# سنتز یک سیستم رهایش کنترل شده‌ی دارو از هیدروژل کیتوسان-*g*-پلی (سدیم آکریلات-*co*-آکریل آمید)

حسین حسین‌زاده*

*دانشکده شیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران*

***تاریخ دریافت : ۹۰/۷/۲۷*** ***تاریخ پذیرش : ۹۰/۹/۲۹***

**چکیده :**

*هیدروژلهای حساس به pH زیست‌سازگار و زیست تخریب‌پذیر از طریق پیوندزنی منومرهای آکریلیک اسید و آکریل‌آمید بر روی کیتوسان در حضور عامل شبکه‌ساز متیلن بیس آکریل‌آمید و آغازگر حرارتی آمونیوم پرسولفات به منظور رهایش کنترل شده داروی آسیکلوویر (ACV) سنتز گردید. ساختار هیدروژل توسط طیف سنجی FTIR تأیید شد. همچنین مورفولوژی سطح هیدروژلها بوسیله میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) مورد بررسی قرار گرفت. سپس به منظور بررسی قابلیت حساس به pH، میزان تورم هیدروژلها در محلولهای اسیدی و بازی و همچنین رفتار تورمی-واتورمی در دو محلول با pH=3 و pH=10 بررسی گردید. نتایج بررسیها نشان داد که میزان بارگذاری داروی ACV به زمان بارگذاری و غلظت دارو بستگی دارد. همچنین بررسی میزان رهایش دارو از هیدروژلها در محیطهای شبیه‌سازی شده‌ی معده و روده نیز نشان داد که عامل مهم در رهاسازی داروها از شبکه‌ی پلیمری هیدروژلها، pH محیط است.*

**واژگان کلیدی:** کیتوسان، هیدروژل، آکریلیک اسید، آکریل‌آمید، رهایش کنترل شده.

**مقدمه:**

سیستم‌های دارورسانی که به صورت چند دوزه و در فواصل زمانی مشخص توسط بیمار استفاده می‌شوند، نیازهای دارورسانی روز دنیا را جوابگو نمی‌باشند. با توجه به خیل عظیم و گسترده داروهای حساس پروتئینی و پپتیدی، نیاز به طراحی سیستم های دارورسانی جدید کاملاً ضروری به نظر می‌رسد.[۱] در سیستم‌های دارورسانی سنتی عملاً هیچ کنترلی بر روی زمان، مکان و سرعت آزادسازی دارو وجود ندارد، علاوه بر این غلظت دارو مرتبا در خون دارای نوساناتی می‌باشد و ممکن است از گستره درمانی فراتر رفته و کارایی کمتر و عوارض جانبی بیشتر را موجب گردد. با سیستم‌های دارورسانی که

* **نویسنده مسئول:** دانشکده شیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران h_hoseinzadeh@pnu.ac.ir

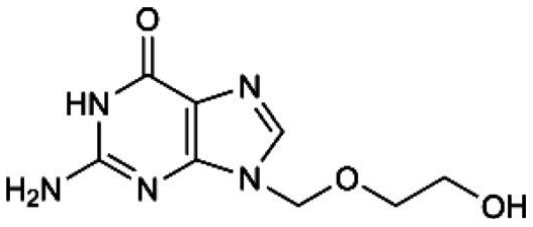
به آن‌ها سیستم‌های دارورسانی با آزادسازی کنترل شده نیز گفته می‌شود، قادر خواهیم بود سه حوزه سرعت، زمان و مکان آزادسازی دارو را تحت کنترل در آورده و تعیین کنیم.[۲]

در سالهای اخیر، رشد بسیار سریعی در طراحی فرمولبندی‌های جدید دارورسان اتفاق افتاده و در این خصوص، فناوری‌های جدید به کمک طراحی دارو آمده‌اند. در همین راستا، مطالعات زیادی بر روی دارورسانی به کمک بسپارهای طبیعی انجام شده است. از این میان بیشترین پژوهشها بر روی پروتئینها (همچون کلاژن، ژلاتین و آلبومین) و پلی‌ساکاریدها (مانند نشاسته، دکستران، اینولین، سلولز، آلژیناتها) و کیتوسان متمرکز شده است. اغلب سامانه‌های پروتئینی به شکل ذره‌ای تهیه شده‌اند، در حالی که پلی‌ساکاریدها به شکل‌های گوناگون ساخته شده‌اند.[۳-۶]

هیدروژل‌ها، پلیمرها و کوپلیمرهای آب دوست با شبکه سه بعدی هستند که در آب انحلال ناپذیر هستند ولی در آن متورم می‌شوند.[۷] در این ترکیبات ساختارهای سه بعدی با پیوندهای کووالانسی یا یونی به یکدیگر متصل می‌شوند. این سیستم‌ها برای آزادسازی داروهای آب دوست و آب گریز مورد استفاده قرار می‌گیرند. دارو از راه منافذ پر شده از مایع یا از طریق پلیمر نفوذ می‌کند. متداول‌ترین هیدروژل‌های سنتزی عبارتند از: پلی آکریل آمید و پلی متاکریل آمید، پلی وینیل الکل، کوپلیمر اتیلن-وینیل استات، پلی وینیل پیرولیدون، پلی هیدروکسی آلکیل متاکریلات‌ها، پلی اکسی اتیلن و مشتقات سلولز قابل تورم در آب.[۸-۱۳]

کیتوسان یک پلی(آمینوساکارید) طبیعی و غیرسمی است. این زیست پلیمر یک باز ضعیف با $pK_a$ برابر با ۶/۵ و قادر به تشکیل ژل در pH اسیدی می‌باشد.[۱۴] در محیط اسیدی گروههای آمین کیتوسان پروتونه شده و منجر به متورم شدن هیدروژل کاتیونی آن می‌شود. در سالهای اخیر از کیتوسان به عنوان یک پلیمر طبیعی در طراحی سیستمهای رهایش دارو استفاده می‌شود.

آسیکلووير (۲-آمینو-۹،۱-دی هیدرو-۹-{(۲-هیدروکسی اتوکسی متیل)}-6H-پورین-۶-اون) که ساختار آن در شکل۱ نشان داده شده است، آنالوگ نوکلئوزیدی گوآنوزین است که خاصیت ضد ویروسی بر روی ویروس پیچیده HIV از خود نشان می‌دهد.[۱۵-۱۶]




**شکل۱: ساختار شیمیایی آسیکلووير**

**بخش تجربی:**

**مواد اولیه**

پلی‌ساکارید کیتوسان از شرکت مرک و متیلن بیس‌آکریل‌آمید، آمونیوم پرسولفات و آکریل آمید از شرکت فلوکا و آکریلیک اسید از شرکت مرک تهیه شدند. داروی آسیکلووایر از شرکت آلدریچ خریداری شد.

**دستگاهها**

در این طرح از دستگاه های FTIR مدل Bommem MB و از قرص KBr برای تهیه نمونه‌ها، UV-visible مدلPerkinelmer CT 068598 USA، همزن مغناطیسی مدل HP- 3000 ، همزن مکانیکی مدل FALC AT- MD 20 LT ، آون خلا مدل Korea- OF-02G ، pH متر مدلHoriba M- 12 و دستگاه SEM مدل XL 30 Philips استفاده شد.

**روش تهیه هیدروژل ابرجاذب**

هیدروژل پایه طبیعی سنتز شده مزایای ذاتی مربوط به یک بسپار طبیعی را با خود به همراه دارد. واکنش همبسپارش پیوندی آکریل‌آمید و آکریلیک اسید بر روی کیتوسان، توسط آمونیوم پرسولفات (APS) به عنوان آغازگر رادیکالی و متیلن بیس‌آکریل‌آمید (MBA) به‌عنوان یک عامل شبکه‌ساز به صورت زیر انجام گرفت: مقدار ۳۰ میلی لیتر آب را در یک واکنشگاه سه دهانه مجهز به همزن مکانیکی که در یک حمام آب با دمای ثابت شده قرار دارد می‌ریزیم. پس از گرم شدن آب، ۰/۵ گرم از کیتوسان را به واکنشگاه حاوی ۱ درصد وزنی محلول استیک اسید اضافه نموده و تا حل شدن کامل آن حدود ۱۰ دقیقه صبر می‌کنیم. حال شبکه‌ساز (متیلن بیس آکریل آمید) و تکپارها (آکریل‌آمید و آکریلیک اسید) را همزمان اضافه می‌کنیم. تا این مرحله هیچ واکنشی انجام نشده و هدف همگن شدن کامل و توزیع یکنواخت تکپار و شبکه‌ساز در بین زنجیره‌های بسپاری پلی‌ساکارید است. پس از ۱۰ دقیقه برای شروع واکنش رادیکالی، آغازگر آمونیوم پرسولفات (۰/۱ گرم) را اضافه می‌کنیم. تشکیل ژل نشان‌دهنده ایجاد شبکهٔ بسپاری با اتصالات عرضی است که حدود ۴۰ دقیقه پس از اضافه کردن آغازگر یا در حقیقت شروع واکنش اتفاق می‌افتد. پس از اتمام واکنش، تکپار آکریلیک اسید پیوندی در شبکه را توسط سود ۱ نرمال جهت تولید شبکه پلی آنیون ابرجاذب خنثی می‌کنیم.

**اندازه‌گیری میزان تورم هیدروژل**

۰/۵ گرم از پودر ابرجاذب با اندازه ذرات بین ۲۵۰ تا ۳۵۰ میکرومتر (مش۴۰ تا ۶۰) در ۲۰۰ میلی‌لیتر از آب مقطر دوبار تقطیر شده ریخته می‌شود و اجازه داده می‌شود تا به مدت ۳ ساعت در دمای اتاق به طور کامل متورم شود. سپس، هیدروژل متورم شده به داخل چای صاف‌کن ریخته می شود و پس از گذشت ۱۵ دقیقه، میزان تورم تعادلی (ES) آن توسط فرمول زیر محاسبه می‌شود:

$$ES = \frac{W_2 - W_1}{W_1}$$

که $W_1$ و $W_2$ به‌ترتیب، وزن هیدروژلهای خشک و متورم شده است.

**بارگذاری دارو در داخل هیدروژل**

۰/۵ گرم از نمونه هیدروژل سنتز شده به داخل یک بشر به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر حاوی محلول دارو (۰/۲ گرم از داروی آسیکلووير را در ۵۰ میلی لیتر از محلول ۰/۳ مولار HCl) اضافه کرده و به مدت ۲۴ ساعت، هیدروژلها را در دمای ثابت صفر درجه سانتیگراد به حال خود می‌گذاریم تا داروها توسط هیدروژل جذب شود. سپس نمونه‌ها را صاف می‌کنیم و هنگام صاف کردن هر کدام را با مقداری آب مقطر شستشو می‌دهیم تا داروی چسبیده به سطح ژل کاملاً از روی نمونه‌ها شسته شود. حجم محلول زیر صافی را اندازه گرفته و مقدار ۳/۵ cc از آن را برای به دست آوردن مقدار کل داروی بارگذاری شده بر می‌داریم و جذب آن را اندازه گیری می کنیم. نمونه‌ها را توسط آون خلا در دمای $40^{o}C$ خشک می‌کنیم و توسط الکهای درجه‌بندی شده مش مشخصی (مش ۴۰ تا ۶۰ ، ۲۵۰ تا ۳۵۰ میکرومتر) از هیدروژل های بارگذاری شده را جهت بررسی رهایش دارو از آن ها انتخاب می‌کنیم.

**روش اندازه‌گیری غلظت**

با توجه به طول موج جذب داروها که در ناحیه UV قرار می‌گیرند، برای اندازه‌گیری غلظت‌ها از روش طیف سنجی UV-visible استفاده می‌شود. برای این کار منحنی استاندارد مربوطه تهیه شد که با استفاده از این منحنی، تبدیل میزان جذب نور به غلظت ماده در حجم مشخص به سادگی صورت می‌گیرد.

**آزمایش مربوط به رهایش کنترل شده دارو**

در این مجموعه از آزمایشها، ۰/۱ گرم از هیدروژل داخل بشر۱۰۰ میلی لیتری که داخل آن ۵۰ میلی لیتر محلول بافر با pHمشخص و در حمام آب گرم با دمای $۳۷^{o}C$ قرار می‌دهیم. سپس آن را روی همزن مغناطیسی قرار داده، دور آن را تنظیم می کنیم و شرایط دمایی را ثابت نگه می‌داریم. به تدریج و با نفوذ محلول بافر به داخل هیدروژل و متورم شدن آن داروی بارگذاری شده از هیدروژل آزاد می‌شود و با گذشت زمان غلظت دارو در محلول بافر افزایش پیدا می‌کند. برای اندازه گیری غلظت دارو در طی زمان رهایش آن به داخل محلول بافر، در فواصل زمانی معین و مشخص ۱۵ دقیقه یک بار نمونه هایی از سیستم گرفته (هر بار ۳/۵ میلی لیتر) و میزان جذب را اندازه می‌گیریم. از آن جا که غلظت داروی رهایش یافته از محدوده قانون بیر- لامبر فراتر می رود آن را با بافر رقیق می کنیم و سپس جذب را اندازه می گیریم. برای این که این میزان نمونه‌گیری بر روی غلظت سیستم تاثیر کمتری بگذارد همین حجم از نمونه محلول بافر در همان شرایط به سیستم بازگردانده می‌شود تا حجم در طول آزمایش ثابت باقی بماند.

**رهایش دارو در محیط شبیه‌سازی شده بدن**

تعیین انتشار دارو در سیستمی مشابه بدن (*In vitro*) قبل از مرحله درمان الزامی است. شبیه سازی بدن انسان با توجه به پیچیدگی های خاص سیستم دفع، گوارش، جریان خون و سیستم عصبی مرکزی بسیار مشکل است. با این وجود محلول بافر نمک فسفات با pH= ۷/۴ تهیه و دما را روی $۳۷^{o}C$ تنظیم می کنیم، سعی می شود این شبیه سازی (خون) انجام گیرد. سپس مانند بخش قبلی کار را تکرار می کنیم. برای تهیه محلول بافر pH=۷/۴ با استفاده از مرجع استاندارد (USP)، مقدار $KH_2PO_4$=۳/۶ gr و $Na_2HPO_4$ = ۵/۷۹ gr را در بالن ۱۰۰۰ cc ریخته و با آب مقطر به حجم می رسانیم.

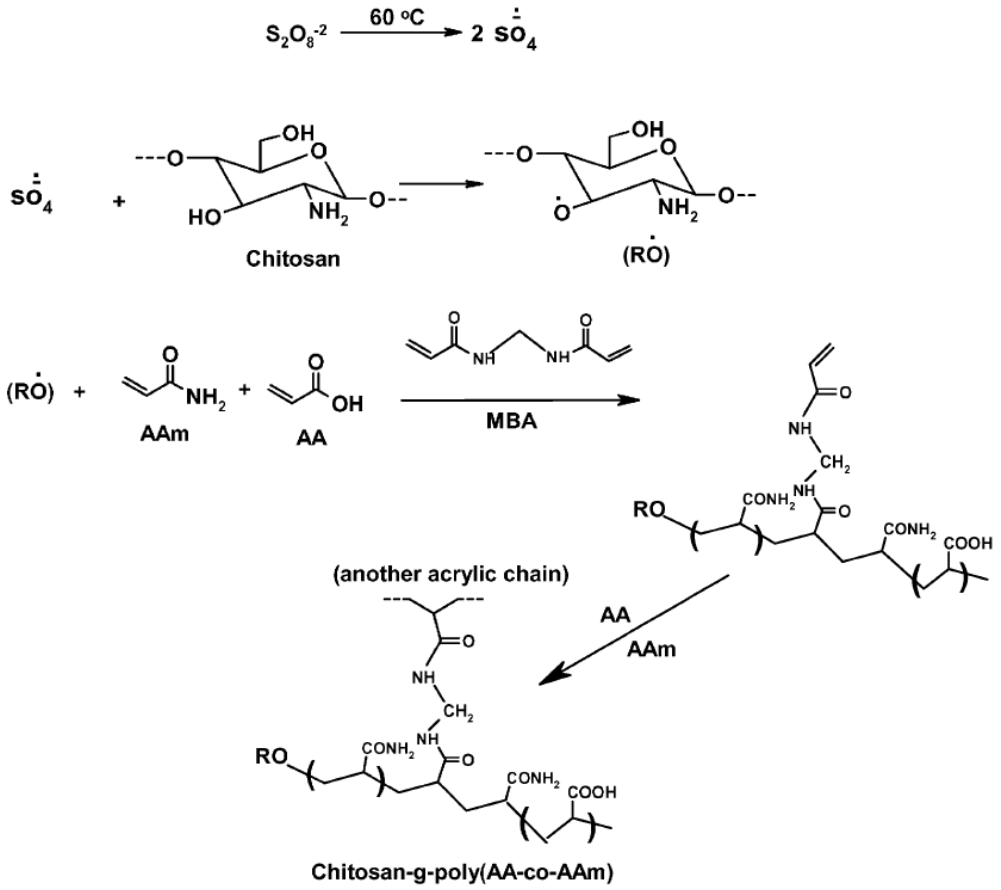
**نتایج و بحث:**

**مکانیسم سنتز هیدروژل ابرجاذب**

تکپارهای آکریلیک اسید (AA) و آکریل آمید (AAm) را بر روی زنجیره‌های کیتوسان در یک محیط همگن با استفاده از آغازگر آمونیوم پرسولفات (APS) و شبکه‌ساز متیلن‌بیس‌آکریل‌آمید (MBA)، پیوند می‌زنیم. مکانیسم واکنش برای تشکیل هیدروژل ابرجاذب حاصل بر پایه کیتوسان در شکل۲ آورده شده است.

در مرحله اول، آغازگر آمونیوم پرسولفات، در گرمای داده شده تجزیه می شود و تولید آنیون-رادیکال سولفات می‌کند. سپس در مرحله دوم آنیون-رادیکال سولفات، یک هیدروژن از گروه های عاملی روی زنجیره‌های کیتوسان (OH-) را

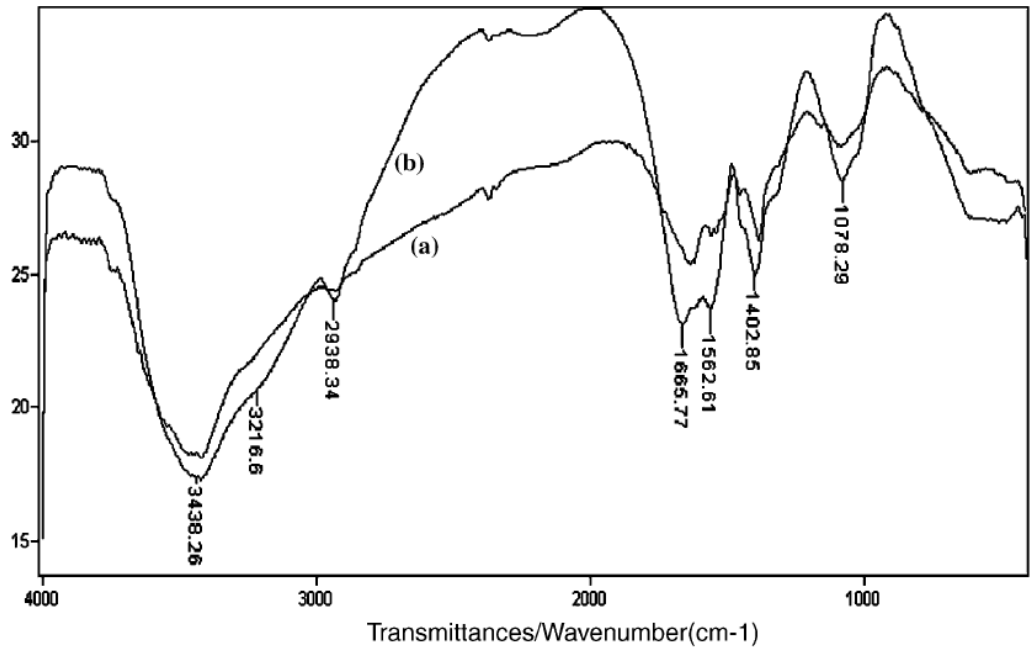
جداکرده و رادیکال مربوطه را ایجاد می‌کند. این درشت رادیکالهایی که بر روی زنجیره کیتوسان ایجاد شده‌اند با تکپارهای موجود در محیط وارد واکنش می‌شوند و با این عمل، همبسپارش پیوندی بر روی کیتوسان صورت می‌گیرد. در عین حال، پیوندهای دوگانه مربوط به شبکه ساز متیلن بیس‌آکریل‌آمید نیز در این بسپارش وارد شده و باعث شبکه‌ای شدن زنجیرهای بسپار می‌شود.




**شکل۲: مکانیسم پیشنهادی برای سنتز هیدروژل بر پایه کیتوسان**

### مشخصات طیف FTIR

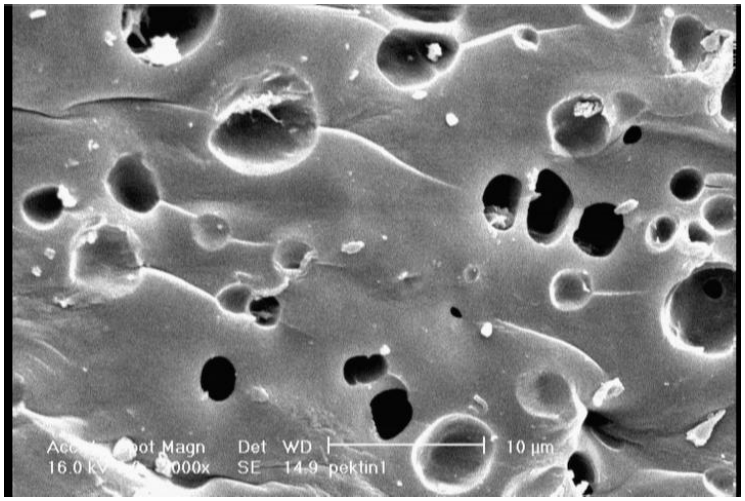
به منظور تایید ساختار شیمیایی هیدروژل ابرجاذب از طیف IR استفاده کردیم. شکل ۳ طیف IR مربوط به کیتوسان خالص و هیدروژل ابرجاذب پایه کیتوسان را نشان می‌دهد. اگر به طیف IR کیتوسان و ابرجاذب به دست آمده از کیتوسان توجه کنیم به خوبی مشاهده خواهیم کرد که در طیف مربوط به هیدروژل (شکل b) سه پیک جدید در اعداد موجی $cm^{-1}$ ۱۴۰۲، ۱۵۶۲ و ۱۶۶۵ ظاهر شده است که نشان می‌دهد که بسپار پلی(آکریلیک) بر اثر واکنش بسپارش پیوندی بر روی زنجیرهای کیتوسان پیوند خورده است. این اعداد موجی به ترتیب مربوط به ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن کربوکسیلات و ارتعاش کششی کربوکسیلیک اسید در هیدروژل سنتز شده می‌باشند.




**شکل ۳: طیف FT-IR کیتوسان (a) و هیدروژل (b).**

### مورفولوژی سطح هیدروژل سنتز شده

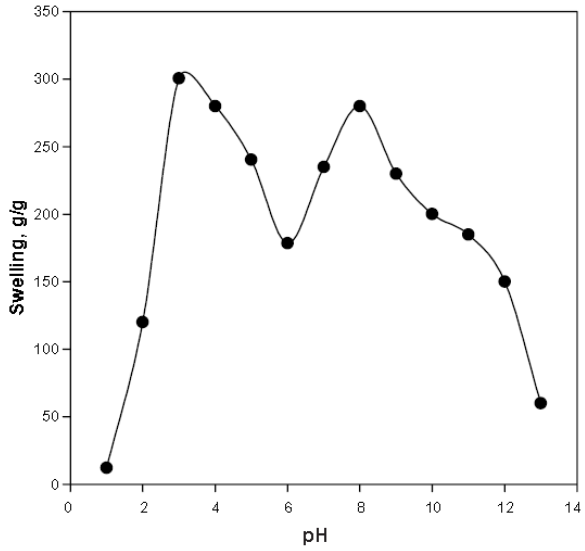
ریخت شناسی ساختار هیدروژل با استفاده از دستگاه SEM (Scanning Electron Microscopy) مورد بررسی قرار می گیرد. در شکل ۴ مورفولوژی هیدروژل سنتزی مشاهده می شود. همان‌طور که از این شکل مشخص است، هیدروژل سنتز شده تحت شرایط بهینه واکنش، شامل حفراتی در ساختار خود است. حفره‌ها محلهای مناسبی برای جذب آب و محلولهای فیزیولوژیکی بوده و اکثرا" ناشی از خروج بخار آب در طی انجام بسپارش هستند. بدیهی است که با افزایش تعداد حفره‌های موجود در ساختار هیدروژلها، سرعت و میزان جذب آب آنها افزایش می‌یابد. به همین دلیل هیدروژلهای سنتز شده دارای این ویژگیها هستند.




**شکل۴: مورفولوژی سطح هیدروژل سنتز شده**

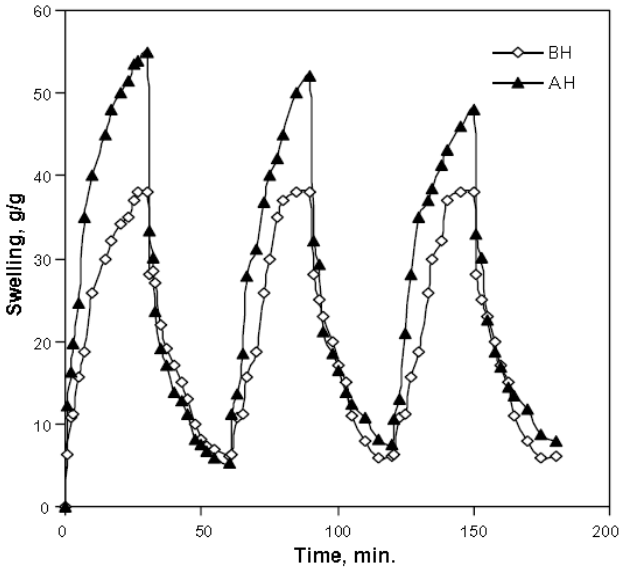
### بررسی حساسیت هیدروژل به pH

برای بررسی میزان حساسیت هیدروژل سنتز شده به pH ، میزان تورم آن در بافرهایی با pH های ۱ تا ۱۳ اندازه‌گیری شد. مطابق شکل ۵، دو تغییر درpH های مختلف مشاهده شد. در محیط اسیدی، گروههای آمونیوم و در محیط بازی یونهای کربوکسیلات ($-COO^-$) تشکیل می شوند. با کاهش pH از ۶ تا ۳ مقدار جذب آب بیشتر شده است. این پدیده به خاطر زیاد شدن گروههای پروتون‌دار شده آمونیوم در زنجیره‌های کیتوسان است. از pH ۳ به پایین هیدروژل با کاهش جذب آب همراه است که در واقع مربوط به اثرات همپوشانی بار می‌شود. در حوالی pH ۶ مقدار جذب آب پایین است که می‌تواند مربوط به شبکه‌ای شدن یونی بین گروههای کربوکسیلات و یونهای آمونیوم باشد. با افزایش pH از ۶ به بالا دوباره افزایش جذب آب را داریم. درpH های ۶ به بالا گروههای آمین کیتوسان یونی نیستند، ولی گروههای کربوکسیلیک اسید درpH های بالای ۶ یونیده می‌شوند که در نتیجه منجر به افزایش جذب آب می گردد. تا pH ۸ افزایش جذب آب مشاهده می شود که به واسطه افزایش گروههای یونی کربوکسیلات است. از pH ۸ به بالا دوباره به خاطر اثرات همپوشانی بار کاهش جذب آب مشاهده می‌گردد.




**شکل۵: اثر pH محلولهای بافری بر ظرفیت تورم هیدروژل**

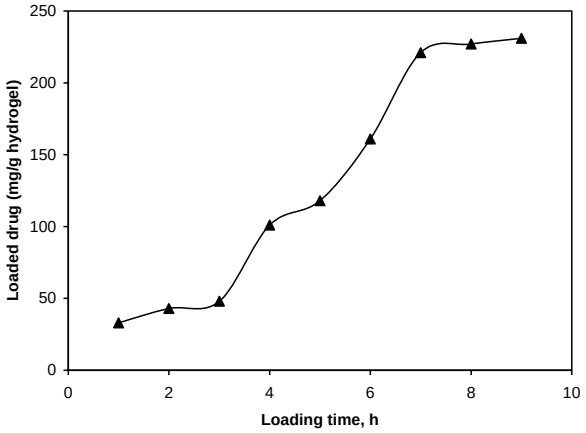
برای بررسی امکان تورم و واتورمی برگشت‌پذیر هیدروژل سنتز شده در دو pH اسیدی و بازی، به منظور بررسی امکان قابلیت هیدروژل در طراحی یک سامانه کنترل کننده و برگشت‌پذیر رهایش دارو، میزان تورم آن در محلولهایی با pH ۳ و ۱۰در فواصل زمانی مشخص (۳۰ دقیقه) اندازه‌گیری شد. نتایج در شکل ۶ نشان داده شده است. مطابق با این شکل، مشاهده می‌شود که هیدروژل تهیه شده پس از متورم شدن در محلولی با pH برابر با ۱۰، بر اثر قرار گرفتن همان نمونه در محلولی با pH برابر با ۳ رفتار واتورمی از خود نشان می‌دهد (منقبض می‌شود). مجدداً با قرار گرفتن هیدروژل واتورم شده در محلول با pH برابر با ۱۰، تورم آن مشاهده می‌شود. این روند تا دو چرخه دیگر هم تکرار شد و بدین ترتیب برگشت‌پذیری حساسیت هیدروژل به pH های اسیدی و بازی اثبات گردید.




**شکل۶: رفتار تورمی- واتورمی متوالی هیدروژل در pHهای ۳ و ۱۰. AH: بعد از هیدرولیز، BH: قبل از هیدرولیز**

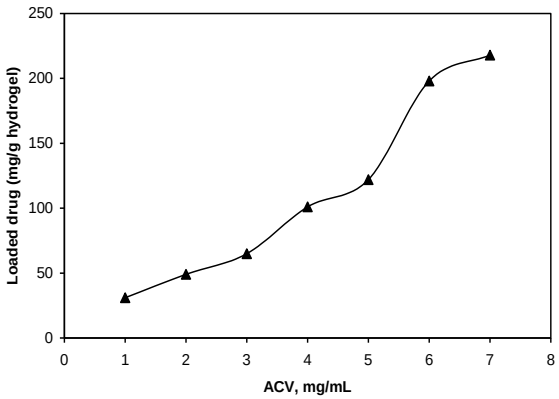
**بررسی میزان بارگذاری دارو در هیدروژل پایه کیتوسان**

میزان بارگذاری دارو در داخل شبکه هیدروژل در ارتباط مستقیم با میزان تورم هیدروژل در آب است. هر چه میزان تورم هیدروژل بیشتر باشد، میزان بارگذاری دارو نیز در داخل شبکه هیدروژل افزایش پیدا می‌کند. میزان کارایی بارگذاری دارو برای زمانهای اشباع‌سازی ۵، ۱۰ و ۲۴ ساعت به ترتیب ۲۴٪، ۴۶٪ و ۷۳٪ به دست آمد. بهترین زمان موثر برای بارگذاری دارو که بیشترین مقدار دارو در پیکره هیدروژل بارگذاری می‌شود، ۲۴ ساعت گزارش شد. به طور کلی، مقدار داروی بارگذاری شده شدیداً تحت تاثیر زمان اشباع سازی محلول پلیمری است (شکل ۷). بدیهی است که با افزایش زمان بارگذاری، مقدار داروی بارگذاری شده افزایش می‌یابد و سپس تقریباً متوقف می‌شود. افزایش اولیه در میزان کارایی بارگذاری را می‌توان به افزایش نفوذ دارو به ماتریکس شبکه هیدروژل نسبت داد.




**شکل ۷: وابستگی میزان داروی بارگذاری شده به زمان بارگذاری**

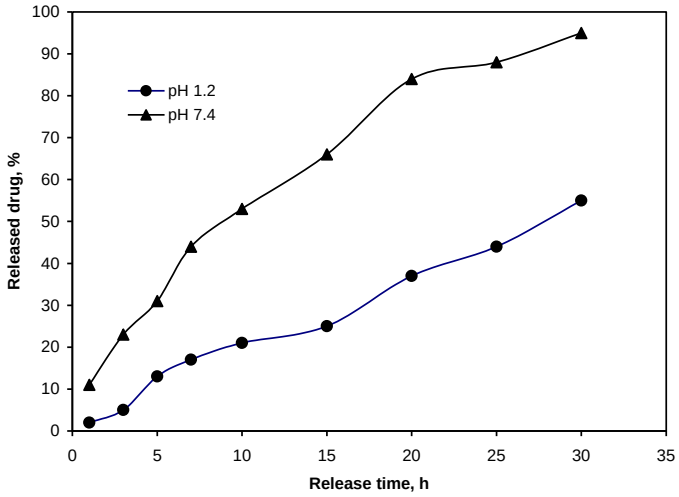
اثر غلظت اولیه محلول دارویی بر میزان داروی بارگذاری شده در هیدروژل در شکل ۸ نشان داده شده است. همانطوری که از شکل مشخص است با افزایش غلظت دارو در محیط تورم، مشابه موارد مطالعه شده دیگر،[۱۷-۱۹] مقدار داروی جذب شده نیز افزایش می‌یابد.




**شکل ۸: اثر غلظت دارو بر میزان داروی بارگذاری شده**

**بررسی میزان رهایش دارو از درون شبکه هیدروژل**

برای مقایسه میزان رهایش دارو در pH های شبیه‌سازی معده و روده، میزان آزادسازی دارو در بافرهایی با pH برابر با ۱/۲ و ۷/۴ اندازه‌گیری شد (شکل۹). به طور کلی، سرعت آزادسازی دارو از داخل شبکه هیدروژل در ارتباط مستقیم با سرعت نفوذ آب به درون شبکه هیدروژل است، یعنی هر چه سرعت نفوذ آب به درون شبکه هیدروژل بیشتر باشد، سرعت رهایش دارو نیز بیشتر بوده و در مدت زمان مشخص داروی بیشتری در محیط آزاد خواهد شد. سرعت بالای نفوذ آب به درون شبکه هیدروژل سبب می‌شود تا جریان آب در درون شبکه سریع باشد و برای همین داروی محلول در آب با سرعت بیشتری از درون بستر به محیط منتقل شود. همانطور که از شکل ۹ مشخص است سرعت آزادسازی دارو از بافری با pH برابر با ۷/۴ به دلیل میزان تورم بالاتر هیدروژل، بیشتر از بافری با pH برابر با ۱/۲ است.[۲۱-۲۰]




**شکل ۹: رهایش آسیکلوویر از هیدروژل به عنوان تابعی از زمان و pH محیط**

**نتیجه‌گیری کلی:**

در این مقاله، به منظور طراحی یک سیستم نوین رهایش کنترل شده‌ی دارو، همبسپارش پیوندی همزمان منومرهای آبدوست آکریلیک اسید و آکریل‌آمید بر روی کیتوسان در محیط آبی با استفاده از آغازگر گرمایی آمونیوم پرسولفات و در حضور عامل شبکه‌ساز متیلن‌بیس‌آکریل‌آمید صورت گرفت. بررسی‌های انجام شده نشان داد که هیدروژلهای سنتز شده حساس به pH بوده و گزینه مناسبی جهت رهایش کنترل شده دارو در محیط روده می‌باشند. از اینرو می‌توان از این هیدروژلها در جهت طراحی سیستمهای نوین رهایش کنترل شده داروها استفاده نمود.

نتایج بررسیهای بارگذاری و رهایش دارو نشان داد که هر چه میزان تورم هیدروژل افزایش پیدا کند میزان بارگذاری دارو نیز افزایش خواهد یافت. همچنین با افزایش زمان بارگذاری و غلظت دارو، میزان بارگذاری آن افزایش می‌یابد. افزایش

سرعت نفوذ آب به درون شبکه هیدروژل باعث افزایش سرعت آزادسازی دارو می‌شود و کاهش سرعت نفوذ آب سرعت آزادسازی را کاهش می‌دهد. ساختار شبکه و میزان قطبیت آن عامل مهمی در تعیین میزان تورم شبکه و سرعت نفوذ آب به درون شبکه است. برای دستیابی به یک مقدار بهینه در میزان بارگذاری دارو باید بهینه‌سازی در راستای دستیابی به حداکثر میزان جذب آب صورت گیرد، در حالی که برای دستیابی به یک سرعت رهایش مناسب باید سینتیک جذب مناسب داشته باشیم.

**مراجع:**


1- K. Park. 1997. *Controlled Drug Delivery, Challenges and Sstrategies*, Washington DC, American Chemical Society.

2- F. Silver and C. Doillon. 1989. *Polymers, Biocompatibility, In: Interactions of Biological and Implantable Materials*, New York: VCH Publishers.

3- M.C. Branco, D.J. Pochan, N.J. Wagner and J.P. Schneider. *Biomaterials* 2010, **31**, 9527.

4- Y. Dai, P. Li and A. Wang. *Prog. Chem.* 2007, **19**, 362.

5- W. Wu and D. Wang. *React. Funct. Polym.* 2010, **70**, 684.

6- F. Brandl, F. Kastner, R.M. Gschwind, T. Blunk, J. Teßmar and A. Göpferich. *J. Cont. Rel.* 2010, **142**, 221.

7- F.L. Buchholz and A.T Graham. 1997. *Modern Superabsorbent Polymer Technology*, Wiley, New York.

8- X. Z. Zhang, R. X. Zhuo, J. Z. Cui and J. T. Zhang, *Internation. J. Pharmac.*, 2002, **235**, 43.

9- F. A. Dorkoosh, J. Brussee, J. C. Verhoef, G. Borchard, M. Rafeiee-Tehrani and H. E. Juninger, *Polymer*, 2000, **41**, 8213.

10- L.B. Peppas and R.S. Harland. 1990. *Absorbent Polymer Technology*, Elsevier, Amsterdam.

11- R. Po, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. Phys.*, 1994, **34**, 607.

12- N. A. Peppas and A.G. Mikes. 1986. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*; CRC Press, Boca Raton, Florida.

13- J. Kost. 1999. *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Vol. 1, *Intelligent drug delivery Systems*, E. Mathiowitz, Ed., Wiley, New York, p. 446.

14- D. K. Singh and A. Ray, *J. Macromol. Sci.-Rev. Macromol. Chem. Phys.* 2000, **40**, 69.

15- G. Giammona, G. Puglish, G. Cavallaro, A. Spadaro and G. Pitarresi, *J. Contr. Rel.*, 1995, **33**, 261.

16- C.V. Rossel, J. S. Carreno, M. R. Baeza and J. Alderete, *Quimica Nova*, 2000, **23**, 749.

17- M. Sen and A. Yakar, *Int. J. Pharm.* 2001, **228**, 33.

18-P. Akkas, M. Sari, M. Sen and O. Guven, *Radiat. Phys. Chem.* 1999, **55**, 717.

19- D. Saraydın, E. Karadag, H. N. Oztop and O. Guven, *Biomaterials*, 1994, **15**, 917.

20- M. Mahkam, L. Doostie and S.O.R. Siadat, *Inflammopharmacology*, 2006, **14**, 72.

21- M. Mahkam and M. Allahverdipoor, *Drug Target*. 2004, **12**, 151.