

Synthesis and Characterization of Iron Magnetic Nanocomposite Hydrogel Based on Modified Sodium Carboxymethyl Cellulose Using Acrylamide and Acrylic Acid and Investigation of Drug Delivery Properties

Mahdi Geramipour¹, Mehran kurdtabar^{*1}, and Ghasem Rezanejade Bardajee²

1. Department of Chemistry, Faculty of Science, Karaj Branch, Islamic Azad University,
P.O. Box: 31485-313, Karaj, Iran

2. Department of Chemistry, Payame Noor University, Postal Code: 34199-14917, Qazvin, Iran

Received: 27 October 2015, accepted: 7 February 2016

ABSTRACT

Hydrogels are three-dimensional polymer networks that can absorb and retain a huge amount of aqueous fluids even under certain pressure, but do not dissolve in water. They are responsive to environmental stimulants such as pH and ionic strength of the solution. In this study, a series of novel sodium carboxymethyl cellulose-based hydrogel nanocomposites were synthesized using acrylamide comonomer in the presence of iron magnetic as crosslinker and acrylic acid ammonium persulfate (APS) comonomer as initiator. All reaction variables affecting the water absorbency of the hydrogel nanocomposite including the concentration of crosslinking agent and initiator, and comonomers ratio were optimized in order to achieve the maximum absorption capacity. The experimental data showed that the hydrogel nanocomposite exhibited improved swelling capacity compared to the nanoparticle-free hydrogel. In addition, optimized hydrogel nanocomposite showed a good water uptake ability and the equilibrium swelling capacity was achieved within the initial 10 min. In examining the quality of the synthesized hydrogel nanocomposite, the amount of absorption in saline solutions of different concentrations was measured. Furthermore, the swelling behavior of hydrogel nanocomposite in solutions with different pH values was evaluated. The chemical structure of the hydrogel nanocomposites was characterized by means of transmission electron microscopy (TEM), scanning electron microscopy (SEM), vibrating sample magnetometry (VSM), thermogravimetry analysis (TGA), derivative thermogravimetry (DTG) and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). In order to study the drug delivery and drug release behavior, the release of sodium diclofenac as a model drug from synthesized hydrogel nanocomposite was examined in two acidic and basic buffer environments. The results indicated that this hydrogel nanocomposite may be an appropriate alternative for drug release processes in human body.

Keywords:

hydrogel,
nanocomposite,
carboxymethyl cellulose,
iron magnetic,
drug release

(*)To whom correspondence should be addressed.

E-mail: m.kurdtabar@kiau.ac.ir

Please cite this article using:

Geramipour M., Kurdtabar M., and Rezanejade Bardajee Gh., Synthesis and Characterization Iron Magnetic Nanocomposite Superabsorbent Hydrogels Based on Modified Sodium Carboxymethyl Cellulose Using Acrylamide and Acrylic Acid and Investigation of Drug Delivery Properties, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **29**, 265-275, 2016.

سنتز و شناسایی هیدروژل نانوکامپوزیتی آهن برپایه کربوکسی متیل سلولوز اصلاح شده با آکریل آمید و آکرلیک اسید و بررسی خواص دارورسانی آن

مهدی گرامی پور^۱، مهران کردتبار^{۱*}، قاسم رضانزاد بردجی^۲

۱- کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، گروه شیمی، صندوق پستی ۳۱۳-۳۱۴۸۵

۲- قزوین دانشگاه پیام نور قزوین، گروه شیمی، کد پستی ۱۴۹۱۷-۳۴۱۹۹

دریافت: ۱۳۹۴/۸/۵، پذیرش: ۱۳۹۴/۱۱/۱۸

مجله علوم و تکنولوژی پلیمر،
سال بیست و نهم، شماره ۳،
صفحه ۲۷۵-۲۶۵، ۱۳۹۵
ISSN: 1016-3255
Online ISSN: 2008-0883

چکیده

هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری سه‌بعدی هستند که قابلیت نفوذ و نگه‌داری مقادیر بسیار زیادی از محلول‌های آبی را حتی با اعمال فشار خارجی دارند، بدون اینکه در آن حل شوند. این ترکیبات به شرایط محیطی مانند pH و قدرت یونی محلول حساس هستند. در این پژوهش، مجموعه‌ای از هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی جدید برپایه کربوکسی متیل سلولوز با استفاده از آکریل آمید و آکرلیک اسید به‌عنوان هوموپلیمر در مجاورت نانوذرات آهن به‌عنوان شبکه‌ساز و آمونیوم پرسولفات (APS) به‌عنوان آغازگر تهیه شد. تمام عوامل متغیر مؤثر بر واکنش جذب آب به وسیله هیدروژل نانوکامپوزیتی، با افزایش غلظت عوامل شبکه‌ساز، آغازگر و نسبت مونومرها برای رسیدن به بیشینه جذب، بهینه‌سازی شد. نتایج تجربی حاکی از این است که هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی بهینه‌سازی شده در مقایسه با هیدروژل‌های بدون نانوذرات رفتار ترمی بهتری نشان می‌دهند. برای مثال، هیدروژل نانوکامپوزیتی بهینه‌سازی شده به‌خوبی نشان داد، قابلیت جذب آب و خاصیت تورم تعادلی در ۱۰ min ابتدایی انجام می‌شود. همچنین، رفتار ترمی هیدروژل نانوکامپوزیتی در محلول‌های با pH متفاوت ارزیابی شد. ساختار شیمیایی هیدروژل نانوکامپوزیتی تهیه شده با میکروسکوپی الکترونی عبوری (TEM)، میکروسکوپی الکترونی پویشی (SEM)، مغناطیس‌سنجی نمونه مرتعش (VSM)، گرماوزن‌سنجی (TGA)، گرماوزن‌سنجی مقایسه‌ای (DTG) و طیف‌سنجی زیرقرمز (FTIR) تأیید شد. برای مطالعه خاصیت دارورسانی و رهایش کنترل‌شده دارو، رهایش سدیم دیکلوفناک به‌عنوان مدل دارو از هیدروژل نانوکامپوزیتی سنتز شده در دو محیط بافری اسید و قلیا بررسی شد. نتایج نشان داد، هیدروژل‌های مزبور ممکن است، برای فرایندهای رهایش دارو در بدن انسان مناسب باشند.

واژه‌های کلیدی

هیدروژل،
نانوکامپوزیتی،
کربوکسی متیل سلولوز،
نانوذرات آهن،
رهایش دارو

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

m.kurdtabar@kiau.ac.ir

مقدمه

به‌طور کلی، ژل‌ها شبکه پیوسته سه‌بعدی هستند که وقتی در حلال خود قرار می‌گیرند، با جذب آن متورم شده، در برابر انحلال مقاومت نشان می‌دهند [۴-۱]. انحلال‌ناپذیری ژل ناشی از پیوندهای عرضی فیزیکی مانند درهم‌گره خوردن زنجیرهای پلیمر، برهم‌کنش‌های ضعیف مثل پیوندهای هیدروژنی یا واندروالسی یا پیوندهای عرضی شیمیایی مانند پیوندهای کووالانسی حاصل می‌شوند. هیدروژل‌ها به شرایط محیطی مانند pH، دما و قدرت یونی محلول حساسیت دارند [۷-۴].

هیدروژل‌ها مانند عموم پلیمرها، حتی پلیمرهای اصلاح‌شده، خواص مکانیکی و پایداری گرمایی کمی دارند. برای تقویت این خواص می‌توان از نانوذرات استفاده کرده و هیدروژل‌های نانوکامپوزیت را تهیه کرد [۸-۱۱]. از جمله ذراتی که در مقیاس نانومتر برای پرکنندگی و تقویت خواص مکانیکی، پایداری گرمایی، افزایش خواص مغناطیسی و الکتریکی و خواص اکسایش و کاهش استفاده می‌شوند، می‌توان به نانوذرات با منشأ معدنی از قبیل اکسیدهای فلزات واسطه، فسفات‌های فلزی یا سیلیکات‌ها یا خاک‌های رس اشاره کرد [۱۵-۱۲]. بدین منظور در پژوهش حاضر از نانوذرات آهن استفاده شد. هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی در بسیاری زمینه‌ها از جمله کشاورزی، مهندسی بافت، داروسازی و حذف آلاینده‌های زیست‌محیطی کاربرد دارند. همچنین، هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی کاربردهای نوینی در صنعت داروسازی به‌ویژه رهایش کنترل شده دارو یافته‌اند [۱۷-۱۵].

رهایش کنترل شده دارو، فرایندی است که طی آن حامل یا عامل فعال با دارو ترکیب شده تا دارو در بدن به شکل از پیش معین شده و دلخواه از حامل رها شود. بنابراین، حامل بخش مهمی از سامانه رهایش کنترل شده دارو است و به‌عنوان بستر یا محفظه‌ای برای نگهداری دارو به کار می‌رود. هیدروژل‌های ابرجاذب نانوکامپوزیت حامل‌های مناسبی برای نگهداری و رهایش کنترل شده دارو هستند [۲۱-۱۸].

در این پژوهش، هیدروژل ابرجاذب نانوکامپوزیت مغناطیسی آهن برپایه کربوکسی متیل سلولوز اصلاح شده با استفاده از آکریل‌آمید و آکرلیک اسید به روش پلیمرشدن پیوندی تهیه شد. داروی سدیم دیکلوفناک به‌عنوان نمونه برای رهایش کنترل شده دارو بررسی شد. گفتنی است، دلیل انتخاب داروی دیکلوفناک سدیم فقط دسترسی آسان و قیمت نسبتاً ارزان آن بوده است. وجود تخلخل و نیز وجود گروه‌های عاملی آبدوست در ساختار هیدروژل سنتز شده باعث جذب زیاد آب به وسیله هیدروژل شده است. با انجام آزمون‌های آزمایشگاهی و دستگاهی روی نمونه و همچنین بررسی دارو، مناسب بودن هیدروژل مزبور برای کاربرد دارویی (دارورسانی و رهایش دارو) تأیید شد.

تجربی

مواد

کربوکسی متیل سلولوز (CMC) از Npi Sunrose f300hc، آکریل‌آمید، آکرلیک اسید، آمونیوم پرسولفات، کلرید آهن دو ظرفیتی و سه ظرفیتی و سدیم هیدروکسید همگی از شرکت Merck و اتانول ۹۶٪ از شرکت بیدستان استفاده شدند.

دستگاه‌ها

راکتور سه‌دهانه، همزن مکانیکی مدل IKA RW20، ترازو مدل inolab WTW، Ph سنج مدل B1210S Sartorius، طیف‌سنج زیرقرمز FTIR مدل Perkin Elmer Spectrum 100، میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) مدل Philips CM30، مغناطیس سنج نمونه مرتعش (vibrating sample magnetometer, VSM) مدل ۵۵۰، میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) مدل Seron Technology AIS 2300C، گرماوزن سنج (TGA) Perkin Elmer مدل Pyris 1 ساخت آمریکا و طیف نورسنج UV-Vis مدل UVIKON92 به‌کارگرفته شده است.

روش‌ها

تهیه هیدروژل

مقدار ۱ g از کربوکسی متیل سلولوز به همراه ۴۰ mL آب مقطر داخل راکتور سه‌دهانه ریخته و سامانه به منظور آغاز واکنش نصب شد، راکتور سه‌دهانه حاوی آب مقطر و CMC در حمام بن‌ماری قرار گرفته تا دمای داخل راکتور به ۸۰°C افزایش یافت. به مخلوط مدنظر اجازه داده شد تا با مخلوط‌کن مکانیکی با سرعت ۳۰۰ rpm مخلوط شده و محلولی کاملاً شفاف و یکنواخت تهیه شود. سپس، مقدار ۰/۱ g آمونیوم پرسولفات به‌عنوان آغازگر رادیکالی در ۵ mL آب مقطر حل و به محلول داخل راکتور اضافه شد. حدود ۵ min پس از آن، ۱ g آکریل‌آمید در ۵ mL آب مقطر حل، سپس به آن ۳ g آکرلیک اسید اضافه شده و مخلوط مزبور به راکتور واکنش اضافه شد. به مخلوط داخل راکتور برای انجام و تکمیل واکنش ۶۰ min زمان داده شد. سپس، گرم‌کن خاموش و سرعت مخلوط‌کن به حداقل کاهش یافت. محلولی از مخلوط ۰/۳۳ g کلرید آهن دو ظرفیتی و ۰/۸۱۱ g کلرید آهن سه ظرفیتی و ۵ mL آب مقطر که از پیش آماده شده بود، قطره‌قطره به راکتور واکنش اضافه شد. ۳۰ min بعد مقدار ۲۰ mL آمونیاک به منظور تثبیت نانوذرات تشکیل شده به راکتور واکنش اضافه و ۳۰ min دیگر به واکنش در حال انجام زمان داده شد. در نهایت، برای خارج شدن آب اضافه و اجزایی که در واکنش

ذرات $250-400 \mu\text{m}$ (مش $40-60$) داخل بشر 250 mL آب مقطر ریخته و اجازه داده شد، به مدت 2 h در دمای محیط و داخل آب مقطر متورم شد. سپس، هیدروژل متورم را داخل صافی توری شکل ریخته و اجازه داده شد، 30 min استراحت کند تا آب اضافی آن خارج شود. سپس، آن را وزن کرده و مقدار تورم تعادلی (ES) از معادله (۱) به دست آمد:

$$E_s (\text{g/g}) = \frac{W_3 - W_2}{W_1} \quad (1)$$

در این معادله، W_1 وزن جامد خشک، W_2 وزن صافی و W_3 مجموع وزن صافی و هیدروژل متورم است.

اثر pH بر مقدار جذب

برای تشخیص اینکه هیدروژل ابرجاذب تهیه شده در چه pH به حداکثر مقدار جذب می‌رسد، محلول‌های آبی با pH ۱ تا ۱۴ تهیه شد. مقدار 0.05 g از هیدروژل خشک توزین و طبق معادله (۱) مقدار تورم هیدروژل در محلول‌های مزبور اندازه‌گیری شد.

شرکت نکرده‌اند (سل) محصول به بشر 250 mL حاوی اتانول 96% منتقل شد. پس از 2 h ، محصول (زل) از الکل خارج و با قیچی به قطعات کوچک‌تر برش زده شد و به مدت 24 h درون بشر 250 mL حاوی اتانول 96% نگهداری شد. پس از گذشت زمان مزبور، هیدروژل نانوکامپوزیت برای آب‌گیری و خشک‌شدن به مدت 9 h درون گرم‌خانه با دمای 60°C نگهداری شد. محصول آب‌گیری شده و خشک به وسیله هاون چینی ساییده شده و با الک‌های با دانه‌بندی مشخص $250-400 \mu\text{m}$ تفکیک شد.

بهینه‌سازی هیدروژل نانوکامپوزیت

برای دستیابی به محصولی با بهترین کیفیت در شرایط آزمایشگاهی یکسان طی سه مرحله و در مرحله اول مقادیر مونومرها شامل آکریل آمید و آکرلیک اسید، مرحله دوم مقدار آغازگر یعنی آمونیوم پرسولفات و در مرحله سوم نسبت‌های مولی آهن تغییر یافت. مقادیر بهینه شده واکنش در جدول ۱ آمده است.

اندازه‌گیری ظرفیت تورم هیدروژل

مقدار 0.05 g از هیدروژل ابرجاذب خشک دانه‌بندی شده با اندازه

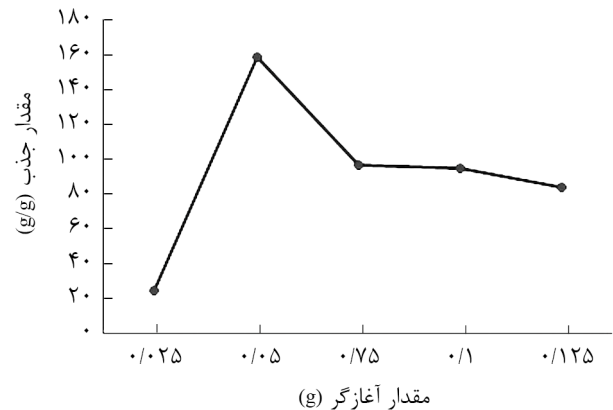
جدول ۱- مقادیر بهینه‌سازی شده برای تولید هیدروژل با بیشترین مقدار جذب (در تمام موارد مقدار CMC و آمونیاک ثابت است).

مقدار تورم (g/g)	Fe^{3+} (g)	Fe^{2+} (g)	آکرلیک اسید (g)	آکریل آمید (g)	مقدار آغازگر (g)	شماره آزمایش
۲۴	۰/۸۱۱	۰/۳۳	۲	۲	۰/۰۲۵	۱
۱۵۸	۰/۸۱۱	۰/۳۳	۲	۲	۰/۰۵	۲
۹۶	۰/۸۱۱	۰/۳۳	۲	۲	۰/۰۷۵	۳
۹۴	۰/۸۱۱	۰/۳۳	۲	۲	۰/۱	۴
۸۳	۰/۸۱۱	۰/۳۳	۲	۲	۰/۱۲۵	۵
۲۱۵	۰/۴۸	۰/۱۹۹	۲	۲	۰/۰۵	۶
۱۳۲	۰/۶۴	۰/۲۶	۲	۲	۰/۰۵	۷
۱۵۸	۰/۸۱۱	۰/۳۳	۲	۲	۰/۰۵	۸
۱۱۲	۰/۹۷	۰/۳۹	۲	۲	۰/۰۵	۹
۱۱۵	۱/۱۳۵	۰/۴۶	۲	۲	۰/۰۵	۱۰
-	۰/۴۸	۰/۱۹۹	۳	۱	۰/۰۵	۱۱
۱۲۶	۰/۴۸	۰/۱۹۹	۲/۵	۱/۵	۰/۰۵	۱۲
۲۱۵	۰/۴۸	۰/۱۹۹	۲	۲	۰/۰۵	۱۳
۱۳۰	۰/۴۸	۰/۱۹۹	۱/۵	۲/۵	۰/۰۵	۱۴
۱۲۰	۰/۴۸	۰/۱۹۹	۱	۳	۰/۰۵	۱۵

شده و در فواصل زمانی یکسان ۲ min مقدار تورم اندازه‌گیری شد.

بررسی رهایش کنترل شده دارو در محیط بافری

مقدار ۰/۱ g از هیدروژل در ۴۰ mL از محلول ۰/۰۱ mol داروی سدیم دیکلوفناک، که با آب مقطر به غلظت مدنظر رسیده، قرار داده و اجازه داده شد تا محلول به‌وسیله هیدروژل جذب شد. سپس، هیدروژل متورم را با صافی جدا کرده درون ۱۰۰ mL محلول بافر با pH برابر ۲ قرار داده می‌شود. در فواصل زمانی مشخص، مقدار داروی آزاد شده به‌وسیله ژل با دستگاه UV-Vis بررسی شد.



شکل ۱- اثر مقدار آغازگر بر مقدار جذب هیدروژل نانوکامپوزیتی بر پایه CMC.

بررسی سینتیک جذب

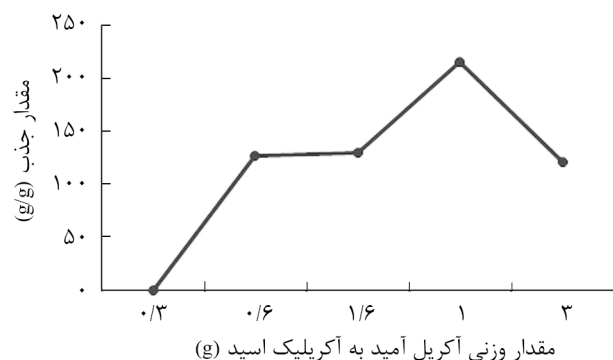
برای تعیین سرعت تورم مقدار ۰/۰۵ g هیدروژل خشک را برداشته طبق معادله (۱) مقدار تورم آن در بازه زمانی ۰ min تا ۱۲۰ min اندازه‌گیری شد.

بررسی اثر نمک بر مقدار جذب

برای بررسی تغییرات مقدار جذب در محیط‌های با غلظت‌های مختلف، محلول‌هایی از نمک‌های یک‌ظرفیتی NaCl، دوظرفیتی BaCl₂ و سه‌ظرفیتی AlCl₃ تهیه شد. سپس، با ۰/۰۵ g از نمونه خشک طبق معادله (۱) مقدار جذب نمونه در محلول نمکی اندازه‌گیری شد.

بررسی برگشت‌پذیری تورم هیدروژل با pH

برای بررسی برگشت‌پذیری تورم هیدروژل مقدار ۰/۰۵ g از وزن خشک نمونه به‌طور متناوب داخل بافر با pH برابر ۲ و ۸ قرار داده



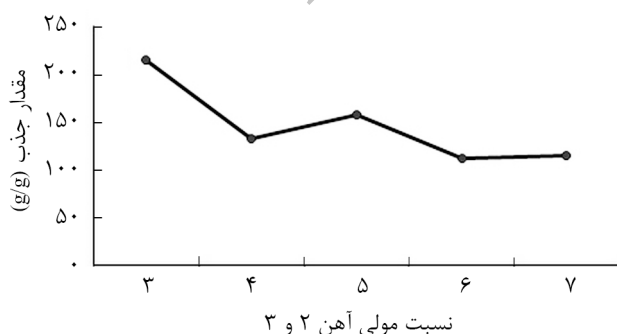
شکل ۲- اثر مقدار مونومر بر مقدار جذب هیدروژل نانوکامپوزیتی بر پایه CMC.

نتایج و بحث

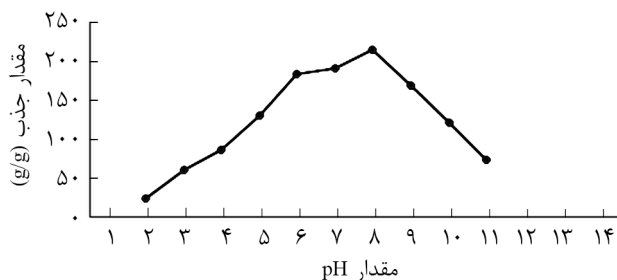
اثر مقدار آغازگر بر مقدار جذب

شکل ۱ نشان می‌دهد، افزایش مقدار آغازگر تا حدی می‌تواند باعث افزایش مقدار جذب به‌وسیله هیدروژل شود. اما در بیش از آن، این رابطه معکوس می‌شود. می‌توان گفت، با افزایش غلظت آغازگر، تعداد رادیکال‌های تشکیل شده روی زنجیر پلی‌ساکارید افزایش می‌یابد و سبب ازدیاد تعداد زنجیرهای درحال رشد و کاهش طول زنجیر به دلیل افزایش واکنش‌های خودشبکه‌ای شدن می‌شود. در نتیجه کاهش طول زنجیرهای پلیمر و کاهش احتمال شبکه‌بندی زنجیرها به‌وسیله عامل شبکه‌ساز مقدار جذب افزایش می‌یابد.

کاهش مقدار جذب پس از رسیدن به حداکثر مقدار استفاده از آغازگر در جذب بیشینه را نیز می‌توان به افزایش احتمال شبکه‌ای شدن از برخورد دو زنجیر رادیکالی با هم و از همه مهم‌تر تخریب پیکره پلی‌ساکارید با وجود آنیون-رادیکال سولفات مرتبط دانست. یا چنین عنوان کرد که در عمل چگالی اتصالات عرضی افزایش یافته و مقدار جذب کاهش می‌یابد [۱،۲۰].



شکل ۳- اثر مقدار شبکه‌ساز بر مقدار جذب هیدروژل نانوکامپوزیتی بر پایه CMC.



شکل ۵- اثر pH بر مقدار جذب نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.

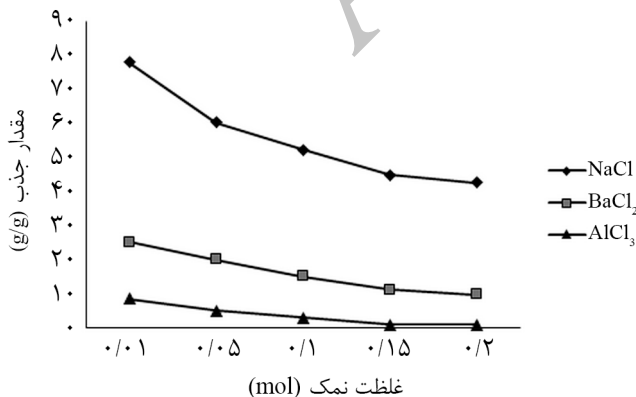
می ماند که به وضوح می توان رفتار قانون توانی جذب یعنی معادله (۲) معروف به معادله ویت را مشاهده کرد:

$$S_t = S_e (1 - e^{-t/T}) \quad (2)$$

در این معادله، S_t جذب در زمان t ، S_e تورم تعادلی، t زمان تورم (min) و T پارامتر سرعت (min) است، یعنی مدت زمانی که مقدار جذب به $0/63$ مقدار بیشینه می رسد. با کوچک تر شدن مقدار T سینتیک جذب بهتر می شود. برای محاسبه مقادیر S_e و T داده های به دست آمده به کمک نرم افزار Origin 6.1 پردازش و با معادله ویت مطابقت داده شد.

اثر pH بر مقدار جذب

هیدروژل های یونی مقادیر جذب متفاوتی را در محیط های با pH مختلف نشان می دهند. شکل ۵ نشان دهنده این واقعیت است. در pH های اسیدی ۱ تا ۴، جذبی وجود ندارد یا مقدار جذب بسیار کم است. از دلایل کم بودن جذب می توان تبدیل گروه های کربوکسیلات به کربوکسیل باشد که باعث می شود، نیروهای دافعه بار آنیون-آنیون



شکل ۶- اثر نوع و غلظت محلول های نمکی بر مقدار جذب نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.

اثر مقدار مونومر بر مقدار جذب

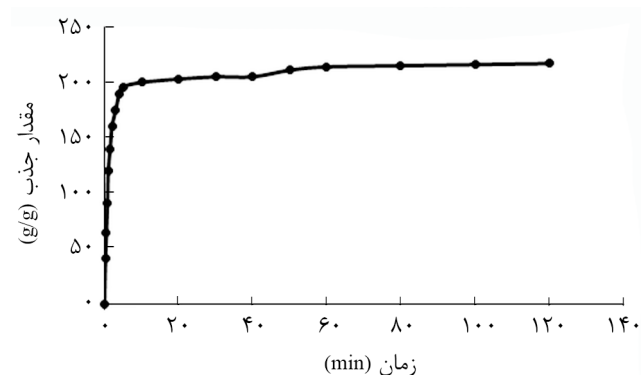
طی فرایند بهینه سازی مشخص شد، بهترین نسبت به کارگیری دو مونومر آکریل آمید و آکرلیک اسید نسبت ۱ به ۱ از دو مونومر است. شکل ۲ نیز نشان می دهد، افزایش مونومر نیز تا حدی می تواند مقدار جذب را افزایش دهد. افزایش مقدار مونومر به دلیل وجود گروه های عاملی آبدوست به طور مستقیم باعث افزایش مقدار جذب می شود. کاهش مقدار جذب را نیز می توان به افزایش احتمال واکنش های خودشبکه ای شدن دو مونومر، شاخه دار شدن و نیز انتقال زنجیر پلیمری مربوط دانست.

اثر نانوذرات آهن (شبه ساز) بر مقدار جذب

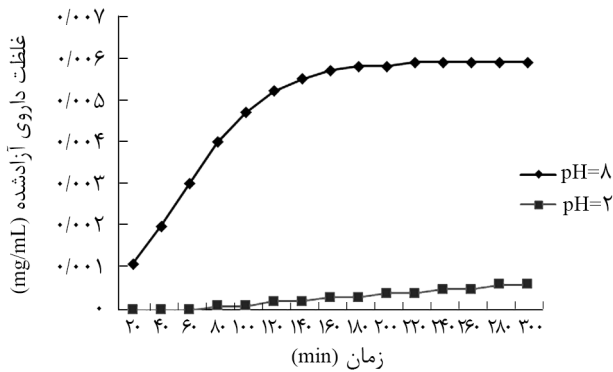
همان طور که در شکل ۳ قابل مشاهده است، با افزایش تعداد مول های آهن با نسبت ثابت ۱ از Fe^{2+} و ۳ از Fe^{3+} مقدار نانوذرات تشکیل شده افزایش یافته و در نتیجه مقدار جذب نمونه کاهش می یابد. حداکثر جذب به دست آمده به مقدار ۲۱۵ زمانی است که مقدار $0/199$ g از Fe^{2+} و $0/48$ g از Fe^{3+} به کار برده شده است. طبق این شکل بین مقدار شبکه ساز و مقدار جذب رابطه معکوسی برقرار است. همان طور که پیش تر اشاره شد، نانوذرات برای تقویت خواص از جمله خواص فیزیکی و مکانیکی به ساختار هیدروژل اضافه می شوند. این نانوذرات با زنجیرهای پلیمری ژل به شکل یک لایه یا پوسته دربر گرفته می شوند. به هر مقدار که این لایه ها به هم نزدیک تر و فشرده تر باشند، مانع تورم ژل می شوند. برعکس در نبود نانوذرات، ژل بیش از حد متورم شده و متلاشی می شود.

سینتیک جذب هیدروژل در محیط آبی

از ویژگی های مهم هیدروژل ها قابلیت جذب زیاد، طی زمانی مشخص و محدود است. همان طور که در شکل ۴ مشاهده می شود، جذب طی ۱۵ min به حداکثر مقدار رسیده و سپس تقریباً ثابت



شکل ۴- سینتیک جذب نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی در محیط آبی.

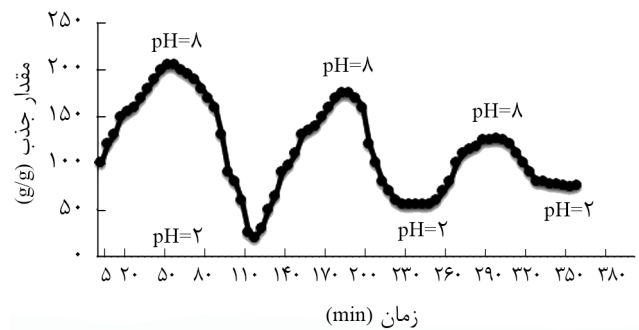


شکل ۸- بررسی رهائش دارو به وسیله نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.

اسیدی رخ می‌دهد. یعنی افزایش بار منفی در سطح نانوذرات است. این افزایش بار منفی باعث می‌شود، دافعه آنیون-آنیون بین گروه‌های کربوکسیلات و نانوذرات آهن افزایش یافته و ساختار هیدروژل تخریب شود.

اثر نوع و غلظت محلول‌های نمکی بر مقدار جذب

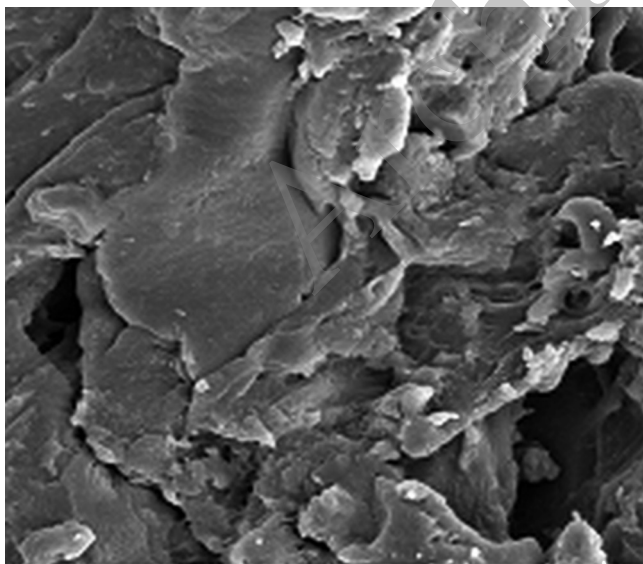
علت اصلی جذب آب به وسیله هیدروژل‌ها، اختلاف در فشار اسمزی است. در محلول نمکی به دلیل کاهش اختلاف فشار اسمزی بین هیدروژل و محیط خارج، مقدار جذب کاهش می‌یابد. دلیل دیگر می‌تواند اثر شبکه‌سازی یون‌های چندظرفیتی موجود در محلول نمکی باشند. بدین ترتیب که یون‌های چندظرفیتی باعث افزایش شبکه‌سازی



شکل ۷- بررسی رفتار برگشت‌پذیری نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.

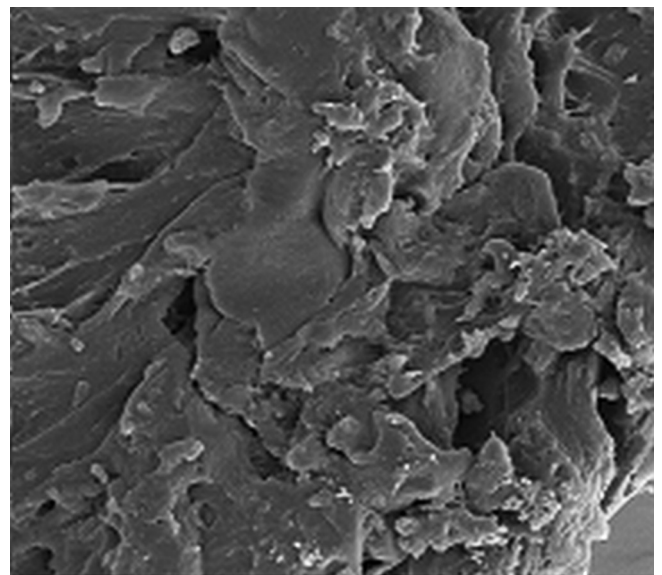
بین گروه‌ها حذف شوند. از سوی دیگر، به دلیل تشکیل پیوندهای هیدروژنی میان گروه‌های اسیدی، چگالی شبکه هیدروژلی افزایش یافته و به همین دلیل مقدار جذب کاهش می‌یابد. همچنین، احتمال دارد، نانوذرات درون هیدروژل در pHهای اسیدی با بار مثبت پوشیده شوند. این پوشیدگی به وسیله بارهای مثبت باعث می‌شود، قدرت پیوندهای فیزیکی موجود میان نانوذرات و گروه‌های کربوکسیل و نیز مقدار جذب کاهش یابد.

در pHهای خنثی (۶-۸) هیدروژل حداکثر مقدار جذب را دارد و تغییر چندانی در آن مشاهده نمی‌شود. این عدم حساسیت هیدروژل به تغییر pH تا حدود ۱۲ نیز می‌رسد. اما، با افزایش pH هیدروژل کاملاً در محیط آبی حل می‌شود. دلیل این موضوع یعنی گسستگی ساختار هیدروژل و حل شدن آن عکس اتفاقی است که در pH



۱۲ μm

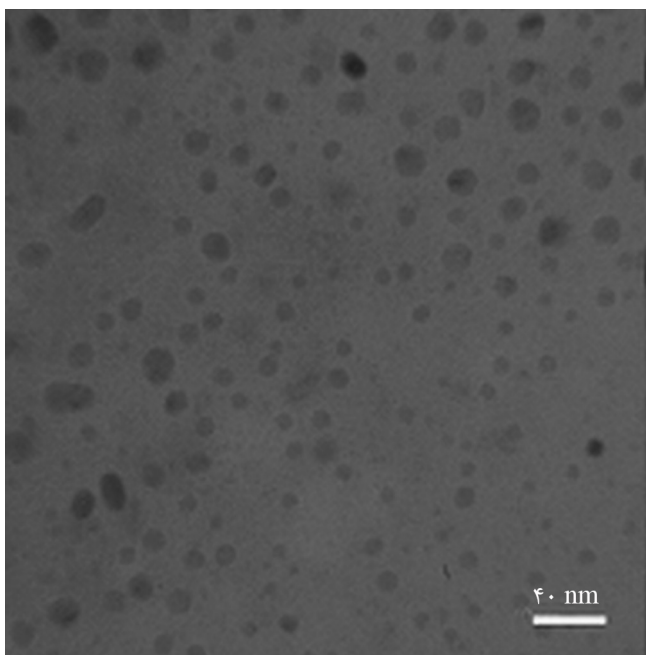
(ب)



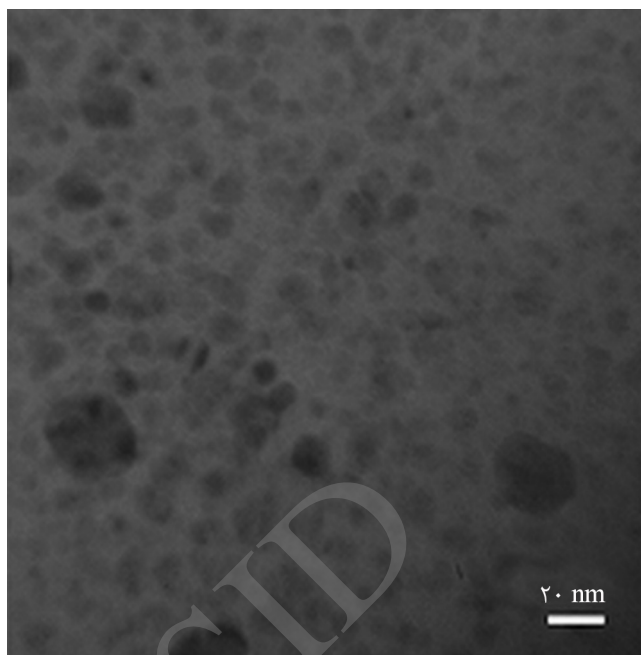
۲۲ μm

(الف)

شکل ۹- تصاویر SEM نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی با بزرگ‌نمایی‌های مختلف.



(ب)

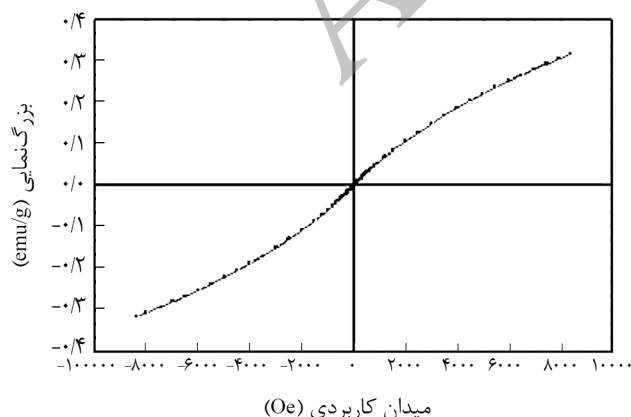


(الف)

شکل ۱۰- تصاویر TEM نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی با بزرگ‌نمایی‌های متفاوت.

ثابت ماند. سپس هیدروژل در محیط بافری با pH برابر ۲ غوطه‌ور شد. با گذشت زمان از مقدار جذب هیدروژل تا رسیدن به حداقل کاسته و باز ثابت شد. طی سه مرحله این عمل تکرار شد. این افزایش و کاهش مقدار جذب هیدروژل در دو محیط بافری نیز تکرار شد و هیدروژل توانست به خوبی رفتار برگشت‌پذیری خود را حفظ کند.

بررسی رهایش کنترل شده دارو در محیط بافری با pH برابر ۲ و ۸
سدیم دیکلوفناک به عنوان نمونه و مدل برای بررسی قابلیت هیدروژل

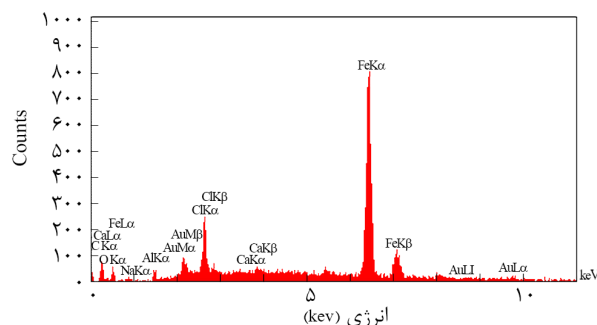


شکل ۱۲- نمودار مغناطیسی‌سنجی نمونه مرتعش (VSM) نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.

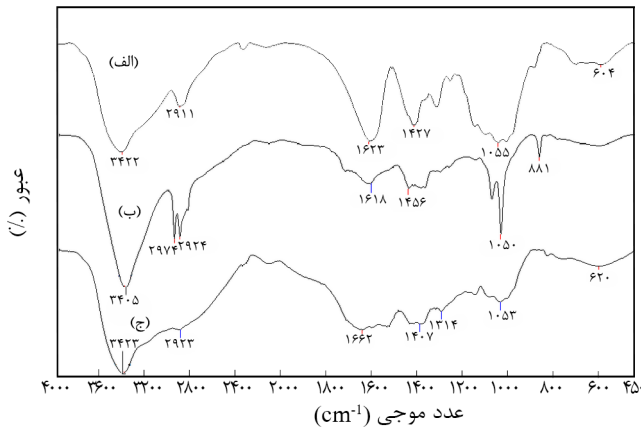
در هیدروژل و در نتیجه کاهش مقدار جذب شود. شکل ۶ کاهش مقدار جذب در اثر افزایش مقدار بار کاتیون را به نحو مطلوب آشکار می‌سازد.

خواص برگشت‌پذیری هیدروژل

هیدروژل سنتز شده آنیونی است. بنابراین انتظار می‌رود، قابلیت جذب آن در دو محیط اسیدی و بازی حفظ شده، در محیط اسیدی مقدار جذب آن کاهش و در محیط به نسبت خنثی مقدار جذب افزایش یابد. نتیجه به دست آمده در شکل ۷ این انتظار را برآورده می‌سازد. ابتدا هیدروژل در محیط بافری با pH برابر ۸ قرار گرفته، به مرور زمان مقدار جذب آن افزایش می‌یابد تا پس از مدتی مقدار جذب



شکل ۱۱- طیف تفکیک انرژی نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی (EDAX).



شکل ۱۴- طیف‌های FTIR: (الف) کربوکسی متیل سلولوز، (ب) نمونه بدون نانوذرات آهن و (ج) نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.

میکروسکوپ می‌تواند تصویری از سطح نمونه را نشان دهد. شکل ۹ تصویر SEM نمونه هیدروژل سنتز شده است. این شکل نشان می‌دهد، هیدروژل سنتز شده سطحی کاملاً متخلخل دارد. این سطح متخلخل به افزایش مقدار جذب کمک می‌کند.

شکل‌شناسی هیدروژل با میکروسکوپی الکترونی عبوری

تصاویر گرفته شده با میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) حاصل عبور الکترون‌ها از داخل نمونه است. این موضوع کاملاً برخلاف تصاویر دستگاه SEM است. بنابراین، دستگاه TEM این قابلیت را دارد که نوساختارهای داخل نمونه را آشکار سازد. با توجه به شکل ۱۰ می‌توان توزیع نانوذرات سنتز شده درون بافت زمینه را مشاهده کرد. در تصویر مشخص است، نانوذرات موجود در نمونه توزیع نسبتاً مناسبی داخل نمونه دارند. تشکیل نانوذرات و توزیع مناسب آنها در دادن خواص ویژه به هیدروژل از جمله افزایش پایداری گرمایی مدنظر کمک می‌کند.

بررسی طیف‌سنجی تفکیک انرژی

شکل ۱۱ الگوی EDAX نانوذرات موجود در نمونه را نشان می‌دهد. با توجه به شکل می‌توان دریافت عمده‌ترین عنصر تشکیل‌دهنده نانوذرات عنصر آهن است. بیشترین طیف حاصل مربوط به آهن متعلق به انتقال الکترونی لایه‌های L و M به لایه K یعنی $FeK\alpha$ است

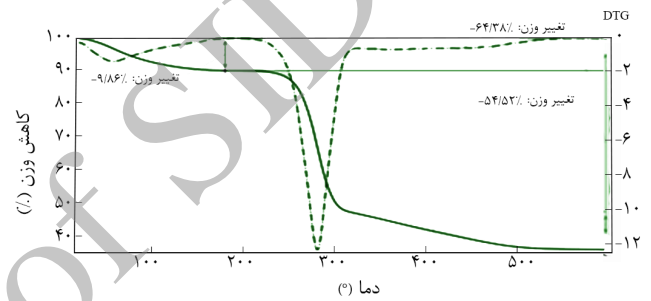
بررسی مغناطیسی‌سنجی نمونه مرتعش

مغناطیسی‌سنجی نمونه مرتعش (VSM) روشی برای بررسی خواص مغناطیسی نانوذرات آهن در ساختار هیدروژل است. نمودارهای حاصل از این روش تفاوت مواد مغناطیسی نرم و سخت را نشان

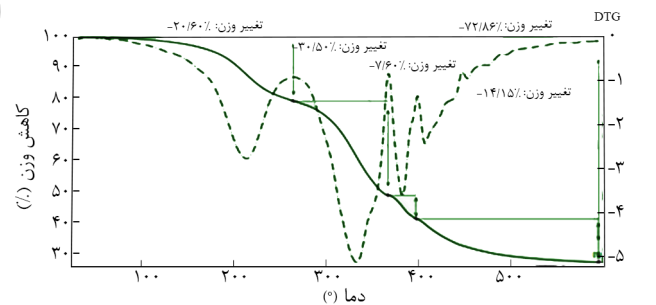
سنتز شده در ره‌ایش کنترل شده دارو انتخاب شد. این دارو در دو محیط بافری تقریباً مشابه محیط اسیدی معده، یعنی بافر با pH برابر ۲ و محیط بافری نزدیک به خنثی روده یعنی بافر با pH برابر ۸ بررسی شد. با توجه به نوع هیدروژل سنتز شده آنیونی، انتظار می‌رود، در محیط اسیدی مقدار ره‌ایش دارو کند و برعکس در محیط خنثی ره‌ایش دارو به وسیله هیدروژل سریع باشد. این موضوع همان‌طور که در شکل ۸ دیده می‌شود تا حدودی تأیید و انتظار را برآورده کرده است.

بررسی شکل‌شناسی هیدروژل با میکروسکوپی الکترونی پوشی

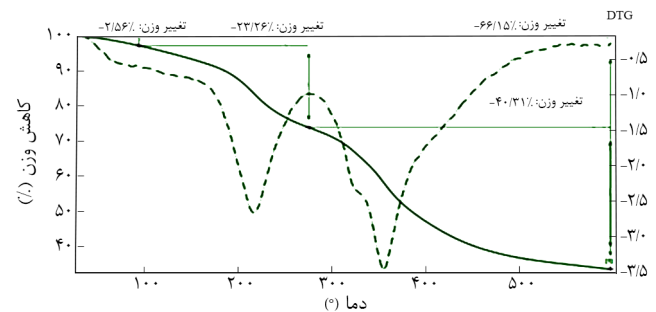
در میکروسکوپ الکترونی پوشی (SEM) حرکت یک پرتو الکترونی روی نمونه سیگنال‌هایی را فراهم می‌کند که بر این اساس



(الف)



(ب)



(ج)

شکل ۱۳- گرم‌انگاشت‌های TGA و DTG: (الف) کربوکسی متیل سلولوز، (ب) نمونه بدون نانوذرات آهن و (ج) نمونه بهینه هیدروژل نانوکامپوزیتی.

شده در ناحیه 3405 cm^{-1} به ارتعاش های کششی گروه هیدروکسیل سلولوز و گروه کربوکسیل مربوط است. پیک ناحیه 1618 cm^{-1} نیز به ارتعاش های کششی گروه کربونیل کربوکسیل اسیدی و نیز ارتعاش های کششی کربونیل آمیدی مربوط است. پیک ظاهر شده در ناحیه 1456 cm^{-1} نیز به ارتعاش های کششی آنیون کربوکسیلات ارتباط دارد. با مقایسه طیف های موجود می توان گفت، در شکل ۴-ج تضعیف پیک های موجود در نواحی 1400 cm^{-1} تا 1620 cm^{-1} همچنین تضعیف و جابه جایی پیک ها در ناحیه 1000 cm^{-1} و کمتر از آن نشان دهنده آثار ناشی از نانوذرات آهن تشکیل شده با گروه های عاملی موجود در محیط واکنش از جمله مونومرها و کربوکسی متیل سلولوز است.

نتیجه گیری

در پژوهش حاضر، هیدروژل نانوکامپوزیتی از پلیمر شدن پیوندی آکریل آمید و آکرلیک اسید برپایه کربوکسی متیل سلولوز با استفاده از نانوذرات آهن به عنوان عامل شبکه ساز و آمونیوم پرسولفات به عنوان آغازگر سنتز شد. نتایج تجربی نشان داد، هر یک از عوامل متغیر و مؤثر تا حدی می توانند سبب افزایش مقدار جذب به وسیله هیدروژل شوند. همچنین، با استفاده از روش های تصویربرداری و آزمون ها ساختار شبکه ای هیدروژل تأیید و مشخص شد، وجود نانوذرات آهن باعث افزایش پایداری گرمایی هیدروژل شده است. قابلیت رهایش کنترل شده دارو به وسیله هیدروژل سنتز شده نیز تأیید شد. تشکیل نانوذرات در اندازه های مختلف، پراکندگی نامنظم آن ها در محیط هیدروژل که احتمال می رود، بر مقدار جذب، استحکام فیزیکی و پایداری گرمایی آن مؤثر باشند، از جمله نقاط ضعف هیدروژل سنتز شده به روش گفته شده است. بنابراین، انجام پژوهش های جدید و به کارگیری روش های نوین در تهیه هیدروژل که به بهینه سازی آن منجر شود، ممکن است شرایطی را ایجاد کند که موجب افزایش کارایی هیدروژل در رهایش کنترل شده دارو شود.

مراجع

1. Yu C., Yun-fei L., Huan-lin T., and Hui-min T., Study of Carboxymethyl Chitosan based Polyampholyte Superabsorbent Polymer, I. Optimization of Synthesis Conditions and PH

می دهد. شکل ۱۲ نمودار مغناطیس سنجی نمونه مرتعش هیدروژل سنتز شده است و نشان می دهد، نانوذرات سنتز شده خاصیت ابرپارامغناطیسی دارند.

بررسی پایداری گرمایی به روش گراموزن سنجی

در شکل ۱۳ پایداری گرمایی سه نمونه به روش تجزیه گرمائزنی مقایسه شده است. شکل ۱۳-الف تا ج به ترتیب مربوط به CMC خالص، هیدروژل های سنتز شده با نانوذرات آهن و MBA (متیلن بیس آکریل آمید) به عنوان شبکه ساز است. آغاز تخریب نمونه اول در دمایی حدود 80°C است. این دما در نمونه سوم به 90°C رسیده و در نمونه دوم که نمونه اصلی است به 200°C می رسد. افزایش دمای تخریب نشان دهنده تهیه نانوکامپوزیت و افزایش استحکام نمونه با افزایش نانوذرات آهن است.

طیف سنجی زیرقرمز تبدیل فوریه

در شکل ۱۴-الف، طیف FTIR مربوط به کربوکسی متیل سلولوز پیک ظاهر شده در ناحیه 3422 cm^{-1} به ارتعاش های کششی گروه هیدروکسیل سلولوز و گروه کربوکسیل نسبت داده شد. پیک ناحیه 1623 cm^{-1} مربوط به گروه کربونیل و کربوکسیل اسیدی است. همچنین، پیک موجود در ناحیه 1427 cm^{-1} را می توان به ارتعاش های کششی متقارن گروه کربوکسیلات مربوط دانست.

شکل ۱۴-ج، طیف FTIR مربوط به نمونه سنتز شده است که به جای نانوذرات آهن به عنوان شبکه ساز از متیلن بیس آکریل آمید (MBA) استفاده شده است. در این طیف، پیک ظاهر شده در ناحیه 3423 cm^{-1} مربوط به ارتعاش های کششی گروه هیدروکسیل سلولوز و گروه کربوکسیل اسیدی است. پیک ناحیه 1622 cm^{-1} به ارتعاش های کششی گروه کربونیل آمیدی و کربونیل اسیدی مربوط است. پیک ظاهر شده در ناحیه 1407 cm^{-1} نیز به ارتعاش های کششی متقارن گروه کربوکسیلات مربوط است.

شکل ۱۴-ب نیز طیف مربوط به نمونه سنتز شده با سلولوز، آکریل آمید، آکرلیک اسید و نانوذرات آهن است. در این طیف، پیک ظاهر

Sensitive Property Study of Carboxymethyl Chitosan-g-Poly(acrylic acid-co-dimethyldiallylammonium chloride) Superabsorbent Polymer, *Carbohydr. Polym.*, **81**, 365-371,

- 2010.
2. Kabiri K. and Zohurian-Mehr M.J., Porous Superabsorbent Hydrogel Composites: Synthesis, Morphology and Swelling Rate, *Macromol. Mater. Eng.*, **289**, 653-661, 2004.
 3. Kabiri K., Omidian H., and Zohurian-Mehr M.J., and Doroudiani S., Superabsorbent Hydrogel Composites and Nanocomposites: A Review, *Polym. Compos.*, **32**, 277-298, 2011.
 4. You J.O. and Auguste D.T., Conductive Physiologically Responsive Hydrogels, *Langmuir*, **26**, 4607-4612, 2010.
 5. Pourjavadi A. and Kurdtabar M., Effect of Different Bases and Neutralization Steps on Porosity and Properties of Collagen-based Hydrogels, *Polym. Int.*, **59**, 36-42, 2010.
 6. Pourjavadi A., Salami H., and Kurdtabar M., Hydrolyzed Collagen-based Hydrogel with Salt and pH-Responsiveness Properties, *J. Appl. Polym. Sci.*, **106**, 2371-2379, 2007.
 7. Pourjavadi A. and Kurdtabar M., Collagen-based Highly Porous Hydrogel without any Porogen: Synthesis and Characteristics, *Eur. Polym. J.*, **43**, 877-889, 2007.
 8. Bagheri Marandi G., Payvand Kermani Z., and Kurdtabar M., Synthesis of Collagen-based Hydrogel Nanocomposite Using Montmorillonite and Study of Adsorption Behavior of Cd²⁺ from Aqueous Solution, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **26**, 73-82, 2013.
 9. Bagheri Marandi G., Mahdavinia G.R., and Ghafari S., Collagen-g-Poly(sodium acrylate-co-acrylamide)/Sodium Montmorillonite Superabsorbent Nanocomposites: Synthesis and Swelling Behavior, *J. Polym. Res.*, **18**, 1487-1499, 2011.
 10. Bagheri Marandi G., Baharloui M., Kurdtabar M., Sharabian L.M., and Mojarrad M.A., Hydrogel with High Laponite Content as Nanoclay: Swelling and Cationic Dye Adsorption Properties, *Res. Chem. Int.*, **41**, 7043-7058, 2015.
 11. Zohurian-Mehr M.J., Advances in Chitin and Chitosan Modification Through Graft Copolymerization a Comprehensive Review, *Iran. Polym. J.*, **14**, 235-265, 2005.
 12. Kurdtabar M., Kermani Z.P., and Bagheri Marandi G., Synthesis and Characterization of Collagen-based Hydrogel Nanocomposites for Adsorption of Cd²⁺, Pb²⁺, Methylene Green and Crystal Violet, *Iran. Polym. J.*, **24**, 791-803, 2015.
 13. Junping Z., Ruifeng L., An L., and Ai qin W., Preparation, Swelling Behaviors, and Slow Release Properties of a Poly(acrylic acid-co-acrylamid) Sodium Humate Superabsorbent Composite, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **45**, 48-53, 2006.
 14. Sanchez C., Julian B., Belleville P., and Popall M., Application of Hybrid Organic-Inorganic Nanocomposites, *J. Chem.*, **15**, 3559-3592, 2005.
 15. Hennink W. and Van Nostrum C., Novel Crosslinking Methods to Design Hydrogels, *Adv. Deliv. Rev.*, **54**, 13-36, 2002.
 16. Gibas I. and Janik H., Review: Synthetic Polymer Hydrogels for Biomedical Applications, *Chem. Chem. Technol.*, **4**, 297-304, 2010.
 17. Zhang L. and Chang C., Cellulose-based Hydrogels: Present Status and Application Prospects., *Carbohydr. Polym.*, **84**, 40-53, 2011
 18. Adel A.M., Abou-Yousseff H., El-Gendy A.A., and Nada A.M., Carboxymethylated Cellulose Hydrogel: Absorption Behavior and Characterization, *Nature Sci.*, **8**, 244-256, 2010.
 19. Bardajee G.R., Hooshyar Z., and Rastgo F., Kappa Carrageenan-g-Poly (acrylic acid)/SPION Nanocomposite as a Novel Stimuli-Sensitive Drug Delivery System, *Colloid Polym. Sci.*, **291**, 2791-2803, 2010.
 20. Bardajee G.R. and Hooshyar Z., One-pot Synthesis of Biocompatible Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles/Hydrogel based on Salep: Characterization and Drug Delivery, *Carbohydr. Polym.*, **101**, 741-751, 2014.
 21. Bardajee G.R., Hooshyar Z., Asli M.J., Shahidi F.E., and Dianatnejad N., Synthesis of a Novel Supermagnetic Iron Oxide Nanocomposite Hydrogel based on Graft Copolymerization of Poly((2-dimethylamino)ethyl methacrylate) onto Salep for Controlled Release of Drug, *Mater. Sci. Eng.*, **36**, 277-286, C 2014.