

سنتر و شناسایی هیدروژل‌های ابر جاذب نانوکامپوزیت مغناطیسی آهن بر پایه صمغ زانتان اصلاح شده با استفاده از اکریلیک اسید

فاطمه نوبخت اصل، مهران کردتبار*⁺

کرج، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، گروه شیمی

چکیده: در این پژوهش هیدروژل ابرجاذب بر پایه صمغ طبیعی زانتان با استفاده از اکریلیک اسید به عنوان مونومر، آغازگر آمونیوم پرسولفات و نانو ذره‌های مغناطیسی آهن به عنوان شبکه‌ساز تهیه شد. هیدروژل تهیه شده با روش‌های طیف‌سنجی زیرقرمز و میکروسکوپ الکترونی روبشی مورد ارزیابی قرار گرفت. تمامی متغیرهای مؤثر در میزان جذب هیدروژل شامل غلظت شبکه‌ساز، غلظت آغازگر، نسبت مونومر به زانتان برای رسیدن به بیشینه جذب بهینه شد. هیدروژل بهینه، دارای بیشینه جذب ۳۳۰ گرم بر گرم است. برای بررسی کیفیت هیدروژل تهیه شده میزان جذب در محلول‌های نمکی با غلظت‌های متفاوت و رفتار تورمی هیدروژل در pH های متفاوت مورد ارزیابی قرار گرفت. هیدروژل بهینه در pH های ۵ تا ۱۱ تغییر اندکی در جذب آب نشان می‌دهد. سرانجام برای بررسی رهایش دارو از داروی سدیم دیکلوفناک استفاده شد که در دو محیط بافری اسیدی و قلیایی مورد بررسی قرار گرفت. هیدروژل بهینه در $pH = 8$ در مدت ۵ ساعت رهایش را انجام داد.

واژه‌های کلیدی: هیدروژل؛ رهایش دارو؛ نانوکامپوزیت؛ صمغ زانتان؛ نانوذره‌های آهن؛ اکریلیک اسید.

KEYWORDS: Hydrogel; Drug delivery; Nanocomposite; Xanthan; Iron Nano Particles, Acrylic Acid.

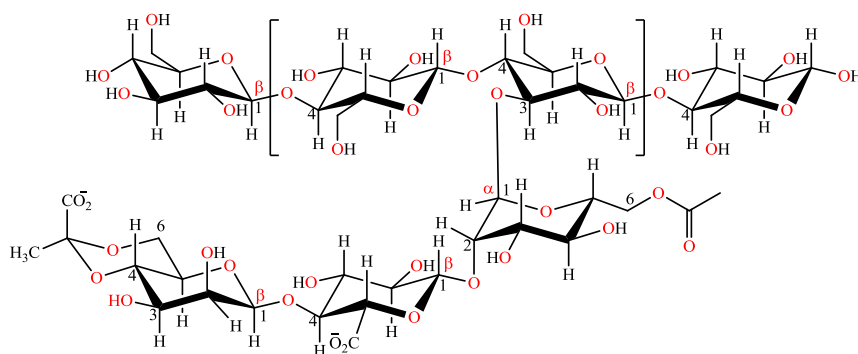
مقدمه

بر زیست‌سازگاری یک ماده مؤثر است و بررسی‌ها نشان می‌دهد که هیدروژل‌ها به دلیل‌های زیر زیست‌سازگار هستند: کشش سطحی هیدروژل‌ها در فصل مشترک با بافت‌های زیستی پایین است و این عامل جذب پروتئین و چسبندگی سلولی را کاهش می‌دهد. به دلیل میزان آب بالای این مواد، سطح هیدروژل به عنوان یک سطح قابل نفوذ ابرآبدوست شناخته می‌شود که از زیست‌سازگاری بالایی برخوردار است. ماهیت نرم و الاستیک برخی از هیدروژل‌ها، اصطکاک سطحی این مواد را با بافت‌های اطراف کم می‌کند. کاهش اصطکاک سطحی باعث می‌شود که غشای موکوسی مانند سطوح داخلی عروق، آسیب کم‌تری ببیند.

هیدروژل‌ها گروهی از مواد پلیمری هستند که ماهیت آبدوست آن‌ها این امکان را فراهم می‌آورد که تا مقدارهای بالایی از آب را درون ساختار سه‌بعدی خود نگه‌دارند. مقدار آب در هیدروژل ممکن است از ۱۰٪ تا هزاران برابر وزن ژل خشک برسد [۱، ۲]. اهمیت هیدروژل‌ها در کاربردهای پزشکی اولین بار در سال ۱۹۵۰ میلادی با استفاده از ژل پلی ۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات در ساخت لنزهای تماسی نرم آشکار شد. این ژل به دلیل خاصیت ترشوندگی بسیار خوب، رفتار الاستیکی بالا و زیست‌سازگاری مناسبی که از خود نشان داد، نسبت به سایر پلیمرهای تهیه شده شباهت خوبی با بافت‌های طبیعی بدن داشت. ویژگی‌های زیادی

*عهده دار مکاتبات

+E-mail: m.kurdtabar@kiaau.ac.ir



شکل ۱- ساختار شیمیایی زانتان.

نانوکامپوزیت‌های هیدروژلی بر پایه زانتان افزون بر ویژگی‌های سطحی، ویژگی‌های مکانیکی، گرمایی و شیمیایی بهبود یافته دارند. از این نانو کامپوزیت‌ها در جذب رنگ [۷] و رهایش سلول [۸] استفاده شده است. در این پژوهش برای حذف شبکه‌سازهای شیمیایی از نانو ذره‌های مغناطیسی آهن به‌عنوان شبکه‌ساز استفاده شده است. این نانو ذره‌ها افزون بر غیرسمی بودن جایگزین شبکه‌سازهای شیمیایی شده و نانوکامپوزیت‌های جدیدی ایجاد می‌کند.

بخش تجربی

مواد

صمغ زانتان (۱٪) با گرانیوی بزرگ‌تر یا مساوی ۱۲۰۰ mPa.s، از شرکت Sinochem Qingdao، آکرلیک اسید، آمونیوم پرسولفات، محلول آمونیاک، N,N متیلان بیس آکرلیک آمید از شرکت Merck، آهن (II) کلرید ۴ آبه، آهن (III) کلرید ۵ آبه، از شرکت Merck، اتانول ۹۶ درصد از شرکت جهان الکل طب اراک تهیه و استفاده شدند.

دستگاه‌ها

دستگاه‌های پرتوسنج فروسرخ (FTIR) مدل Perkin Elmer Precisely-100، میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) مدل Metrohm-827، pH سنج مدل Cambridge S-360، مغناطیسی مدل IKA RW20 DZM.n، دستگاه UVIKON/922، UV-Vis، آون Behdad Oven 80 به کار گرفته شد.

بر اساس مواد به کار رفته در ساخت، هیدروژل‌ها به دو دسته پایه طبیعی و مصنوعی تقسیم می‌شوند. در هیدروژل‌های پایه طبیعی از پلیمرهای طبیعی هم‌چون پلی‌ساکاریدها مانند کیتوسان، آلژینات، نشاسته سلولز و مشتق‌های آن، زانتان و پروتئین‌ها مانند ژلاتین و کلاژن استفاده می‌شود. به طور معمول این پلیمرهای طبیعی را با پیوند زدن مونومرهای وینیلی برای تهیه هیدروژل‌هایی با ویژگی‌های دلخواه اصلاح می‌کنند، از جمله ویژگی‌های هیدروژل‌های پایه طبیعی غیرسمی بودن و سازگاری با محیط زیست است [۲، ۳].

هیدروژل‌های ابرجاذب پایه مصنوعی در حضور یک آغازگر رادیکالی و عامل شبکه‌ساز در محیط آبی با واکنش مونومرهای آکرلیلی مانند آکرلیک آمید، آکرلیک اسید و آکریلونیتریل تحت بسپارش و شبکه‌بندی قرار می‌گیرد [۲، ۴]. در این پژوهش از پلیمر طبیعی زانتان استفاده شده است. زانتان پلی‌ساکاریدی خارج سلولی باکتری بیماری‌زای گیاهی به نام زانتانوموس کامپستریس^(۱) و برخی دیگر از گونه‌های منسوب به آن است. (شکل ۱) برهم‌کنش زنجیرهای جانبی آنیونی زانتان با اسکلت پلیمر و با خودشان، موجب می‌شود که این پلی‌ساکارید در گستره وسیعی از دما و pH ویژگی رئولوژیکی و پایداری بسیاری داشته باشد [۵، ۶].

برای بهبود ویژگی‌های مکانیکی و گرمایی هیدروژل‌ها، کامپوزیت‌های هیدروژلی گوناگونی با استفاده از انواع خاک رس مانند مونت‌موریلونیت، آپاتیت ساخته شده است. استفاده از ذره‌ها در مقیاس نانو منجر به تولید نانو کامپوزیت‌های هیدروژلی می‌شود.

(۱) Xanthomonas campestris

روش‌ها

روش تهیه نانوکامپوزیت هیدروژل ابر جاذب

یک گرم صمغ زانتان در ۱۵۰ میلی‌لیتر آب حل شد و دمای حمام آب گرم به ۸۰ درجه سلسیوس رسانده شد. سپس ۰/۱ گرم آغازگر در ۵ میلی‌لیتر آب حل و به زانتان افزوده شد، ۵ دقیقه پس از آن ۵ میلی‌لیتر تکپار افزوده شد. این مخلوط باید به مدت یک ساعت با دور ۱۵۰rpm همزن مکانیکی هم بخورد تا بسپارش به صورت کامل صورت پذیرد. در مرحله بعد مخلوط آهن II و III که در ۱۵ میلی‌لیتر آب حل شده است، قطره قطره به مخلوط افزوده شد. در این مرحله دور همزن مکانیکی تا ۸۰۰ rpm افزایش یافت. به مدت نیم ساعت در همان دما همزدن ادامه یافت، تا اتصال‌های عرضی ایجاد شود. در مرحله آخر ۲۰ میلی‌لیتر محلول آمونیاک افزوده شد تا افزون بر خنثی‌سازی عامل‌های کربوکسیل، یون‌های آهن را برای تشکیل نانوذره‌ها اکسید کند. فرآورده به مدت دو ساعت در ۳۰۰ میلی‌لیتر اتانول گذاشته شد تا آب و برخی ناخالصی‌ها (تک‌پارهای واکنش نداده) حذف شوند، سپس فرآورده از الکل خارج شده با قیچی به قطعه‌های کوچک‌تر بریده شد و دوباره به مدت ۲۴ ساعت در الکل قرار گرفت. پس از این مدت هیدروژل به مدت ۹ ساعت در دمای ۶۰ درجه سلسیوس خشک شد. هیدروژل خشک در هاون چینی شده و با الک‌های ۴۰ و ۶۰ مش بندی شد [۹].

سپس ۰/۰۵ گرم از نمونه در ۲۵۰ میلی‌لیتر از محلول‌های نمکی ساخته شده ریخته شد و پس از گذشت دو ساعت میزان تورم با استفاده از معادله ۱ اندازه‌گیری شد.

روش تهیه محلول بافر

برای تهیه بافر ۲، مقدار ۰/۹۸ گرم فسفریک اسید و ۵/۵۹۱ گرم سدیم کلرید در ۹۰۰ سی‌سی آب حل شد، پس از تنظیم pH محلول در ۲ با کمک اسید یا باز یک ظرفیتی، حجم محلول به ۱۰۰۰ رسانده شد. برای تهیه بافر ۸، مقدار ۱/۲ گرم سدیم مونوفسفات و ۴/۱۷ گرم سدیم کلرید در ۹۰۰ میلی‌لیتر آب حل شد، پس از تنظیم pH محلول در ۸ با کمک اسید یا باز یک ظرفیتی، حجم محلول به ۱۰۰۰ رسانده شد.

روش اندازه‌گیری رهائش دارو

برای بررسی قابلیت رهائش دارو توسط هیدروژل، مقدار ۰/۱ گرم از هیدروژل در ۴۰ میلی‌لیتر محلول ۰/۰۱ مولار داروی دیکلوفناک در آب مقطر افزوده شد، پس بارگذاری دارو بر روی هیدروژل در داخل ۱۰۰ میلی‌لیتر بافر ۲ و ۸ قرار داده شد و در فاصله‌های زمانی معین میزان رهائش دارو توسط دستگاه UV-Vis اندازه‌گیری شد.

نتیجه‌ها و بحث

ریخت‌شناسی هیدروژل ابر جاذب توسط SEM

میکروسکوپ الکترونی روبشی اطلاعات مفیدی از سطح نمونه‌ها در اختیار قرار می‌دهد. تصویرهای میکروسکوپ الکترونی روبشی از نمونه تهیه شده در شکل ۲ نمایش داده شده است. همان‌گونه که در شکل ۲ دیده می‌شود هیدروژل تهیه شده دارای خلل و فرج زیادی است و این مسئله در دو بزرگ‌نمایی ۳۰۰۰ برابر و ۵۰۰۰ برابر به طور کامل قابل دیدن است. این خلل و فرج منجر به افزایش سطح هیدروژل و در نتیجه جذب سریع‌تر آب خواهند شد [۹].

طیف‌سنجی زیر قرمز

شکل ۳ طیف FT-IR زانتان و هیدروژل تهیه شده را نشان می‌دهد همان‌گونه که در شکل ۳ الف دیده می‌شود، پیک ۳۴۲۵/۷۱ مربوط به OH- الکی موجود در ساختار زانتان است

اندازه‌گیری ظرفیت تورم نمونه‌های تهیه شده

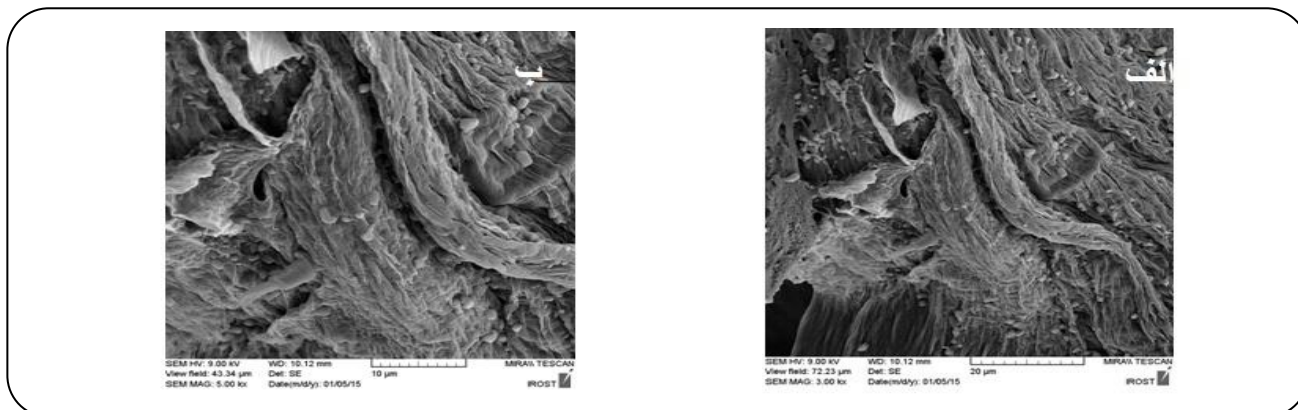
برای اندازه‌گیری میزان تورم هیدروژل تهیه شده ۰/۰۵ گرم از آن با اندازه ذره‌های ۲۵۰-۴۰۰ میکرومتر (مش ۶۰-۴۰) در ۲۵۰ میلی‌گرم آب مقطر ریخته به مدت دو ساعت در دمای محیط قرار داده شد تا متورم شود. سپس هیدروژل داخل توری یا صافی ریخته و پس از گذشت ۱۵ دقیقه (به منظور خروج آب جذب نشده) وزن شد، سپس میزان تورم تعادلی (ES) از معادله (۱) محاسبه شد [۹]:

$$ES(g/g) = \frac{w_2 - w_1}{w_1} \quad (1)$$

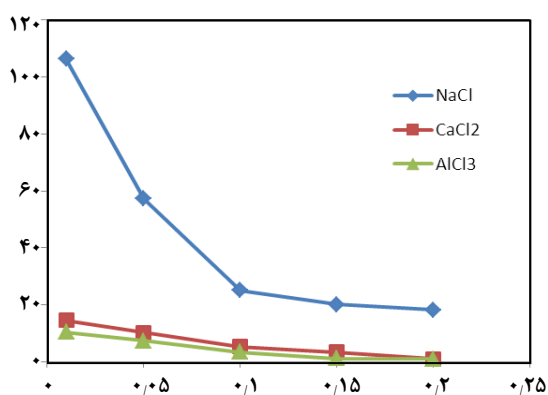
w_1 و w_2 به ترتیب وزن هیدروژل خشک و متورم است.

روش تهیه محلول‌های نمکی

برای این منظور ابتدا محلول‌هایی با غلظت‌های متفاوتی از نمک‌های سدیم کلرید، کلسیم کلرید و آلومینیوم کلرید ساخته شد،



شکل ۲- تصویرهای گرفته شده به وسیله SEM، (الف) تخلخل هیدرژل در بزرگنمایی ۳۰۰۰ برابر، (ب) تخلخل هیدرژل در بزرگنمایی ۵۰۰۰ برابر

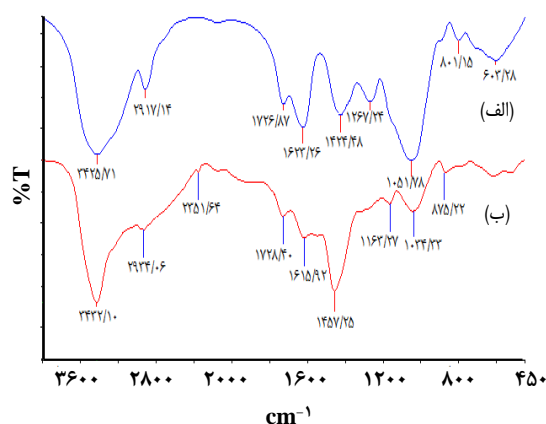


شکل ۴- اثر محلول نمکی بر میزان تورم.

اثر شبکه‌سازی یون‌های چند ظرفیتی میزان تورم کاهش می‌یابد. چون اختلاف فشار اسمزی علت اصلی جذب آب در هیدرژل است، بنابراین کاهش تورم در محلول‌های نمکی به دلیل کم شدن اختلاف فشار اسمزی، بین هیدرژل و محیط خارجی است. اثر شبکه‌سازی یون‌های چند ظرفیتی دلیل دیگر کاهش میزان تورم در هیدرژل‌ها به علت افزایش اتصال‌های عرضی در هیدرژل است: پس با افزایش ظرفیت و غلظت یون‌ها در محلول باید شاهد کاهش میزان جذب باشیم که این اثر در شکل ۴ قابل دیدن است. با افزایش بار کاتیون میزان تورم کاهش می‌یابد، به نحوی که در NaCl میزان تورم بیش‌ترین و در AlCl₃ کم‌ترین مقدار تورم را داریم [۱۰].

بررسی اثر pH بر میزان تورم

هیدرژل‌های ابر جاذب یونی در مقدارهای گوناگون pH، تغییراتی در میزان تورم نشان می‌دهند. در pH کم‌تر از ۴

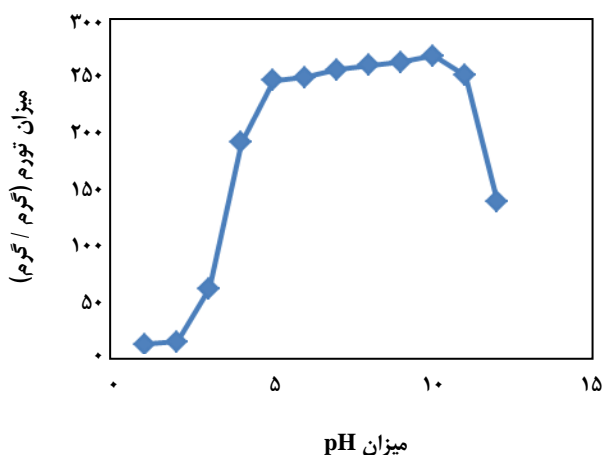


شکل ۳- طیف‌های فروسرخ: (الف) زانتان، (ب) هیدرژل سنتز شده.

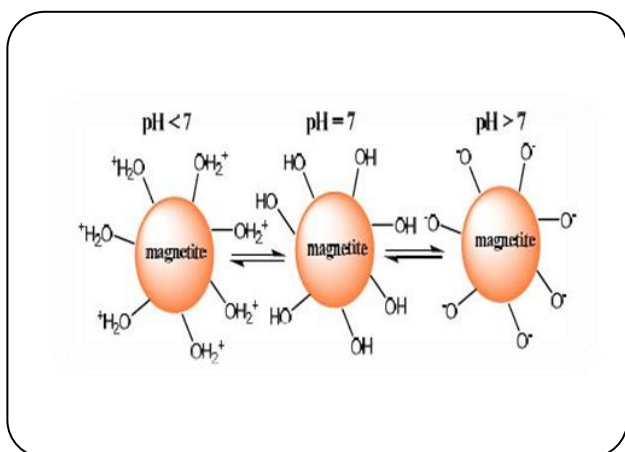
که به دلیل وجود پیوند هیدرژل‌زنی در این ناحیه ظاهر شده است. پیک ۱۷۲۸/۴۰ مربوط به گروه‌های استری است. پیک ۱۲۶۷/۲۴ و ۱۶۲۳/۲۶ مربوط به گروه کربوکسیلات، پیک ۱۲۶۷/۲۴ مربوط به C-O اسیدی و پیک ۱۰۵۱/۷۸ مربوط به C-O الکی است. شکل ۳ (ب) مربوط به هیدرژل تهیه شده است. در این نمودار OH- الکی به تقریب بدون تغییر ظاهر شده است. گروه کربوکسیلی در این نمودار در ناحیه ۱۷۲۸/۴۰ ظاهر شده است که به دلیل حضور آهن است. پیک‌های ۱۱۶۳/۲۷ و ۱۰۳۴/۳۳ به ترتیب مربوط به C-O اسیدی و C-O الکی است که هر دو با آهن کمپلکس داده‌اند.

بررسی رفتار تورمی هیدرژل ابر جاذب در محلول‌های نمکی

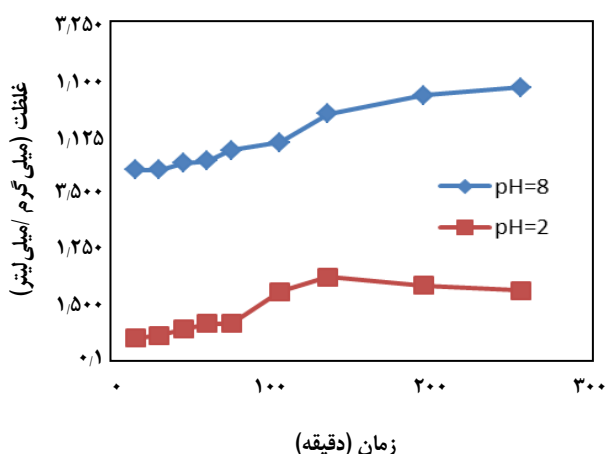
هیدرژل‌ها در محلول‌های نمکی رفتار متفاوتی نسبت به آب مقطر دارند. در محلول‌های نمکی به سبب اختلاف فشار اسمزی و



شکل ۵ - میزان تورم در pH های گوناگون.



شکل ۶ - اثر pH بر روی سطح نانو ذره‌ها.



شکل ۷ - میزان رهایش دارو در داخل بافر ۲ و ۸.

میزان تورم کاهش می‌یابد، دلیل آن تبدیل گروه‌های کربوکسیلات به کربوکسیل است، که باعث می‌شود دافعه آنیون - آنیون بین این گروه‌ها حذف شده و از طرفی پیوند هیدروژنی بین گروه‌های اسیدی، چگالی شبکه را افزایش می‌دهد: بنابراین جذب آب که از این طریق انجام می‌شود، کاهش می‌یابد. در شکل ۵ می‌توان اثر pH بر روی میزان تورم را مشاهده کرد. از طرفی به دلیل این که در pH های پایین سطح نانو ذره‌ها با بار مثبت پوشیده می‌شود (شکل ۶)، این افزایش بار مثبت باعث می‌شود قدرت پیوندهای فیزیکی بین نانو ذره‌ها و گروه‌های کربوکسیل افزایش یافته و از تورم هیدروژل جلوگیری شود. در pH های بالاتر از ۴ دیده می‌شود که هیدروژل به pH حساسیت نداشته و میزان تورم به تقریب ثابت می‌ماند و بر خلاف سایر هیدروژل‌های تهیه شده آنیونی کاهش میزان تورم اتفاق نمی‌افتد. این افزایش تورم تا pH=۱۲ ادامه داشته و با افزایش pH به ۱۳ ساختار هیدروژل شروع به از هم پاشیدگی کرده و به صورت کامل حل می‌شود. دلیل این پدیده می‌تواند افزایش بار منفی در سطح نانو ذره‌ها باشد، که باعث می‌شود دافعه آنیون - آنیون بین گروه‌های کربوکسیلات و نانوذره‌های آهن افزایش یافته و در نتیجه ساختار شبکه هیدروژل تخریب می‌شود. این اثر به مراتب قوی‌تر از اثر پوششی یون‌های سدیم بوده که در سایر هیدروژل‌های آنیونی باعث کاهش جذب در pH های بالا است [۱۰].

بررسی میزان رهایش داروی دیکلوفناک در محیط بافری ۲ و ۸

برای بررسی کارایی هیدروژل تهیه شده، رهایش داروی دیکلوفناک در محیط بافری شبیه‌سازی شده با محیط معده pH=۲ و محیط روده pH=۸ مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به این که هیدروژل‌های آنیونی در محیط اسیدی تورم پایینی دارند از رهایش دارو در محیط اسیدی به مقدار چشمگیری کاسته می‌شود. اما با افزایش pH محیط میزان رهایش دارو افزایش پیدا می‌کند که این موضوع در شکل ۷ قابل دیدن است. بنابراین از هیدروژل تولید شده می‌توان برای رهایش داروهایی که در محیط خنثی روده آزاد می‌شوند، استفاده کرد. همان گونه که از شکل پیداست در مدت زمان ۵ ساعت دارو در محیط خنثی بیش‌ترین رهایش را داشته است.

نتیجه‌گیری

در این پژوهش با استفاده از بسپارش پیوندی اکریلیک اسید بر روی پلی‌ساکارید زانتان در حضور آغازگر آمونیوم‌پرسولفات و

رهایش داروی دیکلوفناک سدیم با استفاده از هیدروژل تهیه شده نشان داد که در بافر قلیایی با $\text{pH}=8$ بیشینه رهایش در مدت ۵ ساعت اتفاق می‌افتد.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۹/۴ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۵/۱۱

نانو ذره‌های مغناطیسی آهن به عنوان شبکه‌ساز، نانو کامپوزیت هیدروژلی جدیدی تهیه شد. هیدروژل تهیه شده با روش‌های دستگاهی گوناگون مانند پرتوسنجی فرسرخ و میکروسکوپ الکترونی روبشی مورد شناسایی قرار گرفت. این هیدروژل در بازه‌ی pH های ۵ تا ۱۱ حساسیتی به تغییر pH نداشته و گزینه مناسبی برای کاربردهای گوناگون به ویژه کشاورزی خواهد داشت. بررسی

مراجع

- [1] Hoffman A.S., *Hydrogels for Biomedical Applications*, *Adv. Drug Del. Rev.*, **43**: 3-12 (2002).
- [2] Pourjavadi A., Kurdtabar M., *Colagen-Based Highly Porous Hydrogel Without any Porogen: Synthesis and Characteristics*. *Eur. Polym. J.*, **43**: 877-889 (2007).
- [۳] خوتی، سپیده؛ کردانی، مریم؛ هیدروژل‌ها به عنوان حامل در سامانه‌های دارورسانی کنترل شده، *مجله بسپارش*، **۲(۲)**: ۱۶ تا ۲۷ (۱۳۹۱).
- [4] Pourjavadi A., Hosseinzadeh H., *Synthesis and Properties of Patially Hydrolyzed Acrylonitrile-co-acrylamide Superabsorbant Hydrogel*, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **31**: 3163-3172 (2010).
- [5] Gulerz S., Al-Assaf S., Phillips G., *Hydrogels: Methods of Preparation, Characterization and Applications*, In A. Carpi (Ed.), "Progress in Molecular and Environmental Bioengineering - From Analysis and Modeling to Technology Applications", (pp. 117-150), InTech, Rijeka, Croatia.
- [6] Deligkaris K., Tadele, T.S., *Hydrogel Based Devices for Biomedical Application*, *Sens. Actuators B*, **147**: 765-774 (2010).
- [7] Mittal H., Kumar V., Saruchi; Sinha Ray, S., *Adsorption of Methyl Violet from Aqueous Solution Using Gumxanthan/Fe₃O₄ Based Nanocomposite Hydrogel*, *Int. J. Bio. Macromol.*, **89**: 1-11 (2016).
- [8] Argin S., Y. Martin Lo P., *The Cell Release Kinetics and the Swelling Behavior of Physically Crosslinked Xanthanechitosan Hydrogels in Simulated Gastrointestinal Conditions*, *Food Hydrocolloids*, **40**: 138-144 (2014).
- [9] Kurdtabar M., Peyvand Kermani Z., Bagheri Marandi G., *Synthesis and Characterization of Collagen-Based Hydrogel Nanocomposites for Adsorption of Cd²⁺, Pb²⁺, Methylene Green and Crystal Violet*, *Iran Polym. J.*, **24**: 791-803 (2015).
- [۱۰] باقری مردندی غلام؛ پیوند کرمانی زهره؛ کردتبار مهرا ن؛ سنتز نانو کامپوزیت‌های هیدروژلی بر پایه کلاژن با استفاده از مونت‌موریلونیت و مطالعه رفتار جذب سطحی کادمیم از محلول‌های آبی؛ *مجله علوم و تکنولوژی پلیمر*، **۲۶(۱)**: ۷۳ تا ۸۲ (۱۳۹۲).