

طراحی حامل دارویی هوشمند بر پایه کربوکسی متیل سلولز-آکریل آمید به عنوان سامانه حلقه-بسته رسانش دارو و بررسی سینتیکی رهایش انسولین

لیلا ذوالقدر^۱، بهمن واشقانی فراهانی^{۱*} و حسین قاسمزاده^۲

- ۱- دانشیار گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه بین المللی امام خمینی(ره)، قزوین، ایران
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه بین المللی امام خمینی(ره)، قزوین، ایران
۳- استادیار گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه بین المللی امام خمینی(ره)، قزوین، ایران

دریافت: مهر ۱۳۹۶، بازنگری: دی ۱۳۹۶، پذیرش: دی ۱۳۹۶

چکیده: واژه دیابت ملیتوس (DM) دربرگیرنده گروهی از نقص‌های متابولیک است که با زیاد شدن طولانی قند خون مشخص می‌شود و ناشی از نارسایی در ترشح یا فعالیت انسولین است. در این پژوهش، حامل دارویی هیدروژلی هوشمند بر پایه کربوکسی متیل سلولز- پلی‌آکریل‌آمید (CMC-g-pAAm) طراحی شد که با رسانش حلقه-بسته قادر به رهایش انسولین است. آنزیم گلوکز اکسیداز (GOX) برای کنترل رهایش انسولین و پاسخگویی به غلظت‌های متفاوت قند در هیدروژل به دام انداخته شد. تولید هیدروژل‌های هوشمند از طریق واکنش بسپار رادیکالی بین کربوکسی متیل سلولز و آکریل‌آمید انجام گرفت. اثبات بارگذاری داروی انسولین با استفاده از آزمون‌های طیف‌سنجی فرسوخ تبدیل فوریه (IR-FT)، تجزیه گرما وزن‌سنجی (TGA/DTG) و میکروسکوپی الکترونی روبشی (SEM) بررسی شد. حساسیت به قند هیدروژل با جذب در ناحیه مری- فرابنفش (UV-Vis) در طول موج ۲۸۰ نانومتر مورد بررسی قرار گرفت. بهینه‌سازی مشخصه‌های بارگذاری در هیدروژل‌ها با استفاده از روش طراحی آزمایش فاکتوریل بررسی و در نهایت رهایش انسولین با استفاده از الگوهای سینتیک مورد بررسی قرار گرفت.

واژه‌های کلیدی: گلوکز اکسیداز، هیدروژل هوشمند، الگوی سینتیکی، کربوکسی متیل سلولز، حلقه-بسته

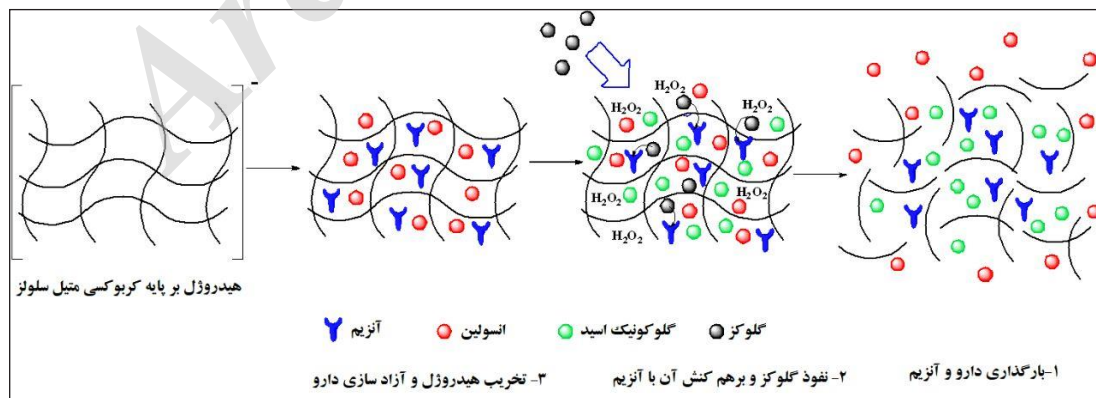
مقدمه

است. هر دو نوع دیابت، یکی از چالش‌های مراکز بهداشتی جهان بشمار می‌رود. بر طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی تعداد افراد مبتلا به دیابت در سال ۲۰۰۰، ۱۷۷ میلیون نفر بوده و پیش‌بینی می‌شود این آمار تا سال ۲۰۲۰ به ۳۵۰ میلیون نفر افزایش یابد [۱]. درمان رایج انسولین را رسانش حلقه- باز انسولین می‌نامند که در آن اندازه‌گیری غلظت گلوکز خون و تزریق انسولین دو فرایند مجزا

دیابت به دو گروه دیابت نوع ۱ و نوع ۲ تقسیم‌بندی می‌شود. در دیابت نوع ۱ به دلیل تخریب خودایمنی سلول‌های بتا پانکراس، غده پانکراس توانایی ترشح انسولین را نداشته و انسولین بایستی حداقل روزی یک‌بار، از طریق تزریق وارد بدن شود. دیابت نوع ۲ ناشی از کمبود ترشح انسولین و حساسیت سلول‌ها به انسولین

(شکل ۱) [۵، ۶ و ۱۹]. در سال‌های اخیر، کارهای زیادی در زمینه طراحی حامل‌های دارویی بر پایه نانوذره‌ها و هیدروژل‌ها و درمان با انسولین انجام شده ولی کمتر به بررسی سینتیکی و یا طراحی آزمایش پرداخته شده است [۵ تا ۱۵]. بنابراین، در این پژوهش بررسی‌های سینتیکی و بهبود در روند آزمایش‌ها مورد نظر قرار گرفت. از CMC به علت غیرسمی بودن، ارزان و در دسترس بودن، حلالیت بالا و زیست‌سازگاری آن استفاده شد [۱۶]. هیدروژل‌های هوشمند با غلظت‌های متفاوت شبکه‌ساز N ، N -متیلن‌بیس‌آکریل‌آمید (MBA) تهیه و پاسخگو بودن هیدروژل‌ها به قند با طیف‌نورسنج (UV-Vis) در طول موج ۲۸۰ نانومتر مورد بررسی قرار گرفت [۱۷]. اثبات بارگذاری داروی انسولین با استفاده از طیف‌سنجی فروسرخ تبدیل فوریه (IR-FT)، تجزیه گرما وزن‌سنجی (TGA/DTG) و میکروسکوپ الکترونی روشی (SEM) بررسی شد. برای بهینه‌سازی درصد تورم هیدروژل (%SR) و درصد به دام اندازی دارو (%EE) و زمان رهایش ۷۵٪ دارو (t_{75}) در هیدروژل‌های هوشمند با استفاده از روش طراحی آزمایش فاکتوریال 3^2 بر پایه سه سطح به تأثیر دو متغیر نسبت دارو به هیدروژل (X_1) و سرعت همزن مغناطیسی (X_2) پرداخته شد. همچنین، توانایی کاربرد حامل دارویی به‌عنوان پانکراس مصنوعی الگوهای متفاوت سینتیکی رهایش انسولین مورد بررسی قرار گرفت.

هستند. در روش حلقه- بسته انسولین، سامانه به تغییر غلظت قند خون واکنش داده و انسولین آزاد کرده تا تغییر غلظت قند خون را کنترل کند [۲]. تزریق روزانه و پیوسته انسولین و پایش سطح گلوکز خون در دیابت نوع ۱ و برخی از انواع نوع ۲ ضروری است [۳]. عدم کنترل دقیق سطح قند خون منجر به قطع عضو بیمار، نابینایی، اختلال‌های کلیوی و هایپرگلیسمی جنینی می‌شود. در این پژوهش، به طراحی حامل دارویی حلقه- بسته رسانش انسولین پرداخته شده است که به شکل هوشمند و پیوسته با تغییر غلظت قند خون قادر به رهایش انسولین بوده و بهبود روند زندگی بیماران دیابتی را فراهم می‌آورد [۴]. حامل دارویی هیدروژلی طراحی شده به‌روش بسپارش رادیکالی از برهم‌کنش میان کربوکسی‌متیل سلولز (CMC) و تکپار آکریل‌آمید (AAm) تهیه شده و انسولین و آنزیم گلوکز اکسیداز در این هیدروژل به دام انداخته شده‌اند. نقش آنزیم گلوکز اکسیداز هوشمند کردن حامل دارویی هیدروژلی حاوی انسولین نسبت به تغییرهای سطح گلوکز خون است. با افزایش گلوکز خون، آنزیم گلوکز اکسیداز به شکل اختصاصی با گلوکز واکنش داده و گلوکونیک اسید و هیدروژن پراکسید (H_2O_2) تولید می‌کند. افزایش هیدروژن پراکسید متناسب با افزایش سطح گلوکز خون بوده، به‌طوری که با هیدروژل (CMC-g-AAm) وارد واکنش شده و پس از تخریب هیدروژل در نهایت رهایش انسولین را موجب می‌شود



شکل ۱ فرایند تهیه، سازوکار و رهایش دارو از حامل دارویی هوشمند CMC-AAm

1. Factorial design

بخش تجربی

مواد و دستگاه‌ها

در ۶۰ میلی لیتر آب مقطر در دمای اتاق و به کمک هم‌زن مغناطیسی حل شد. سپس، ۰٫۱ گرم آغازگر رادیکالی APS که در ۵ میلی لیتر آب مقطر حل شده بود، به مخلوط افزوده شد. در مرحله بعدی، شبکه‌ساز MBA که با غلظت‌های (۰٫۳۳، ۰٫۴۷، ۰٫۶۳، ۰٫۸۳، ۱٫۰۰، ۱٫۵ و ۲٫۰۰ گرم بر دسی لیتر) تهیه و در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد به ظرف افزوده و هیدروژل‌ها تشکیل شدند. سپس، در دمای اتاق سرد و پس از آب‌زدایی با اتانول و با قراردادن نمونه‌ها به مدت ۲۴ ساعت در اتانول، نمونه‌ها به قطعه‌های کوچک‌تری بریده شده و به مدت ۲۴ ساعت در آون با دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند (شکل ۲).

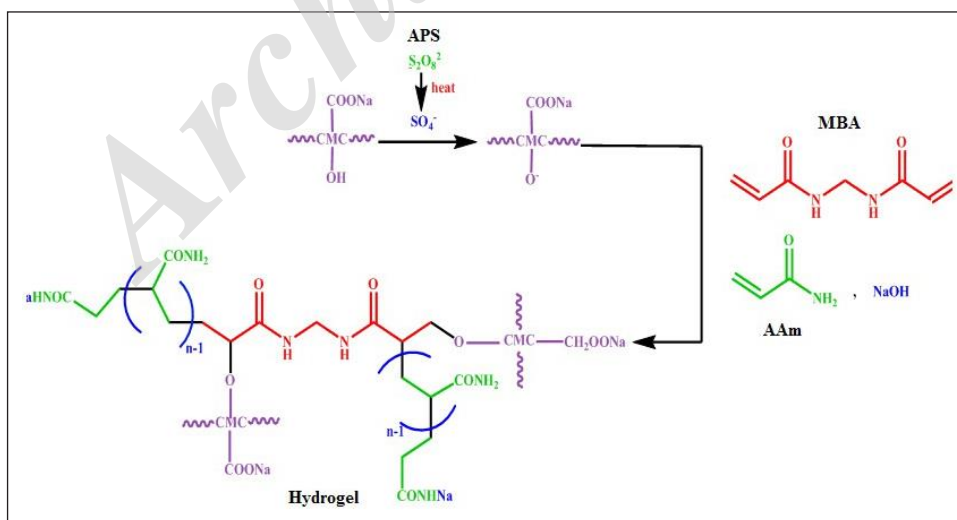
به دام‌اندازی داروی انسولین و آنزیم گلوکز اکسیداز (GOX)

به کمک فرایند نفوذ-تورم، دارو و آنزیم در هیدروژل‌ها به دام انداخته شدند. مقادیر مشخصی از آنزیم و انسولین در محلول بافر فسفات (PBS) حل شدند. به‌طور دقیق، ۰٫۱ گرم از هیدروژل‌های پودری در ۱۰۰ میلی لیتر محلول حاوی انسولین / آنزیم افزوده شد. مقدار انسولین و آنزیم بارگذاری شده به ترتیب ۰٫۱٪ و ۲٪ وزنی/حجمی است. هیدروژل‌های هوشمند به مدت یک شب در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد متورم و برای ۲۴ ساعت در دمای ۴۰- درجه سانتی‌گراد منجمد شدند تا حامل دارویی هوشمند بهینه به دست آمد [۱۷].

کربوکسی‌متیل سلولز از شرکت نوین شیمی‌ار تهیه شد. N-متیل‌نیس‌آکریل‌آمید (MBA)، آمونیم پرسولفات (APS) (ساخت شرکت مرک آلمان)، آنزیم گلوکز اکسیداز (اهدایی از شرکت پیشتاز طب زمان)، انسولین (NPH, 100 IU/mL) از شرکت دارویی اکسی، گلوکز از شرکت پیشتاز طب و اتانول ۹۶ درجه برای خشک کردن هیدروژل‌ها از شرکت بیدستان خریداری شد. از دستگاه طیف‌نورسنج UV-visible (Cam spec M۳۵۰)، طیف‌سنج فرسرخ تبدیل فوریه FT-IR (Bruker Tensor ۲۷)، میکروسکوپ الکترونی روبشی SEM (مدل AIS۲۱۰۰ Soren technology) و دستگاه TGA (Perkin Elmer Pyris Diamond) برای بررسی دستگاهی نمونه‌ها استفاده شد.

تهیه هیدروژل CMC-g-AAm

تهیه هیدروژل به روش بسپارش رادیکالی با حضور APS به‌عنوان آغازگر و MBA شبکه‌ساز انجام شد. به‌طور خلاصه، مخلوط حاوی ۱٫۰۰ گرم کربوکسی‌متیل سلولز و ۲٫۰۰ گرم تکپار آکریل‌آمید



شکل ۲ مراحل تهیه هیدروژل (CMC-AAm) به روش رادیکالی

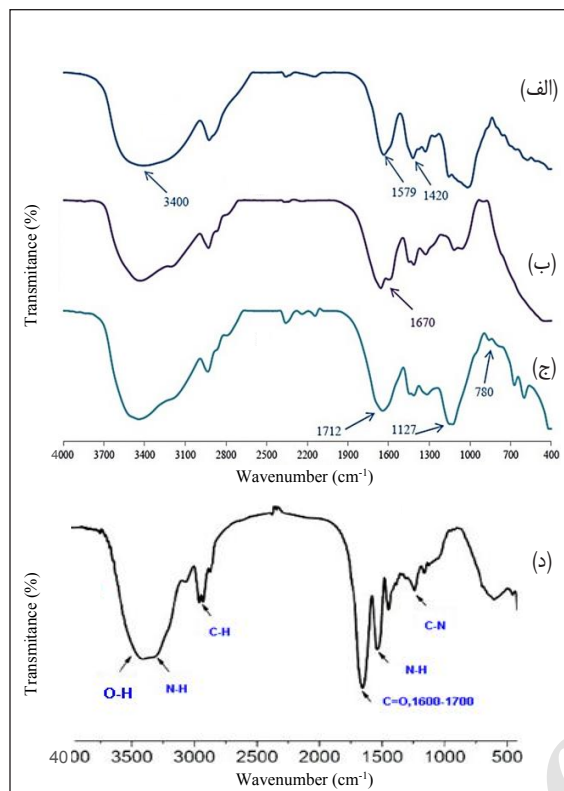
1. Freeze Dryer

نتیجه‌ها و بحث

به منظور جلوگیری از خطرهای و عوارض هایپرگلاسمی که به دلیل عدم سنجش دقیق مقدار گلوکز رخ می‌دهد و همچنین، برای جلوگیری از تزریق پیوسته انسولین، سامانه‌ای طراحی شد تا مانند پانکراس مصنوعی در بدن عمل کند. در این سامانه دارویی، واکنش اختصاصی گلوکز با آنزیم گلوکزاکسیداز و تولید گلوکونیک اسید و هیدروژن پراکسید در حامل دارویی هوشمند در زمان افزوده شدن قند سبب تخریب حامل دارویی و رهایش دارو به روش رسانش حلقه-بسته شد. برای تأیید بارگذاری دارو آزمون‌های دستگاهی و برای مشخصه‌یابی رهایش و بارگذاری دارو از روش آماری استفاده شد.

طیف‌سنجی فرسرخ تبدیل فوریه FT-IR

طیف‌های FTIR، کربوکسی‌متیل سلولز خالص، هیدروژل، و حامل دارویی هیدروژلی هوشمند و انسولین در شکل ۳ نشان داده شده‌اند. در شکل ۳-الف نوارهایی در ناحیه ۳۲۰۰ تا 3550 cm^{-1} مربوط به جذب کششی گروه هیدروکسی‌پلی ساکارید دیده می‌شود. در ناحیه 1579 cm^{-1} و 1420 cm^{-1} به ترتیب باندهای کششی نامتقارن و متقارن آنیون کربوکسیلات قابل مشاهده هستند. در شکل ۳-ب، جذب در ناحیه 1670 cm^{-1} مربوط به جذب کربونیل گروه آمیدی است. این جابه‌جایی گروه کربونیل (C=O) دلالت بر تشکیل هیدروژل (CMC-AAm) دارد. نوارهای جذبی اصلی طیف انسولین شکل ۳-د به امید نوع ۱ و امید نوع ۲ مربوط است. جذب امید نوع ۱ در ناحیه 1600 cm^{-1} تا 1700 cm^{-1} و امید نوع ۲ دارای سه نوار بسیار حساس N-H، C-N، C-C است. وجود جذب در ناحیه 1712 cm^{-1} ، نشانگر برهم‌کنش‌های بین هیدروژل و انسولین است. این جابه‌جایی گروه کربونیل امید نوع ۱، جذب قوی در ناحیه 1127 cm^{-1} متعلق به C-N، جذب N-H در ناحیه 780 cm^{-1} و پهن‌شدگی در ناحیه 3340 cm^{-1} ناشی از هم‌پوشانی بین NH- و OH- همگی وجود انسولین را در حامل دارویی تأیید می‌کنند.



شکل ۳ طیف‌های فرسرخ تبدیل فوریه (الف) کربوکسی‌متیل سلولز خالص، (ب) هیدروژل، (ج) حامل دارویی هیدروژلی هوشمند و (د) انسولین

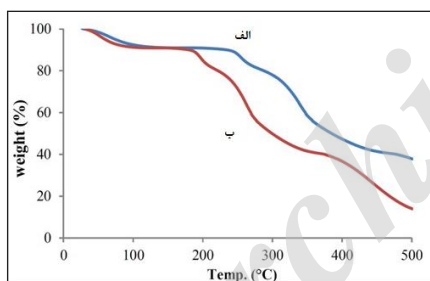
تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)

تصاویر SEM تهیه‌شده از هیدروژل و حامل دارویی پس از خشک شدن با خشک‌کن انجامادی با بزرگنمایی‌های متفاوت در شکل ۴ نشان داده شده است. در شکل ۴ (الف و ب) به ترتیب تشکیل هیدروژل کربوکسی‌متیل سلولز-آکریل‌آمید را در دو بزرگنمایی به ترتیب $900\times$ و $500\times$ نشان داده شده است. اندازه سطح حفره‌های هیدروژل در هنگام تهیه عکس 50 و 100 میکرومتر تخمین زده شده است. همچنین، شکل ۴ (ج و د) نیز وضعیت هیدروژل را پس از بارگذاری دارو در دو بزرگنمایی به ترتیب $900\times$ و $300\times$ نشان می‌دهد. بر پایه این ریخت‌شناسی، قرار گرفتن انسولین روی سطح و حفره‌های هیدروژل تأیید می‌شود.

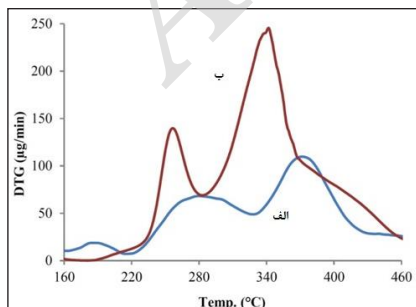
تجزیه گرماوزن سنجی

دمانگاشت^۱ گرماوزنسنجی^۲ (TGA) تهیه شده از هیدروژل کربوکسی متیل سلولز-آکریل آمید و هیدروژل حاوی انسولین در شکل ۵ نشان داده شده است. کاهش ابتدایی وزن که در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد اتفاق می افتد، ناشی از تبخیر آب است. پایداری گرمایی کربوکسی متیل سلولز در حدود ۲۳۰ درجه سانتی گراد است و بالاتر از این دما، تخریب زنجیره های پلی ساکارید روی می دهد (شکل ۵ الف). کاهش وزن در دمای ۲۵۳ درجه سانتی گراد حاکی از تجزیه انسولین بوده و این مشابه رفتاری است که توسط شیونگ و همکارانش گزارش شده است [۱۳].

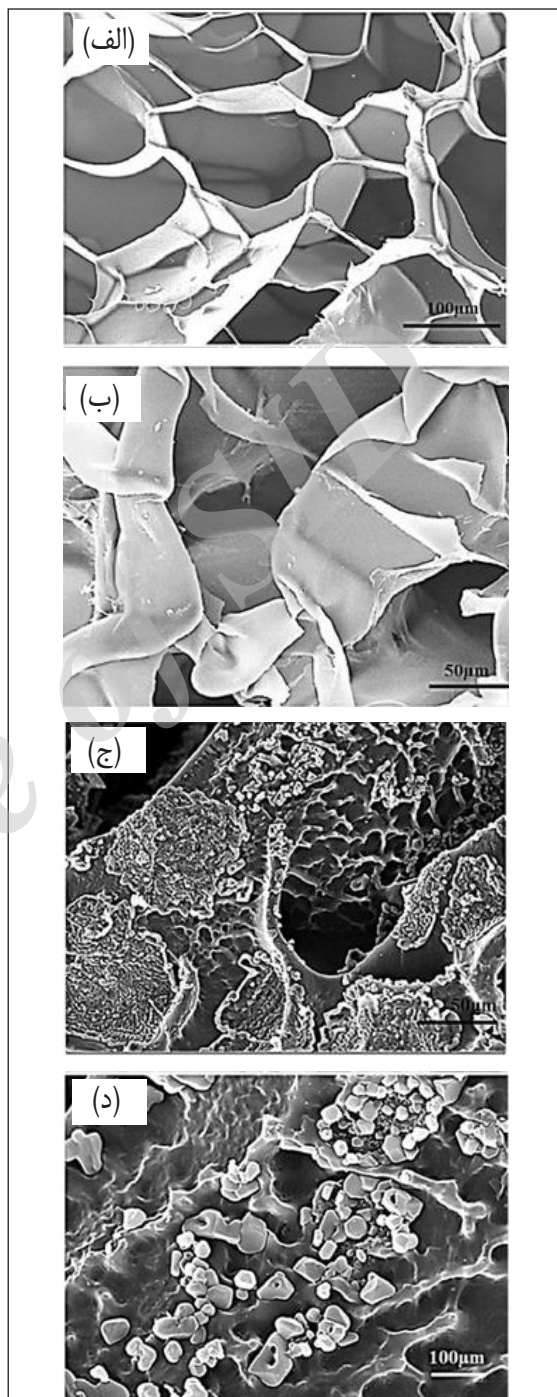
در شکل ۶ دمانگاشت گرماوزنسنجی تفاضلی^۳ (DTG) دو تخریب اصلی شامل فرایند تجزیه انسولین و دمای اکسایش، قابل مشاهده است. تجزیه انسولین از دمای ۱۸۰ درجه سانتی گراد شروع و در دمای ۲۷۰ درجه سانتی گراد پایان می یابد و از کاهش وزن حداکثری (۵۰ I) که از دمای ۲۸۰ درجه سانتی گراد شروع و تا ۳۶۰ درجه سانتی گراد پایان می یابد، اکسایش نمونه به روشنی قابل مشاهده است.



شکل ۵ دمانگاشت TGA شامل (الف) هیدروژل کربوکسی متیل سلولز-آکریل آمید و (ب) هیدروژل حاوی انسولین



شکل ۶ دمانگاشت DTG (الف) هیدروژل کربوکسی متیل سلولز-آکریل آمید و (ب) هیدروژل حاوی انسولین



شکل ۴ تصاویر میکروسکوپ الکترونی روشی هیدروژل با بزرگنمایی (الف) ۳۰۰x، (ب) ۵۰۰x، حامل دارویی با بزرگنمایی (ج) ۹۰۰x و (د) ۳۰۰۰x

1. Thermogram
2. Thermogravimetry (TGA)
3. Differential thermogravimetry (DTG)

حساسیت حامل دارویی به قند

به منظور بررسی هوشمند بودن حامل دارویی به تغییرهای غلظت گلوکز، ۰٫۱g از هیدروژل بهینه را در ۱۰۰ میلی لیتر از محلول‌های (1X, pH=7, PBS) حاوی ۰٫۰، ۱٫۰، ۳۰۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر گلوکز قرار داده شدند. پس از ۳۰ دقیقه مقدار انسولین آزاد شده از هیدروژل در هر محلول قند، با طیف‌نورسنج UV-Vis در طول موج ۲۸۰nm ثبت شدند. نتایج در شکل ۷ آورده شده است. در آزمایشی دیگر، ۰٫۱g از هیدروژل بهینه را در ۱۰۰ میلی لیتر از محلول‌های (PBS و pH=7) حاوی ۵۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر گلوکز قرار داده و در فاصله زمانی ۲۰ دقیقه‌ای مقدار انسولین رها شده از هیدروژل ثبت شد. سپس، بافر PBS حاوی ۵۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر گلوکز با محلول PBS حاوی ۱۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر جایگزین شد که در شکل ۸، نتایج به اختصار بیان شده‌اند [۱۸].

طراحی آزمایش

طراحی آزمایش برای بهینه‌سازی بیشتر رهایش دارو از هیدروژل‌های هوشمند به کار گرفته شد. با مدل آماری سه سطح تأثیر، دو متغیر نسبت دارو هیدروژل (X_1) و سرعت همزن مغناطیسی (X_2) بر درصد تورم (SR%) و درصد ضریب به دام‌اندازی دارو (EE%) که از معادله‌های زیر به دست می‌آیند، بررسی شد [۱۹].

$$SR\% = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \quad (1)$$

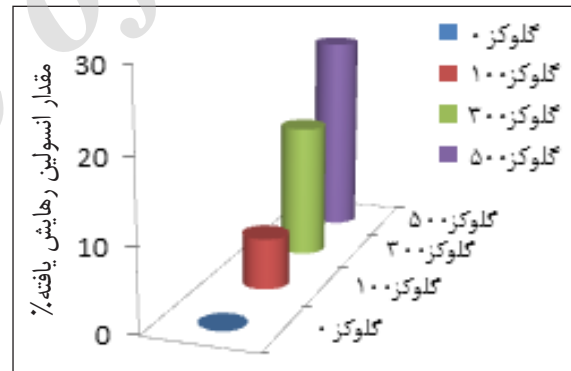
در این معادله؛ W_0 و W_t به ترتیب وزن هیدروژل متورم و خشک شده هستند.

$$EE\% = \frac{W_{IL}}{W_{I0}} \times 100 \quad (2)$$

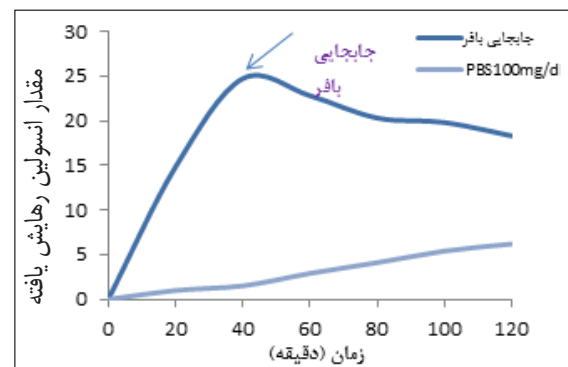
W_{I0} و W_{IL} ، به ترتیب مقدار وزنی انسولین بارگذاری شده در هیدروژل و مقدار کل انسولین افزوده شده در بافر پیش از بارگذاری است. (t_{v8}) زمان رهایش درصد دارو از هیدروژل بهینه در قند با غلظت ۵۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر است. معادله ریاضی که برای بیان ارتباط تأثیر این دو متغیر روی عامل‌های مورد بررسی انتخاب شد، معادله ۳ است.

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2 + b_{11}X_1^2 + b_{22}X_2^2 \quad (3)$$

با انجام ۹ آزمایش، معادله خطی بین متغیرهای مستقل و متغیرهای وابسته آزمایش در سه سطح پایین، متوسط و بالا به دست آمد. برای متغیر اول نسبت‌ها به ترتیب ۱:۱، ۲:۱ و ۴:۱ و برای متغیر دوم سه سطح ۴۰۰ rpm، ۸۰۰ rpm و ۱۲۰۰ rpm انتخاب شدند [۱۹]. نتایج در جدول ۱ آورده شده است. مقایسه G_p تا نشان می‌دهد اثر افزایش نسبت دارو به هیدروژل و هم‌زمان اثر کاهش سرعت همزن مغناطیسی سبب افزایش SR% و EE% به ترتیب از ۳۸٫۱ به ۸۴٫۱ و از ۴۵٫۰ به ۷۳٫۲ شده که نشان از اثر مثبت نسبت دارو به هیدروژل و اثر منفی سرعت همزن مغناطیسی بر SR و EE دارد. مقایسه تورم در محیط آبی و هیدروژن پراکسید و افزایش تورم در مجاورت آب اکسیژنه دلالت بر تأثیر مثبت هیدروژن پراکسید بر رهایش دارو از راه سازوکار تخریب دارد.



شکل ۷ مقدار انسولین رهایش یافته در PBS با مقادیر متفاوت گلوکز



شکل ۸ جابه‌جایی PBS حاوی گلوکز ۵۰۰mg/dL با ۱۰۰mg/dL برای بررسی حساسیت حامل دارویی به مقدار گلوکز

جدول ۱ نتایج به دست آمده از طراحی آزمایش

کد آزمایش	سطح تغییرات X ₁	سطح تغییرات X ₂	درصد ضریب به دام اندازی دارو (EE%)	درصد تورم (SR%)		مدت رهائش ۷۵ درصد دارو (دقیقه)	
				در آبی	در هیدروژن پراکسید	در آبی	در هیدروژن پراکسید
G ₁	-۱	-۱	۵۶٫۳	۹۷٫۲	۴۳٫۱	۱۸۲	۱۸۸
G ₂	-۱	۰	۴۹٫۲	۸۸٫۳	۳۷٫۸	۱۷۸	۱۸۳
G ₃	-۱	۱	۴۵٫۰	۹۱٫۲	۳۸٫۱	۱۶۶	۱۷۰
G ₄	۰	-۱	۶۴٫۷	۱۹۸٫۱	۶۹٫۱	۱۵۶	۱۵۹
G ₅	۰	۰	۶۱٫۹	۱۳۵٫۰	۶۱٫۸	۱۸۸	۱۹۰
G ₆	۰	۱	۵۹٫۱	۱۰۰٫۲	۴۷٫۹	۲۰۸	۲۱۲
G ₇	۱	-۱	۷۳٫۲	۱۴۴٫۲	۸۴٫۱	۳۰۰	۲۹۸
G ₈	۱	۰	۶۷٫۶	۱۱۸٫۱	۵۳٫۰	۲۷۲	۲۶۱
G ₉	۱	۱	۶۳٫۳	۱۰۳٫۴	۵۰٫۷	۲۲۸	۲۱۵

نسبت دارو به هیدروژل (g/ml): (X₁)، کم (۱:۱)، متوسط (۲:۱)، زیاد (۴:۱) و سرعت همزن مغناطیسی (rpm): (X₂) کم (۴۰۰، متوسط ۸۰۰، زیاد ۱۲۰۰)

که در آن در این مدل مقدار رهائش دارو به نفوذ از سامانه پلیمری دارای اتصالات عرضی و در نتیجه اندازه ذره‌ها وابسته است که در آن، Q_t درصد داروی رهائش یافته، t، زمان رهائش و kn، ثابت سرعت را بیان می‌کنند [۲۰].

الگوی پیاس:

$$Q_t = kt^n \quad (7)$$

معادله‌ای برای نفوذ کنترل شده از بستر بسپاری است که در آن n نوع نفوذ را مشخص می‌کند، Q_t درصد داروی رهائش یافته، t زمان رهائش و k ثابت است.

با استفاده از الگوی پیاس و با استفاده از n می‌توان سازوکار رهائش دارو را تعیین کرد. اگر n معادل ۰٫۵ باشد، سازوکار رهائش از انتشار فیکتی یا نفوذ پیروی می‌کند. اگر n بین ۰٫۵ و ۱ باشد، سازوکار رهائش، فرسایشی و غیرفیکتی خواهد بود و اگر n برابر ۱ باشد، رهائش مستقل از زمان یا مرتبه صفر خواهد بود [۲۱ تا ۲۳].

الگوی هیکسون کراول:

$$Q_t = [1001/3 - (k \cdot t)]^3 \quad (8)$$

زمانی که الگوی حل شدن دارو با حل شدن مولکول‌های دارو تعیین شود، کارآمد است که در آن Q_t درصد داروی رهائش یافته، t زمان رهائش و k ثابت هیکسون کراول است [۲۴ و ۲۵].

بررسی الگوهای سینتیکی

برای بررسی الگوهای سینتیکی، از هیدروژل‌های پودری شکل تهیه شده با غلظت‌های متفاوت شبکه‌ساز در ۲۰۰ میلی‌لیتر بافر PBS حاوی ۵۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر گلوکز قرار داده شد. سپس، مقدار انسولین آزاد شده هر ۲۰ دقیقه تا ۲ ساعت ثبت شد. الگوهای سینتیکی بررسی شده شامل الگوی مرتبه صفر، الگوی مرتبه یک، الگوی هیگوجی، الگوی پیاس و هیکسون کراول هستند که با معادله‌های زیر بیان می‌شوند.

الگوی مرتبه صفر:

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

که در آن Q_t درصد داروی رهائش یافته، t زمان رهائش و k₀ ثابت سرعت مرتبه صفر است.

الگوی مرتبه یک:

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

که در آن Q_t درصد داروی رهائش یافته، t زمان رهائش و k₁ ثابت سرعت مرتبه یک و Q₀ مقدار اولیه دارو در حامل هیدروژلی است [۲۰ و ۲۱].

الگوی هیگوجی:

$$Q_t = kt^{\frac{1}{2}} \quad (6)$$

نتایج بررسی سازوکار رهایش داروی هفت هیدروژل تهیه شده با مقادیر متفاوت از شبکه ساز MBA در جدول ۲ آمده است. نتایج به دست آمده از برازش منحنی ها و مقایسه عاملهای وایزش

(r^2)، بهترین وایزش ۰٫۹۹۷ متعلق به ژل G_1 و الگوی مرتبه صفر است. با استفاده از مدل پیاس، سازوکار رهایش دارو از نوع فرسایشی-غیرفیکنی تشخیص داده شد.

جدول ۲ ضریب همبستگی و میانگین مربعات الگوهای سینتیکی مورد بررسی برای ژل های تهیه شده

کد ژل		G_1^*	G_2	G_3	G_4	G_5	G_6	G_7
مرتبه صفر	k_0	۸٫۳۲	۷٫۵۱	۸٫۲۰	۷٫۲۶	۷٫۲۵	۴٫۹۳	۶٫۷۲
	r^2	۰٫۹۹۷	۰٫۹۷۲	۰٫۹۶۲	۰٫۸۹۲	۰٫۸۵۷	۰٫۸۱۷	۰٫۷۴۶
	ss	۵۹۹٫۳	۲۴۴۰٫۲	۳۷۱۴٫۲	۲۵۲۰٫۲	۲۲۵۰٫۵	۱۵۹۲٫۱	۱۵۸۵٫۶
مرتبه یک	k_1	-۰٫۰۸۵	-۰٫۰۵۸	-۰٫۰۸۶	-۰٫۰۶۶	-۰٫۰۸۰	-۰٫۰۵۸	-۰٫۰۶۹
	r^2	۰٫۹۶۳	۰٫۹۸۷	۰٫۹۹۷	۰٫۹۳۳	۰٫۹۱۷	۰٫۸۶۴	۰٫۷۷۱
	ss	۴۹٫۳۰	۴۹٫۳۷	۴۹٫۳۲	۴۹٫۳۷	۴۹٫۴۷	۴۲٫۵۷	۴۹٫۶۷
هیگوجی	k_H	۳۲٫۲۱	۲۹٫۴۷	۳۲٫۶۵	۲۹٫۲۵	۲۹٫۹۹	۲۸٫۰۵	۲۸٫۸۵
	r^2	۰٫۹۸۱	۰٫۹۸۰	۰٫۹۹۴	۰٫۹۵۴	۰٫۸۹۱	۰٫۸۶۶	۰٫۷۲۷
	ss	۳۳۸۴٫۷	۳۴۲۵٫۵	۳۴۲۵٫۵	۳۴۲۳٫۳	۳۶۲۵٫۵	۳۱۲۵٫۵	۳۳۲۵٫۵
پیاس	k_p	۱٫۳۳	۱٫۱۸	۱٫۳۷	۱٫۱۶	۱٫۴۵	۱٫۳۰	۱٫۴۶
	r^2	۰٫۹۸۷	۰٫۹۸۵	۰٫۹۹۲	۰٫۹۷۱	۰٫۸۴۷	۰٫۸۶۲	۰٫۵۷۶
	n	۰٫۶۰۹	۰٫۷۲۰	۰٫۶۲۱	۰٫۶۰۲	۰٫۵۲۰	۰٫۵۲۷	۰٫۴۴۳
	ss	۱٫۱۰۸	۱٫۱۲۰	۱٫۱۰۳	۱٫۱۲۰	۱٫۱۲۱	۱٫۰۲۳	۱٫۱۲۰
هیگسون کراول	k_C	-۰٫۲۲۵	-۰٫۱۷۰	-۰٫۲۲۶	-۰٫۱۸۴	-۰٫۲۰۹	-۰٫۰۱۲	-۰٫۱۸۴
	r^2	۰٫۹۸۴	۰٫۹۸۳	۰٫۹۹۴	۰٫۹۲۶	۰٫۸۹۸	۰٫۸۵۱	۰٫۷۷۲
	ss	۵۱٫۵۷	۵۱٫۳۵	۵۱٫۵۶	۵۰٫۵۶	۵۲٫۵۰	۴۱٫۴۶	۵۱٫۴۳

* ژل بهینه تهیه شده

k_0, k_1, k_H, k_p and k_C به ترتیب ضرایب وابسته الگوهای سینتیکی مرتبه صفر، مرتبه یک، هیگوجی، پیاس و هیگسون کراول هستند.

کربوکسی متیل سلولز-آکریل آمید طراحی و با آنزیم گلوکز اکسیداز هوشمند شد. تخریب هیدروژل که در مدت واکنش اختصاصی آنزیم گلوکز اکسیداز و گلوکز که منجر به تولید گلوکونیک اسید و هیدروژن پراکسید است، انجام می شود. بارگذاری داروی انسولین با استفاده از روش های دستگاهی FT-IR، SEM، TGA/DTG،

نتیجه گیری

با توجه به افزایش روزافزون بیماران دیابتی و مشکل های درمان متعارف آن، روش رسانش-باز، پژوهش هایی نو در راستای کمک به بیماران و درمان کامل تر می تواند کمک شایانی به جامعه درمانی کند. در این ارتباط، سامانه دارویی رسانش-بسته برپایه

سازوکار رهایش را با n برابر با ۶/۳ که از نوع فرسایشی-غیرفیکنی و مربوط به برهم‌کنش‌های بین بسیاری است، تأیید شده است.

سیاسگزاری

با سپاس از درگاه ایزد منان که هر چه داریم از سوی اوست. جا دارد از همکاری‌های بی‌دریغ شرکت تولیدی تحقیقاتی پیش‌تاز طب زمان که ما را در انجام این پژوهش یاری رساندند، کمال تشکر و قدردانی را داشته باشیم.

تأیید شد. نتایج طراحی آزمایش نیز در گامی رو به جلو برای مشخصه‌یابی بارگذاری دارو نشان داد که افزایش سرعت هم‌زدن در طی واکنش و افزایش نسبت دارو به بسیار به ترتیب اثر منفی و مثبت بر سرعت تورم (SR) و به‌دام‌اندازی دارو (EE) دارند. رهایش مقدار انسولین از حامل دارویی با الگوهای سینتیکی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که بهترین الگوی سینتیکی برای سامانه دارویی طراحی شده، مدل مرتبه صفر و مدل پیاس نیز

مراجع

- [1]. Maraschin, J.F.; *Advances in Experimental Medicine and Biology* 771, 9–12, 2012.
- [2]. Gu, Z.; Dang, T.T.; Ma, M.; Tang, B.C.; Cheng, H.; Jiang, S.; Dong, Y.; Zhang, Y.; Anderson, D.G.; *ACS Nano* 7, 6758-6766, 2013.
- [3]. Owens, D.R.; Zinman, B.; Bolli, G.B.; *Lancet* 358, 739-746, 2001.
- [4]. Wu, Q.; Wang, L.; Yu, H.J.; Chen, Z.F.; *Chemical Reviews* 111, 7855-7875, 2011.
- [5]. Peppas, N.A.; *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 14, 247-256, 2004.
- [6]. Uchiyama, T.; Kiritoshi, Y.; Watanabe, J.; Ishihara, K.; *Biomaterials* 24, 5183-5190, 2003.
- [7]. Chu, M.K.L.; Chen, J.; Gordijo, C.R.; Chiang, S.; Ivovic, A.; Koulajian, K.H.; Giacca, A.; Wu, X.Y.; Sun, Y.; *Lab on a Chip* 12, 2533-2539, 2012.
- [8]. Sarmiento, B.; Martins, S.; Ribeiro, A.; Veiga, F.; Neufeld, R.; Ferreira, D.; *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* 12, 131-138, 2006.
- [9]. Zhang, K.; Quan, C.; Huang, H.; Taulier, N.; Wu, X.Y.; *J Pharmacol Pharmacother* 56, 611-620, 2004.
- [10]. Gordon, G.S.; Moses, A.C.; Silver, R.D.; Flier, J.S.; Carey, M.C.; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 82, 7419-7423, 1985.
- [11]. Tan, H.; Luan, H.; Hu, Y.; Hu, X.; *Macromolecular Research* 21, 392-399, 2013.
- [12]. Adimi, M.; Attar, H.; Barati, A.; Seifkordi, A.; Bakhtiari, M.; *International Journal of Biosciences* 5, 129-137, 2014.
- [13]. Shyong, Y.J.; Lin, R.F.; Soung, H.Sh.; Wei, H.H.; Hsueh, Y.Sh.; Chang, K.Ch.; Lin, F.H.; *Journal of Materials Chemistry B* 3, 2331-2340, 2015.
- [14]. Gao, X.; Cao, Y.; Song, X.; Zhang, Z.; Zhuang, X.; He, C.; Chen, X.; *Macromolecular Bioscience* 14, 565-575, 2014.
- [15]. Gu, Z.h.; Aimetti, A.A.; Wang, Q.; Dang, T.T.; Zhang, Y.; Veiseh, O.; Cheng, H.; Langer, R.S.; Anderson, D.G.; *ACS Nano* 7, 4194-4201, 2013.
- [16]. Barbucci, R.; Leone, G.; Vecchiullo, A.; *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 15, 607-619, 2004.
- [17]. Matsumoto, A.; Ishii, T.; Nishida, J.; Matsumoto, H.; Kataoka, K.; Miyahara, Y.; *Angewandte Chemie* 51, 2124-2128, 2012.
- [18]. Rani, M.; Agarwal, A.; Negi, Y.S.; *Biore-source Technology* 5, 2765-2807, 2010.

- [19] Senthil, A.; Sivakumar, T.; Narayanaswamy, V.B.; *Pharmaceutical and Pharmacological Letters* 3, 496-506, 2011.
- [20]. Ahmed, E.M.; *Journal of Advanced Research* 6, 105-121, 2013.
- [21]. Tan, H.; Luan, H.; Hu, Y.; Hu, X.; *Macromolecular Research* 21, 392-399, 2012.
- [22]. Saeedi, M.; Akbari, J.; Enayatifard, R.; Morteza-Semnani, K.; Tahernia, M.; Valizadeh, H.; *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 8, 241-249, 2009.
- [23]. Fu, Y.; Kao, W.J.; *Expert Opinion on Drug Delivery* 7, 429-444, 2010.
- [24]. Dash, S.; Murthy, P.N.; Nath, L.; Chowdhury, P.; *Drug Research* 67, 217-223, 2010.
- [25]. Manjusha, R.; Anuja, A.; *Bioresource Technology* 4, 2765-2807, 2010
- [26]. Ravaine, V.; Ancla, C.; Catargi, B.; *Journal of Controlled Release* 132, 2-11, 2008.
- [27]. Gu, Z.h.; Dang, T.T.; Ma, M.; Tang, B.C.; Cheng, H.; Jiang, S.H.; Dong, Y.; Zhang, Y.; Anderson, D.G.; *ACS Nano* 7, 6758-6766, 2013.
- [28]. Pickup, J.C.; Zhi, Z.L.; Khan, F.; Saxl, T.; Birch, D.J.; *Medicinal Research Reviews* 24, 604-610, 2008.
- [29]. Elleri, D.; Dunger, D.B.; Hovorka, R.; *BMC Medicine* 120, 1-9, 2011.
- [30]. Mohy, Eldin, M.S.; Omer, A.M.; Soliman, E.A.; Hassan, E.A.; *Desalination and Water Treatment* 51, 3196-3206, 2013.
- [31]. Amoozgar, Z.; Rickett, T.; Park, J.; Tucheck, Ch.; Shi, R.; Yeo, Y.; *Acta Biomaterialia* 8(5), 1849-1858, 2012.
- [32]. Zhang, K.; Changling, Q.; Huang, H.; Nicolas, T.; Xiao, Y.W.; *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 56, 611-620, 2004.
- [33]. Madyn, M.; Benjamin, K.S.; Hector, L.R.; Roberto, C.; Juan, J.T.; Karel, H.; *Biotecnología Aplicada* 29,29-34, 2012.

Design of a drug intelligent carrier based on carboxymethyl cellulose-acrylamide as a closed loop system in drug delivery and kinetic study of insulin release

Bahman Vasheghani Farahani^{1*}, Leila Zolghadr², Hossein Ghasemzadeh³

1. Associate Prof. of Physical Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran
2. M.Sc. in Physical Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran
3. Assistant Prof. of Physical Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran

Received: January 2018, Revised: January 2018, Accepted: January 2018

Abstract: The present investigation was aimed to develop an intelligent closed-loop insulin delivery system based on carboxymethyl cellulose-g-polyacrylamide (CMC-g-PAAm) hydro gel. To control the release of insulin in response to the concentration of glucose, glucose oxidase (GOx) was immobilized in the hydro gel. The hydro gels were prepared by polymerization of AAm in the presence of CMC via a free radical polymerization method. Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), thermo gravimetric analysis (TGA/DTG), and scanning electron microscope (SEM) were used to characterize the structure of the insulin loaded hydro gels. The sensitivity of the intelligent drug carrier to glucose concentration was investigated by UV-Vis Spectroscopy at 280nm. Optimization of the hydro gels loading characteristics was studied by full factorial design. Finally, insulin release from the synthesized drug delivery system was investigated by various kinetic models

Keywords: glucose oxidase, intelligent hydro gel, kinetic study, carboxymethyl cellulose, closed- Loop