

ساخت و بررسی خصوصیات فیزیکی، شیمیایی و مکانیکی چسب تراپوستی کربوکسی متیل سلولز / نانوالیاف سلولزی جهت کنترل رهایش ناپروکسن

نرگس میرزائی، مریم نیکزاد⁺*

گروه فرآیندهای جداسازی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، بابل، ایران

عاطفه عراقی

دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فناوری‌های نوین آمل، آمل، ایران

رودریگو باتیستی

موسسه فدرال آموزش، علم و فناوری سانتا کاتارینا، پردیس کریسیوما، برزیل

چکیده: در این تحقیق برای اولین بار به اثر نانوالیاف سلولزی در ساخت چسب تراپوستی بر پایه کربوکسی متیل سلولز جهت حمل داروی ناپروکسن و کنترل رهایش این دارو پرداخته شده است. در این مطالعه از نانوالیاف سلولزی تولید شده از کاه کلزا جهت ساخت فیلم نانو کامپوزیت کربوکسی متیل سلولز/نانوالیاف سلولزی با فرمولاسیون مختلف استفاده شد. بررسی ویژگی‌های فیزیکی نانو کامپوزیت‌های تهیه شده نشان داد افزایش نانوالیاف سلولزی در ساختار نانو کامپوزیت سبب افزایش ضخامت فیلم نانو کامپوزیت از $65 \mu\text{m}$ به $86 \mu\text{m}$ میکرومتر گردید. همچنین نرخ انتقال بخار آب فیلم کربوکسی متیل سلولز خالص $0.0386 \text{ gr/cm} \cdot 24\text{hr}$ محاسبه شد که با افزودن نانوالیاف سلولزی به $0.0291 \text{ gr/cm} \cdot 24\text{hr}$ کاهش پیدا کرد که نشان از کاهش نفوذ مولکول‌های آب به ساختار نانو کامپوزیت‌های تهیه شده دارد. نتایج آنالیز FTIR بارگذاری موفقیت‌آمیز دارو را در ساختار فیلم‌ها تأیید نمود. بر اساس بررسی خواص مکانیکی، پارامتر استحکام مکانیکی برای فیلم کربوکسی متیل سلولز خالص برابر با $13/3 \text{ MPa}$ اندازه‌گیری شد که بعد از افزودن نانوالیاف سلولزی به $27/1 \text{ MPa}$ افزایش پیدا نمود. میزان بارگذاری دارو فیلم کربوکسی متیل سلولز خالص برابر 20% بود که با افزودن نانوالیاف سلولزی به $64/3\%$ افزایش یافت. مطالعه سینتیکی رهایش دارو نشان داد به علت ساختار متراکم شبکه‌ای نانو کامپوزیت که ناشی از حضور نانوالیاف سلولزی است، انتشار دارو از فیلم‌های نانو کامپوزیتی نسبت به فیلم کربوکسی متیل سلولز خالص بسیار کندتر اتفاق افتاد که رهایش آهسته و کنترل شده دارو توسط این حامل‌های دارویی را نشان می‌دهد. یافته‌های این مطالعه نشان داد فیلم‌های نانو کامپوزیتی تهیه شده کاندیدای مناسبی جهت حمل داروی ناپروکسن به صورت تراپوستی می‌باشند.

کلمات کلیدی: کربوکسی متیل سلولز، نانوالیاف سلولزی، چسب تراپوستی، بارگذاری ناپروکسن، رهایش دارو.

KEYWORDS: Carboxy methyl cellulose, Cellulose nanofibers, Transdermal patches, Naproxen Drug loading, Drug release.

+E- mail: m.nikzad@nit.ac.ir

* عهده‌دار مکاتبات

مقدمه

طی دهه‌های گذشته، علاقه فزاینده‌ای برای استفاده از مواد زیستی در سیستم‌های دارورسانی برای توسعه محصولاتی که زیست‌سازگار، تجدیدپذیر و زیست‌تخریب‌پذیر هستند، به وجود آمده است [۱]. یکی از زمینه‌های پرکاربرد این مواد، استفاده از آن‌ها در سامانه‌های دارورسانی تراپوستی است. این سامانه‌های دارورسانی برای انتقال طیف وسیعی از داروها به صورت موضعی یا سیستماتیک طراحی می‌شوند. در نوع موضعی، هدف دارورسانی به بخش زنده‌ی اپیدرم یا درم و در نوع سیستماتیک، هدف دارورسانی به سیستم گردش خون است [۲]. این سامانه‌ها نسبت به اشکال متداول دارورسانی نظیر روش‌های خوراکی و تزریقی، از مزایای متعددی برخوردار است که از جمله آن‌ها می‌توان به کاهش نوسانات غلظت دارو، حذف عوارض گوارشی، اجتناب از متابولیسم کبدی، سهولت مصرف و کاهش عوارض جانبی اشاره نمود [۳، ۴]. استفاده از ترکیبات شیمیایی در ساخت سامانه‌های دارورسانی تراپوستی به منظور برهم زدن ساختار لایه شاخی و خاصیت سدی پوست جهت عبور دارو، ممکن است سبب ایجاد حساسیت و بروز عوارض جانبی بر روی پوست بیمار گردد. یکی از رویکردهای رفع این محدودیت، استفاده از پلیمرهای زیستی به‌عنوان جایگزینی زیست‌سازگار است که به‌طور بازگشت‌پذیری ماهیت سدی پوست را بدون آسیب رساندن به پوست، کاهش می‌دهد [۵]. از جمله پلیمرهای زیستی که در تهیه سامانه‌های تراپوستی استفاده شده‌اند می‌توان به کیتوسان، سدیم آلژینات، پکتین و کربوکسی‌متیل سلولز^۱ اشاره نمود [۵-۸].

CMC یک پلی‌ساکارید آنیونی محلول در آب و از مشتقات سلولز است که از استخلاف گروه‌های کربوکسی‌متیل به‌جای برخی از گروه‌های هیدروکسیل به‌دست می‌آید و به‌دلیل زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری در زمینه پزشکی و حسگرهای زیستی استفاده می‌شود [۹]. CMC به‌عنوان یک پلیمر زیستی غیرسمی، ارزان قیمت، بدون رنگ، با قابلیت تشکیل فیلم عالی و خواص ترموپلاستیکی، در زمینه‌های مختلف مانند تولید فیلم‌های بسته‌بندی مواد غذایی و چسب‌های تراپوستی مورد توجه قرار گرفته است [۱۰]. به‌طور کلی، استفاده از فیلم‌های مبتنی بر پلیمرهای زیستی به‌علت محدودیت‌هایی نظیر مقاومت مکانیکی پایین، نفوذپذیری نسبت به آب با مشکلاتی مواجه شده است [۱۱]. جهت برطرف نمودن این محدودیت‌ها و بهبود فیلم‌های تهیه شده، استفاده از نانوذرات و ترکیب دو یا چند پلیمر جهت تشکیل فیلم کامپوزیت، بسیار مورد توجه قرار گرفته است.

نانوالیاف سلولزی^۲ یکی از متداول‌ترین ترکیباتی است که جهت تقویت و بهبود خواص فیلم‌ها نظیر خصوصیات مکانیکی، شفافیت، پایداری رطوبتی و حرارتی، استفاده می‌شود [۱۲]. CNFs را می‌توان از منابع لیگنوسلولزی با روش‌هایی نظیر تیمار مکانیکی، هیدرولیز آنزیمی، روش‌های شیمیایی-مکانیکی تهیه نمود [۱۳]. تاکنون، مطالعات مختلفی با هدف استخراج CNFs از منابع لیگنوسلولزی مانند کاه گندم، کاه برنج، چوب صنوبر، برگ یوکا [۱۴] و ضایعات فرش انجام شده است [۱۵-۱۸]. در سال‌های اخیر از نانوکریستال‌های سلولز در ساخت نانوکامپوزیت‌های زیستی جهت کاربردهای دارویی بسیار استفاده شده است [۱۹]. اما تحقیقات محدودی در زمینه کاربرد CNFs در زمینه تولید نانوکامپوزیت‌های زیستی جهت استفاده در سامانه‌های تراپوستی صورت گرفته است. دوتا و همکاران^۳ از CNFs به‌عنوان تقویت‌کننده در ساخت نانوکامپوزیت صمغ گوار-پلی‌ان-ایزو پروپیل اکریل امید استفاده نمودند. نانوکامپوزیت تهیه شده جهت انتقال ترکیب دیلتیازم هیدروکلراید به‌روش تراپوستی استفاده گردید [۲۰]. در تحقیقی که توسط سرکار و همکاران^۴ انجام شد فیلم کامپوزیت کیتوسان/CNFs جهت انتقال تراپوستی داروی کورتولاک و کنترل رهایش این دارو تهیه گردید [۱۳]. ناپروکسن^۵ با فرمول شیمیایی 6-methoxy- α -methyl-2-naphthaleneacetic acid یک داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی است که برای درمان آرتریت روماتوئید، استئوآرتریت، آرتریت مزمن نوجوانان، اسپوندیلیت آنکیلوزان استفاده می‌شود و دردهای خفیف تا متوسط مانند سردرد، درد ناشی از دیسمنوره، درد بعد از عمل و درد حاد اسکلتی عضلانی را کاهش می‌دهد [۲۱]. NP دارای حلالیت و نفوذپذیری کم در آب است و جذب کم و فراهمی زیستی ضعیفی از خود نشان می‌دهد که کارایی درمانی آن را محدود می‌کند. درمان خوراکی NP بسیار مؤثر است اما استفاده بالینی آن به‌دلیل سمیت سیستمیک، گاستریت و زخم معده محدود است [۲۲، ۲۳]. بنابراین، توسعه سیستم‌های دارورسانی جدید ممکن است فراهمی زیستی آن را بهبود بخشد. یک از روش‌های دارورسانی جهت غلبه بر این مشکلات و دستیابی به اثر درمانی بهتر، سیستم دارورسانی از طریق پوست می‌باشد. تحقیقات انگشت‌شماری در زمینه انتقال داروی NP به‌روش تراپوستی صورت گرفته است. روانگماک و همکاران^۶ از یک ساختار پلیمری متخلخل بر پایه لاستیک طبیعی جهت انتقال دو داروی NP و ایندومتاسین استفاده نمودند [۲۴]. براساس مرور بر منابع انجام شده، تاکنون در هیچ تحقیقی از فیلم کامپوزیت CMC و CNFs جهت انتقال تراپوستی داروی NP استفاده نشده است.

(۱) Carboxymethyl Cellulose (CMC)

(۳) Dutta K. et al

(۵) Naproxen (NP)

(۲) Cellulose Nanofiber (CNFs)

(۴) Sarkar G. et al

(۶) Ruangmak K. et al



شکل ۱ - مراحل مختلف فرآیند تولید CNFs از کاه کلزا.

جهت تولید CNFs، ابتدا کاه کلزا توسط آب مقطر شسته و سپس به مدت ۲۴ h در آون با دمای 65°C خشک گردید. نمونه‌ها کاملاً خرد و با استفاده از الک آزمایشگاهی غربال گردیدند. درمان قلیایی مواد اولیه با محلول ۴٪ وزنی هیدروکسید سدیم با نسبت ۱:۲۰ جامد به حلال در دمای 80°C و تحت هم‌زدن مداوم به مدت ۲ h انجام شد. این روند سه‌بار تکرار شد و پس از هر مرحله، مواد جامد با آب مقطر تا رسیدن به pH خنثی شسته شدند. در نهایت، نمونه پیش‌تیماری شده تحت عملیات سفیدگری قرار گرفت. جهت سفیدگری، ۵ g کاه کلزا پیش‌تیمار شده با ۳۰۰ ml مخلوط ۴٪ وزنی هیدروکسید سدیم و ۳۰ ml آب اکسیژنه به مدت ۱ h تیمار گردید. سپس هر ساعت، ۳۰ ml محلول هیدروکسید سدیم ۴٪ وزنی و ۳۰ ml آب اکسیژنه به محلول واکنش اضافه و فرآیند ۳ h به طول انجامید. الیاف حاصل چندین بار با آب دیونیزه تا رسیدن به pH خنثی شسته شدند. نهایتاً، الیاف حاصل با محلول ۶٪ حجمی آب اکسیژنه، ۱/۳٪ وزنی سدیم هیدروکسید و ۰/۷٪ وزنی سولفات منیزیم هفت‌آبه، تحت فرآیند سفیدگری قرار گرفتند.

در این مطالعه، استخراج CNFs به روش هیدرولیز اسیدی و با استفاده از اسید سولفوریک در دمای 40°C صورت گرفت. در مطالعه قبلی، اثر غلظت اسید و زمان هیدرولیز بر خواص CNFs بررسی گردید [۲۵]. طبق نتایج به دست آمده از تحقیق قبلی، در کار حاضر فرآیند هیدرولیز اسیدی با غلظت اسید ۵۵٪ وزنی

هدف تحقیق حاضر، سنتز CNFs از کاه گیاه کلزا و تهیه فیلم کامپوزیت CNFs و CMC جهت انتقال تراپوستی داروی NP می‌باشد. اثر CNFs مختلف بر روی ویژگی‌های ساختاری و عملکرد فیلم کامپوزیت تهیه شده بررسی خواهد شد. در این راستا ویژگی‌های فیزیکی، شیمیایی، مکانیکی و ریخت‌شناسی فیلم‌های تهیه شده بررسی خواهد گردید. همچنین میزان بارگذاری دارو توسط فیلم‌های تهیه شده و رهایش داروی مدل از این فیلم‌ها در محیط برون‌تنی مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت. جهت درک مکانیسم رهایش دارو نیز از چهار مدل سینتیکی استفاده خواهد شد.

مواد و روش‌ها

مواد

در این تحقیق از کاه گیاه کلزا^۱ که از مرکز تحقیقاتی گاودشت بابل تهیه شد به‌عنوان منبع لیگنوسلولزی جهت تهیه CNFs استفاده گردید. همچنین مواد شیمیایی مورد نیاز از قبیل اسید سولفوریک، CMC، سولفات منیزیم هفت‌آبه و هیدروکسید سدیم از شرکت مرک کشور آلمان خریداری شد. NP نیز از شرکت سیگما کشور آمریکا تهیه گردید.

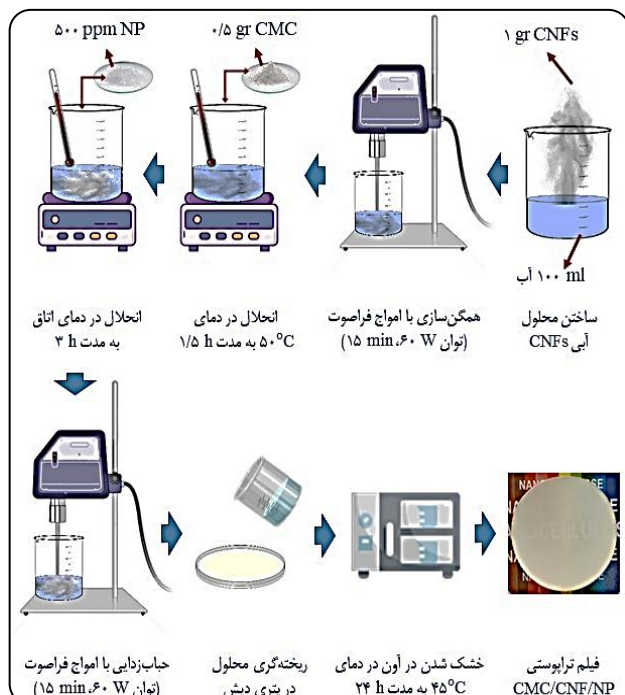
استخراج CNFs

فرآیند تولید CNFs از کاه کلزا شامل مراحل مختلفی بود که مراحل آن در شکل ۱ نشان داده شده است.

(۱) Brassica napus

جدول ۱ - اسامی و ترکیبات فیلم‌های سنتز شده.

نمونه فیلم	نوع نانوسلولز	مقدار نانوسلولز (% وزنی)	مقدار CMC (% وزنی)	غلظت دارو (mg/ml)
CMC/NP	-	۰/۰	۰/۵	۰/۵
CMC/CNF15/NP	CNF-15	۱/۰	۰/۵	۰/۵
CMC/CNF30/NP	CNF-30	۱/۰	۰/۵	۰/۵
CMC/CNF45/NP	CNF-45	۱/۰	۰/۵	۰/۵



شکل ۲ - شماتیک فرآیند تهیه فیلم‌های کامپوزیت CMC/CNF/NP.

تعیین ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی چسب‌های تراپوستی

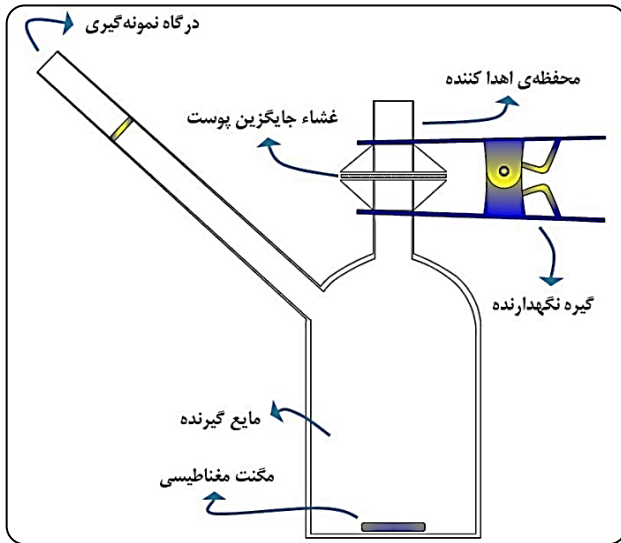
ضخامت فیلم‌های تهیه شده با استفاده از دستگاه ضخامت‌سنج دیجیتال (NSIZE, 3109-25A ساخت کشور چین) با دقت 0.001 mm اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری‌ها در پنج نقطه مختلف روی هر فیلم انجام شد و در نهایت مقادیر میانگین محاسبه و گزارش گردید. آزمون FTIR-ATR با استفاده از دستگاه (RAYNEIGHT, WQF510-A ساخت کشور چین) صورت گرفت. نمونه فیلم‌های تهیه شده به شکل تکه‌هایی با قطر 5 cm برش و بین دو صفحه KBr قرار داده شدند. طیف‌های FTIR برای نمونه‌های موردنظر در محدوده اعداد موج $4000-650$ $1/cm$ و با دقت تفکیک‌پذیری $1/cm$ ثبت گردیدند. همچنین آنالیز SEM جهت بررسی ریخت‌شناسی سطح فیلم‌ها با استفاده از دستگاه (TESCAN, MARI III ساخت کشور چک) انجام شد. تمام نمونه‌ها قبل از آنالیز با طلا پوشش داده شدند. خواص مکانیکی فیلم‌های تهیه شده،

و در سه زمان 15 ، 30 و 45 min انجام شد که منجر به سنتز سه نمونه CNFs گردید. جهت انجام این فرآیند، الیاف حاصل از فرآیند سفیدگری با نسبت 1 به 20 به محلول اسیدی اضافه شد. پس از اتمام مدت زمان هیدرولیز، واکنش با اضافه کردن مخلوط آب و یخ متوقف گشت. جهت جداسازی اسید از محلول کلئیدی CNFs، نمونه به مدت 15 دقیقه و با دور 6000 rpm سانتریفیوژ گردید. سپس ماده حاصل به مدت 5 روز در مقابل آب دیونیزه تا رسیدن pH محلول به 6 الی 7 دیالیز گردید. نمونه حاصل توسط دستگاه اولتراسونیک با توان 400 W و به مدت 30 min و همگن و سوسپانسیون حاصل به مدت 48 h در فریزر نگهداری، سپس با خشک‌کن انجمادی خشک شد. نانوسلولزهای سنتز شده با اسامی اختصاری CNF-15، CNF-30 و CNF-60 نامگذاری گردید که 15 ، 30 و 45 مربوطه به مدت زمان هیدرولیز نمونه می‌باشد.

تهیه فیلم نانو کامپوزیت

تهیه فیلم خالص CMC و فیلم‌های نانو کامپوزیت بر پایه CMC طبق فرمولاسیون ارائه شده در جدول ۱ و به روش تبخیر حلال^۱ انجام شد. جهت تهیه فیلم CMC، 0.5 g CMC به 100 ml آب دیونیزه اضافه و به مدت 30 min در دمای $50^\circ C$ هم‌زده شد. سپس، 500 ppm NP به مخلوط اضافه و در دمای اتاق به مدت 3 h هم‌زده شد. نمونه حاصل با دستگاه اولتراسونیک با توان 160 W و به مدت 3 min حباب‌زدایی گردید. در نهایت، 15 ml از نمونه در پتری‌دیش پلیاستیکی با قطر 6 cm ریخته و در آون با دمای $45^\circ C$ به مدت 24 h خشک شد. جهت تهیه فیلم‌های کامپوزیت CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP، ابتدا مخلوط 1% وزنی CNFs (CNF-15، CNF-30، CNF-45) تهیه و توسط دستگاه اولتراسونیک با توان 160 W و به مدت 15 دقیقه همگن گردید. سپس 0.5 g CMC و 500 ppm NP به سوسپانسیون CNFs اضافه و نمونه حاصل در دمای $50^\circ C$ به مدت 90 min مخلوط گشت. سپس سایر مراحل مشابه تهیه فیلم کنترل انجام شد. شماتیک فرآیند تهیه فیلم‌ها در شکل ۲ نشان داده شده است.

(۱) Solvent evaporation method



شکل ۳ - شکل سلول فرانس استفاده شده جهت بررسی رهایش NP از فیلم‌های تهیه شده.

سپس، سلول فرانس بر روی همزن مغناطیسی با دمای $32 \pm 2^\circ \text{C}$ و با سرعت 100 rpm قرار داده شد. در ادامه، فیلم تراپوستی تهیه شده به شکل دایره‌ای با قطر $1/25 \text{ cm}$ بریده و بر روی غشاء قرار داده شد. سپس در فواصل زمانی معین نمونه‌گیری به اندازه 2 ml انجام شد و بلافاصله 2 ml محلول بافر تازه جایگزین گردید [۵]. غلظت دارو در نمونه‌ها با دستگاه اسپکتوفوتومتر در طول موج 262 nm تعیین شدند. میزان رهایش تجمعی دارو^۸ در زمان‌های معین با استفاده از رابطه ۳ محاسبه گردید [۲۸].

(%) رهایش تجمعی دارو =

$$\frac{\sum_{i=1}^{t-1} \text{حجم نمونه} + \text{حجم اولیه} \times \text{غلظت دارو در زمان } i}{\text{مقدار اولیه دارو}} \times 100 \quad (3)$$

مطالعه سینتیکی رهایش دارو

جهت بررسی مکانیسم رهایش دارو، داده‌های رهایش دارو در محیط برون‌تنی با استفاده از چهار مدل سینتیکی مختلف برآزش داده شد و ضرایب معادله و مقدار ضریب همبستگی (R^2) محاسبه گردید. مدل‌های سینتیکی مورد بررسی شامل مدل مرتبه صفر، مدل مرتبه یک، مدل هیگوچی و مدل کروسمایر - پیاس بوده است.

شامل آزمون کشش شامل استحکام کششی^۱ و ازدیاد طول نسبی^۲ و مدول یانگ^۳ طبق استاندارد شماره D882-18 و D882-02 مصوب ASTM با استفاده از دستگاه کششی عمومی (INSTRON, 3367) ساخت کشور آمریکا) با نرخ کششی $121/5 \text{ mm/min}$ تعیین گردید. فیلم‌ها در ابعاد $40 \times 10 \text{ mm}$ آماده شدند و حداقل ۳ تکرار برای هر فیلم انجام شد. پارامتر نرخ انتقال بخار آب^۴ فیلم‌های تهیه شده طبق روش ارائه شده توسط اوراسوق و همکاران^۵ انجام شد [۲۶]. ابتدا نمونه به شکل دایره‌ای با قطر 2 cm بریده و بر روی دهانه ویال‌های شیشه‌ای با قطر دهانه $1/3 \text{ cm}$ که یک سوم آن از آب مقطر پر شده بود، قرار داده شد. قبل از قرارگیری نمونه‌ها در دسیکاتور، ابتدا سیلیکاژل^۶ که به‌عنوان جاذب رطوبت استفاده می‌شود، توزین گردید. سپس نمونه در دسیکاتور قرار داده شد. پس از گذشت مدت زمان 24 h و تثبیت وزن نمونه، ویال از دسیکاتور خارج و سیلیکاژل توزین گردید. در نهایت WVTR نمونه‌ها در سه تکرار با استفاده از رابطه ۱ تعیین گردید:

$$\text{تغییر وزن ماده سیلیکاژل} \times \text{ضخامت فیلم} = \frac{\text{نرخ انتقال بخار آب}}{\text{سطح مقطع فیلم در معرض بخار آب}} \quad (1)$$

تعیین بازده بارگذاری دارو^۶

تعیین بازده بارگذاری دارو، مطابق روش پیشنهادی توسط آنیرودهان و همکاران^۷ انجام شد [۲۷]. ابتدا وزن فیلم موردنظر ثبت، سپس نمونه در متانول غوطه‌ور و در دمای اتاق تحت همزدن ثابت قرار داده شد. پس از گذشت ۲ ساعت از همزدن، فیلم از متانول خارج گردید و غلظت NP در مایع باقیمانده توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر (Analytic jena, SPECOL 1500 ساخت کشور آلمان) در طول موج 262 nm اندازه‌گیری شد. در نهایت، بازده بارگذاری دارو از رابطه ۲ محاسبه شد:

$$\text{بازده بارگذاری دارو} (\%) = \frac{\text{مقدار دارو در متانول} - \text{مقدار اولیه دارو}}{\text{وزن اولیه فیلم}} \quad (2)$$

بررسی رهایش دارو در محیط برون‌تنی

جهت بررسی رهایش NP از فیلم‌های تهیه شده از سلول انتشاری فرانس استفاده گردید (شکل ۳). در این روش از محلول بافر فسفات ($\text{pH}=7/4$) به‌عنوان فاز گیرنده استفاده شد. همچنین غشاء دیالیز سلولزی (با برش مولکولی $12-14 \text{ kDa}$) که از پیش در آب دیونیزه خیسانده شده بود به‌عنوان مدل غشائی مورد استفاده قرار گرفت.

(۱) Tensile Strength (TS)

(۳) Young's Modulus (YM)

(۵) Orasugh J. T. et al

(۷) Anirudhan T. et al

(۲) Elongation at Breaks (EB)

(۴) Water Vapor Transmission Rate (WVTR)

(۶) Drug loading efficiency

(۸) Cumulative drug release

جدول ۲ - پارامترهای فیزیکی فیلم‌های تراپوستی تهیه شده.

نرخ انتقال بخار آب (gr/cm.24hr)	ضخامت فیلم (mm)	نمونه فیلم
۰/۰۰۳۸۶	۰/۰۵۶ ± ۰/۰۰۱	CMC/NP
۰/۰۰۳۳۸	۰/۱۲۱ ± ۰/۰۱۰	CMC/CNF15/NP
۰/۰۰۳۲۵	۰/۱۲۷ ± ۰/۰۰۳	CMC/CNF30/NP
۰/۰۰۲۹۱	۰/۱۴۲ ± ۰/۰۰۸	CMC/CNF45/NP

کامپوزیت CMC/CNFs انجام شده است نیز افزودن CNFs با نسبت‌های مختلف به فیلم کنترل سبب افزایش ضخامت گردیده است [۳۵]. آزمایش WVTR جهت بررسی اثر CNFs بر فیلم‌های تراپوستی بر پایه CMC صورت گرفت. نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهد میزان WVTR فیلم CMC با افزودن CNFs کاهش پیدا کرد. علت این رفتار را می‌توان این‌طور بیان نمود که فضاهای خالی در ماتریس پلیمری CMC توسط CNFs اشغال گردید و فضای در دسترس برای عبور بخار آب را کاهش داد. مشابه این رفتار در ساخت دیگر نانوکامپوزیت‌ها مشاهده شده است [۳۶]. بر شدن این فضاها توسط CNFs سبب تشکیل ساختاری محکم‌تر و سخت‌تر برای فیلم شد که آن‌ها را در برابر نفوذ مولکول‌های آب مقاوم‌تر نمود. از آنجائیکه نفوذ و جذب آب توسط فیلم‌های کامپوزیت کاهش پیدا کرد در نتیجه WVTR این فیلم‌ها نیز کاهش پیدا کرد. در مطالعه‌ای مشابه که توسط سرکار و همکاران^۱ انجام شد افزودن CNFs به فیلم کیتوسان سبب کاهش WVTR در فیلم‌های کامپوزیتی تراپوستی گردید [۱۳]. طبق نتایج، مقادیر WVTR برای فیلم‌های CMC/NP، CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP در مدت زمان ۲۴ h به ترتیب برابر با ۰/۰۰۳۸۶، ۰/۰۰۳۳۸، ۰/۰۰۳۲۵ و ۰/۰۰۲۹۱ gr/cm^۲ به‌دست آمد. همان‌طور که نتایج نشان می‌دهد، افزودن CNFs در فیلم CMC موجب کاهش در مقدار WVTR شده است. نتایج به‌دست آمده با نتایجی که در پژوهش‌های مشابه گزارش شده است، تطابق دارد [۲۶]. میزان WVTR برای نمونه CMC/CNF45/NP کمتر از WVTR مربوط به فیلم‌های CMC/CNF30/NP و CMC/CNF15/NP بوده است. کاهش WVTR در نانوکامپوزیت‌ها را می‌توان به تشکیل پیوندهای هیدروژنی بین CNFs و CMC و تشکیل ساختاری مستحکم و مقاوم در برابر پدیده نفوذ نسبت داد.

نتایج آنالیز FTIR

ساختار شیمیایی فیلم‌های CMC/NP، CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP توسط آنالیز FTIR

مدل مرتبه صفر که معمولاً جهت توصیف رهائش داروهای خوراکی و کم‌محلول استفاده می‌شود، توسط معادله ۴ بیان می‌شود [۲۹]:

$$Q_t = Q_0 - k_0 t \quad (4)$$

که در این رابطه، Q_t مقدار داروی رها شده در زمان t ، Q_0 مقدار اولیه دارو در محلول و k_0 ثابت رهائش مدل مرتبه-صفر است. مدل مرتبه اول نیز که جهت توصیف رهائش داروها یا جذب آن‌ها استفاده می‌شود، به‌شکل رابطه ۵ بیان می‌گردد [۳۰]:

$$\ln Q_t = \ln Q_0 - k_1 t \quad (5)$$

که در این k_1 ثابت رهائش مدل مرتبه اول می‌باشد. مدل هیگچی برای سیستم‌های رهائش دارو به‌صورت کنترل شده به‌خصوص برای توصیف رهائش دارو از ماتریس‌های آب‌دوست به‌کار گرفته شده است. شکل ساده مدل هیگچی توسط رابطه ۶ ارائه شده است [۳۱].

$$Q_t = k_H \sqrt{t} \quad (6)$$

که در معادله بالا k_H ثابت مدل هیگچی است. مدل کروسمایر-پپاس که یک مدل ساده برای توصیف رهائش دارو از سیستم‌های پلیمری می‌باشد که رابطه این مدل توسط رابطه ۷ بیان می‌شود [۳۲].

$$Q_t/Q_\infty = k_{KP} t^n \quad (7)$$

که در معادله فوق، Q_t/Q_∞ کسر داروی آزاد شده، k_{KP} ثابت رهائش مدل کروسمایر-پپاس و n توان انتشار است.

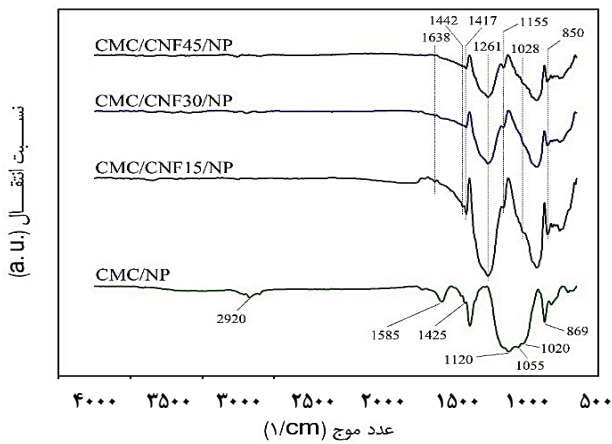
بحث و تحلیل نتایج

بررسی ویژگی‌های فیزیکی فیلم‌های تراپوستی تهیه شده

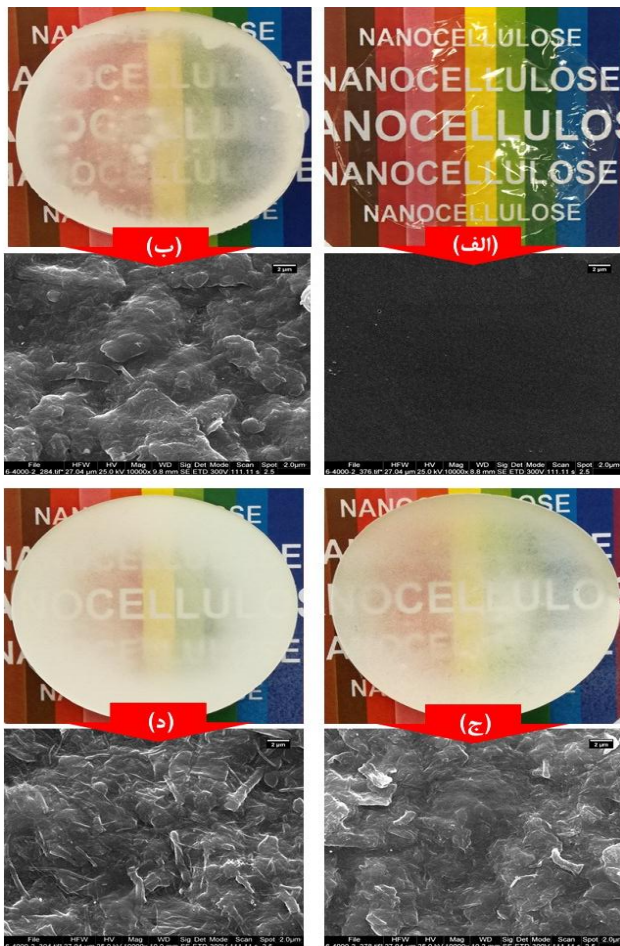
ویژگی‌های فیزیکی شامل ضخامت فیلم و WVTR برای فیلم‌های CMC/NP، CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP تعیین گردید که نتایج آن در جدول ۲ ارائه شده است.

نتایج اندازه‌گیری ضخامت فیلم‌های سنتز شده در محدوده‌ی ضخامت فیلم‌های تراپوستی گزارش شده در سایر پژوهش‌های مشابه بوده است [۳۳، ۳۴]. همان‌طور که نتایج نشان می‌دهد ضخامت فیلم‌ها با افزودن CNF افزایش پیدا کرده است. در مطالعه‌ای که توسط مظهری و همکاران در زمینه تولید فیلم

(۱) Sarkar G. et al



شکل ۴ - نتایج آزمون FTIR فیلم‌های CMC/NP، CMC/CNF30/NP، CMC/CNF15/NP و CMC/CNF45/NP



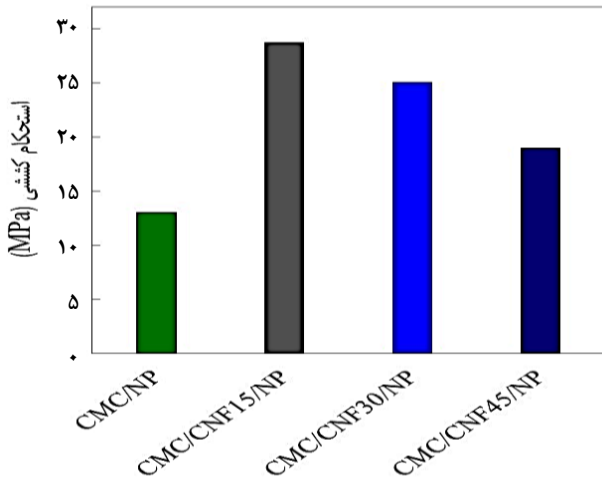
شکل ۵ - تصاویر آنالیز SEM از سطح فیلم‌های (الف) CMC/NP، (ب) CMC/CNF15/NP، (ج) CMC/CNF30/NP و (د) CMC/CNF45/NP

بررسی شد که نتایج آن در شکل ۴ نشان داده شده است. در طیف مربوط به فیلم CMC/NP پیک‌هایی در موقعیت‌های ۲۹۲۱، ۱۵۸۵، ۱۱۲۰ و $1/cm$ ۱۰۵۵ ظاهر شدند که می‌توان آن‌ها را به ترتیب به ارتعاشات کششی C-H، ارتعاش متقارن گروه‌های COO^- ، ارتعاشات متقارن C-O-C و ارتعاشات C-OH در ساختار CMC ارتباط داد [۳۷-۴۲]. همچنین در طیف مربوط به CMC پیک‌هایی در اعداد موج ۱۴۲۵، ۱۰۲۰ و $1/cm$ ۸۶۹ مشاهده شدند که به ترتیب مربوط به ارتعاشات کششی نامتقارن گروه کربوکسیلیک اسید و باند C-O-C موجود در ساختار داروی NP است [۲۳، ۴۳]. در طیف‌های مربوط به نانوکامپوزیت‌های CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP پیک‌هایی در اعداد موج ۱۴۱۷، ۱۱۵۵ و $1/cm$ ۸۹۶ رؤیت شده که به ترتیب مربوط به باندهای جذبی کشش نامتقارن و متقارن گروه‌های کربوکسیلات ($-COOH$)، ارتعاشات نامتقارن C-O-C و ارتعاشات C-H گلیکوزیدی ساختار نانوسولز است [۳۷، ۴۲، ۴۳]. از سوی دیگر، مقایسه طیف‌های نمونه‌های مختلف فیلم‌های کامپوزیتی نشان می‌دهد با افزایش زمان هیدرولیز اسیدی شدت پیک در عدد موج $1/cm$ ۸۹۶ که مربوط به ارتعاشات گلیکوزیدی ساختار نانوسولز کاهش یافت. این نتیجه با نتایج گزارش شده توسط هافمن و همکاران^۱ مطابقت دارد [۴۴]. آن‌ها این پدیده را به تخریب ساختار سلولز با گذشت زمان هیدرولیز نسبت دادند. پیک‌های مرتبط با داروی NP نیز در طیف مربوط به نانوکامپوزیت‌ها دیده شدند. پیک‌های $1/cm$ ۱۶۳۸ و $1/cm$ ۱۴۴۲ که به ترتیب مربوط به ارتعاشات کششی نامتقارن C=O از گروه کربوکسیلیک اسید و ارتعاشات کششی متقارن C-C می‌باشند و پیک مربوط به کشش C-O که در عدد موج $1/cm$ ۱۲۶۰ ظاهر شده است، همگی به حضور NP بارگذاری شده در این نانوکامپوزیت‌ها ارتباط دارد. همچنین پیک‌هایی در موقعیت‌های $1/cm$ ۱۰۲۸ و $1/cm$ ۸۵۰ ظاهر شده که هر دو پیک به باند C-O-C در ساختار NP مرتبط است. همان‌طور که نتایج این آنالیز نشان داده است، پیک‌های جذبی مربوط به ساختار داروی NP در فیلم‌های تراپوستی حاوی نانوسولز بیشتر بوده است. این پدیده نشان داد که حضور نانوسولز موجب جذب بیشتر دارو در ساختار نانوکامپوزیت شده است [۲۳، ۴۳، ۴۵].

تصاویر SEM فیلم‌های تهیه شده

در راستای بررسی ریخت‌شناسی فیلم‌های CMC/NP، CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP آنالیز SEM از سطح آن‌ها انجام شد و نتایج در شکل ۵ ارائه شده است.

(۱) Hafemann E. et al



شکل ۶ - نتایج مقادیر TS فیلم‌های CMC/NP، CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP.

منجر به تقویت و بهبود استحکام فیلم‌های کامپوزیتی گردید. در تحقیقی که توسط سوپاناکورن و همکاران^۱ بر روی کامپوزیت سه تایی لاستیک طبیعی، میکروالیاف سلولزی و CMC انجام شد، بهبود استحکام مکانیکی فیلم کامپوزیتی و افزایش مقدار TS به توزیع میکروالیاف سلولزی در ساختار پلیمر پایه ارتباط داده شد [۴۹]. در مطالعه‌ای که توسط اون و همکاران^۲ بر روی فیلم‌های کامپوزیتی سدیم کربوکسی متیل سلولز/نانوالیاف سلولزی به دست آمده از پنبه انجام شد، نتایج مشابهی گزارش گردید. آن‌ها توانستند با افزودن ۱۰٪ وزنی نانوالیاف سلولزی به ساختار فیلم سدیم کربوکسی متیل سلولز مقدار TS در فیلم کامپوزیتی را افزایش دهند [۵۰].

انعطاف پذیری فیلم‌ها با پارامتر EB تعیین می‌شود از این رو مقدار این پارامتر برای فیلم‌های تهیه شده اندازه‌گیری شد. نتایج مربوط به پارامتر EB برای فیلم‌های تهیه شده در شکل ۷ نشان می‌دهد، مقادیر EB فیلم CMC تحت تأثیر افزودن CNFs قرار گرفت. به طوری که مقدار این پارامتر از ۱۰٪ برای فیلم کنترل یعنی CMC/NP به ترتیب به ۸/۱۰، ۷/۰۵ و ۴/۰۰٪ برای فیلم‌های CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP کاهش پیدا کرد. در مطالعه‌ای که توسط کیم و همکاران^۳ بر روی فیلم CMC و CNFs صورت گرفت نتایج مشابهی گزارش گردید [۵۱]. کاهش EB فیلم‌های کامپوزیت ممکن است به دلیل محدود شدن تحرک رشته‌های پلیمری ناشی از افزایش سفتی فیلم باشد [۵۲]. برهمکنش پیوند هیدروژنی بین CMC و CNFs می‌تواند باعث

بر اساس تصاویر دیجیتال گرفته شده از فیلم‌های تهیه شده، فیلم CMC/NP شفاف و بی‌رنگ مشاهده شد در حالی که با افزودن CNFs رنگ فیلم تغییر یافت و فیلم‌های CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP سفیدرنگ و کدر مشاهده گردید. با توجه به تصاویر SEM فیلم‌های تراپوستی سنتز شده، فیلم CMC/NP دارای سطحی صاف و بدون شکاف و ترک است. در تصاویر مربوط به سطح فیلم‌های CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP نیز شکاف یا ترکی مشاهده نشده است اما ناهمواری و زمختی سطح نسبت به فیلم کنترل بیشتر شده است که این پدیده را می‌توان به حضور CNFs در ساختار این فیلم‌ها ارتباط داد. اگرچه این زبری سطح ممکن است سبب کاهش کشش سطحی فیلم گردد اما این ساختار می‌تواند سبب نفوذ راحت‌تر حلال به فیلم و رهايش بیشتر دارو گردد [۴۶]. فیلم دارای سطح صاف، مساحت سطح محدودتری دارد اما فیلم با سطح غیریکنواخت مساحت سطح بیشتری دارد که باعث ایجاد مکان‌های فعال بیشتری جهت جذب دارو نیز می‌گردد [۴۷].

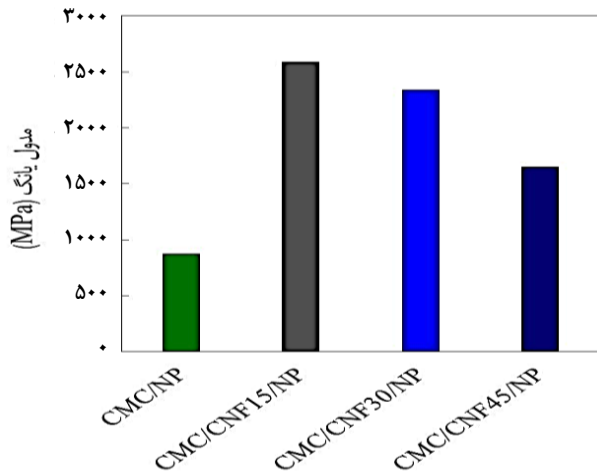
نتایج آزمون مکانیکی فیلم‌های تهیه شده

خواص مکانیکی فیلم‌های CMC/NP، CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP بررسی شد که نتایج در شکل ۶، ۷ و ۸ ارائه گردیده است. همان‌طور که در شکل ۶ مشاهده می‌شود، مقادیر TS برای فیلم‌های CMC/NP، CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP به ترتیب برابر با ۱۳/۳، ۲۷/۱، ۲۵/۶ و ۱۷/۹ MPa به دست آمد. همان‌طور که نتایج نشان می‌دهد، افزودن CNFs موجب افزایش TS در فیلم‌های تهیه شده، گردید. به‌طور کلی، ویژگی‌های مکانیکی ماده کامپوزیتی، نه تنها به خواص هر یک از اجزاء تشکیل دهنده ارتباط دارد، بلکه نوع برهمکنش بین اجزاء نیز بر روی این خواص تأثیر می‌گذارد. افزایش مشاهده شده در مقادیر TS فیلم‌های کامپوزیتی تهیه شده نسبت به فیلم CMC خالص را می‌توان به شکل‌گیری برهم‌کنش بین مولکولی بین CNFs و CMC نسبت داد. در طول فرآیند تهیه فیلم‌های نانو کامپوزیتی پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی جدیدی بین گروه‌های هیدروکسیل در مولکول‌های CNFs و گروه‌های کربوکسیل و گروه‌های هیدروکسیل آزاد در CMC تشکیل می‌شوند که این پدیده باعث تقویت شبکه CMC شده و منجر به افزایش TS در فیلم‌های نانو کامپوزیت می‌شود [۳۹، ۴۸]. همچنین توزیع خوب CNFs در ماتریس CMC، همان‌طور که در تصاویر FESEM مشاهده شد،

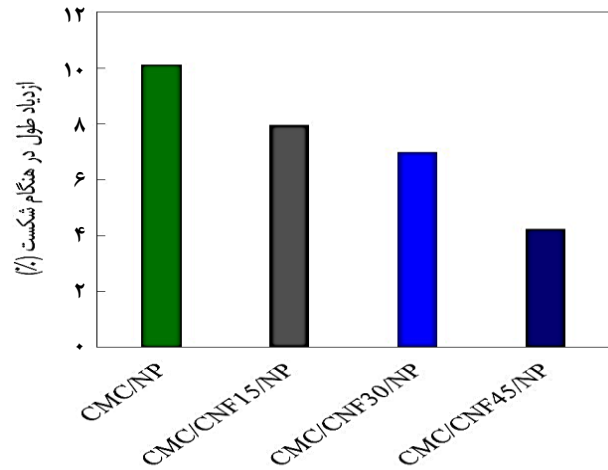
(۱) Supanakorn G. et al

(۲) Oun A. et al

(۳) Kim H.-J. et al



شکل ۸ - نتایج مقادیر YM فیلم‌های CMC/NP، CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP



شکل ۷ - نتایج مقادیر EB فیلم‌های CMC/NP، CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP

نتایج به دست آمده برای خواص مکانیکی نشان می‌دهد، میزان EB فیلم‌های کامپوزیتی کاهش یافت که نشانه شکننده‌تر شدن آن‌ها نسبت به فیلم CMC خالص است. همچنین افزایش میزان YM و TS فیلم‌های کامپوزیتی نشان از استحکام و سفتی بیشتر آن‌ها نسبت به فیلم CMC خالص دارد. در بین فیلم‌های کامپوزیتی تهیه شده، فیلم CMC/CNF15/NP بالاترین مقدار TS و YM (۲۷/۱) و بالاترین مقدار EB (۲۵۹۳/۱ MPa) را از خود نشان داد. پارامتر EB برای این فیلم ۸/۱۰٪ اندازه‌گیری شد که بالاترین مقدار را در بین فیلم‌های کامپوزیتی ارائه داد و نشان از انعطاف‌پذیری بیشتر این فیلم نسبت به سایر فیلم‌های کامپوزیتی دارد. اگرچه مقدار این پارامتر نسبت به مقدار EB فیلم CMC خالص بیشتر گردید که حاکی از انعطاف‌پذیری کمتر آن نسبت به فیلم CMC است. اما از آنجائیکه، استحکام چسب تراپوستی در دارورسانی بسیار حائز اهمیت می‌باشد می‌توان از کاهش ناچیز انعطاف‌پذیری فیلم CMC/CNF15/NP در برابر افزایش چشمگیر آن در استحکام نسبت به فیلم CMC خالص صرف‌نظر نمود.

بررسی نتایج بازده بارگذاری دارو

جهت ارزیابی پتانسیل فیلم‌های تراپوستی تهیه شده به‌عنوان حامل دارو، بازده بارگذاری دارو توسط فیلم‌های CMC/NP، CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP محاسبه و نتایج آن در شکل ۹ نشان داده شده است.

تشکیل یک شبکه سه‌بعدی سفت و سخت در ماتریس CMC شود و تحرک زنجیره پلیمری آن را محدود کند. سوپاناکورن و همکاران^۱ نشان دادند افزودن میکروالیاف سلولزی به‌طور قابل توجهی کشش فیلم‌های کامپوزیت را در مقایسه با فیلم لاستیک طبیعی کاهش داد [۴۹]. در شکل ۸ نتایج مربوط به پارامتر YM فیلم‌ها ارائه شده است. مقدار YM برای فیلم CMC/NP برابر ۸۷۳/۵ MPa و برای فیلم‌های نانوکامپوزیتی CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP به ترتیب برابر با ۲۵۹۳/۱، ۲۳۴۱/۸ و ۱۶۵۱/۵ MPa محاسبه شده است. مشابه پارامتر TS، افزودن CNFs موجب افزایش قابل توجهی در مقدار YM فیلم‌ها گردید. مقدار این پارامتر در فیلم CMC/CNF15/NP تقریباً سه برابر مقدار به دست آمده برای فیلم CMC/NP بود که این نتیجه نشان می‌دهد که برهمکنش بین CNFs و ماتریس CMC به دلیل تشکیل پیوندهای هیدروژنی مطلوب بوده و انتقال تنش مؤثر در فیلم‌های کامپوزیت تهیه شده با CNFs اتفاق افتاده است. سوئا و همکاران^۲ نیز در مطالعه‌ای که در زمینه تولید فیلم کامپوزیتی بر پایه تری استات سلولز و نانوسلولز انجام دادند، مشاهده نمودند افزودن CNFs به فیلم پایه افزایش YM را به همراه داشت. آن‌ها علت این پدیده را تشکیل فاز امتزاج‌پذیر مطلوب به دلیل برهمکنش بین CNFs و تری استات سلولز بیان نمودند [۵۳]. در مطالعاتی که توسط ماندال و همکاران^۳ [۳۹]، نادیم و همکاران^۴ [۵۴]، و سبحان و همکاران^۵ [۵۵] انجام شد، رفتار مشابهی در خواص مکانیکی فیلم‌های تهیه شده پس از افزودن نانوسلولز مشاهده شد.

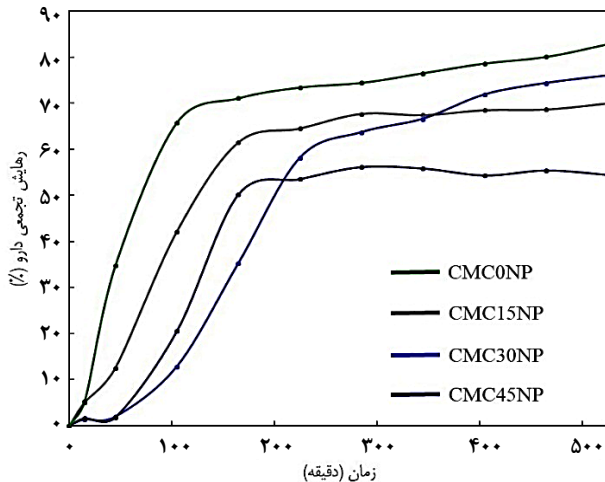
(۱) Supanakorn G. et al

(۳) Mandal A. et al

(۵) Sobhan A. et al

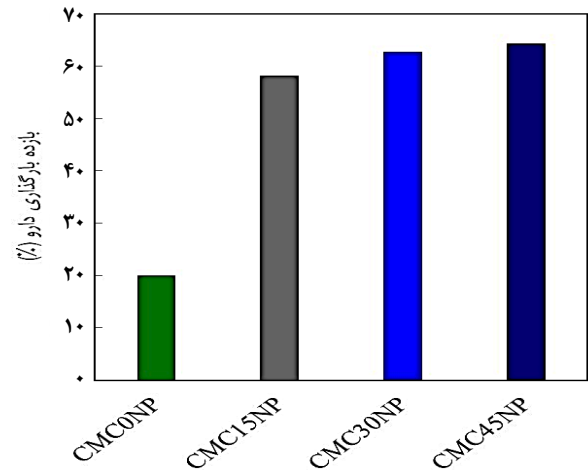
(۲) Soeta H. et al

(۴) Nadeem H. et al



شکل ۱۰- میزان رهائش تجمعی ناپروکس از فیلم‌های تراپوستی CMC/NP، CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP.

از حامل بر پایه سدیم آلژینات خالص نسبت به نمونه کامپوزیت سدیم آلژینات/نانولوله هالوسیت را به کوتاه‌تر بودن مسیری که دارو باید در داخل حامل طی نماید، ارتباط دادند. در حالی که در نمونه کامپوزیت، مسیر طولانی‌تر سبب رهائش کندتر دارو گردید [۵۷]. میزان رهائش تجمعی NP برای نمونه CMC/NP در ۱۳۵ min اول آزمایش، حدوداً ۷۰٪ بوده است. این پدیده، رهائش انفجاری نامیده می‌شود که عمدتاً به رهائش داروی جذب شده در منافذ سطحی فیلم‌ها در طول فرآیند بارگذاری نسبت داده می‌شود [۵۸]. طبق نتایج به‌دست آمده از مطالعه رهائش NP از فیلم‌های CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP، رهائش انفجاری برای این نمونه‌ها نه تنها در زمان طولانی‌تری اتفاق افتاده است بلکه میزان رهائش انفجاری در قیاس با مقدار نمونه CMC/NP کمتر بوده است. به طوری که میزان رهائش انفجاری برای CMC/CNF15/NP در ۲۰۰ min و حدوداً ۶۳٪ به‌دست آمد. این درحالی بود که برای فیلم CMC/CNF30/NP رهائش انفجاری NP در ۲۵۰ min اول اتفاق افتاد و در نتیجه آن، حدوداً ۶۰٪ دارو انتشار پیدا کرد. همچنین برای CMC/CNF45/NP رهائش انفجاری دارو در ۲۱۵ min اتفاق افتاد که برابر ۵۰٪ و کمتر از مقادیر گزارش شده برای CMC/CNF15/NP و CMC/CNF30/NP بوده است. از میان فیلم‌های نانوکامپوزیتی تهیه شده، بیشترین میزان رهائش انفجاری NP مربوط به نمونه CMC/CNF15/NP بوده است. این پدیده نشان می‌دهد مقدار داروی موجود در سطح فیلم CMC/CNF15/NP بیشتر از فیلم‌های CMC/CNF30/NP و



شکل ۹- بازده بارگذاری دارو توسط فیلم‌های تراپوستی تهیه شده.

بازده بارگذاری دارو برای فیلم خالص CMC/NP تقریباً برابر با ۲۰٪ به‌دست آمد. درحالی که مقدار این پارامتر برای نانوکامپوزیت‌های CMC/CNF45/NP و CMC/CNF30/NP، CMC/CNF15/NP به ترتیب ۵۸/۲، ۶۲/۸ و ۶۴/۳٪ محاسبه شد. مقایسه مقادیر بازده بارگذاری دارو نشان می‌دهد که افزودن CNFs به فیلم CMC موجب افزایش میزان بارگذاری دارو شده است. طبق نتایج به‌دست آمده از آنالیز SEM فیلم‌های کامپوزیتی زبری سطح بیشتری نسبت به فیلم کنترل داشتند و این نتیجه انتظار می‌رفت که بازده بارگذاری دارو در فیلم‌های کامپوزیتی افزایش یابد. در مطالعه‌ای که توسط پلاپرت و همکارانش^۱ صورت گرفت، از CNFs جهت ساخت حامل تراپوستی داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی، پیروکسیکام، استفاده نمودند. نتایج مطالعات آن‌ها نشان داد میزان بارگذاری دارو تحت تأثیر بارسطحی و محتوای گروه‌های کربوکسیلی CNFs نیز می‌باشد [۵۶].

نتایج رهائش دارو

آزمایشات رهائش NP از فیلم‌های تراپوستی CMC/NP، CMC/CNF15/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP با استفاده از سلول انتشار فرانز انجام شد و میزان رهائش تجمعی دارو در مدت زمان ۸ ساعت و در فواصل زمانی مختلف تعیین گردید که نتایج آن در شکل ۱۰ نشان داده شده است.

همان‌طور که در شکل ۱۰ دیده می‌شود، انتشار دارو از فیلم خالص CMC/NP بسیار سریع‌تر از فیلم‌های کامپوزیتی تهیه شده اتفاق افتاد. نتایج مشابه در تحقیقی که توسط اکبری و همکاران انجام شد نیز مشاهده شد. آن‌ها دلیل رهائش سریع داروی سونیتینیب

(۱) Plappert S. F. et al

جدول ۳ - پارامترهای محاسبه شده برای مدل‌های سینتیکی.

مدل کورسمیر - پیاس			مدل هیگوچی		مدل کوپچا			مدل مرتبه - صفر		نام نمونه
R^2	k_{KP}	n	R^2	k_H	R^2	B	A	R^2	k_0	
۰/۹۰۱۱	۱۰/۳۸	۰/۳۴۳۴	۰/۸۴۶۷	۴/۱۹۵	۰/۹۴۰۰	-۰/۱۴۵۵	۶/۹۲۳	۰/۳۶۵۱	-۰/۲۰۷۹	CMC/NP
۰/۹۳۲۵	۰/۷۳۳۵	۰/۷۵۹۳	۰/۸۸۰۸	۳/۳۲۵	۰/۹۲۴۱	-۰/۱۰۴۶	۱/۳۶۵	۰/۹۰۴	-۰/۱۷۴۲	CMC/CNF15/NP
۰/۸۹۶۶	۵/۱۲۷	۰/۴۳۶۳	۰/۸۸۹۸	۳/۵۴۵	۰/۹۱۴۴	۰/۰۶۹۳	۴/۸۴۳	۰/۵۸۶۹	-۰/۱۷۸	CMC/CNF30/NP
۰/۸۴۲	۲/۴۰۹	۰/۵۲۵۲	۰/۸۴۱۲	۲/۷۸۹	۰/۸۴۳۲	۰/۰۱۷۱	۳/۱۰۹	۰/۶۷۰۴	-۰/۱۴۱۶	CMC/CNF45/NP

نتایج مطالعه سینتیکی

مدل‌سازی ریاضی در پیش‌بینی رهایش دارو و بیان مکانیسم‌های کنترل‌کننده آن ضروری است. این مبحث برای تسهیل توسعه حامل‌های دارو و صرفه‌جویی در زمان و هزینه با کاهش تعداد آزمایش‌ها انجام می‌شود [۶۰]. به این منظور، داده‌های رهایش NP با مدل‌های مختلف سینتیکی برازش داده شد. برازش مدل‌ها با نرم‌افزار MATLAB R2017a انجام شد که ثوابت محاسبه شده برای مدل‌های مختلف در جدول ۳ گزارش شده است. همچنین نتایج برازش منحنی رهایش NP با مدل‌های مختلف سینتیکی در شکل ۱۱ نشان داده شده است.

مقدار R^2 برای هر کدام از مدل‌های سینتیکی در جدول ۳ گزارش شده است که هرچه مقدار این پارامتر به عدد ۱ نزدیک‌تر باشد، یعنی داده‌های رهایش برازش بهتری با مدل سینتیکی داشته و مدل سینتیکی توصیف مناسبی از رفتار رهایش دارو ارائه نموده است [۶۱]. با توجه به مقادیر به دست آمده برای R^2 ، داده‌های رهایش دارو توسط حامل‌های CMC/NP، CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP تطبیق بهتری با مدل کوپچا داشت. برای هر این سه نمونه، مقدار نسبت A/B بزرگ‌تر از ۱ به دست آمد که نشان از آن داشت که مکانیزم رهایش دارو به روش نفوذ کنترل گردید [۶۲]. از سوی دیگر، رهایش NP از فیلم تراپوستی CMC/CNF15/NP با مدل کورسمیر-پیاس تطبیق بهتری نشان داد. توان انتشار (n) در این مدل برابر با ۰/۷۵۹۳ محاسبه شد که در این حالت مکانیزم انتشار پدیده نفوذ غیرفیک^۳ می‌باشد. این نتیجه در واقع نشان می‌دهد که انتشار از فیلم کامپوزیتی با ترکیبی از تورم ماتریس پلیمر و فرسایش ساختار پلیمر و نفوذ دارو کنترل می‌شود [۶۳، ۶۴]. در تحقیقی که آلرووایی و همکاران^۴ بر روی حمل آنتی‌بیوتیک توسط فیلم‌های کامپوزیتی CMC/آرابینوزایلان انجام دادند، مشاهده نمودند داده‌های آزمایشگاهی به دست آمده از رهایش دارو تطبیق بسیار خوبی با مدل کورسمیر-پیاس داشتند [۶۵]. این مکانیزم در تحقیقات مشابهی که بر روی رهایش داروهای دیکولوفناک، کورکومین و ریسپریدون صورت گرفت، نیز مشاهده شده است [۶۰، ۶۲، ۶۶].

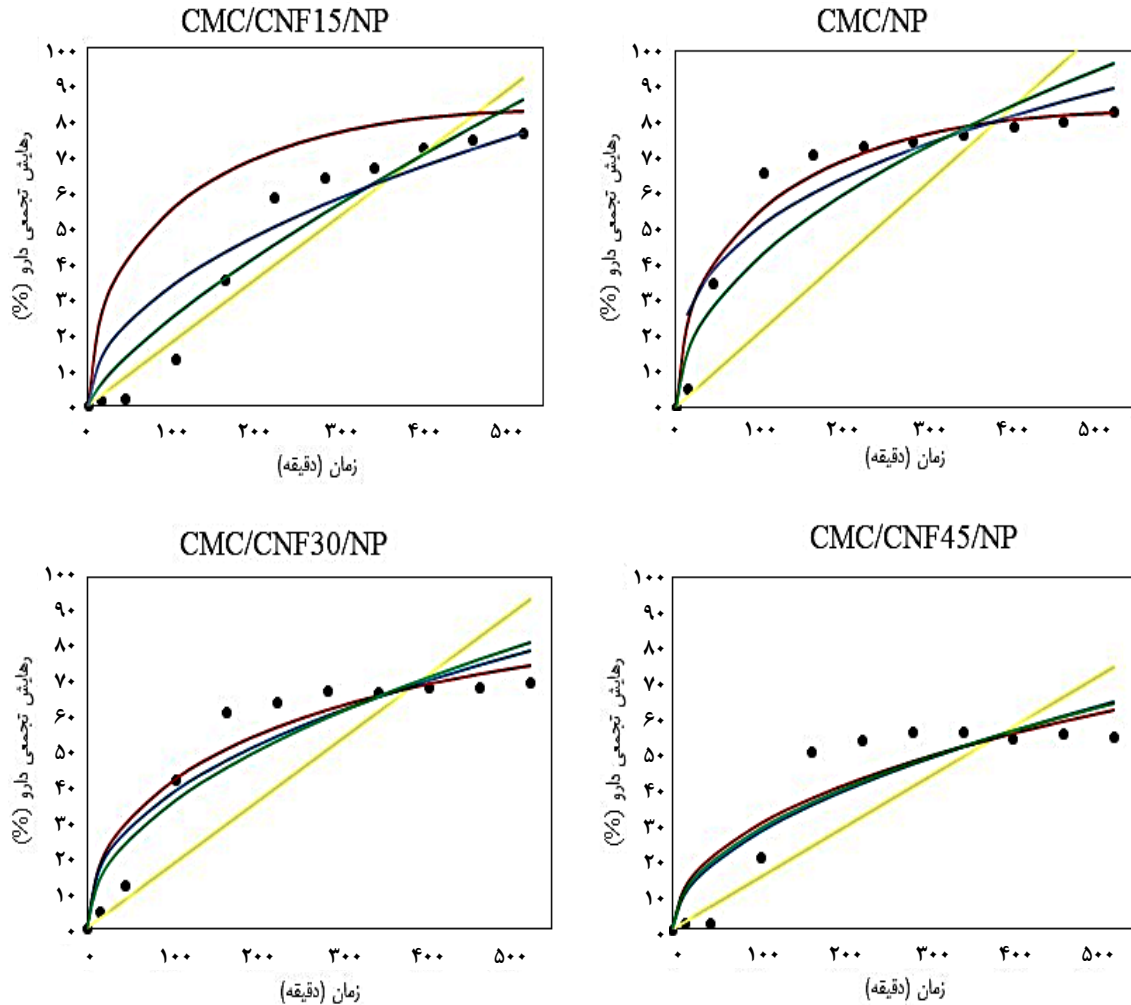
CMC/CNF45/NP بوده است. در این مطالعه، رهایش تجمعی دارو تا ۵۰۰ min مورد بررسی قرار گرفت. طبق نتایج، برای CMC/NP میزان رهایش NP در زمان ۵۰۰ min حدود ۸۳٪ بود. درحالی‌که برای نمونه‌ی CMC/CNF15/NP میزان رهایش دارو در همین مدت زمان کمتر از ۷۰٪ بوده است. برای نمونه‌های CMC/CNF30/NP و CMC/CNF45/NP در مدت زمان ۵۰۰ min میزان رهایش به ترتیب برابر ۷۰٪ و ۵۵٪ بود که حاکی از کاهش سرعت انتشار دارو نسبت به فیلم CMC/CNF15/NP بوده است. سرعت رهایش دارو از فیلم‌های CMC/CNF15/NP و CMC/CNF30/NP را می‌توان مرتبط با ساختار شبکه‌ای متراکم کامپوزیت دانست. تراکم CNFs مختلف بکار رفته در سنتز فیلم‌های تراپوستی موجب محدود شدن رهایش دارو می‌شود. افزایش سطح ویژه نانوکامپوزیت‌ها باعث محدود شدن رهایش دارو می‌گردد [۵۸]. می‌توان احتمال داد این پدیده برای نمونه CMC/CNF45/NP رخ داده است و در نتیجه رهایش NP از آن نسبت به سایر نمونه‌ها بسیار کندتر شد. به طور کلی افزودن CNFs سبب کنترل رهایش دارو از فیلم‌های کامپوزیتی گردید. علت این اتفاق را می‌توان به برهم‌کنش پیوند هیدروژنی بین CMC و CNFs و تشکیل ساختاری مستحکم ارتباط داد که مقاومت در برابر پدیده انتقال جرم را افزایش داد. از این رو نفوذ حلال به ساختار فیلم کاهش یافت که این امر سبب کندتر شدن رهایش دارو از نانوکامپوزیت‌ها گردید. در مطالعه‌ای که کاور و همکاران^۱ از فیلم کامپوزیت زیستی کاراگینان/صمغ دانه لوبیا/مونت موریلونیت برای دارورسانی تراپوستی کورکومین استفاده نمودند، مشاهده شد افزودن ذرات مونت موریلونیت سبب کند شدن رهایش کورکومین گردید. آن‌ها نفوذ این ذرات به داخل زنجیره‌های پلیمری کاراگینان و صمغ دانه لوبیا را دلیل تأخیر رهایش مطرح نمودند و اینکه حضور این ذرات از شل شدن زنجیره پلیمری و هیدراسیون آن جلوگیری نمود [۵۹]. سرکار و همکاران^۲ که از فیلم تراپوستی کیتوسان/CNFs جهت دارورسانی داروی غیراستروئیدی کنترل‌شده استفاده نمودند، در آزمایشات رهایش دارو از فیلم تراپوستی، رها سازی کنترل شده دارو را مشاهده نمودند که این نتیجه را به حضور CNFs در ساختار فیلم کامپوزیتی ارتباط دادند [۱۳].

(۱) Kaur R. et al

(۲) Sarkar G. et al

(۳) Non-Fickian diffusion

(۴) Alruwaili N K. et al



●●● پروفایل رهائش ناپروکسن

مرتبۀ صفر (زرد) کوپچا (سبز) هیگوجی (آبی) کورسمیر-پپاس (قرمز)

شکل ۱۱ - برازش داده‌های رهائش دارو با مدل‌های سینتیکی مختلف.

نتیجه گیری

و تحرک زنجیره پلیمری آن را محدود نمود. این پدیده سبب بروز خواص ممانعت‌کنندگی بهتر فیلم‌های نانوکامپوزیتی نسبت به فیلم CMC خالص گردید. همچنین امتزاج‌پذیری مطلوب و برهمکنش بین مولکولی این دو ماده در ساختار فیلم‌های نانوکامپوزیتی، سبب افزایش استحکام مکانیکی بالا این فیلم‌ها شد. در این تحقیق، از فیلم‌های سنتز شده به‌عنوان حامل تراپوستی داروی NP استفاده شد. بررسی نتایج بارگذاری و رهائش دارو توسط فیلم‌های تهیه شده نشان داد که افزودن CNFs سنتز شده به فیلم CMC سبب افزایش مقدار بارگذاری دارو گردید. همچنین تشکیل پیوند هیدروژنی بین CMC و CNFs در فیلم‌های نانوکامپوزیتی، مقاومت در برابر پدیده انتقال جرم را افزایش و از نفوذ حلال به ساختار فیلم کاست که این امر

در این مطالعه، CNFs از کاه گیاه کلزا به‌روش هیدرولیز اسیدی با اسید سولفوریک در زمان‌های متفاوت هیدرولیز اسیدی تهیه شد. از نمونه‌های CNFs تهیه شده در فرآیند سنتز نانوکامپوزیت CMC/CNFs استفاده شد و اثر افزودن CNFs بر روی ویژگی‌های فیزیکی، شیمیایی و مکانیکی فیلم‌های ساخته شده بررسی گردید. نتایج نشان داد، فیلم‌های نانوکامپوزیت CMC/CNFs با موفقیت سنتز شدند. همچنین ایجاد پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی جدید بین گروه‌های هیدروکسیل در مولکول‌های CNFs و گروه‌های کربوکسیل و گروه‌های هیدروکسیل آزاد در CMC، باعث تقویت شبکه CMC و تشکیل یک شبکه سه‌بعدی سخت در ماتریس CMC شد

مالی آن توسط دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل تأمین شده است که بدینوسیله مراتب تشکر و قدردانی اعلام می‌گردد.

سبب کندتر شدن رهایش دارو از نانوکامپوزیت‌ها گردید. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد، از فیلم‌های نانوکامپوزیتی CMC/CNFs می‌توان به‌عنوان چسب تراپوستی حامل داروی NP استفاده نمود.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد خانم مهندس نرگس میرزائی با کد BNUT/974115057/1402 است که منابع

تاریخ دریافت: ۱۳/۰۲/۱۴۰۳؛ تاریخ پذیرش: ۰۷/۰۸/۱۴۰۳

مراجع

- [1] Abba M., Ibrahim Z., Chong C.S., Zawawi N.A., Kadir M.R.A., Yusof A.H.M., Razak S.I.A., [Transdermal Delivery of Crocin Using Bacterial Nanocellulose Membrane](#), *Fibers Polym.*, **20**:2025-2031 (2019).
- [2] Saeedi M., Farmoudeh A., Rezaeirosan A., [A Review on Current Status and Future Potential of Transdermal Patches as a Promising Drug Delivery System](#), *J. Maz. Uni. Med. Sci. (JMUMS)*, **29(173)**: 164-175 (2019).
- [3] Hashemi S.H., Montazer M., Naghdi N., Toliyat T., [Formulation and Characterization of Alprazolam Transdermal Gel Based on Nanoliposomes](#), *Med. Sci. J. Isl. Aza. Uni. Teh Med. Bra.*, **30(4)**: 376-386 (2020).
- [4] Kaur R., Ajitha M., [Transdermal Delivery of Fluvastatin Loaded Nanoemulsion Gel: Preparation, Characterization and in Vivo Anti-Osteoporosis Activity](#), *Euro. J. Phar. Sci.*, **136**:104956 (2019).
- [5] Ullah W., Nawaz A., Akhlaq M., Shah K.U., Latif M.S., Alfatama M., [Transdermal Delivery of Gatifloxacin Carboxymethyl Cellulose-Based Patches: Preparation and Characterization](#), *J. Drug. Deliv. Sci. Techno.*, **66**: 10 102783 (2021).
- [6] Krathumkhet N., Imae T., Paradee N., [Electrically Controlled Transdermal Ibuprofen Delivery Consisting of Pectin-Bacterial Cellulose/Polypyrrole Hydrogel Composites](#), *Cellulose*, **28**:11451-11463 (2021).
- [7] Tiraton T., Suwanton O., Chuysinuan P., Ekabutr P., Niamlang P., Khampieng T., Supaphol P., [Biodegradable Microneedle Fabricated from Sodium Alginate-Gelatin for Transdermal Delivery of Clindamycin](#), *Mater. Today Commun.*, **32**:104158 (2022).
- [8] Xie X., Kurashina Y., Matsui M., Nomoto T., Itoh M., Okano H.J., Nakamura K., Nishiyama N., Kitamoto Y., [Transdermal Delivery of bFGF with Sonophoresis Facilitated by Chitosan Nanocarriers](#), *J. Drug. Deliv. Sci. Techno.*, **75**: 103675 (2022).
- [9] Mandal B., Das D., Rameshbabu A.P., Dhara S., Pal S., [A Biodegradable, Biocompatible Transdermal Device Derived from Carboxymethyl Cellulose and Multi-Walled Carbon Nanotubes for Sustained Release of Diclofenac Sodium](#), *RSC Adv.*, **6(23)**: 19605-19611 (2016).

- [10] Maleki M., Mohsenzadeh M., [Optimization of Biodegradable Film Production Based on Carboxymethyl Cellulose and PERSIAN GUM by Response Surface Methodology](#), *J. Food Sci. Techn. (Iran)*, **17(104)**: 41-50 (2020).
- [۱۱] قادری، ج.، حسینی س.ف.، شابازاده ا.، کارمن م.، گیلن گ.، ساخت و توصیف فیلم های زیست کامپوزیت بر پایه کربوکسی متیل سلولز/پلی وینیل الکل/ژلاتین ماهی جهت اهداف بسته بندی مواد غذایی، فناوری های جدید در صنعت غذا، **۸(۳)**: ۳۸۳ تا ۳۹۸ (۲۰۲۱).
- [۱۲] صالح پور ش.، یوسفی ح.، ساخت و ارزیابی خواص فیلم نانو چندسازه پلی اتیلن سبک حاوی نانو الیاف سلولزی، پژوهش های علوم و فناوری چوب و جنگل، **۲۷(۲)**: ۳۲ تا ۴۶ (۲۰۲۰).
- [13] Sarkar G., Orasugh J.T., Saha N.R., Roy I., Bhattacharyya A., Chattopadhyay A.K., Rana D., Chattopadhyay D., [Cellulose Nanofibrils/Chitosan Based Transdermal Drug Delivery Vehicle for Controlled Release of Ketorolac Tromethamine](#), *New J. Chem.*, **41(24)**: 15312-15319 (2017).
- [14] Naderahmadian A., Eftekhari-Sis B., Jafari H., Zirak M., Padervand M., Mahmoudi G., Samadi M., [Cellulose Nanofibers Decorated with SiO₂ Nanoparticles: Green Adsorbents for Removal of Cationic and Anionic Dyes; Kinetics, Isotherms, and Thermodynamic Studies](#), *Int. J. Biol. Macromol.*, **247**: 125753 (2023).
- [15] Nasution H., Yahya E.B., Abdul Khalil H., Shaah M.A., Suriani A., Mohamed A., Alfatah T., Abdullah C., [Extraction and Isolation of Cellulose Nanofibers from Carpet Wastes Using Supercritical Carbon Dioxide Approach](#), *Polymers*, **14(2)**: 326 (2022).
- [16] Jonasson S., Bünder A., Niittylä T., Oksman K., [Isolation and Characterization of Cellulose Nanofibers from Aspen Wood Using Derivatizing and Non-Derivatizing Pretreatments](#), *Cellulose*, **27**:185-203 (2020).
- [17] Ratnakumar A., Samarasekara A., Amarasinghe D., Karunanayake L., [The Influence of Particle Size on the Extraction of Cellulose Nanofibers Using Chemical-Ultrasonic Process](#), *Mater. Today*, **64**: 274-278 (2022).
- [۱۸] جعفری پطروودی س.ر.، رنجبر ج.، رسولی گرمارودی ا.، تولید نانوالیاف سلولزی از الیاف کاه گندم با استفاده از پیش تیمار کربوکسیل دار کردن، نشریه جنگل و فرآورده های چوب، **۷۰(۴)**: ۶۸۱ تا ۶۸۹ (۲۰۱۷).
- [19] Rahimkhoei V., Padervand M., Hedayat M., Seidi F., Dawi E.A., Akbari A., [Biomedical Applications of Electrospun Polycaprolactone-Based Carbohydrate Polymers: A Review](#), *Int. J. Biol. Macromol.*, **253**: 126642 (2023).
- [20] Dutta K., Das B., Orasugh J.T., Mondal D., Adhikari A., Rana D., Banerjee R., Mishra R., Kar S., Chattopadhyay D., [Bio-Derived Cellulose Nanofibril Reinforced Poly \(N-Isopropylacrylamide\)-G-Guar Gum Nanocomposite: An Avant-Garde Biomaterial as a Transdermal Membrane](#), *Polymer*, **135**: 85-102 (2018).
- [21] Kaewchingduang R., Paradee N., Sirivat A., Niamlang S., [Effects of Conductive Polyazulene and Plasticizer Embedded in Deproteinized Natural Rubber Transdermal Patch on Electrically Controlled Naproxen Release-Permeation](#), *Int. J. Pharm.*, **561**: 296-304 (2019).

- [22] Mohanty D., Rani M.J., Haque M.A., Bakshi V., Jahangir M.A., Imam S.S., Gilani S.J., Preparation and Evaluation of Transdermal Naproxen Niosomes: Formulation Optimization to Preclinical Anti-Inflammatory Assessment on Murine Model, *J. Liposome Res.*, **30(4)**: 377-387 (2020).
- [23] Erfani-Moghadam V., Aghaei M., Soltani A., Abdolahi N., Ravaghi A., Cordani M., Shirvani S., Rad S.M., Balakheyli H., ST8 Micellar/Niosomal Vesicular Nanoformulation for Delivery of Naproxen in Cancer Cells: Physicochemical Characterization and Cytotoxicity Evaluation, *J. Mol. Struct.*, **1211**: 127867 (2020).
- [24] Ruangmak K., Paradee N., Niamlang S., Sakunpongpitiporn P., Sirivat A., Electrically Controlled Transdermal Delivery of Naproxen and Indomethacin from Porous Cis-1, 4-Polyisoprene Matrix, *J. Biomed Mater Res B*, **110(2)**: 478-488 (2022).
- [25] Mirzaee N., Nikzad M., Battisti R., Araghi A., Isolation of Cellulose Nanofibers from Rapeseed Straw Via Chlorine-Free Purification Method and its Application as Reinforcing Agent in Carboxymethyl Cellulose-Based Films, *Int. J. Biol. Macromol.*, **251**: 126405 (2023).
- [26] Orasugh J.T., Saha N.R., Sarkar G., Rana D., Mishra R., Mondal D., Ghosh S.K., Chattopadhyay D., Synthesis of Methylcellulose/Cellulose Nano-Crystals Nanocomposites: Material Properties and Study of Sustained Release of Ketorolac Tromethamine, *Carbohydr. Polym.*, **188**: 168-180 (2018).
- [27] Anirudhan T., Nair S.S., Nair A.S., Fabrication of a Bioadhesive Transdermal Device from Chitosan and Hyaluronic Acid for the Controlled Release of Lidocaine, *Carbohydr. Polym.*, **152**: 687-698 (2016).
- [28] Firouzjaei L.G., Mohammadi M., Darzi G.N., Nikzad M., Kazemi S., Synthesis, Characterization, and in-Vitro Evaluation of Piperine-Loaded Silica/Hydroxyapatite Mesoporous Nanoparticles, *Chem. Pap.*, **75(12)**: 6465-6475 (2021).
- [29] Flores F.P., Kong F., In Vitro Release Kinetics of Microencapsulated Materials and the Effect of the Food Matrix, *Annu. Rev. Food Sci. Technol.*, **8**: 237-259 (2017).
- [30] Paulo F., Tavares L., Santos L., In Vitro Digestion, Bioaccessibility, and Release Kinetics Studies of Encapsulated Bioactive Compounds Obtained from Olive Mill Pomace, *J. Food Meas. Charact.*, **16(6)**: 4880-4895 (2022).
- [31] Wen C., Zhang Z., Liu G., Li Y., Liang L., Liu X., Xu X., Zhang J., Structure, Rheology and Gastrointestinal Release Kinetics of New-Type Curcumin-Based Nanofibers Nanohydrogel Assisted Prepared with Subcritical Water at Different Treatment Times, *Food Hydrocoll.*, **145**: 109156 (2023).
- [32] Quintal Martínez J.P., Ruiz Ruiz J.C., Segura Campos M.R., Release Kinetic Studies of STEVIA Rebaudiana Extract Capsules from Sodium Alginate and Inulin by Ionotropic Gelation, *Adv. Mater. Sci. Eng.*, **2018(1)**: 6354924 (2018).

- [33] Nagarajan K., Balaji A., Ramanujam N., [Extraction of Cellulose Nanofibers from Cocos Nucifera var Aurantiaca Peduncle by Ball Milling Combined with Chemical Treatment](#), *Carbohydr. Polym.*, **212**: 312-322 (2019).
- [34] Ventura-Cruz S., Tecante A., [Extraction and Characterization of Cellulose Nanofibers from Rose Stems \(Rosa spp.\)](#), *Carbohydr. Polym.*, **220**: 53-59 (2019).
- [35] Mazhari Mousavi S.M., Afra E., Tajvidi M., Bousfield D., Dehghani-Firouzabadi M., [Cellulose Nanofiber/Carboxymethyl Cellulose Blends as an Efficient Coating to Improve the Structure and Barrier Properties of Paperboard](#), *Cellulose*, **24**: 3001-3014 (2017).
- [36] Foroutan S., Hashemian M., Khosravi M., Nejad M.G., Asefnejad A., Saber-Samandari S., Khandan A., [A Porous Sodium Alginate-CaSiO₃ Polymer Reinforced with Graphene Nanosheet: Fabrication and Optimality Analysis](#), *Fibers Polym.*, **22**: 540-549 (2021).
- [37] Alonso-Lerma B., Barandiaran L., Ugarte L., Larraza I., Reifs A., Olmos-Juste R., Barruetaña N., Amenabar I., Hillenbrand R., [A. Eceiza, High Performance Crystalline Nanocellulose Using an Ancestral Endoglucanase](#), *Commun. Mater.*, **1(1)**: 57 (2020).
- [38] Nagarajan K., Balaji A., Rajan S.T.K., Ramanujam N., [Preparation of Bio-Eco Based Cellulose Nanomaterials from Used Disposal Paper Cups Through Citric Acid Hydrolysis](#), *Carbohydr. Polym.*, **235**: 115997 (2020).
- [39] Mandal A., Chakrabarty D., [Studies on Mechanical, Thermal, and Barrier Properties of Carboxymethyl Cellulose Film Highly Filled with Nanocellulose](#), *J. Thermoplast. Compos. Mater.*, **32(7)**: 995-1014 (2019).
- [40] Prado K.S., Spinacé M.A., [Isolation and Characterization of Cellulose Nanocrystals from Pineapple Crown Waste and Their Potential Uses](#), *Int. J. Biol. Macromol.*, **122**: 410-416 (2019).
- [41] Xia N., Wan W., Zhu S., Liu Q., [Preparation of Crystalline Nanocellulose/Hydroxypropyl \$\beta\$ Cyclodextrin/Carboxymethyl Cellulose Polyelectrolyte Complexes and Their Controlled Release of Neohesperidin-Copper \(II\) in Vitro](#), *Int. J. Biol. Macromol.*, **163**: 1518-1528 (2020).
- [42] Ilyas R., Sapuan S., Ishak M., [Isolation and Characterization of Nanocrystalline Cellulose from Sugar Palm Fibres \(Arenga Pinnata\)](#), *Carbohydr. Polym.*, **181**: 1038-1051 (2018).
- [43] Noreen S., Pervaiz F., Ashames A., Buabeid M., Faelelbom K., Shoukat H., Maqbool I., Murtaza G., [Optimization of Novel Naproxen-Loaded Chitosan/Carrageenan Nanocarrier-Based Gel for Topical Delivery: Ex Vivo, Histopathological, and in Vivo Evaluation](#), *Pharmaceuticals*, **14(6)**: 557 (2021).
- [44] Hafemann E., Battisti R., Marangoni C., Machado R.A., [Valorization of Royal Palm Tree Agroindustrial Waste by Isolating Cellulose Nanocrystals](#), *Carbohydr. Polym.*, **218**: 188-198 (2019).
- [45] Chantereau G., Sharma M., Abednejad A., Neves B.M., Sèbe G., Coma V.r., Freire M.G., Freire C.S., Silvestre A.J., [Design of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Based Ionic Liquids with Improved Water Solubility and Drug Delivery](#), *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **7(16)**: 14126-14134 (2019).

- [46] Malikmammadov E., Tanir T.E., Kiziltay A., Hasirci V., Hasirci N., [PCL and PCL-Based Materials in Biomedical Applications](#), *Journal of Biomaterials Science, J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **29(7-9)**: 863-893 (2018).
- [47] Gunathilake T.M.S.U., Ching Y.C., Chuah C.H., Abd Rahman N., Nai-Shang L., [pH-Responsive Poly \(Lactic Acid\)/Sodium Carboxymethyl Cellulose Film for Enhanced Delivery of Curcumin in Vitro](#), *J. Drug Deliv Sci Technol*, **58**: 101787 (2020).
- [48] Jannatyha N., Shojaee-Aliabadi S., Moslehisad M., Moradi E., [Comparing Mechanical, Barrier and Antimicrobial Properties of Nanocellulose/CMC and Nanochitosan/CMC Composite Films](#), *Int. J. Biol. Macromol.*, **164**: 2323-2328 (2020).
- [49] Supanakorn G., Taokaew S., Phisalaphong M., [Ternary Composite Films of Natural Rubber, Cellulose Microfiber, and Carboxymethyl Cellulose for Excellent Mechanical Properties, biodegradability and chemical resistance](#), *Cellulose*, **28(13)**: 8553-8566 (2021).
- [50] Oun A.A., Rhim J.-W., [Preparation and Characterization of Sodium Carboxymethyl Cellulose/Cotton Linter Cellulose Nanofibril Composite Films](#), *Carbohydr. Polym.*, **127**: 101-109 (2015).
- [51] Kim H.-J., Roy S., Rhim J.-W., [Effects of Various Types of Cellulose Nanofibers on the Physical Properties of the CNF-Based Films](#), *J. Environ. Chem. Eng.*, **9(5)**: 106043 (2021).
- [52] Rhim J.-W., Wang L.-F., [Preparation and Characterization of Carrageenan-Based Nanocomposite Films Reinforced with Clay Mineral and Silver Nanoparticles](#), *Appl. Clay Sci.*, **97-98**: 174-181 (2014).
- [53] Soeta H., Fujisawa S., Saito T., Isogai A., [Controlling Miscibility of the Interphase in Polymer-Grafted Nanocellulose/Cellulose Triacetate Nanocomposites](#), *ACS Omega*, **5(37)**: 23755-23761 (2020).
- [54] Nadeem H., Naseri M., Shanmugam K., Dehghani M., Browne C., Miri S., Garnier G., Batchelor W., [An Energy Efficient Production of High Moisture Barrier Nanocellulose/Carboxymethyl Cellulose Films Via Spray-Deposition Technique](#), *Carbohydr. Polym.*, **250**: 116911 (2020).
- [55] Sobhan A., Muthukumarappan K., Cen Z., Wei L., [Characterization of Nanocellulose and Activated Carbon Nanocomposite Films' Biosensing Properties for Smart Packaging](#), *Carbohydr. Polym.*, **225**: 115189 (2019).
- [56] Plappert S.F., Liebner F.W., Konnerth J., Nedelec J.-M., [Anisotropic Nanocellulose Gel-Membranes for Drug Delivery: Tailoring Structure and Interface by Sequential Periodate-Chlorite Oxidation](#), *Carbohydr. Polym.*, **226**: 115306 (2019).
- [57] Akbari A., Padervand M., Jalilian E., Seidi F., [Sodium Alginate-Halloysite Nanotube Gel Beads as Potential Delivery System for Sunitinib Malate Anticancer Compound](#), *Mater. Lett.*, **274**: 128038 (2020).
- [58] Li J., Wang Y., Zhang L., Xu Z., Dai H., Wu W., [Nanocellulose/Gelatin Composite Cryogels for Controlled Drug Release](#), *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **7(6)**: 6381-6389 (2019).

- [59] Kaur R., Sharma A., Puri V., Singh I., [Preparation and Characterization of Biocomposite Films of Carrageenan/Locust Bean Gum/Montmorillonite for Transdermal Delivery of Curcumin](#), *BioImpacts (BI)*, **9(1)**: 37 (2019).
- [60] Abbasnezhad N., Kebdani M., Shirinbayan M., Champmartin S., Tcharkhtchi A., Kouidri S., Bakir F., [Development of a Model Based on Physical Mechanisms for the Explanation of Drug Release: Application to Diclofenac Release from Polyurethane Films](#), *Polymers*, **13(8)**: 1230 (2021).
- [61] Khodadadi F., Nikzad M., Hamed S., [Lignin Nanoparticles as a Promising Nanomaterial for Encapsulation of Rose Damascene Essential Oil: Physicochemical, Structural, Antimicrobial and in-Vitro Release Properties](#), *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.*, **687**: 133580 (2024).
- [62] Rezaei A., Nasirpour A., [Evaluation of Release Kinetics and Mechanisms of Curcumin and Curcumin- \$\beta\$ -Cyclodextrin Inclusion Complex Incorporated in Electrospun Almond Gum/PVA Nanofibers in Simulated Saliva and Simulated Gastrointestinal Conditions](#), *J. Bionanosci*, **9**: 438-445 (2019).
- [63] Chávez-Falcón M.S., Buitrago-Arias C., Avila-Reyes S.V., Solorza-Feria J., Arenas-Ocampo M.L., Camacho-Díaz B.H., Jiménez-Aparicio A.R., [Kinetics and Mechanisms of Saccharomyces Boulardii Release from Optimized Whey Protein–Agavin–Alginate Beads Under Simulated Gastrointestinal Conditions](#), *Bioengineering*, **9(9)**: 460 (2022).
- [64] Adepu S., Khandelwal M.x., [Bacterial Cellulose with Microencapsulated Antifungal Essential Oils: A Novel Double Barrier Release System](#), *Mater.*, **9**: 100585 (2020).
- [65] Alruwaili N.K., Ahmad N., Alzarea A.I., Alomar F.A., Alquraini A., Akhtar S., Shahari M.S.B., Zafar A., Elmowafy M., Elkomy M.H., [Arabinoxylan-Carboxymethylcellulose Composite Films for Antibiotic Delivery to Infected Wounds](#), *Polymers* **14(9)**: 1769 (2022).
- [66] Das B., Sen S.O., Maji R., Nayak A.K., Sen K.K., [Transferosomal Gel for Transdermal Delivery of Risperidone: Formulation Optimization and ex Vivo Permeation](#), *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **38**: 59-71 (2017).