



Drug release behavior of hybrid hydrogels based on biopolymers

Elahe Chiani¹ | Yahya Hamzeh² | Mohammad Azadfallah^{3*}

1. Ph.D. student, Department of Wood and Paper Sciences and Technology, Faculty of Natural Resources, University of Tehran, Karaj, I.R. Iran. Email: elahechiani@gmail.com
2. Prof., Department of Wood and Paper Sciences and Technology, Faculty of Natural Resources, University of Tehran, Karaj, I.R. Iran. Email: hamzeh@ut.ac.ir
3. Assoc., Prof., Department of Wood and Paper Sciences and Technology, Faculty of Natural Resources, University of Tehran, Karaj, I.R. Iran. Email: adfallah@ut.ac.ir

ARTICLE INFO

Article type:

Research Article

Article History:

Received 21 November 2022

Revised 20 December 2022

Accepted 24 December 2022

Published 01 March 2023

Keywords:*Hydrogel,**Lignin,**Chitosan,**Drug release,**Paracetamol.*

ABSTRACT

In this study, efficient hybrid hydrogels as drug delivery platforms were synthesized using Kraft lignin, a biopolymer obtained from the alkaline paper industry, chitosan and glutaraldehyde as a crosslinker. The ratio of lignin was an important variable factor of this study and its effect on morphology and mechanical properties were studied. The characteristics such as compressive property, swelling capacity, drug release, degradation time, and SEM imaging of the hydrogels of chitosan and chitosan/ lignin with different amount of lignin were investigated. Also, paracetamol drug was selected as a drug model. The results showed that the glutaraldehyde crosslinker can effectively create a crosslinked structure, so that the durability and stability of the hydrogels in the desired conditions is up to 15 days for the pure chitosan sample and 11 days for the lignin chitosan sample, respectively. Although the shortest shelf life (5 days) corresponds to the highest amount of lignin, which was a shorter period of time, but it gives enough time for the drug to be completely released. The results showed that although the hydrogel structure is weakened by increasing the percentage of lignin, the drug was released faster with the increasing of lignin, which can be considered as a factor for changing the release rate of drug according to the intended application. The highest amount of release was observed in hydrogels with the highest amount of lignin, so that in the first two hours, its amount was about six times higher than that of pure chitosan hydrogel.

Cite this article: Chiani, E., Hamzeh, Y., Azadfallah, M. (2023). Drug release behavior of hybrid hydrogels based on biopolymers. *Journal of Forest and Wood Product*, 75 (4), 387-395. DOI: <http://doi.org/10.22059/jfwp.2022.351450.1226>.



© The Author(s).

Publisher: University of Tehran Press.

DOI: <http://doi.org/10.22059/jfwp.2022.351450.1226>



بررسی رفتار رهایش دارو از هیدروژل‌های هیبریدی بر پایه پلیمرهای زیستی

الهه چپانی^۱ | یحیی همزه^۲ | محمد آزادفلاح^{۳*}

۱. دانشجوی دوره دکتری، گروه علوم و صنایع چوب و کاغذ، دانشکده منابع طبیعی دانشگاه تهران، کرج، ایران. رایانامه: elahechiani@gmail.com

۲. استاد، گروه علوم و صنایع چوب و کاغذ، دانشکده منابع طبیعی دانشگاه تهران، کرج، ایران. رایانامه: hamzeh@ut.ac.ir

۳. دانشیار، گروه علوم و صنایع چوب و کاغذ، دانشکده منابع طبیعی دانشگاه تهران، کرج، ایران. رایانامه: adfallah@ut.ac.ir

اطلاعات مقاله

چکیده

نوع مقاله:

پژوهشی

تاریخ‌های مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۳۰

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۹/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۰۳

تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۱۲/۱۰

کلیدواژه‌ها:

پاراسیتامول،

رهایش دارو،

کیتوزان،

لیگنین،

هیدروژل.

در این پژوهش هیدروژل‌های هیبریدی مؤثر به‌عنوان بن‌سازه تحویل دارو با استفاده از لیگنین، به‌عنوان نوعی پلیمر زیستی حاصل از صنعت کاغذسازی قلیایی، و کیتوزان با استفاده از گلوٹارالدئید به‌عنوان عامل اتصال‌دهنده عرضی تولید شدند. مقدار لیگنین فاکتور متغیر مهم این پژوهش بود و اثر آن بر مورفولوژی و خواص مکانیکی هیدروژل‌ها بررسی شد. سپس ویژگی‌های هیدروژل‌های کیتوزان تنها و کیتوزان/لیگنین با مقادیر مختلف لیگنین با استفاده از آزمون فشار، اندازه‌گیری درصد تورم، رهایش دارو، زمان تخریب (به‌عنوان شاخصی برای ماندگاری) و ریزنگار الکترونی روبشی (SEM) بررسی شد. همچنین داروی پاراسیتامول به‌عنوان مدل دارو انتخاب و رهایش آن بررسی شد. نتایج نشان داد که اتصال‌دهنده گلوٹارالدئید می‌تواند به‌طور مؤثر ساختار شبکه‌ای ایجاد کند، چنانکه دوام و پایداری نمونه‌ها در شرایط مطلوب تا ۱۵ روز برای نمونه کیتوزان خالص و ۱۱ روز برای نمونه کیتوزان/لیگنین به دست آمد. با این حال، کمترین زمان ماندگاری (۵ روز) مربوط به هیدروژل با بیشترین مقدار لیگنین بود که زمان کافی برای آزاد شدن کامل دارو بود. نتایج نشان داد که اگرچه با افزایش درصد لیگنین ساختار هیدروژل ضعیف می‌شود، با افزایش آن، رهایش دارو با سرعت بیشتری انجام می‌گیرد که می‌توان آن را عامل تغییر مقدار رهایش دارو با توجه به کاربرد مدنظر به‌شمار آورد. بیشترین مقدار رهایش در هیدروژل‌های با بیشترین مقدار لیگنین مشاهده شد، به‌طوری که در دو ساعت اول، مقدار آن حدود شش برابر بیشتر از هیدروژل کیتوزان خالص بود.

استناد: چپانی، الهه؛ همزه، یحیی؛ آزادفلاح، محمد (۱۴۰۱). بررسی رفتار رهایش دارو از هیدروژل‌های هیبریدی بر پایه پلیمرهای زیستی. نشریه جنگل و فرآورده‌های چوب، ۷۵ (۴)، ۳۹۵-۳۸۷.

DOI: <http://doi.org/10.22059/jfwf.2022.351450.1226>

ناشر: مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران.

© نویسنده‌گان.



DOI: <http://doi.org/10.22059/jfwf.2022.351450.1226>

۱. مقدمه

هیدروژل نوعی شبکه آب‌دوست سه‌بعدی متشکل از پلیمرهایی با منشأ طبیعی یا مصنوعی است که با اتصال شیمیایی یا فیزیکی به یکدیگر پیوند داده شده‌اند. هیدروژل‌ها در آب نامحلول‌اند و قابلیت تورم در آب را دارند، زیرا اتصال عرضی این زنجیره‌های پلیمری به هیدروژل امکان می‌دهد که مقدار زیادی آب را در خود نگه دارد و در عین حال شکل و ساختار خود را حفظ کند. هیدروژل‌ها به دلیل کاربردهای جالب توجه در زمینه‌های مختلفی مانند زیست‌پزشکی، کشاورزی، تصفیه خاک و آب و مهندسی بافت مدنظر قرار گرفته‌اند [۱-۳]. از سیستم‌های کنترل‌شده انتقال دارو برای انتقال دارو با سرعت خاصی در دوره زمانی کنترل‌شده استفاده می‌شود. این سیستم‌های انتقال برای برطرف کردن چالش‌های فرمول‌بندی دارویی پیچیده کاربرد دارند. هیدروژل‌ها ویژگی‌های جالب توجهی دارند که آنها را به گزینه‌ای مناسب برای کاربردهای دارورسانی تبدیل می‌کند. توانایی تورم زیاد هیدروژل‌ها به این ماده امکان می‌دهد که عامل دارویی فعال را در محیطی مناسب به صورت کنترل‌شده انتشار دهد [۴]. در دنیای امروزی به علت کمبود روزافزون منابع نفتی و مشکلات جدی مربوط به آلودگی محیط زیست که توسط پلیمرهای بر پایه نفت به وجود آمده، پلیمرهای طبیعی زیست‌تخریب‌پذیر ارزان و غیرسمی، توجه بسیاری از محققان، شرکت‌ها و دولت‌ها را جلب کرده است [۵]. در این زمینه، پلی‌ساکاریدها و پلیمرهای طبیعی به علت زیست‌سازگاری و تجزیه‌پذیری زیستی سریع‌تر، جایگزین پلیمرهای مصنوعی می‌شوند [۶]. کیتوزان نوعی پلیمر طبیعی است که با استیل‌زدایی کلیایی از کیتین به دست می‌آید. این ماده غیرسمی، زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر است. این ویژگی‌ها، کیتوزان را به گزینه مناسبی برای سیستم‌های دارورسانی سنتی و نوین تبدیل می‌کند. هیدروژل‌های فیزیکی و شیمیایی کیتوزان هم در به تأخیر انداختن انتشار داروهای مولکولی آب‌دوست، آب‌گریز یا حتی ماکرومولکول و هم در هدف‌گیری بهتر محل درمان، با تزریق در محل مورد نظر، سیستم‌های بسیار کارآمد و مفیدی محسوب می‌شوند. از آنها برای کاربردهای خاص زیست‌پزشکی به‌منزله درمان زخم، معده و روده، درمان‌های چشمی یا برای کنترل رگ‌زایی و سیستم‌های رهایش دارو نیز می‌توان استفاده کرد. در مقایسه با بقیه پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر، کیتوزان تنها پلیمری است که ویژگی کاتیونی دارد که آن را از بقیه پلیمرهای طبیعی متمایز می‌کند. این ویژگی کاتیونی که بر اساس گروه‌های آمین نوع اول آن است، علت خواص مختلف و در نتیجه استفاده از آن در سیستم‌های رهایش دارو است [۷-۹].

لیگنین نوعی محصول جانبی صنایع کاغذسازی و صنایع تولیدکننده اتانول سلولزی است که به مقدار زیادی تولید می‌شود و حدود ۹۸ درصد آن در مرحله بازیابی انرژی در صنایع تهیه خمیر کاغذ سوزانده یا به‌طور مستقیم به آب‌های مجاور ریخته می‌شود [۱۰]. لیگنین از پلیمرهای پیچیده طبیعی است و در جایگاه دومین پلیمر طبیعی فراوان، پتانسیل زیادی در زمینه تهیه مهندسی مواد پیشرفته مثل مواد ترموالکترونیک، مهندسی پزشکی، زیست‌مواد و انواع چسب دارد. لیگنین دارای گروه‌های فعال گوناگونی مانند هیدروکسیل فنولی، هیدروکسیل الکلی، گروه‌های آروماتیک و گروه‌های کربوکسیل است [۱۱]. با ایجاد پیوندهای عرضی در لیگنین می‌توان هیدروژلی با ساختار سه‌بعدی از آن تهیه کرد که می‌تواند با جذب مقدار زیادی آب متورم شود و ساختار خود را حفظ کند [۱۲]. به‌تازگی لیگنین در زمینه‌هایی مانند پزشکی، الکتروشمی و پلیمرها مدنظر قرار گرفته است؛ تا جایی که می‌توان به‌طور مؤثری آن را به نوعی ماده بالارزش‌تر تبدیل کرد. از لیگنین و مشتقات آن می‌توان به‌عنوان پانسمان زخم و نیز در داروسازی و محصولات دارورسانی در زمینه پزشکی استفاده کرد [۱۳-۱۵]. اصلاح سطحی (تیمار شیمیایی) لیگنین اغلب جزء روش‌های مرطوب است که سبب اصلاح شدید ساختار آن می‌شود. در اغلب این روش‌ها برای متورم کردن شبکه پلیمری به حلال نیاز است که اغلب آلاینده و هزینه‌بر است. از این حیث، روش اختلاط روشی ساده برای بهره بردن از مزایای پلیمرهای مختلف است و کامپوزیت پلیمری به‌دست‌آمده با این روش می‌تواند ویژگی‌های متفاوت و برتری را در مقایسه با اجزای سازنده از خود نشان دهد [۱۶].

در این پژوهش از داروی پاراسیتامول به‌عنوان نمونه‌ای از داروهای مسکن استفاده شد. پاراسیتامول نوعی داروی تسکین درد و مسکن تب‌بر است که جذب سریعی در روده کوچک انسان دارد و دارای کاربرد گسترده‌ای است. مقدار مصرف توصیه‌شده پاراسیتامول برای بزرگسالان و کودکان بزرگ‌تر از ۱۲ سال ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم در هر چهار تا شش ساعت است. سالانه افراد زیادی در نتیجه مصرف بیش از حد پاراسیتامول جان خود را از دست می‌دهند. بنابراین کنترل رهایش دارو برای غلبه بر عوارض

جانبی دارویی مرتبط با مصرف بیش از حد آن ضروری است. در این پژوهش، هیدروژل‌های هیبریدی کیتوزان / لیگنین با عامل اتصال‌دهنده عرضی گلوٹارالدئید ساخته شد و خواص آنها با توجه به ترکیب درصد مواد اولیه بررسی و در ادامه رهایش داروی پاراسیتامول ارزیابی شد.

۲. مواد و روش‌ها

۲.۱. مواد

لیگنین کرافت، کیتوزان با وزن مولکولی متوسط و محلول گلوٹارالدئید (۲۵ درصد وزنی در آب) و با وزن مولکولی ۱۰۰/۱۲ g/mol از شرکت Sigma Aldrich خریداری و استفاده شد. قرص ۱ درصد بافر^۱ PBS از شرکت Medicago AB سوئد و DMSO از شرکت مرک آلمان تهیه شد.

۲.۲. سنتز هیدروژل

برای تهیه محلول لیگنین کرافت، ۱ گرم لیگنین به ۱۰ میلی‌لیتر DMSO اضافه شد. محلول با همزن مغناطیسی به مدت ۱۰ دقیقه در دمای محیط هم زده شد تا از انحلال کامل لیگنین اطمینان حاصل شود. ۱ گرم کیتوزان به آرامی به ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول استیک اسید (۱ درصد وزنی در آب مقطر) اضافه شد و محلول با همزن مغناطیسی در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ ساعت هم‌زده شد تا محلول کاملاً شفاف و همگنی به دست آید. محلول‌های کیتوزان / لیگنین با نسبت مختلف ۱۵، ۲۰ و ۲۵ درصد لیگنین با مخلوط کردن هر دو محلول تولید شد و در ادامه ۱ میلی‌لیتر محلول گلوٹارالدئید ۲/۵ درصد به نمونه‌ها اضافه شد. محلول‌ها به پتری‌دیش منتقل شدند و پس از اینکه حالت ژل به خود گرفتند، برش داده شدند. سپس نمونه‌ها چند بار با آب مقطر شست‌وشو داده شده و بعد از آن به فریزر با دمای -۵۴ درجه سانتی‌گراد منتقل شدند. در نهایت نمونه‌ها با استفاده از خشک‌کن انجمادی Christ alpha 1-2 در ۲۴ ساعت خشک شدند.

۳.۲. ریزنگاری الکترونی روبشی (SEM)

تجزیه و تحلیل مورفولوژیکی نمونه‌ها با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی با دستگاه هیتاچی (SU9511) انجام گرفت. بدین منظور، نمونه‌های خشک‌شده با روش انجماد در نگهدارنده نمونه SEM نصب شدند. قبل از آنالیز، نمونه‌ها با طلا پوشانده شدند. ولتاژ شتاب‌دهنده در هنگام تصویربرداری ۱۵ کیلوولت بود.

۴.۲. آزمون مقاومت به فشار

آزمایش‌های مقاومت به فشار با استفاده از دستگاه آزمون فشار مدل KES-FB3 شرکت Kato Tech (ژاپن) با سرعت ۱ میلی‌متر در ۵ ثانیه مجهز به سلول بارگذاری ۲/۵ کیلونیوتن انجام گرفت. آزمون برای هر نمونه سه بار تکرار شد و داده‌ها با انحراف معیار (SD) گزارش شدند.

۵.۲. محاسبه ظرفیت واکشیدگی (تورم)

نمونه‌ها در ویال‌های حاوی ۵ میلی‌لیتر بافر ۱ درصد PBS در داخل انکوباتور در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند و بعد از زمان‌های مشخص شده از ویال خارج شدند. آب سطحی نمونه با کاغذ فیلتر حذف شد. در هر بار، وزن آنها بعد از جذب تا ۱۶ ساعت ثبت شد و درصد تورم نمونه‌ها در بافر با فرمول ۱ محاسبه شد.

$$\text{واکشیدگی (\%)} = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100 \quad (1)$$

W_d وزن خشک نمونه و W_s وزن نمونه در زمان مشخص نمونه‌برداری است. آزمون برای هر نمونه سه بار تکرار شد و داده‌ها با انحراف معیار (SD) گزارش شدند.

۲.۶. بررسی زمان تخریب هیدروژل

برای تحقیقات تخریب، هیدروژل‌ها در ویال‌های حاوی محلول PBS قرار گرفتند. این ویال‌ها به انکوباتور در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد منتقل شده و به مدت پانزده روز از نظر انحلال و هر گونه تغییر در ابعاد و شکل هیدروژل‌ها به صورت چشمی نظارت شدند.

۲.۷. ارزیابی رهایش دارو

برای بررسی رهایش دارو، نمونه‌های ژل در محلول‌های پاراسیتامول (۲ میلی‌لیتر) با غلظت ۱۰ mg/mL قرار داده شدند [۱۷]. بدین منظور ابتدا نمونه‌هایی از هیدروژل‌های کیتوزان و لیگنین خشک‌شده با روش انجمادی با وزن یکسان تهیه شدند. برای بارگذاری موفق دارو، ژل‌ها دو روز در ۲ میلی‌لیتر محلول دارویی غوطه‌ور شدند. سپس نمونه‌ها پس از جذب دارو از محلول دارو خارج شدند و سپس در یک صفحه کشت سلولی حاوی ۲ میلی‌لیتر محلول PBS با pH حدود ۷/۴ جای داده شده و در انکوباتور با دمای ثابت ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. سپس ۲ میلی‌لیتر از محلول برای تعیین کمیت دارو با طیف‌سنجی UV (Rayleigh UV-1600) با پیپت خارج شد. بر این اساس، رفتار رهایسازی ژل‌ها در طول زمان، از آغاز تا زمانی که مقدار ثابتی از رهایش مشاهده شد (حدود ۸ ساعت) ارزیابی شد. پس از هر نمونه‌برداری، ۲ میلی‌لیتر محلول بافر PBS تازه برای نمونه‌برداری بعدی به ظرف آزمون اضافه شد. برای هر نمونه آزمون سه بار تکرار شد و داده‌ها با انحراف معیار (SD) گزارش شدند.

۳. نتایج و بحث

۳.۱. زمان تخریب

یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های هیدروژل به‌عنوان حامل دارو، زمان تخریب آن در داخل بدن است، چراکه پایداری آن در دمای محیط بدن برای انتقال دارو در زمان لازم بسیار مهم است. میزان تخریب کامل هیدروژل‌ها به‌صورت چشمی در محلول بافر و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد بررسی شد. همان‌طور که در جدول ۱ مشخص است، با افزایش مقدار لیگنین، زمان تخریب کاهش یافت و نمونه‌های دارای لیگنین بیشتر در زمان کوتاه‌تری تخریب شدند. دلیل این رفتار این است که بیشتر لیگنین‌ها وزن مولکولی نامشخصی دارند و کم بودن گروه‌های عاملی قطبی در لیگنین، سبب کاهش دانسیته اتصالات عرضی در هیدروژل لیگنین / کیتوزان و جداسازی فاز می‌شود که ساختار سه‌بعدی هیدروژل‌ها را ضعیف می‌کند و زمان تخریب کوتاه‌تر می‌شود.

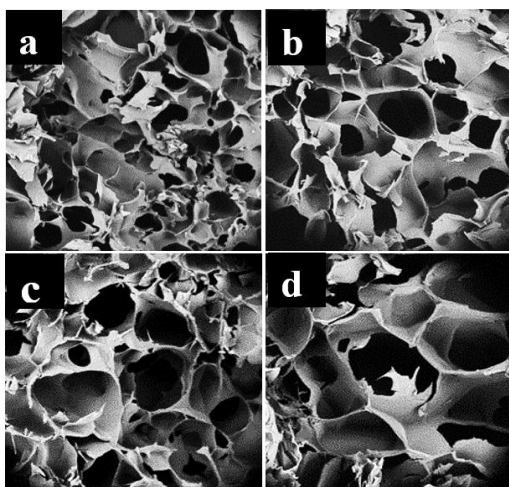
جدول ۱. زمان تخریب هیدروژل کیتوزان و لیگنین در محلول PBS در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد

نمونه	نام مختصر	زمان تخریب (روز)
هیدروژل کیتوزان	Ch	۱۵
هیدروژل کیتوزان / ۱۵ درصد لیگنین	Ch-Li 15	۱۱
هیدروژل کیتوزان / ۲۰ درصد لیگنین	Ch-Li 20	۸
هیدروژل کیتوزان / ۲۵ درصد لیگنین	Ch-Li 25	۵

۳.۲. ریزنگاری با میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)

تصاویر ریزنگارهای تهیه‌شده از هیدروژل‌های کیتوزان / لیگنین که توسط خشک‌کن انجمادی خشک شدند، در شکل ۱ نشان داده شده است. با بررسی تصاویر مشاهده می‌شود که مورفولوژی منافذ تحت تأثیر مقدار لیگنین قرار گرفته و اندازه منافذ با افزایش مقدار لیگنین افزایش یافته است. این وضعیت ممکن است به دلیل افزایش مقدار مواد آب‌گریز (لیگنین) ورودی به سیستم هیدروژل باشد که سبب جداسازی فاز در شبکه هیدروژل می‌شود. لیگنین افزون بر طبیعت آب‌گریزی، وزن مولکولی نامشخص و شاخص پراکندگی‌های^۱ گسترده‌ای داشته و تمایل به خودآرایی دارد. با افزودن لیگنین کپسوله شدن گروه‌های قطبی لیگنین افزایش می‌یابد که سازگاری سطحی بین لیگنین و ماتریس هیدروژل را کاهش می‌دهد و در نتیجه منافذ بزرگ‌تر با دیواره‌های

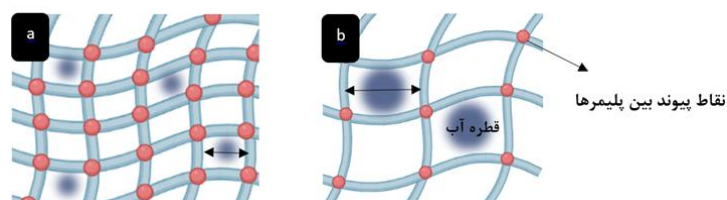
نازک‌تر و کانال‌های بزرگ‌تر در هیدروژل کیتوزان فراهم می‌کند. از طرف دیگر، منافذ بزرگ‌تر به‌طور معمول ظرفیت بیشتری برای بارگذاری دارو و رهایش سریع‌تر آن فراهم می‌کنند که افزایش ظرفیت بارگذاری هیدروژل را در پی دارد [۲۰].



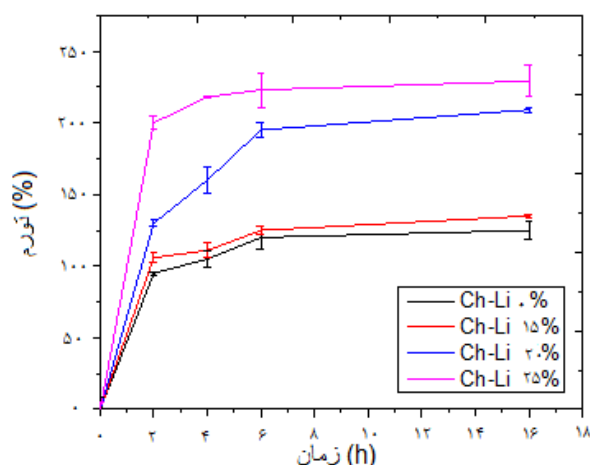
شکل ۱. تصاویر ریزنگاری حاصل از هیدروژل‌های تولیدشده (a: هیدروژل کیتوزان؛ b: هیدروژل کیتوزان/ لیگنین ۱۵ درصد؛ c: هیدروژل کیتوزان/ لیگنین ۲۰ درصد؛ d: هیدروژل کیتوزان/ لیگنین ۲۵ درصد).

۳.۳. ظرفیت واکسیدگی

یکی از عوامل مؤثر در میزان واکسیدگی یا تورم هیدروژل‌ها، تراکم اتصالات عرضی آنهاست (شکل ۲). همان‌طور که در شکل ۳ مشخص است، با افزودن لیگنین به کیتوزان ظرفیت تورم هیدروژل‌ها افزایش می‌یابد. این ویژگی آنها را به مواد جالب توجهی برای کاربردهای بیولوژیکی تبدیل می‌کند. افزایش تورم در هر چهار نمونه روند به‌نسبت یکسانی داشت؛ به‌طوری که در دو ساعت اول با سرعت بسیار زیاد افزایش یافت، ولی در ادامه با شیب کمتری افزایش یافت. تفاوت زیادی در ظرفیت تورم هیدروژل کیتوزان و کیتوزان/ لیگنین ۱۵ درصد مشاهده نشد که دلیل آن را می‌توان کم بودن درصد لیگنین دانست. اما تفاوت در تورم هیدروژل حاوی لیگنین با مقادیر بیشتر و هیدروژل کیتوزان زیاد بود. به‌طوری که تورم در نمونه دارای حداکثر لیگنین، در ۶ ساعت اول به بیشترین حد خود رسید (۲۲۵ درصد) و این درصد به‌طور تقریبی تا ۱۶ ساعت تغییر معنی‌داری نداشت. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که با افزایش مقدار لیگنین، ظرفیت تورم هیدروژل‌ها افزایش می‌یابد که دلیل آن را می‌توان جداسازی فاز و کاهش تراکم پیوند در هیدروژل ذکر کرد که به ایجاد منافذ بزرگ‌تر با دیواره‌های نازک‌تر و کانال‌های بزرگ‌تر از هیدروژل کیتوزان می‌انجامد (شکل ۱). این موضوع امکان انتقال سریع مولکول آب را در فواصل کوتاه بین ساختار ماکرو منافذ هیدروژل فراهم می‌کند [۲۱].



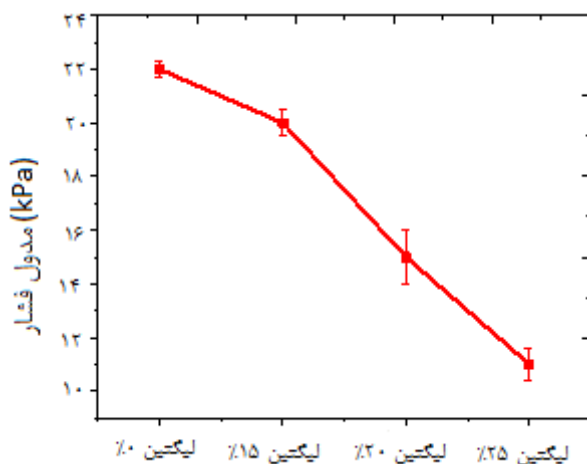
شکل ۲. تأثیر تراکم پیوند عرضی بر اندازه منافذ و مقدار تورم (a و b به‌ترتیب تراکم پیوند عرضی زیاد و کم).



شکل ۳. درصد تورم هیدروژل‌های کیتوزان تنها و کیتوزان / لیگنین در PBS به مدت ۱۶ ساعت

۴.۳. مدول فشار هیدروژل‌ها

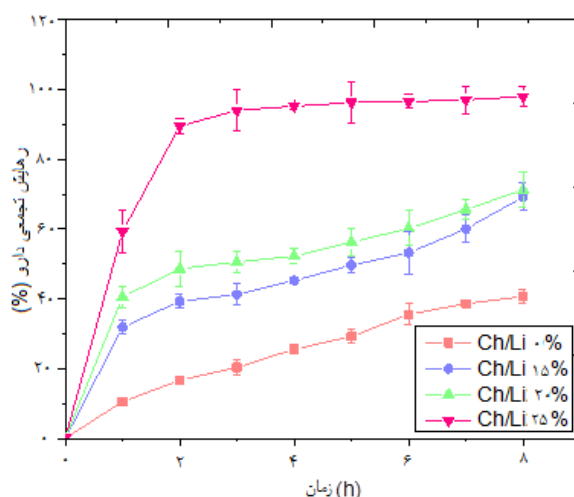
همان‌طور که در شکل ۴ مشاهده می‌شود، با افزایش مقدار لیگنین، سفتی مکانیکی هیدروژل‌ها کاهش یافت (شکل ۴). این کاهش را می‌توان به ساختار لیگنین نسبت داد که به علت خاصیت آب‌گریزی از واکنش‌های اتصال عرضی بین مولکولی در هیدروژل‌ها جلوگیری می‌کند. در واقع افزایش لیگنین موجب تضعیف خواص مکانیکی هیدروژل‌ها می‌شود که این پدیده تأثیر نامطلوبی بر هیدروژل‌های با درصد لیگنین بیشتر دارد و استفاده از مقادیر لیگنین بیشتر را محدودتر می‌کند [۲۲].



شکل ۴. مدول فشار هیدروژل‌های کیتوزان تنها و کیتوزان / لیگنین ۲۰، ۱۵ و ۲۵ درصد

۵.۳. رفتار رهایش دارو

همان‌طور که در شکل ۵ مشخص است، با افزایش لیگنین، شدت و سرعت رهایش دارو افزایش یافته است. هیدروژل کیتوزان / لیگنین ۲۵ درصد، بیشترین درصد رهایش را نشان داد، به طوری که به طور تقریبی در دو ساعت اول، ۹۰ درصد دارو رها شد و بعد از آن رهایش با سرعت ثابتی ادامه یافت. رهایش دارو توسط هیدروژل کیتوزان / لیگنین ۱۵ درصد و ۲۰ درصد، روند یکسان و با شیب به نسبت مشابه داشت که در زمان ۸ ساعت به هم می‌رسند. از این رو می‌توان نتیجه گرفت که رهایش دارو در هیدروژل‌های با لیگنین بیشتر نسبت به هیدروژل‌های با لیگنین کمتر، به شدت تحت تأثیر مقدار لیگنین است. هیدروژل کیتوزان تنها، کمترین رهایش را داشت. این تفاوت را می‌توان به افزایش اندازه منافذ هیدروژل حاصل از جدا شدن فاز ناشی از خاصیت آب‌گریزی لیگنین مرتبط دانست که کاملاً در تصاویر SEM مشاهده شد [۲۳-۲۵].



شکل ۵. رهائش تجمعی داروی پاراسیتامول از هیدروژل‌های کیتوزان تنها و کیتوزان / لیگنین

۴. نتیجه‌گیری و پیشنهادها

این بررسی کاربردهای بالقوه هیدروژل کیتوزان اصلاح‌شده با لیگنین را برای مصارف زیست‌پزشکی و تهیه سیستمی برای رهائش دارو نشان می‌دهد. از جمله ویژگی‌های جالب توجه کیتوزان برای این کاربردها، زیست‌سازگاری و همچنین سهولت در تهیه مشتقات آن با خواص جدید است. نتایج این پژوهش نشان داد که لیگنین به‌عنوان عامل تغییردهنده سرعت رهائش دارو، ظرفیت امیدوارکننده‌ای دارد. هیدروژل‌های کیتوزان / لیگنین با درصد مختلف لیگنین (صفر، ۱۵، ۲۰ و ۲۵ درصد) به‌منظور بررسی آزادسازی داروی پاراسیتامول تهیه و ساختار، مورفولوژی، نسبت تورم و رهائش دارو بررسی شد. نتایج ریزنگارهای الکترونی نشان داد که با افزایش لیگنین، اندازه منافذ هیدروژل افزایش یافت. در نتیجه، با افزایش اندازه منافذ، حداکثر تورم در کیتوزان / لیگنین ۲۵ درصد به‌دست آمد و در پی آن خواص مکانیکی و زمان ماندگاری کاهش یافت، به‌طوری که نمونه حاوی ۲۵ درصد لیگنین، زمان ماندگاری کمتری از نمونه بدون لیگنین داشت. این نتایج به‌طور کامل با مدول فشار همخوانی داشت. در این پژوهش، افزایش لیگنین امکان آزادسازی سریع‌تر پاراسیتامول از شبکه‌های کیتوزان را فراهم آورد و توانایی آزادسازی تدریجی حدود ۹۰ درصد دارو را در دو ساعت اول میسر کرد، درحالی که نمونه بدون لیگنین در دو ساعت اول فقط ۱۵ درصد دارو را آزاد کرد.

References

- [1]. Jemni-Damer, N., Guedan-Duran, A., Fuentes-Andion, M., Serrano-Bengoechea, N., Alfageme-Lopez, N., Armada-Maresca, F., Guinea, G.V., Pérez-Rigueiro, J., Rojo, F., Gonzalez-Nieto, D. and Kaplan, D.L. (2020). Biotechnology and biomaterial-based therapeutic strategies for age-related macular degeneration. Part I: Biomaterials-based drug delivery devices. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 549089.
- [2]. West, J. L., and Hubbell, J. A. (1995). Photopolymerized hydrogel materials for drug delivery applications. *Reactive Polymers*, 25(2-3), 139-147.
- [3]. Ashley, G. W., Henise, J., Reid, R., and Santi, D. V. (2013). Hydrogel drug delivery system with predictable and tunable drug release and degradation rates. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 110(6), 2318-2323.
- [4]. Morales, A., Labidi, J., and Gullón, P. (2022). Influence of lignin modifications on physically crosslinked lignin hydrogels for drug delivery applications. *Sustainable Materials and Technologies*, 33, e00474.
- [5]. Long, L. Y., Weng, Y. X., and Wang, Y. Z. (2018). Cellulose aerogels: Synthesis, applications, and prospects. *Polymers*, 10(6), 623.
- [6]. Ahmadi, F., Oveisi, Z., Samani, S. M., and Amoozgar, Z. (2015). Chitosan based hydrogels: characteristics and pharmaceutical applications. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 10(1), 1.
- [7]. Prabakaran, M., and Mano, J. F. (2004). Chitosan-based particles as controlled drug delivery systems. *Drug delivery*, 12(1), 41-57.
- [8]. Peers, S., Montebault, A., and Ladavière, C. (2022). Chitosan hydrogels incorporating colloids for sustained drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 275, 118689.

- [9]. Bernkop-Schnürch, A., and Dünnhaupt, S. (2012). Chitosan-based drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 81(3), 463-469.
- [10]. Wang, C., Xiong, Y., Fan, B., Yao, Q., Wang, H., Jin, C., and Sun, Q. (2016). Cellulose as an adhesion agent for the synthesis of lignin aerogel with strong mechanical performance, Sound-absorption and thermal Insulation. *Scientific Reports*, 6(1), 1-9.
- [11]. Huang, S., Wu, L., Li, T., Xu, D., Lin, X., and Wu, C. (2019). Facile preparation of biomass lignin-based hydroxyethyl cellulose super-absorbent hydrogel for dye pollutant removal. *International Journal of Biological Macromolecules*, 137, 939-947.
- [12]. Gao, C., Wang, X., Zhai, S., and An, Q. (2019). Enhanced catalytic activity of nanosilver with lignin/polyacrylamide hydrogel for reducing p-nitrophenol. *International Journal of Biological Macromolecules*, 134, 202-209.
- [13]. Yu, O., and Kim, K. H. (2020). Lignin to materials: A focused review on recent novel lignin applications. *Applied Sciences*, 10(13), 4626.
- [14]. Marcelo, G., Lopez-Gonzalez, M., Trabado, I., Rodrigo, M. M., Valiente, M., and Mendicuti, F. (2016). Lignin inspired PEG hydrogels for drug delivery. *Materials Today Communications*, 7, 73-80.
- [15]. Kumar, R., Butreddy, A., Kommineni, N., Reddy, P.G., Bunekar, N., Sarkar, C., Dutt, S., Mishra, V.K., Aadil, K.R., Mishra, Y.K. and Oupicky, D. (2021). Lignin: drug/gene delivery and tissue engineering applications. *International Journal of Nanomedicine*, 16, 2419.
- [16]. Denes, F., Young, R. A., and Sarmadi, M. (1997). Surface functionalization of polymers under cold plasma conditions-a mechanistic approach. *Journal of Photopolymer Science and Technology*, 10(1), 91-112.
- [17]. Kalagasidis Krušić, M., Ilić, M., and Filipović, J. (2009). Swelling behaviour and paracetamol release from poly (N-isopropylacrylamide-itaconic acid) hydrogels. *Polymer Bulletin*, 63(2), 197-211.
- [18]. Skopinska-Wisniewska, J., Tuszynska, M., and Olewnik-Kruszkowska, E. (2021). Comparative study of gelatin hydrogels modified by various cross-linking agents. *Materials*, 14(2), 396.
- [19]. Aadil, K. R., Barapatre, A., and Jha, H. (2016). Synthesis and characterization of Acacia lignin-gelatin film for its possible application in food packaging. *Bioresources and Bioprocessing*, 3(1), 1-11.
- [20]. Xu, C., Liu, L., Renneckar, S., and Jiang, F. (2021). Chemically and physically crosslinked lignin hydrogels with antifouling and antimicrobial properties. *Industrial Crops and Products*, 170, 113759.
- [21]. Wang, Y., Xiong, Y., Wang, J., and Zhang, X. (2017). Ultrasonic-assisted fabrication of montmorillonite-lignin hybrid hydrogel: Highly efficient swelling behaviors and super-sorbent for dye removal from wastewater. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 520, 903-913.
- [22]. Liu, C., Li, Y., Zhuang, J., Xiang, Z., Jiang, W., He, S., and Xiao, H. (2022). Conductive Hydrogels Based on Industrial Lignin: Opportunities and Challenges. *Polymers*, 14(18), 3739.
- [23]. Barzegar, S., Monfared, M. H. A., and Hubbe, M. (2022). Cellulose and lignin as propitious candidates for preparation of hydrogels for pharmaceutical applications. *Materials Today Communications*, 104617.
- [24]. Ali, D. A., and Mehanna, M. M. (2022). Role of lignin-based nanoparticles in anticancer drug delivery and bioimaging: An up-to-date review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 221, 934-953.
- [25]. Räschip, I. E., Panainte, A. D., Pamfil, D., Profire, L., and Vasile, C. (2015). In vitro testing of xanthan/lignin hydrogels as carriers for controlled delivery of bisoprolol fumarate. *Revista medico-chirurgicala a Societati de Medici si Naturalisti din Iasi*, 119, 1189-1194.