



تولید هیدروژل حساس به pH با استفاده از پرتو الکترونی بر پایه آمیزه فیزیکی ژلاتین و کتیرا

توکول، مسلم* - دهشیری، سعیده

سازمان انرژی اتمی، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، مجتمع پژوهشی ایران مرکزی

چکیده:

در پژوهش حاضر، با آمیزه سازی ژلاتین و کتیرا، یک هیدروژل در هم تنیده پلیمری با رفتار تورمی حساس به pH با کمک پرتو دهی الکترونی ساخته شد. در حالی که پرتو دهی محلول کتیرا منجر به شکل گرفتن محلول با گرانشی کاهیده گردید، آمیزه سازی ژلاتین با کتیرا در محدوده ترکیب درصد وزنی کمتر از ۸۵٪ وزنی کتیرا، موجب افزایش محتوی ژل گردید. همچنین آمیزه سازی با کتیرا موجب کاهش میزان و سرعت تورم در محیط اسیدی و کنترل سرعت تورم در محیط بافری با pH برابر ۷/۴ گردید. با توجه به نتایج مطالعه، به نظر می‌رسد هیدروژل یاد شده می‌تواند به عنوان یک گزینه امیدوار کننده برای تهیه سامانه رهایش داروی حساس به pH مورد ارزیابی بیشتر قرار گیرد.

کلمات کلیدی: هیدروژل حساس به pH، پرتو دهی الکترون، ژلاتین، کتیرا، شبکه در هم تنیده پلیمری

Preparation of a pH sensitive electron beam irradiation crosslinked hydrogel based on gelatin and tragacanth

Tavakol, Moslem* - Dehshiri, Saeedeh

Central Iran Research Complex, Nuclear Science and Technology Research Institute,
Yazd, Iran

Abstract: In this study, a pH sensitive blended polymeric hydrogel based on gelatin (Gtn) and gum tragacanth (GT) was prepared using electron beam irradiation. Although, electron beam irradiation of GT solution led to a reduction in solution viscosity, stable hydrogels with elevated gel content were obtained for Gtn-GT solution at GT compositions less than 85% w/v. Addition of GT to Gtn solution led to a decrease in swelling rate and swelling degree of hydrogels in acidic medium. According to the results, the GTN-GT hydrogel might be further investigated as a promising candidate for colon-specific delivery of drugs.



مقدمه:

هیدروژل‌ها شبکه‌های سه بعدی پلیمری هستند که با جذب آب به جای حل شدن تا رسیدن به حالت تعادلی متورم می‌شوند. ویژگی‌های منحصر به فرد هیدروژل‌ها از جمله ظرفیت جذب میزان بالای آب و نزدیکی خواص زیستی به بافت‌های زنده، موجب کاربرد فراوان آن‌ها در زمینه‌های پزشکی و دارویی شده است. هیدروژل‌های هوشمند، که دارای قدرت پاسخگویی به تغییرات محیطی هستند، در سال‌های اخیر مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته‌اند. هیدروژل‌های دارای رفتار تورمی حساس به pH یکی از این دسته هستند که به خصوص در رهایش دارو کاربرد زیادی دارند.

از میان روش‌های مختلف تهیه هیدروژل‌ها، پرتوهای یونیزه کننده دارای خواص ویژه عدم نیاز به عامل شبکه‌ساز شیمیایی و امکان سترون سازی ضمن فرآیند شبکه‌ای کردن هستند. برای تهیه هیدروژل‌های حساس به pH با پرتوهای یونیزه کننده، عموماً محلول آمیزه فیزیکی پلیمرهای طبیعی با مونومرها یا پلیمرهای مصنوعی که دارای رفتار حساس به pH و همچنین قابلیت پلیمریزاسیون/شبکه‌ای شدن با پرتوهای یونیزه کننده هستند، پرتودهی شده است. از این پژوهش‌ها می‌توان به پرتودهی محلول آمیزه فیزیکی کربوکسی متیل سلولز و آکرلیک اسید [۱]، ژلاتین و آکرلیک اسید [۲] و پلی ساکارید تراویده از گیاه اسفرزه و آکرلیک اسید [۳] اشاره کرد. آمیزه‌سازی با آکرلیک اسید منجر به کاهش تورم در محیط اسیدی و افزایش تورم در محیط قلیایی گردیده است.

ژلاتین، پلیمری زیستی متشکل از مخلوط پروتئین‌هاست که از هیدرولیز کلاژن به دست می‌آید. ژلاتین دارای کاربردهای گسترده، از جمله در تولید کپسول‌های نرم و سخت در صنایع داروسازی است. شبکه‌ای شدن شیمیایی ژلاتین با استفاده از شبکه‌ای کننده‌های شیمیایی مانند ژنیپین و گلو تار آلدهید انجام پذیر است. همچنین، پرتودهی محلول ژلاتین منجر به شبکه‌ای شدن این ماده و تشکیل هیدروژل می‌گردد [۴]. رفتار تورمی هیدروژل یاد شده، در محیط اسیدی و بازی تفاوت زیادی ندارد. همچنین، گزارش شده که هیدروژل یاد شده در کنار دارا بودن خواص مفید، برای توسعه کاربرد، نیاز به بهبود استحکام کششی، انعطاف‌پذیری، میزان جذب آب در شبکه و قدرت حفظ رطوبت دارد [۴، ۵].

کتیرا، صمغی است که از گون‌های آستراگالوس روینده در مناطق مرتفع محدوده ترکیه تا افغانستان ترشح می‌شود. بدنه اصلی این پلی ساکارید از مونومرهای آلفا-دی-گالاکترونیك اسید تشکیل شده است و در تعدادی از واحدهای گالاکترونیك اسید، گروه کربوکسیلیک اسید متیل استر جایگزین گروه کربوکسیل شده است. بر اساس مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۳ انجام شده، این صمغ سهم ۹ درصدی را در بین پلیمرهای طبیعی مورد استفاده در قرص‌های رهایش تأخیری دارو دارد [۶]. در سال‌های اخیر پژوهش‌های زیست پزشکی بر



روی این ماده سیر صعودی داشته و پژوهشگران از آن برای تهیه انواع هیدروژل‌ها، نانوذرات، میکروذرات، داربست‌های الکتروریسی شده و فیلم‌های پلیمری استفاده کرده‌اند.

اخیراً، توکل و همکاران موفق شدند با پیوندزنی گره تیرامین به ساختار کتیرا، با استفاده از پرتوهای الکترونی هیدروژلی بر پایه این پلیمر تهیه کنند. میزان تورم هیدروژل یاد شده در محیط خنثی و قلیایی چند برابر محیط اسیدی بوده است [۷].

در مطالعه حاضر، تلاش گردیده است با پرتودهی آمیزه فیزیکی ژلاتین و کتیرا، خواص تورمی ژلاتین توسعه داده شده و یک سامانه هیدروژلی حساس به pH بر پایه پلیمرهای طبیعی یاد شده، بدون استفاده از پلیمرهای مصنوعی، تهیه گردد. در ادامه، خصوصیات هیدروژل تولیدی شامل محتوای ژل و رفتار تورمی در محیط‌های شبیه‌سازی شده قسمت‌های مختلف دستگاه گوارش بررسی شده است.

روش کار:

کتیرای خام ایرانی ترشح شده از گونه اصفهان^۱ از بازار تهیه و پس از جداسازی ناخالصی‌ها، آسیاب و ذخیره شد. ژلاتین از شرکت مرک خریداری گردید. دیگر مواد آزمایشگاهی و حلال‌ها، همگی از درجه آزمایشگاهی خریداری و بدون خالص‌سازی استفاده شدند. برای حل کردن ژلاتین، پس اضافه کردن این ماده به آب مقطر، محیط تا حدود ۶۰ درجه سلسیوس گرم شد و پس از حل شدن کامل پلیمر، دمای محلول به دمای اتاق بازگردانده شد. سپس، در حالت اختلاط شدید، مقدار معین کتیرا به محیط اضافه شده و پس از یک ساعت، محلول به مدت یک شب برای آپوشی کامل به آرامی همزده شد تا در نهایت محلولی با غلظت کل پلیمری ۵ درصد وزنی و ترکیب درصد پلیمری معین حاصل شود. سپس، محلول در تیوب پلاستیکی ۵ میلی‌لیتری ریخته شده و به یخچال منتقل گردید. پس از شکل گرفتن ژل فیزیکی، نمونه تحت پرتو الکترونی با دز ۲۵ کیلوگری قرار گرفت. تمامی نمونه‌ها پس از پرتودهی تا زمان انجام آنالیزهای بعدی در یخچال نگهداری گردید.

برای اندازه‌گیری محتوای ژل، نمونه‌های هیدروژل به مدت ۲۴ ساعت در آون خلاء در دمای ۶۰ درجه سلسیوس خشک شده و پس از توزین (W_{d0}) در آب مقطر به مدت ۴۸ ساعت غوطه‌ور گردید. سپس، نمونه‌ها بیرون آورده شده و به مدت ۲۴ ساعت در آون خلاء در دمای ۶۰ درجه سلسیوس خشک و سپس وزن گردید (W_{d48}). محتوای ژل هیدروژل توسط رابطه ۱ محاسبه گردید.

$$GC = \frac{W_{d48}}{W_{d0}} \quad (1)$$

¹ Astragalus gossypinus



برای بررسی رفتار تورمی، نمونه‌های خشک شده پس از توزین (w_{d0})، در محیط تورم (محللول اسید کلریدریک با pH برابر ۱/۵ و یا محللول بافر فسفات با pH برابر ۷/۴) قرار گرفت و محیط در دمای ۳۷ درجه سلسیوس با شدت ۱۵۰ دور بر دقیقه به هم زده شد. در زمان‌های از پیش تعیین شده، نمونه از محیط بیرون آورده شده و پس از خشک کردن آب سطحی وزن گردید (w_t). میزان تورم در هر زمان با استفاده از رابطه ۲ تعیین گردید.

$$SD = \frac{w_t - w_{d0}}{w_{d0}} \quad (2)$$

تمامی آزمایش‌ها در این پژوهش سه مرتبه تکرار و مقادیر میانگین گزارش گردید.

نتایج و بحث:

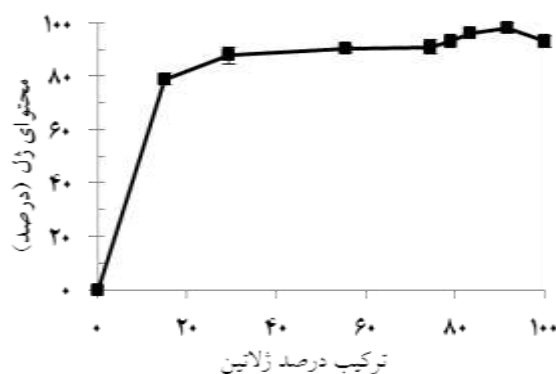
پرتودهی پلیمرهای طبیعی بسته به عواملی مانند نوع پلیمر، فاز پرتودهی شده، غلظت ماده پلیمری در فاز محللول و حضور مواد دیگر، منجر به غلبه یکی از واکنش‌های کاهش وزن مولکولی یا شبکه‌ای شدن می‌شود. عموماً پرتودهی پلی‌ساکاریدها در فازهای جامد و محللول، مگر در حالت خمیری، منجر به کاهش وزن مولکولی می‌گردد.

در پژوهش حاضر، با پرتودهی محللول ژلاتین (با غلظت بالاتر از ۲/۵ درصد وزنی و دز بالاتر از ۵ کیلوگری) تشکیل هیدروژل مشاهده گردید. نتایج مطالعات گذشته نشان می‌دهد پرتودهی ژلاتین در فاز محللول منجر به شبکه‌ای شدن و تشکیل هیدروژل می‌گردد [۴]. ایجاد اتصالات شیمیایی به دلیل واکنش بین ماکروآدی‌کال‌های تشکیل شده در اثر پرتودهی اتفاق می‌افتد. در اثر تکرار چندین واکنش اتصال شیمیایی در بین زنجیره‌های پلیمری، شبکه سه بعدی هیدروژل شکل می‌گیرد. این مسئله در حالی است که پرتودهی محللول کتیرا در غلظت‌های مختلف و دز پرتودهی در بازه ۵-۸۰ کیلوگری، موجب تشکیل محللولی با ویسکوزیته کاهیده نسبت به محللول اولیه گردید. این مسئله نشان دهنده غلبه واکنش کاهش وزن مولکولی کتیرا در این شرایط است و با نتایج گزارش شده پیشین پژوهشگران همخوانی دارد.

با توجه به حضور گروه‌های کربوکسیل، آمین و هیدروکسیل در ساختار ژلاتین و گروه‌های هیدروکسیل و کربوکسیل در ساختار کتیرا، انتظار می‌رفت با پرتودهی محللول آمیزه فیزیکی این دو ماده، ضمن شبکه‌ای شدن ژلاتین، زنجیره‌های پلیمری کتیرا به دلیل ایجاد پیوند هیدروژنی بین گروه‌های یاد شده، برهمکنش الکترواستاتیک احتمالی بین گروه‌های آمین و کربوکسیل یونیزه شده و درگیری فیزیکی بین زنجیره‌ها، در زنجیره‌های ژلاتین شبکه‌ای شده گیر افتاده و یک شبکه درهم تنیده پلیمری شکل بگیرد. البته پیوند خوردن

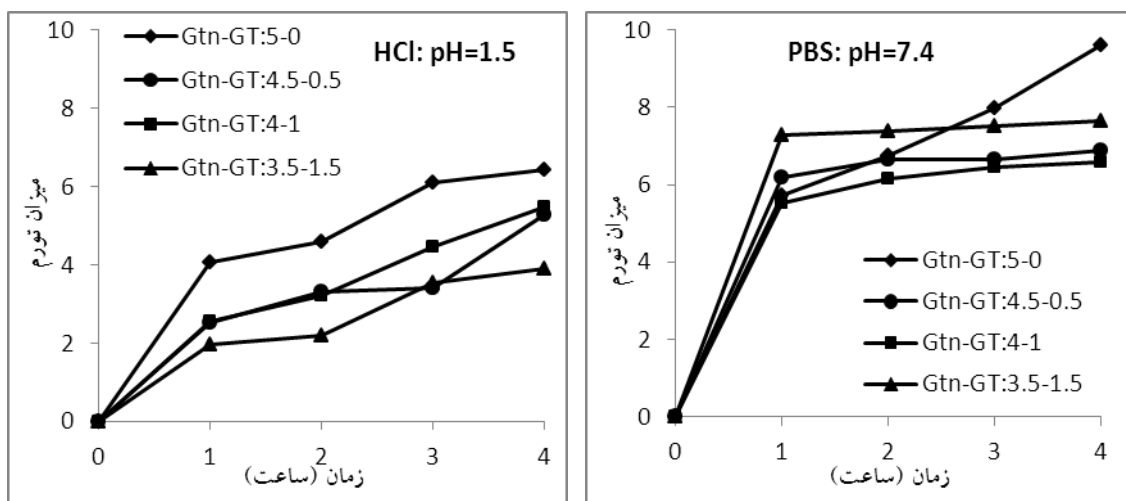


شیمیایی بین زنجیره‌های ژلاتین و کتیرا در اثر حمله رادیکال‌های آزاد نیز واکنش دیگری است که ممکن است اتفاق بیفتد.



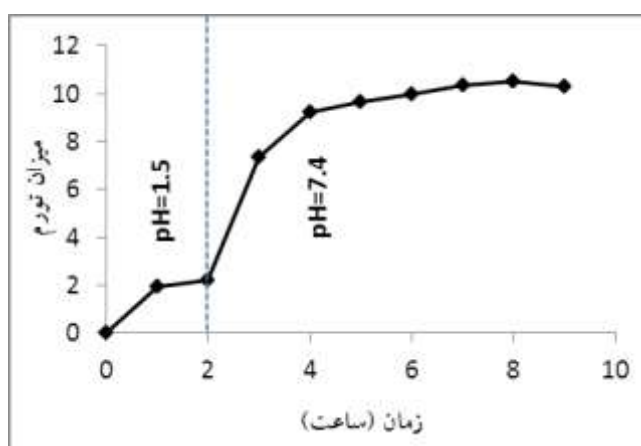
شکل (۱) - اثر ترکیب درصد پلیمرها بر محتوای ژل هیدروژل

همانطور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، هیدروژل تهیه شده با ترکیب درصد کتیرا در محدوده ۵-۱۵ درصد وزنی (ترکیب درصد ژلاتین بالای ۸۵٪)، دارای محتوای ژل بیشتر نسبت به هیدروژل تهیه شده از ژلاتین خالص است. این مسئله می‌تواند به تشکیل شبکه در هم تنیده پلیمری نسبت داده شود. افزایش محتوای ژل و تشکیل شبکه در هم تنیده پلیمری با پرتودهی پلیمرهای دارای بار مخالف، پیشتر نیز گزارش شده است. [۵]. رفتار تورمی هیدروژل ژلاتین-کتیرا در محیط اسیدی و بافر فسفات در شکل ۲ نشان داده شده است. همچنین، در شکل ۳ رفتار تورمی هیدروژل ژلاتین-کتیرا در محیط شبیه‌سازی شده دستگاه گوارش نشان داده شده، به این ترتیب که هیدروژل در ۲ ساعت ابتدایی در محیط اسیدی و در ساعات بعدی در بافر فسفات غوطه‌ور شده است.



شکل (۲) رفتار تورمی هیدروژل ژلاتین-کتیرا در محیط برون‌تنی با مختلف pH

همانطور که مشاهده می‌گردد، افزودن کتیرا موجب کاهش قابل توجه در میزان تورم هیدروژل در محیط اسیدی می‌گردد. با توجه به رفتار ایزوالکتریک ژلاتین (نقطه ایزوالکتریک در حدود ۵/۰۵، که البته با توجه به نوع ژلاتین تغییراتی دارد)، هیدروژل تهیه شده از این ماده در هر دو محیط اسیدی و بافری مورد مطالعه، تورم نسبتاً قابل توجهی از خود نشان می‌دهد. با افزودن کتیرا به ساختار، احتمال پیوندهای هیدروژنی بین گروه‌های یونیزه نشده مانند کربوکسیل و جاذبه الکترواستاتیک بین گروه‌های یونیزه شده با بار مخالف، مقاومت در برابر تورم در محیط اسیدی را افزایش داده و بدین ترتیب میزان تورم کاهش می‌یابد.



شکل (۳) رفتار تورمی هیدروژل ژلاتین-کتیرا در محیط شبیه‌سازی شده دستگاه گوارش



هرچند، پیوندهای هیدروژنی و جاذبه الکترواستاتیک موجود در شبکه در هم تنیده در محیط بافری هم می‌تواند در مقابل تورم مقاومت کند، اما با توجه به pH محیط بافری، برابر $7/4$ ، به واسطه یونیزه شده گروه‌های کربوکسیل موجود در ساختار هر دو ماده، نیروی دافعه بین گروه‌های یاد شده بر نیروی جاذبه بیشتری نموده و افزایش میزان تورم مشاهده می‌گردد. بنابراین، همانطور که در شکل ۲ و ۳ مشاهده می‌گردد، در نمونه‌های حاوی کتیرا، سرعت تورم در محیط بافری چند برابر محیط اسیدی است. با توجه به نتایج، به نظر می‌رسد هیدروژل تهیه شده می‌تواند به عنوان یک گزینه امیدوار کننده برای کاربردهای زیست‌پزشکی از جمله رهایش داروی کنترل شده با pH مورد ارزیابی بیشتر قرار گیرد.

نتیجه گیری :

در پژوهش حاضر، با هدف تولید یک هیدروژل با رفتار تورمی حساس به pH بر پایه پلیمرهای طبیعی، محلول آمیزه فیزیکی ژلاتین و کتیرا تحت پرتودهی الکترون قرار گرفت. در نتیجه یک هیدروژل در هم تنیده پلیمری با تورم کاهیده در محیط اسیدی (pH برابر $1/5$) و تورم کنترل شده در محیط قلیایی (pH برابر $7/4$) تولید گردید. همچنین، آمیزه‌سازی با کتیرا در محدوده ترکیب درصد وزنی کمتر از 85% کتیرا، موجب افزایش محتوی ژل گردید. با توجه به نتایج مطالعه، به نظر می‌رسد هیدروژل یاد شده می‌تواند به عنوان یک گزینه امیدوار کننده برای تهیه سامانه رهایش داروی حساس به pH مورد ارزیابی بیشتر قرار گیرد.

مراجع:

1. El-Hag Ali A., Abd El-Rehim H.A., Kamal H., and Hegazy D.E.S.A., Synthesis of Carboxymethyl Cellulose Based Drug Carrier Hydrogel Using Ionizing Radiation for Possible Use as Site Specific Delivery System. *J. Macromol. Sci. Pure.*, 45, 628-634, 2008.
2. Raafat A.I., Gelatin Based Ph-Sensitive Hydrogels for Colon-Specific Oral Drug Delivery: Synthesis, Characterization, and in Vitro Release Study. *Journal of Applied Polymer Science*, 118, 2642-2649, 2010.
3. Singh B., Sharma V., and Kumar S., Synthesis of Smart Hydrogels by Radiation Polymerisation for Use as Slow Drug Delivery Devices. *Can. J. Chem. Eng.*, 89, 1596-1605, 2011.
4. Yang C., Xu L., Zhou Y., Zhang X., Huang X., Wang M., Han Y., Zhai M., Wei S., and Li J., A Green Fabrication Approach of Gelatin/Cm-Chitosan Hybrid Hydrogel for Wound Healing. *Carbohydr. Polym.*, 82, 1297-1305, 2010.
5. Lim Y.-M., Gwon H.-J., Park J.-S., Nho Y.-C., Shim J.-W., Kwon I.K., Kim S.-E., and Baik S.-H., Synthesis and Properties of Hyaluronic Acid Containing Copolymers Crosslinked by Γ -Ray Irradiation. *Macromolecular Research*, 19, 436-441, 2011.
6. Patil P.R., Thorat R.U., Puranik P.K., Zinjan R.V., and Salve V.K., Natural Polymers Used in Modified Drug Delivery and Its Incompatibility: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 4, 83-92, 2013.
7. Tavakol M., Dehshiri S., and Vasheghani-Farahani E., Electron Beam Irradiation Crosslinked Hydrogels Based on Tyramine Conjugated Gum Tragacanth. *Carbohydr. Polym.*, 152, 504-509, 2016.



بیست و چهارمین کنفرانس هسته ای ایران

P: ۱۲۸۹

۳۰ و ۳۱ اسفندماه - دانشگاه اصفهان

