Available in: http://jips.ippi.ac.ir

Iran. J. Polym. Sci. Technol.
(Persian),
Vol. 29, No. 3, 265-275
August-September 2016
ISSN: 1016-3255
Online ISSN: 2008-0883

Synthesis and Characterization of Iron Magnetic Nanocomposite Hydrogel Based on Modified Sodium Carboxymethyl Cellulose Using Acrylamide and Acrylic Acid and Investigation of Its Drug Delivery Properties

Mahdi Geramipour[1], Mehran Kurdtabar[*1], and Ghasem Rezanejade Bardajee[2]

1. Department of Chemistry, Faculty of Science, Karaj Branch, Islamic Azad University, P.O. Box: 31485-313, Karaj, Iran
2. Department of Chemistry, Payame Noor University, Postal Code: 34199-14917, Qazvin, Iran

Received: 27 October 2015, accepted: 7 February 2016

ABSTRACT

Hydrogels are three-dimensional polymer networks that can absorb and retain a huge amount of aqueous fluids even under certain pressure, but do not dissolve in water. They are responsive to environmental stimulants such as pH and ionic strength of the solution. In this study, a series of novel sodium carboxymethyl cellulose-based hydrogel nanocomposites were synthesized using acrylamide comonomer in the presence of iron magnetic as crosslinker and acrylic acid ammonium persulfate (APS) comonomer as initiator. All reaction variables affecting the water absorbency of the hydrogel nanocomposite including the concentration of crosslinking agent and initiator, and comonomers ratio were optimized in order to achieve the maximum absorption capacity. The experimental data showed that the hydrogel nanocomposite exhibited improved swelling capacity compared to the nanoparticel-free hydrogel. In addition, optimized hydrogel nanocomposite showed a good water uptake ability and the equilibrium swelling capacity was achieved within the initial 10 min. In examining the quality of the synthesized hydrogel nanocomposite, the amount of absorption in saline solutions of different concentrations was measured. Furthermore, the swelling behavior of hydrogel nanocomposite in solutions with different pH values was evaluated. The chemical structure of the hydrogel nanocomposites was characterized by means of transmission electron microscopy (TEM), scanning electron microscopy (SEM), vibrating sample magnetometry (VSM), thermogravimetry analysis (TGA), derivative thermogravimetry (DTG) and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). In order to study the drug delivery and drug release behavior, the release of sodium diclofenac as a model drug from synthesized hydrogel nanocomposite was examined in two acidic and basic buffer environments. The results indicated that this hydrogel nanocomposite may be an appropriate alternative for drug release processes in human body.

Keywords:
hydrogel,
nanocomposite,
carboxymethyl cellulose,
iron magnetic,
drug release

(*)To whom correspondence should be addressed.
E-mail: m.kurdtabar@kiau.ac.ir

Please cite this article using:
Geramipour M., Kurdtabar M., and Rezanejade Bardajee Gh., Synthesis and Characterization Iron Magnetic Nanocomposite Hydrogel Based on Modified Sodium Carboxymethyl Cellulose Using Acrylamide and Acrylic Acid and Investigation of Its Drug Delivery Properties, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **29**, 265-275 , 2016.

قابل دسترس در نشانی: http://jips.ippi.ac.ir

سنتز و شناسایی هیدروژل نانوکامپوزیتی آهن مغناطیسی برپایه سدیم کربوکسی متیل‌سلولوز اصلاح شده با آکریل‌آمید و آکریلیک اسید و بررسی خواص دارورسانی آن

مجله علوم و تکنولوژی پلیمر،
سال بیست و نهم، شماره ۳،
صفحه ۲۷۵-۲۶۵، ۱۳۹۵
ISSN: 1016-3255
Online ISSN: 2008-0883

مهدی گرامی‌پور[۱]، مهران کردتبار*[۱]، قاسم رضانژاد بردجی[۲]

۱- کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، گروه شیمی، صندوق پستی ۳۱۳-۳۱۴۸۵
۲- قزوین، دانشگاه پیام نور قزوین، گروه شیمی، کد پستی ۱۴۹۱۷-۳۴۱۹۹

دریافت: ۱۳۹۴/۸/۵، پذیرش: ۱۳۹۴/۱۱/۱۸

چکیده

هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری سه‌بعدی هستند که قابلیت نفوذ و نگه‌داری مقادیر بسیار زیادی از محلول‌های آبی را حتی با اعمال فشار خارجی دارند، بدون اینکه در آن حل شوند. این ترکیبات به شرایط محیطی مانند pH و قدرت یونی محلول حساس هستند. در این پژوهش، مجموعه‌ای از هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی جدید برپایه کربوکسی متیل سلولوز با استفاده از آکریل آمید و آکریلیک اسید به‌عنوان هوموپلیمر در مجاورت نانوذرات آهن مغناطیسی به‌عنوان شبکه‌ساز و آمونیوم پرسولفات (APS) به‌عنوان آغازگر تهیه شد. تمام عوامل متغیر مؤثر بر واکنش جذب آب به وسیله هیدروژل نانوکامپوزیتی، با افزایش غلظت عوامل شبکه‌ساز، آغازگر و نسبت مونومرها برای رسیدن به بیشینه جذب، بهینه‌سازی شد. نتایج تجربی حاکی از این است که هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی بهینه‌سازی شده در مقایسه با هیدروژل‌های بدون نانوذرات رفتار تورمی بهتری نشان می‌دهند. برای مثال، هیدروژل نانوکامپوزیتی بهینه‌سازی شده به‌خوبی نشان داد، قابلیت جذب آب و خاصیت تورم تعادلی در ۱۰ min ابتدایی انجام می‌شود. همچنین، رفتار تورمی هیدروژل نانوکامپوزیتی در محلول‌های با pH متفاوت ارزیابی شد. ساختار شیمیایی هیدروژل نانوکامپوزیتی تهیه شده با میکروسکوپی الکترونی عبوری (TEM)، میکروسکوپی الکترونی پویشی (SEM)، مغناطیس‌سنجی نمونه مرتعش (VSM)، گرماوزن‌سنجی (TGA)، گرماوزن‌سنجی مقایسه‌ای (DTG) و طیف‌سنجی زیرقرمز (FTIR) تأیید شد. برای مطالعه خاصیت دارورسانی و رهایش کنترل‌شده دارو، رهایش سدیم دیکلوفناک به‌عنوان مدل دارو از هیدروژل نانوکامپوزیتی سنتز شده در دو محیط بافری اسید و قلیا بررسی شد. نتایج نشان داد، هیدروژل‌های مزبور ممکن است، برای فرایندهای رهایش دارو در بدن انسان مناسب باشند.

واژه‌های کلیدی

هیدروژل،
نانوکامپوزیت،
کربوکسی متیل سلولوز،
آهن مغناطیسی،
رهایش دارو

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:
m.kurdtabar@kiau.ac.ir

مقدمه

به‌طورکلی، ژل‌ها شبکه پیوسته سه‌بعدی هستند که وقتی در حلال خود قرار می‌گیرند، با جذب آن متورم شده، در برابر انحلال مقاومت نشان می‌دهند [۴-۱]. انحلال‌ناپذیری ژل ناشی از پیوندهای عرضی فیزیکی مانند درهم گره‌خوردن زنجیرهای پلیمر، برهم‌کنش‌های ضعیف مثل پیوندهای هیدروژنی یا واندروالسی یا پیوندهای عرضی شیمیایی مانند پیوندهای کووالانسی حاصل می‌شوند. هیدروژل‌ها به شرایط محیطی مانند pH، دما و قدرت یونی محلول حساسیت دارند [۷-۴].

هیدروژل‌ها مانند عموم پلیمرها، حتی پلیمرهای اصلاح شده، خواص مکانیکی و پایداری گرمایی کمی دارند. برای تقویت این خواص می‌توان از نانوذرات استفاده کرده و هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی را تهیه کرد [۱۱-۸]. از جمله ذراتی که در مقیاس نانومتر برای پرکنندگی و تقویت خواص مکانیکی، پایداری گرمایی، افزایش خواص مغناطیسی و الکتریکی و خواص اکسایش و کاهش استفاده می‌شوند، می‌توان به نانوذرات با منشأ معدنی از قبیل اکسیدهای فلزات واسطه، فسفات‌های فلزی یا سیلیکات‌ها یا خاک‌های رس اشاره کرد [۱۵-۱۲]. بدین منظور در پژوهش حاضر از نانوذرات آهن استفاده شد. هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی در بسیاری زمینه‌ها از جمله کشاورزی، مهندسی بافت، داروسازی و حذف آلاینده‌های زیست‌محیطی کاربرد دارند. همچنین، هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی کاربردهای نوینی در صنعت داروسازی به‌ویژه رهایش کنترل شده دارو یافته‌اند [۱۷-۱۵].

رهایش کنترل شده دارو، فرایندی است که طی آن حامل یا عامل فعال با دارو ترکیب شده تا دارو در بدن به شکل از پیش‌معین شده و دلخواه از حامل رها شود. بنابراین، حامل بخش مهمی از سامانه رهایش کنترل شده داروست و به‌عنوان بستر یا محفظه‌ای برای نگه‌داری دارو به‌کار می‌رود. هیدروژل‌های ابرجاذب نانوکامپوزیتی حامل‌های مناسبی برای نگه‌داری و رهایش کنترل شده دارو هستند [۲۱-۱۸].

در این پژوهش، هیدروژل ابرجاذب نانوکامپوزیت مغناطیسی آهن برپایه کربوکسی متیل سلولوز اصلاح شده با استفاده از آکریل‌آمید و آکریلیک اسید به روش پلیمرشدن پیوندی تهیه شد. داروی سدیم دیکلوفناک به‌عنوان نمونه برای رهایش کنترل شده دارو بررسی شد. گفتنی است، دلیل انتخاب داروی سدیم دیکلوفناک فقط دسترسی آسان و قیمت نسبتاً ارزان آن بوده است. وجود تخلخل و نیز وجود گروه‌های عاملی آبدوست در ساختار هیدروژل سنتز شده باعث جذب زیاد آب به‌وسیله هیدروژل شده است. با انجام آزمون‌های آزمایشگاهی و دستگاهی روی نمونه و همچنین بررسی دارو، مناسب‌بودن هیدروژل مزبور برای کاربرد دارویی (دارورسانی و رهایش دارو) تأیید شد.

تجربی

مواد

کربوکسی متیل سلولوز (CMC) از Npi Sunrose f300hc، آکریل‌آمید، آکریلیک اسید، آمونیوم پرسولفات، کلرید آهن دوظرفیتی و سه‌ظرفیتی مغناطیسی و سدیم هیدروکسید همگی ازشرکت Merck و اتانول ٪۹۶ از شرکت بیدستان استفاده شدند.

دستگاه‌ها

راکتور سه‌دهانه، همزن مکانیکی مدل IKA RW20، ترازو مدل B1210S Sartorius، pHسنج مدل inolab WTW، طیف‌سنج زیرقرمز FTIR مدل Perkin Elmer Spectrum 100، میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) مدل Philips CM30، مغناطیس‌سنج نمونه مرتعش (vibrating sample magnetometer, VSM) مدل ۵۵۰، میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) مدل Seron Technology AIS 2300C، گرماوزن‌سنج (TGA) Perkin Elmer مدل Pyris 1 ساخت آمریکا و طیف نورسنج UV-Vis مدل UVIKON92 به‌کارگرفته شده است.

روش‌ها

تهیه هیدروژل

مقدار g ۱ از کربوکسی متیل سلولوز به همراه mL ۴۰ آب مقطر داخل راکتور سه‌دهانه ریخته و سامانه به منظور آغاز واکنش نصب شد، راکتور سه‌دهانه حاوی آب مقطر و CMC در حمام بن‌ماری قرارگرفته تا دمای داخل راکتور به ۸۰°C افزایش یافت. به مخلوط مدنظر اجازه داده شد تا با مخلوط‌کن مکانیکی با سرعت rpm ۳۰۰ مخلوط شده و محلولی کاملاً شفاف و یکنواخت تهیه شود. سپس، مقدار g ۰/۱ آمونیوم پرسولفات به‌عنوان آغازگر رادیکالی در mL ۵ آب مقطر حل و به محلول داخل راکتور اضافه شد. حدود min ۵ پس از آن، g ۱ آکریل آمید در mL ۵ آب مقطر حل، سپس به آن g ۳ آکریلیک اسید اضافه شده و مخلوط مزبور به راکتور واکنش اضافه شد. به مخلوط داخل راکتور برای انجام و تکمیل واکنش min ۶۰ زمان داده شد. سپس، گرم‌کن خاموش و سرعت مخلوط‌کن به حداقل کاهش یافت. محلولی از مخلوط g ۰/۳۳ کلریدآهن دوظرفیتی و g ۰/۸۱۱ کلرید آهن سه‌ظرفیتی و mL ۵ آب مقطر که از پیش آماده شده بود، قطره‌قطره به راکتور واکنش اضافه شد. min ۳۰ بعد مقدار mL ۲۰ آمونیاک به منظور تثبیت نانوذرات تشکیل شده به راکتور واکنش اضافه و min ۳۰ دیگر به واکنش در حال انجام زمان داده شد. درنهایت، برای خارج‌شدن آب اضافه و اجزائی که در واکنش

شرکت نکرده‌اند (سل)، محصول به بشر ۲۵۰ mL حاوی اتانول ٪۹۶ منتقل شد. پس از ۲ h، محصول (ژل) از الکل خارج و با قیچی به قطعات کوچک‌تر برش زده شد و به‌مدت ۲۴ h درون بشر ۲۵۰ mL حاوی اتانول ٪۹۶ نگه‌داری شد. پس از گذشت زمان مزبور، هیدروژل نانوکامپوزیتی برای آب‌گیری و خشک‌شدن به‌مدت ۹ h درون‌گرم‌خانه با دمای ۶۰°C نگه‌داری شد. محصول آب‌گیری شده و خشک به‌وسیله هاون چینی ساییده شده و با الک‌های با دانه‌بندی مشخص ۴۰۰–۲۵۰ μm تفکیک شد.

بهینه‌سازی هیدروژل نانوکامپوزیتی

برای دست‌یابی به محصولی با بهترین کیفیت در شرایط آزمایشگاهی یکسان طی سه مرحله و در مرحله اول مقادیر مونومرها شامل آکریل آمید و آکریلیک اسید، مرحله دوم مقدار آغازگر یعنی آمونیوم پرسولفات و در مرحله سوم نسبت‌های مولی آهن تغییر یافت. مقادیر بهینه شده واکنش در جدول ۱ آمده است.

اندازه‌گیری ظرفیت تورم هیدروژل

مقدار ۰/۰۵ g از هیدروژل ابرجاذب خشک دانه‌بندی شده با اندازه ذرات ۴۰۰–۲۵۰ μm (مش ۶۰–۴۰) داخل بشر ۲۵۰ mL آب مقطر ریخته و اجازه داده شد، به‌مدت ۲ h در دمای محیط و داخل آب مقطر متورم شد. سپس، هیدروژل متورم را داخل صافی توری‌شکل ریخته و اجازه داده شد، ۳۰ min استراحت کند تا آب اضافی آن خارج شود. سپس، آن را وزن کرده و مقدار تورم تعادلی (E_S) از معادله (۱) به‌دست آمد:

$$E_s(g/g) = \frac{w_3 - w_2}{w_1} \qquad (۱)$$

در این معادله، w_1 وزن جامد خشک، w_2 وزن صافی و w_3 مجموع وزن صافی و هیدروژل متورم است.

اثر pH بر مقدار جذب

برای تشخیص اینکه هیدروژل ابرجاذب تهیه شده در چه pH به حداکثر مقدار جذب می‌رسد، محلول‌های آبی با pH ۱ تا ۱۴تهیه شد. مقدار ۰/۰۵ g از هیدروژل خشک توزین و طبق معادله (۱) مقدار تورم هیدروژل در محلول‌های مزبور اندازه‌گیری شد.

جدول ۱– مقادیر بهینه‌سازی شده برای تولید هیدروژل با بیشترین مقدار جذب (در تمام موارد مقدار CMC و آمونیاک ثابت است).

شماره آزمایش	مقدار آغازگر (g)	آکریل آمید (g)	آکریلیک اسید (g)	Fe^{2+} (g)	Fe^{3+} (g)	مقدار تورم (g/g)
۱	۰/۰۲۵	۲	۲	۰/۳۳	۰/۸۱۱	۲۴
۲	۰/۰۵	۲	۲	۰/۳۳	۰/۸۱۱	۱۵۸
۳	۰/۰۷۵	۲	۲	۰/۳۳	۰/۸۱۱	۹۶
۴	۰/۱	۲	۲	۰/۳۳	۰/۸۱۱	۹۴
۵	۰/۱۲۵	۲	۲	۰/۳۳	۰/۸۱۱	۸۳
۶	۰/۰۵	۲	۲	۰/۱۹۹	۰/۴۸	۲۱۵
۷	۰/۰۵	۲	۲	۰/۲۶	۰/۶۴	۱۳۲
۸	۰/۰۵	۲	۲	۰/۳۳	۰/۸۱۱	۱۵۸
۹	۰/۰۵	۲	۲	۰/۳۹	۰/۹۷	۱۱۲
۱۰	۰/۰۵	۲	۲	۰/۴۶	۱/۱۳۵	۱۱۵
۱۱	۰/۰۵	۱	۳	۰/۱۹۹	۰/۴۸	–
۱۲	۰/۰۵	۱/۵	۲/۵	۰/۱۹۹	۰/۴۸	۱۲۶
۱۳	۰/۰۵	۲	۲	۰/۱۹۹	۰/۴۸	۲۱۵
۱۴	۰/۰۵	۲/۵	۱/۵	۰/۱۹۹	۰/۴۸	۱۳۰
۱۵	۰/۰۵	۳	۱	۰/۱۹۹	۰/۴۸	۱۲۰

بررسی سینتیک جذب

برای تعیین سرعت تورم، مقدار g ۰/۰۵هیدروژل خشک برداشته و طبق معادله (۱) مقدار تورم آن در بازه زمانی min ۰ تا min ۱۲۰ اندازه‌گیری شد.

بررسی اثر نمک بر مقدار جذب

برای بررسی تغییرات مقدار جذب در محیط‌های با غلظت‌های مختلف، محلول‌هایی از نمک‌های یک‌ظرفیتی NaCl، دوظرفیتی $BaCl_2$ و سه‌ظرفیتی $AlCl_3$ تهیه شد. سپس، با g ۰/۰۵ از نمونه خشک طبق معادله (۱) مقدار جذب نمونه در محلول نمکی اندازه‌گیری شد.

بررسی برگشت‌پذیری تورم هیدروژل با pH

برای بررسی برگشت‌پذیری تورم هیدروژل مقدار g ۰/۰۵ از وزن خشک نمونه به‌طور متناوب داخل بافر با pH برابر ۲ و ۸ قرار داده شده و در فواصل زمانی یکسان min ۲ مقدار تورم اندازه‌گیری شد.

بررسی رهایش کنترل شده دارو در محیط بافری

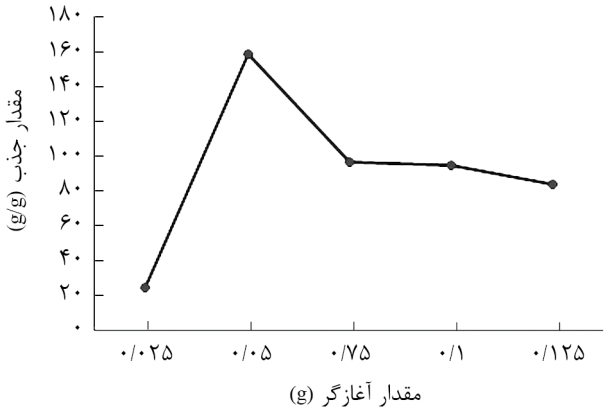
مقدار g ۰/۱ از هیدروژل در mL ۴۰ از محلول mol ۰/۰۱ داروی سدیم دیکلوفناک، که با آب مقطر به غلظت مدنظر رسیده، قرار گرفت و اجازه داده شد تا محلول به‌وسیله هیدروژل جذب شود. سپس، هیدروژل متورم با صافی جدا کرده درون mL ۱۰۰ محلول بافر با pH برابر ۲ قرار داده می‌شود. در فواصل زمانی مشخص، مقدار داروی آزاد شده به‌وسیله ژل با دستگاه UV-Vis بررسی شد.

نتایج و بحث

اثر مقدار آغازگر بر مقدار جذب

شکل ۱ نشان می‌دهد، افزایش مقدار آغازگر تا حدی می‌تواند باعث افزایش مقدار جذب به‌وسیله هیدروژل شود. اما در بیش از آن، این رابطه معکوس می‌شود. می‌توان گفت، با افزایش غلظت آغازگر، تعداد رادیکال‌های تشکیل شده روی زنجیر پلی‌ساکارید افزایش می‌یابد و سبب ازدیاد تعداد زنجیرهای درحال رشد و کاهش طول زنجیر به دلیل افزایش واکنش‌های خودشبکه‌ای‌شدن می‌شود. درنتیجه کاهش طول زنجیرهای پلیمر و کاهش احتمال شبکه‌بندی زنجیرها به‌وسیله عامل شبکه‌ساز مقدار جذب افزایش می‌یابد.

کاهش مقدار جذب پس از رسیدن به حداکثر مقدار استفاده از آغازگر در جذب بیشینه را نیز می‌توان به افزایش احتمال شبکه‌ای‌شدن

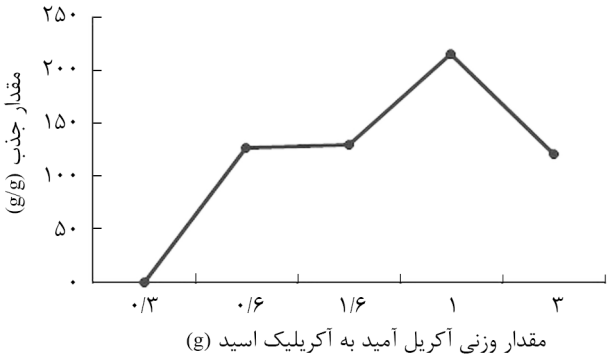


شکل ۱- اثر مقدار آغازگر بر مقدار جذب هیدروژل نانوکامپوزیتی برپایه CMC.

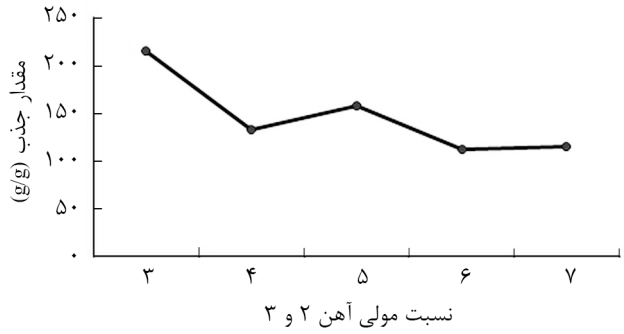
از برخورد دو زنجیر رادیکالی با هم و از همه مهم‌تر تخریب پیکره پلی‌ساکارید با وجود آنیون-رادیکال سولفات مرتبط دانست یا چنین عنوان کرد که در عمل چگالی اتصالات عرضی افزایش یافته و مقدار جذب کاهش می‌یابد [۱،۲۰].

اثر مقدار مونومر بر مقدار جذب

طی فرایند بهینه‌سازی مشخص شد، بهترین نسبت به‌کارگیری دو مونومر آکریل آمید و آکریلیک اسید نسبت ۱به۱ از دو مونومر است. شکل ۲ نیز نشان می‌دهد، افزایش مونومر نیز تا حدی می‌تواند مقدار جذب را افزایش دهد. افزایش مقدار مونومر به دلیل وجود گروه‌های عاملی آبدوست به‌طور مستقیم باعث افزایش مقدار جذب می‌شود. کاهش مقدار جذب را نیز می‌توان به افزایش احتمال واکنش‌های خودشبکه‌ای‌شدن دو مونومر، شاخه‌دارشدن و نیز انتقال زنجیر پلیمری مربوط دانست.



شکل۲- اثر مقدار مونومر بر مقدار جذب هیدروژل نانوکامپوزیتی برپایه CMC.



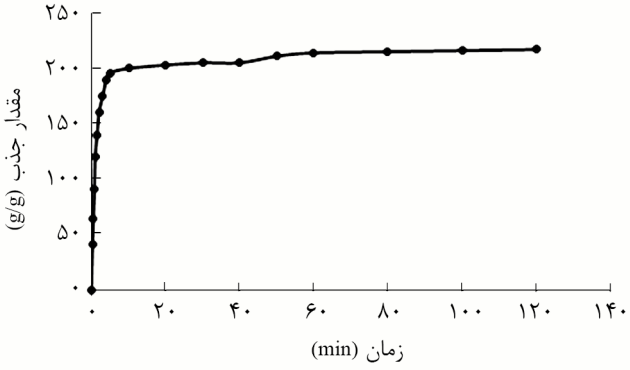
شکل ۳- اثر مقدار شبکه‌ساز بر مقدار جذب هیدروژل نانوکامپوزیتی برپایه CMC.

اثر نانوذرات آهن (شبکه‌ساز) بر مقدار جذب

همان طورکه در شکل ۳ قابل مشاهده است، با افزایش تعداد مول‌های آهن با نسبت ثابت ۱ از Fe^{2+} و ۳ از Fe^{3+} مقدار نانوذرات تشکیل شده افزایش یافته و در نتیجه مقدار جذب نمونه کاهش می‌یابد. حداکثر جذب به‌دست آمده به مقدار ۲۱۵ زمانی است که مقدار ۰/۱۹۹ g از Fe^{2+} و ۰/۴۸ g از Fe^{3+} به‌کار برده شده است. طبق این شکل بین مقدار شبکه‌ساز و مقدار جذب رابطه معکوسی برقرار است. همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، نانوذرات برای تقویت خواص از جمله خواص فیزیکی و مکانیکی به ساختار هیدروژل اضافه می‌شوند. این نانوذرات با زنجیرهای پلیمری ژل به شکل یک لایه یا پوسته دربر گرفته می‌شوند. به هر مقدار که این لایه‌ها به هم نزدیک‌تر و فشرده‌تر باشند، مانع تورم ژل می‌شوند. برعکس در نبود نانوذرات، ژل بیش از حد متورم شده و متلاشی می‌شود.

سینتیک جذب هیدروژل در محیط آبی

از ویژگی‌های مهم هیدروژل‌ها قابلیت جذب زیاد، طی زمانی مشخص و محدود است. همان‌طورکه در شکل ۴ مشاهده می‌شود، جذب طی ۱۵ min به حداکثر مقدار رسیده و سپس تقریباً ثابت



شکل ۴- سینتیک جذب نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی در محیط آبی.

می‌ماند که به‌وضوح می‌توان رفتار قانون توانی جذب یعنی معادله (۲) معروف به معادله وویت را مشاهده کرد:

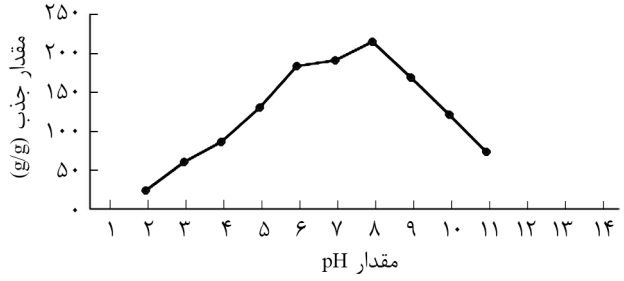
$$S_t=S_e(1-e^{-t/T})q \qquad (۲)$$

در این معادله، S_t جذب در زمان t،وS_e تورم تعادلی، t زمان تورم (min) و T پارامترسرعت (min) است، یعنی مدت زمانی که مقدار جذب به ۰/۶۳ مقدار بیشینه می‌رسد. با کوچک‌ترشدن مقدار T سینتیک جذب بهتر می‌شود. برای محاسبه مقادیر S_e و T داده‌های به‌دست آمده به‌کمک نرم‌افزار Origin 6.1 پردازش و با معادله وویت مطابقت داده شد.

اثر pH بر مقدار جذب

هیدروژل‌های یونی مقادیر جذب متفاوتی را در محیط‌های با pH مختلف نشان می‌دهند. شکل ۵ نشان‌دهنده این واقعیت است. در pHهای اسیدی ۱ تا ۴، جذبی وجود ندارد یا مقدار جذب بسیار کم است. از دلایل کم‌بودن جذب می‌تواند تبدیل گروه‌های کربوکسیلات به کربوکسیل باشد که باعث می‌شود، نیروهای دافعه بار آنیون-آنیون بین گروه‌ها حذف شوند. از سوی دیگر، به دلیل تشکیل پیوندهای هیدروژنی میان گروه‌های اسیدی، چگالی شبکه هیدروژلی افزایش یافته و به همین دلیل مقدار جذب کاهش می‌یابد. همچنین، احتمال دارد، نانوذرات درون هیدروژل در pHهای اسیدی با بار مثبت پوشیده شوند. این پوشیدگی به وسیله بارهای مثبت باعث می‌شود، قدرت پیوندهای فیزیکی موجود میان نانوذرات و گروه‌های کربوکسیل و نیز مقدار جذب کاهش یابد.

در pHهای خنثی (۸-۶) هیدروژل حداکثر مقدار جذب را دارد و تغییر چندانی در آن مشاهده نمی‌شود. این عدم حساسیت هیدروژل به تغییر pH تا حدود ۱۲ نیز می‌رسد. اما، با افزایش pH، هیدروژل کاملاً در محیط آبی حل می‌شود. دلیل این موضوع یعنی گسستگی



شکل ۵- اثر pH بر مقدار جذب نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.

ساختار هیدروژل و حل‌شدن آن عکس اتفاقی است که در pH اسیدی رخ می‌دهد. یعنی افزایش بار منفی در سطح نانوذرات است. این افزایش بار منفی باعث می‌شود، دافعه آنیون-آنیون بین گروه‌های کربوکسیلات و نانوذرات آهن افزایش یافته و ساختار هیدروژل تخریب شود.

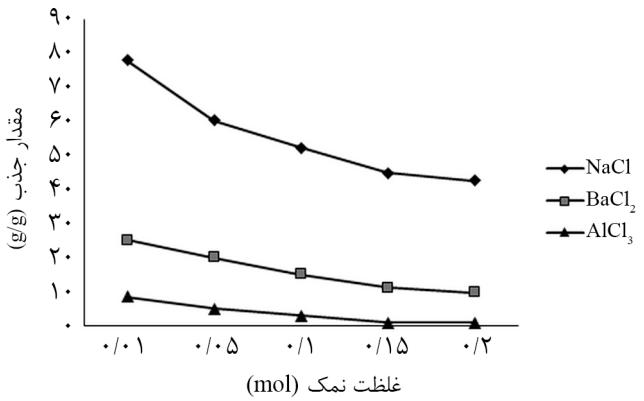
اثر نوع و غلظت محلول‌های نمکی بر مقدار جذب

علت اصلی جذب آب به وسیله هیدروژل‌ها، اختلاف در فشار اسمزی است. در محلول نمکی به دلیل کاهش اختلاف فشار اسمزی بین هیدروژل و محیط خارج، مقدار جذب کاهش می‌یابد. دلیل دیگر می‌تواند اثر شبکه‌سازی یون‌های چندظرفیتی موجود در محلول نمکی باشد. بدین ترتیب که یون‌های چندظرفیتی باعث افزایش شبکه‌سازی در هیدروژل و درنتیجه کاهش مقدار جذب شود. شکل ۶ کاهش مقدار جذب در اثر افزایش مقدار بار کاتیون را به نحو مطلوب آشکار می‌سازد.

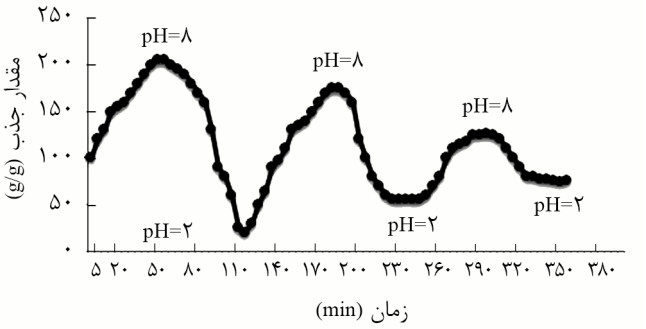
خواص برگشت‌پذیری هیدروژل

هیدروژل سنتز شده آنیونی است. بنابراین انتظار می‌رود، قابلیت جذب آن در دو محیط اسیدی و بازی حفظ شده، در محیط اسیدی مقدار جذب آن کاهش و در محیط به نسبت خنثی مقدار جذب افزایش یابد. نتیجه به‌دست آمده در شکل ۷ این انتظار را برآورده می‌سازد.

ابتدا هیدروژل در محیط بافری با pH برابر ۸ قرارگرفته، به مرور زمان مقدار جذب آن افزایش می‌یابد تا پس از مدتی مقدار جذب ثابت ماند. سپس، هیدروژل در محیط بافری با pH برابر ۲ غوطه‌ور شد. با گذشت زمان از مقدار جذب هیدروژل تا رسیدن به حداقل کاسته و باز ثابت شد. طی سه مرحله این عمل تکرار شد. این افزایش و کاهش مقدار جذب هیدروژل در دو محیط بافری نیز تکرار شد و هیدروژل توانست به‌خوبی رفتار برگشت‌پذیری خود را حفظ کند.



شکل ۶- اثر نوع و غلظت محلول‌های نمکی بر مقدار جذب نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.



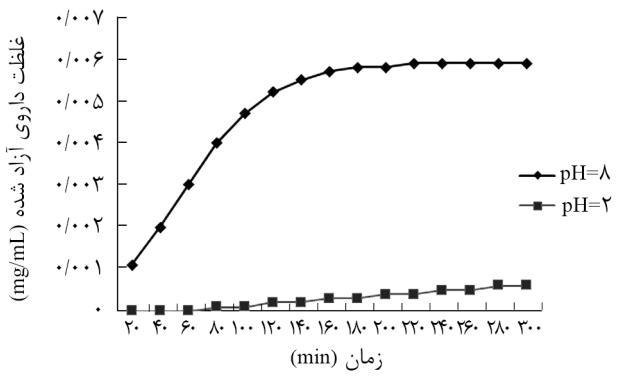
شکل۷-بررسی رفتار برگشت‌پذیری نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.

بررسی رهایش کنترل شده دارو در محیط بافری با pH برابر ۲ و ۸

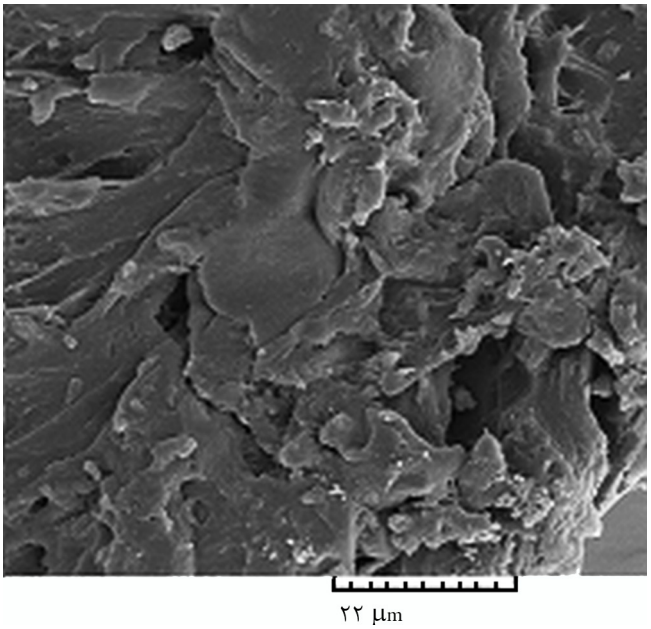
سدیم دیکلوفناک به‌عنوان نمونه و مدل برای بررسی قابلیت هیدروژل سنتز شده در رهایش کنترل شده دارو انتخاب شد. این دارو در دو محیط بافری تقریباً مشابه محیط اسیدی معده، یعنی بافر با pH برابر۲ و محیط بافری نزدیک به خنثی روده یعنی بافر با pH برابر ۸ بررسی شد. با توجه به نوع هیدروژل سنتز شده آنیونی، انتظار می‌رود، در محیط اسیدی مقدار رهایش دارو کند و برعکس در محیط خنثی رهایش دارو به‌وسیله هیدروژل سریع باشد. این موضوع همان‌طور که در شکل ۸ دیده می‌شود تا حدودی تأیید و انتظار را برآورده کرده است.

بررسی شکل‌شناسی هیدروژل با میکروسکوپی الکترونی پویشی

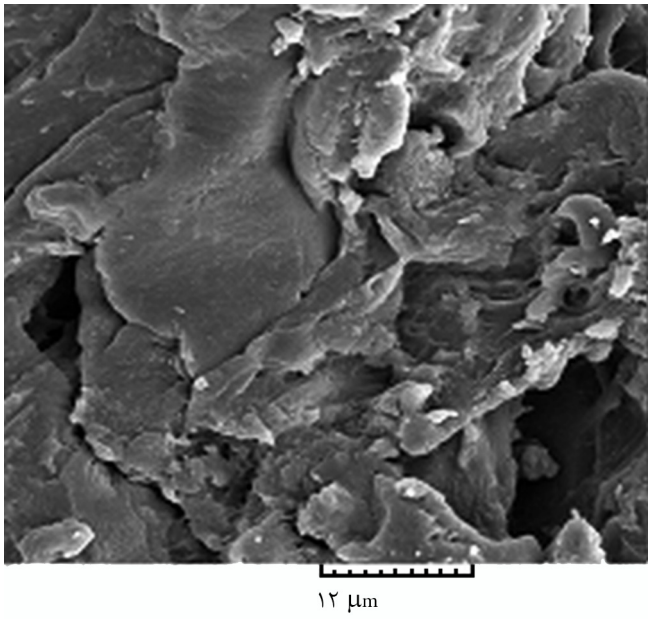
در میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) حرکت یک پرتو الکترونی روی نمونه سیگنال‌هایی را فراهم می‌کند که بر این اساس میکروسکوپ می‌تواند تصویری از سطح نمونه را نشان دهد. شکل ۹ تصویر SEM نمونه هیدروژل سنتز شده است. این شکل نشان می‌دهد، هیدروژل سنتز شده سطحی کاملاً متخلخل دارد. این سطح متخلخل به افزایش مقدار جذب کمک می‌کند.



شکل۸-بررسی رهایش دارو به وسیله نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.



(الف)

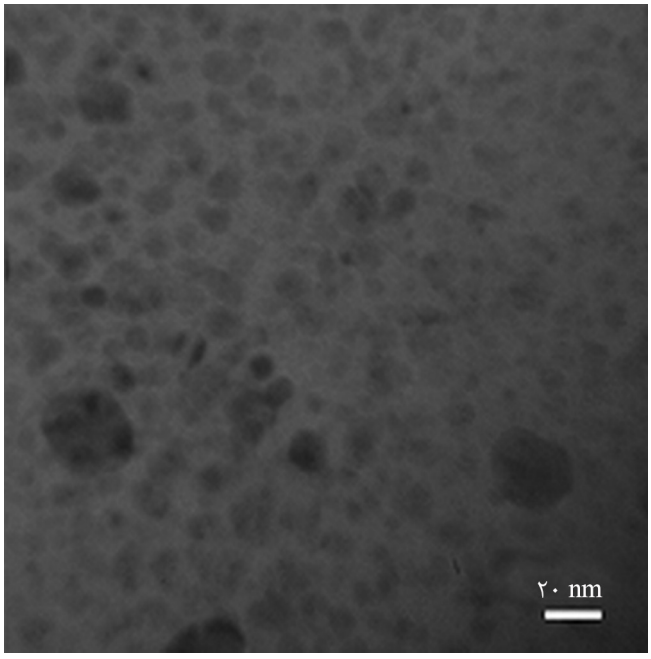


(ب)

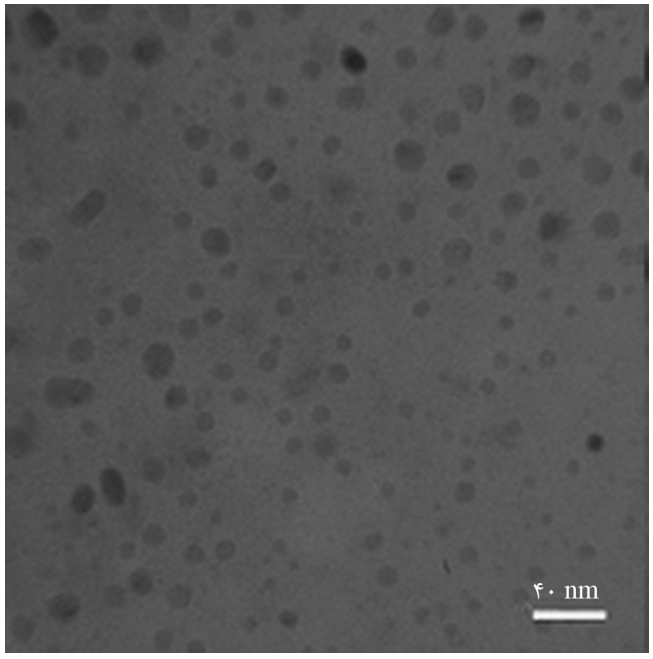
شکل ۹- تصاویر SEM نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی با بزرگ‌نمایی‌های مختلف.

بررسی شکل‌شناسی هیدروژل با میکروسکوپی الکترونی عبوری

تصاویر گرفته شده با میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) حاصل عبور الکترون‌ها از داخل نمونه است. این موضوع کاملاً برخلاف تصاویر دستگاه SEM است. بنابراین، دستگاه TEM این قابلیت را دارد که نانوساختارهای داخل نمونه را آشکار سازد. با توجه به شکل ۱۰ می‌توان توزیع نانوذرات سنتز شده درون بافت زمینه را مشاهده کرد. در تصویر مشخص است، نانوذرات موجود در نمونه توزیع نسبتاً مناسبی داخل نمونه دارند. تشکیل نانوذرات و توزیع مناسب آن‌ها در دادن خواص

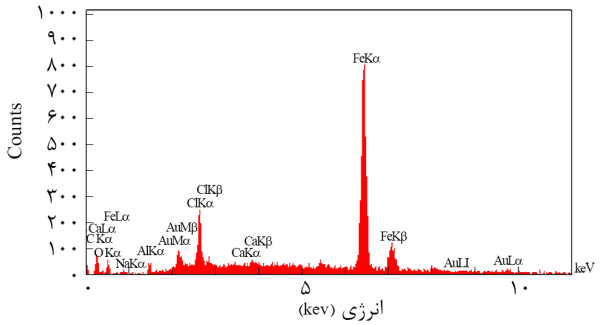


(الف)



(ب)

شکل ۱۰- تصاویر TEM نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی با بزرگ‌نمایی‌های متفاوت.



شکل ۱۱- طیف تفکیک انرژی نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی (EDAX).

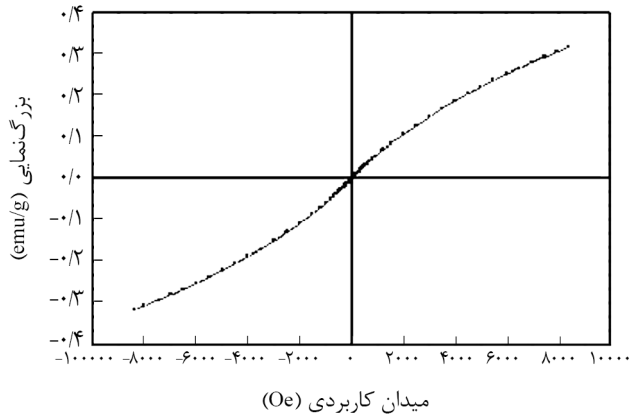
ویژه به هیدروژل از جمله افزایش پایداری گرمایی مدنظر کمک می‌کند.

بررسی طیف‌سنجی تفکیک انرژی

شکل ۱۱ الگوی EDAX نانوذرات موجود در نمونه را نشان می‌دهد. با توجه به شکل می‌توان دریافت عمده‌ترین عنصر تشکیل‌دهنده نانوذرات عنصر آهن است. بیشترین طیف حاصل مربوط به آهن متعلق به انتقالات الکترونی لایه‌های L و M به لایه K یعنی FeKα و FeKβ است

بررسی مغناطیس‌سنجی نمونه مرتعش

مغناطیس‌سنجی نمونه مرتعش (VSM) روشی برای بررسی خواص مغناطیسی نانوذرات آهن در ساختار هیدروژل است. نمودارهای حاصل از این روش تفاوت مواد مغناطیسی نرم و سخت را نشان می‌دهد. شکل ۱۲ نمودار مغناطیس‌سنجی نمونه مرتعش هیدروژل سنتز شده است و نشان می‌دهد، نانوذرات سنتز شده خاصیت

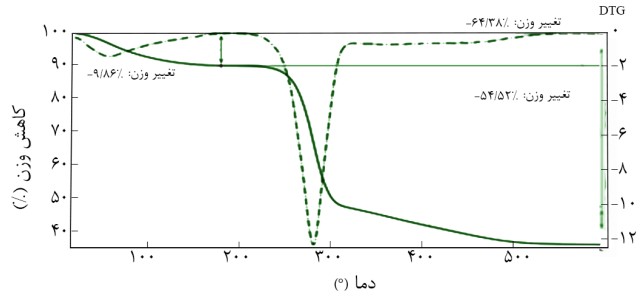


شکل ۱۲- نمودار مغناطیس‌سنجی نمونه مرتعش (VSM) نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.

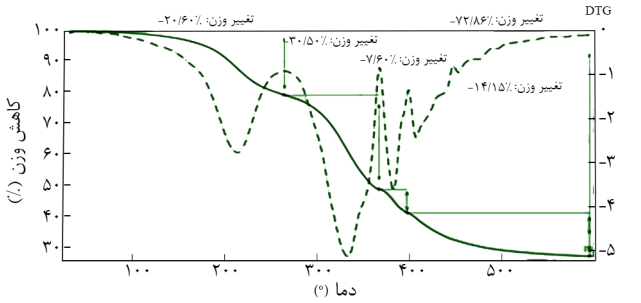
ابرپارامغناطیسی دارند.

بررسی پایداری گرمایی به روش گرماوزن‌سنجی

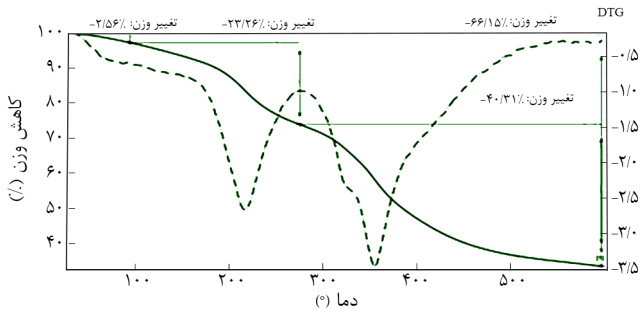
در شکل ۱۳ پایداری گرمایی سه نمونه به روش تجزیه گرماوزنی مقایسه شده است. شکل ۱۳-الف تا ج به ترتیب مربوط به CMC خالص، هیدروژل‌های سنتز شده با نانوذرات آهن و MBA (متیلن بیس‌آکریل آمید) به عنوان شبکه‌ساز است. آغاز تخریب نمونه اول در دمایی حدود ۸۰°C است. این دما در نمونه سوم به ۹۰°C رسیده و در نمونه دوم که نمونه اصلی است به ۲۰۰°C می‌رسد. افزایش دمای تخریب نشان‌دهنده تهیه نانوکامپوزیت و افزایش استحکام نمونه با افزایش نانوذرات آهن است.



(الف)

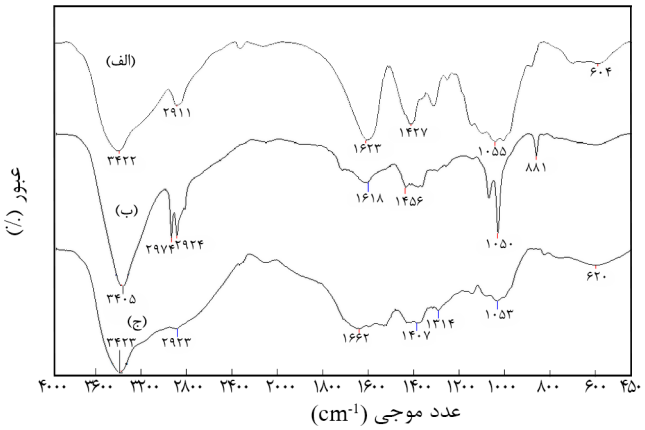


(ب)



(ج)

شکل ۱۳- گرمانگاشت‌های TGA و DTG: (الف) کربوکسی متیل سلولوز، (ب) نمونه بدون نانوذرات آهن و (ج) نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.



شکل۱۴- طیف‌های FTIR: (الف) کربوکسی متیل سلولوز، (ب) نمونه بدون نانوذرات آهن و (ج) نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.

طیف‌سنجی زیرقرمز تبدیل فوریه

در شکل ۱۴-الف، طیف FTIR مربوط به کربوکسی‌متیل‌سلولوز پیک ظاهر شده در ناحیه ۳۴۲۲ cm^{-1} به ارتعاش‌های کششی گروه هیدروکسیل سلولوز و گروه کربوکسیل نسبت داده شد. پیک ناحیه ۱۶۲۳ cm^{-1} مربوط به گروه کربونیل و کربوکسیل اسیدی است. همچنین، پیک موجود در ناحیه ۱۴۲۷ cm^{-1} را می‌توان به ارتعاش‌های کششی متقارن گروه کربوکسیلات مربوط دانست.

شکل ۱۴-ج، طیف FTIR مربوط به نمونه سنتز شده است که به‌جای نانوذرات آهن به‌عنوان شبکه‌ساز از متیلن‌بیس‌آکریل‌آمید (MBA) استفاده شده است. در این طیف، پیک ظاهر شده در ناحیه ۳۴۲۳ cm^{-1} مربوط به ارتعاش‌های کششی گروه هیدروکسیل‌سلولوز و گروه کربوکسیل اسیدی است. پیک ناحیه ۱۶۲۲ cm^{-1} به ارتعاش‌های کششی گروه کربونیل آمیدی و کربونیل اسیدی مربوط است. پیک ظاهر شده در ناحیه ۱۴۰۷ cm^{-1} نیز به ارتعاش‌های کششی متقارن گروه کربوکسیلات مربوط است.

شکل ۱۴-ب نیز طیف مربوط به نمونه سنتز شده با سلولوز، آکریل آمید، آکریلیک اسید و نانوذرات آهن است. در این طیف، پیک ظاهر شده در ناحیه ۳۴۰۵ cm^{-1} به ارتعاش‌های کششی گروه هیدروکسیل سلولوز و گروه کربوکسیل مربوط است. پیک ناحیه ۱۶۱۸ cm^{-1}نیز به ارتعاش‌های کششی گروه کربونیل‌کربوکسیل اسیدی و نیز ارتعاش‌های کششی کربونیل‌آمیدی مربوط است. پیک ظاهر شده در ناحیه ۱۴۵۶ cm^{-1} نیز به ارتعاش‌های کششی آنیون کربوکسیلات ارتباط دارد. با مقایسه طیف‌های موجود می‌توان گفت، در شکل ۱۴-ب تضعیف پیک‌های موجود در نواحی ۱۴۰۰ cm^{-1} تا ۱۶۲۰ cm^{-1} همچنین تضعیف و جابه‌جایی پیک‌ها در ناحیه ۱۰۰۰ cm^{-1} و کمتر از آن نشان‌دهنده آثار ناشی از نانوذرات آهن تشکیل شده با گروه‌های عاملی موجود در محیط واکنش از جمله مونومرها و کربوکسی متیل سلولوز است.

نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر، هیدروژل نانوکامپوزیتی از پلیمرشدن پیوندی آکریل‌آمید و آکریلیک اسید برپایه کربوکسی متیل سلولوز با استفاده از نانوذرات آهن به‌عنوان عامل شبکه‌ساز و آمونیوم پرسولفات به‌عنوان آغازگر سنتز شد. نتایج تجربی نشان داد، هر یک از عوامل متغیر و مؤثر تا حدی می‌توانند سبب افزایش مقدار جذب به وسیله هیدروژل شوند. همچنین، با استفاده از روش‌های تصویربرداری و آزمون‌ها ساختار شبکه‌ای هیدروژل تأیید و مشخص شد، وجود نانوذرات آهن باعث افزایش پایداری گرمایی هیدروژل شده است. قابلیت رهایش کنترل شده دارو به‌وسیله هیدروژل سنتز شده نیز تأیید شد. تشکیل نانوذرات در اندازه‌های مختلف، پراکندگی نامنظم آن‌ها در محیط هیدروژل که احتمال می‌رود، بر مقدار جذب، استحکام فیزیکی و پایداری گرمایی آن مؤثر باشند، از جمله نقاط ضعف هیدروژل سنتز شده به روش گفته شده است. بنابراین، انجام پژوهش‌های جدید و به‌کارگیری روش‌های نوین در تهیه هیدروژل که به بهینه‌سازی آن منجر شود، ممکن است شرایطی را ایجاد کند که موجب افزایش کارایی هیدروژل در رهایش کنترل شده دارو شود.

مراجع

1. Yu C., Yun-fei L., Huan-lin T., and Hui-min T., Study of Carboxymethyl Chitosan Based Polyampholyte Superabsorbent Polymer, I. Optimization of Synthesis Conditions and pH Sensitive Property Study of Carboxymethyl Chitosan-*g*-Poly(acrylic acid-*co*-dimethyldiallylammonium chloride) Superabsorbent Polymer, *Carbohydr. Polym.*, **81**, 365-371, 2010.
2. Kabiri K. and Zohurian-Mehr M.J., Porous Superabsorbent Hydrogel Composites: Synthesis, Morphology and Swelling Rate, *Macromol. Mater. Eng.,* **289**, 653-661, 2004.

3. Kabiri K., Omidian H., and Zohurian-Mehr M.J., and Doroudiani S., Superabsorbent Hydrogel Composites and Nanocomposites: A Review, *Polym. Compos.,* **32**, 277-298, 2011.
4. You J.O. and Auguste D.T., Conductive Physiologically Responsive Hydrogels, *Langmuir*, **26**, 4607-4612, 2010.
5. Pourjavadi A. and Kurdtabar M., Effect of Different Bases and Neutralization Steps on Porosity and Properties of Collagen-based Hydrogels, *Polym. Int.,* **59**, 36-42, 2010.
6. Pourjavadi A., Salami H., and Kurdtabar M., Hydrolyzed Collagen-Based Hydrogel with Salt and pH-Responsiveness Properties, *J. Appl. Polym. Sci.,* **106**, 2371-2379, 2007.
7. Pourjavadi A. and Kurdtabar M., Collagen-based Highly Porous Hydrogel without any Porogen: Synthesis and Characteristics, *Eur. Polym. J.,* **43**, 877-889, 2007.
8. Bagheri Marandi G., Payvand Kermani Z., and Kurdtabar M., Synthesise of Collagen-based Hydrogel Nanocomposite Using Montmorillonit and Study of Adsorption Behavior of Cd^{2+} from Aqueous Solution*, Iran. J. Polym. Sci. Techol. (Persian)*, **26**, 73-82, 2013.
9. Bagheri Marandi G., Mahdavinia G.R., and Ghafari S., Collgen-*g*-Polym(sodium acrylate-*co*-acrylamide)/Sodium Montmorillonite Superabsorbent Nanocomposites: Synthesis and Swelling Behavior, *J. Polym. Res.,* **18**, 1487-1499, 2011.
10. Bagheri Marandi G., Baharloui M., Kurdtabar M., Sharabian L.M., and Mojarrad M.A., Hydrogel with High Laponite Content as Nanoclay: Swelling and Cationic Dye Adsorption Properties, *Res. Chem. Int.,* **41**, 7043-7058, 2015.
11. Zohurian-Mehr M.J., Advanses in Chitin and Chitosan Modification Through Graft Copolymerization a Comprehensive Review, *Iran. Polym. J.,* **14**, 235-265, 2005.
12. Kurdtabar M., Kermani Z.P., and Bagheri Marandi G., Synthesis and Characterization of Collagen-based Hydrogel Nanocomposites for Adsorption of Cd^{2+}, Pb^{2+}, Methylene Green and Crystal Violet, *Iran. Polym. J.,* **24**, 791-803, 2015.
13. Junping Z., Ruifeng L., An L., and Aiqin W., Preparation, Swelling Behaviors, and Slow Release Properties of a Poly(acrylic acid-*co*-acrylamid) Sodium Humate Superabsorbent Composite, *Ind. Eng. Chem. Res.,* **45**, 48-53, 2006.
14. Sunchez C., Julian B., Belleville P., and Popall M., Application of Hybrid Organic-Inorganic Nanocomposites, *J. Chem.,* **15**, 3559-3592, 2005.
15. Hennink W. and Van Nostrum C., Novel Crosslinking Methods to Design Hydrogels, *Adv. Deliv. Rev.,* **54**, 13-36, 2002.
16. Gibas I. and Janik H., Reviw: Synthetic Polymer Hydrogels for Biomedical Applications, *Chem. Chem. Technol.,* **4**, 297-304, 2010.
17. Zhang L. and Chang C., Cellulose-based Hydrogels: Present Status and Application Prospects, *Carbohydr. Polym.,* **84**, 40-53, 2011
18. Adel A.M., Abou-Yousseff H., El-Gendy A.A., and Nada A.M., Carboxymethylated Cellulose Hydrogel: Absorption Behavior and Characterization, *Nature Sci.,* **8**, 244-256, 2010.
19. Bardajee G.R., Hooshyar Z., and Rastgo F., Kappa Carrageenan-*g*-Poly (acrylic acid)/SPION Nanocomposite as a Novel Stimuli-Sensitive Drug Delivery System, *Colloid Polym. Sci.*, **291**, 2791-2803**,** 2010.
20. Bardajee G.R. and Hooshyar Z., One-pot Synthesis of Biocompatible Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles/ Hydrogel Based on Salep: Characterization and Drug Delivery, *Carbohydr. Polym.*, **101**, 741-751, 2014.
21. Bardajee G.R., Hooshyar Z., Asli M.J., Shahidi F.E., and Dianatnejad N., Synthesis of a Novel Supermagnetic Iron Oxide Nanocomposite Hydrogel Based on Graft Copolymerization of Poly((2-dimethylamino)ethyl methacrylate) onto Salep for Controlled Release of Drug, *Mater. Sci. Eng.*, **36**, 277-286, C 2014.