارزان بودن، غیرسمی بودن، زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و حل شدن در آب به عنوان بستر حامل داروهای متفاوت به کار می رود و به روش الکتروریسندگی نیز نانو فیبرهای آن به راحتی تهیه می شوند [۶]. این بسپار از نخستین بسپارهای مصنوعی آزمایشی است که به منظور ساخت غضروف مصنوعی، ایمپلنت، قرنیه مصنوعی، پوشش زخم، پوست مصنوعی و وسایل رهش کنترل شده ی دارو مورد استفاده قرار گرفته است [۷-۸]. مزایای استفاده از این

۱- مقدمه

نانوفیبرها یکی از انواع نانومواد تک بعدی هستند که دارای سطح خاص وسیعی است که ناشی از قطر بسیار کوچک آنهاست. همچنین، غشاهای نانوفیبری دارای تخلخل بالا به همراه اتصالات بینایی شگرفی نیز هستند. این ویژگی های خاص به همراه خواص بسپار به کار برده شده سبب شده تا نانوفیبرها به محصولاتی مطلوب برای استفاده در کاربردهای عالی و پیشرفته مبدل شوند. مهمترین کاربردهای نانوفیبرها در پزشکی، مهندسی بافت، دارورسانی هدفمند، غشاهای فیلتر، حسگر و کاتالیستها است [۱-۳].

روشهای متفاوتی برای تولید نانوفیبرها وجود دارد، این روشها شامل الکتروریسندگی، سنتز بر پایه الگو، جدایی فاز، خودآرایی و

۲-۲- تهیه نمد نان فیبری PVA حاوی داروی مترونیدازول

۲-۲-۱- تهیه محلول PVA

برای تهیه محلول PVA، در یک بشر مقدار ده سی سی آب دی یونیزه ریخته و به مقدار ۰٫۸ گرم از پودر PVA به مرور تحت همزن و شرایط دمایی کنترل شده افزوده شد تا محلول شفاف و یکدستی حاصل شود.

۲-۲-۲- تهیه محلول PVA حاوی داروی مترونیدازول

محلولی مشابه محلول مرحله قبل از PVA در حلال آب تهیه شد. سپس مقدار ۰٫۰۸ گرم از داروی مترونیدازول را به محلول سرد شده افزوده و به مدت ۳۰ دقیقه روی استیرر هم‌خورد. در نهایت محلول شفاف و یکدست به دست آمده، برای الکترورسی آماده شد.

۲-۲-۳- الکترورسی

محلول PVA و محلول PVA حاوی داروی مترونیدازول بدست آمده از مرحله پیش به داخل سرنگ کشیده شده و سپس با استفاده از دستگاه الکتروریس ساخت شرکت فناوران نانو مقیاس (FNM Ltd., Iran, <http://www.fnm.ir>) تحت الکترورسی قرار داده شد. الکتروریس دستگاه الکتروریسندگی اتوماتیک با قابلیت تنظیم تمام شرایط مربوط به الکترورسی هست که در آن امکان تنظیم ولتاژ (۱-۱۳۰KV) سرعت تزریق (۱/۱۰۰-۱۰۰ ml/h)، سرعت چرخش درام در حدود (۱-۱۰۰۰ rpm) و فاصله نازل تا جمع کننده (۱-۲۰ cm) به صورت کنترل شونده وجود دارد. شرایط الکترورسی لازم به دستگاه اعمال و سپس نانوفیبرهای جمع شده بر درام جمع آوری و برای آنالیز استفاده شد.

۲-۲-۴- تهیه نمد نانوفیبری

مقدار ۱۰ سی سی از محلول حاوی PVA و داروی مترونیدازول به دستگاه الکترورسی به مدت ۱۰ ساعت در سرعت کنترل شده ۱ mL/h تزریق و نمد بسپاری PVA حاوی داروی مترونیدازول ساخته شد. این نمد در مرحله رهایش دارو مورد استفاده قرار گرفت.

بسپار به عنوان زخم پوش به دلیل چسبندگی یکنواخت بر قسمت مجروح پوست، برداشتن آسان بدون تخریب بافت تازه تشکیل شده و سرعت سریع بازسازی پوست آسیب دیده است. در پژوهشی داروی کتوپروفن بر نمدهای نانوفیبری الکترورسی شده PVA بارگیری و رهایش دارو مورد بررسی قرار گرفت [۹]. از نانوفیبرهای PVA برای حمل کلسیم آلزینات نیز استفاده شده است [۱۰].

داروی مترونیدازول نوعی آنتی بیوتیک از گروه نیتروایمیدازول با توان درمان بیماری‌های عفونی ایجاد شده در اثر ارگانیس‌های حساس به این دارو، به ویژه باکتری‌های بی هوازی و پروتوزوآهاست [۱۱]. مترونیدازول برای از بین بردن باکتریها و میکروارگانیس‌ها که باعث عفونت در دستگاه تولیدمثل، دستگاه گوارش، پوست، واژن و سایر قسمت‌های بدن هستند، تجویز و مصرف می‌شود. همچنین، این دارو به همراه داروی ضد زخم برای درمان بعضی از انواع زخم‌های معده مورد استفاده قرار می‌گیرد.

ممکن است در اثر مصرف نادرست و بیش از حد مترونیدازول عوارض جانبی ناخوشایندی دیده شود. تبدیل فرم قرص به فرم پیچ‌های پوستی یکی از روش‌های مفید برای جلوگیری از سو مصرف دارو است. نانوفیبرها به دلیل تولید به فرم نمد و امکان نشستن بر روی پارچه، تنظیف، چسب پوستی و ... قابلیت استفاده بر پوست را دارند.

هدف از پژوهش حاضر، تهیه نانوفیبرهای پلی وینیل الکل حامل داروی مترونیدازول به روش الکتروریسندگی و اندازه گیری مقدار رهایش دارو است.

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد

مواد و حلال‌های مورد استفاده در این پژوهش از درصد خلوص آنالیتیک برخوردار است. PVA ساخت ایران از شرکت فناوران نانومقیاس خریداری شد. حلال‌های لازم برای HPLC از شرکت Merck و PBS از شرکت Titrachem خریداری شد.

۲-۲-۵- اندازه گیری مقدار رهایش دارو

الف) دیسولوشن:

فویل نمدی حاوی PVA و داروی مترونیدازول در یک بسکت از دستگاه دیسولوشن خورد شد. دستگاه دیسولوشن را روی شرایط دما: ۳۷ درجه سانتی گراد، دورهم زن ۱۰۰ rpm تنظیم شد. از قرص بافر فسفات سالین (PBS) به عنوان محیط آزاد سازی استفاده شد به این صورت که هر ۲ عدد قرص PBS در ۱۰۰۰ سی سی آب مقطر حل شد و در هر سل دستگاه دیسولوشن مقدار ۹۰۰ سی سی از آن را پر کرد. سپس دستگاه را روشن و نمونه برداری در زمان های ۱، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۳۰ دقیقه و بعد از آن در ساعت های اول، دوم، چهارم، ششم، هشتم بیست و چهارم و چهل و هشتم انجام شد. به این صورت که ۲ سی سی از محلول بافر برداشته شده و با ۲ سی سی از محلول بافر جدید جایگزین شد.

ب) کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا:

پس از انتخاب مقدار بهینه از کتاب USP برای HPLC ابتدا مقدار ۳،۴ گرم از پتاسیم دی هیدروژن فسفات در ۵۰۰ سی سی آب دی یونیزه حل شده و سپس، محلول فیلتر در نهایت در دستگاه اولتراسونیک به مدت ۵ دقیقه قرار داده شد تا ناخالصی ها و حباب های احتمالی در محلول حذف و برای دستگاه HPLC آماده شود. نسبت موبایل فاز برای HPLC، ۷۰٪ از استونیتریل به همراه ۳۰٪ از محلول پتاسیم دی هیدروژن فسفات بود و ستون دستگاه به مدت ۳۰ دقیقه با موبایل فاز شسته شد تا از آن اشباع شود.

۲-۳-۳- دستگاههای مورد استفاده و آنالیزهای انجام شده

۲-۳-۱- شناسایی نانوفیبرها با عکسبرداری میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)

نانوفیبرهای تهیه شده روی ورقه آلومینیومی نصب شده روی درام چرخان، برای آنالیزهای بعدی به کار گرفته شدند. به این صورت که هر یک از نمدهای تهیه شده برای آنالیز SEM، نمونه ای در ابعاد ۱*۱cm بریده شده و برای عکسبرداری SEM (Philips-XL30 ساخت کشور هلند) فرستاده شد و از تمام زوایا در زوم های متفاوت عکسبرداری شد.

۲-۳-۲- شناسایی ساختار به روش طیف سنجی مادون قرمز (FT-IR)

طیف سنجی مادون قرمز روشی برای شناسایی مواد و ترکیبات آلی و گروههای عاملی آنهاست. هر یک از پیوندهای بین اتم ها دارای فرکانس ارتعاشی طبیعی هستند و پس از جذب امواج فروسرخ باعث ایجاد حرکات ارتعاشی در آن می شود که مبنای طیف سنجی فروسرخ را تشکیل می دهد.

در این پژوهش، برای بررسی کشش و برهمکنش های شیمیایی و تفاوت های احتمالی بین نمونه نمدها بسیاری متفاوت حاوی دارو مترونیدازول و اثبات حضور دارو در داخل نانوفیبرهای تهیه شده از طیف سنجی تبدیل فوریه فروسرخ استفاده شد. برای این کار نمونه ها نیاز به آماده سازی خاصی نداشتند. دستگاه به کار گرفته شده برای طیف سنجی ATR-FTIR از برند Shimadzu ارسال شد که کریستالت قرار داده شده در آن از جنس یاقوت بود. طیف ها با بزرگنمایی و اسکن، در بازه ۱-۴۰۰۰⁻¹ cm بدست آمد. دستگاه به کامپیوتری دارای نرم افزار متصل بود تا طیفها را به طور خودکار ثبت کند.

۲-۳-۳- شناسایی نانوفیبرها با استفاده از contact angle

از آنجایی که با این تست می توان زاویه تماس قطره سیال روی سطح جامد را اندازه گیری نمود و نتایج نشان دهنده مقدار رطوبت پذیری و جذب آن با نمد است، پس نمونه نمدهای بسیاری حاوی دارو با این تست مورد بررسی قرار داده شد. در این تست نمونه ها با استفاده از دستگاه Contact Angle (Veho USB Microscope) مورد آنالیز و بررسی قرار گرفتند.

۲-۳-۴- نرم افزارهای استفاده شده

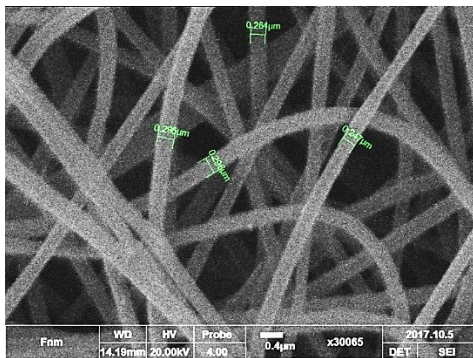
به منظور اندازه گیری قطر نانو فیبرها از روی عکس SEM، از نرم افزار Microstructure Measurement استفاده شد و برای بررسی نحوه توزیع و میانگین قطرهای هر سطح، از نرم افزار origin استفاده شد. همین طور برای بررسی طیف حاصل از طیف سنجی تبدیل فوریه فروسرخ نیز از نرم افزار IR solution استفاده شد. برای بررسی سختی سطح نانو فیبرهای حاوی دارو از نرم افزار Nova-Solver-Cng و نیز برای اندازه گیری زاویه تماس قطره سیال با سطح (زاویه تماس آب) از

به تنهایی نشان می‌دهد که افزودن داروی مترونیدازول مقدار هدایت الکتریکی را به مقدار حدودی ۱/۴۲ افزایش داده است.

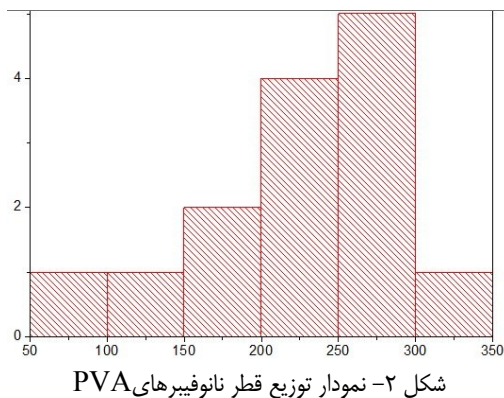
۳-۳- بررسی تصاویر SEM نانوفیبرها

نمد نانوفیبری تهیه شده به روش الکتروریسی برای بررسی چسبندگی، ریخت‌شناسی و مشخص شدن قطر نانوفیبری برای تست SEM فرستاده شد شکل ۱ نشانگر تصویر SEM مربوط به بسپار PVA بدون دارو و به تنهایی است. همانگونه که مشاهده می‌شود، نانوفیبرهای حاصل صاف، بدون گره و چسبندگی است و الکتروریسی نانوفیبرها در شرایط الکتروریسندگی مذکور موفقیت آمیز بوده است.

اندازه قطر نانوفیبرهای مشاهده شده در تصویر حاصله از SEM با برنامه‌ی measurement اندازه‌گیری و نمودار نحوه‌ی توزیع نانوفیبرها در نرم افزار origin رسم شد.



شکل ۱- تصویر SEM نمد نانو فیبرهای PVA بدون دارو



شکل ۲- نمودار توزیع قطر نانوفیبرهای PVA

همچنانچه در شکل ۲ مشاهده می‌شود، نانوفیبرهای PVA دارای توزیع قطر ۵۰-۳۵۰ نانومتر بوده که میانگین آن ۱۶۱ نانومتر است.

نرم‌افزار Contact Angle و نیز برای اندازه‌گیری هدایت الکتریکی از دستگاه AZ و نتایج در Microsoft Excel ثبت شد.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- تهیه نمد PVA حاوی داروی مترونیدازول

برای تهیه نمدهای بسپاری ابتدا باید محلول سازی آنها در غلظت بهینه انجام می‌شود. به این منظور بسپار پلی وینیل الکل کاملاً در حلالش آب، کامل حل شده و محلولی یکنواخت بدست آمد. غلظت بسپار بدست آمده بر اساس کارهای قبلی انجام یافته ۸٪ انتخاب شد. ابتدا الکتروریسی این بسپار به تنهایی و بدون دارو در شرایط ولتاژ ۲۰ KV، فاصله نازل تا درام ۱۰ cm و سرعت تزریق ۱ mL/h انجام شد و برای آنالیزهای بعدی ارسال شد.

برای ساخت محلول بسپاری حاوی دارو، ابتدا پلی وینیل الکل با همان درصد پیشین تهیه، کاملاً در حلال آب حل شده و سپس، مقدار داروی استاندارد و بهینه به آن افزوده شد. در نهایت، محلولی یکنواخت و شفاف حاوی پلی وینیل الکل و داروی مترونیدازول ساخته شد. محلول حاصل، حامل ۲٪ داروی مترونیدازول است.

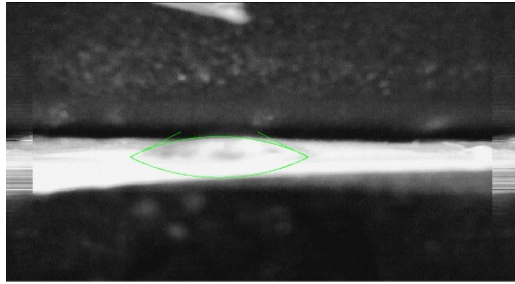
پس از تزریق محلول‌های بسپاری پوشش‌های سفید نانوفیبری حاصله برای بررسی ابعاد نانوفیبری، چسبندگی، مشخص شدن قطر، ساختار حفره‌ای و سطح مقطع و ریخت‌شناسی مورد آزمایش قرار گرفت.

۳-۲- بررسی هدایت الکتریکی محلول‌ها

ترکیبات و محلول‌های مورد استفاده در الکتروریسندگی باید از یک هدایت الکتریکی بهینه برخوردار باشند تا الکتروریسندگی موفقیت‌آمیز باشد. برای اندازه‌گیری قابلیت هدایت جریان الکتریکی از محلول بسپاری حاوی پلی وینیل الکل تست هدایت‌سنجی انجام شد. و نتیجه‌ی آن ۳/۱۷ms گزارش شد که عددی قابل قبول برای الکتروریسی محلول است.

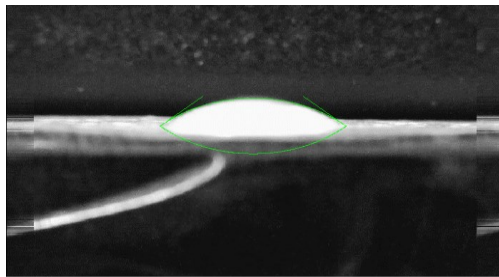
برای اندازه‌گیری قابلیت هدایت الکتریکی از محلول بسپاری پلی وینیل الکل حاوی داروی مترونیدازول نیز تست هدایت الکتریکی انجام گرفت. نتیجه‌ی آن مقدار ۴/۵۹ms گزارش شد. این نتیجه در مقایسه با نتیجه هدایت سنجی محلول حاوی پلی وینیل الکل

تست، زاویه تماس مایع با نانوفیبر PVA، مقدار ۳۳ گزارش شد (شکل ۵) که مقدار متوسطی است که نشان دهنده آبدوستی متوسط نانو فیبرها باشد.



Sample B:
Contact Angle: 33 (degree)
The droplet is unstable.

شکل ۵- تست contact angle نانو فیبر PVA برای بررسی زاویه تماس قطره سیال بر سطح جامد، از نمود نانوفیبری حاوی داروی مترونیدازول نیز تست Contact Angle انجام و نتیجه آن در شکل ۶، با زاویه تماس ۴۲ درجه گزارش شد.



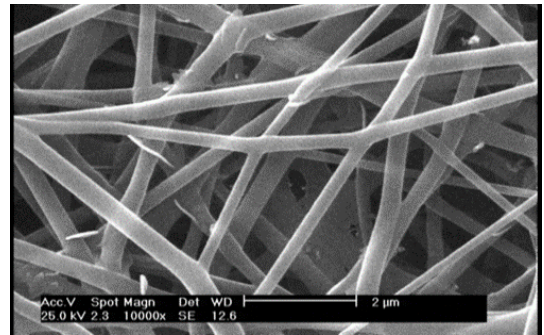
Sample 4:
Contact Angle: 42 (degree)

شکل ۶- تست contact angle نانو فیبر PVA حاوی مترونیدازول با توجه به اینکه آزمایش زاویه تماس برای شناسایی رطوبت، آبدوستی و انحلال پذیری آب انجام می شود، شکل ۶ نشان می دهد که نانوفیبرهای PVA آبدوست تر بوده و مقدار آب بیشتری از نانوفیبرهای PVA حاوی مترونیدازول جذب می کنند. در واقع افزوده شدن دارو باعث کاهش آبدوستی و در نتیجه افزایش زاویه تماس از ۳۳ درجه به ۴۲ درجه می شود.

۳-۵- بررسی ساختار با FT-IR

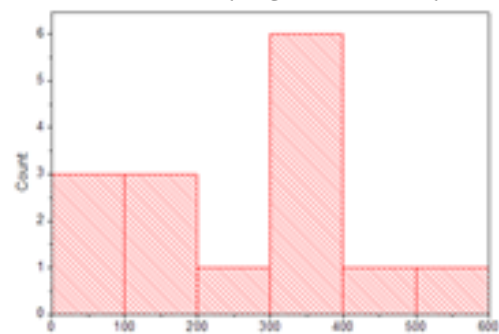
برای تایید ساختار مولکولی نانو فیبرها آن ها توسط طیف سنجی مادون قرمز تحت بررسی قرار داده شدند. نانوفیبرهای PVA نقاط اوج انتقال (transmittance peak) متفاوتی را در ۸۱۳، ۱۰۸۵، ۱۲۲۶، ۱۳۵۳، ۱۵۳۵، ۱۷۲۴، ۲۸۷۵ نشان دادند (شکل ۷) که به ترتیب مربوط به (C-C)، (C-O)، (CH)، (CH-)

در مرحله بعدی، تصویربرداری SEM از نمونه نمد نانوفیبری PVA حاوی داروی مترونیدازول انجام شد که در شکل ۳ نمایش داده است.



شکل ۳- تصویر SEM نمد نانو فیبری PVA حاوی داروی مترونیدازول

شکل ۳، خصوصیات ساختاری نانوفیبرهای PVA حاوی داروی مترونیدازول را نشان می دهد. نانوفیبرهای بدست آمده صاف و بدون گره هستند. ساختار متخلخل و دارای نسبت بالای سطح به حجم کامل مشخص است. مقدار بسیار کمی چسبندگی در ساختار نانوفیبرها دیده می شود که ناشی از افزایش دارو است. میانگین قطر نانوفیبرهای PVA/دارو ۲۶۱ nm بدست آمد (شکل ۴). که این مقدار بیشتر از قطر نانوفیبرهای PVA خالی (161nm) بود که دلیل آن افزودن دارو و بالا رفتن هدایت الکتریکی ناشی از افزایش قطبیت محلول است. با افزوده شدن داروی قطبی، هدایت الکتریکی نانوفیبرها افزایش یافته و در نتیجه قطر نانوفیبرها بیشتر می شود.



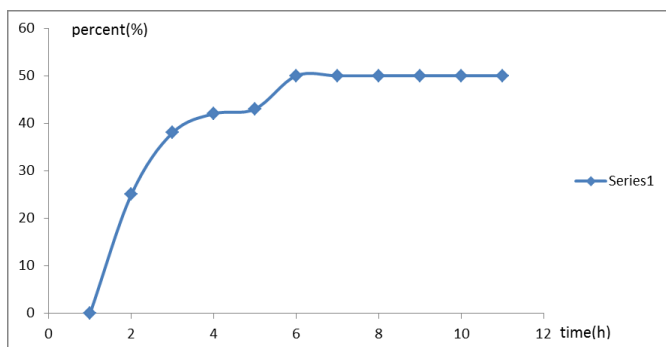
شکل ۴- نمودار توزیع قطر نمد نانو فیبری PVA حاوی داروی مترونیدازول

۳-۴- بررسی تست Contact Angle

از نانوفیبرهای تهیه شده برای بررسی زاویه تماس قطره سیال بر سطح جامد، تست Contact Angle انجام شد که در این

۳-۶- بررسی رهائش داروی مترونیدازول از نانوفیبر PVA حاوی دارو

برای اندازه‌گیری رهائش دارو از روش اندازه‌گیری حلالیت و سپس تزریق به دستگاه HPLC استفاده شد. نتایج حاصل از سطح زیر منحنی کروماتوگرام حاصله و محاسبات انجام شده به صورت نمودار شکل ۹ گزارش شده است. همانطور که در شکل ۹ مشاهده می‌شود داروی مترونیدازول از نانو فیبر مورد استفاده به شکل کنترل شده ای رهش آهسته دارد که در مقایسه با ژل‌ها و قرص‌های موجود رهائش آهسته تر و کنترل شونده تری دارد.



شکل ۹- نمودار رهائش مترونیدازول از نانوفیبر PVA حاوی داروی نانوفیبر مترونیدازول

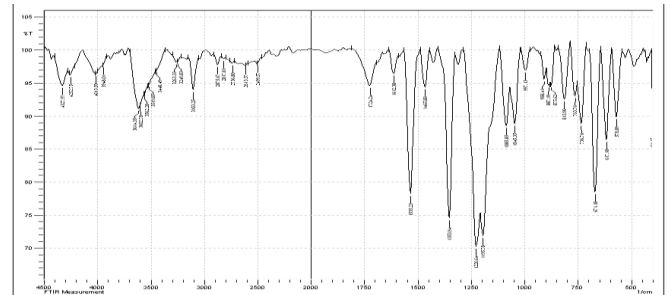
۴- نتیجه‌گیری

در این پژوهش برای شناسایی نانوفیبرها و نیز بررسی ویژگی فیزیکی و شیمیایی، کنش و برهم‌کنش‌های احتمالی تست‌های اولیه و تست‌های بهینه آنالیزی SEM، AFM، FT-IR، Contact Angle، هدایت الکتریکی مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت می‌توان گفت که با مطالعات و اقدامات و پژوهش‌های انجام شده توانستیم نمدهای نانوفیبری تولید کنیم.

۵- مراجع

- [1] I. Sebe, P. Szabo, B. Kallai-Szabo, R. Zelko, Incorporating small molecules or biologics into nanofibers for optimized drug release: A review, International Journal of Pharmaceutics. 494,516-530, 2015.
- [2] D. I. Braghirolli, D. Steffens, P. Pranke, Electrospinning for regenerative medicine: a review of the main topics, Drug Discovery Today. 19, 743-753, 2014.
- [3] T.J. Sill, H.A. Von Recum, Electrospinning:

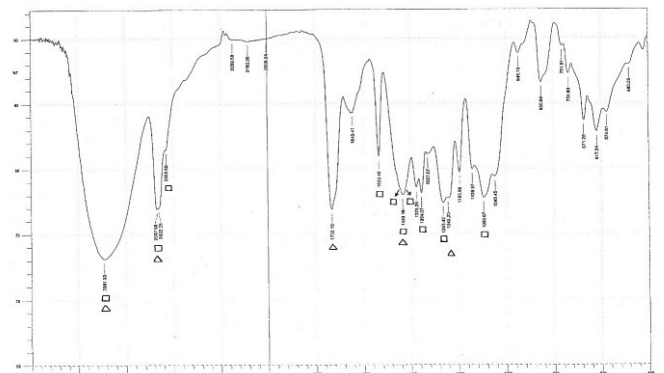
(OAC) و (C=O) باقی مانده از استات، (CH₂) و (OH-) آزاد بودند. نتایج آزمایشات نشان داد که نوار OH در گستره ۳۴۰۰-۳۷۰۰ cm⁻¹ قرار داشت.



شکل ۷- طیف FT-IR از نانو فیبر PVA

برای بررسی برهم‌کنش‌های احتمالی در نمد بسپاری PVA حاوی داروی مترونیدازول تست FT-IR انجام شد تا براساس تفاوت فرکانس ارتعاشی و جذب تبدیل فوریه فروسرخ نتایج حاصل از FT-IR گرفته شود.

باتوجه به شکل ۸ نوارهای موجود در ۸۲۱ و ۱۱۸۶ و ۱۳۶۵ و ۱۴۲۹ و ۱۵۳۷ و ۲۱۳۹ و ۲۴۲۴ و ۲۵۲۲ و ۲۸۴۵ و ۳۲۱۹ cm⁻¹ مربوط به ارتعاشات کششی C-N و C=C و C-O و O و NO₂ و CH₂ و C=N و N=C-N و N=O و CH و کششی و OH است که این ارتعاشات همه مربوط به داروی مترونیدازول است. پیک‌های موجود در ۱۰۴۵ و ۱۱۹۵ و ۲۹۴۱ مربوط به ارتعاشات کششی پیوندهای O-C-O و C-O و CH₂ است که مربوط به بسپار PVA است. حضور ارتعاشات مربوط به دارو و بسپار نشان دهنده حضور هر دو ماده در ساختار نانوفیبر است. همچنین، اثبات می‌کند که حین الکترورسی تغییری در ساختار یا برهم‌کنش‌های بسپار و دارو ایجاد نمی‌شود.



شکل ۸- طیف FT-IR از نانوفیبر PVA حاوی داروی نانوفیبر مترونیدازول (PVA=Δ، مترونیدازول، □)

Applications in drug delivery and tissue engineering, *Biomaterials*. 29,1989-2006, 2008.

[4] D.Simons, Electrospinning of nanofibers from polymer solutions and melts. *Advances in applied mechanics*. 41,43-346, 2008.

[5] X. Hu, S. Liu, G. Zhou, Y. Huang, Z. Xie, X. Jing, Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications, *Journal of Controlled Release*.185, 12-21, 2014.

[6] X.L Muzafar, A. Kanjwal, L. Lin, I. S. Chronakis, Electrospun polyvinyl-alcohol nanofibers as oral fast-dissolving delivery system of caffeine and riboflavin, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*.103 (2013) 182-188.

[7] C. Zhang, X. Yuan , L. Wu , Y. Han, J. Sheng, Study on morphology of electrospun poly(vinyl alcohol) mats, *European Polymer Journal*.41, 423-432, 2005.

[8] E. Kenawy, F.Abdel-Hay Mohamed H.El-Newehy, G. E.Wnek, Controlled release of ketoprofen from electrospun poly(vinyl alcohol) nanofibers, *Materials Science and Engineering*.459, 390-396, 2007.

[9] K. Tarun, N. Gobi, Calcium alginate/PVA blended nanofibre matrix for wound dressing, *Indian Journal of Fiber and Technology Research*.37, 127-132, 2017.

[10] G. Mark, Papich, *Saunders handbook of veterinary drugs*, Fourth ed, North Carolina, 12, 162-171, 2016.

New Preparation Method and Investigation of sustained release Metronidazole new formulation based on Polyvinyl alcohol nano carier

A. SadeghiNikoo, M. Qomi*, H. Ziyadi

Department of medicinal chemistry, Faculty of pharmaceutical chemistry, Tehran MedicalSciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract: Due to importance of nanofibers in the field of pharmaceutical sciences and drug delivery applications, herein we decided to use poly vinyl alcohol (PVA) nano fibers as drug carriers for Metronidazole. In this regard, first poly vinyl alcohol solution electrospinned without drug for obtain electrospinning optimum condition of reference carrier. Then in one step, poly vinyl alcohol solution containing Metronidazole electrospinned& in the second stage, asolution of a combination of PVA+PVP with a specific weight ratio contains Metronidazole under optimum conditions at KV voltage, cm for nozzle to collector distance and injection rate of mL/h. In order to drug release control and improvement of surface wettability the prepared polymeric nanofiberscrosslinked with glutaraldehyde. The prepared mats of nanofibers characterized with scanning electron microscope (SEM), atomic force microscope (AFM), fourier transform Infrared (FT-IR), contact angle analysis. In vitro drug release from nanofibers in to the buffer phosphate saline (PBS) solution were measured using high performance liquid chromatography (HPLC) at wave length of 289 nm. In vitro drug release showed that crosslinkednanofibers had lower drug release rate in higher time.

Keywords: Metronidazol, Nanofibre, Drug release