

تهیه هیدروژل نانوجندسازه رسانا و بررسی رهایش کنترل شده داروی سیس پلاتین

حسن فتحی نژاد جیرندهی^{۱*}، مروارید نباتی احمدی^۲ و معصومه مسکین فام^۳

۱- استادیار شیمی آلی، گروه شیمی، واحد فراهان، دانشگاه آزاد اسلامی، فراهان، ایران

۲- کارشناسی ارشد مهندسی شیمی، گروه شیمی، واحد فراهان، دانشگاه آزاد اسلامی، فراهان، ایران

۳- استادیار شیمی معدنی، گروه شیمی، واحد لاهیجان، دانشگاه آزاد اسلامی، لاهیجان، ایران

دریافت: اردیبهشت ۱۳۹۶، بازنگری: آبان ۱۳۹۶، پذیرش: بهمن ۱۳۹۶

چکیده: در این طرح پژوهشی، تهیه و رفتار رسانایی یک هیدروژل ابر جاذب رسانا و رهایش کنترل شده دارو با این هیدروژل، مورد بررسی قرار گرفته است. برای این منظور، هیدروژل ابرجاذب رسانا بر پایه گوار، با روش هم‌بسپارش پیوندی تکپار آکرلیک اسید در مجاور مقادیری از نانولوله‌های کربنی و با به‌کارگیری شبکه‌ساز متیلن‌بیس‌آکریل‌امید و آغازگر آمونیم پرسولفات در محیط آبی تهیه شد. نمونه به‌دست آمده با روش‌های طیف‌سنجی فرسوخ تبدیل فوریه، ولتامتری چرخه‌ای و میکروسکوپ الکترونی عبوری شناسایی و اثر مقدار نانولوله‌های کربنی بر برخی ویژگی‌های نانوجندسازه‌ها بررسی شد. با افزایش مقدار معینی نانولوله‌های کربنی به هیدروژل، مقدار ژل، تورم تعادلی در آب مقطر، حساسیت به pH و رسانایی الکتریکی افزایش می‌یابد. در مرحله دوم کار، داروی سیس پلاتین داخل هیدروژل بارگذاری شده و با تحریک الکتریکی مناسب و ایجاد شوک، درصد داروی رهایش یافته در محلول بافر فسفات مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان می‌دهد هیدروژل تهیه‌شده، گزینه مناسبی برای رهایش کنترل شده دارو است.

واژه‌های کلیدی: رسانایی، رهایش دارو، گوار، نانولوله‌های کربنی، هیدروژل نانوجندسازه

مقدمه

از حامل‌های دارو به‌عنوان سامانه‌های رهایش دارو برای افزایش اثربخشی داروی سیس پلاتین بر سلول‌های سرطانی توسعه‌یافته است [۳]. بررسی رهایش دارو سیس پلاتین با استفاده از نانوذره‌های آهن پوشش‌دار شده با طلا که در حضور میدان مغناطیسی خارجی اثربخشی آن افزایش یافته است [۴] و استفاده از نانوذله‌ها [۵] و به‌کارگیری هیدروژل نانوجندسازه‌ها برای افزایش اثربخشی داروی سیس پلاتین بر سلول‌های سرطانی خرگوش از جمله پژوهش‌های

بیش‌تر داروهای شیمی‌درمانی دارای نقص‌های ذاتی مانند حالیت پایین در آب، سمیت زیاد و اثرات جانبی هستند [۱]. داروی سیس پلاتین به‌طور گسترده‌ای در درمان برخی از سرطان‌ها مانند سینه، تخمدان، ریه و... استفاده می‌شود [۲]. با این حال، توزیع غیرانتخابی دارو بین بافت سالم و سرطانی باعث ایجاد تأثیرهای جانبی می‌شود. بنابراین، برای رفع این مشکل گستره‌ای

بخش تجربی

در این طرح آزمایشگاهی، آکرلیک اسید (AA)، آمونیم پرسولفات (APS)، متیلن بیس آکریل آمید (MBA) و سدیم هیدروکسید (NaOH) از شرکت Rankem and Lobal، نانولوله‌های کربنی چند دیواره (MWCNT) با قطر متوسط ۱۰ نانومتر و خلوص بیش از ۹۵ درصد از پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران تهیه شد. همچنین، صمغ گوار از شرکت صحت و داروی سیس پلاتین^۲ از شرکت سبحان دارو خریداری شده است.

تهیه هیدروژل پایه (بدون نانولوله‌های کربنی)

۰٫۵ گرم صمغ گوار، به ۲۰ میلی لیتر آب مقطر افزوده و سامانه در حمام آب گرم در دمای ۷۰ درجه سانتی گراد قرار گرفت و به طور یکنواخت با همزن مکانیکی، هم زده شد. سپس ۲ میلی لیتر آکرلیک اسید به محلول افزوده و پس از آن، ۰٫۷ گرم متیلن بیس آکریل آمید و ۰٫۲ گرم آمونیم پرسولفات، که هر یک به طور جداگانه در ۵ میلی لیتر آب مقطر حل شده بودند، به ظرف واکنش افزوده و مخلوط به دست آمده به مدت ۲۰ دقیقه در همان دما هم زده شد. پس از تشکیل ژل، برای کامل شدن فرایند، نگهداری سامانه در حمام به مدت ۳۰ دقیقه ادامه یافت. پس از رسیدن به دمای محیط هیدروژل در سود ۵٪ به مدت ۲ ساعت قرار گرفت تا گروه‌های کربوکسیلیک خنثی شود. در نهایت، هیدروژل با آب مقطر شسته شد، سپس به گرم‌خانه خلأ با دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت یک روز برای آب‌گیری کامل انتقال یافت [۱۳].

تهیه هیدروژل رسانا (با نانولوله‌های کربنی)

این نمونه نیز همانند روش قبل تهیه شد با این تفاوت که در ابتدا ۰٫۱۵ گرم از نانولوله‌های کربنی چنددیواره به همراه ۲۰ میلی لیتر آب مقطر به دستگاه فراصوت (۱۰۰ W) منتقل شد. پس از مدتی نانولوله‌های کربنی داخل آب مقطر پراکنده و مخلوط همگنی به دست آمد. در این مدت، ۰٫۵ گرم صمغ گوار در ۲۰

اخر است [۶]. هیدروژل‌های رسانا، جزء هیدروژل‌های هوشمند بوده و به چندسازه‌هایی گفته می‌شود که از گرد هم آوردن ویژگی الکتریکی و واکنش‌های اکسایش و کاهش بسپارهای به‌طور ذاتی رسانا یا افزودن ذره‌هایی رسانا (مانند گرافیت، الیاف کربن، کربن سیاه و نانولوله‌های کربنی) در بستر بسپاری با سطح آبیوشی بالا و همچنین، سازگاری مناسب پیونددهنده عرضی در هیدروژل هستند [۷]. هیدروژل‌های رسانا برای نخستین بار توسط گوسپی در سال ۱۹۹۵ و پس از آن توسط والاس و همکارانش بیان شد. این هیدروژل‌ها، نشان‌دهنده ترکیب‌های منحصربه‌فرد و پایدار، قابلیت تورم و سازگار با محیط و نفوذ بالا از مولکول‌های کوچک بودند [۸]. امروزه، هیدروژل‌های ابرجاذب رسانای کربنی که به‌طور عمده با افزودن نانولوله‌های کربنی به بسپارهای سوپر جاذب مانند پلی آکریلات، که دارای ساختار شبکه‌ای با درجه مناسب از پیوند دهنده‌های عرضی هستند، توسعه یافته‌اند [۹]. یکی از مشخصه‌های هیدروژل‌های ابرجاذب رسانای کربنی، وجود روزه‌های بی‌شمار است که ناحیه سطحی ژل را منبسط می‌کند، این امر توانایی در حس مواد شیمیایی و ظرفیت نگهداری آن‌ها را افزایش می‌دهد. همچنین، براساس قابلیت‌های الکتریکی و شباهت این ماده به بافت‌های زیستی و ناحیه سطحی بزرگ، پایداری کلئیدی، تهیه و آماده‌سازی ساده و کم‌هزینه بودن این ترکیب‌ها، می‌توان از آن‌ها برای سامانه رهایش دارو استفاده کرد [۱۰]. صمغ گوار یک گیاه دارویی جدید است که از اندوسپرم لوبیا خوشه‌ای تهیه شده است. به‌طور عمده در شکل پودر صمغ گوار به‌عنوان یک افزودنی در مواد غذایی و دارویی، کاغذ، پارچه و مواد انفجاری، حفاری چاه نفت و صنعت لوازم آرایشی و در تهیه هیدروژل نانوجندسازه‌ها استفاده می‌شود [۱۱ و ۱۲].

در این کار پژوهشی، ابتدا هیدروژل نانوجندسازه رسانا از طریق پیوند تکپار آکرلیک اسید بر صمغ گوار در حضور نانولوله‌های کربنی تهیه و داروی سیس پلاتین بر آن بارگذاری شد. سپس رهایش دارو در محلول بافری فسفات (شبیه‌سازی با pH محیط بدن) تحت تأثیر تحریک الکتریکی مورد بررسی گرفت.

1. Conductive hydrogel 2. Cis-platin

نانولوله‌های کربنی (۰.۵، ۱، ۳، ۵)، پس از دست‌یابی به تورم (به مدت ۲ ساعت) هر کدام به‌طور جداگانه، به مقدار ۳ گرم از هر نمونه در بین شکاف دو صفحه فلزی قرار گرفتند. سپس، دستگاه مولتی‌متر به صفحه‌های فلزی وصل و مقاومت نمونه‌ها نمایان شد [۸].

بررسی حساسیت هیدروژل به pH

برای این منظور، محلول بافر اسیدی با pH برابر ۵، محلول بافر فسفات (PBS) با pH برابر ۷.۴، محلول بافر بازی با pH برابر ۸ تهیه شد. سپس ۰.۱ گرم از هر ۵ نمونه (هیدروژل پایه و هیدروژل‌های رسانای تولید شده با درصد‌های وزنی متفاوت نانولوله‌های کربنی (۰.۵، ۱، ۳ و ۵)) تهیه و به مدت ۳۰ دقیقه در بشرهای ۵۰ میلی‌لیتری حاوی این محلول‌های بافر قرار گرفتند. آن‌گاه، مقدار تورم هیدروژل‌ها در محلول‌های بافر به‌دست آمد [۹].

بارگذاری دارو در هیدروژل

در حالت کلی، هیدروژل‌های ابرجاذب هوشمند؛ شبکه بسپاری آب‌دوست و دارای ساختار سه‌بعدی با روزه‌ها و خلل و فرج بی‌شمار هستند که با حفظ شکل اولیه، می‌توانند مقدار فراوانی از آب یا محلول آبی اطراف خود را جذب کنند. این ترکیب‌ها قادرند مقادیر زیادی از آب یا محلول‌های آبی جذب کرده را، در پاسخ به محرک‌های بیرونی دفع کنند. بنابراین، گزینه‌های مناسبی برای سامانه‌های دارورسانی هستند. برای بارگذاری دارو در هیدروژل، ۰.۵ گرم از نمونه (هیدروژل سوپرجاذب رسانای تولید شده با مقدار ۳ درصد وزنی از نانولوله‌های کربنی) در محلول ۳ درصد حجمی داروی سیس‌پلاتین، به مدت ۲۴ ساعت، در دمای محیط به دور از نور (برای پایدارسازی دارو) گذاشته شد تا دارو^۲ با هیدروژل جذب شود. سپس، هیدروژل را از صافی عبور داده و مقدار ۳ میلی‌لیتر از محلول زیر صافی برداشته شد و با استفاده از دستگاه (UV-Vis) و برپایه بیشینه جذب ویژه داروی سیس‌پلاتین ($\lambda_{max} = 266 \text{ nm}$)، مقدار جذب دارو اندازه‌گیری شد.

میلی‌لیتر آب مقطر حل و به مخلوط همگن افزوده و سامانه در حمام آب گرم در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت و به‌طور یکنواخت با همزن مکانیکی هم‌زده شد. بقیه مراحل همانند روش قبل انجام شد. [۱۳]. این روند برای تهیه هیدروژل‌های رسانا با مقادیر ۰.۳۵، ۰.۸۵ و ۰.۱۵ گرم از نانولوله‌های کربنی چند دیواره که به ترتیب معادل با ۱، ۳ و ۵ درصد‌های وزنی نانولوله‌های کربنی است، نیز به‌کار رفت.

اندازه‌گیری مقدار تورم هیدروژل‌ها

به این منظور، ۰.۱ گرم از ۵ نمونه (هیدروژل پایه و هیدروژل‌های رسانای تولید شده با مقادیر (۰.۵، ۱، ۳ و ۵) درصد وزنی نانولوله‌های کربنی) تهیه و به ۵۰ میلی‌لیتر آب مقطر افزوده و برای کامل شدن جذب به مدت ۲ ساعت در محیط قرار گرفتند. نمونه‌های متورم داخل کیسه‌های چای ریخته شد و پس از گذشت ۱۵ دقیقه و خارج شدن آب اضافی، مقدار تورم تعادلی^۱ (ES) آن‌ها با استفاده از معادله مربوط [۷] محاسبه شد.

اندازه‌گیری مقدار ژل هیدروژل‌ها

برای اندازه‌گیری محتوای ژل، ۰.۱ گرم از هر ۵ نمونه (هیدروژل پایه و هیدروژل‌های رسانای تولید شده با مقادیر (۰.۵، ۱، ۳ و ۵) درصد وزنی نانولوله‌های کربنی) در ۵۰ میلی‌لیتر آب یون زدوده به مدت ۷۲ ساعت متورم شدند. سپس، از آب خارج و به مدت ۲۴ ساعت داخل ۵۰ میلی‌لیتر اتانول قرار گرفتند. پس از این مدت، نمونه‌ها از اتانول خارج و برای خشک‌شدن کامل در گرم‌خانه خلأ با دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت یک روز، منتقل شدند. مقدار ژل^۲ نمونه‌ها (GC) محاسبه شد [۷].

اندازه‌گیری رسانایی الکتریکی هیدروژل‌ها

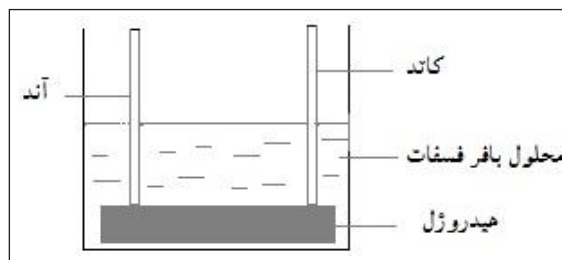
بررسی رسانایی الکتریکی، به منظور مشخص کردن نقش نانولوله‌های کربنی در ساختار هیدروژل‌های رسانا است. هیدروژل پایه و هیدروژل‌های رسانای تولید شده با درصد‌های وزنی متفاوت

1. Equilibrium swelling 2. Gel content 3. Drug loading

آزمون رهایش کنترل شده دارو (بدون تحریک الکتریکی یا غیر فعال)

۱ گرم از نمونه بارگذاری شده با داروی سیس پلاتین در ۵۰ میلی لیتر از محلول بافر فسفات (PBS) با pH برابر ۷٫۴ قرار داده شد. در همان لحظه، ۳ میلی لیتر از محلول برداشته و با استفاده از دستگاه (UV-Vis) و بر پایه بیشینه جذب ویژه داروی سیس پلاتین ($\lambda_{max} = 266 \text{ nm}$)، مقدار جذب دارو اندازه گیری شد. پس از هر بار برداشت از سامانه، ۳ میلی لیتر محلول بافر فسفات به آن افزوده تا حجم محلول ثابت باقی بماند. سپس، سامانه با استفاده از همزن مغناطیسی هم زده و روند نمونه گیری هر ۳۰ دقیقه یک بار به مدت ۳ ساعت انجام شد. برای تعیین غلظت داروی آزاد شده، ابتدا سه غلظت متفاوت (۱، ۱٫۵ و ۳ درصد) از داروی سیس پلاتین تهیه و جذب آن ها با دستگاه طیف نورسنج (UV-Vis) اندازه گیری شد. سپس، معادله خط به منظور تعیین غلظت دارو از این سه نقطه به دست آمد.

آزمون رهایش کنترل شده دارو با استفاده از تحریک الکتریکی انجام این آزمون نیز همانند روش قبلی انجام شد، با این تفاوت که برای تحریک الکتریکی، اختلاف پتانسیل ۱ ولت بین دو سیم مسی قرار گرفته بر سطح نمونه، به مدت ۶۰ ثانیه اعمال شد.



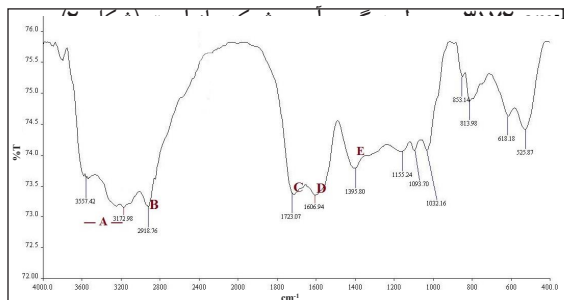
شکل ۳ ایجاد تحریک الکتریکی

نتیجه ها و بحث

هیدروژل نانوجندسازه تهیه شده با استفاده از روش های متفاوت مورد تأیید گرفت.

طیف سنجی فرورسرخ تبدیل فوریه (FT-IR)

با توجه به استانداردهای طیف سنجی FT-IR، گستره 3555 cm^{-1} تا 2918 cm^{-1} و ناحیه 1723 cm^{-1} به ترتیب مربوط به گروه عاملی کربوکسیلیک و گروه کربونیل (C=O) و ناحیه



شکل ۲ طیف FT-IR هیدروژل C_3 (حاوی ۳ درصد وزنی نانولوله های کربنی) تهیه شده

ریخت شناسی هیدروژل نانوجندسازه تهیه شده

ریخت شناسی گوار خالص هیدروژل C_3 (حاوی ۳ درصد وزنی نانولوله های کربنی) تهیه شده، با دستگاه میکروسکوپ الکترونی روشی مورد بررسی قرار گرفت. در سطح هیدروژل، حفره هایی مشاهده می شود که عاملی برای سرعت جذب مناسب و ظرفیت نگهداری بالای این ماده است. از تصاویر مربوط به گوار خالص و هیدروژل رسانا، بسپارش پیوندی تکپار بر پایه گوار قابل تشخیص بوده و نیز تأییدی بر وارد شدن نانولوله های کربنی در ساختار هیدروژل است.

نتایج مربوط به مقدار ژل نمونه ها

در جدول ۱، نتایج به دست آمده از اندازه گیری محتوای ژل نمونه های تهیه شده C^* تا C_4 آورده شده که به ترتیب مربوط به هیدروژل پایه (بدون نانولوله های کربنی) و هیدروژل های رسانای تهیه شده حاوی مقادیر ۰٫۵، ۱، ۳ و ۵ درصد وزنی نانولوله های کربنی است. با افزایش مقدار نانولوله های کربنی در نمونه ها، درصد ژل افزایش یافته و این آثار در نمونه C_3 با بیشترین مقدار نانولوله های کربنی قابل مشاهده است.

1. Inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) 2. Pseudo-first-order

جدول ۱ تأثیر مقادیر متفاوت نانولوله‌های کربنی بر مقدار ژل نمونه‌های تهیه‌شده

نمونه	مقدار ژل (%)
C*	۶۳
C ₁	۷۱
C ₂	۷۹
C ₃	۹۲
C ₄	۸۵

بررسی ویژگی‌های تورمی نمونه‌ها

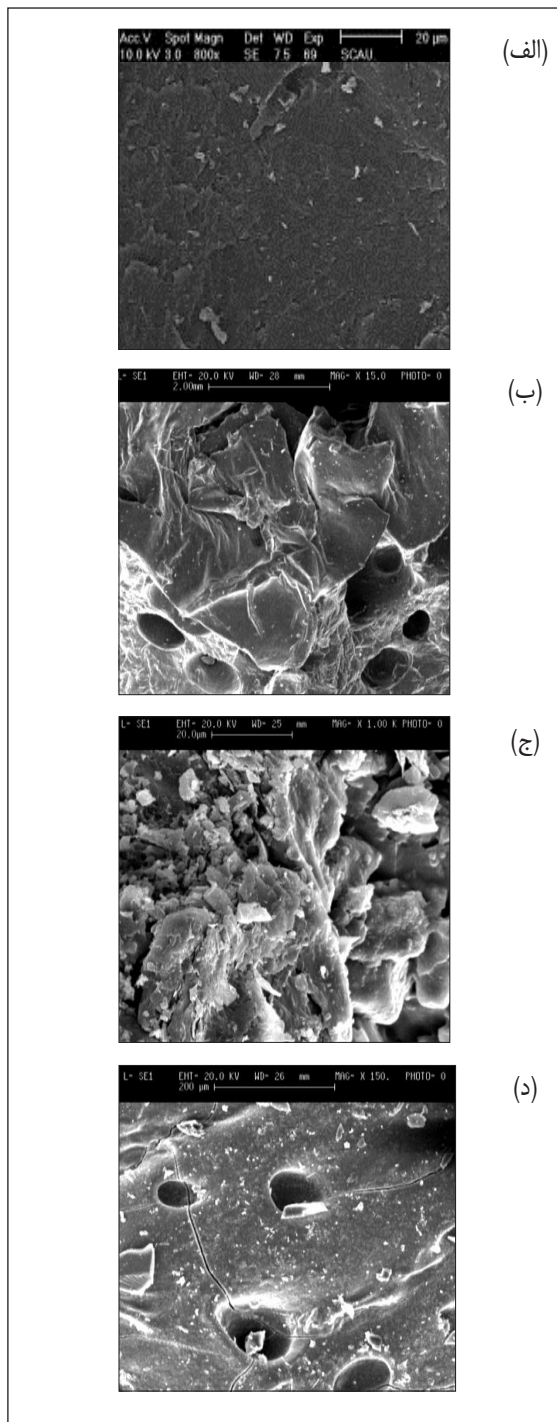
مقدار تورم تعادلی نمونه‌های تهیه‌شده (C* تا C₄) در جدول ۲ آمده است که به ترتیب مربوط به هیدروژل پایه (بدون نانولوله‌های کربنی) و هیدروژل‌های ابرجاذب رسانای تهیه‌شده حاوی مقادیر ۰٫۵، ۱، ۳ و ۵ درصد وزنی نانولوله‌های کربنی است. افزایش مقدار نانولوله‌های کربنی به‌عنوان عامل شبکه‌ساز، تا حدی از نفوذ مولکول‌های آب به داخل شبکه ممانعت می‌کند. این آثار در نمونه C₄ با بیش‌ترین مقدار نانولوله‌های کربنی قابل مشاهده است.

جدول ۲ تأثیر مقادیر متفاوت نانولوله‌های کربنی بر مقدار تورم تعادلی نمونه‌های تهیه‌شده

نمونه	مقدار تورم تعادلی (%g/g)
C*	۴۲
C ₁	۴۹
C ₂	۶۰
C ₃	۹۵
C ₄	۸۲

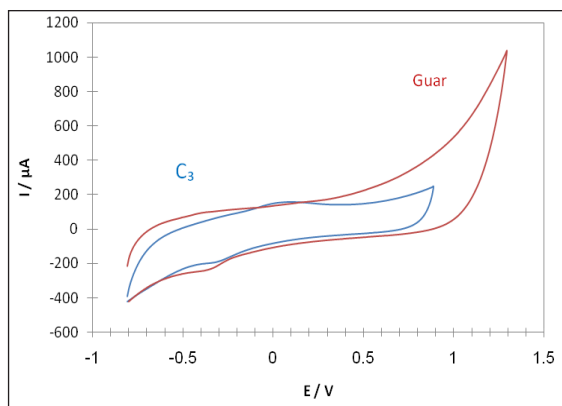
نتایج حساسیت نمونه‌ها به pH

در جدول‌های ۳ و ۴، نتایج به‌دست آمده از اندازه‌گیری pH نمونه‌های تهیه‌شده C* تا C₄ آورده شده است که به ترتیب مربوط به هیدروژل پایه (بدون نانولوله‌های کربنی) و ابرجاذب رسانای تهیه‌شده حاوی مقادیر ۰٫۵، ۱، ۳ و ۵ درصد وزنی نانولوله‌های کربنی است. بیش‌ترین مقدار تورم برای کل نمونه‌ها مربوط به pH برابر با ۵ است.



شکل ۳ تصویر SEM (الف) گوار خالص در فاصله ۲۰ میکرومتر، (ب) هیدروژل C₃ (حاوی ۳ درصد وزنی نانولوله‌های کربنی) سنتز شده در فاصله ۲ میلی‌متر، (ج) ۲۰ میکرومتر و (د) ۲۰۰ میکرومتر

رسانا انجام شد. این سامانه از یک الکتروود معمولی Ag/AgCl به عنوان الکتروود شاهد، یک سیم پلاتین به عنوان الکتروود کمکی، یک الکتروود کربن شیشه‌ای به عنوان الکتروود کار و محلول بافر فسفات (PBS) با pH برابر ۷٫۴ به عنوان محلول الکتروولیت که هیدروژل رسانا در آن قرار می‌گرفت، تشکیل شده بود. گستره ولتاژ بین -۱ و +۱ ولت با سرعت اسکن ۵۰ میلی ولت بر ثانیه بود. در شکل ۴، ولتاموگرام گوار خالص و نمونه C₃ (۳ درصد وزنی نانولوله‌های کربنی) به نمایش درآمده است. ولتامتری چرخه‌ای حضور یک موج اکسایش در نقطه ۰٫۱ ولت و یک موج کاهش در نقطه ۰٫۳- ولت را برای نمونه C₃ نشان می‌دهد. این تغییرات پتانسیل اکسایش و کاهش ممکن است به دلیل واکنش‌های پیچیده بین نانولوله‌های کربنی با بستر هیدروژل و تبادل یونی بین الکتروودها و الکتروولیت باشد.



شکل ۷ ولتامتری چرخه‌ای (CV) هیدروژل رسانای تهیه‌شده (C₃) در مقایسه با گوار خالص (guar)

نتایج مربوط به بررسی آزادسازی داروی سیس پلاتین برای این شبیه‌سازی محلول بافر فسفات (PBS) با pH برابر ۷٫۴ از طریق محلول‌سازی با سدیم فسفات و دی‌سدیم فسفات به عنوان بستر رهایش دارو تهیه شد. در این پژوهش، با توجه به نتایج به‌دست آمده از بررسی مقدار ژل، تورم تعادلی و رسانایی الکتریکی، نمونه C₃ (۳ درصد وزنی نانولوله‌های کربنی) برای بارگذاری داروی سیس پلاتین انتخاب شد. سپس، مقدار جذب

جدول ۳ تأثیر مقادیر متفاوت

نانولوله‌های کربنی بر مقدار تورم نمونه‌های تهیه‌شده در محلول‌های بافری

نمونه	وزن هیدروژل متورم (g)		
	pH=۵	pH=۷٫۴	pH=۸
C*	۰٫۸۲	۰٫۶۸	۰٫۴۲
C ₁	۱٫۰۲	۰٫۸۸	۰٫۶۳
C ₂	۱٫۸۰	۰٫۹۲	۰٫۸۳
C ₃	۳٫۲۰	۲٫۶۰	۲٫۱۰
C ₄	۲٫۲۰	۱٫۷۰	۰٫۹۵

بررسی رسانایی الکتریکی نمونه‌ها

در جدول ۴، تأثیر نانولوله‌های کربنی بر رسانایی الکتریکی نمونه‌های تهیه‌شده C* تا C₄، که به ترتیب مربوط به هیدروژل پایه (بدون نانولوله‌های کربنی) و هیدروژل‌های سوپر جاذب رسانای تهیه‌شده حاوی مقادیر ۰٫۵، ۱، ۳ و ۵ درصد وزنی نانولوله‌های کربنی است، مشاهده می‌شود. به‌طور کلی رسانایی الکتریکی یک هیدروژل به‌طور کلی با کسر حجمی پرکننده رسانای آن شناسایی می‌شود. هنگامی که مقدار پرکننده رسانا (نانولوله‌های کربنی) در شبکه هیدروژل کم است (نمونه C₁)، رسانایی الکتریکی در هیدروژل رسانا با هیدروژل پایه تفاوت زیادی ندارد.

جدول ۴ تأثیر مقادیر متفاوت نانولوله‌های کربنی بر رسانایی الکتریکی نمونه‌های تهیه‌شده

نمونه	رسانایی الکتریکی (m/s)
C*	۰
C ₁	۲٫۴
C ₂	۷٫۳
C ₃	۱۳٫۵
C ₄	۱۲٫۹

بررسی ولتامتری چرخه‌ای (CV)^۱

ولتامتری چرخه‌ای به منظور بررسی فعالیت الکتریکی هیدروژل

1. Cyclic voltammetry

عامل شبکه‌ساز دی‌متیلن‌آکریل‌آمید و نانوذره‌های گرافیت (A) را به‌کار گرفتند، و همچنین، پژوهش‌های آقای هال و همکارانش [۱۵] که بسیارش محلولی تکپار آکریل‌آمید بر پایه کیتوسان در حضور آغازگر رادیکالی آمونیم پرسولفات با عامل شبکه‌ساز متیلن‌بیس‌آکریل‌آمید و نانولوله‌های کربنی چند دیواره (B) را مورد بررسی قرار دادند، مقایسه کرد (جدول ۷).

جدول ۶ ره‌ایش داروی سیس پلاتین (به صورت غیر فعال و با تحریک الکتریکی) از نمونه C_3

زمان (min)	درصد ره‌ایش داروی سیس پلاتین	
	به صورت غیر فعال	با تحریک الکتریکی
۰	۰	۰
۳۰	۲۱	۴۲
۶۰	۲۹	۵۸
۹۰	۳۸	۷۶
۱۲۰	۵۱	۹۵
۱۵۰	۵۱	۹۵
۱۸۰	۵۱	۹۵

جدول ۷ مقایسه ویژگی‌های هیدروژل رسانایی کربنی تهیه‌شده (C_3) با پژوهش‌های دیگر (A) و (B)

نمونه	مقدار ژل (%)	تورم تعادلی	pH	رسانایی الکتریکی (S/m)
C_3	۹۲	۱۰۰ برابر مقدار اولیه	اسیدی	۱۳/۵
A	۷۳	۶۰ برابر مقدار اولیه	اسیدی	۷/۳
B	۹۳	۱۰۰ برابر مقدار اولیه	اسیدی	۱۵/۸

در مرحله بعد ره‌ایش دارو از نمونه C_3 با کارهای پژوهشی هال و همکارانش [۱۵] و داویس مقایسه شد. هال و همکارانش بسیارش تکپار آکریل‌آمید بر پایه کیتوسان در حضور آغازگر رادیکالی آمونیم پرسولفات با عامل شبکه‌ساز متیلن‌بیس‌آکریل‌آمید و نانولوله‌های کربنی چند دیواره (B) را برای بارگذاری داروی دگزامتازون تهیه و ره‌ایش دارو را مورد مطالعه قرار دادند. داویس [۱۶] نیز

داروی سیس پلاتین در بستر ره‌ایش، از نمونه C_3 با تحریک الکتریکی و بدون آن (غیر فعال) با استفاده از دستگاه طیف‌نورسنج (UV-Vis)، اندازه‌گیری شد.

در جدول ۵، مقدار جذب داروی سیس پلاتین بر نمونه C_3 (حاوی ۳ درصد وزنی نانولوله‌های کربنی) در حالت تحریک الکتریکی و غیر فعال آورده شده است. این جدول نشان می‌دهد که جذب در حالت الکتریکی، افزایش چشمگیری دارد.

جدول ۵ جذب داروی سیس پلاتین بر نمونه C_3 (به صورت غیر فعال و با تحریک الکتریکی)

زمان (min)	جذب داروی سیس پلاتین (nm) به صورت غیر فعال	جذب داروی سیس پلاتین (nm) با تحریک الکتریکی
۰	۰	۰
۳۰	۰٫۱۹	۰٫۳۶
۶۰	۰٫۲۴	۰٫۵۱
۹۰	۰٫۳۱	۰٫۶۴
۱۲۰	۰٫۴۳	۰٫۸۱
۱۵۰	۰٫۴۳	۰٫۸۱
۱۸۰	۰٫۴۳	۰٫۸۱

در جدول ۶ درصد ره‌ایش داروی سیس پلاتین از نمونه C_3 (۳) درصد وزنی نانولوله‌های کربنی) با استفاده از تحریک الکتریکی و بدون آن (ره‌ایش غیر فعال) نشان داده شد. همان‌طور که در ره‌ایش غیر فعال داروی سیس پلاتین مشاهده می‌شود، در ۱۲۰ دقیقه ابتدایی آزادسازی با سرعت زیادی رخ داده است. پس از آن زمان، درصد ره‌ایش دارو به سطح ثابتی (۵۱٪) رسیده است. در ره‌ایش هوشمند (ره‌ایش با تحریک الکتریکی)، استفاده از جریان الکتریکی بین لایه‌های نانولوله‌های کربنی، سبب افزایش مقدار آزادسازی دارو می‌شود. در این حالت نیز، در ۱۲۰ دقیقه ابتدایی، آزادسازی با سرعت زیاد رخ داده و پس از آن زمان، درصد ره‌ایش دارو به سطح ثابت ۹۵٪ رسیده است. این کار پژوهشی را می‌توان با کار آقای جین مینگ [۱۴] که هم‌بسیارش پیوندی تکپار آکرلیک اسید در حضور آغازگر رادیکالی پتاسیم برمید با

نتیجه گیری

در این کار آزمایشگاهی، باهدف استفاده از میدان الکتریکی در رهایش دارو در مرحله نخست، هم‌بسپارش پیوندی تکپار آکرلیک اسید بر صمغ گوار در حضور آغازگر رادیکالی آمونیم پرسولفات با عامل شبکه‌ساز متیلن‌بیس‌آکریل‌آمید را برای بارگذاری داروی ایندومتاسین (D) مورد بررسی قرار داد. این مقایسه در جدول ۸ انجام شده است. جدول ۸ مقایسه رهایش داروی هیدروژل رسانای کربنی تهیه شده (C₃) با پژوهش‌های دیگر (B) و (D)

بسپارش محلولی تکپار آکرلیک اسید و بسپار رسانا (پلی‌آنیلین) در حضور آغازگر رادیکالی آمونیم پرسولفات با عامل شبکه‌ساز متیلن‌بیس‌آکریل‌آمید را برای بارگذاری داروی ایندومتاسین (D) مورد بررسی قرار داد. این مقایسه در جدول ۸ انجام شده است.

جدول ۸ مقایسه رهایش داروی هیدروژل رسانای کربنی تهیه شده (C₃) با پژوهش‌های دیگر (B) و (D)

نمونه	درصد رهایش دارو	
	به صورت غیر فعال	با تحریک الکتریکی
C ₃	۵۱	۹۵
B	۵۶	۹۷
D	۴۵	۷۸

در نتیجه، هیدروژل تهیه شده در این طرح (C₃)، براساس قابلیت‌های الکتریکی و شباهت به بافت‌های زیستی، ناحیه سطحی بزرگ و متخلخل، زیست تخریب‌پذیری، ویژگی‌ها و پایداری کلئیدی، تهیه و آماده‌سازی ساده و کم‌هزینه بودن، گزینه مناسبی برای رهایش کنترل شده داروست.

مراجع

- [1] Li, H.; Yu, H.; Zhu, C.; Hu, J.; Du, M.; Zhang, F.; Yang, D.; RSC Advances 16, 1-30, 2016.
- [2] Aryal, S.; Hu, C.J.; Zhang, L.; Acs Nano 4, 251-258, 2010.
- [3] Duan, X.; He, C.; Kron, S.J.; Lin, W.; Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology 8(5), 776-791, 2016.
- [4] Wagstaff, A.J.; Brown, S.D.; Holden, M.R.; Craig, G.E.; Plumb, J.A.; Brown, R.E.; Schreiter, N.; Chrzanowski, W.; Wheate, N.J.; Inorganica Chimica Acta 393, 328-333, 2012.
- [5] Gil, M.S.; Thambi, T.; Phan, V.H.G.; Kim, S.H.; Lee, D.S.; Journal of Materials Chemistry B 34, 1-39, 2017.
- [6] Abdel-Bar, H.M.; Osman, R.; Abdel-Reheem, A.Y.; Mortada, N.; Awad, G.A.S.; Biomacromolecules 17 (2), 407-414, 2016.
- [7] Guiseppi-Elie, A.; Wilson, A.M.; Sujdak, A.R.; Synthetic Metals 43, 608, 1997.
- [8] Jia, W.; Tchoudakov, R.; Segal, E.; Narkis, M.; Siegmann, A.; Reactive and Functional Polymers 55, 1239-1244, 2008.
- [9] Li, M.; Kim, H.; Journal of Applied Polymer Science 118, 2475-2481, 2010
- [10] Chien-Chi, L.; Andrew, T.M.; Advanced Drug Delivery Reviews 58, 1379-1408, 2011.
- [11] Mudgil, D.; Barak, S.; Khatkar, B.S.; Journal

- of Food Science and Technology 51(3), 409-18, 2014.
- [12] Abdel-Halim, E.S.; Al-Deyab, S.S.; International Journal of Biological Macromolecules 69,456-463, 2014.
- [13] Kulkarni, R.V.J.; Journal of Bioactive and Compatible Polymers 24, 368-384, 2009.
- [14] Jianming, L.; Qunwei, T.; Jihuai, W.; Sancun, H.; Journal of Polymer Research 16, 143-150, 2009.
- [15] Hall, M.D.; Shukla, S.K.; Bhanu, S.; Kankane, S.; Progress in Polymer Science 23, 1088-1118, 2012.
- [16] Davis, K.A.; Anseth, K.S.; Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 19, 385-423, 2011.

Synthesis and characterization of conductive hydrogel nanocomposite for controlled drug delivery of cis-platin

Hassan Fathinejad Jirandehi^{1,*}, Morvarid nabati Ahmadi², Mahnaz Meskinfam³

1. Department of Chemistry, Farahan Branch, Islamic Azad University, Farahan, Iran
2. M.Sc. in Chemical Engineering, Department of Chemistry, Farahan Unit, Islamic Azad University, Farahan, Iran
3. Department of Chemistry, Lahijan Branch, Islamic Azad University, Lahijan, Iran

Received: April 2017, Revised: October 2017, Accepted: August 2018

Abstract: The present work is including synthesis and characterization of conductivity of a super-absorbent conductive hydrogel nanocomposite and its controlled drug release. For this purpose, superabsorbent conductive hydrogel by Guar gum was synthesized based on grafting copolymerization of acrylic acid monomer and proximity of some carbon nanotubes; in addition, polymerization reaction was done in aqueous phase (distilled water) and in the presence of ammonium persulfate as initiator and Methylene bisacrylamide as cross-linked. The results were assessed by FT-IR, cyclic Voltammetry and Scanning Electron microscope. However, the effect of carbon nanotube's amount on nanocomposite was characterized by increasing this amount, the gel content, equilibrium swelling in distilled water, pH sensitivity, and conductivity increases. In the second stage, cisplatin drug was loaded in hydrogel nanocomposite and the percentage of drug release in phosphate buffer solution (PBS) was measured by appropriate electrical stimulation. The results show that the synthesized hydrogel is reasonable option for controlled drug release.

Keywords: Conductivity, Drug release, Guar, Carbon nanotubes, Hydrogel nanocomposite