

تهیه و شناسایی هیدروژل ژلاتین - پلی وینیل الکل برای استفاده در رهایش فلووکسامین مالئات

سیده ستاره عطار سیدی، مسعود مختاری⁺*

گروه شیمی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

چکیده: در کار حاضر، هیدروژل ژلاتین-پلی وینیل الکل با استفاده از $K_2S_2O_8$ در محیط آبی در حضور N,N -متیلن بیس اکریل آمید تهیه شد. هیدروژل ژلاتین-پلی وینیل الکل با FT-IR، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و بررسی میزان تورم شناسایی شد. سپس بارگیری و آزادسازی داروی فلووکسامین مالئات با استفاده از هیدروژل ژلاتین-پلی وینیل الکل مورد مطالعه قرار گرفت. اثرات دما و pH بر بارگذاری و آزادسازی داروی فلووکسامین مالئات در هیدروژل ژلاتین-پلی وینیل الکل مورد بررسی قرار گرفت. نتایج FT-IR، تشکیل هیدروژل ژلاتین و پلی وینیل الکل را تایید کرد. نتایج نشان داد که بیشترین آزادسازی دارو در $pH = 2$ در دمای اتاق پس از ۶ ساعت با مقدار $43/98 \text{ ppm}$ به دست آمد. هیدروژل ژلاتین-پلی وینیل الکل جذب آب حدود ۱۱ برابر را در دمای اتاق نشان می دهد. هیدروژل ژلاتین-پلی وینیل الکل به pH و دما حساس است و آزادسازی کنترل شده فلووکسامین مالئات را در محیط معده فراهم می کند

واژه‌های کلیدی: ژلاتین، پلی وینیل الکل، هیدروژل، فلووکسامین مالئات، رهایش دارو

KEYWORDS: Gelatin, Polyvinylalcohol, Hydrogel, Fluvoxamine maleate, Drug release

مقدمه

پیدا کرده است [۳-۵]. هیدروژل‌ها به طور گسترده در بسیاری از زمینه‌ها مانند سیستم‌های دارورسانی، داربست‌های بافتی، پانسمان‌های ترمیم زخم و بافت‌های نرم مصنوعی استفاده شده اند [۶-۱۱]. بعنوان مثال حصیرهای نانوفیبری PVA/آلژینات حاوی عصاره Amebia Euchroma بعنوان پانسمان زخم سوختگی تهیه شده است [۱۲]. ژلاتین فرم هیدرولیز شده برگشت ناپذیر کلاژن است. بسته به روش‌های فیزیکی و شیمیایی واسرشت شدن، وزن مولکولی پپتیدها در محدوده وسیعی قرار می‌گیرد [۱۳]. هیدروژل‌های مبتنی بر ژلاتین بعنوان یک داربست ماده زیستی برای مهندسی بافت اندام‌های عروقی

هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری نرم آبدوست هستند که ممکن است تا هزاران برابر وزن خشک خود آب جذب کنند. هیدروژل‌ها ممکن است از نظر شیمیایی پایدار باشند یا ممکن است تخریب شوند و سرانجام تجزیه و حل شوند. هنگامی که شبکه‌ها توسط درهم‌تنیدگی‌های مولکولی و یا نیروهای ثانویه از جمله نیروهای یونی، پیوند هیدروژنی یا نیروهای آبگریز در کنار هم قرار گیرند، ژل‌های برگشت‌پذیر یا فیزیکی نامیده می‌شوند [۱،۲]. استفاده از هیدروژل‌های مبتنی بر پلی وینیل الکل (PVA) بعنوان مواد زیستی اخیراً با توجه به سمیت کم، غیرسرطان‌زا بودن و زیست‌سازگاری بالا، اهمیت زیادی

* عهده‌دار مکاتبات

+E-mail: mmokhtary@iaurasht.ac.ir

سنتز شده دارای تخلخل زیاد در ساختار خود بوده که سبب جذب و رهائش دارو شده است. رهائش داروی خوراکی به دلیل افزایش ایمنی و انطباق بیمار و کاهش هزینه های تولید در مقایسه با سایر فرمولاسیون ها، مسیر ارجح برای تجویز دارو است [۴۴]. فلووکسامین مالئات یک مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین است که به سری شیمیایی، اثرهای ۲-آمینواتیل اکسیم آریل الکیل کتون ها تعلق دارد. مکانیسم اثر فلووکسامین مالئات در اختلال وسواس فکری اجباری با مهار بازجذب سروتونین خاص آن در نورون های مغز مرتبط است [۴۵]. فراهمی زیستی مطلق فلووکسامین مالئات ۵۳ درصد است. حداکثر غلظت پلاسمایی دارو در حالت پایدار در عرض ۳ تا ۸ ساعت پس از مصرف حاصل شد و به ترتیب به میانگین غلظت های ۸۸، ۲۸۳ و ۵۴۶ نانوگرم در میلی لیتر رسید. بنابراین، فلووکسامین مالئات دارای فارماکوکینتیک غیرخطی در این محدوده دوز بود. به عنوان مثال، دوزهای بالاتر فلووکسامین مالئات غلظت های نامتناسب بالاتری نسبت به پیش بینی شده از دوز پایین تر ایجاد کرد [۴۶، ۴۷]. در این مطالعه هیدروژل ژلاتین-PVA در محلول آبی به روش شیمیایی با عامل اتصال دهنده عرضی N,N-متیلن بیس اکریل امید به منظور رهائش داروی فلووکسامین مالئات تهیه شد و اثرات دما و pH بر بارگیری و رهائش داروی فلووکسامین مالئات در هیدروژل ژلاتین-PVA مورد بررسی قرار گرفت. براساس جستجو در منابع علمی رهائش داروی فلووکسامین مالئات از هیدروژل ژلاتین-PVA تاکنون گزارش نشده است. همچنین قابل ذکر است که در تهیه هیدروژل ژلاتین-PVA از عامل اتصال دهنده عرضی N,N-متیلن بیس اکریل امید با آغازگر محلول در آب پتاسیم پراکسودی سولفات استفاده شده است که با سایر روش های گزارش شده برای تهیه فیلم هیدروژل ژلاتین-PVA با تابش لامپ اشعه فرابنفش با طول موج ۳۶۵ نانومتر، بعنوان یک ماده زیستی بالقوه برای پانسمان زخم [۴۸]، و تهیه هیدروژل ژلاتین-PVA با استری شدن به روش ریخته گری محلول، با فعالیت ضد میکروبی در محیط برون تنی در برابر پاتوژن های پوستی [۴۹]، و هیدروژل هیبریدی مبتنی بر ژلاتین/PVA با عامل اتصال عرضی گلو تار آلدهید، که برای مهندسی بافت در رابط استخوان ساب غضروفی برای عمل جراحی استئوآرتریت تهیه شده است [۵۰]، متفاوت است.

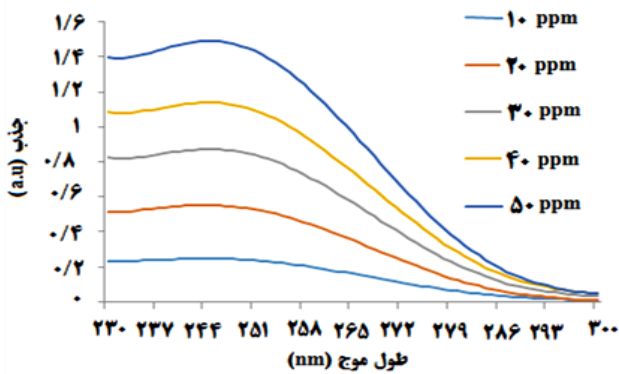
بخش تجربی

مواد و روش ها

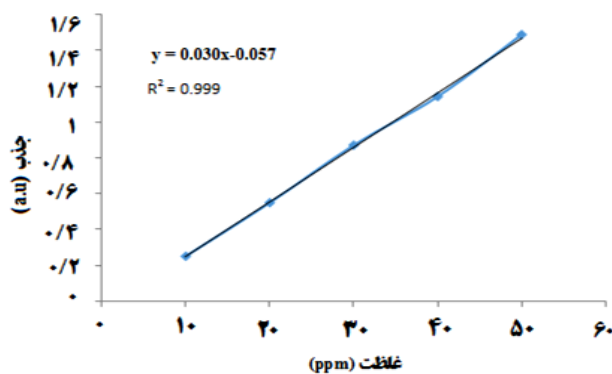
پلی وینیل الکل (PVA) با وزن مولکولی ۶۰۰۰۰ ژلاتین، پتاسیم پراکسودی سولفات، N,N-متیلن بیس اکریل امید، از مرک آلمان

و در سلول درمانی پس از نارسایی قلبی استفاده می شوند [۱۴]. علاوه بر این، به دلیل وجود توالی های فعال زیستی [۱۵]، مشتقات ژلاتین کاربردهای امیدوارکننده ای برای بازسازی بافت [۱۶-۲۲]، مطالعات سرطان [۱۸] و همچنین برای انتقال فاکتور رشد عروقی [۲۳-۳۳]، مهندسی بافت و آزادسازی پروتئین نشان داده اند [۳۴-۳۷]. از ترکیب های نانو متخلخل بلوری به نام چارچوب های آلی-فلز به دلیل ویژگی های منحصر به فرد خود و حضور گروه های آلی قابل تغییر در چارچوب که تنظیم اندازه ی حفره ها را ممکن می سازند، در رهائش داروی کاتیونی قلبی پروکاین امید هیدروکلرید بررسی شده است. نتایج حاصل، رهائش پیوسته ی دارو در ۲۴ ساعت ابتدایی آزمایش رهائش، و آزادسازی بیش از ۷۳ درصد دارو پس از گذشت ۷۲ ساعت به دست آمد [۳۸]. از هیدروژل نانو کامپوزیت آهن بر پایه پلی (۲-دی متیل آمینو) اتیلن متآکریلات پیوند زده شده بر روی پلیمر زیست سازگار ثعلب با عامل شبکه ساز متیلن بیس اکریل امید در رهائش داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین هیدروکلرید استفاده شد [۳۹]. نتایج نشان داد بیشترین رهائش داروی دوکسوروبیسین هیدروکلرید در محیط اسیدی است. در مطالعه دیگر، هیدروژل شبکه دوگانه آلزینات پلی اکریل امید (PAM) با ساختاری بسیار متخلخل سنتز شد. در این روش برای به دست آوردن ذرات زیر میکرون، PAM حاوی محلول آلزینات به آرامی و به صورت قطره ای به یون های Ca^{2+} اضافه شد و یک هیدروژل همگن بدست آمد. سپس داروی ضد سرطان ۵-فلوئورواوراسیل در هیدروژل شبکه دوگانه آلزینات/PAM کپسوله شد و الگوهای رهاسازی در pH های ۵/۸ و ۷/۴ در دمای ۳۷ درجه سلسیوس انجام شد [۴۰]. همچنین در تحقیقی دیگر، با وارد کردن یون های نقره به شبکه هیدروژل PAM، یک هیدروژل $PAM-Ag^+$ با استحکام مکانیکی بالا و انعطاف پذیری خوب تهیه شد. در همین حال، هیدروژل $PAM-Ag^+$ به دلیل دارا بودن رطوبت زیاد، نفوذپذیری، خواص تورم و بدون تحریک و داشتن حساسیت پوستی کوتاه مدت یا طولانی مدت، گزینه مناسبی برای پانسمان های زخم در جراحی نشان داده است. علاوه بر این، هیدروژل $PAM-Ag^+$ خواص رهائش پایدار عالی و انتشار بیش از ۹۵ درصد داروی کلشی سین (Col) در ۴۸ ساعت، پتانسیل بالای این هیدروژل را در رهاسازی دارو با حفظ رطوبت عالی، نفوذپذیری، و زیست سازگاری نشان داد [۴۱].

بررسی بارگذاری و رهائش داروی فلووکسامین در هیدروژل پلی (اکریل آمید-کو-اکریلیک اسید) [۴۲] و هیدروژل مغناطیسی پلی (اکریل آمید-کو-اکریلیک اسید) به روش فراصوت دهی [۴۳]، گزارش شده است. نتایج تحقیقات فوق نشان داد هیدروژل اکریلی



شکل ۱- منحنی جذب UV داروی فلووکسامین مالئات.



شکل ۲- منحنی کالیبراسیون فلووکسامین مالئات در غلظت‌های مختلف.

نتیجه ها و بحث

مشخصه یابی هیدروژل ژلاتین-PVA

در این مطالعه هیدروژل ژلاتین-PVA در محلول آبی در دمای ۸۰ درجه سلسیوس تهیه شد (شمای ۱).

طیف FT-IR هیدروژل ژلاتین-PVA به روش ATR ثبت شد که در شکل ۳ نشان داده شده است. طیف FT-IR هیدروژل به وضوح حضور گروه‌های عاملی هیدروکسیل و آمینی موجود در PVA و ژلاتین را در عدد موجی 3271 cm^{-1} (ارتعاش کششی O-H و N-H)، و ارتعاش کششی C-H متیلن در 2923 cm^{-1} و ارتعاش کششی کربونیل آمیدی ژلاتین و N,N-متیلن بیس اکریل آمید در 1644 cm^{-1} و ارتعاش کششی گروه کربونیل استر هیدرولیز نشده PVA را در 1730 cm^{-1} نشان داد. این طیف همچنین حاوی ارتعاش خمشی N-H ژلاتین در 1535 cm^{-1} و ارتعاشات کششی C-O-C به دلیل اتصال عرضی زنجیره‌های PVA و ژلاتین با عامل اتصال عرضی کننده N,N-متیلن بیس اکریل آمید در 1084 cm^{-1} است [۴۸ و ۴۷]. این نشان می‌دهد که هیدروژل شامل دو یا چند شبکه است که بطور شیمیایی به هم متصل شده‌اند و نمی‌توانند جدا شوند مگر اینکه پیوندهای شیمیایی شکسته شوند.

خریداری شد. بافرها شامل: pH = ۲ (اسید سیتریک/ اسید کلریدریک/ کلرید سدیم)، pH = ۷ (دی هیدروژن فسفات پتاسیم/ هیدروژن فسفات دی سدیم) و pH = ۸ (تتربورات سدیم/ اسید کلریدریک) بودند و آب مقطر دوبار تقطیر. فلووکسامین مالئات از شرکت داروسازی کاسپین تامین در ایران خریداری شد.

تهیه هیدروژل ژلاتین-PVA

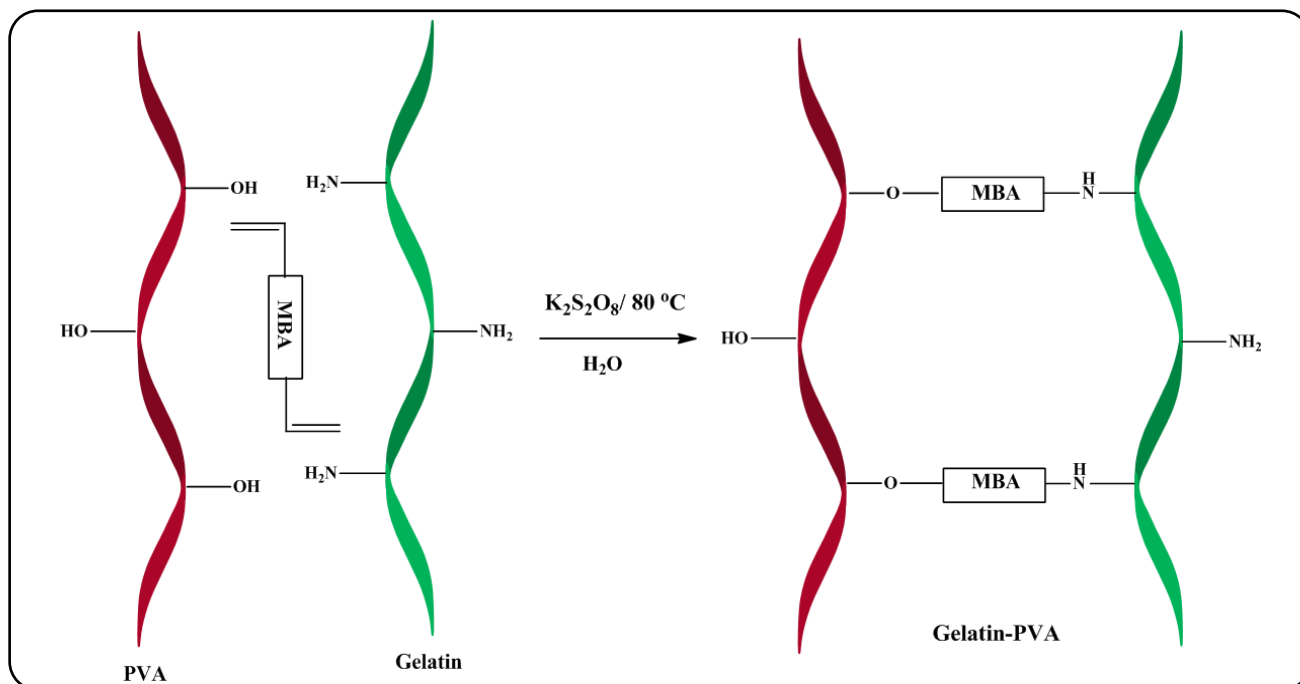
در یک فلاسک ته گرد سه دهانه مجهز به مبرد و ورودی گاز نیتروژن، محلولی از PVA (۴/۵ گرم)، ژلاتین (۱/۵ گرم) و N,N-متیلن بیس اکریل آمید (۰/۹ گرم) با استفاده از آب مقطر دوبار تقطیر (۱۰۰ میلی لیتر) تهیه شد. محلول به مدت ۱ ساعت در اتمسفر نیتروژن در دمای اتاق نگهداری شد تا هوا خارج شود. سپس پراکسودی سولفات پتاسیم (۰/۳ گرم) با دقت اضافه شد و واکنش اتصال عرضی در دمای ۸۰ درجه سلسیوس تحت هم زدن شدید مکانیکی انجام شد. پس از ۳ ساعت مخلوط واکنش در قالب تفلون ریخته شد و به مدت ۱۲ ساعت در دمای ۷۰ درجه سلسیوس در آن خلاء خشک شد.

بارگیری دارو

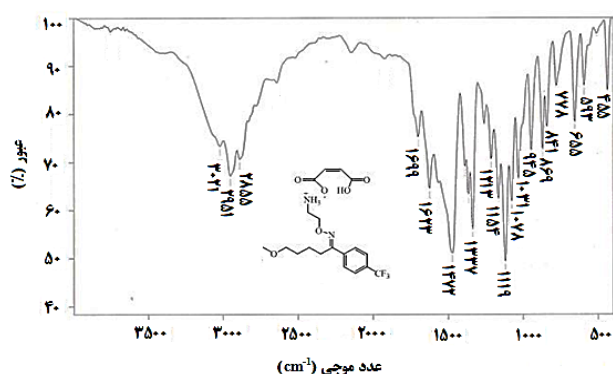
هیدروژل ژلاتین-PVA (۰/۲ گرم) به ۲۰ میلی لیتر محلول دارویی (۱۰۰ ppm) در آب مقطر دو بار تقطیر اضافه شد و به مدت ۴ ساعت در یک مکان تاریک قرار داده شد. به منظور اندازه گیری میزان بارگیری دارو، مقدار داروی به دام افتاده در زمان‌های مورد نظر با استفاده از طیف سنجی UV در $\lambda_{\text{max}} = 245$ نانومتر (شکل ۱) و با کمک یک منحنی کالیبراسیون از محلول‌های دارویی با غلظت‌های مشخص، تعیین شد (شکل ۲). با توجه به خطی بودن رابطه بین جذب و غلظت، تغییر در جذب دارو به دلیل تغییر غلظت است.

رها سازی دارو

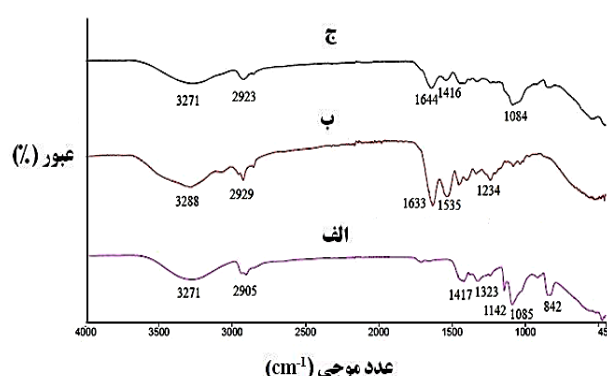
آزاد سازی داروی فلووکسامین مالئات بارگذاری شده در هیدروژل ژلاتین-PVA در محلول‌های بافر با pH = ۲، pH = ۷ و pH = ۸ در دمای ۲۵، ۳۷ و ۴۰ درجه سلسیوس انجام شد. ۰/۲ گرم هیدروژل حاوی داروی فلووکسامین مالئات به ۲۰ میلی لیتر از محلول بافر اضافه شد. در یک بازه زمانی مشخص، ۱ میلی لیتر از نمونه‌های فیلتر شده برای تعیین میزان داروی آزاد شده مورد بررسی قرار گرفت. مقدار داروی آزاد شده با استفاده از طیف سنجی UV در $\lambda_{\text{max}} = 245$ نانومتر و با کمک منحنی کالیبراسیون تعیین شد.



شمای ۱- مسیر سنتز هیدروژل ژلاتین-PVA.



شکل ۴- طیف FT-IR داروی فلووکسامین مالئات



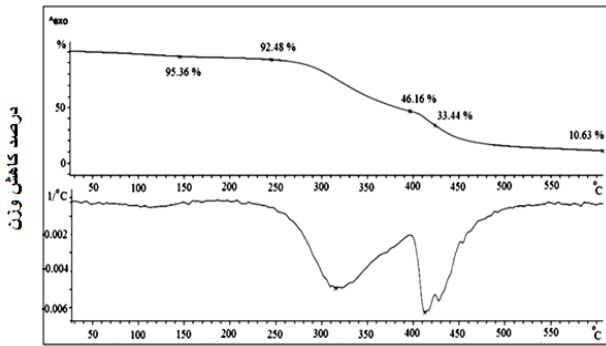
شکل ۳- طیف FT-IR الف-PVA، ب-ژلاتین، ج-PVA-ژلاتین.

آنالیز FESEM

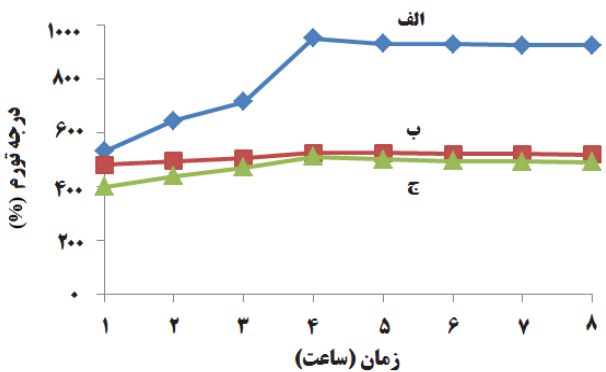
با وضوح بالا از مورفولوژی سطح، هیدروژل با استفاده از نمونه‌های ۱/۱ سانتی‌متری پوشیده شده با طلا تحت اندازه‌گیری با میکروسکوپ الکترونی روبشی تصویر برداری شدند. نتیجه آنالیز FE-SEM نشان داد که سطح‌های ژلاتین، PVA و هیدروژل ژلاتین-PVA متخلخل است. متوسط اندازه قطر حفرات بر اساس آنالیز FESEM به ترتیب برای ژلاتین ۱۰۸ نانومتر، برای PVA ۳۰۳ نانومتر و برای هیدروژل ژلاتین-PVA ۲۸۰ نانومتر مشاهده شد. بنابراین انتظار می‌رود هیدروژل ژلاتین-PVA برای تورم مناسب باشد که جذب دارو را پس از تورم تسهیل می‌کند [۴۲ و ۳۸].

طیف FT-IR داروی فلووکسامین مالئات به صورت قرص KBr ثبت شد که حاوی ارتعاشات کششی و خمشی مورد نظر بود. ارتعاشات OH-اسیدی در 3021 cm^{-1} ، ارتعاشات NH_2 -در 2951 ، 2888 ، ارتعاش C=O اسیدی در 1699 cm^{-1} ، ارتعاشات کششی C=C و C=N بترتیب در 1623 و 1472 ، ارتعاشات C-O اتری را در 1119 cm^{-1} و ارتعاشات کششی خارج صفحه ای را در 869 نشان داد (شکل ۴).

مطالعه ریخت شناسی ژلاتین، PVA و هیدروژل ژلاتین-PVA که با میکروسکوپ الکترونی گسیل میدانی FESEM مدل (MIRA3TESCAN-XMU) با بزرگنمایی ۲۵kx انجام شد که در شکل ۵ ارائه شده است. برای به دست آوردن تصویربرداری



شکل ۶- ترموگرام TG/DTG هیدروژل ژلاتین-PVA



شکل ۷- نمودار درجه تغییرات تورم با زمان غوطه وری (h) برای هیدروژل ژلاتین-PVA در دمای ۲۵ درجه سلسیوس (الف)، دمای ۳۷ درجه سلسیوس (ب)، و در دمای ۴۰ درجه سلسیوس (ج)

تعیین درجه تورم

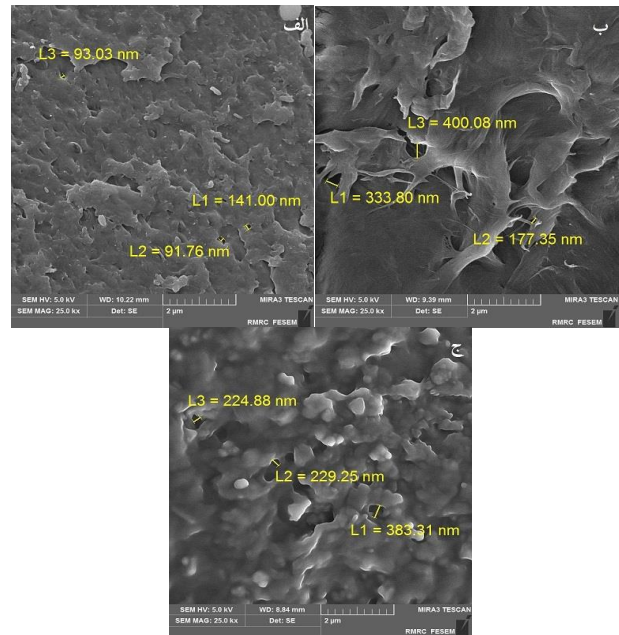
درجه تورم را می‌توان به عنوان میزان جذب آب توسط هیدروژل توصیف کرد (رابطه ۱). نمونه‌های از پیش وزن شده هیدروژل در آب مقطر دوبار تقطیر در دمای ۲۵، ۳۷ و ۴۰ درجه سلسیوس غوطه‌ور شدند تا ژل به حالت تعادل تورم برسد. سپس آب روی سطح ژل متورم شده با دستمال کاغذی برداشته شد و بلافاصله وزن شد. درجه تورم به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\text{درجه تورم (\%)} = (W_s - W_d) / W_d \times 100$$

W_d و W_s به ترتیب وزن ژل متورم و وزن ژل خشک شده است. همانطور که در شکل ۷ نشان داده شده است، مشاهده شد که جذب آب توسط هیدروژل ژلاتین-PVA با افزایش زمان به ۴ ساعت افزایش یافته و سپس اشباع شده و به حالت تعادل می‌رسد.

تأثیر pH بر آزادسازی فلووکسامین مالئات

آزادسازی دارو از هیدروژل به عوامل مختلفی از جمله ترکیب هیدروژل، ساختار هندسی آن، روش تهیه، نوع دارو و شرایط محیطی حین انتشار



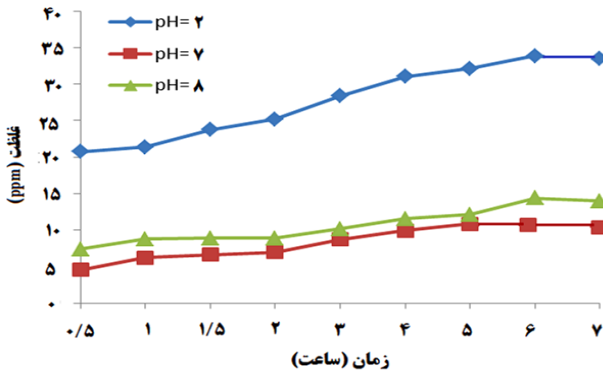
شکل ۵- تصویر FE-SEM الف: پلی وینیل الکل، ب: ژلاتین، ج: هیدروژل ژلاتین- پلی وینیل الکل

آنالیز حرارتی

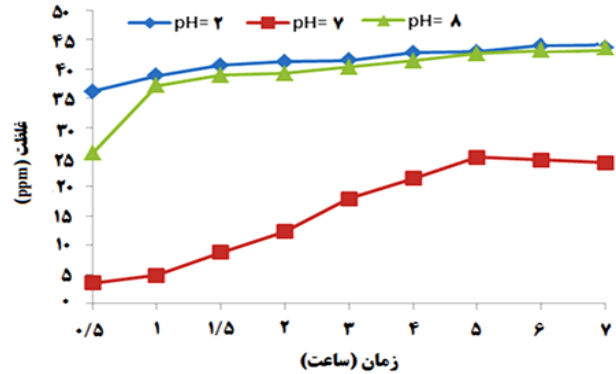
رفتار حرارتی هیدروژل ژلاتین-PVA در شکل ۶ نشان داده شده است. آنالیز حرارتی هیدروژل ژلاتین-PVA دو پیک اصلی کاهشی را نشان داد. اولین پیک در دمای حدود ۳۱۵ درجه سلسیوس به دلیل حذف مولکول‌های آب از طریق واکنش آبیگری از ساختارهای ژلاتین و PVA ظاهر می‌شود. به دنبال آن پیک دوم در دمای ۴۱۵ درجه سلسیوس به دلیل تجزیه و تخریب هیدروژل ژلاتین-PVA رخ داد. همچنین داده‌های آنالیز حرارتی نانوکامپوزیت هیدروژل ژلاتین-PVA پایداری خوبی را در دمای ۲۵۰ درجه سلسیوس نشان داد.

آنالیز تخلخل سنجی (BET)

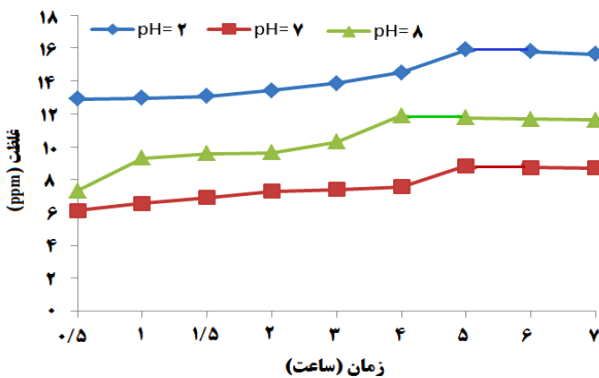
آنالیز BET، بر اساس سنجش حجم گاز نیتروژن جذب و واجذب شده توسط سطح ماده در دمای ثابت نیتروژن مایع (۷۷ درجه کلوین) کار می‌کند. آنالیز تخلخل سنجی هیدروژل ژلاتین-PVA با استفاده از دستگاه BET مدل BELSORP MINI II ساخت ژاپن انجام شد. پس از قرار دادن سلول حاوی هیدروژل ژلاتین-PVA در مخزن نیتروژن مایع، با افزایش تدریجی فشار گاز نیتروژن در هر مرحله میزان حجم گاز جذب شده توسط ماده محاسبه شد. سپس با کاهش تدریجی فشار گاز میزان واجذب ماده اندازه‌گیری می‌شود. براساس آنالیز BET مساحت سطح ویژه و متوسط قطر حفره هیدروژل ژلاتین-PVA به ترتیب، $1/46.03 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ و $1/74.41 \text{ nm}$ بدست آمد.



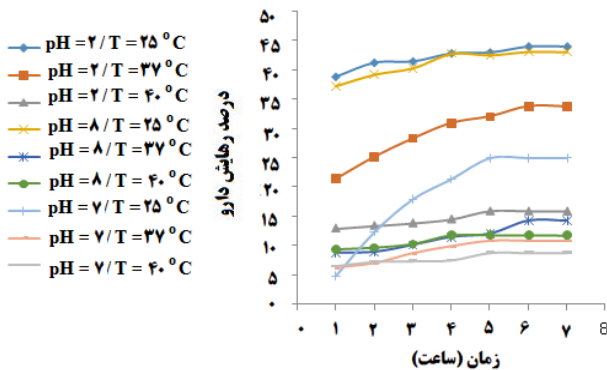
شکل ۹- منحنی غلظت فلووکسامین مالئات نسبت به زمان در بافرهای مختلف در دمای ۳۷ درجه سلسیوس.



شکل ۸- منحنی تغییرات غلظت فلووکسامین مالئات نسبت به زمان در بافرهای مختلف در دمای ۲۵ درجه سلسیوس



شکل ۱۰- منحنی غلظت فلووکسامین مالئات نسبت به زمان در بافرهای مختلف در دمای ۴۰ درجه سلسیوس.



شکل ۱۱- پروفایل آزادسازی فلووکسامین مالئات از هیدروژل ژلاتین-PVA

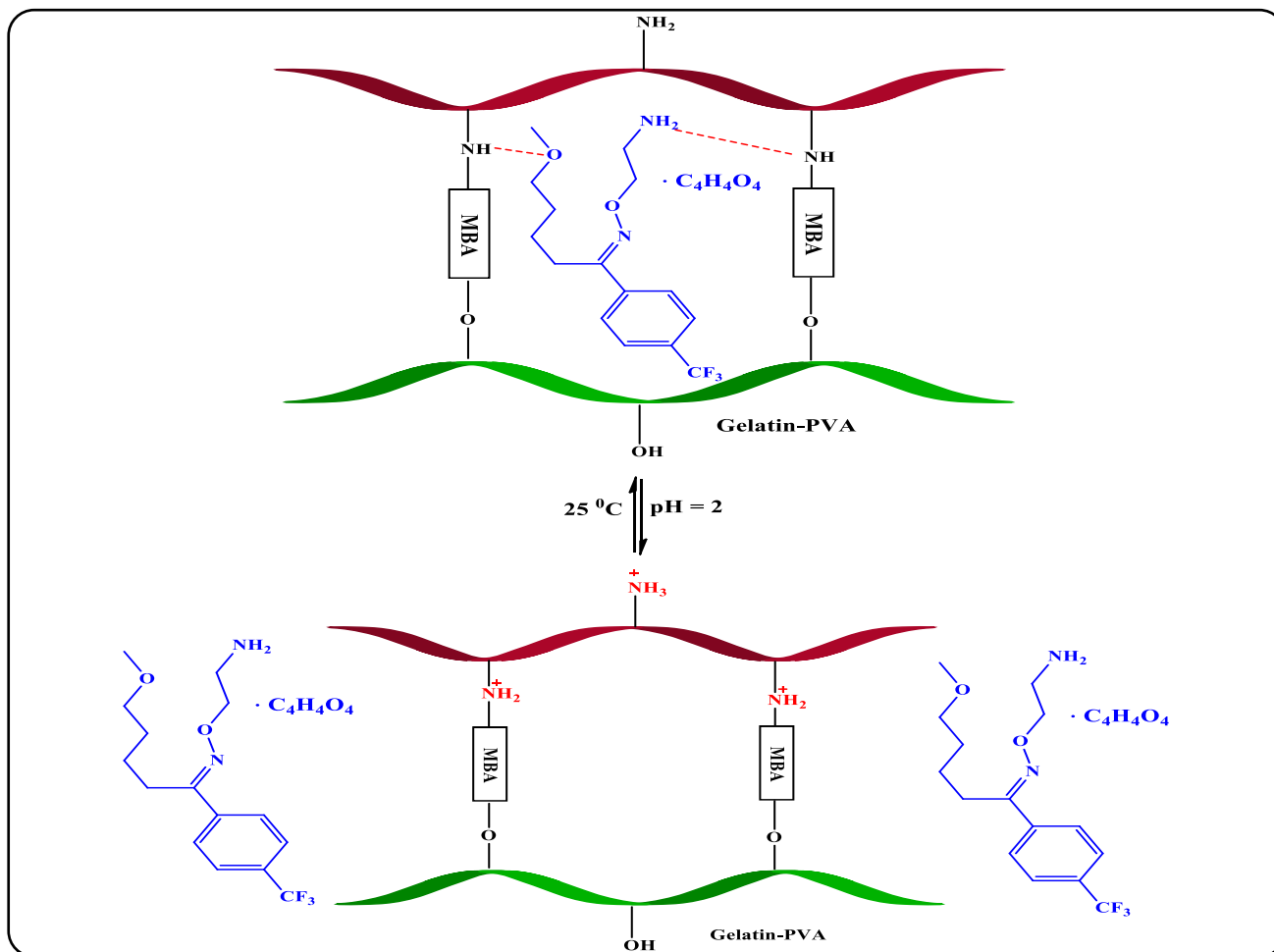
آزادسازی دارو از هیدروژل ژلاتین-PVA

از فلووکسامین مالئات به عنوان یک داروی آبدوست برای مطالعه رفتار آزادسازی دارو در هیدروژل ژلاتین-PVA استفاده شد. رفتار آزادسازی فلووکسامین مالئات از هیدروژل ژلاتین-PVA طی ۸ ساعت در pH = ۲، pH = ۷ و pH = ۸ در دماهای ۲۵ درجه سلسیوس، ۳۷ درجه سلسیوس و ۴۰ درجه سلسیوس اندازه گیری شد.

بستگی دارد که pH مهمترین عامل آن است. pH انتخاب شده به ترتیب ۲، ۷ و ۸ بود که با محدوده pH در محیط اسیدی معده، محیط خنثی پلاسما و محیط قلیایی روده مطابقت داشت [۴۸]. مقدار آزادسازی فلووکسامین مالئات در بافرهای اسیدی، خنثی و قلیایی در شکل ۸ نشان داده شده است. بالاترین سرعت آزادسازی دارو پس از ۶ ساعت در دمای اتاق در pH = ۲ با مقدار ۴۳/۸۹ ppm به دست آمد. نتایج نشان داد که آزادسازی فلووکسامین مالئات از هیدروژل ژلاتین-PVA در pH اسیدی مناسب است. این به دلیل تورم بیشتر هیدروژل ژلاتین-PVA در pH = ۲ در دمای ۲۵ درجه سلسیوس است.

تأثیر دما بر آزادسازی فلووکسامین مالئات

استفاده از دما به عنوان یک محرک بیولوژیکی به این دلیل است که دمای بدن انسان در حضور عوامل بیماری زا و تب دار از دمای معمولی ۳۷ درجه سلسیوس تغییر می کند. این تغییرات دما محرک مناسبی را برای آزادسازی دارو در سیستم‌های پاسخ‌دهنده به دما در بیماری‌های تب دار فراهم می کند. شکل ۹ میزان آزادسازی داروی فلووکسامین مالئات را از هیدروژل ژلاتین-PVA ستر شده در دمای ۳۷ درجه سلسیوس نشان می دهد. با افزایش دما، انعطاف پذیری هیدروژل ژلاتین-PVA کاهش یافته و میزان نفوذ آب کاهش می یابد. در نتیجه میزان تورم هیدروژل کاهش می یابد و متعاقباً میزان نفوذ دارو به داخل هیدروژل کمتر می شود [۵۲]. بیشترین رهایش دارو پس از ۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس در pH = ۲ با مقدار ۳۳/۸۷ ppm به دست آمد. در دمای ۴۰ درجه سلسیوس، کمترین مقدار آزادسازی دارو از هیدروژل ژلاتین-PVA مشاهده شد. بیشترین رهایش دارو پس از ۶ ساعت در دمای ۴۰ درجه سلسیوس در pH = ۲ با مقدار ۴۳/۹۰ ppm به دست آمد (شکل ۱۰).



شکل ۱۲- مکانیسم پیشنهادی آزادسازی فلووکسامین مالئات از هیدروژل ژلاتین - PVA در pH=۲

نسبت به pH و دما حساس است و آزادسازی کنترل شده فلووکسامین مالئات را فراهم می کند. افزایش میزان نفوذ آب در هیدروژل ژلاتین - PVA، زمان بارگیری را کاهش داده و آزادسازی دارو فلووکسامین مالئات را افزایش می دهد. بیشترین آزادسازی دارو در pH = ۲ پس از ۶ ساعت در دمای اتاق مشاهده شد. بنابراین هیدروژل ژلاتین - PVA، گزینه مناسبی برای رهایش کنترل شده داروی فلووکسامین مالئات در محیط معده است. بررسی درون تی هیدروژل ژلاتین - PVA حاوی داروی فلووکسامین مالئات، به منظور تکمیل پژوهش حاضر، به پژوهشگران بعدی پیشنهاد می شود.

قدردانی

از حمایت‌های مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت قدردانی می‌شود.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۰۵؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۱/۱۶

درصد داروی رها شده در شکل ۱۱ نشان داده شده است. در pH=۲ در دمای ۲۵ درجه سلسیوس، به دلیل اسیدیته محیط، پیشنهاد می شود گروه‌های آمین موجود در هیدروژل ژلاتین-PVA پروتونه شوند و در نتیجه پیوند هیدروژنی کمتری با دارو تشکیل می‌دهند، حدود ۴۴ درصد فلووکسامین مالئات در طول ۶ ساعت آزاد شد (شکل ۱۲). هیدروژل ژلاتین-PVA در دمای ۳۷ درجه سلسیوس و ۴۰ درجه سلسیوس به ترتیب پس از ۶ و ۵ ساعت، بترتیب حدود ۳۳ درصد و ۱۶ درصد رهاسازی داروی کمتری را نشان داد.

نتیجه گیری

در این مطالعه، هیدروژل ژلاتین - PVA از ژل شدن در محلول آبی پلی وینیل الکل توسط پراکسی دی سولفات پتاسیم در حضور N، N'-متیلن بیس اکریل آمید به دست آمد. هیدروژل جذب آب نسبتاً بالایی در دمای اتاق نشان می‌دهد. هیدروژل ژلاتین - PVA

مراجع

- [1] Campoccia D., Doherty P., Radice M., Brun P., Abatangelo G., Williams D.F., [Semisynthetic Resorbable Materials from Hyaluronan Esterification](#), *Biomaterials*, **19**: 2101-2127 (1998).
- [2] Prestwich G.D., Marecak, D.M., Marecak, J.F., Vercruyse, K.P., Ziebell, M.R., [Controlled Chemical Modification of Hyaluronic Acid: Synthesis, Applications, and Biodegradation of Hydrazide Derivative](#), *J. Controlled Release*, **53**: 93-103 (1998).
- [3] Lakouraj, M.M.; Tajbakhsh, M.; Mokhtary, M.; [Synthesis and Swelling Characterization of Cross-Linked PVP/PVA Hydrogels](#), *Iran. Polym. J.*, **14**: 1022-1030 (2005).
- [4] Enayati M.S., Behzad T., Sajkiewicz P., Rafienia M., Bagheri R., Ghasemi-Mobarakeh L., Kolbuk D., Pahlevanneshan Z., Bonakdar S.H., [Development of Electrospun Poly \(Vinylalcohol\)-Based Bionanocomposite Scaffolds for Bone Tissue Engineering](#), *J. Biomed. Mater. Res*, **106**: 1111–1120 (2018).
- [5] Sabzi M., Afshari M.J., Babaahmadi, M., Shafagh N., [pH-Dependent Swelling and Antibiotic Release from Citric Acid Crosslinked Poly\(Vinyl Alcohol\) \(PVA\)/Nano Silver Hydrogels](#), *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **188**: 110757 (2020).
- [6] Hoare T.R., Kohane, D.S., [Hydrogels in Drug Delivery: Progress and Challenges](#), *Polymer*, **49**: 1993-2007 (2008).
- [7] Lau H.K., Kiick K.L., [Opportunities for Multicomponent Hybrid Hydrogels in Biomedical Applications](#), *Biomacromolecules*, **16**: 28-42 (2015).
- [8] Kabiri K., Omidian H., Zohuriaan-Mehr M.J., Doroudiani S., [Superabsorbent Hydrogel Composites and Nanocomposites: A Review.](#), *Polym. Compos.*, **32**: 277-289 (2011).
- [9] Chopra H., Kumar S., Singh I., [Bioadhesive Hydrogels and Their Applications](#), *Wiley*, (2020).
- [10] Chopra H., Singh I., Kumar S., Bhattacharya T., Rahman H., Akter R., Kabir T., [Comprehensive Review on Hydrogels](#), *Curr. Drug Deliv.*, **19**: 658-675 (2022).
- [11] Chopra H., Kumar S., Singh I., [Strategies and Therapies for Wound Healing: A Review](#). *Curr. Drug Targets*, **23**: 87-98 (2022).
- [12] Sadeghi-Aghbash M., Rahimnejad M., Adeli H., Feizi F., [Fabrication and Development of PVA/Alginate Nanofibrous Mats Containing *Arnebia Euchroma* Extract as a Burn Wound Dressing](#), *React. Func. Polym.*, **181**: 105440 (2022) .
- [13] Moon J.J., Saik J.E., Poche R.A., Leslie-Barbick J.E., Lee S.H., Smith A.A., Dickinson M.E., West J.L., [Biomimetic Hydrogels with Pro-Angiogenic Properties](#). *Biomaterials*, **31**: 3840-3847 (2010).
- [14] Chu H., Wang, Y. [Therapeutic Angiogenesis: Controlled Delivery of Angiogenic Factors](#), *Ther. Deliv.*, **3**: 693-714 (2012).
- [15] Saini H., Navaei A., Van Putten A., Nikkhah M., [3D Cardiac Microtissues Encapsulated with the Co-Culture of Cardiomyocytes and Cardiac Fibroblasts](#), *Adv. Healthcare Mater.*, **4**: 1961-1971 (2015).

- [16] Navaei A., Truong D., Heffernan J., Cutts J., Brafman D., Sirianni R.W., Vernon B., Nikkhah M., [PNIPAAm-Based Biohybrid Injectable Hydrogel for Cardiac Tissue Engineering](#), *Acta Biomater.*, **32**: 10-23 (2016).
- [17] Peela N., Sam F.S., Christenson W., Truong D., Watson A.W., Mouneimne G., Ros R., Nikkhah M., [A Three Dimensional Micropatterned Tumor Model for Breast Cancer Cell Migration Studie](#), *Biomaterials*, **81**: 72-83 (2016).
- [18] Navaei A, Saini H, Christenson W, Sullivan RT, Ros R, Nikkhah M. [Gold Nanorod-Incorporated Gelatin-Based Conductive Hydrogels for Engineering Cardiac Tissue Constructs](#), *Acta Biomater.*, 2016, *41*, 133-146.
- [19] Aubin H., Nichol J.W., Hutson C.B., Bae H., Sieminski A.L., Crokek D.M., Akhyari P., Khademhosseini A., [Directed 3D Cell Alignment and Elongation in Microengineered Hydrogels](#), *Biomaterials*, **31**: 6941-6951 (2010).
- [20] Navaei A., Moore N., Sullivan R.T., Truong D., Migrino R.Q., Nikkhah, M., [Electrically Conductive Hydrogel-Based Micro-Topographies for the Development of Organized Cardiac Tissues](#), *RSC Adv.*, **7**: 3302-3312 (2017).
- [21] Nichol J.W., Koshy S., Bae H., Hwang C.M., Yamanlar S., Khademhosseini, A., [Cell-Laden Microengineered Gelatin Methacrylate Hydrogels](#), *Biomaterials*, **31**: 5536-5544 (2010).
- [22] Nikkhah M., Eshak N., Zorlutuna P., Annabi N., Castello M., Kim K., Dolatshahi-Pirouz A., Edalat F., Bae H., Yang Y., Khademhosseini, A. [Directed Endothelial Cell Morphogenesis in Micropatterned Gelatin Methacrylate Hydrogels](#), *Biomaterials*, **2012**, *33*, 9009-9018.
- [23] Tabata Y., Ikada Y., [Vascularization Effect of Basic Fibroblast Growth Factor Released from Gelatin Hydrogels with Different Biodegradability](#), *Biomaterials*, **20**: 2169-2175 (1999).
- [24] Hosaka A., Koyam, H., Kushibiki, T., Tabata Y., Nishiyama N., Miyata T., Shigematsu H., Takato T., Nagawa H., [Gelatin Hydrogel Microspheres Enable Pinpoint Delivery of Basic Fibroblast Growth Factor for the Development of Functional Collateral Vessels](#), *Circulation*, **110**: 3322-3328 (2004).
- [25] Li Z., Qu T., Ding C., Ma C., Sun H., Li S., Liu X. [Injectable Gelatin Derivative Hydrogels with Sustained Vascular Endothelial Growth Factor Release for Induced Angiogenesis](#), *Acta Biomaterialia*, **13**: 88-100 (2015).
- [26] Liu Y., Sun L., Huan Y., Zhao H., Deng J., [Application of bFGF and BDNF to Improve Angiogenesis and Cardiac Function](#), *J. Surg. Res.*, **136**: 85-91 (2006).
- [27] Takehara N., Tsutsumi Y., Tateishi K., Ogata T., Tanaka H., Ueyama T., Takahashi T., Takamatsu T., Fukushima M., Komeda, M., Yamagishi M., Yaku H., Tabata, Y., Matsubara, H., Oh, H. [Controlled Delivery of Basic Fibroblast Growth Factor Promotes Human Cardiosphere-Derived Cell Engraftment to Enhance Cardiac Repair for Chronic Myocardial Infarction](#), *J. Am. Coll. Cardiol.*, **52**: 1858-1865 (2008).

- [28] Nakajima K, Fujita J, Matsui M, Tohyama S, Tamura N, Kanazawa H, Seki T, Kishino Y, Hirano A, Okada M, Tabei R, Sano M, Goto S, Tabata Y, Fukuda K. [Gelatin Hydrogel Enhances the Engraftment of Transplanted Cardiomyocytes and Angiogenesis to Ameliorate Cardiac Function After Myocardial Infarction](#), *PLoS One* **10**: e0133308 (2015).
- [29] Lee, S.H., Lee Y., Chun, Y.W., Crowder, S.W., Young, P.P., Park, K.D., Sung, H.J., [In Situ Crosslinkable Gelatin Hydrogels for Vasculogenic Induction and Delivery of Mesenchymal Stem Cells](#), *Adv. Funct. Mater.*, **24**: 6771-6781 (2014).
- [30] Loessner D., Meinert C., Kaemmerer E., Martine L.C., Yue K., Levett P.A., Klein, T.J., Melchels F.P.W., Khademhosseini, A., Hutmacher D.W., [Functionalization, Preparation and Use of Cell-Laden Gelatin Methacryloyl-Based Hydrogels as Modular Tissue Culture Platforms](#), *Nat. Protoc.*, **11**: 727-746 (2016).
- [31] Lai T.C., Yu, J., Tsai W.B., [Gelatin Methacrylate/ Carboxybetaine Methacrylate Hydrogels with Tunable Crosslinking for Controlled Drug Release](#), *J. Mater. Chem. B* **4**: 2304-2313 (2016).
- [32] Paul A., Hasan A., Kindi H.A., Gaharwar A.K., Rao V.T.S., Nikkha M., Shin S.R., Krafft D., Dokmeci M.R., Shum-Tim D., Khademhosseini A., [Injectable Graphene Oxide/Hydrogel-Based Angiogenic Gene Delivery System for Vasculogenesis and Cardiac Repair](#), *ACS Nano*, **8**: 8050-8062 (2014).
- [33] Sun X., Zhao X., Zhao L., Li Q., D'Ortenzio M., Nguyen B., Xu, X., Wen Y., [Development of a Hybrid Gelatin Hydrogel Platform for Tissue Engineering and Protein Delivery Applications](#), *J. Mater. Chem. B*, **14**: 6368-6376 (2015).
- [34] Sharma A., Mittal A., Puri V., Kumar P., Singh I., [Curcumin-Loaded, Alginate-Gelatin Composite Fibers for Wound Healing Applications](#), *3 Biotech*, **10**: 464 (2020).
- [35] Sharma A., Puri V., Kumar P., Singh I., [Rifampicin-Loaded Alginate-Gelatin Fibers Incorporated Within Transdermal Films as a Fiber-in-Film System for Wound Healing Applications](#), *Membranes*, **11**: 7 (2021).
- [36] Li C., Mu C., Lin W., [Novel Hemocompatible Nanocomposite Hydrogels Crosslinked with Methacrylated Gelatin](#), *RSC Adv.*, **6**: 43663-43671 (2016).
- [۳۷] امیدوی مرضیه، شجاع الساداتی سید عباس، مرسلی علی، بررسی بارگذاری و رهایش کنترل شده یک داروی ضد آریتمی قلبی در یک چارچوب فلز-آلی، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، (۲): ۳۳ تا ۲۱ تا ۲۵ (۱۳۹۳).
- [۳۸] عبداللهی پیونوندی میترا، ابراهیمی رجبعلی، امیری افسانه، بررسی بارگذاری و رهایش داروی فلووکسامین در هیدروژل ساخته شده با فراصوت دهی، *مجله علوم و تکنولوژی پلیمر*، (۳): ۲۷ تا ۲۲۵ تا ۲۳۲ (۱۳۹۴).
- [۳۹] رضائزاد بردجی قاسم، حسینی سمانه السادات، سنتز هیدروژل نانوکامپوزیت آهن و بررسی رهایش داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، (۱): ۳۸ تا ۷۸ تا ۶۷ (۱۳۹۸).
- [40] Rezanejade G, Asgari B.S., Mirshokraie S. A., [Submicron Particles of Double Network Alginate/Polyacrylamide Hydrogels for Drug Delivery of 5-Fluorouracil](#), *Iran. Chem. Chem Eng.*, **40** (5): 1386-1394 (2021).

- [41] Li X., Li Y., Wang M., Meng, F., Huang J., Yu, R., Wang Y., Liu H. H., [Preparation, In-Vitro Evaluation, and Delivery of Colchicine Via Polyacrylamide Hydrogel](#), *Iran. Chem. Chem Eng.*, **41** (8): 2595-2606 (2022).
- [42] Ebrahimi R, Rezanejade Bardajee G, [Sonochemical Synthesis and Swelling Behavior of Fe₃O₄ Nanocomposite Based on Poly\(Acrylamide-Co-Acrylic Acid\) Hydrogel for Drug Delivery Application](#), *J. Polym. Res.*, **28**: 35 (2021).
- [43] Bello A.B., Kim D., Kim D., Park H., Lee S.H., [Engineering and Functionalization of Gelatin Biomaterials: from Cell Culture to Medical Applications](#), *Tissue Eng. Part B Rev.*, **26**: 164-180 (2020).
- [44] Das S., Chaudhury A., [Recent Advances in Lipid Nanoparticle Formulations with Solid Matrix for Oral Drug Delivery](#), *Aaps. Pharmscitech.*, **12**: 62-76 (2011).
- [45] Coleman B.S., Block B.A., [Fluvoxamine Maleate, A Serotonergic Antidepressant; A Comparison with Chlorimipramine](#). *Prog. Neuropsychopharmacol, Biol. Psychiatry*, **6**: 475-478 (1982).
- [46] van Harten J., Duchier J., Devissaguet J.P., van Bommel P., de Vries M.H., Raghoobar M., [Pharmacokinetics of Fluvoxamine Maleate in Patients with Liver Cirrhosis After Single-Dose Oral Administration](#), *Clin. Pharmacokinet.*, **24**: 177-182 (1993).
- [47] Satapathy M.K., Chiang W.H., Chuang E.Y., Chen C.H., Liao J.L., Huang H.N., [Microplasma-Assisted Hydrogel Fabrication: A Novel Method for Gelatin-Graphene Oxide Nano Composite Hydrogel Synthesis for Biomedical Application](#), *Peer J.*, **5**: e3498 (2017).
- [48] P. Hubner , N.R. Marcilio, I.C. Tessaro, [Gelatin/Poly\(Vinyl Alcohol\) Based Hydrogel Film –a Potential Biomaterial for Wound Dressing: Experimental Design and Optimization Followed by Rotatable Central Composite Design](#), *J. Biomater. Appl.*, **36**: 682–700 (2021).
- [49] Imtiaz, N., Khan Niazi, M.B., Fasim, F., B.A., Khan, Bano, S.A., Shah, G.M., Badshah, M., Menaa F., Uzair, B., [Fabrication of an Original Transparent PVA/Gelatin Hydrogel: In Vitro Antimicrobial Activity against Skin Pathogens](#) , *Int. J. Polym. Sci.*, Article ID 7651810 (2019).
- [50] Thangprasert A., Tansakul C., Thuaksubun N., Meesane J., [Mimicked Hybrid Hydrogel Based on Gelatin/PVA for Tissue Engineering in Subchondral Bone Interface for Osteoarthritis Surgery](#), *Mater. Des.*, **183**: 108113 (2019).
- [51] Peppas N.A., Zach Hilt J., Khademhosseini A., Langer R., [Hydrogels in Biology and Medicine: from Molecular Principles to Bionanotechnology](#), *Adv. Mater.* **18**: 1345-1360 (2006).
- [52] Ganji F., Vasheghani E., [Hydrogels in Controlled Drug Delivery Systems](#), *Iran. Polym. J.*, **18**, 63-88 (2009).