

Study of Loading and Releasing of Fluvoxamine in Hydrogels Prepared by Ultrasound Irradiation

Mitra Abdollahipaynavandi¹, Rajabali Ebrahimi^{2*}, and Afsaneh Amiri¹

1. Department of Chemistry, College of Science, Central Tehran Branch, Islamic Azad University,

Postal Code: 86831-14676, Tehran, Iran

2. Department of Chemistry, College of Science, Takestan Branch, Islamic Azad University,

P.O. Box: 34815-1515, Takestan, Iran

Received: 19 October 2014, accepted: 4 February 2015

ABSTRACT

A drug delivery process at a particular organ or site and at a specific time requires drug dose adjustment to reduce side effects and accelerate faster healing. The three parameters of time, site and release rate can be modulated by controlled drug delivery systems. Hydrogels are hydrophilic polymers and copolymers with three-dimensional network structures that nowadays are used in new controlled drug delivery systems. These macromolecules can respond to external stimuli such as temperature, pH and ionic strength. In this study, biocompatible acrylic hydrogels, synthesized by ultrasound, were studied to examine controlled drug release of Fluvoxamine. A pulsed power ultrasound was applied to the reaction mixture from the tip of a probe unit. It was found that hydrogel formation was faster using ultrasound. The results showed that ultrasonic irradiation significantly reduced the reaction time and increased efficiency. Additionally, increasing glycerol in the solution improved the viscosity of the reaction towards higher reaction rate. Also, we studied the stimuli sensitivity and swelling of hydrogels, and the rate of drug release at different temperatures and pH media. The results showed that the ultrasound irradiated acrylic hydrogels were sensitized towards pH and temperature variations. These hydrogels, due to their highly porous structure, were capable to load and release the drug rapidly and their performances were affected by pH and temperature. Also, the results showed that in a simulated body environment, the hydrogels were suitable options as controlled drug delivery systems in intestinal media. The ultrasonic polymerization method described here has a wide range of applications in biomaterial synthesis where initiators are not desired. The method adopted in this study can be developed for other gels and drugs.

(*)To whom correspondence should be addressed.

E-mail: pr_ebrahimi_r@yahoo.com

Keywords:

controlled delivery,
Fluvoxamine,
ultrasound,
acrylic acid,
acrylamide

بررسی بارگذاری و رهایش داروی فلووکسامین در هیدروژل ساخته شده با فراصوت دهی

میترا عبداللهی بینوندی^۱، رجبعلی ابراهیمی^{۲*}، افسانه امیری^۱

۱- تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکز، دانشکده علوم، گروه شیمی، کد پستی ۸۶۸۳۱-۱۴۶۷۶
۲- تاکستان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تاکستان، دانشکده علوم، گروه شیمی، صندوق پستی ۱۵۱۵-۳۴۸۱۵

دریافت: ۹۳/۷/۲۷، پذیرش: ۹۳/۱۱/۱۵

چکیده

رساندن دارو در زمان و مکان معین، منجر به اصلاح دوز دارو، کاهش عوارض جانبی و درمان سریع تر می شود. در سامانه های دارورسانی موسوم به سامانه های رهایش کنترل شده، سه عامل زمان، مکان و سرعت رهایش دارو قابل کنترل است. هیدروژل ها، پلیمرها و کوپلیمرهای آبدوست با شبکه سه بعدی اند که امروزه به عنوان سامانه های نوین دارورسانی کنترل شده مطرح هستند. همچنین، هیدروژل ها این قابلیت را دارند که به شرایط محیط مانند دما، pH و قدرت یونی پاسخ دهند. در این پژوهش، هیدروژل آکرلیلی زیست سازگار سنتز شده به روش فراصوت دهی، برای مطالعه رهایش کنترل شده داروی فلووکسامین بررسی شد. از فراصوت پالسی ۲۰ kHz به عنوان منبع فراصوت استفاده شد. دما روی ۳۷°C، دمای بدن انسان، تنظیم شد. همچنین، حساسیت و تورم هیدروژل و مقدار بارگذاری و رهایش دارو در دماها و pH های مختلف بررسی شد. هیدروژل در نبود آغازگر و گرما در مدت زمان کوتاهی به دست آمد. نتایج نشان داد، هیدروژل آکرلیلی سنتز شده به کمک فراصوت، دارای تخلخل زیاد در ساختار خود بوده و این هیدروژل قابلیت جذب و رهایش سریع دارو را نیز دارد. همچنین، مقدار این دو ویژگی تحت تأثیر دما و pH است. از روش فرابنفش برای ارزیابی غلظت دارو در تمام موارد استفاده شد. نتایج بررسی ها در محیط شبیه سازی شده بدن نشان داد، این هیدروژل گزینه مناسبی برای رهایش کنترل شده دارو در محیط روده است. روش به کار رفته در این بررسی را می توان به برخی از ژل ها و داروهای دیگر تعمیم داد و در سامانه های دارورسانی از آن بهره گرفت.

واژه های کلیدی

رهایش کنترل شده،
فلووکسامین،
فراصوت،
آکرلیک اسید،
آکریل آمید

* مسئول مکاتبات، پیام نگار:
pr_ebrahimi_r@yahoo.com

مقدمه

به تازگی از هیدروژل‌ها در پزشکی، داروسازی، صنایع آرایشی-بهداشتی، کشاورزی-باغبانی و صنعتی استفاده شده است. از هیدروژل‌ها در ساخت پودرهای جاذب عرق، در مواد آرایشی به عنوان حجم‌دهنده در بوتاکس، در کشاورزی به عنوان جاذب آب برای کاهش اتلاف آب به ویژه در مناطق کم‌آب، در صنعت برای ساخت اشیای تزئینی، جداسازی آب از نفت خام و تنظیم‌کننده رطوبت در بسته‌بندی مواد غذایی استفاده می‌شود [۱-۳]. امروزه استفاده روزافزون از هیدروژل‌ها در عرصه پزشکی، اهمیت آنها را بیش از پیش آشکار کرده است. مثال‌هایی از کاربرد هیدروژل‌ها در پزشکی شامل معالجه زخم، رهایش دارو در روده بزرگ، رهایش داروی موضعی و درون‌چشمی، اصلاح دوز دارو، مهندسی بافت (ساخت ماهیچه مصنوعی) و رهایش داروهای پپتیدی است. از آنجا که داروهای پپتیدی با تهدید تخریب به وسیله آنزیم‌های بدن مواجه می‌شوند، حفظ این داروها و رساندن آن به محل اثر بدون تخریب در رهایش این داروها ایده‌آل به‌شمار می‌آید. برای مثال اینترلوکین تزریقی، امروزه به شکل هیدروژل ارائه می‌شود [۴]. سامانه‌های هیدروژل حساس به محیط، که به عنوان سامانه‌های هوشمند نیز شناخته می‌شوند، براساس نوع پاسخگویی به محرک خارجی به سه گروه سامانه‌های آزادسازی با محرک فیزیکی، محرک شیمیایی و سایر محرک‌ها دسته‌بندی می‌شوند. دما، جریان الکتریسته، نور، فشار، صوت و میدان مغناطیسی از جمله محرک‌های فیزیکی هستند. درحالی‌که pH، ترکیب حلال و وجود یون‌ها جزء محرک‌های شیمیایی به‌شمار می‌آیند. دو محرک پرکاربرد دما و pH هستند. هیدروژل‌های پاسخگو به هر دو محرک، هیدروژل با تحریک دوگانه نامیده می‌شوند. هیدروژل‌های هوشمند پاسخگو به تحریک‌های دوگانه، به دلیل وجود هر دو عامل تحریک دما و pH به‌طور طبیعی در بدن انسان، اهمیت فراوانی در عرصه زیست‌پزشکی دارند [۵-۷]. امواج فراصوت، شکلی از امواج مکانیکی‌اند که بسامد آنها بیشتر از حد شنوایی انسان (۲۰ Hz تا ۲۰۰۰۰ Hz) است. فراصوت دهی روشی مؤثر برای پلیمرشدن مونومرهای محلول در آب و تهیه هیدروژل است [۸]. این عمل به‌سرعت در نبود آغازگر شیمیایی، در دمای محیط و مجاورت مواد افزودنی محلول در آب انجام می‌شود. گلیسرول باعث افزایش گرانروی و تولید رادیکال‌های آزاد شده و به کاهش انحلال‌پذیری پلیمر و تأخیر در واکنش تخریب پلیمر کمک می‌کند [۸،۹].

هیدروژل‌های تهیه شده به کمک فراصوت دارای ساختار میکروسکوپی با تخلخل زیاد، یکنواختی و تورم بیشتری هستند.

فراصوت دهی، نه تنها نیاز به گرما و آغازگرهای شیمیایی سم سلولی را منتفی می‌سازد، بلکه زمان تشکیل هیدروژل را به چند دقیقه کاهش و سرعت پلیمرشدن را افزایش می‌دهد [۹].

در شیوه‌های متداول دارورسانی، غلظت دارو در خون به مدت کوتاهی در محدوده مؤثر است و اغلب نوسان در غلظت دارو مشاهده می‌شود. همچنین، تمام دارو به ناحیه مدنظر هدایت نمی‌شود و در تمام بدن پخش می‌شود. این موضوع منجر به ایجاد عوارض جانبی ناخواسته‌ای می‌شود. در سال‌های اخیر، تلاش‌های جامعی برای توسعه استفاده از سامانه‌های دارورسانی مؤثر به عنوان سامانه‌های کنترل شده رهایش دارو و ابزار مناسبی برای رهایش کنترل‌شده دارو به بدن انجام شده است. دارورسانی کنترل شده عبارت از رساندن دارو در زمان و مکان معین و با دوز کنترل شده است که تسلط بر این سه حوزه منجر به درمان سریع‌تر و کاهش عوارض جانبی می‌شود [۶]. سامانه حمل دارو به شدت روی جذب، توزیع، متابولیسم و دفع ادرار یا مواد در بدن اثر می‌گذارد. افزون بر این، سامانه حمل دارو باید اجازه اتصال به گیرنده هدف را بدهد و روی سیگنال‌دهی گیرنده‌ها و عمل آنها که باید در بدن فعال شوند، اثر بگذارد. سامانه حمل دارو باید با دارو سازگار باشد، به راحتی به آن متصل شده و بتواند به قطعاتی پس از استفاده تجزیه شود که هم بتوانند متابولیزه و هم از راه ترشح طبیعی حذف شوند. در واقع، فرایندهای تولید باید روی شرایط فراوری دقیق در ساختار شیمیایی بیشتر کار کند تا دارو مؤثرتر واقع شود [۱۰-۱۲]. بعضی هیدروژل‌های حساس به دما تنها در اثر تغییرات دمای محیط، دارو را به‌طور روشن-خاموش (on-off) آزاد می‌کنند. بدین ترتیب که اگر دمای محیط به دمایی بیشتر از دمای مدنظر برای شروع رهایش (T_{set}) برسد، رهایش دارو انجام (حالت on) و در حالتی که دما به کمتر از T_{set} کاهش یابد، آزاد شدن آن متوقف می‌شود (حالت off) [۱۳-۱۵]. کاربرد بسترهای هیدروژلی در دارورسانی، شامل پراکنده‌سازی دارو در بستری است که پس از بارگذاری دارو، بستر خشک می‌شود و دارو به‌طور ثابت درون بستر تثبیت می‌شود. هنگامی که سامانه هیدروژلی درون محیط آب قرار می‌گیرد، هیدروژل با جذب آب متورم شده و داروی داخل آن به محیط انتشار می‌یابد. سرعت و مقدار آزادسازی دارو از این بستر هیدروژلی به مقدار نفوذ آب به درون بستر و مقدار انتشار دارو از بستر متورم بستگی دارد [۱۱].

فلووکسامین داروی ضدافسردگی از گروه مهارکننده‌های بازجذب سرتونین است که برای درمان اختلال وسواسی استفاده می‌شود [۱۰]. فرمول ساختاری و نام آیوپاک فلووکسامین در **طرح ۱** نشان داده شده است. در پژوهش حاضر، جذب و رهایش این دارو با

سدیم هیدروکسید خنثی شده به ظرف حاوی ۱۴ g حلال ۷۵٪ گلیسرین اضافه شد. فراصوت با بسامد ۲۰ kHz و توان ۷۰ W با یک کاونده به مخلوط تابانده شد. واکنش در فشار محیط و دمای ۳۷°C انجام شد. پس از سنتز، هیدروژل با آب مقطر دو مرتبه در دمای محیط و سه مرتبه در دمای ۶۰°C شست و شو داده شد. پس از آن، نمونه در گرم‌خانه با دمای ۶۰°C به مدت ۸ h خشک و به مدت یک روز در اتانول قرار داده شد [۸].

رسم منحنی استاندارد

برای رسم منحنی استاندارد، هفت محلول با غلظت‌های مختلف از ۱۹ mg/L تا ۵۵ mg/L تهیه و جذب آنها در طول موج بیشترین جذب یعنی ۲۴۵ nm ثبت شد. حلال به کار رفته در این بررسی آب مقطر بود.

بارگذاری دارو درون هیدروژل

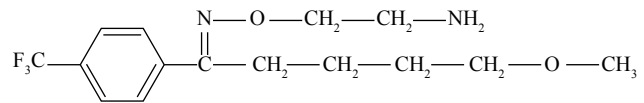
مقدار ۰/۱ g از دارو در بالن ۱۰۰ mL با آب مقطر به حجم رسانده شد. سپس، ۱۰ mL از این محلول به ۰/۲ g از هیدروژل ساخته شده به کمک فراصوت، داخل بشری به حجم ۵۰ mL اضافه شد. برای بررسی تغییرات غلظت، در فاصله‌های زمانی معین، از مخلوط درون بشر طیف UV گرفته و مقدار جذب دارو اندازه‌گیری شد. در نهایت، نمونه داخل بشر صاف و با مقداری آب مقطر شست و شو شد تا داروی چسبیده به سطح هیدروژل حاوی دارو، کاملاً از سطح آن شسته شود. در پایان، نمونه درون گرم‌خانه در دمای ۶۰°C خشک شد.

رهایش کنترل شده دارو از هیدروژل

مقدار ۰/۱ g از هیدروژل حاوی دارو به داخل بشری با حجم ۵۰ mL حاوی ۱۰ mL بافر با pH مشخص منتقل شد. بشر درون حمام آب با دمای ۳۷°C مجهز به ترموستات قرار گرفت و محتویات بشر با همزن مغناطیسی همزده شد. با گذشت زمان و به تدریج با نفوذ بافر به درون ماتریس هیدروژل و متورم شدن آن، داروی بارگذاری شده، آزاد شد و غلظت دارو در بافر افزایش یافت. برای اندازه‌گیری غلظت داروی رها شده در بافر، در زمان‌های مختلف از محلول بافر طیف تهیه و مقدار جذب اندازه‌گیری شد.

رهایش دارو در محیط شبیه‌سازی شده بدن

دارو باید در سامانه‌ای مشابه بدن انسان، پیش از درمان انتشار یابد. اما، از آنجا که شبیه‌سازی بدن با توجه به پیچیدگی‌های ویژه



۵-متوکسی-۱-[۴-(تری‌فلوئورومتیل)-فنیل]-۱-پنتانول-(۲-آمینواتیل)اکسیم

طرح ۱- ساختار شیمیایی و نام آیوپاک فلووکسامین.

هیدروژل ساخته شده به کمک فراصوت دهی و نیز اثر دما و pH بر این دو فرایند بررسی شده است. هیدروژل‌های ساخته شده با فراصوت دهی به آغازگر سمی و مضر برای بدن نیاز ندارند و در نبود گرما، به سرعت تشکیل می‌شوند. بنابراین در حالت پاسخ مثبت به دارو، به عنوان حامل گزینه‌های مناسبی هستند. این کار تا به حال به طور اساسی بررسی نشده است. تاکنون گزارشی مبنی بر استفاده از هیدروژل‌های ساخته شده با فراصوت در سامانه‌های رهایش دارو مشاهده نشده است. این مطالعه به سایر داروهایی قابل تعمیم است که ساختار شیمیایی خود را در آب حفظ کرده تا بتوانند جذب هیدروژل شده و به طور کنترل شده از آن رها شوند.

تجربی

مواد

فسفات دی‌هیدروژن پتاسیم (KH_2PO_4)، فسفات هیدروژن سدیم (Na_2HPO_4)، آکرلیک اسید (AA, $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$)، سدیم هیدروکسید (NaOH) و نیز گلیسرین خالص از شرکت Merck، آکریل‌آمید ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$, AAm) و متیلن بیس‌آکریل‌آمید (MBA)، از شرکت Fluka تهیه شدند. از آب مقطر به عنوان حلال استفاده شد. داروی فلووکسامین نیز از شرکت Merck خریداری شد.

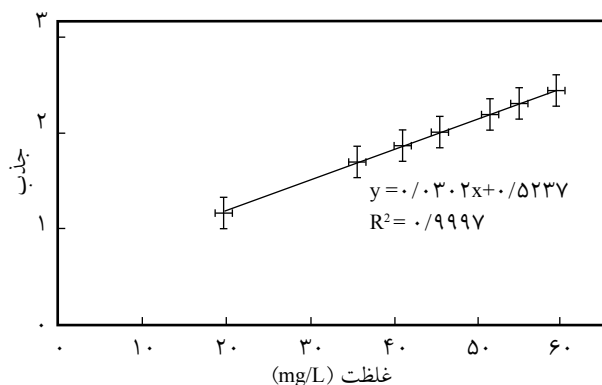
دستگاه‌ها

دستگاه فراصوت مدل Bandelin HD 2070، طیف‌سنج UV-Vis مدل HP-Agilent 8452A، گرم‌خانه خلأ OF-02G و pHسنج مدل Sartorius Professional Meter PP-20 به کار گرفته شدند.

روش‌ها

آماده‌سازی هیدروژل

نمونه‌ای از هیدروژل ساخته شده در معرض فراصوت دهی با درصدهای متفاوت از افزودنی گلیسرین، برای بررسی رهایش کنترل شده دارو در مقیاس پایلوت تهیه شد. برای این کار، مطابق مرجع ۳، ۰/۷۵ g از AA، ۰/۷۵ g از AA، ۰/۱ g از MBA که با ۰/۱۲۵ g

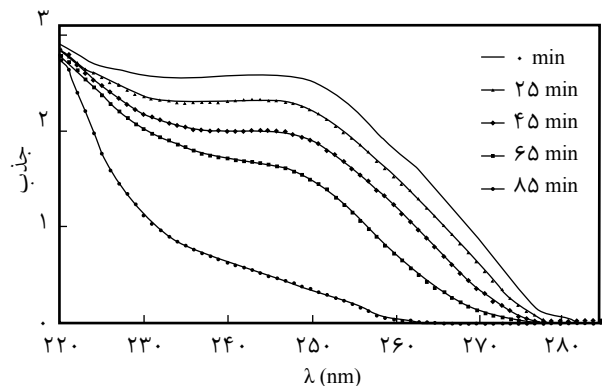


شکل ۱- منحنی استاندارد داروی فلووکسامین در غلظت‌های متفاوت.

می‌دهد. در واقع، پس از اضافه شدن هیدروژل به محلول دارو، با گذشت زمان، جذب دارو و در نتیجه غلظت آن در محلول حاوی دارو و ژل کاهش یافته و دارو در ژل بارگذاری می‌شود. شکل ۲ تغییرات جذب داروی بارگذاری شده را با زمان نشان می‌دهد. همان‌طور که در شکل دیده می‌شود، با گذشت زمان، غلظت داروی فلووکسامین در محلول حاوی ژل و دارو کاهش یافته و در ژل بارگذاری می‌شود. پس از بارگذاری، ژل با صافی جدا و مجدداً در دمای محیط خشک شد. وقتی دارو به طرف مقصد حرکت می‌کند، نیاز است که به مقدار مناسب آزاد شده تا مؤثر واقع شود. اگر دارو سریع آزاد شود، ممکن است کاملاً جذب نشود یا حساسیت روده-معده و سایر عوارض جانبی را ایجاد کند.

بررسی رهایش دارو از هیدروژل

سرعت رهایش دارو از درون شبکه هیدروژل با سرعت نفوذ آب در آن ارتباط مستقیم دارد. بنابراین، افزایش سرعت نفوذ آب به درون شبکه هیدروژل، منجر به کاهش زمان رهایش دارو از شبکه هیدروژل



شکل ۲- تغییرات طیف UV با زمان در محلول حاوی داروی فلووکسامین و ژل.

سامانه عصبی، گوارش و خون مشکل است، بنابراین سعی شد، این شبیه‌سازی مشابه به pH خون انجام شود. از این رو، با استفاده از مرجع استاندارد (USP) مقدار $3/6$ g از KH_2PO_4 و $5/79$ g از Na_2HPO_4 درون بالن ۱۰۰۰ mL با آب مقطر به حجم رسانده شد. بدین ترتیب، محلول بافر نمک فسفات با pH برابر $7/4$ به دست آمد. برای بررسی رهایش دارو در محیط شبیه‌سازی شده بدن، باید دما روی $37^\circ C$ تنظیم شود.

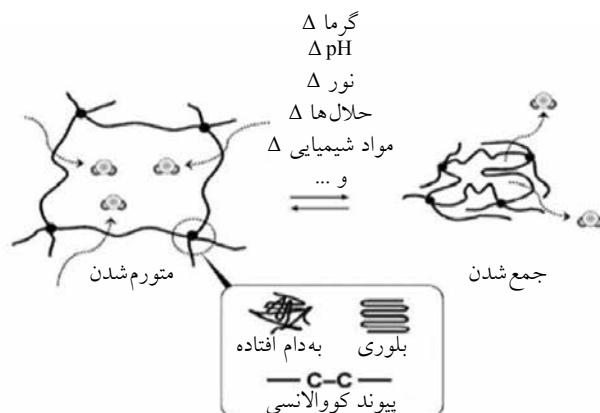
نتایج و بحث

ساختار شیمیایی و نام آیوپاک فلووکسامین در طرح ۱ و سازوکار عمل هیدروژل‌های حساس به محرک‌های خارجی در طرح ۲ نشان داده شده است. داروها به دو روش می‌توانند در بستر هیدروژل بارگذاری شوند:

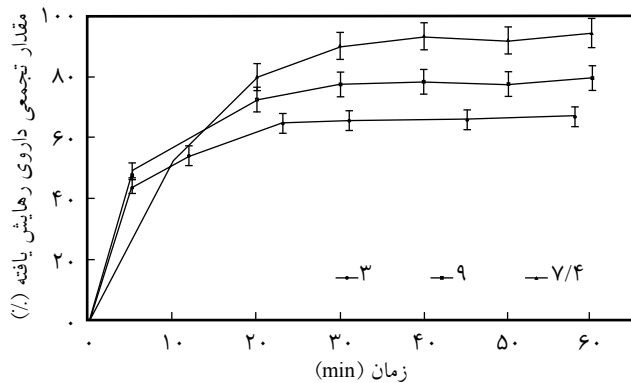
- پس بارگذاری، که این روش در پژوهش حاضر به کار گرفته شد. ابتدا هیدروژل تشکیل و سپس دارو جذب آن می‌شود و
- بارگذاری درجا، در این روش محلول پیش ماده پلیمری با دارو ترکیب شده و در آن تشکیل شبکه هیدروژل و کپسولی کردن دارو (بارگذاری) هم‌زمان انجام می‌شود [۱۱].

بررسی جذب با زمان بارگذاری دارو در هیدروژل

با توجه به خطی بودن رابطه بین جذب و غلظت در مقادیر کمتر از $0/1$ M دارو و اینکه داروی فلووکسامین دارای طول موج شبیه جذب (λ_{max}) در 245 nm است، از تغییرات جذب دارو می‌توان به تغییرات غلظت پی برد. شکل ۱ منحنی استاندارد مربوط را نشان



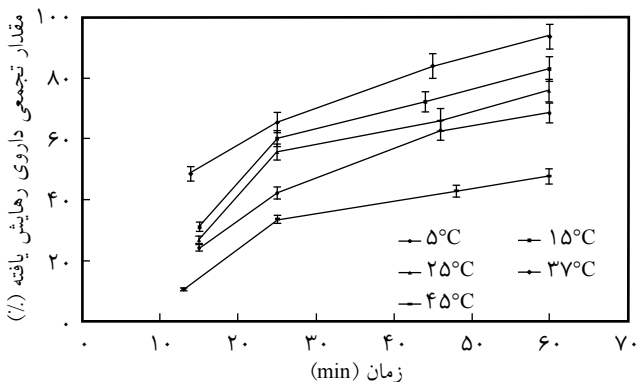
طرح ۲- نمایشی از سازوکار عمل هیدروژل حساس به محیط.



شکل ۴- درصد تجمعی داروی رهایش یافته در pH های مختلف برحسب زمان.

تب‌زا از دمای طبیعی 37°C تغییر می‌کند. این تغییرات به‌عنوان عامل محرک مناسب، رهایش دارو را در سامانه‌های مختلف رهایش دارویی پاسخگو به دما برای بیماری‌های همراه با تب فراهم می‌کند [۱۸، ۱۹].

برای بررسی حساسیت و مقدار تورم هیدروژل در رهایش، اثر چند دما بر مقدار رهایش دارو از هیدروژل بررسی شد. شکل ۵ اثر دما بر رهایش فلووکسامین از شبکه هیدروژل سنتز شده را با فراصوت نشان می‌دهد. این شکل حساسیت مقدار رهایش از هیدروژل آکریل‌آمید-آکرلیک اسید را برحسب دما نشان می‌دهد. با افزایش دما، شبکه هیدروژل سنتز شده با فراصوت متزلزل می‌شود و انعطاف‌پذیری هیدروژل با توجه به نوع شبکه‌ساز آن کاهش یافته و مقدار نفوذ آب و در نتیجه مقدار تورم هیدروژل کاهش می‌یابد [۲۰]. از این رو، مقدار بافر کمتری به درون هیدروژل نفوذ کرده و در پی آن، مقدار داروی کمتری از هیدروژل رها می‌شود. در دماهای زیاد (بیش از 45°C)، کمترین مقدار رهایش دارو از هیدروژل مشاهده می‌شود. گفتنی است، داروی بررسی شده، به‌طور عمده نقش ضدافسردگی



شکل ۵-درصد تجمعی داروی رهایش یافته در دماهای مختلف برحسب زمان.

می‌شود. با قرارگرفتن هیدروژل در بافر با pH برابر ۷/۴، محلول بافر به درون شبکه هیدروژل نفوذ کرده و دارو از آن آزاد می‌شود، بنابراین با گذشت زمان، غلظت دارو در بافر افزایش می‌یابد.

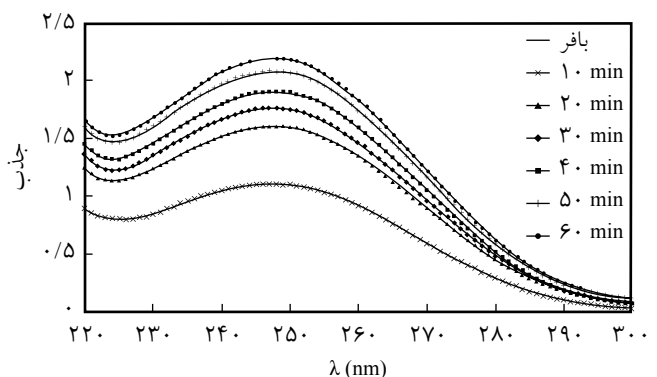
شکل ۳ تغییرات جذب داروی آزاد شده از هیدروژل به درون بافر را با گذشت زمان نشان می‌دهد. همان‌طور که انتظار می‌رود، با گذشت زمان، بافر در هیدروژل نفوذ کرده، غلظت داروی فلووکسامین در آن افزایش یابد و رهایش با تغییراتی در موقعیت پیک همراه نیست.

رهایش داروی فلووکسامین به‌عنوان تابعی از pH

سازوکار رهایش دارو از هیدروژل به عوامل مختلفی از جمله ترکیب هیدروژل، ساختار هندسی آن، روش تهیه، نوع دارو و شرایط محیطی در طول رهایش بستگی دارد که عامل pH از مهم‌ترین این عوامل است [۱۶]. pH های انتخابی ۳، ۷/۴ و ۹ بود که به ترتیب با محدوده pH در محیط اسیدی معده، محیط خنثی پلاسمای خون و حد بالایی محیط قلیایی روده (۷-۹) مطابقت دارد. مقدار رهایش داروی فلووکسامین در بافرهای اسیدی، خنثی و قلیایی در شکل ۴ نشان داده شده است. بیشترین و کمترین رهایش در بافر به ترتیب با pH برابر ۷/۴ و ۹ انجام شده است که با نتایج حاصل از تورم ژل در این سه pH مطابقت دارد [۱۷]. نتیجه اینکه ژل‌های فراصوت برای رهایش در محیط خنثی و کمی مایل به قلیایی روده، یعنی در محدوده ۷ تا ۹ مناسب‌ترند و این موضوع در پژوهش حاضر مطلوب است.

اثر دما بر رهایش داروی فلووکسامین

هیدروژل‌های هوشمند حساس به دما، بزرگ‌ترین و متداول‌ترین گروه از هیدروژل‌های پاسخگو به محرک خارجی هستند که در زمینه پژوهش‌های مرتبط با فناوری CDSS ها، بیشترین مطالعات روی آنها انجام شده است. استفاده از دما به‌عنوان محرک زیستی، به این دلیل مورد توجه است که دمای بدن انسان در مجاورت عوامل بیماری‌زا و



شکل ۳- طیف UV رهایش داروی فلووکسامین در محیط شبیه بدن.

حساس به pH و دمای محیط است و امکان رهایش کنترل شده دارو را فراهم می‌کند. نکته حائز اهمیت در استفاده از این هیدروژل، اینکه افزایش سرعت نفوذ آب و محلول بافری در هیدروژل موجب کاهش زمان بارگذاری و رهایش دارو از هیدروژل می‌شود. بنابراین، می‌توان از آن در کاربردهایی استفاده کرد که رهایش سریع مدنظر است. از هیدروژل سنتز شده با فراصوت، به دلیل خاصیت تورم خوب، انعطاف‌پذیری و قابلیت کنترل با محرک خارجی می‌توان در دارورسانی ویژه به روده، اصلاح دوز دارو، ساخت پانسما، دارورسانی موضعی به شکل پماد، ترمیم غضروف، مهندسی بافت، کاربردهای آرایشی و بوتاکس نیز بهره گرفت.

مراجع

- Ebrahimi R., Influence of Ultrasonic Parameters in Degradation of Acrylic Acid-co-Acrylamide Based Superabsorbent Hydrogels Crosslinked with NMBA, *Iran. Polym. J.*, **21**, 11-20, 2012.
- Bagheri Marandi G., Peyvand Kermani Z., and Kurdtabar M., Synthesis of Collagen-Based Hydrogel Nanocomposites Using Montmorillonite and Study of Adsorption Behavior of Cd²⁺ from Aqueous Solutions, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **26**, 73-82, 2013.
- Ebrahimi R., Abdollahi Paynavandi M., and Mazaheri A.F., Ultrasonic Polymerization of Acrylic Hydrogels, *8th International Chemical Engineering Congress and Exhibition*, Kish, Iran, 24 Feb., 2014.
- Amin S., Rajabnezhad S., and Kohli K., Hydrogels as Potential Drug Delivery Systems, *Sci. Res. Essay.*, **3**, 1175-1183, 2009.
- Hamidi M., Azadi A. and Rafiei P., Hydrogel Nanoparticles in Drug Delivery, *Adv. Drug Del. Rev.*, **60**, 1638-1649, 2008.
- Slaughter B.V., Khurshid S.H.S., Fisher O.Z., Khademhosseini A., and Peppas N.A., Hydrogels in Regenerative Medicine, *Adv. Mat.*, **21**, 3307-3329, 2009.
- Ichikawa H. and Fukumori Y., Design of Nanohydrogel-Incorporated Microcapsules for Appropriate Controlled-Release of Peptide Drugs, *Yakugaku Zasshi*, **127**, 813-823, 2007.
- Majzooobi M., Seifzadeh N., Farahnaki A., and Badii F., Effect of Ultrasound on Physicochemical Properties of Wheat Starch, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **27**, 15-23, 2014.
- Ebrahimi R., Sadeghi Niyaraki F., and Bolouri Jirandeh A., Ultrasonic Irradiated Synthesis of Acrylic Acid-co-Acrylamide as pH and Salt Sensitive Hydrogel, *J. Polym. Mat.*, **31**, 159-167, 2014.
- Misztal G. and Skibinski R., Application of UV Spectra Derivatives for the Determination of Paroxetine Hydrochloride and Fluvoxamine Maleate in Tablets, *Acta Polonica Pharmaceutica-Drug Re.*, **56**, 95-100, 1999.
- Zarzycki R., Modr Zejewska Z., and Nawrotek K., Drug Release from Hydrogel Matrices, *Eco. Chem. Eng.*, **17**, 2- 2010.
- Wei L., Cai C., Lin J., and Chen T., Dual-drug Delivery System Based on Hydrogel/Micelle Composites, *Biomaterials*, **30**, 2606-2613, 2009.
- Ebrahimi R. and Ebrahimi M., The Stimuli-Response Characters of the Hydrogels Prepared from Ultrasound, *J. Polym. Eng.*, **34**, 625-632, 2014.
- Isik B. and Kıs M., Preparation and Determination of Swelling Behavior of Poly(acrylamide-co-crylic acid) Hydrogels in Water, *J. Appl. Polym. Sci.*, **94**, 1526-1531, 2004.
- Sahiner M., Alpaslan D., and Bitlisli B.O., Collagen-based Hydrogel Films as Drug-Delivery Devices with Antimicrobial Properties, *Polym. Bull.*, **71**, 3017-3033, 2014.
- Peppas N.A., Zach Hilt J., Khademhosseini A., and Langer R., Hydrogels in Biology and Medicine: From Molecular Principles to Bionanotechnology, *Adv. Mater.*, **18**, 1345-1360, 2006.
- Bajpai A., Shukla S., Bhanu S., and Kankane S., Responsive Polymers in Controlled Drug Delivery, *Prog. Polym. Sci.*, **33**, 1088-1118, 2008.
- Schmaljohann D., Thermo- and pH-Responsive Polymers in

Drug Delivery, *Adv. Drug Del. Rev.*, **58**, 1655-1670, 2006.

19. Ganji F. and Vasheghani E., Hydrogels in Controlled Drug Delivery Systems, *Iran. Polym. J.*, **18**, 63-88, 2009.

20. Eshaghi H., Bagheri Marandi G., Boohendi H., Zohuriaan-Mehr

M.J., and Kabiri K., Crosslinkers of Different Types in Precipitation Polymerization of Acrylic Acid, *J. Polym. Sci. Technol.*, **23**, 75-84, 2010.