

Controlled Release of Indomethacin Prepared from Smart Hydrogels Based on Starch, Acrylic Acid and β -Cyclodextrin as a Nanocarrier

Hossein Ghasemzadeh Mohammadi* and Atieh Keshavarz Ghasemi

Department of Chemistry, Faculty of Science, Imam Khomeini International University,
P.O. Box: 288, Qazvin, Iran

Received: 4 October 2015, accepted: 26 September 2016

ABSTRACT

Controlled release of drugs can reduce the undesired effects of drug level fluctuations, and diminish the side effects as well as improve the therapeutic outcome of the drugs. In recent year, the scope of the drug delivery systems has been greatly expanded by the development of various hydrogels. The present work has focused on the design of a pH sensitive drug delivery system (DDS) based on starch, acrylic acid (AA) and β -cyclodextrins for controlled delivery of indomethacin. The hydrogels were prepared via graft polymerization of acrylic acid (AA) onto starch and β -cyclodextrins backbones by a free radical polymerization technique. Cyclodextrins are able to form water-soluble complexes with many lipophilic water-insoluble drugs. In aqueous solutions, the drug molecules located in the central cavity of the cyclodextrin are in a dynamic equilibrium with free drug molecules. The interaction of drug with the polymer was evidenced by FTIR spectroscopy and thermal gravimetric analysis (TGA). The morphology of the samples was examined by scanning electron microscopy (SEM). The results showed that the hydrogels have good porosity and provided high surface area for the loading and release of drugs. Drug release behavior was carried out at physiological conditions of phosphate buffer, pH 8. In basic pH (like the intestine medium) the hydrogels released the indomethacin, but in acidic pH (like the stomach medium) there was no tendency to drug release. By increasing the amount of cyclodextrin, the rate of drug loading and release increased due to the dynamic equilibrium and interaction between the loaded drug and the cyclodextrin. This study has demonstrated that the hydrogel matrices are potentially suitable for controlled-release systems.

Keywords:

drug delivery,
hydrogel,
starch,
 β -cyclodextrin,
acrylic acid

(*)To whom correspondence should be addressed.

E-mail: hoghasemzadeh@gmail.com

Please cite this article using:

Ghasemzadeh Mohammadi H. and Keshavarz Ghasemi A., Controlled Release of Indomethacin Prepared from Smart Hydrogels Based on Starch, Acrylic Acid and β -Cyclodextrin as a Nanocarrier, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **29**, 497-506, 2017.

رهایش کنترل شده ایندومتاسین از هیدروژل‌های هوشمند تهیه شده بر پایه نشاسته، آکرلیک اسید و بتا-سیکلودکسترتین به عنوان نانوحامل

حسین قاسم‌زاده محمدی^{*}، عطیه کشاورز قاسمی

فزونین، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)، دانشکده علوم، گروه شیمی، صندوق پستی ۲۸۸

دریافت: ۱۳۹۴/۷/۱۲، پذیرش: ۱۳۹۵/۷/۵

مجله علوم و تکنولوژی پلیمر،
سال بیست و نهم، شماره ۶،
صفحه ۵۰۶-۴۹۷، ۱۳۹۵
ISSN: 1016-3255
Online ISSN: 2008-0883

چکیده

رهایش کنترل شده داروها موجب کاهش اثرهای نامطلوب تغییرات غلظت دارو در بدن می‌شود. در سال‌های اخیر، حوزه سامانه‌های دارورسانی با توسعه سنتز انواع هیدروژل‌ها گسترش زیادی یافته است. در پژوهش حاضر، سامانه دارورسانی حساس به pH بر پایه نشاسته، آکرلیک اسید و نانوحامل بتا-سیکلودکسترتین طراحی و رهایش کنترل شده ایندومتاسین از این سامانه بررسی شد. این هیدروژل‌ها با پلیمر شدن پیوندی آکرلیک اسید (AA) روی نشاسته و بتا-سیکلودکسترتین با روش پلیمر شدن رادیکالی تهیه شدند. سیکلودکسترتین‌ها می‌توانند با بسیاری از داروهای چربی دوست نامحلول در آب، کمپلکس‌های محلول در آب ایجاد کنند. در محلول آبی، مولکول‌های داروی قرار گرفته در حفره مرکزی سیکلودکسترتین در تعادل پویا با مولکول‌های آزاد دارو هستند. برهم‌کنش دارو با پلیمر، به کمک طیف‌سنجی زیرقرمز تبدیل فوریه (FTIR) و تجزیه گرماوزن‌سنجی (TGA) و شکل‌شناسی نمونه‌ها با میکروسکوپی الکترونی پویشی (SEM) بررسی شد. نتایج نشان داد، هیدروژل‌های تهیه شده تخلخل خوبی دارند و می‌توانند سطح تماس زیادی را برای بارگذاری و رهایش دارو ایجاد کنند. بررسی رهایش دارو در شرایط فیزیولوژی بافر فسفات در pH برابر با ۲ و ۸ بررسی شد. هیدروژل سنتز شده در محیط بازی (شبیه pH محیط روده بزرگ) ایندومتاسین را رها می‌کند، ولی در محیط اسیدی (شبیه pH محیط معده) هیچ دارویی رها نمی‌شود. با افزایش مقدار نانوحامل بتا-سیکلودکسترتین، بارگذاری و رهایش دارو بیشتر می‌شود که به دلیل برهم‌کنش و ایجاد تعادلی پویا میان داروی بارگذاری شده و بتا-سیکلودکسترتین است. مطالعه حاضر نشان می‌دهد، این هیدروژل‌ها می‌توانند به عنوان بستر مناسب برای رهایش کنترل شده دارو به کار روند.

واژه‌های کلیدی

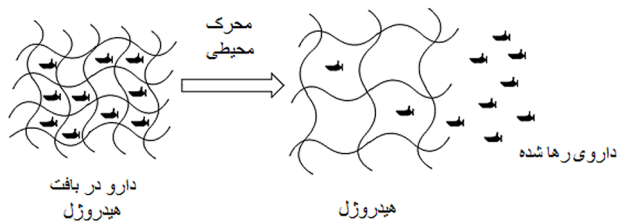
دارورسانی،
هیدروژل،
نشاسته،
بتا-سیکلودکسترتین،
آکرلیک اسید

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

hoghasemzadeh@gamil.com

مقدمه

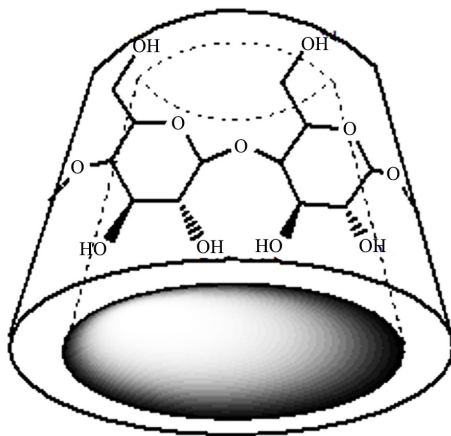
به‌طور کلی به سامانه‌های دارورسانی کنترل‌کننده زمان و مکان آزادسازی دارو، سامانه‌های دارورسانی هوشمند و خودتنظیم گفته می‌شود [۱،۲]. بعضی از داروها دارای محدوده غلظت بهینه هستند که حداکثر کارایی دارو در این محدوده حاصل می‌شود. در غلظت‌های کمتر و بیشتر از این حد، دارو سمی است یا اثر درمانی ندارد. همچنین، برای موفقیت در درمان بیماری‌ها، به سامانه هدفمند دارورسانی نیاز است که بتواند دارو را در عضو هدف آزاد کند. برای کم‌کردن تخریب و از دست‌رفتن دارو، جلوگیری از اثرهای جانبی نامطلوب، افزایش زیست‌دسترس‌پذیری، سامانه‌های دارورسانی متفاوتی از جمله سامانه‌های دارورسانی حساس به محرک [۳،۴] و سامانه‌های دارورسانی هدفمند [۵] بررسی شدند. از میان حامل‌های دارویی، پلیمرهای مصنوعی و طبیعی زیست‌تخریب‌پذیر یا زیست‌تخریب‌ناپذیر، ریزکپسول‌ها، لیوپروتئین‌ها و میسل‌ها را می‌توان نام برد. هیدروژل‌ها به‌عنوان مواد جدید و مناسب برای کاربردهای رهایش دارو معرفی شده‌اند و مطالعه آن‌ها به‌عنوان مواد زیستی جدید در چند دهه اخیر گسترش چشمگیری داشته است [۶-۸]. هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری سه‌بعدی آب‌دوستی هستند که قابلیت جذب آب و مایعات زیستی را تا چند برابر حجم و وزن خود دارند [۹]. از هیدروژل‌ها به‌عنوان حامل برای کنترل رهایش داروها در سامانه‌هایی استفاده می‌شود که آزادسازی دارو از آن‌ها تحت کنترل پدیده تورم است [۱۰،۱۱]. هیدروژل‌های هوشمند به‌عنوان سامانه‌های مورد توجه، در سامانه‌های دارورسانی نوین حساس به محرک‌های محیطی هستند و می‌توانند تحت تأثیر محرک ویژه‌ای مانند کلید روشن و خاموش



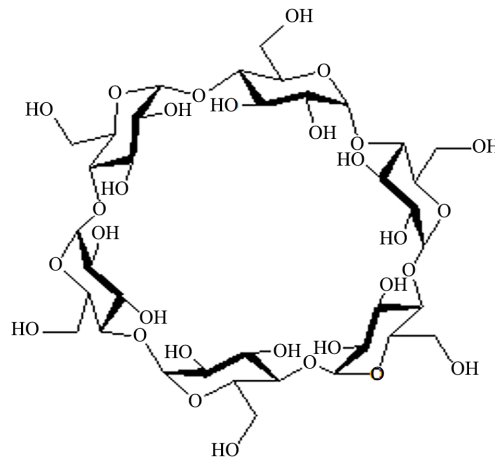
شکل ۱- تصویری از رهایش دارو تحت تأثیر محرک‌های بیرونی.

عمل کرده و آزادسازی دارو را کنترل کنند (شکل ۱). این محرک‌ها شامل دما، قدرت یونی، pH، الکتریسیته، مغناطیس، نور یا غلظت ترکیب شیمیایی خاص هستند و می‌توانند برای کنترل آزادسازی دارو استفاده شوند [۱۲-۱۴]. از جمله کاربردهای هیدروژل‌ها در حوزه زیست‌پزشکی، می‌توان به تهیه پانسمان‌ها، زخم‌پوش‌ها، عدسی‌های چشمی، غشاهای زیستی، سامانه‌های ایجاد پوست مصنوعی، انواع حسگرهای زیستی و نانومواد زیستی اشاره کرد [۱۵،۱۶].

سیکلودکسترین‌ها مولکول‌های حلقوی هستند که از اتصال ۶ یا ۷ یا ۸ مولکول گلوکوز ایجاد شده و به ترتیب α ، β و γ سیکلودکسترین نامیده می‌شوند [۱۷]. تصور می‌شود، سیکلودکسترین‌ها به‌علت داشتن گروه‌های هیدروکسیل باید کاملاً قطبی باشند، ولی این ترکیبات با توجه به ساختار فضایی خاصی که اختیار می‌کنند، ویژگی‌های جالب و منحصر به فردی دارند [۱۸]. گروه‌های هیدروکسیل ثانویه روی بخش مخروط ناقص قرار گرفته‌اند، درحالی که گروه‌های هیدروکسیل اولیه روی بخش مخالف مخروط ناقص قرار دارند. داخل مخروط حلقه‌ای از اکسیژن‌های گلوکوز و حلقه دیگری با گروه‌های C-H تشکیل شده است (طرح ۱). بنابراین، داخل مخروط



(ب)



(الف)

طرح ۱- تصویر بتا-سیکلودکسترین: (الف) نمایش حلقه‌های گلوکوز و (ب) نمایش ساختار مخروط.

هیدروژل حساس به pH تهیه شده از کلسیم آلزینات و پلی (N-آکریلوگلیسین) نشان می‌دهد، ۸۳٪ داروی بارگذاری شده به مدت ۶۵۰ min در pH برابر ۷/۴ آزاد می‌شود [۲۵]. همچنین، از پلی اتیلن گلیکول برای افزایش انحلال پذیری دارو به همراه صمغ زانتان در سامانه طراحی شده برای رهایش طولانی مدت داروی ایندومتاسین استفاده شده است [۲۶]. با وجود این، طراحی سامانه جدید رهایش دارو که افزون بر زیست‌سازگاری، دارای کارایی مناسبی باشد، همواره مورد توجه پژوهشگران بوده است. در این پژوهش، سامانه جدید رهایش دارو بر پایه زیست‌پلیمر نشاسته، آکرلیک اسید و نانوحامل بتا-سیکلودکسترین طراحی شده و رهایش کنترل شده ایندومتاسین از این سامانه بررسی شد. تاکنون گزارشی مبنی بر استفاده از این هیدروژل‌های ساخته شده در سامانه‌های رهایش دارو مشاهده نشده است. همچنین، این روش برای سایر داروهای که ساختار شیمیایی خود را برای جذب شدن به هیدروژل در آب حفظ و به‌طور کنترل شده از آن رها شوند، تعمیم‌پذیر است.

تجربی

مواد

نشاسته، بتا-سیکلودکسترین، متیلن بیس آکریل آمید (MBA) و آکرلیک اسید، از شرکت Merck آلمان تهیه شد. آمونیوم پرسولفات (APS) از شرکت Fluka تهیه شد. اتانول ۹۶٪ برای خشک کردن هیدروژل‌ها استفاده شد. برای آزمون‌های رهایش دارو به منظور تهیه بافر فسفات از فسفریک اسید و سود تهیه شده از شرکت Merck آلمان و از آب مقطر به‌عنوان حلال استفاده شد. همچنین، داروی ایندومتاسین به شکل خالص از شرکت داروسازی کاسپین ایران تهیه شد.

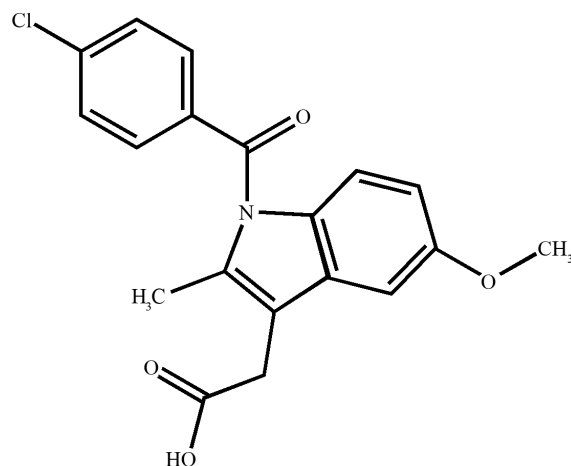
دستگاه‌ها

طیف‌سنج فرابنفش-مرئی M350 ساخت شرکت Camspec انگلستان برای اندازه‌گیری مقدار بارگذاری و رهایش دارو، خشک‌کن انجمادی LD ساخت شرکت Christ آلمان برای خشک کردن انجمادی نمونه‌ها، میکروسکوپ الکترونی پویشی EM3200 محصول شرکت توسعه فناوری KYKY چین برای بررسی شکل‌شناسی نمونه‌ها، طیف‌سنج زیرقرمز مدل Tensor 27 ساخت شرکت Bruker آلمان برای تأیید برهم‌کنش دارو و نانوحامل و گرماوزن‌سنج مدل Pyris Diamond محصول شرکت Perkin Elmer آمریکا برای بررسی پایداری گرمایی نمونه‌ها به کار گرفته شد.

سیکلودکسترین نسبتاً غیرقطبی است. این موضوع موجب شده است، سیکلودکسترین در آب حل شود و در عین حال حفره‌ای ناقطبی دارد که محیط آبریزی به‌وجود می‌آورد. به همین دلیل، سیکلودکسترین‌ها را می‌توان در ایجاد کمپلکس‌های مهمان-میزبان با محدوده گسترده‌ای از ترکیبات جامد، مایع و گاز از راه سازوکار کمپلکس شدن مولکولی به‌کار برد [۱۹،۲۰]. در سال‌های اخیر، نقش سیکلودکسترین‌ها به‌عنوان نانوحامل‌های دارویی برای رهایش دارو مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است [۲۱،۲۲]. زیست‌سازگاری و قابلیت برهم‌کنش مناسب به همراه ظرفیت عامل‌دار شدن خوب سیکلودکسترین و نیز آبدوستی آن موجب شده است، این ترکیبات برای طراحی مواد جدید و کاربرد در زیست‌پزشکی اهمیت بسیاری داشته باشند. برای مثال، هیدروژل‌های تهیه شده با شبکه‌ای شدن سیکلودکسترین به‌عنوان منبعی برای رهایش داروهای ضدالتهاب و ضدقارچ معرفی شده‌اند [۲۳]. همچنین، هیدروژل‌های تهیه شده بر پایه ژلاتین و بتا-سیکلودکسترین برای افزایش بارگذاری دارو و کنترل رهایش آن به‌کار رفته‌اند [۲۴].

ایندومتاسین داروی مسکن و غیرمخدر است (طرح ۲) که برای تسکین آرتروزهای متوسط تا شدید استفاده می‌شود. به سبب خواص ضدالتهابی، این دارو در درمان بیماری‌هایی مانند آرتروز روماتوئید و التهاب مفاصل و تاندون‌ها بسیار مؤثر است. ایندومتاسین از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی است که پایداری زیادی در دمای محیط دارد، به شکل بلورهای جامد تهیه می‌شود و در حلال‌های آلی مانند اتانول، دی‌متیل سولفوکسید و دی‌متیل فرمامید انحلال‌پذیر بوده و در آب انحلال‌پذیری کمی دارد.

رهایش داروی ایندومتاسین به‌وسیله سامانه‌های مختلف تاکنون گزارش شده است. به‌عنوان مثال رهایش ایندومتاسین به‌وسیله



طرح ۲- ساختار شیمیایی داروی ایندومتاسین.

روش‌ها

تهیه هیدروژل

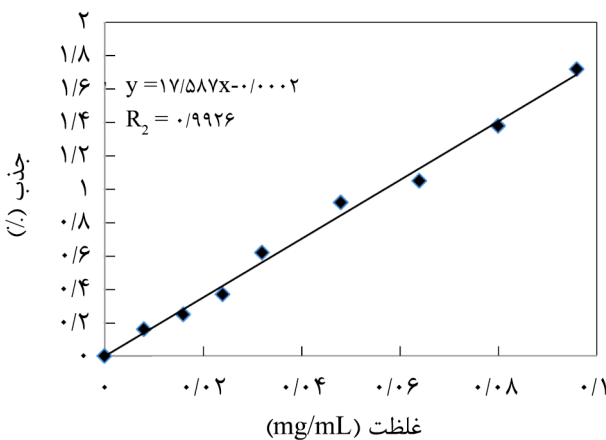
برای تهیه هیدروژل‌ها، نسبت‌های مختلفی از نشاسته و بتا-سیکلودکسترین به کار برده شد. همچنین، آکرلیک اسید به‌طور جزئی (۳۰٪) با سود خنثی شد. از آمونیوم پرسولفات به‌عنوان آغازگر گرمایی و متیلن بیس آکریل آمید به‌عنوان عامل شبکه‌ساز استفاده شد. ابتدا نشاسته و بتا-سیکلودکسترین با نسبت‌های مختلف در ۳۰ mL آب مقطر گاززدایی شده حل شد. سپس، در حمام آب با دمای ۸۰°C قرار گرفته و با همزن مکانیکی با سرعت ۲۱۰ rpm همزده شد تا محلول یکنواختی به‌دست آمد. پس از آن ۰/۱ g آمونیوم پرسولفات حل شده در ۵ mL آب مقطر گاززدایی شده به آن اضافه و به مدت ۲-۳ min به‌وسیله همزن مکانیکی همزده شد. سپس، آکرلیک اسید جزئی خنثی شده (شامل ۳ mL آکرلیک اسید همراه با ۰/۴۸ g سود حل شده در ۷ mL آب مقطر جوشیده سرد بود) به ظرف واکنش اضافه و به مدت ۱ min با همزن مکانیکی همزده شد. در مرحله بعد، ۰/۱ g متیلن بیس آکریل آمید که در ۵ mL آب مقطر جوشیده سرد حل شده بود، به ظرف واکنش اضافه و زمان‌سنج روشن شد تا زمان تشکیل ژل ثبت شود. واکنش به مدت ۳۰ min ادامه یافت تا فرایند ژل‌شدن کامل شود. سپس، ژل تشکیل شده از حمام آب خارج و در بشر محتوی ۱۰۰ mL اتانول ۹۶٪ به مدت ۴۸ h قرار داده شد تا هیدروژل‌ها آب‌زدایی شوند. حلال اتانول هر ۱۲ h عوض شد تا ژل‌های تولید شده به‌طور کامل خشک شوند. در نهایت، ژل‌ها روی شیشه ساعت قرار گرفتند و درون گرم‌خانه با دمای ۵۰°C به مدت ۲۰ h قرار داده شدند تا کاملاً خشک شوند. صحت داده‌ها برابر با ۴٪± بود. انحراف استاندارد برای داده‌ها به‌کمک معادله (۱) به‌دست آمد:

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N-1}} \quad (1)$$

در این معادله، $(x_i - \bar{x})^2$ انحراف از میانگین آامین اندازه‌گیری و N تعداد تکرار هر اندازه‌گیری است (در این آزمون‌ها N برابر ۳ بود).

رسم منحنی استاندارد

برای رسم منحنی استاندارد، هشت محلول با غلظت‌های مختلف از ۰/۰۱ mg/mL تا ۰/۱ mg/mL تهیه و جذب آن‌ها در طول موج بیشترین جذب یعنی ۳۲۰ nm ثبت شد. حلال به‌کار رفته در این بررسی مخلوط آب و اتانول با نسبت حجمی ۶۰ به ۴۰ بود. با استفاده از معادله خط به‌دست آمده، رابطه غلظت و طول موج جذب براساس قانون بیر-لامبرت به‌دست آمد (شکل ۲).



شکل ۲- نمودار جذب برحسب غلظت داروی ایندومتاسین.

بارگذاری داروی ایندومتاسین

برای بارگذاری دارو، ۰/۱ g از هیدروژل مدنظر در مخلوط آب و اتانول با نسبت ۶۰ به ۴۰ به مدت ۲۴ h قرار داده شد تا به حداکثر تورم برسد. سپس، از صافی توری عبور داده شد تا آب و اتانول اضافی آن خارج شود. در مرحله بعد، هیدروژل متورم در محلول دارو با غلظت معین در آب و اتانول با نسبت ۶۰ به ۴۰، قرار داده شد. سپس، به مدت ۲۴ h هر ۱ h حدود ۰/۵ mL از محلول درحال همزدن به‌کمک همزن مغناطیسی با سرعت ۱۰۰ rpm برای به‌دست آمدن روند بارگذاری دارو به‌کمک طیف‌سنجی فرابنفش برداشته و در ظرف سر بسته نگه‌داری شد. به مقدار محلول برداشتی، مخلوط آب و اتانول در بشر ریخته شد تا حجم آن ثابت بماند. پس از گذشت ۲۴ h ژل از صافی عبور داده شد و پس از خشک‌کردن برای مرحله رهایش کنار گذاشته شد.

رهایش کنترل شده داروی ایندومتاسین

برای اندازه‌گیری رهایش دارو، هیدروژل‌های حامل دارو در بشر حاوی ۵۰ mL بافر فسفات ۰/۱ مولار با pH برابر ۲ همراه با همزن مغناطیسی ریخته شد. در زمان‌های معین، ۲ mL محلول از بشر با پیپت برداشته و به ازای آن همان حجم از محلول بافر به بشر اضافه شد. سپس، هیدروژل را در بافر فسفات ۰/۱ مولار با pH برابر ۸ قرار داده و در زمان‌های معین ۲ mL محلول با پیپت برداشته و به ازای آن همان حجم از محلول بافر به بشر اضافه شد. طی انجام آزمون pH محلول به‌وسیله pHسنج کنترل شد. محلول‌های جدا شده به مدت ۱۵ min با سرعت ۳۰۰۰ rpm در دستگاه مرکزگریز قرار گرفته و سپس جذب آن‌ها با طیف‌سنج فرابنفش مرئی اندازه‌گیری شد.

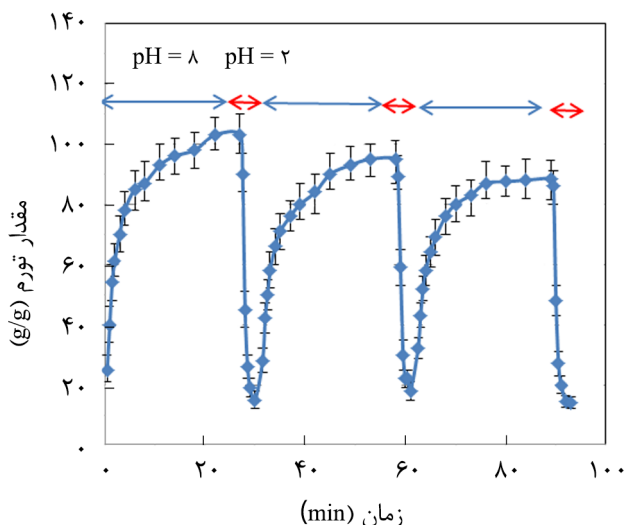
نتایج و بحث

سنتز هیدروژل

از هوموپلیمر شدن رادیکالی نشاسته، بتا-سیکلودکسترین و آکرلیک اسید (AA) در مجاورت آغازگر آمونیوم پرسولفات (APS) و شبکه‌ساز متیلن بیس آکریل آمید (MBA) هیدروژل‌ها سنتز شدند. واکنش انجام شده در طرح ۳ آمده است. ابتدا آمونیوم پرسولفات در اثر گرما تجزیه شده و آنیون-رادیکال سولفات را ایجاد می‌کند. از واکنش این آنیون رادیکال با نشاسته و سیکلودکسترین، درشت‌رادیکال‌هایی ایجاد می‌شود که در واکنش با آکرلیک اسید جزئی خنثی شده و شبکه‌ساز متیلن بیس آکریل آمید ساختار شبکه‌ای ایجاد می‌شود. واکنش‌های مشابهی برای سنتز هیدروژل‌ها با این روش گزارش شده است [۲۷].

بررسی برگشت‌پذیری رفتار تورمی هیدروژل

همان‌طورکه در شکل ۳ مشاهده می‌شود، مقدار تورم هیدروژل در محلول بافر فسفات در pH برابر ۸ افزایش می‌یابد و به مقدار پیشینه می‌رسد. مجدداً در بافر فسفات با pH برابر ۲ مقدار تورم کاهش می‌یابد و به مقدار کمینه می‌رسد که این فرایند تکرارپذیر است. این افزایش و کاهش تکرارپذیری برای تورم به دلیل استفاده از مونومر آکرلیک اسید در ساختار هیدروژل است، به‌طوری که در محیط بازی گروه‌های کربوکسیلیک اسید، پروتون‌زدایی می‌شود. دافعه آنیون-آنیون موجب دور شدن زنجیرهای پلیمر از یکدیگر و در نهایت تورم هیدروژل می‌شود. اما در محیط اسیدی، پروتون‌دار شدن گروه‌های کربوکسیلات موجب کاهش دافعه میان این گروه‌ها و کاهش تورم هیدروژل می‌شود. بنابراین وجود گروه‌های کربوکسیل

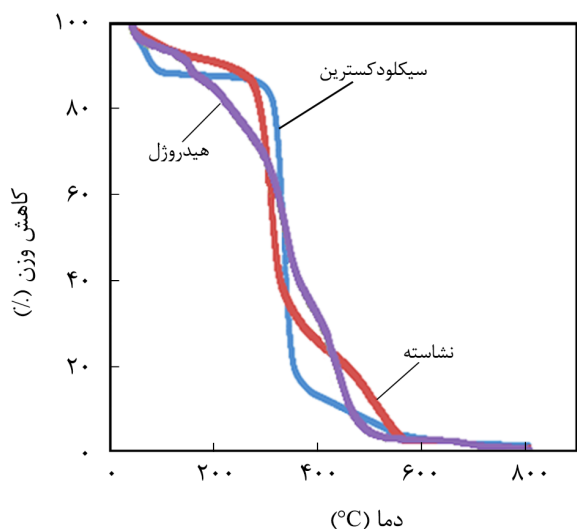


شکل ۳- تغییرات تورم هیدروژل در بافر فسفات ۰/۱ مولار در pH های برابر ۲ و ۸ بر حسب زمان.

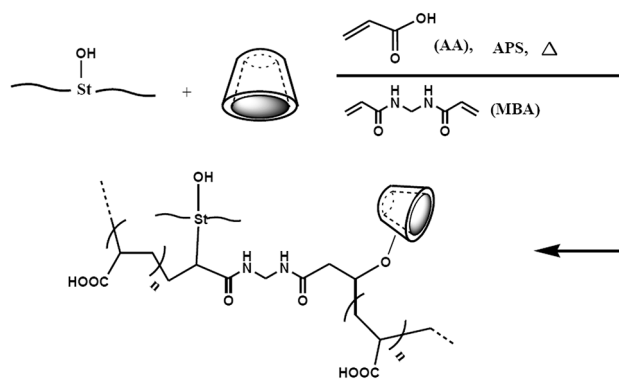
در هیدروژل‌های تهیه شده، موجب شده است که این هیدروژل‌ها حساس به pH باشند و برگشت‌پذیری مناسبی را نسبت به pH نشان دهند، در نتیجه این هیدروژل‌ها می‌توانند برای طراحی سامانه‌های رهایش داروی حساس به pH به کار روند.

بررسی و تحلیل رفتار گرمایی نمونه‌ها

شکل ۴ دمانگاشت گرماوزن‌سنجی (TGA) نشاسته، بتا-سیکلودکسترین و هیدروژل را نشان می‌دهد. کاهش وزن اولیه تا دمای حدود ۱۳۰°C مربوط به از دست رفتن آب موجود در



شکل ۴- دمانگاشت TGA نشاسته، بتا-سیکلودکسترین و هیدروژل.



طرح ۳- تهیه هیدروژل از واکنش هوموپلیمر شدن رادیکالی نشاسته، بتا-سیکلودکسترین و آکرلیک اسید (AA) در مجاورت آغازگر آمونیوم پرسولفات (APS) و شبکه‌ساز متیلن بیس آکریل آمید (MBA).

دارو افزون بر برهم‌کنش با هیدروژل، با نانوحامل بتا-سیکلودکسترین نیز برهم‌کنش دارد.

بررسی جذب با زمان بارگذاری دارو در هیدروژل

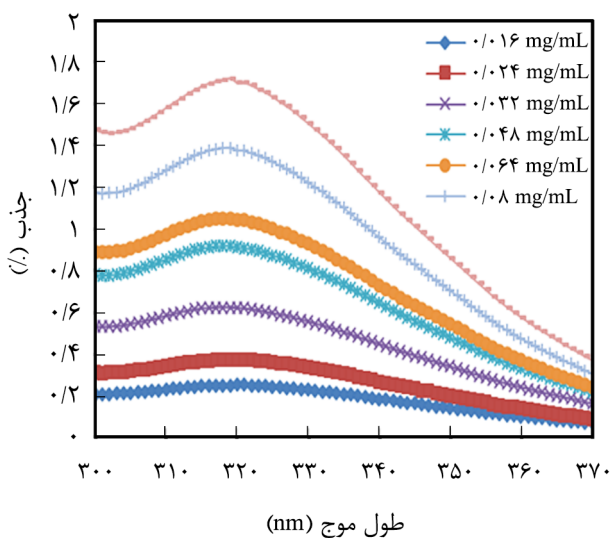
با توجه به خطی بودن رابطه بین جذب و غلظت در مقادیر اندازه‌گیری شده و اینکه داروی ایمیدازول دارای طول موج بیشینه جذب (λ_{max}) در ۳۲۰ nm است، از تغییرات جذب دارو می‌توان به تغییرات غلظت پی‌برد. نمودار جذب برحسب غلظت داروی ایندومتاسین براساس قانون بیر-لامبر خطی است و براساس جذب‌هایی که با دستگاه طیف‌سنجی فرابنفش مرئی از غلظت‌های مختلف دارو گرفته شد (شکل ۶)، نمودار خطی به دست آمد.

بررسی تصاویر میکروسکوپی الکترونی پویشی

شکل ۷، شکل‌شناسی سطح هیدروژل پس از خشک کردن انجمادی را پیش و پس از بارگذاری دارو نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، هیدروژل‌های تهیه شده تخلخل خوبی دارند که می‌توانند سطح تماس زیادی را برای بارگذاری، جذب و رهایش دارو ایجاد کنند. پس از بارگذاری دارو این سطوح متخلخل تا حد زیادی پوشیده شده‌اند که نشان‌دهنده برهم‌کنش دارو با هیدروژل است.

بررسی بارگذاری و رهایش داروی ایندومتاسین

بارگذاری و رهایش دارو بین سه نمونه از هیدروژل‌ها با نسبت‌های مختلف از بتا-سیکلودکسترین و نشاسته بررسی و مقایسه شد. شکل ۸ تغییرات جذب داروی بارگذاری شده را با زمان نشان می‌دهد.

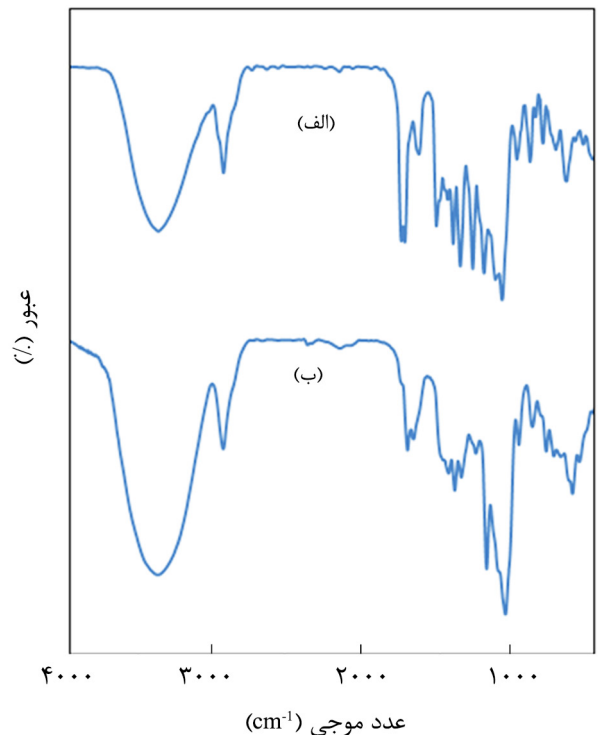


شکل ۶- جذب فرابنفش محلول ایندومتاسین با غلظت‌های مختلف برحسب طول موج.

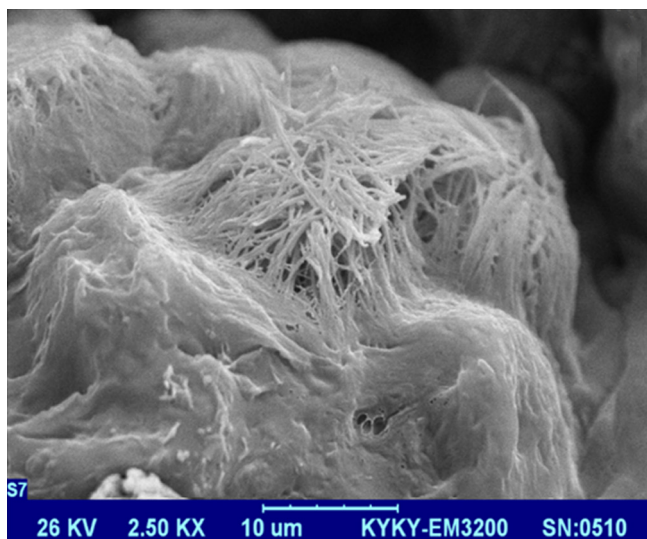
نمونه‌هاست. همچنین، تخریب گرمایی نشاسته و بتا-سیکلودکسترین در دمای حدود ۲۷۰ و ۳۰۰°C شروع می‌شود. تخریب هیدروژل از دمای کمتری شروع می‌شود، ولی در دمای حدود ۴۰۰°C هیدروژل پایداری گرمایی بیشتری را نسبت به نشاسته و سیکلودکسترین نشان می‌دهد که می‌تواند به دلیل پیوندزنی با آکرلیک اسید و نیز شبکه‌ای بودن ساختار باشد.

بررسی برهم‌کنش دارو با بتا-سیکلودکسترین

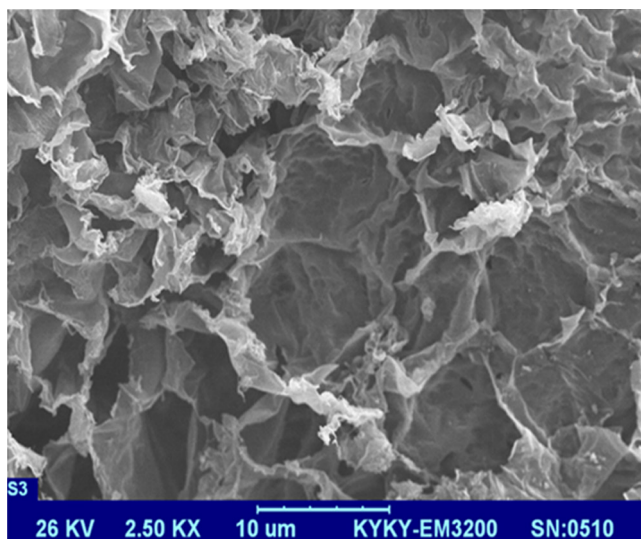
شکل ۵، مقایسه طیف زیرقرمز مخلوط فیزیکی دارو و بتا-سیکلودکسترین با طیف زیرقرمز محلول دارو و بتا-سیکلودکسترین را پس از حل شدن در محلول آب و اتانول و خشک شدن مجدد نشان می‌دهد. تغییر الگوی طیف در نواحی کمتر از ۲۰۰۰ و نیز در ناحیه اثر انگشت می‌تواند به برهم‌کنش‌های جدید ایجاد شده میان مولکول‌های دارو و سیکلودکسترین به‌عنوان نانوحامل دارویی و تغییر در پیوندهای هیدروژنی نسبت داده شود. این تغییرات شامل کاهش شدت جذب در ناحیه ۱۷۳۰ cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی کربونیل گروه کربوکسیل و کاهش شدت جذب در ناحیه ۱۲۰۰ cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی پیوند C-O است. این آزمون نشان می‌دهد،



شکل ۵- طیف FTIR: (الف) مخلوط فیزیکی دارو و بتا-سیکلودکسترین و (ب) نمونه مربوط به محلول دارو و بتا-سیکلودکسترین در محلول آب و اتانول پس از خشک شدن.



(ب)



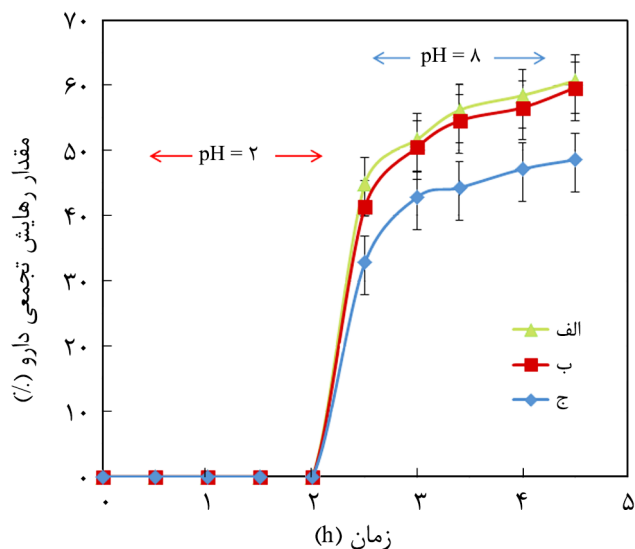
(الف)

شکل ۷- تصاویر SEM هیدروژل پس از خشک کردن انجمادی با بزرگ‌نمایی ۲۵۰۰ برابر: (الف) پیش از بارگذاری دارو و (ب) پس از بارگذاری دارو.

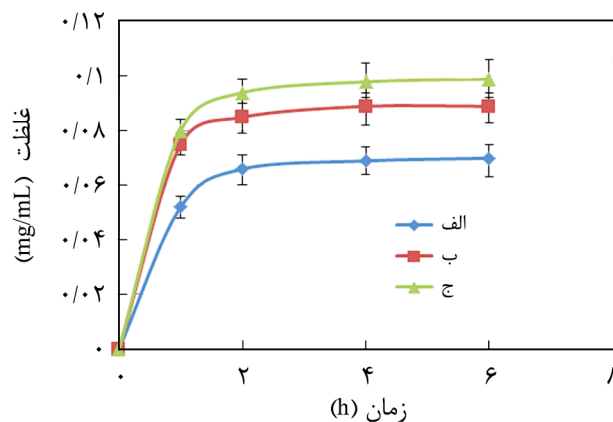
اثر pH بر رهايش داروی ايندومتاسين

همان‌طور که در نمودار شکل ۹ مشاهده می‌شود، در محیط اسیدی (pH برابر ۲ و بافر فسفات ۰/۱ مولار) هیچ دارویی رها نشده است. اما در محیط بازی (pH برابر ۸ و بافر فسفات ۰/۱ مولار) غلظت داروی رها شده روند افزایشی داشته و سپس ثابت می‌شود. گروه‌های کربوکسیلیک اسید در محیط بازی شده پروتون‌زدایی و دافعه آنیون- آنیون موجب دور شدن زنجیرهای پلیمر از یکدیگر و در نهایت تورم هیدروژل و رهايش دارو می‌شود. بنابراین، رهايش دارو به‌طور

همان‌طور که در این شکل دیده می‌شود، با گذشت زمان، بارگذاری دارو روی هیدروژل افزایش می‌یابد و پس از گذشت حدود ۶ h به تعادل می‌رسد. پس از بارگذاری، هیدروژل با صافی جدا شده و مجدداً در دمای محیط خشک شد. همچنین همان‌طور که در نمودار بارگذاری دارو برحسب زمان مشاهده می‌شود، بارگذاری دارو در ۲ h اول شیب بیشتری دارد و سپس این روند افزایشی با سرعت کمتری ادامه می‌یابد. همچنین با افزایش نسبت نانوحامل بتا-سیکلودکسترین به نشاسته داروی بیشتری بارگذاری شده است که به دلیل وجود حفره غیرقطبی بتا-سیکلودکسترین است که می‌تواند داروی غیرقطبی ايندومتاسين را به‌عنوان مولکول مهمان در خود جای دهد.



شکل ۹- نمودار رهايش دارو برحسب زمان با نسبت‌های وزنی مختلف از نانوحامل بتا-سیکلودکسترین و نشاسته: (الف) ۴/۰ به ۱/۰ (ب) ۱/۰ به ۱/۰ و (ج) ۱/۰ به ۴/۰.



شکل ۸- نمودار بارگذاری دارو برحسب زمان با نسبت‌های وزنی اولیه مختلف از نانوحامل بتا-سیکلودکسترین و نشاسته: (الف) ۴/۰ به ۱/۰، (ب) ۱/۰ به ۱/۰ و (ج) ۱/۰ به ۴/۰.

الف، ب، و ج به ترتیب برابر با ۹۲/۹، ۹۴/۸ و ۹۵ min به دست آمد.

نتیجه‌گیری

در این پژوهش به منظور ایجاد بستری برای رهایش دارو، ابتدا هیدروژل‌هایی برپایه آکرلیک اسید، نشاسته و نانوحامل بتا-سیکلودکسترین سنتز شد. پس از آن داروی ایندومتاسین در هیدروژل بارگذاری شد و رهایش آن در بافر فسفات در محیط اسیدی (شبیه pH محیط معده) و بازی (شبیه pH محیط روده بزرگ) بررسی شد. هیدروژل‌های سنتز شده بارگذاری خوبی را نشان می‌دهند که با وجود نانوحامل بتا-سیکلودکسترین افزایش می‌یابد. رهایش دارو در محیط اسیدی نشان می‌دهد، هیچ دارویی آزاد نمی‌شود. اما در محیط بازی شبیه‌سازی شده pH روده بزرگ، رهایش دارو شروع می‌شود که به دلیل تورم ژل در محیط بازی و بازشدن حفره‌های آن است. با افزایش مقدار بتا-سیکلودکسترین، بارگذاری و رهایش دارو بیشتر می‌شود که به دلیل برهم‌کنش و ایجاد تعادل پویا میان دارو و بتا-سیکلودکسترین است. همچنین، غلظت دارو طی رهایش تقریباً ثابت است که می‌تواند موجب رهایش پیوسته دارو در بدن شود. این روش برای سایر داروهایی که ساختار شیمیایی خود را در آب حفظ کرده تا بتوانند جذب هیدروژل شده و به‌طور کنترل‌شده از آن رها شوند، تعمیم‌پذیر است.

مراجع

- Lammers T., Smart Drug Delivery Systems: Back to the Future vs. Clinical Reality, *Int. J. Pharm.*, **454**, 527-529, 2013.
- Alvarez-Lorenzo C. and Concheiro A., Smart Drug Delivery Systems: From Fundamentals to the Clinic, *Chem. Commun.*, **50**, 7743-7765, 2014.
- Alvarez-Lorenzo C., Blanco-Fernandez B., Puga A.M., and Concheiro A., Crosslinked Ionic Polysaccharides for Stimuli-Sensitive Drug Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **65**, 1148-1171, 2013.
- Bajpai A., Shukla S., Saini R., and Tiwari A., *Stimuli Responsive Drug Delivery Systems From Introduction to Application*, 1st ed., Rapra-Smithers, UK, 2010.
- Ming X. and Laing B., Bioconjugates for Targeted Delivery of Therapeutic Oligonucleotides, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **87**, 81-89, 2015.
- Ullah F., Hafi Othman M.B., Javed F., Ahmad Z., and Akil H.M., Classification, Processing and Application of Hydrogels: A Review, *Mater. Sci. Eng.: C*, **57**, 414-433, 2015.
- Dragan E.S., Design and Applications of Interpenetrating Polymer Network Hydrogels. A Review, *Chem. Eng. J.*, **243**, 572-590, 2014.
- Barati A., Eskandari Z., Taghi Miri S., and Asgari M., Removal of Fluoride Ion from Aqueous Solution by Nanocomposite Hydrogel Based on Starch/Sodium Acrylate/Nano Aluminum Oxide, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **26**, 381-391,

هوشمند انجام می‌شود، به طوری که هیدروژل سنتز شده در محیط‌های بازی (شبیه pH محیط روده بزرگ) دارو را رها می‌کند. ولی، در محیط‌های اسیدی (شبیه pH محیط معده) هیچ دارویی رها نمی‌شود. همچنین، رهایش دارو با افزایش مقدار نانوحامل بتا-سیکلودکسترین و کاهش نشاسته، بیشتر شده است که به دلیل بارگذاری بیشتر دارو در هیدروژل دارای نانوحامل بتا-سیکلودکسترین و ایجاد تعادل پویا میان دارو و بتا-سیکلودکسترین است.

زمان انحلال میانه (MDT) برای رهایش دارو در زمان t ، از معادله (۲) به دست می‌آید [۲۸]:

$$MDT = \frac{\int_0^{\infty} t dM(t)}{\int_0^{\infty} dM(t)} \quad (2)$$

در این معادله، مخرج کسر مربوط به کل مقدار داروی حل شده، $M(\infty)$ است. اما در عمل، معمولاً از معادله (۳) برای محاسبه زمان انحلال میانه (MDT) استفاده می‌شود:

$$MDT = \frac{\sum_i \bar{t}_i \Delta M_i}{\sum_i \Delta M_i} \quad (3)$$

در این معادله، \bar{t}_i نقطه میانی دوره زمانی است که در آن کسر ΔM_i از مقدار معینی دارو رها می‌شود. مقادیر بیشتر MDT نشان‌دهنده قابلیت بیشتر دارو برای باقی‌ماندن در بستر پلیمری است. مقادیر MDT برای رهایش داروی ایندومتاسین از هیدروژل در نمونه‌های

- 2013.
9. Parmar H., Bakliwal S., Gujarathi N., Rane B., and Pawar S., Different Methods of Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Microsphere, *Int. J. Appl. Biol. Pharm. Technol.*, **3**, 1157-1167, 2010.
10. Bagheri Marandi Gh. and Mahmoodpoor Sharbian L., Alginate-based Hydrogel Nanocomposites Made by Carbon Nanotubes and Acrylamide/Itaconic Acid as Co-monomers, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **24**, 413-423, 2012.
11. Abdollahi Paynavandi M., Ebrahimi R., and Amiri A., Study of Loading and Releasing of Fluvoxamine in Hydrogels Prepared by Ultrasound Irradiation, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **28**, 225-232, 2015.
12. Ahmed E.M., Hydrogel: Preparation, Characterization, and Applications: A Review, *J. Adv. Res.*, **6**, 105-121, 2015.
13. Koetting M.C., Peters J.T., Steichen S.D., and Peppas N.A., Stimulus-responsive Hydrogels: Theory, Modern Advances, and Applications, *Mater. Sci. Eng., R: Reports*, **93**, 1-49, 2015.
14. Samchenko Y., Ulberg Z., and Korotych O., Multipurpose Smart Hydrogel Systems, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **168**, 247-262, 2011.
15. Saboktakin M.R. and Mahdavi Tabatabaei R., Supramolecular Hydrogels as Drug Delivery Systems, *Int. J. Biol. Macromol.*, **75**, 426-436, 2015.
16. Calo E. and Khutoryanskiy V.V., Biomedical Applications of Hydrogels: A Review of Patents and Commercial Products, *Eur. Polym. J.*, **65**, 252-267, 2015.
17. Prabakaran M. and Mano J.F., Chitosan Derivatives Bearing Cyclodextrin Cavities as Novel Adsorbent Matrices, *Carbohydr. Polym.*, **63**, 153-166, 2006.
18. Loftsson T. and Masson M., Cyclodextrins in Topical Drug Formulations: Theory and Practice, *Int. J. Pharm.*, **225**, 15-30, 2001.
19. Martin Del Valle E.M., Cyclodextrins and Their Uses: A Review, *Proc. Biochem.*, **39**, 1033-1046, 2004.
20. Patel R., Patel M., and Shah D., Applications of Cyclodextrin in Drug Delivery, *Int. J. Pharm. World Res.*, **1**, 1-22, 2010.
21. Zhang J. and Ma P.X., Cyclodextrin-based Supramolecular Systems for Drug Delivery: Recent Progress and Future Perspective, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **65**, 1215-33, 2013.
22. Khan A.S., *Nanotechnology: Ethical and Social Implications*, CRC, Taylor and Francis, 2012.
23. Machin R., Isasi J.R., and Velaz I., β -Cyclodextrin Hydrogels as Potential Drug Delivery Systems, *Carbohydr. Polym.*, **87**, 2024-2030, 2012.
24. Liu Ch., Zhang Zh., Liu X., Ni X., and Li J., Gelatin-based Hydrogels with β -Cyclodextrin as a Dual Functional Component for Enhanced Drug Loading and Controlled Release, *RSC Adv.*, **3**, 25041-25049, 2013.
25. Deng K.L., Zhong H.B., Tian T., Gou Y.B., Li Q., and Dong L.R., Drug Release Behavior of a pH/Temperature Sensitive Calcium Alginate/Poly(N-acryloylglycine) Bead with Core-Shelled Structure, *Express Polym. Lett.*, **4**, 773-780, 2010.
26. Mesnukul A., Yodkhum K., Mahadlek J., and Phaechamud T., Characterization of Indomethacin Release from Polyethylene Glycol Tablet Fabricated with Mold Technique, *Indian J. Pharm. Sci.*, **72**, 92-100, 2010.
27. Pourjavadi A., Samadi M., and Ghasemzadeh H., Fast-swelling Superabsorbent Hydrogels from Poly(2-hydroxy ethyl acrylate-co-sodium acrylate) Grafted on Starch, *Starch/Stärke*, **60**, 79-86, 2008.
28. Costa F.O., Sousa J.J.S., Pais A.A.C.C., and Formosinho S.J., Comparison of Dissolution Profiles of Ibuprofen Pellets, *J. Control Rel.*, **89**, 199-212, 2003.