

سنتز هیدروژل نانوکامپوزیتی زیست تخریب پذیر و حساس به pH برای دارورسانی

هدفمند

زهرا علی مردان^{۱*} و معصومه دارابی^۲

^۱دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اراک، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، اراک، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۴/۰۹/۱۷

تاریخ تصحیح: ۹۴/۰۸/۲۵

تاریخ دریافت: ۹۴/۰۸/۱۰

چکیده

در این پژوهش، هیدروژل نانو کامپوزیتی بر پایه کیتوسان در حضور نانوکلاهی مونت موریلونیت سنتز شد. سپس میزان جذب آب هیدروژل در آب مقطر و محلول هایی با pH های مختلف و نیز رهایش دارو توسط این هیدروژل در pH های ۱ تا ۶ و ۷/۴ مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور هیدروژل نانوکامپوزیتی از طریق پیوندزنی مونومر گلو تار آلدهید بر روی کیتوسان در محیط اسیدی سنتز شد. مکانیسم فرضی برای تشکیل هیدروژل نانوکامپوزیتی پیشنهاد و ساختار آن توسط دستگاه های FTIR، SEM و XRD تأیید گردید. اندازه گیری میزان تورم آن در آب مقطر و در محلول هایی با pH های ۱ تا ۱۲ نشان داد هیدروژل نانوکامپوزیتی سنتز شده دارای ظرفیت جذب آب مقطر برابر با ۲۲۱g/g است و هم چنین در pH = ۱ بیشترین مقدار جذب آب را دارد. در مرحله دوم داروی وین بلاستین داخل هیدروژل نانوکامپوزیتی بارگذاری و مقدار داروی رهایش یافته در محیط شبیه سازی شده بدن مانند سلول های سرطانی (محیط اسیدی) و محیط خون (سلول های سالم pH=۷/۴) و دمای ۳۷°C اندازه گیری شد.

واژگان کلیدی: هیدروژل نانوکامپوزیتی، مونت موریلونیت، جذب آب، داروی وین بلاستین، داروی رهایش یافته

۱- مقدمه

بحث دارورسانی هدفمند بیشتر در رابطه با درمان سرطان مطرح است چرا که چالش عمده در درمان سرطان، هدفگیری و از بین بردن سلول های سرطانی است به طوری که تا حد امکان کمترین تاثیر را بر سلول های سالم داشت باشد. یکی از این اهداف، بارگذاری داروها بر روی مواد حامل و سپس فرستادن و رها کردن آنها به درون سلول هدف است که به آن دارورسانی هدفمند اطلاق می شود. رشد و تکثیر بیش از اندازه سلول های سرطانی این نیاز را در آنها ایجاد می کند که علاوه بر روش های طبیعی کسب انرژی، که توانایی پاسخ گویی به نیازهای متابولیک و کسب اکسیژن و انرژی آنها را ندارد، از روش های دیگری مانند گلیکولیز استفاده کنند و این خود باعث ایجاد یک محیط اسیدی خفیف در محیط تومور می شود. دانشمندان با طراحی و ساخت نانوذرات پلیمری حاوی دارو که در محیط اسیدی تغییر آرایش پیدا می کنند، از این خاصیت تومورها استفاده می کنند [۱].

هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی متشکل از پلیمر و خاک رس، کاربردهای فراوانی از جمله در رسانش و رهایش دارو دارند. هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی هوشمند، در پاسخ به تغییرات جزئی عوامل محیطی همچون دما و pH، تغییر چشمگیری در حجم خود می‌دهند. هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی با وارد سازی نانوذرات مختلف مثل ذرات فلزی، خاک رس و یا سرامیک داخل یک ماتریکس هیدروژلی حاصل می‌شوند. هکتوریت^۱، هیدروتالکیت^۲، مونت موریلونیت^۳ و میکای سنتز شده نمونه‌هایی از انواع خاک رس هستند که می‌توانند به هیدروژل‌ها اضافه شوند [۲ و ۳]. نتایج حاکی از آن است که ورود خاک رس، pH پاسخ دهی جذب را برای هیدروژل‌ها به آرامی تغییر می‌دهد. به عبارت دیگر افزایش مقدار خاک رس خاصیت آب دوستی هیدروژل‌ها را ارتقا می‌بخشد. خاک رس هیدروتالکیت بر روی خود بار مثبت دارد در حالی که شبکه‌های اکریلیک اسید دارای بار منفی هستند. بنابراین با وارد کردن مقادیر مختلفی از خاک رس می‌توان بار الکتریکی نهایی نانوکامپوزیت را کنترل کرد [۴].

در این پژوهش یک هیدروژل نانوکامپوزیتی حساس به pH بر پایه کیتوسان و مونومر گلوآرالدهید در حضور نانوکلاهی مونت موریلونیت سنتز شد که این هیدروژل نانوکامپوزیتی در pH های اسیدی بیشترین رهایش و در pH های بازی کمترین رهایش دارو را دارد. در بافت‌های سرطانی که در شرایط کمبود مواد غذایی رشد می‌نمایند، گلیکولیز با سرعت بالا انجام شده و مقادیر زیادی پیرووات ترشح می‌شود. این پدیده موجب ایجاد محیط نسبتاً اسیدی به صورت موضعی در محل تومور می‌شود. در نتیجه می‌توان از این تفاوت pH در بدن استفاده کرد و توسط این هیدروژل نانوکامپوزیتی سنتز شده دارورسانی به سلول‌های سرطانی را به طور هدفمند انجام داد. که در این پژوهش دارورسانی هدفمند در محیط شبیه سازی صورت گرفت.

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد مورد استفاده

ترکیباتی که در این پژوهش مورد استفاده قرار گرفتند عبارتند از: کیتوسان از شرکت Fluka، گلوآرالدهید ۵۰٪ و اسید استیک از شرکت Sigma-Aldrich و نانو رس از نوع Na⁺ مونت موریلونیت (Na-MMT) از شرکت Southern Clay(USA). داروی وین بلاستین از شرکت شیمی درمانی سبحان خریداری شد.

- 1- Hectorite
- 2- Hydrotalcite
- 3- Montmorillonite

۲-۲-دستگاه‌ها

در این پژوهش از دستگاه‌های FTIR مدل Bommem MB و از قرص KBr برای تهیه نمونه ها، دستگاه UV/Vis مدل Agilent 8453، همزن مغناطیسی مدل HP- 3000، همزن مکانیکی مدل Heidolph، آون خلا مدل Korea- OF-02G، pH متر مدل 12 Horiba M-، دستگاه SEM مدل XL 30 Philips و دستگاه XRD مدل Philips xpert 3600 استفاده شد.

۲-۳- سنتز هیدروژل نانوکامپوزیتی

واکنش همبستار پیوندی مونومر گلو تار آلدهید بر روی کیتوسان در محیط اسیدی در حضور مونت موریلونیت به صورت زیر انجام گرفت. مقدار ۳۵ میلی لیتر آب مقطر گاز زدایی شده شامل ۲٪ اسید استیک در یک بشر مجهز به همزن مکانیکی که در یک حمام آب گرم با دمای ثابت 70°C قرار دارد ریخته شد، سپس مقدار معینی از کیتوسان (۰/۶ گرم) به بشر اضافه گردید و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ثابت با همزن مکانیکی با دور ثابت ۵۰۰ rpm هم زده شد تا کیتوسان به صورت کامل حل شود. پس از حل شدن کیتوسان، مقدار مشخصی از مونومر گلو تار آلدهید (۰/۲۵ میلی لیتر) و مونت موریلونیت (۰/۲ گرم) اضافه شد و حدود ۱۵ دقیقه پس از اضافه شدن مونومر و نانوکلاهی تشکیل هیدروژل نانوکامپوزیتی نشان دهنده ایجاد شبکه بستاری با اتصالات عرضی است. پس از اتمام واکنش همزن خاموش شده و هیدروژل نانوکامپوزیتی تشکیل شده به مدت ۱۵ دقیقه در دمای 70°C نگه داشته شد تا واکنش کامل شود. برای آگیری، هیدروژل نانوکامپوزیتی تولید شده در ۲۰۰ میلی لیتر اتانول قرار داده شد، بعد از ۲ ساعت هیدروژل نانوکامپوزیتی از اتانول خارج شده و هیدروژل نانوکامپوزیتی به مدت ۴۸ ساعت در آون با دمای 50°C قرار داده شد تا کاملاً خشک شود. هیدروژل نانوکامپوزیتی خشک شده توسط آسیاب ریز و خرد شده و سپس به دور از نور و رطوبت نگهداری شد [۵ و ۶].

۲-۴-اندازه گیری میزان جذب آب هیدروژل نانوکامپوزیتی در آب مقطر

برای اندازه گیری میزان جذب آب هیدروژل نانوکامپوزیتی، مقدار ۰/۱ گرم از نمونه در داخل یک بشر حاوی ۲۰۰ میلی لیتر آب مقطر ریخته شد تا هیدروژل نانوکامپوزیتی به مدت ۳ ساعت متورم شود، سپس هیدروژل نانوکامپوزیتی بیرون آورده شد و پس از خارج شدن آب اضافی، وزن و میزان تورم تعادلی^۱ (ES) هیدروژل نانوکامپوزیتی توسط معادله زیر محاسبه گردید که W_d و W_s به ترتیب، وزن هیدروژل نانوکامپوزیتی خشک و متورم است [۷].

1- Equilibrium Swelling

$$ES (g/g) = \frac{W_s - W_d}{W_d} \quad (1)$$

۲-۵- بررسی حساسیت هیدروژل نانوکامپوزیتی به pH

برای بررسی میزان حساسیت هیدروژل نانوکامپوزیتی سنتز شده به pH، میزان جذب آب آن در بافرهایی با pH های ۱ تا ۱۲ اندازه‌گیری شد. به این منظور محلول های بافر تهیه شد و مقدار ۰/۱ گرم از نمونه به مدت ۳ ساعت در بشر حاوی ۲۰۰ میلی-لیتر محلول بافر قرار داده شد و میزان تورم هیدروژل نانوکامپوزیتی در محلول های بافر به دست آمد توسط رابطه (۱) محاسبه گردید [۸].

۲-۶- بارگذاری دارو در هیدروژل نانوکامپوزیتی

محلول دارو با غلظت مشخص ۵۰ ppm تهیه شد. سپس ۰/۵ گرم از هیدروژل نانوکامپوزیتی سنتز شده داخل یک بشر به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر ریخته شد و محلول دارو به آن اضافه شده و به مدت سه روز هیدروژل نانوکامپوزیتی در دمای ثابت قرار داده شد تا دارو توسط هیدروژل نانوکامپوزیتی جذب شود. سپس نمونه صاف شد و هنگام صاف کردن هیدروژل نانوکامپوزیتی با مقداری آب مقطر شستشو داده شد تا داروی چسبیده به سطح هیدروژل نانوکامپوزیتی کاملاً از روی نمونه شسته شود. هیدروژل نانوکامپوزیتی بارگذاری شده توسط آون خلا در دمای ۴۰°C به مدت ۴۸ ساعت خشک گردید و توسط الک‌های درجه‌بندی شده با مش مشخص (مش ۴۰ تا ۶۰، ۲۵۰ تا ۳۵۰ میکرومتر) از هیدروژل نانوکامپوزیتی بارگذاری شده جهت بررسی رهایش دارو انتخاب شد [۹].

۲-۷- روش اندازه‌گیری غلظت

با توجه به طول موج جذب داروی وین بلاستین $\lambda_{max}=420$ که در ناحیه UV قرار دارد، برای اندازه‌گیری غلظت از روش طیف سنجی UV-visible استفاده شد. برای این کار منحنی استاندارد مربوطه تهیه شد که با استفاده از این منحنی، با تبدیل میزان جذب نور به غلظت ماده در حجم مشخص، غلظت دارو محاسبه گردید.

۲-۸- آزمایش مربوط به رهایش کنترل شده دارو

مقدار مشخصی (۰/۲) گرم از هیدروژل نانوکامپوزیتی محتوی دارو (بارگذاری شده) در کیسه دیالیز حاوی ۵ ml محلول بافر (شبه سازی محیط خون (سلول سالم pH=۷/۴) قرار داده و مجموعه در داخل ارلنی با حجم ۵۰ ml محتوی ۴۰ ml محلول بافر با همان pH و در دمای ۳۷ °C قرار داده شد. به تدریج و با نفوذ محلول بافر به داخل هیدروژل نانوکامپوزیتی و تورم آن داروی بارگذاری شده از داخل هیدروژل نانوکامپوزیتی آزاد شد و با گذشت زمان غلظت دارو در داخل محلول بافر افزایش پیدا کرد. برای

اندازه‌گیری غلظت دارو در طی زمان رهایش آن به داخل محلول بافر، در فواصل زمانی معین و مشخص نمونه‌هایی از محیط بافری در بالا توضیح داده شد، گرفته و میزان جذب دارو اندازه‌گیری شد. برای اینکه این میزان نمونه‌گیری بر روی غلظت محیط بافری مورد بررسی تاثیر کمتری بگذارد همین حجم از نمونه محلول بافر در همان شرایط به سیستم بازگردانده شد تا حجم در طول آزمایش ثابت باقی بماند. پس از ۲۲۰ دقیقه اندازه‌گیری در $\text{pH}=7/4$ کیسه دیالیز از محلول بافر خارج گردید و در داخل ارلنی دیگر حاوی ۴۰ میلی‌لیتر محلول بافر با $\text{pH}=1$ (شبه سازی سلول های سرطانی) قرار داده شد و نمونه برداری به همان روش قبلی ادامه داده شد و با افزایش همان مقدار از بافر حجم ثابت نگه شد. اندازه‌گیری به مدت ۲۶۰ دقیقه ادامه یافت. این آزمایش برای بقیه pH ها تکرار گردید [۹].

۳- نتایج و بحث

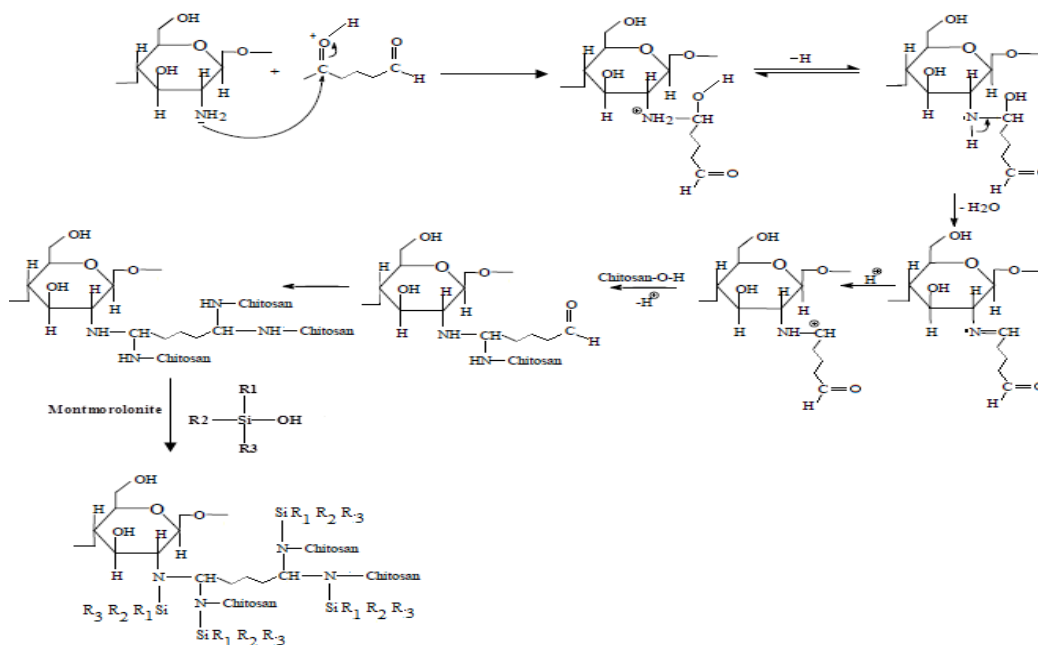
۳-۱- مکانیسم سنتز هیدروژل

مکانیسم پیشنهادی برای سنتز هیدروژل در این پژوهش در شکل ۱ آورده شده است. اسید استیک در این واکنش هم نقش حلال کیتوسان را دارد (کیتوسان در محیط اسیدی رقیق از طریق پروتون دار شدن گروه های آمین در زنجیره کیتوسان حل می شود و pH خنثی و محیط خیلی اسیدی حل نمی شود) و هم باعث پروتونه شدن اکسیژن گروه های کربونیل گلو تار آلدهید می شود که پروتونه شده اکسیژن گروه کربونیل حمله جفت الکترون نیتروژن آمین کیتوسان را آسانتر می نماید. حمله جفت الکترون نیتروژن به کربن گروه کربونیل پروتونه شده باعث تشکیل پیوند بین نیتروژن و کربن می گردد. در مرحله بعد با انتقال یک پروتون نیتروژن به اکسیژن و سپس از دست دادن آب گروه $(\text{C}=\text{N})$ تشکیل می شود. سپس نیتروژن گروه ایمین با قبول یک پروتون از محیط آماده پذیرش جفت الکترون گروه آمینو کیتوسان دیگر می شود، در نتیجه شبکه ای شدن که در نهایت منجر به تشکیل هیدروژل می شود اتفاق می افتد [۱۰]. گروه های NH موجود می توانند با گروه های OH سطح مونت موریلونیت پیوند برقرار کنند و نیتروژن با از دست دادن هیدروژن با سیلسیم پیوند برقرار می کند.

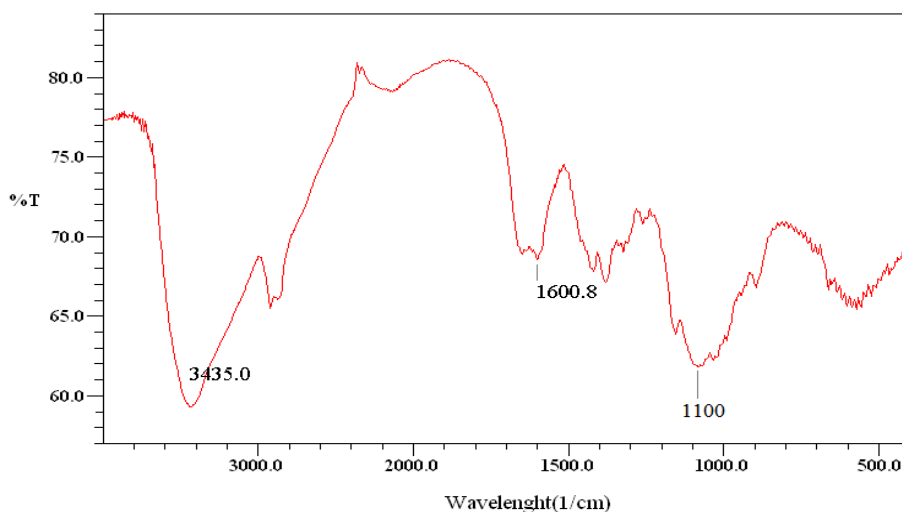
۳-۲- مشخصات طیفی

به منظور تأیید ساختار شیمیایی هیدروژل از طیف FT-IR استفاده شد. در طیف مربوط به کیتوسان شکل ۲، پیک 3435cm^{-1} مربوط به N-H کششی آمین نوع اول و پیک $1600/\text{cm}^{-1}$ مربوط به N-H خمشی در آمین های نوع اول به صورت یک نوار پهن می باشد. پیک مشاهده شده در ناحیه 1100cm^{-1} مربوط به پیوند C-N در کیتوسان می باشد. شکل ۳ طیف FT-IR مربوط به هیدروژل را نشان می دهد. پیک مشاهده شده در 3250cm^{-1} مربوط به N-H کششی آمین نوع دوم و پیک 1550cm^{-1}

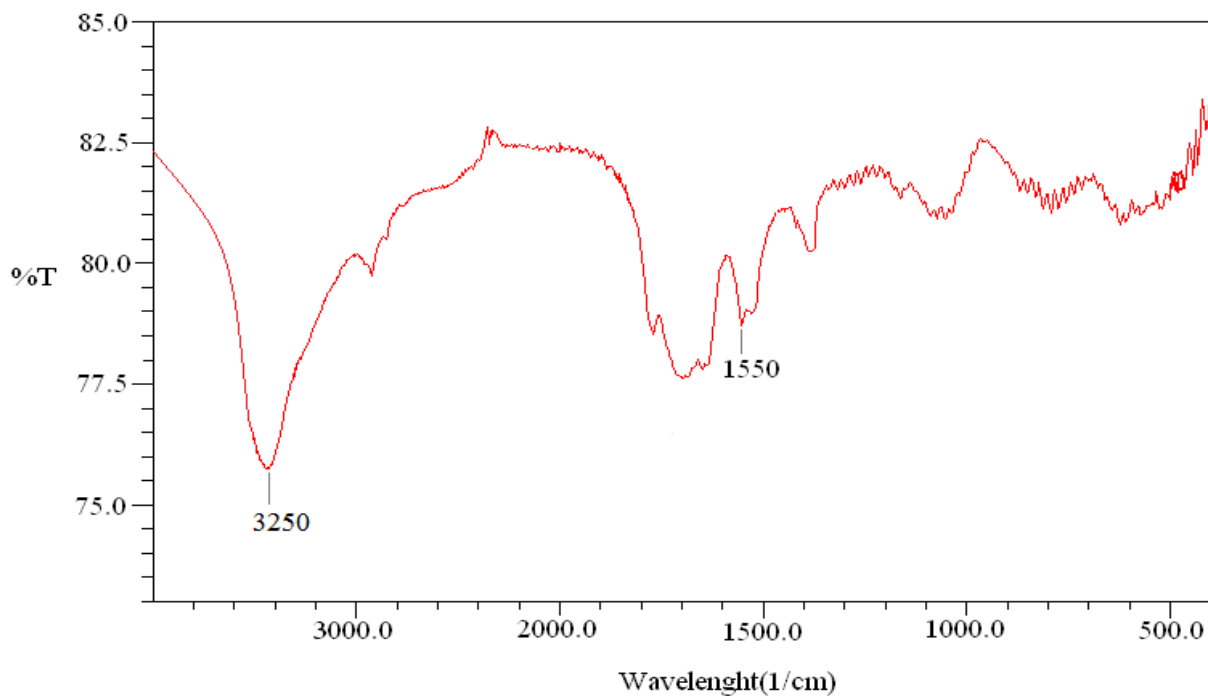
هیدروژل سنتز شده مربوط به N-H خمشی نوع دوم می باشد که توسط واکنش پیوندی بین گروه‌های آمینو کیتوسان و گروه کربونیل گلوکار آلدهید شکل گرفته است. این پیک تشکیل پیوند بین گلوکار آلدهید با کیتوسان را تأیید می‌کند [۱۰]. در شکل ۴ طیف هیدروژل نانوکامپوزیتی نشان داده شده است. پیک 967 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی پیوند Si-N و پیک 413 cm^{-1} مربوط به ارتعاش خمشی پیوند Si-N می‌باشد.



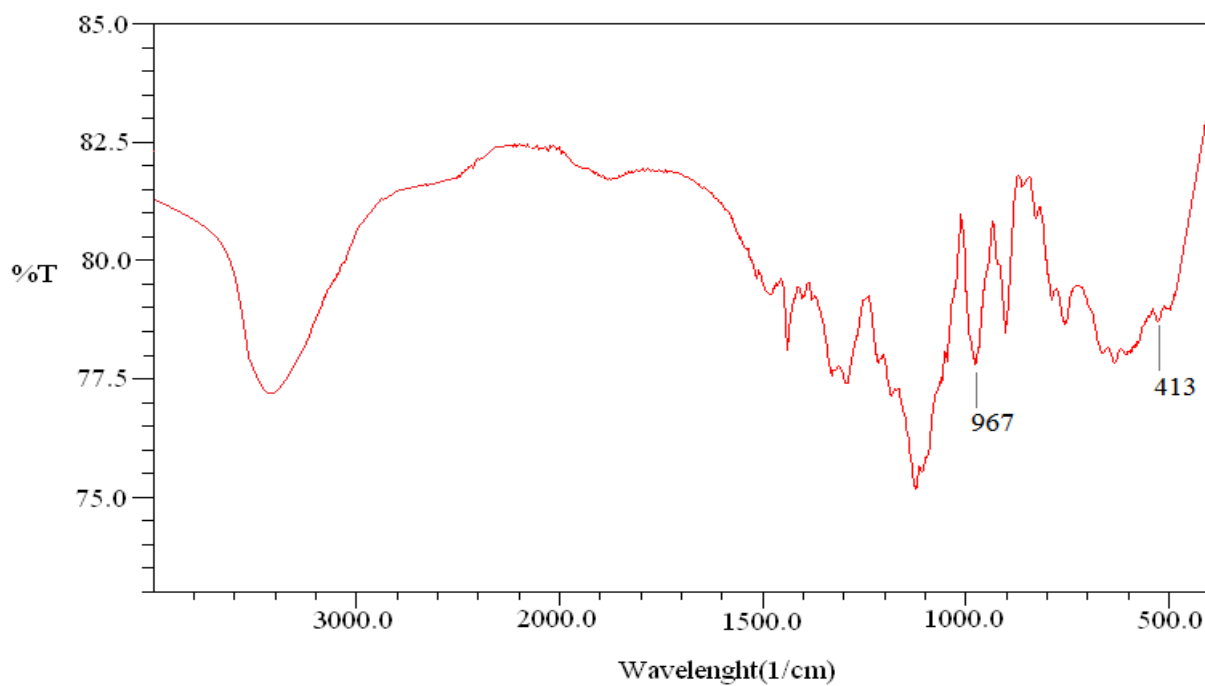
شکل ۱. مکانیسم پیشنهادی سنتز هیدروژل نانوکامپوزیتی



شکل ۲. طیف FT-IR کیتوسان



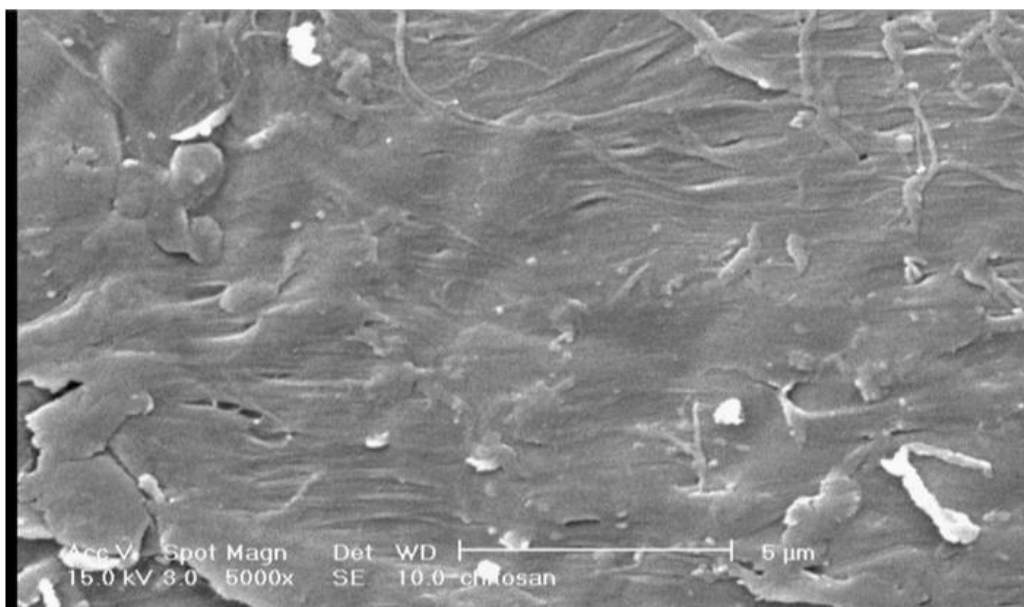
شکل ۳. طیف FT-IR هیدروژل



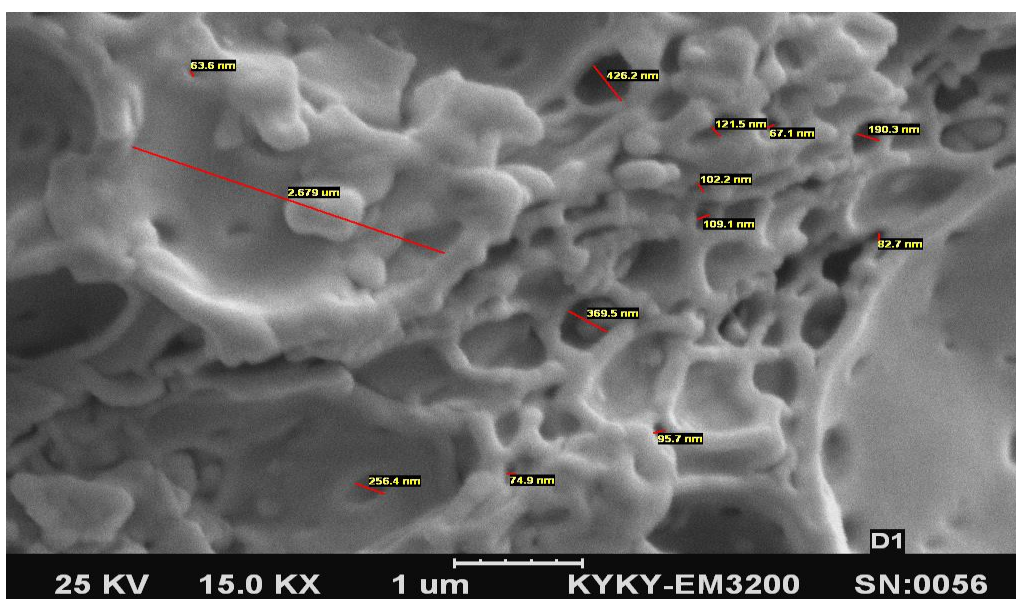
شکل ۴. طیف FT-IR هیدروژل نانوکامپوزیتی

۳-۳- مورفولوژی سطح کیتوسان و هیدروژل نانوکامپوزیتی

همان طور که در شکل ۵ مشاهده می شود سطح کیتوسان عاری از هر گونه خلل و فرج می باشد در صورتی که سطح هیدروژل نانوکامپوزیتی سنتز شده بر پایه از کیتوسان شکل ۶ خلل و فرج های فراوانی دارد که پیوند خوردن گلو تار آلدهید و مونت موریلونیت را روی کیتوسان نشان می دهد. دارو در این خلل و فرج قرار می گیرد.



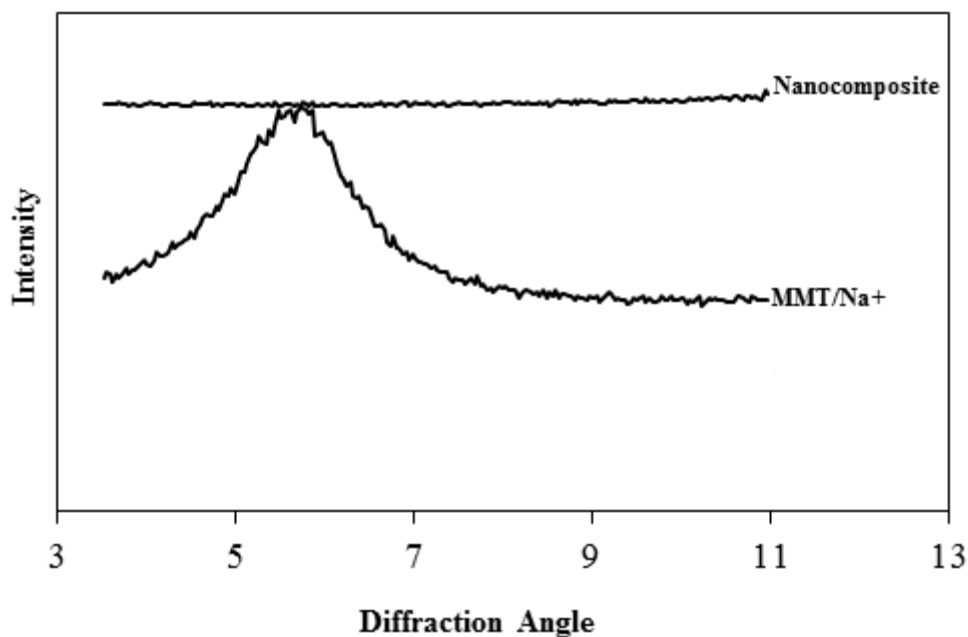
شکل ۵. مورفولوژی سطح کیتوسان



شکل ۶. مورفولوژی سطح هیدروژل نانوکامپوزیتی

۳-۴- نتایج بررسی طیف سنجی پراش پرتو X

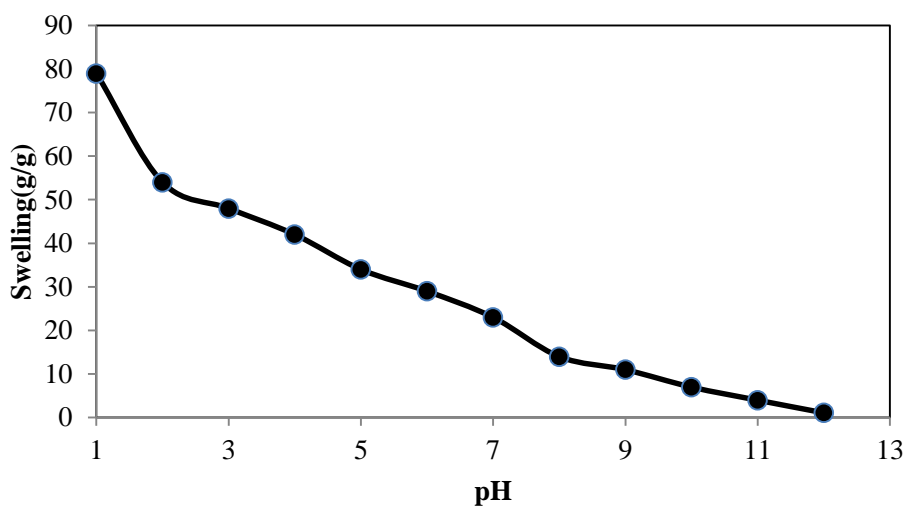
برای بررسی ساختار هیدروژل نانوکامپوزیتی و تعیین چگونگی توزیع و آرایش سیلیکات‌های لایه‌ای مونت موریلونیت در آن، از آزمون تفرق اشعه ایکس (XRD) در ناحیه ۳ تا ۱۲ بر حسب 2θ استفاده شد. شکل ۷ نمودارهای XRD مونت موریلونیت و هیدروژل نانوکامپوزیتی را نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود مونت موریلونیت استفاده شده دارای یک پیک در $2\theta = 5.76^\circ$ می‌باشد که بر این اساس فاصله صفحات نانوکلاهی معادل 15.4 آنگستروم است، به کمک قانون براگ ($\lambda = 2d\sin\theta$) که در آن λ طول موج پرتو تابیده شده که برابر با 0.154 نانومتر، d فاصله صفحات و θ زاویه بین پرتو تابیده شده و بازتاب می‌باشد، محاسبه گردید. منحنی پراش پرتو X نانوکامپوزیت نشان از حذف این پیک و در عین حال گویای پراکنش کامل صفحات نانوکلاهی در بستر هیدروژل و شکل‌گیری نانوکامپوزیتی از نوع یکنواخت است. در هیدروژل نانوکامپوزیتی فاصله بین لایه‌ها زیاد، در نتیجه برهم‌کنش بین مونت موریلونیت و هیدروژل بیشتر از نیروهای واندروالسی بین لایه‌های سیلیکاتی می‌شود و به دلیل پخش لایه‌های سیلیکاتی در هیدروژل ساختار پراکنده تشکیل می‌شود [۱۱].



شکل ۷. نمودار طیف سنجی پراش پرتو X مونت موریلونیت و هیدروژل نانوکامپوزیتی

۳-۵- بررسی حساسیت هیدروژل نانوکامپوزیتی به pH

میزان تورم هیدروژل نانوکامپوزیتی در آب مقطر برابر با 221 g/g می باشد. برای بررسی میزان حساسیت هیدروژل نانوکامپوزیتی سنتز شده به pH، میزان تورم آن در بافرهایی با pH های ۱ تا ۱۲ اندازه گیری شد. همان طور که در شکل ۸ مشاهده می شود میزان جذب آب هیدروژل نانوکامپوزیتی به pH محیط مرتبط می باشد، وجود گروه های یونی باردار در هیدروژل نانوکامپوزیتی به خاطر دافعه بارها میزان جذب آب را افزایش می دهد. هیدروژل نانوکامپوزیتی سنتز شده در pH بالا میزان جذب آب کمتری نسبت به pH پایین دارد، در pH پایین گروه های آمینو و هیدروکسیل واکنش نداده کیتوسان در حضور یون H^+ به یون های آمونیوم و هیدرونیوم یونیزه می شوند، دافعه ایجاد شده بین یون های با بار همسان باعث متورم شدن هیدروژل نانوکامپوزیتی می گردد. در pH های بالاتر به دلیل کاهش غلظت یون H^+ تعداد یون های آمونیوم و هیدرونیوم کاهش پیدا کرده در نتیجه میزان جذب آب نیز که می شود [۱۲].



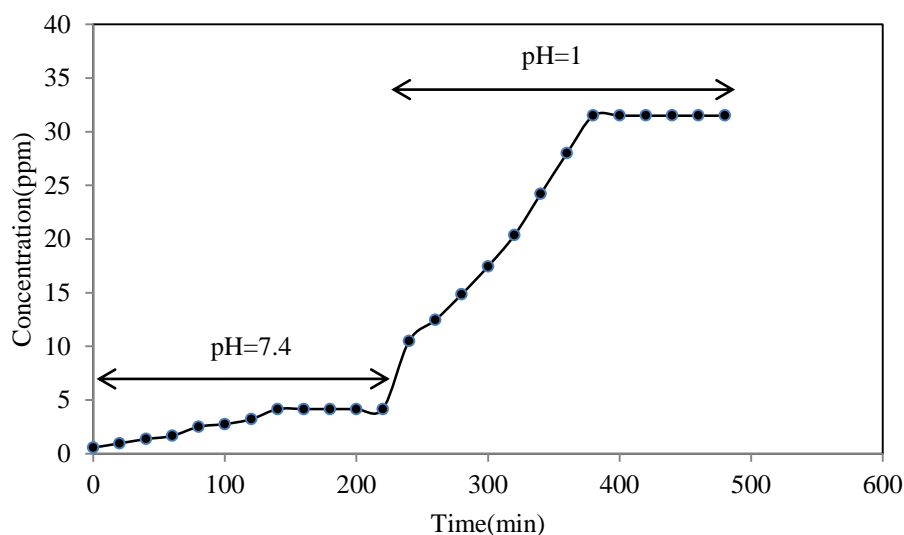
شکل ۸. نمودار اثر pH محلول های بافری بر میزان جذب هیدروژل نانوکامپوزیتی

۳-۶- بررسی رهایش دارو از هیدروژل نانوکامپوزیتی

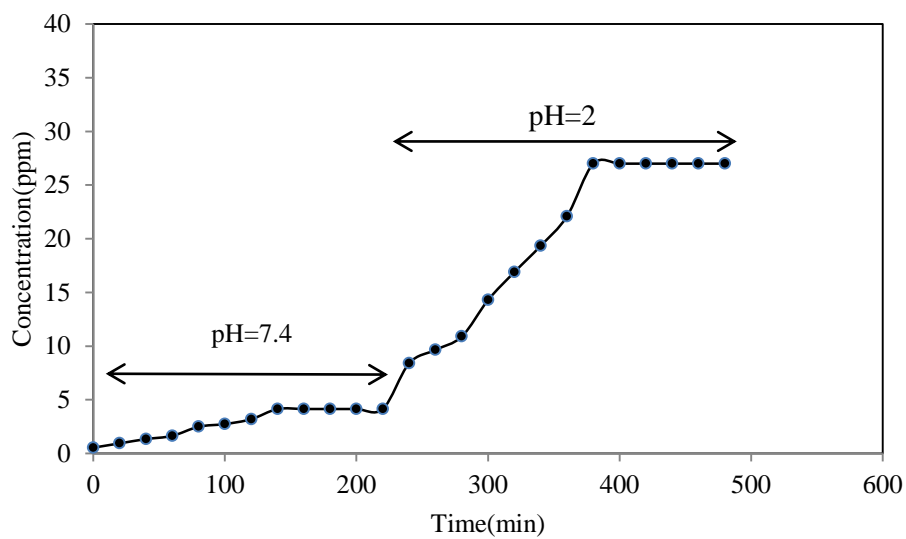
شکل های ۹ تا ۱۴ نمودار رهایش دارو در pH های مختلف اسیدی (مشابه سلول های سرطانی) را در مقایسه با pH خون ($\text{pH}=7.4$) را نشان می دهند. مقدار داروی آزاد شده، به کمک منحنی استاندارد به طریق زیر تعیین می گردد. براساس معادله بیر- لامبر، مقدار جذب (A) رابطه خطی با غلظت (C) نمونه دارد:

$$A = LKC\varepsilon \quad (2)$$

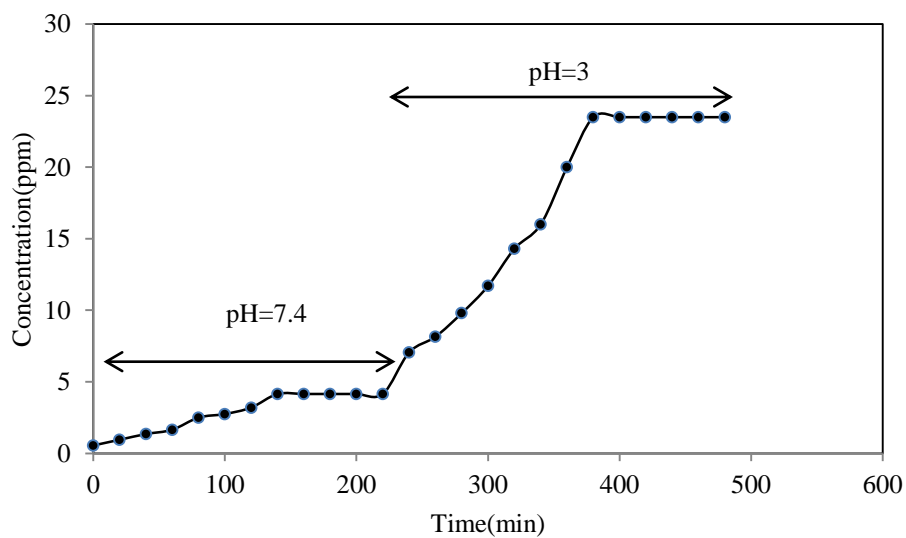
می باشد. از روی منحنی استاندارد دارو، ضریب زاویه خط C برحسب A در حقیقت شیب منحنی $m = LKC\varepsilon$ حاصل ضرب مربوطه (که منحنی استاندارد λ_{\max} تعیین می شود. سپس نمونه هایی که از محلول رهایش دارو برداشته می شود جذب آنها در A است پس از مشخص شدن $A = mc$ که $A = LKC\varepsilon$ هم در همان رسم شده است) به دست می آید. با توجه به معادله (محاسبه می شود. به این صورت که منحنی آزادسازی دارو برحسب زمان رسم می شود. همانطور که مشاهده C ، مقدار غلظت m) می شود میزان رهایش دارو از شبکه هیدروژل ارتباط مستقیم با میزان جذب آب هیدروژل نانوکامپوزیتی دارد. هر چه میزان جذب آب هیدروژل نانوکامپوزیتی بیشتر باشد، میزان رهایش دارو نیز افزایش می یابد. از آنجا که هیدروژل نانوکامپوزیتی سنتز شده در pH های اسیدی دارای بیشترین میزان جذب آب می باشد، در نتیجه مقدار رهایش دارو نیز در این pH ها بیشتر است [۱۶-۱۳].



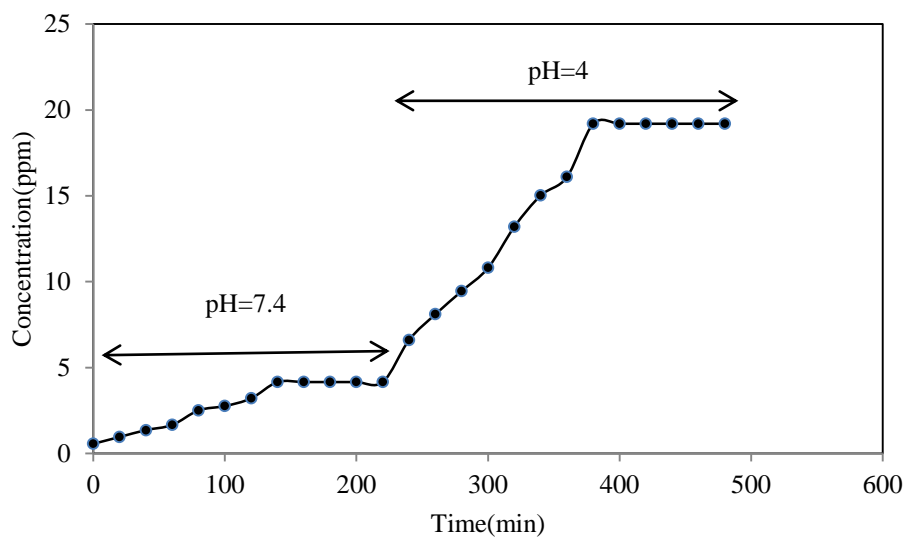
شکل ۹. رهایش دارو در $\text{pH}=1$ در مقایسه با $\text{pH}=7.4$



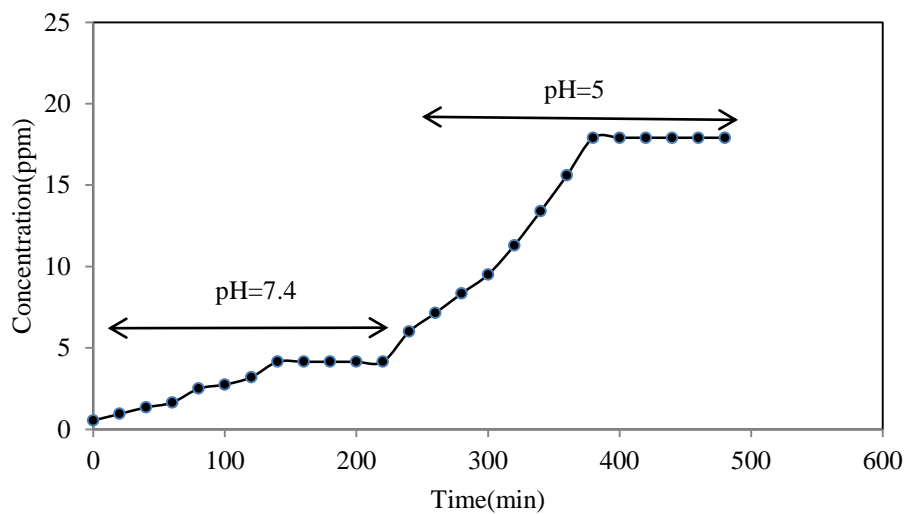
شکل ۱۰. رهائش دارو در pH=2 در مقایسه با pH=7.4



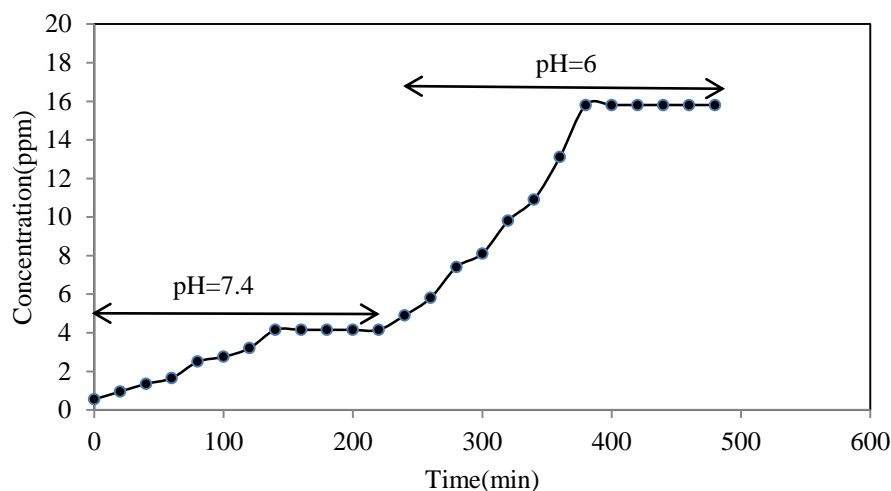
شکل ۱۱. رهائش دارو در pH=3 در مقایسه با pH=7.4



شکل ۱۲. رهائش دارو در pH=4 در مقایسه با pH=7.4



شکل ۱۳. رهائش دارو در pH=5 در مقایسه با pH=7.4



شکل ۱۴. رهائش دارو در pH=6 در مقایسه با pH=7.4

جدول ۱- نتایج مربوط به رهائش دارو در pH های مختلف

pH	غلظت داروی اولیه (مقدار بارگذاری) (ppm)	غلظت داروی رهائش شده (ppm)	درصد داروی رهائش شده (%)	مقدار داروی باقی مانده (ppm)
۱	۵۰	۳۱/۵۰	۶۳/۰۰	۱۲/۱۵
۲	۵۰	۲۷/۰۰	۵۴/۰۰	۱۷/۲۵
۳	۵۰	۲۳/۵۰	۴۷/۰۰	۲۱/۱۵
۴	۵۰	۱۹/۲۰	۳۸/۴۰	۲۵/۴۵
۵	۵۰	۱۷/۹۰	۳۵/۸۰	۲۶/۷۵
۶	۵۰	۱۵/۸۰	۳۱/۶۰	۲۸/۸۱
۷/۴	۵۰	۴/۱۵	۸/۳۰	۴۴/۳۲

۴- نتیجه گیری

هیدروژل نانوکامپوزیتی به دست آمده از پیوند زنی گلو تار آلدهید بر پایه کیتوسان در حضور مونت موریلونیت، جذب آب مقطر (۲۲۱g/g) را دارا می باشد. مرفولوژی سطح کیتوسان و هیدروژل نانوکامپوزیتی نشاندهنده این پیوند می باشد. همچنین این هیدروژل نانوکامپوزیتی در pH های مختلف جذب آب متفاوتی از خود نشان داد به طوری که میزان جذب آب در pH های اسیدی نسبت به pH های بازی بیشتر است. افزایش سرعت نفوذ آب به درون شبکه هیدروژل نانوکامپوزیتی باعث افزایش سرعت آزادسازی دارو می شود و کاهش سرعت نفوذ آب سرعت آزادسازی را کاهش می دهد. ساختار شبکه و میزان قطبیت آن عامل مهمی در تعیین میزان جذب آب شبکه و سرعت نفوذ آب به درون شبکه است و این نشان می دهد که هیدروژل نانوکامپوزیتی سنتز شده حساس به pH می باشد. همانطور که در مرفولوژی سطح هیدروژل نانوکامپوزیتی مشاهده شد، هیدروژل دارای حفره های زیادی

می باشد که می توان از این حفره ها برای بارگذاری دارو استفاده کرد. دارو در این حفره ها قرار گرفته و به دلیل شباهت زیاد این هیدروژل نانوکامپوزیتی به بافت های زنده و نیز زیست تخریب پذیری آن، در بدن می تواند به عنوان کاندیدای مناسبی برای دارورسانی باشد. با استفاده از این هیدروژل نانوکامپوزیتی می توان دارورسانی به سلول های سرطانی را به طور هدفمند انجام داد به طوری که آزادسازی دارو در مکان های خاصی از بدن (pH اسیدی سلول های سرطان) اتفاق می افتد و آسیبی به سلول های سالم نمی رسد.

۵- منابع

- [1] J. M. Shen, F. Y. Gao, T. Yin, H. X. Zhang, M. Ma, Y. J. Yang, F. Yue, *Pharmacological Research*, **70** (2013) 102.
- [2] N. Ogata, S. Kawakage, T. Ikada, *Polymer*, **38** (1997) 5115.
- [3] D. Gao, R. B. Heimann, *Polymer Gels Networks*, **1**(1993) 225.
- [4] W. F. Lee and Y. C. Chen, *Journal of Applied Polymer Science*, **94**(2004) 692.
- [5] M. Sadeghi, H. Hosseinzadeh, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, **23**(2008) 381.
- [6] M. Sadeghi and S. Safari, *Asian Journal of Chemistry*, **9**(2013) 4842.
- [7] G. Deepa, T. Arun Kumar, A. Thulasidasan, *International Journal of Nanomedicine*, **26**(2012) 4077.
- [8] A. Pourjavadi, A.M. Harzandi, H. Hosseinzadeh, *J. Eur. Polym*, **40** (2004)1363.
- [9] A. Pourjavadi, M. Sadeghi, H. Hosseinzadeh, *Polym. Adv. Tech*, **22** (2005) 22.
- [10] M. Sadeghi, H. Hosseinzadeh, *Turk. J. Chem*, **34** (2010)739.
- [11] B. K. G. Theng, *The Chemistry of Clay- Organic Reaction*, Adam Hilger, Bristol, 1974.
- [12] A. Pourjavadi, H. Hosseinzadeh, M. Sadeghi, *Journal of Composite Materials*, **41** (2007) 2057.
- [13] M. Mahkam and M. Allahverdipoor, *Drug Targeting*, **12** (2004)151.
- [14] A. Vashist, Y. K Gupta, S. Ahmad, *Journal of Material Chemistry B*, **2** (2014)147.
- [15] G. Giani, S. Fedi, R. Barbucci , *Hybrid Magnetic Hydrogel*, **4**(2012) 1157.
- [16] B. Abdos, M. Sajadi, L.Maamani, *Journal of Applied Chemistry*, **35**(2015)45.

