



Investigation of the Controlled Release Behavior of Amoxicillin from Dextran Hydrogels

H. R. Ghafouri Taleghani¹, H. Salimi Kenari^{1*}, M. Cheraghi²

1- Associate Professor of Chemical Engineering, University of Mazandaran

2- M. Sc. Student of Chemical Engineering, University of Mazandaran

Email: H.Salimi@umz.ac.ir

Abstract

Dextran is a biodegradable polymer used in medical applications such as wound dressings, artificial skin, and drug delivery carriers. In this study, dextran-based biodegradable hydrogels were prepared through crosslinking reactions using Epichlorohydrin as the crosslinking agent and were used as a drug delivery system for amoxicillin. The prepared hydrogel structure was investigated using Fourier transform infrared spectroscopy. The swelling behavior of the hydrogels was studied in both deionized water and simulated gastric (pH=2) and intestinal (pH=7.4) environments. The results showed that the maximum swelling of the hydrogel after 8 hours was 858%. Fick and Schott models were used to study the swelling kinetics of the hydrogels. Furthermore, the effect of crosslinking agent concentration and temperature on the swelling behavior of the hydrogel was also studied. Moreover, amoxicillin drug was loaded into the hydrogels, and its release from the hydrogels was evaluated in a phosphate buffer solution. The drug release from different samples was studied for a period of 72 hours, and the obtained data were fitted with various kinetic models. The results showed that the hydrogel prepared with 18% Epichlorohydrin and 10% amoxicillin loading was a suitable candidate for a drug delivery system.

Received: 9 June 2023

Accepted: 1 November 2023

Page Number: 46-58

Keywords:

Dextran,
Drug Release,
Hydrogel,
Biodegradable,
Amoxicillin

Please Cite this Article Using:

Ghafouri Taleghani, H. R., Salimi Kkenari, H., & Cheraghi, M. (2024). Investigation of the Controlled Release Behavior of Amoxicillin from Dextran Hydrogels. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 23(135), 46-58, [In Persian].



بررسی رفتار رهایش کنترل شده داروی آموکسی سیلین از هیدروژل دکستران

حمیدرضا غفوری طالقانی^۱، حامد سلیمی کناری^{۱*}، مائده چراغی^۲

۱- دانشیار مهندسی شیمی، دانشکده مهندسی و فناوری، دانشگاه مازندران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی شیمی، دانشکده مهندسی و فناوری، دانشگاه مازندران

پیام نگار: H.Salimi@umz.ac.ir

چکیده

دکستران یک پلیمر زیست تخریب پذیر است که در کاربردهای پزشکی مانند پوشش زخم، پوست مصنوعی و حامل دارو استفاده می شود. در این تحقیق، هیدروژل های زیست تخریب پذیر بر پایه دکستران از راه اتصالات عرضی شیمیایی اپی کلروهیدرین، تهیه و به عنوان سامانه رهش داروی آموکسی سیلین استفاده شده است. واکنش شبکه ای شدن پلیمر دکستران و تشکیل ساختار هیدروژلی با استفاده از طیف فروسرخ تبدیل فوریه بررسی و تأیید شد. رفتار جذب آب هیدروژل ها ابتدا در آب دیونیزه و سپس در محیط شبیه ساز معده با $pH=2$ و محیط شبیه ساز روده با $pH=7.4$ مطالعه شده است. نتایج نشان داد که حداکثر میزان تورم تعادلی هیدروژل، پس از ۸ ساعت و به میزان ۸۵۸٪ بوده است. برای بررسی سینتیک تورم و چگونگی نفوذ آب به درون هیدروژل ها از مدل های مرسوم فیک و اسکات استفاده شد. هم چنین تأثیر غلظت عامل شبکه ای کننده و دما به عنوان عوامل مؤثر بر رفتار تورمی هیدروژل مطالعه شد. نتایج نشان داد که با افزایش میزان عامل شبکه ای کننده، میزان جذب آب و تورم کاهش یافت. در ادامه، داروی آموکسی سیلین با دو غلظت متفاوت درون هیدروژل ها، بارگذاری و رهش آن از هیدروژل ها در محلول بافر فسفات ارزیابی شد. رهش دارو از نمونه های مختلف در مدت زمان ۷۲ ساعت بررسی و داده های حاصل از رهش با مدل های مختلف سینتیکی برآزش شد. نتایج نشان داد که هیدروژل تهیه شده با ۱۸ درصد اپی کلروهیدرین و بارگذاری ۱۰ درصد آموکسی سیلین نامزد مناسبی برای سامانه رهش دارو است.

کلیدواژه ها:

دکستران،
رهش دارو،
هیدروژل،
زیست تخریب پذیر،
آموکسی سیلین

* بابلرس، دانشگاه مازندران، دانشکده مهندسی و فناوری

استناد به مقاله:

غفوری طالقانی، حمیدرضا، سلیمی کناری، حامد، و چراغی، مائده. (۱۴۰۳). بررسی رفتار رهایش کنترل شده داروی آموکسی سیلین از هیدروژل دکستران، نشریه مهندسی شیمی ایران، ۲۳(۱۳۵)، ۴۶-۵۸.

۱. مقدمه

دارورسانی یکی از عوامل اساسی در درمان بیماری‌ها و بهبود سلامت است. با پیشرفت فناوری و علوم زیستی، روش‌های جدیدی برای دارورسانی به منظور بهبود کارایی و اثربخشی درمانی به وجود آمده است. از جمله این روش‌ها، دارورسانی نوین رهش کنترل شده است که قابلیت کنترل دقیق تر و هدفمندتر دارو را در بدن فراهم می‌کند.

سامانه‌های رهش دارو^۱ به سامانه‌ها و فناوری‌هایی گفته می‌شود که باعث می‌شوند داروها به طور مستقیم و هدفمند به نقاط خاص در بدن انتقال یابند. این سامانه‌ها به منظور بهبود اثربخشی و کارایی درمانی داروها، کاهش عوارض جانبی و افزایش رضایت بیماران استفاده می‌شوند. سامانه‌های رهش کنترل شده شامل استفاده از نانوذرات، لیپوزوم‌ها و سامانه‌های پلیمری هستند [۱].

مهندسی بیومواد در دارورسانی کنترل شده به طراحی و توسعه سامانه‌های دارویی با استفاده از مواد زیستی، مانند پلیمرها، ژل‌ها، نانوذرات و غیره می‌پردازد. این سامانه‌ها به منظور ارائه دارو به صورت کنترل شده و مستقیم به منطقه مورد نظر در بدن انسان استفاده می‌شوند. انتخاب نوع ماده، طراحی حامل دارویی و افزایش کارایی و تأثیربخشی دارو از اصلی‌ترین مباحث رهش دارو در بدن برای مهندسان بیومواد است [۲].

مواد مورد استفاده در دارورسانی باید ویژگی‌هایی از جمله زیست‌سازگاری، عدم سمیت، خواص مکانیکی مناسب و قابلیت استریزه شدن را دارا باشد. از جمله موادی که امروزه در سامانه‌های انتقال دارو کاربرد زیادی دارد، هیدروژل‌ها هستند [۳].

هیدروژل‌ها، پلیمرها و کوپلیمرهای زیست‌تخریب پذیر هستند که کاربردهای زیادی در صنایع غذایی، دارویی، پزشکی و مهندسی بافت دارند. این مواد شبکه‌ای از ذرات سه بعدی هستند که قابلیت جذب و نگهداری حجم بالایی از آب و سایر مواد را دارند. به عبارت دیگر، هیدروژل‌ها قادر به تبادل آب با محیط پیرامون خود هستند. هم‌چنین منافذ موجود در هیدروژل‌ها باعث می‌شود که دارو به آسانی درون آن‌ها قرار گیرد و به عنوان یک سامانه دارورسانی عملکرد مناسبی داشته باشد [۴].

امروزه هیدروژل‌ها به عنوان سامانه‌های حامل دارو بسیار محل توجه

هستند. این مواد قابلیت نگه‌داری و آزادسازی داروها را دارند. با جذب داروها در داخل شبکه هیدروژل، دارو را می‌توان برای مدت طولانی نگه‌داری و به طرز کنترل شده آزادسازی کرد. این ویژگی می‌تواند بهبود قابل توجهی در داروهایی مانند آنتی‌بیوتیک‌ها داشته باشد که نیاز به آزادسازی طولانی مدت دارند [۵].

پلیمرهای طبیعی از جمله سلولز، کیتین، کیتوسان، آلژینات و دکستران و پلیمرهای مصنوعی مانند پلی‌اتیلن گلیکول، پلی‌وینیل الکل و پلی‌هیدروکسی اتیل متاکریلات را می‌توان برای تهیه هیدروژل استفاده کرد. استفاده از این پلیمرها در سامانه‌های رهایش دارو، برتری‌ها و کاستی‌هایی دارد. زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب پذیری، قابلیت جذب آب بالا و تخلخل مناسب از جمله برتری‌های این پلیمرها است. در مقابل، ظرفیت بارگذاری دارو، سرعت رهایش دارو، خواص مکانیکی از جمله مواردی است که باعث تفاوت در کاربرد هریک از این پلیمرها می‌شود [۶].

دکستران یکی از مهم‌ترین بیوپلیمرها در کاربردهای بالینی و پزشکی است. دکستران یک کربوهیدرات پیچیده است که شامل مولکول‌های گلوکز به صورت زنجیره خطی یا شاخه دار است [۷]. این ترکیب را برخی از باکتری‌ها در فرایندهای تخمیری تولید می‌کنند. دکستران کاربردهای گسترده‌ای در صنایع مختلف از جمله داروسازی، صنایع غذایی و نوشیدنی و بیوفناوری دارد [۸]. دکستران به دلیل سازگاری زیستی، تجزیه پذیری زیستی و قابلیت تغییر سینتیک آزادسازی دارو، خواص غیرآنتی‌ژنی و ایمنی‌زدایی در سامانه‌های رهش دارو به طور گسترده مطالعه و استفاده شده است [۹].

با وجود برتری‌های زیاد دکستران، مهم‌ترین نقطه ضعف این پلیمر، پایین بودن خواص مکانیکی آن است. به منظور بهبود خواص مکانیکی این ترکیب، از عوامل شبکه‌ای‌کننده‌ای مانند گلو تار آلدهید، اپی‌کلروهیدرین (ECH) و جنیپین استفاده می‌شود [۱۰]. عامل شبکه‌ای‌کننده با ایجاد پیوندهای شیمیایی بین زنجیره‌های پلیمری، مولکول‌های دکستران را به هم متصل می‌کند و سبب تشکیل ساختارهای سه بعدی با استحکام بالا می‌شود [۱۱].

در این پژوهش به منظور رهش کنترل شده داروی آموکسی سیلین هیدروژل بر پایه دکستران تهیه و سپس رهش دارو از این سامانه بررسی شد.

۲. مواد و روش‌ها

۱-۲ مواد

پلیمر دکستران با وزن مولکولی ۴۵۰۴۰ g/mol از شرکت A/S, Denmark، اپی کلروهیدرین (۱-کلرو ۲ و ۳-اپوکسی پروپان) به عنوان عامل شبکه‌ای کننده، سدیم کلراید (NaCl)، پتاسیم کلراید (KCl)، دی سدیم هیدروژن فسفات (Na₂HPO₄)، پتاسیم دی هیدروژن فسفات (KH₂PO₄) از شرکت مرک^۱ و داروی آموکسی سیلین از شرکت آنتی بیوتیک سازی ایران خریداری شد.

۲-۲ روش سنتز هیدروژل دکستران

برای تهیه هیدروژل دکستران، از روش شبکه‌ای کردن شیمیایی با اپی کلروهیدرین استفاده شده است [۱۲]. در این روش ابتدا فاز آبی شامل دکستران با غلظت ۲۵٪ در محلول آبی هیدروکسید سدیم با غلظت ۱/۸ مولار تهیه شد. برای این منظور ۶/۲۴ گرم دکستران در ۲۰ میلی لیتر محلول ۱ مولار هیدروکسید سدیم افزوده و به مدت ۱۰ دقیقه کاملاً حل و یک نواخت شد. محلول دکستران با باقی مانده محلول سود به حجم ۲۰ میلی لیتر، رسانده و با همزن مغناطیسی به مدت ۴ ساعت هم زده شد. پس از پراکنده شدن کامل دکستران در محلول هیدروکسید سدیم و دست یابی به محلول زرد رنگ یک نواخت و همگن، مقدار ۰/۹۵ میلی لیتر (۰/۱۸٪) از عامل شبکه‌ای کننده اپی کلروهیدرین به صورت قطره قطره با استفاده از سرنگ انسولین به محلول در حال هم خوردن، اضافه شد. پس از اختلاط کامل عامل شبکه‌ای کننده، محلول بی رنگ تقریباً ماتی حاصل شد که به قالب‌ها انتقال یافت. نمونه‌ها به مدت ۲۱ ساعت در آون با دمای ۴۰ °C خشک شدند [۱۳].

۳-۲ تعیین نسبت تورم سینتیکی

خواص مکانیکی و کاربرد هیدروژل‌ها برای اهداف مختلف زیستی به شدت تحت تأثیر محتوای آب آن‌ها است. به منظور اندازه گیری تورم سینتیکی، مقدار معینی از هیدروژل خشک را در پاکت پلی استری قرار داده و پاکت حاوی نمونه توزین شد. پاکت حاوی نمونه در آب دوبار تقطیر غوطه‌ور شد و در فواصل زمانی مشخص از آب خارج، سطح خارجی نمونه خشک و وزن آن اندازه گیری شد.

1. Merk

این اندازه گیری ها تا رسیدن به تورم تعادلی ادامه یافت. به کمک معادله (۱) میزان تورم هیدروژل‌ها حساب شده است.

$$ESR = \left[\frac{W_s - W_d}{W_d} \right] \times 100 \quad (1)$$

که W_d وزن خشک هیدروژلی و W_s متناظر با وزن هیدروژل‌ها در حالت تورم است. اندازه گیری برای ۵ نمونه تکرار و میانگین تورم گزارش شده است.

برای تعیین ماهیت نفوذ حلال به داخل هیدروژل از مدل مرتبه اول (مدل فیک) و مدل مرتبه دوم (مدل اسکات) به ترتیب به کمک رابطه‌های زیر استفاده شده است [۱۴].

$$\frac{W_t}{W_\infty} = K \cdot t^n \quad (2) \text{ (مدل فیک)}$$

$$\frac{t}{W_t} = \frac{1}{k} + \left(\frac{1}{W_\infty} \right) t \quad (3) \text{ (مدل اسکات)}$$

n ثابت سرعت تورم است. ضریب K میزان تورم تعادلی و W_∞ و t میزان تورم در زمان W_t که در این معادلات نوع انتقال حلال به داخل هیدروژل است [۱۵].

۴-۲ بررسی اثر مشخصه‌های مختلف بر جذب آب هیدروژل دکستران

۱-۴-۲ اثر مقدار شبکه‌ای کننده

به منظور بررسی اثر مقدار شبکه‌ساز بر میزان جذب آب هیدروژل، سه ترکیب با مقدار عامل شبکه‌ای کننده اپی کلروهیدرین ۰/۱۸٪، ۰/۲۴٪ و ۰/۳۶٪ تهیه و با یکدیگر مقایسه شد. در این بررسی مقدار معینی از هر ترکیب توزین و در پاکت پلی استری قرار داده شد. سپس، پاکت حاوی نمونه توزین و در آب دوبار تقطیر غوطه‌ور شد. در زمان‌های مشخص، پاکت‌ها از آب خارج، سطح خارجی آن‌ها خشک و توزین شدند. سپس، با استفاده از معادله میزان تورم محاسبه و نمودار میزان تورم بر حسب زمان برای درصدهای مختلف از عامل شبکه‌ساز رسم شد. در بررسی میزان جذب آب هیدروژل‌های تهیه شده، هیدروژلی که بیشترین میزان جذب آب را دارا است، برای بررسی اثر pH و دما بر میزان جذب آب مدنظر قرار گرفت [۱۶].

۲-۴-۲ بررسی اثر pH بر میزان جذب آب هیدروژل دکستران بافرهای متفاوت با pHهای ۲،۷،۴ تهیه شد و سپس مقدار مشخصی از هیدروژل در پاکت پلی استری قرار داده شد و در این بافرها غوطه‌ور گردید. در زمان‌های مشخص پاکت پلی استری از محلول خارج، سطح خارجی آن خشک و توزین شد. این اندازه‌گیری تا ۲۴ ساعت ادامه یافت و نمودار میزان تورم برحسب زمان برای هر pH رسم شد.

۲-۴-۳ بررسی اثر دما بر میزان جذب آب هیدروژل دکستران برای بررسی اثر دما بر میزان جذب آب هیدروژل تهیه شده، دمای اتاق، دمای بدن ۳۷ درجه سلسیوس و دمای ۴۵ درجه سلسیوس مد نظر قرار گرفت. مقدار معینی از هیدروژل در پاکت پلی استری قرار داده شد. سپس این پاکت در آب دوباره تقطیر در دماهای ذکر شده، غوطه‌ور و در زمان‌های مشخص پاکت پلی استری از آب خارج، سطح خارجی آن خشک و توزین شد.

۲-۵-۲ بررسی کاربرد هیدروژل‌های دکستران در سامانه‌های رهش دارو

۲-۵-۲-۱ تهیه ژل‌های بارگذاری شده با دارو برای انجام بارگذاری، هیدروژلی که بیشترین جذب را دارا است، توزین شد و در محلول حاوی غلظت‌های متفاوت از آموکسی سیلین تحت دمای ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۲۴ ساعت قرار داده شد. در نهایت، هیدروژل بارگذاری شده از محلول خارج و در آن خلأ خشک و سپس توزین شد. محلول حاصل نیز برای تعیین میزان کارایی بارگذاری دارو استفاده شد که پس از جدا کردن هیدروژل از محلول، جذب محلول در طول موج ۲۷۵ نانومتر تعیین شد [۱۷].

۲-۵-۲-۲ تهیه محلول‌های بافر پیش از درمان، لازم است دارو در سامانه‌ای مشابه بدن انسان انتشار یابد، اما از آنجایی که شبیه‌سازی بدن با توجه به پیچیدگی‌های ویژه مشکل است، بنابراین، سعی شد این شبیه‌سازی مشابه به pH خون انجام شود. بدین ترتیب از محلول نمک بافر فسفات استفاده شد.

۲-۵-۳ انتخاب آموکسی سیلین به عنوان مدل دارویی آموکسی سیلین ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) یکی از داروهای خانواده

پنی سیلین‌ها و از دسته بتالاکتام‌ها است. این دارو یکی از مهم‌ترین و پرمصرف‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های جهان است. در این تحقیق، هیدروژل به وسیله ۲ غلظت متفاوت (۵٪ و ۱۰٪) از داروی آموکسی سیلین در مدت زمان ۲۴ ساعت بارگذاری شد. برای تعیین کارایی بارگذاری وزن مشخصی از هیدروژل تهیه و بارگذاری شده با داروی آموکسی سیلین در محیط رهش $PH=7/4$ و دمای ۳۷ درجه سلسیوس قرار داده شد. پس از صاف کردن محلول، غلظت دارو در محلول زیر صافی به وسیله دستگاه طیف‌سنجی مرئی - فرابنفش در طول موج ۲۷۵ نانومتر و با استفاده از منحنی کالیبراسیون اندازه‌گیری شد.

۲-۵-۴ آزمایش‌های رهش برون تنی

هیدروژل‌های بارگذاری شده با داروی آموکسی سیلین در محیط رهش بافر فسفات با $pH=4/4$ و $T=37^{\circ}C$ قرار گرفتند. در فواصل زمانی معین، ۳ میلی لیتر از محلول برای اندازه‌گیری جذب برداشته و برای ثابت نگه داشتن حجم، ۳ میلی لیتر محلول تازه از همان بافر به محلول مورد نظر اضافه شد. جذب نمونه‌های برداشته شده با طیف سنجی مرئی - فرابنفش در طول موج ۲۷۵ نانومتر اندازه‌گیری و با استفاده از منحنی کالیبراسیون غلظت آموکسی سیلین موجود در محلول مشخص شد. از تقسیم مقدار داروی آزاد شده در هر مرحله به کل داروی بارگذاری شده در هیدروژل، مقدار درصد رهش تعیین و نمودار درصد رهش برحسب زمان رسم شد. سنجش هر نمونه سه بار تکرار و میانگین آن‌ها منظور شد.

۲-۵-۵-۱ دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده برای آنالیز نمونه‌ها دستگاه طیف‌سنج مادون قرمز تبدیل فوری FTIR مدل Bruker Vector برای شناسایی گروه‌های عاملی موجود در ساختار نمونه‌های هیدروژلی سنتز شده، استفاده شد. برای نمونه‌سازی، قرص نازکی از نمونه در KBr تهیه و طیف مربوط در محدوده $4000-400\text{ cm}^{-1}$ به وسیله دستگاه ثبت شد. دستگاه طیف‌سنج UV/VIS مدل Unico برای تعیین میزان بارگذاری و رهش دارو از هیدروژل در محدوده (۲۰۰-۶۰۰) نانومتر استفاده شد.

۲-۵-۶ بررسی سازوکار رهش دارو از هیدروژل دکستران زمانی که دارو در هیدروژل حضور داشته باشد، عملکرد رهش

دارو- بسته به ساختار هیدروژل و خصوصیات دارو- می تواند مطابق با سه سازوکار اصلی دسته بندی شود که عبارتند از نفوذ دارو از پلیمر تخریب ناپذیر (سامانه نفوذ- کنترلی)، نفوذ افزایش یافته به دلیل تورم پلیمر (سامانه تورم- کنترلی) و رهش دارو به دلیل تجزیه و فرسایش پلیمر (سامانه فرسایش- کنترلی). از آنجایی که در همه این سامانه ها، پدیده نفوذ همواره وجود دارد، مدل کنترل شده با نفوذ، کاربردی ترین مدل برای توصیف سازوکار رهش دارو از هیدروژل است. بررسی سازوکار رهش دارو از هیدروژل های دکستران براساس چهار مدل درجه صفر، درجه اول، هیگوجی و کورسمیر- پیاس انجام شده که در جدول (۱) آورده شده است.

هیدروژلی از طیف فرسوخ تبدیل فوریه استفاده شد. شکل (۱) طیف FT-IR دکستران، اپی کلروهیدرین و هیدروژل دکستران را نشان می دهد. پیک 1643 cm^{-1} در طیف دکستران نشان دهنده آب مولکولی باند شده است که با کمی جابه جایی در هیدروژل دکستران در ناحیه 1641 cm^{-1} مشاهده می شود. باند (C-O) کششی در هیدروژل دکستران در ناحیه 1167 cm^{-1} و در دکستران خالص در موقعیت 1164 cm^{-1} مشاهده شد. همان طور که در شکل ملاحظه می شود، پهنای پیک های مربوط به حلقه اپوکسی در ناحیه 853 cm^{-1} و 753 cm^{-1} به شدت کاهش یافته است. همچنین، این کاهش پهنای پیک در ناحیه 753 cm^{-1} که مربوط به باند کششی (C-Cl) و ناحیه 965 cm^{-1} که مربوط به باند کششی (C-O) است، نیز مشاهده شد که نشانه ای از تشکیل هیدروژل دکستران شبکه ای شده است. پیک در ناحیه 1463 cm^{-1} که معرف C-C کششی (حلقه) است نیز در هیدروژل دکستران قابل مشاهده است. این پیک در دکستران خالص در ناحیه 1443 cm^{-1} ظاهر شده است. همان طور که در شکل پیدا است، شدت پیک های ناحیه 2919 cm^{-1} و 2860 cm^{-1} به دلیل واکنش اپی کلروهیدرین با دکستران در ساختار شبکه افزایش یافته است. شایان ذکر است که پیک مورد نظر در اپی کلروهیدرین دارای طول موج 3010 cm^{-1} و پهنای آن بسیار بیشتر از پهنای پیک در هیدروژل دکستران است. پیک در ناحیه 3444 cm^{-1} دکستران (O-H کششی) با کمی جابه جایی در هیدروژل دکستران در ناحیه 3440 cm^{-1} قابل مشاهده است [۱۸].

جدول ۱. مدل های رهش دارو.

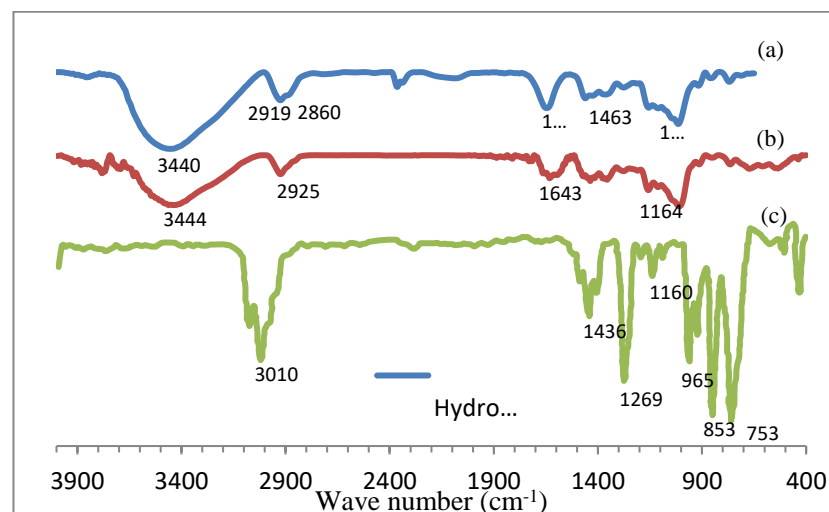
Table 1. Drug delivery models.

Model	Correlation
Zero order Model	$Q_t = Q_0 + K_0 t$
First order Model	$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 t$
Higuchi Model	$Q_t = K_H t^{1/2}$
Korsmeyer Peppas model	$\frac{M_t}{M_\infty} = K t^n$

۳. نتایج و بحث

۳-۱- طیف سنجی فرسوخ تبدیل فوریه FTIR

برای بررسی واکنش شبکه ای شدن پلیمر دکستران و تشکیل ساختار

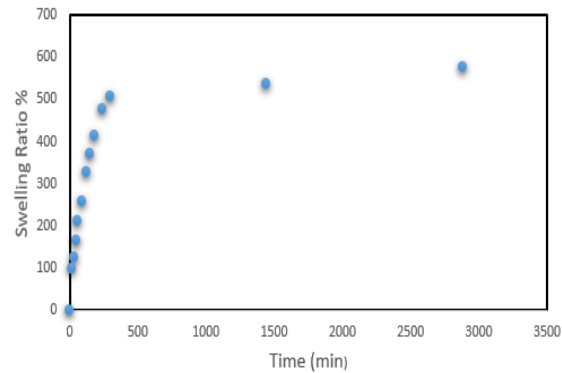


شکل ۱. طیف FT-IR (a) هیدروژل دکستران، (b) دکستران خالص، (c) ECH.

Figure 1. FT-IR spectra of (a) Dextran hydrogel (b) Pure dextran (c) ECH.

۲-۳ بررسی تورم هیدروژل دکستران

بررسی میزان جذب آب نمونه‌ها در فواصل زمانی مختلف در حضور آب دیونیزه بیانگر تغییرات نرخ تورم با زمان است. نتایج روند تغییرات تورم در مدت زمان ۵۰ ساعت برای نمونه هیدروژل دکستران در شکل (۲) ارائه شده است.



شکل ۲. روند تغییرات تورم هیدروژل در مدت زمان ۵۰ ساعت.

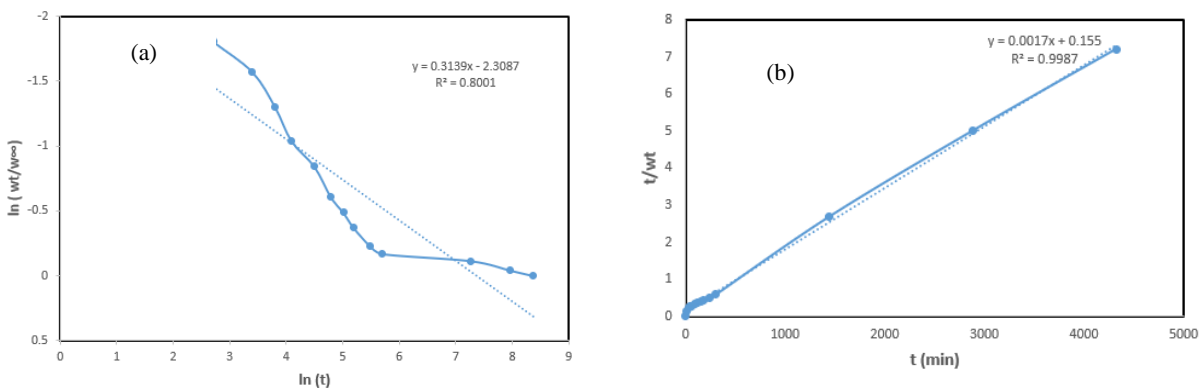
Figure 2. The swelling behavior of hydrogels over 50 hours.

چنان که در شکل ملاحظه می‌شود، تورم هیدروژل در مدت زمان ۸ ساعت به حداکثر میزان خود می‌رسد و از آن پس، افزایش جذب آب ناچیز است.

۳-۳ بررسی سینتیک جذب

به منظور بررسی سینتیک تورم هیدروژل‌ها و چگونگی نفوذ آب به درون آن، از مدل‌های مرسوم فیک^۱ و اسکات^۲ برای آنالیز نتایج تورم استفاده شده است. شکل (۳) نشان می‌دهد که داده‌های تجربی با مدل فیک انطباق کمی دارد. با توجه به شکل، مدل اسکات برای ارزیابی نمونه متورم هیدروژل دکستران مناسب‌تر از مدل فیک است. مشخصه‌های مدل فیک در جدول (۲) آورده شده است. مقدار n برای نمونه هیدروژل دکستران کمتر از $0/5$ است، این مقدار بیانگر آن است که سرعت نفوذ آب نقش تعیین کننده‌ای در سرعت تورم اولیه دارد. بر اساس مطالعات، قانون فیک ضریب نفوذ حلال و ضخامت فیلم در طی روند تورم را ثابت در نظر می‌گیرد، در صورتی که برای یک سامانه در حال تورم ضخامت فیلم ثابت نیست.

در مدل اسکات یک مدل نظری مرتبه دو برای سامانه تورم پیشنهاد می‌شود. بررسی نتایج تورم با استفاده از مدل اسکات بیانگر یک رابطه خطی خوب بین سرعت تورم و زمان تورم است [۱۹]. نتایج بررسی سینتیک تورم با مدل اسکات در جدول (۳) آورده شده است. نتایج نشان می‌دهد که W_{∞} تقریباً معادل تورم تعادلی تجربی W_{eq} است. در مدل اسکات سرعت تورم اولیه (K) مربوط به سرعت آسودگی زنجیره‌ها در نمونه‌های هیدروژلی است.



شکل ۳. رگرسیون خطی تورم هیدروژل دکستران در آب دیونیزه: (a) مدل فیک (b) مدل اسکات.

Figure 3. Linear regression of dextran hydrogel swelling in dionized water (a) Fick's Model (b) Schott's Model.

جدول ۲. مشخصه‌های به دست آمده با استفاده از مدل فیک برای هیدروژل دکستران.

Table 2. Fick's Model parameters for dextran hydrogel.

K (g/g.min)	N	R^2
0.099	0.314	0.8001

1. Fick

2. Schott

جدول ۳. مشخصه‌های تورم به دست آمده از مدل اسکات برای نمونه هیدروژل.

Table 3. Schott's Model parameters for dextran hydrogel.

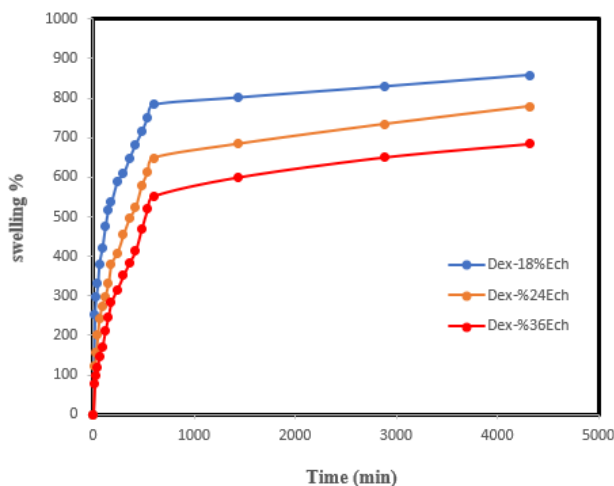
$K(g/gmin)$	w_{∞}	w_{eq}	R^2
6.45	588.23	599.61	0.998

شبکه‌ای شدن را افزایش می‌دهد و در مقابل، موجب کاهش ظرفیت جذب آب هیدروژل و میزان تورم تعادلی می‌شود [۱۲].
 باتوجه به بررسی‌های این بخش مشخص شد که از میان ترکیبات تهیه شده، ترکیبی که کمترین درصد عامل شبکه‌ساز در تهیه آن استفاده شده است، بالاترین میزان تورم را دارا است. به همین دلیل بررسی‌های انجام شده در ادامه پروژه بر روی این ترکیب (Dex-Ech18%) انجام پذیرفت.

۳-۵ بررسی اثر pH بر میزان جذب آب هیدروژل دکستران
 یکی از محرک‌های محیطی که بر میزان جذب آب هیدروژل‌ها تأثیر فراوان می‌گذارد PH محیط است. در چنین هیدروژل‌هایی، در محیط آبی با تغییر PH محیط گروه‌های یونی می‌توانند تفکیک شوند و بر اثر دافعه گروه‌های یونی، هیدروژل متورم می‌شود. به همین منظور میزان تورم هیدروژل Dex - Ech18%، ترکیبی که بیشترین میزان تورم را از نظر تأثیر مقدار عامل شبکه‌ساز در بین هیدروژل‌های ساخته شده داشت در pH های ۷/۴، ۲ در دمای اتاق بررسی شد.

۳-۴ بررسی اثر مقدار عامل شبکه‌ای کننده بر تورم

اثر مقدار عامل شبکه‌ای کننده اپی کلوهیدرین بر میزان تورم در شکل (۴) نشان داده شده است. همان‌طور که در شکل پیدا است، با افزایش مقدار عامل شبکه‌ساز از ۱۸٪ به ۳۶٪، در نتیجه افزایش چگالی شبکه‌ای شدن، جذب آب کاهش می‌یابد. کاهش جذب آب به علت کاهش حجم آزاد و فضاهای خالی موجود در هیدروژل و همچنین کم شدن تحرک زنجیرهای پلیمر شبکه‌ای شده و کاهش در کشش پذیری پلیمر شبکه‌ای و افزایش اتصالات عرضی و افزایش خصلت آب‌گریزی است. درصد تورم تعادلی برای نمونه‌های Dex-Ech18% برابر ۸۵۸٪ و برای Dex-Ech 24% برابر ۷۷۸٪ و برای Dex-Ech36% برابر ۶۸۳٪ به دست آمده است.
 امامی میبدی و همکاران در سال ۲۰۱۲ رفتار و خواص ژل دکستران را در هنگام شبکه‌ای شدن به وسیله اپی کلرو هیدرین با استفاده از مطالعات تورم و رئومتری بررسی کردند. اپی کلرو هیدرین در نسبت‌های مولی مختلف به حجم مشخصی از محلول آبی دکستران در حضور سدیم هیدروکسید به عنوان کاتالیست اضافه و رفتار تورمی نمونه‌ها بررسی شد. نتایج نشان داد که افزایش غلظت عامل شبکه‌ای کننده اپی کلروهیدرین به طور قابل توجهی سرعت



شکل ۴. تأثیر میزان عامل شبکه‌ای کننده بر میزان تورم هیدروژل.

Figure 4. The effect of crosslinking agent concentration on dextran hydrogel swelling.

بر اساس نتایج شکل (۵) نشان، با تغییر pH محیط در میزان تورم نمونه‌ها تغییرات چشم‌گیری مشاهده نشد و نمونه‌های هیدروژل تقریباً رفتار تورمی مستقل از pH نشان می‌دهند، که این موضوع را می‌توان این‌گونه تحلیل کرد که پلیمر دکستران فاقد هرگونه جزء قابل یونیزاسیون در پیکره خود است؛ بنابراین، ظرفیت جذب آب آن تحت تأثیر اسیدیته و یا قلیایی بودن محیط تورم نیست. باجپایی و همکارانش در سال ۲۰۱۶ تحقیقاتی انجام دادند که در آن هیدروژل دکستران شبکه‌ای شده با اپی کلرو هیدرین برای رهش داروی ضد دیابت گلیکازید به کار برده شد. نتایج نشان داد که هیدروژل‌های دکستران رفتار تورمی مستقل از pH از خود نشان می‌دهند [۲۰].

۳-۶ بررسی اثر دما بر میزان جذب آب

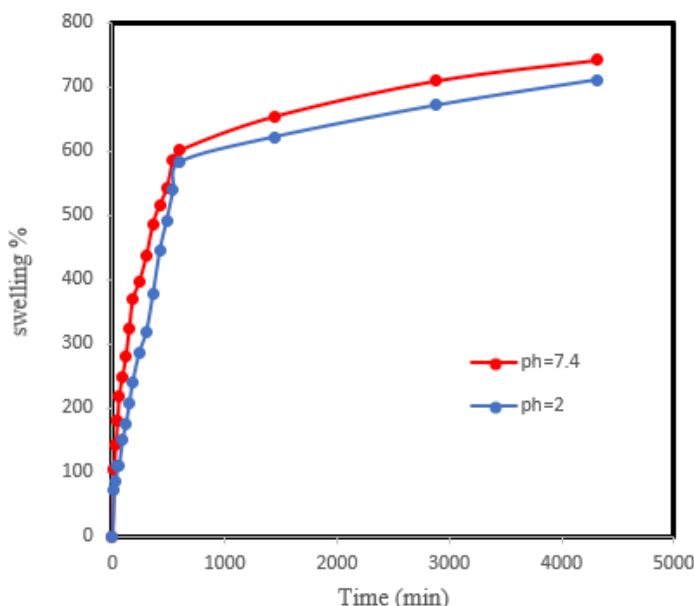
دما، یکی از محرک‌های محیطی تأثیرگذار بر میزان جذب آب در هیدروژل‌ها است. برای بررسی اثر دما بر میزان جذب آب هیدروژل تهیه شده، میزان جذب آب ترکیب $Dex - Ech18\%$ در دمای اتاق، دمای ۳۷ درجه سلسیوس و دمای ۴۵ درجه سلسیوس در آب دوبار تقطیر ارزیابی شد. نتایج نشان داد که با افزایش دما میزان جذب آب هیدروژل نیز افزایش می‌یابد. افزایش جذب آب را می‌توان به تضعیف شدن و از بین رفتن پیوندهای غیرکوالان درون مولکولی از جمله پیوندهای هیدروژنی نسبت داد. در واقع با از بین رفتن

پیوندهای غیرکوالان درون مولکولی فضاهای آزاد بیشتری برای نفوذ آب در اختیار قرار می‌گیرد و بنابراین، ظرفیت جذب آب در حالت تعادل افزایش می‌یابد. باتوجه به نتایج می‌توان بیان کرد که هیدروژل تهیه شده وابستگی دمایی مثبت دارد.

۳-۷ بررسی کاربرد هیدروژل تهیه شده در سامانه‌های رهش دارو

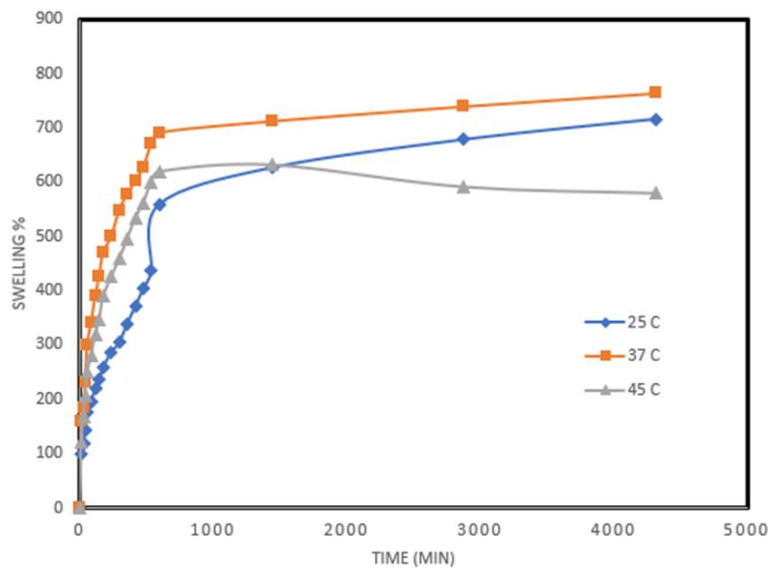
با افزایش غلظت دارو، میزان بارگذاری نیز افزایش می‌یابد؛ زیرا با افزایش غلظت دارو، اختلاف گرادیان غلظت باعث می‌شود تا میزان بیشتری از دارو به درون ساختار شبکه‌ای هیدروژل نفوذ کند. در این تحقیق درصد بارگذاری دارو برای نمونه‌های $Dex_{18\%}Ech_{10\%}Amo$ و $Dex_{18\%}Ech_{5\%}Amo$ به ترتیب برابر $58/7\%$ و $73/0\%$ به دست آمده است.

رهش داروی آموکسی‌سیلین از نمونه‌های $Dex_{18\%}Ech_{5\%}Amo$ و $Dex_{18\%}Ech_{10\%}Amo$ در شکل (۷) نشان داده شده است. باتوجه به نمودار و همچنین مقادیر درصد رهش آموکسی‌سیلین از هیدروژل‌ها می‌توان نتیجه گرفت که رهش دارو از هر دو نمونه در ساعات اولیه قابل توجه است؛ اما نمونه $Dex_{18\%}Ech_{10\%}Amo$ که دارای مقدار بیشتری از دارو بود در هر زمان در مقایسه با نمونه $Dex_{18\%}Ech_{5\%}Amo$ داروی بیشتری از خود آزاد کرد.



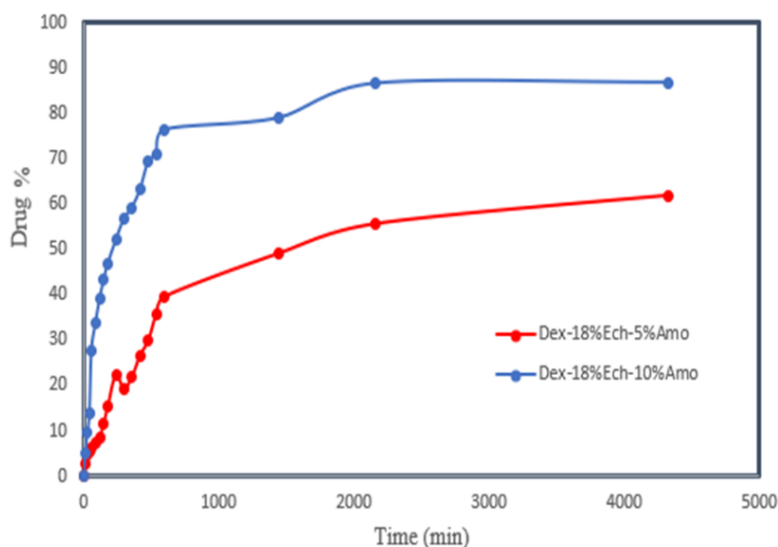
شکل ۵. تغییرات میزان تورم هیدروژل با زمان در pH های مختلف.

Figure 5. The effect of pH on dextran hydrogel swelling.



شکل ۶. تغییرات میزان جذب آب هیدروژل با زمان در دماهای مختلف.

Figure 6. The effect of Temperature on dextran hydrogel swelling.



شکل ۷. رهش آموکسی سیلین از هیدروژل‌های Dex_18%Ech_10%Amo و Dex_18%Ech_5%Amo.

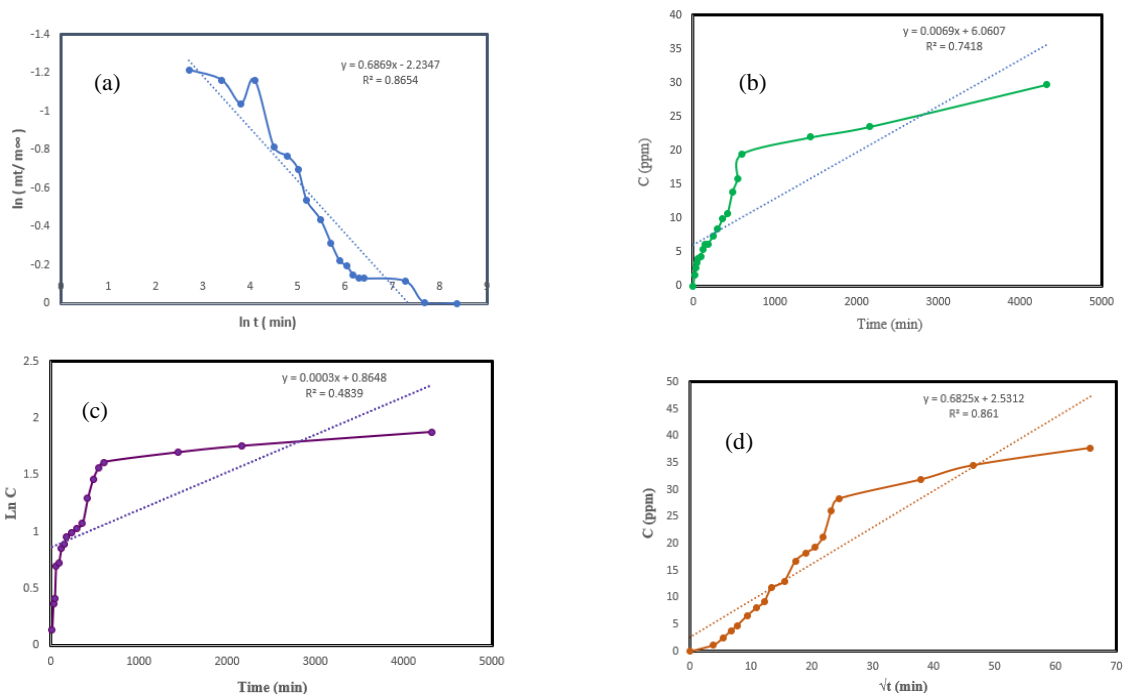
Figure 7. Amoxicillin release from Dex_18%Ech_10%Amo and Dex_18%Ech_5%Amo.

همبستگی ارزیابی می‌شود.

مشخصه‌های بررسی سینتیک رهش داروی آموکسی سیلین از هیـدروژل‌های دکسـتران Dex_18%Ech_5%Amo و Dex_18%Ech_10%Amo در جدول (۴) گزارش شده‌است.

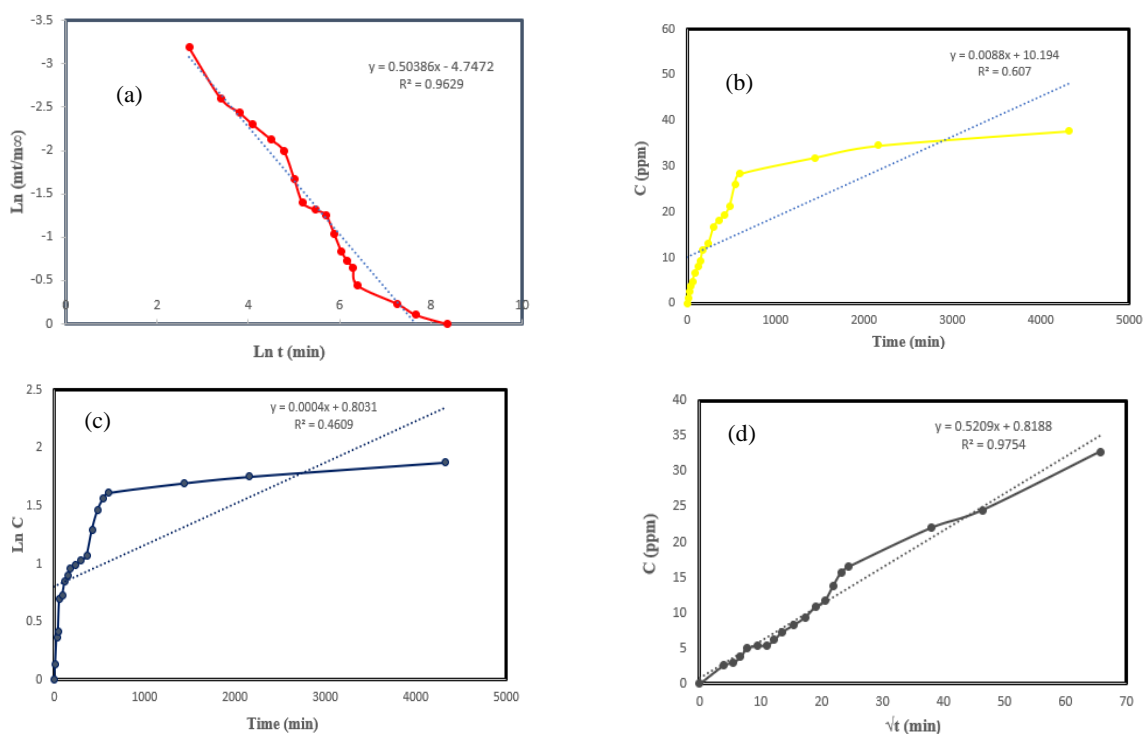
۳-۸ سازوکار رهش دارو از هیدروژل دکستران

برای بررسی سازوکار رهش آموکسی سیلین از سامانه‌های هیدروژلی، پروفایل‌های رهش با چهار مدل درجه صفر، درجه اول، پیاس و هیگچی تجزیه و تحلیل و نتایج آن در شکل (۸) ارائه شده‌است. داده‌های حاصل از مدل‌های ذکر شده برآزش شده، براساس ضریب



شکل ۸. بررسی سینتیک رهش داروی آموکسی سیلین از هیدروژل حاوی ۵٪ داروی آموکسی سیلین:
 (a) مدل پیپاس (b) مدل مرتبه صفر (c) مدل مرتبه اول (d) مدل هیگوچی.

Figure 8. kinetics's study of Amoxicillin release from hydrogel contain 5% Amoxicillin
 (a) Pepas Model (b) Ziro order Model (c) First order Model (d) Higochi Model.



شکل ۹. بررسی سینتیک رهش داروی آموکسی سیلین از هیدروژل حاوی ۱۰٪ داروی آموکسی سیلین:
 (a) مدل پیپاس (b) مدل مرتبه صفر (c) مدل مرتبه اول (d) مدل هیگوچی.

Figure 9. Kinetics's study of Amoxicillin release from hydrogel contain 10% Amoxicillin
 (a) Pepas Model (b) Ziro order Model (c) First order Model (d) Higochi Model.

جدول ۴. مشخصه‌های سینتیکی برازش شده با داده‌های رهش آموکسی سیلین از هیدروژل‌ها.

Table 4. kinetics's parameter of amoxicillin release from hydrogel.

Samples	Peppas-Korsmeyer		Zero order		First Order		Higuchi	
	R^2	n	R^2	K_0	R^2	K_1	R^2	K_H
Dex-18%Ech-5%Amo	0.86	0.68	0.74	0.0069	0.48	0.0003	0.86	0.682
Dex-18%Ech-10%Amo	0.96	0.5	0.60	0.0088	0.46	0.0004	0.97	0.521

۴. نتیجه‌گیری

در این تحقیق هیدروژل‌های بر پایه پلیمر زیست‌سازگار دکستران با عامل شبکه‌ای‌کننده ایی کلروهیدرین تهیه و رفتار ترمی آن بررسی شد تا پتانسیل آن برای کاربرد در سامانه‌های رهش دارو ارزیابی شود. افزایش غلظت عامل شبکه‌ای‌کننده به‌طور قابل توجهی سرعت شبکه‌ای‌شدن را افزایش داد؛ اما در مقابل، موجب کاهش ظرفیت جذب آب هیدروژل و میزان تورم تعادلی شد. تغییر pH محیط، تغییرات قابل توجهی در میزان تورم هیدروژل ایجاد نکرد، اما افزایش دما، باعث افزایش میزان تورم شد. بارگذاری داروی آموکسی سیلین و بررسی رفتار رهائشی آن از هیدروژل در آزمایش‌های برون‌تنی^۴ و مطالعات سینتیکی رهش دارو از هیدروژل، نشان‌دهنده عملکرد امیدوارکننده این هیدروژل در دارورسانی کنترل شده است.

مراجع

- [1] Liao, J., Hou, B., Huang, H. (2022). Preparation, properties and drug controlled release of chitin-based hydrogels: An updated review. *Carbohydrate Polymers*, 283: 119177.
- [2] Adepu, S., Ramakrishna, S. (2021). Controlled drug delivery systems: current status and future directions. *Molecules*, 26: 5905.
- [3] Vigata, M., Meinert, C., Hutmacher, D.W., Bock, N. (2020). Hydrogels as drug delivery systems: A review of current characterization and evaluation techniques. *Pharmaceutics*, 12: 1188.
- [4] Sadeghi, M., Eghbali, H. (2022). Investigation of Properties and Applications of Chitosan-Vanillin Hydrogels: A Review. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 21: 47-59. In Persian.

چنان‌که در جدول ملاحظه می‌شود، مطابق مدل پیاس-کورسمیر، سازوکار انتقال دارو از هیدروژل دکستران Dex-18%Ech-10%Amo نفوذ فیکین است، درحالی‌که سازوکار انتقال دارو نمونه دکستران Dex-18%Ech-5%Amo نفوذ غیر فیکین^۱ و یا انتقال نامعمول را نشان می‌دهد. در مدل پیاس چنانچه مقدار $n = 1/5$ به دست آید، سرعت نفوذ آب به درون هیدروژل کمتر از سرعت آسایش^۲ هیدروژل است و سازوکار رهش فیکین است. اگر $n = 1/0$ به دست آید، سرعت نفوذ آب به درون هیدروژل بیشتر از سرعت آسایش هیدروژل بوده، سازوکار رهش غیرفیکین است. چنانچه $0/5 < n < 1$ سازوکار رهش نامشخص است و نفوذ مولکولی و آسایش در طول فرایند جذب همزمان اتفاق می‌افتد و هنگامی‌که $0/5 < n$ دلیلی بر نامنظم بودن شکل ذرات است و سازوکار نفوذ فیکین منحرف شده است. ضریب رگرسیون برای نمونه‌های هیدروژل با مدل درجه صفر تناسب ضعیفی نشان می‌دهد. مدل درجه اول نیز ضریب پایینی را نشان می‌دهد. با توجه به جذب آموکسی سیلین در محلول بافر فسفات، رهش تمامی نمونه‌ها با مدل هیگوچی با ضریب رگرسیون بالا برازش داده شده است. لازم به ذکر است که نمونه Dex-18%Ech-10%Amo بالاترین ضریب رگرسیون را در مدل هیگوچی دارا است. در مجموع، مطابق مطالعات رهش و تمامی مدل‌ها نمونه Dex-18%Ech-10%Amo بهترین نامزد با نتایج مطلوب برای کنترل رهش است.

پیازا و همکاران در سال ۲۰۲۱ هیدروژل دکستران با واکنش شبکه‌ای دیل-آلدر تهیه و رفتار ترمی هیدروژل را از راه مطالعات سینتیکی ارزیابی کردند. نتایج نشان داد که مدل پیاس تطابق خوبی با داده‌ها دارد و مقدار مشخصه $n = 0/36$ نشان‌دهنده سازوکار ترمی هیدروژل نفوذ غیرفیکین و انتقال نامعمول^۳ است [۲۱].

1. Non-Fickian
 2. Relaxation
 3. Anomalous Transport Mechanism

4. In Vitro

- [5] Ganji, F., Vasheghani-Farahani, E. (2009). Hydrogels in Controlled Drug Delivery System. *Iranian Polymer Journal*, 18: 63-88.
- [6] Zhang, Y., Dong, L., Liu, L., Wu, Z., Pan, D., Liu, L. (2022). Recent advances of stimuli-responsive polysaccharide hydrogels in delivery systems: A review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70: 6300-6316.
- [7] Hu, Q., Lu, Y., Luo, Y. (2021). Recent advances in dextran-based drug delivery systems: From fabrication strategies to applications. *Carbohydrate polymers*, 264: 117999.
- [8] Sun, G., Mao, J.J. (2012). Engineering dextran-based scaffolds for drug delivery and tissue repair. *Nanomedicine*, 7: 1771-1784.
- [9] Chen, F., Huang, G., Huang, H. (2020). Preparation and application of dextran and its derivatives as carriers. *International journal of biological macromolecules*, 145: 827-834.
- [10] Khan, M. S., Gowda, B. J., Nasir, N., Wahab, S., Pichika, M. R., Sahebkar, A., Kesharwani, P. (2023). Advancements in dextran-based nanocarriers for treatment and imaging of breast cancer. *International journal of pharmaceuticals*, 643: 123276.
- [11] Kesharwani, P., Bisht, A., Alexander, A., Dave, V., Sharma, S. (2021). Biomedical applications of hydrogels in drug delivery system: An update. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 66: 102914.
- [12] Meybodi, Z. E., Imani, M., Atai, M. (2013). Kinetics of dextran crosslinking by epichlorohydrin: A rheometry and equilibrium swelling study. *Carbohydrate polymers*, 92: 1792-1798.
- [13] Kenari, H. S., Imani, M., Nodehi, A. (2013). Full factorial design-of-experiments for preparation of crosslinked dextran microspheres. *Journal of applied polymer science*, 127: 3712-3724.
- [14] Cai, L., Han, F., Hu, J., Xu, G., Huang, Y., Lin, X. (2015). The effect of the preparation process on the swelling behavior of silk fibroin-polyurethane composite hydrogels using a full factorial experimental design. *Journal of Polymer Engineering*, 35: 523-531.
- [15] Denizli, B. K., Can, H. K., Rzaev, Z. M., Guner, A. (2004). Preparation conditions and swelling equilibria of dextran hydrogels prepared by some crosslinking agents. *Polymer*, 45: 6431-6435.
- [16] Hasani, F., Ghaffari, R., Kenari, H. S., Taleghani, H.G. (2021). Dextran/Bioactive Glass Nanocomposite Hydrogels: Effect of Dextran Molecular Weight and Content on Swelling Behavior and Structural Characteristics. *Iranian Journal of Polymer Science and Technology*, 34: 249-265. In Persian.
- [17] Zhang, Y., Chu, C. C. (2002). Biodegradable dextran-poly(lactide) hydrogel networks: Their swelling, morphology and the controlled release of indomethacin. *Journal of Biomedical Materials Research*, 59: 318-328.
- [18] Imren, D., Gümüşderelioğlu, M., Güner, A. (2006). Synthesis and characterization of dextran hydrogels prepared with chlor- and nitrogen-containing crosslinkers. *Journal of applied polymer science*, 102: 4213-4221.
- [19] Ghaffari, R., Salimi-Kenari, H., Fahimipour, F., Rabiee, S. M., Adeli, H., Dashtimoghdam, E. (2020). Fabrication and characterization of dextran/nanocrystalline β -tricalcium phosphate nanocomposite hydrogel scaffolds. *International journal of biological macromolecules*, 148: 434-448.
- [20] Bajpai, S., Chand, N., Tiwari, S., Soni, S. (2016). Swelling behavior of cross-linked dextran hydrogels and preliminary Gliclazide release behavior. *International journal of biological macromolecules*, 93: 978-987.
- [21] Debone Piazza, R., Brandt, J. V., Carvalho dos Santos, C., Fernando Costa Marques, R., Jafelicci Junior, M. (2021). Gelatin/dextran-based hydrogel cross-linked by Diels-Alder click chemistry: the swelling and potassium diclofenac releasing. *Medical Devices & Sensors*, 4: e10151.