

تهیه فیلم بسپاری کیتوسان برای بررسی سرعت رهایش داروی پودوفیلوتوکسین

سهیلا صداقت^{۱*} و مونا اسلامی^۲

۱- استادیار شیمی آلی، دانشکده شیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد شیمی آلی، دانشکده شیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

دریافت: بهمن ۱۳۹۵، بازنگری: فروردین ۱۳۹۶، پذیرش: خرداد ۱۳۹۶

چکیده: سامانه‌های دارورسان از نوع فیلم‌های بسپاری می‌توانند اثرات جانبی برخی از داروها مانند پودوفیلوتوکسین را کاهش داده و غلظت مناسبی از دارو را در محل درمان فراهم کنند. بسپارهای طبیعی، مانند کیتوسان، به دلیل ویژگی زیست تخریبی و زیست‌سازگاری بیشتر مورد توجه هستند. در این مطالعه از فیلم بسپاری کیتوسان برای تهیه سامانه دارورسان استفاده شد. فیلم بسپاری کیتوسان به روش محلول تهیه و بارگذاری شد. ویژگی‌های کاربردی آن مانند یکنواختی، تورم‌پذیری و زمان ازهم‌پاشیدگی مورد ارزیابی قرار گرفت. بررسی‌ها نشان داد که ویژگی تورم در آب ژل با تغییرات قدرت اسیدی همراه است. سرعت رهایش دارو از فیلم بسپاری، از سینتیک مرتبه اول پیروی می‌کند. برای بهبود فرایند رهایش، هم‌بسپار کیتوسان - آکریل امید تهیه شد. بررسی‌ها در این فیلم هم‌بسپار نشان داد که سرعت نفوذ آب به درون شبکه بسپاری با سرعت آزادسازی دارو متناسب است و ساختار شبکه‌ای آب ژل در تعیین سرعت نفوذ و مقدار تورم مؤثر است.

واژه‌های کلیدی: فیلم بسپاری، کیتوسان، سرعت رهایش، پودوفیلوتوکسین

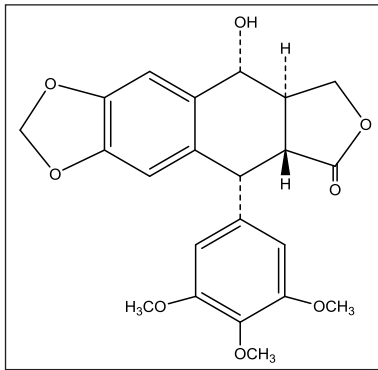
مقدمه

دارورسان افزایش یافته و انتقال داروهای مانند فلووکسامین [۳]، پیریدوستیگمین بروماید [۴]، پردنیزولون سدیم فسفات [۵]، داروی ضد آلزایمر [۶]، مایکونازول، دکسترومتورفان [۷]، پیوگلیتازون، فنی توئین [۸] با سامانه دارورسانی در مقالات متعددی گزارش شده است. به‌کارگیری بسپارها در تهیه سامانه‌های دارورسان، به‌ویژه بسپارهای زیست‌سازگار، عملکرد درمانی بهتری را در انتقال داروها نشان داده است.

یکی از پلی‌ساکاریدهای طبیعی و فراوان موجود در اسکلت خارجی سخت‌پوستان همچون خرچنگ و میگو، کیتین است که در اثر واکنش داستیلاسیون به بسپار کیتوسان تبدیل می‌شود.

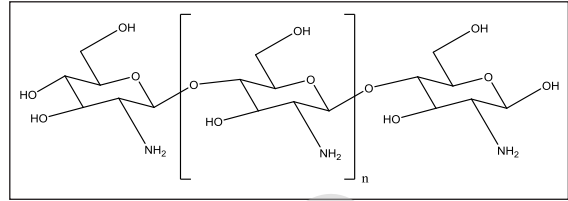
انواع داروها می‌توانند در محل‌های متفاوت به‌منظور ایجاد اثرات سیستمیک و موضعی مورد استفاده قرار گیرند [۱]. از میان اشکال دارویی کپسول‌ها قابل‌انعطاف بوده و به دلیل استفاده آسان‌تر ارجحیت دارند. در تهیه کپسول‌ها از ترکیبات بسپاری استفاده شده و این شکل دارویی مدت‌زمان ماندگاری بیشتری را نسبت به ژل بر روی بافت نشان داده است. اثرات جانبی شدید امکان استفاده بی‌زیان از برخی داروها را در بهبود بیماری کاهش داده و به‌کارگیری آن‌ها در درمان باعث تخریب و اثرات سوء در دیگر بافت‌ها می‌شود [۲]. در سال‌های اخیر استفاده از سامانه‌های

است که در محل پوست آسیب دیده قرار گرفته و داروی خود را به صورت آهسته آزاد کند تا نیاز به دفعات مصرف دارو کاهش یابد.



شکل ۲ ساختار پودوفیلوتوکسین

کیتوسان یک آمینو پلی ساکارید خطی با واحدهای D- گلوکز آمین و N- استیل D- گلوکز آمین است (شکل ۱).



شکل ۱ ساختار کیتوسان

این پلی ساکارید کاتیونی به دلیل زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و تحریک کم سامانه ایمنی مورد توجه قرار گرفته است. در این بسیار طبیعی حضور گروه آمین آزاد باعث چربی دوستی شده و حفره های آب گریز می توانند به عنوان انبار یا میکرومحفظه برای مواد زیست فعال گوناگون عمل کنند [۹]. این ویژگی سبب کاربرد کیتوسان در صنایع متفاوت از جمله ساخت داروهای ضد چربی، ضد کلسترول و داروهای کاهش وزن شده است. کیتوسان می تواند به وسیله آنزیم کیتوساناز آب کافت شده و به واحدهای منوساکاریدی تبدیل شود. این ویژگی زیست تخریبی و قابلیت بازگشت به محیط باعث استفاده از بسیارهای طبیعی در تهیه سامانه های دارورسان شده است. با توجه به ویژگی های فیلم های دارویی از جنس کیتوسان، ماندگاری آن ها در طول دوره درمان مشکلی ایجاد نمی کند.

ویروس پاپیلومای انسانی باعث رشد سریع سلول های پوستی بر لایه بیرونی پوست می شود. درمان های دارویی مانند استفاده از نیتروژن مایع و منجمد کردن سالیسیک اسید و غیره برای درمان این ازدیاد سلول های پوستی توصیه شده است. استفاده موضعی از داروهای گیاهی مانند پودوفیلین نیز برای درمان مؤثر است (شکل ۲). پودوفیلین یک ماده آنتی میتوتیک (ضدمیتوز و تکثیر سلولی) بوده و با متصل شدن به پروتئین توبولین در دوک های میتوزی عمل تکثیر سلولی را مختل می سازد. هدف مطالعه حاضر تهیه فیلم کیتوسان دارای پودوفیلوتوکسین

بخش تجربی

مواد و روش ها

مواد و دستگاه های مورد استفاده در این پژوهش، کیتوسان Chitosan (medium molecular weight)، استیک اسید ۵٪، آکریل آمید و گلو تار آلدهید است.

روش کار

رسم منحنی استاندارد توکسین

برای رسم منحنی استاندارد، ابتدا محلول اتانولی از ۰.۲ گرم بر لیتر پودوفیلوتوکسین تهیه کرده و سپس با برداشتن حجم های معین، محلول هایی با غلظت های متفاوت (جدول ۱) تهیه و جذب هر یک از این محلول ها در مقابل محلول شاهد به وسیله دستگاه طیفسنجی اندازه گیری شد.

جدول ۱ محلول هایی با غلظت های متفاوت برای رسم منحنی استاندارد

غلظت (گرم بر لیتر)	۰.۰۸۰	۰.۰۴۰	۰.۰۱۰	۰.۰۰۸
جذب	۰.۵۲۰	۰.۲۲۰	۰.۰۹۷	۰.۰۴۰

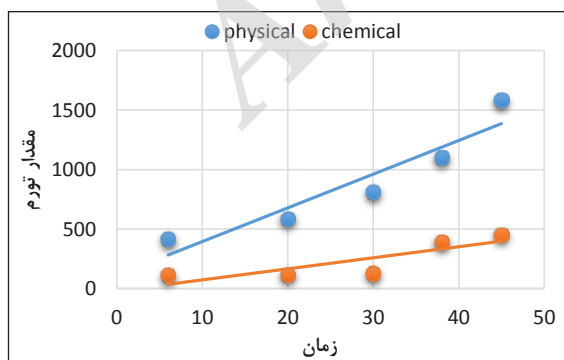
تهیه فیلم آب ژل^۱

حاوی توکسین را در ابعاد معین درون آب مقطر قرار داده و سپس در فواصل زمانی معین، جذب محلول‌ها با استفاده از دستگاه طیف‌نورسنج اندازه‌گیری شد. برای تعیین تجربی معادله سرعت و مرتبه واکنش، نمودار داده‌های سینتیکی و منحنی‌های سرعت برحسب زمان رسم شد. با بررسی این منحنی‌ها، سرعت رهایش ترکیب توکسین از آب ژل مشخص شد.

نتیجه‌ها و بحث

در سال‌های اخیر، روند استفاده از سامانه‌های دارورسان جدید به‌صورت قرص، ژل و فیلم رو به افزایش بوده است. در مطالعات فریدمن و همکارانش به نمونه‌هایی از این کاربردها اشاره شده است [۱۰ و ۱۱]. این سامانه‌ها به‌دلیل توانایی و کنترل آزادسازی آهسته و پیوسته دارو، مزایای قابل توجهی دارند. از میان شکل‌های دارویی متفاوت، فیلم‌های بسیاری از جنس بسپارهای زیست‌سازگار عملکرد بهتری را نشان داده است.

در این پژوهش، با استفاده از بسپار طبیعی کیتوسان سامانه دارورسانی طراحی شد که می‌تواند غلظت دارو را در طول زمان کنترل کرده و اثرات جانبی دارو را کاهش دهد. فیلم‌های بسیاری ساخته شده ویژگی‌های ظاهری مناسب داشته و انعطاف‌پذیری کامل دارند. اثر دما و قدرت اسیدی محلول بر مقدار تورم نیز بررسی شد. نمودارهای مربوط به تغییرات مقدار تورم در دو نوع آب ژل بر اساس زمان، دما و قدرت اسیدی به ترتیب در شکل‌های ۳ تا ۵ آمده است.



شکل ۳ تغییرات مقدار تورم در دو نوع آب ژل فیزیکی و شیمیایی بر اساس زمان

1. Hydrogel
2. Solvent casting
3. Crystallizer

در ابتدا، به روش محلول^۲، فیلم آب ژل فیزیکی تهیه شد. ۱۰ گرم کیتوسان را در ۲۴۰ میلی‌لیتر استیک اسید ۵٪ حل کرده و محلول یکنواختی به رنگ زرد روشن به‌دست آمد. محلول یکنواخت را در ظرف تبلور^۳ ریخته و به مدت ۷۲ ساعت در دمای اتاق قرار داده شد تا فیلم بسیاری تشکیل شود. سپس برای بارگذاری دارو، فیلم بسیاری در مجاور محلول دارای ماده مؤثره توکسین تهیه شد.

در تهیه فیلم آب ژل به روش شیمیایی، به محلول یکنواخت از کیتوسان، ۰٫۵ میلی‌لیتر گلو تار آلدهید افزوده شد. محلول به‌دست‌آمده به مدت ۷۲ ساعت در دمای اتاق قرار داده شد تا فیلم بسیاری شکل گیرد. برای تهیه هم‌بسپار کیتوسان - آکریل آمید، به محلول یکنواخت کیتوسان، ۲ گرم آکریل آمید و ترکیب آغازگر بسپارش افزوده شد. محلول یکنواخت بسیاری با محلول توکسین مخلوط شده و با افزایش گلو تار آلدهید ساختار متخلخل مناسب برای حمل دارو فراهم شد. در هر کدام از روش‌های فوق محلول یکنواخت به‌دست‌آمده به مدت ۷۲ ساعت در دمای اتاق قرار گرفت تا خشک شود و فیلم آب ژل تشکیل شود.

تعیین مقدار تورم فیلم‌های کیتوسان

فیلم‌ها به‌گونه‌ای تهیه شدند که هر قطعه فیلم بسیاری با ابعاد معین دارای ۲ میلی‌گرم دارو باشد. هر یک از قطعات را در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر و در دمای اتاق قرار گرفته و با هم‌زدن محلول فیلم‌ها متورم شدند. تغییرات وزنی در قطعات شناور در زمان‌های معین اندازه‌گیری شده و با استفاده از معادله ۱ مقدار تورم فیلم‌ها تعیین شد.

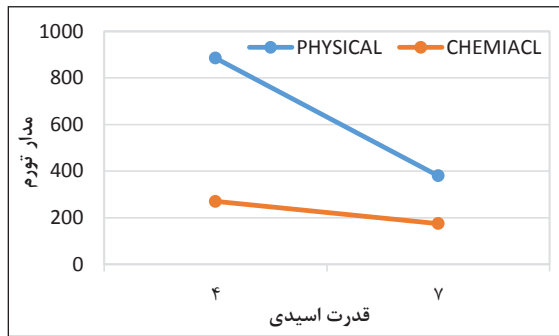
$$\text{مقدار تورم} = [(W_t - W_0) / W] \times 100 \quad (1)$$

اثر دما و قدرت اسیدی محلول بر مقدار تورم نیز بررسی شد.

تعیین سرعت رهایش

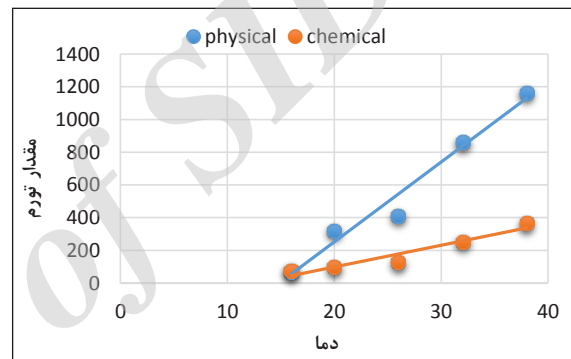
برای اندازه‌گیری سرعت رهایش دارو، ابتدا فیلم‌های بسیاری

شد. نمودار لگاریتم غلظت برحسب زمان خطی است (جدول ۲) و الگوی رهایش دارو از فیلم‌های بسیاری کیتوسان از مرتبه یک پیروی می‌کند. سرعت رهایش یا مقدار آزادسازی ترکیب پودوفیلوتوکسین از حفره‌های آب‌ژل تهیه‌شده به روش فیزیکی در شکل ۶ نشان داده شده است.

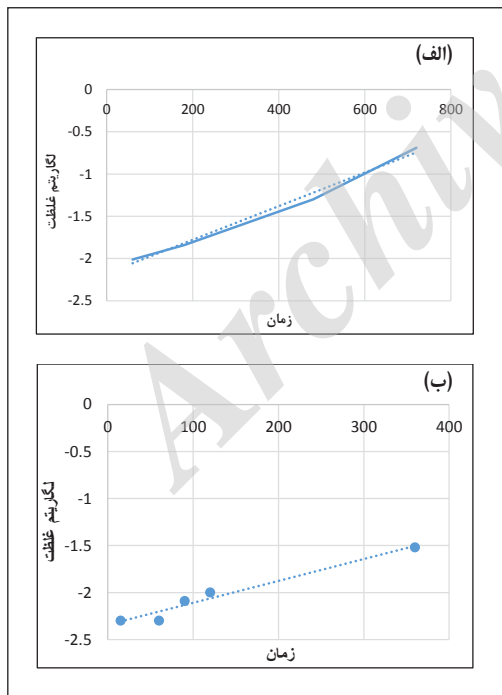


شکل ۵: تغییرات مقدار تورم در دو نوع آب‌ژل بر اساس قدرت اسیدی

همان‌گونه که در شکل ۳ مشاهده می‌شود در آب‌ژل‌های فیزیکی، مقدار تورم با گذشت زمان در محلول به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد، زیرا آب‌ژل فیزیکی فاقد پیوند عرضی بوده و زنجیره‌های بسیاری انعطاف‌پذیر هستند. شکل ۴ نیز نشان می‌دهد که افزایش دما، حرکت‌های زنجیره‌های بسیاری را بیشتر کرده که این باعث می‌شود تا فضای بیشتری برای نفوذ محلول فراهم و مقدار تورم افزایش یابد. مطالعات نشان داد که سرعت آزادسازی دارو با دما افزایش می‌یابد.



شکل ۴: تغییرات مقدار تورم در دو نوع آب‌ژل بر اساس دما



شکل ۶: سرعت رهایش دارو در (الف) آب‌ژل فیزیکی و (ب) هم‌بسیار کیتوسان - آکریل آمید

به‌طور کلی در آب‌ژل شیمیایی با تشکیل پیوند عرضی به‌وسیله گلاترآلدهید، حرکت زنجیره‌های بسیاری و انعطاف‌پذیری آن‌ها محدود شده، جذب آب کاهش می‌یابد. کاهش مقدار تورم، سرعت رهایش را نیز کاهش می‌دهد [۱۲ و ۱۳].

بررسی‌ها نشان داد که با افزایش ویژگی اسیدی محیط، مقدار تورم افزایش می‌یابد (شکل ۵). کیتوسان یک بسپار نامحلول در آب بوده که در محیط اسیدی رقیق، با پروتون‌دار شدن گروه آمین، فرایند انحلال بهبود می‌یابد و آب به درون شبکه آب‌ژل جذب می‌شود. در محیط‌های اسیدی، گروه‌های هیدروکسیل ساختار پلی‌ساکاریدی کیتوسان نیز می‌تواند در فرایند تورم آب‌ژل مؤثر باشد [۱۴ و ۱۵].

با رسم تغییرات غلظت توکسین آزاد شده از آب‌ژل بارگذاری شده برحسب زمان معادله سرعت رهایش بررسی شده و با رسم نمودار داده‌های سینتیکی برحسب زمان الگوی رهایش دارو تعیین

نتیجه گیری

ترکیب دارویی - گیاهی پودوفیلوتوکسین دارای اثرات جانبی زیان بخش است. این دارو باعث ریزش موی بیمار شده و عوارض جانبی دیگر مانند کاهش اشتها، تهوع و استفراغ را در پی دارد. لذا به منظور تسهیل استفاده از این دارو استفاده از سامانه دارورسانی پیشنهاد می شود. با تهیه آب ژل کیتوسان، به صورت فیزیکی و شیمیایی و سپس بارگذاری دارو، یک سامانه دارورسان برای ترکیب پودوفیلوتوکسین ارائه شد که می توان با کنترل سرعت رهایش، دز درمانی مناسب را در اختیار بیمار قرار داد. برای بهبود رهایش، هم بسپار کیتوسان - آکریل آمید تهیه شد. در فیلم هم بسپاری تهیه شده، نفوذ مولکول های آب به درون حفرات حامل دارو کاهش یافت و با کاهش مقدار تورم، بهبود سرعت رهایش دارو به دست آمد. بررسی های بیشتر نشان داد که سرعت رهایش دارو از فیلم هم بسپاری با دما و قدرت اسیدی محیط متناسب است.

جدول ۲ بررسی داده های تجربی برای تعیین سرعت رهایش در آب ژل فیزیکی

زمان	غلظت	لگاریتم غلظت	معکوس غلظت
۶۰	۰٫۰۰۹۶	-۲٫۰۱	۱۰٫۴۱
۱۸۰	۰٫۰۱۴۳	-۱٫۸۴	۸۹٫۹
۴۸۰	۰٫۰۴۹۷	-۱٫۳۰	۲۰٫۱
۷۲۰	۰٫۲۰۱۲	-۰٫۶۹	۴٫۹۷

در تهیه هم بسپار کیتوسان - آکریل آمید، ابتدا آغازگر در دمای بالا تجزیه و تولید آنیون - رادیکال می کند که با جذب هیدروژن از زنجیره، واکنش بسپارش آغاز می شود. این واکنش بسپارش با تکپار موجود در محیط، آکریل آمید، ادامه پیدا می کند. برای تشکیل پیوندهای عرضی از ترکیب گلو تار آلدهید استفاده شده است [۱۶ و ۱۷]. با تشکیل پیوند عرضی بین زنجیره های بسپاری، آب ژل متخلخل شکل گرفته که در این شرایط امکان بارگذاری دارو فراهم می شود. تشکیل هم بسپار بر نفوذ مولکول های آب به درون حفره های حامل دارو تأثیر گذاشته و سرعت نفوذ را کاهش می دهد. افزایش مقدار گلو تار آلدهید، اثرات منفی بر مقدار تورم و بارگذاری دارو نشان می دهد.

مراجع

- [1] Bhattari, N.; Gunn, J.; Zhang, M.; *Advanced Drug Delivery Reviews* 62, 83-99, 2010.
- [2] Khoei, S.; Kardani, M.; *Polymerization Quarterly* 2(4), 16-27, 2013.
- [3] Abdollahipaynavandi, M.; Ebrahimi R.; Amiri A.; *Iranian Journal of Polymer Science and Technology* 28(3), 225-232, 2015.
- [4] Ganji, F.; Hobakht, F.; Ghasemi, F.; Vashghani, E.; *Iranian Journal of Biomedical Engineering* 8(3), 249-260, 2014.
- [5] Mahdavi, H.; Naghizadeh, M.; Mivehchi, H.; Khanbeighi, F.; *Iranian Journal of Polymer Science and Technology* 19(3), 225-232, 2006.
- [6] Elmizadeh, H.; Khanmohammadi-Khorami, M.R.; *Journal of Applied Research in Chemistry* 7(2), 59-66, 2013.
- [7] Semwal, A.; Ramandeep, S.; *Marmara pharmaceutical Journal*, 18, 36-42, 2014.
- [8] Hoseinzadeh, H.; *Journal of Applied Chemistry* 6, 21-27, 2011.
- [9] Taghizadeh, M.; Davari, G.; *Iranian Journal of Polymer Science and Technology* 20(6), 515-519, 2008.
- [10] Friedman, A.J.; Phan, J.; Schairer, D.O.; Champer, J.; Qin, M.; Pirouz, A.; Blecher-Paz, K.; Oren, A.; Liu, P.T.; Modlin, R.L.; Kim, J.; *Journal of Investigative Dermatology* 133, 1231-1239, 2013.
- [11] Ferfera-Harra, H.; Aiouaz, N.; Dairi, N.; *International Journal of Chemical, Molecular, Nuclear, Materials and Metallurgical Engineering* 9(7), 849-856, 2015.
- [12] Dash, M.; Chiellini, F.; Ottenbrite, R.M.; Chiellini, E.; *Progress in Polymer Science* 36, 981-1014, 2011.
- [13] Hejazi, R.; Amiji, M.; *Journal of Controlled*

- Release 89, 151 -165, 2003.
- [14] Kumar Giri, T.; Thankur, A.; Alexander, A.; Badwaik, H.; Tripathi, D.; Acta pharmaceutic Sinica B, 2(5), 439-449, 2012.
- [15] Fernandez, J.; longber, D.; Macromol. Mater. Eng. 299, 932 -938, 2014.
- [16] Jalal Zohouriaan – Mehr, M.; Iranian Polymer Journal 14, 235-265, 2005.
- [17] Mirzaie, E.; Ramazani, A.; Shafaiee, M.; Danaei, M.; International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials 62, 605 -611, 2012.

Archive of SID

Study of release rate of podophyllotoxin in chitosan hydrogel

S. Sedaghat^{1,*} and M. Eslami²

1. Assistant Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Islamic Azad University-Tehran North Branch, Tehran, Iran

2. MSc student in Organic Chemistry, Department of Chemistry, Islamic Azad University-Tehran North Branch, Tehran, Iran

Received: February 2017, Revised: April 2017, Accepted: June 2017

Abstract: In biological fluids, chitosan hydrogel has become a potential candidate for carriers of bioactive molecules and controlled release of drugs in their swollen state. The prepared film of cross-linked chitosan utilized as a medium for delivery of podophyllotoxin in skin diseases. The drug delivery systems can reduce side effects of toxins and provide a high concentration of drug at the site. Physicochemical properties of prepared film, such as swelling behavior and release rate were studied. Some parameters have influenced on hydrogel swelling including cross linker concentration, temperature, and pH. The prepared hydrogel shows maximum swelling at the lowest PH. Hydrogel films with 15% glutaraldehyde as a cross linker have good behavior for drug release. Formulations prepared from chitosan and acryl amide have good behavior, but the concentration of cross linker has a negative effect. Drug release profile in this film follows the first rate model.

Keywords: Solvent casting, Chitosan, Podophyllotoxin, Drug delivery carrier