مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۷، شماره ۸، آبان ۱۳۹۹ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

شبیه‌سازی تغییرات غلظت دارو در هیدروژل‌های متورم ژلاتین شونده با ترکیبات مختلف کیتوزان و بر پایه PVA

سید محمد امین حسینی مقدم: کارشناسی مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی جندی شاپور، دزفول، ایران (* نویسنده مسئول) s.m.a.h.m1374@gmail.com

عاطفه پورجاهد: استادیار، گروه مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی جندی شاپور، دزفول، ایران

چکیده

زمینه و هدف: یکی از روش‌های بهبود سرعت پخش و نفوذ دارو در سامانه‌های پایه هیدروژلی (متورم شونده)، استفاده از مدل‌سازی ریاضی رهایش دارو است. استفاده از این روش می‌تواند باعث ایجاد درک بهتری از مکانیسم‌های کنترل دارو و رهایش آن شود. هیدروژل‌ها یک ماده زیستی متورم شونده هستند، که برای به کار بردن در رهایش دارو نیاز به کنترل دارند. از این رو هدف از این تحقیق مدلسازی رهایش دارو در هیدروژل‌های متورم شونده با ترکیبات پلیمرهای پلی وینیل الکل (PVA)، کیتوزان و ژلاتین است، که در نهایت می‌توان به کمک این شبیه سازی زمان و غلظت رهایش دارو را پیش بینی کرد.

روش کار: در این مدلسازی تغییرات غلظت دارو در پنج هیدروژل مورد قرار گرفت. برای این شبیه سازی ابتدا از معادلات حاکم بر سیستم رهایش دارو، نرم افزار مهندسی MATLAB و روش حل عددی برای تعیین مکانیسم رهایش دارو در هیدروژل استفاده شد، سپس برای ارزیابی عملکرد هیدروژل‌ها در رهایش دارو نمودارهای دو بعدی و سه بعدی تغییر غلظت دارو در هر هیدروژل مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: مشاهدات نشان داد که با افزایش غلظت کیتوزان نسبت به ژلاتین در ترکیب هیدروژل نرخ تورم هیدروژل افزایش می‌یابد و همچنین رهایش دارو در هیدروژل‌هایی که تورم بیشتری داشتند نرخ بیشتری را نشان دادند، غلظت دارو در هیدروژل Cs:Gel (۳:۱) که بیشترین نرخ تورم را داشت، به کمترین زمان (۹۰ دقیقه) برای تخلیه دارو نیاز بود. اما هیدروژل Cs:Gel (۱:۳) با کمترین نرخ تورم، بیشترین زمان (۱۵۰دقیقه) برای تخلیه دارو داشت.

نتیجه‌گیری: از نتایج شبیه سازی می‌توان نتیجه گرفت که در هیدروژل‌های با نرخ تورم زیاد غلظت دارو به سرعت کاهش یافت و در هیدروژل‌هایی که نرخ تورم کمتری دارند، مدت زمان رهایش دارو افزایش پیدا کرد، که دلیل آن اهمیت انتقال جرم از طریق حرکت توده و نرخ تورم است.

کلیدواژه‌ها

تورم و رهایش دارو،
هیدروژل،
مدل‌سازی،
ژلاتین،
کیتوزان،
PVA

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۵/۰۸
تاریخ چاپ: ۹۹/۰۸/۱۰

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Hosseini Moghaddam SMA, Pourjahed A. Simulation of drug concentration changes in swollen hydrogels with different compounds of chitosan and gelatin based on PVA. Razi J Med Sci. 2020;27(8):42-53.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

Razi Journal of Medical Sciences. 2020;27(8):42-53. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Simulation of drug concentration changes in swollen hydrogels with different compounds of chitosan and gelatin based on PVA

Seyed Mohammad Amin Hosseini Moghaddam: Bachelor of Chemical Engineering, Dezful Jundishapur University of Technology, Iran (*Corresponding authr) s.m.a.h.m1374@gmail.com
Atefeh Pourjahed: Assistant Professor, Department of Chemical Engineering, Dezful Jundishapur University of Technology, Iran

Abstract

Background and aims: Changes in drug concentration (release) in the body is one of the most important parameters affecting the health of patients, whose sharp increase or decrease can cause complications in patients. Therefore, it is very important to study the release of the drug and determine the concentration of the drug in the body. Drug release in the human body can be done through various mechanisms that by examining drug release at different times, effectiveness of each mechanism can be determined. Drug delivery systems can be divided into general categories: diffusion-controlled, swelling-controlled, and environmentally sensitive systems, each of which can release the stored drug under different conditions and through different mechanisms. Recently, drug release in swollen hydrogels has attracted many attentions from researchers, indicating the importance of this drug delivery system. Hydrogels are crosslinked polymeric networks that can absorb water more than twenty times their own weight. Depending on their environment, hydrogels can swell or release absorbed water. There are different types of hydrogels that can swell in response to changes in temperature, pH, glucose levels, etc. in the external environment. For example, environmentally sensitive hydrogels can be engineered to initiate drug release at a specific location. Most of the studies on drug release from swollen hydrogels have been performed experimentally and its modeling has been limited and with many assumptions. Therefore, the aim of this study was to model the drug release kinetics in chitosan (CS), gelatin (Gel) and polyvinyl alcohol (PVA) hydrogels.
Methods: Drug release modeling in five hydrogels with different ratios of CS and Gel based on PVA with different swelling rates were compared. First, using Excel software, the swelling rate of each hydrogel was compared to time, then it was used to simulate drug release in each of the hydrogels. In this modeling, using MATLAB software and mass transfer relations, diffusion and bulk motion (hydrogel boundary swelling) mechanisms were numerically simulated and compared. The assumptions applied to solve the equations of changes in drug concentration were such that the concentration of drug around the hydrogel (drug discharge site) was equal to zero and the diffusivity coefficient was considered constant. The output of the modeling was in the form of two- and three-dimensional graphs showing the changes in drug concentration and swelling rate over time. One of the advantages of drug release modeling in swollen hydrogels is the independence of these results from the type of drug.
Results: Modeling findings for all hydrogels showed that the mechanism of drug release through mass movement is very important, so that with increasing swelling

Keywords
Swelling and Drug Release,
Hydrogel,
Modeling,
Gelatin,
Chitosan,
PVA

Received: 29/07/2020
Published: 31/10/2020

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

rate in a hydrogel, less time is required to complete discharge of drug and then drug with higher dose is released in the body. Cs: Gel (1: 3) hydrogel, which is less swollen than other hydrogels, takes longer (150 minutes) to completely discharge the drug. In other hydrogels, the discharge time of the drug decreased with growth in the same way, which showed the effect of growth rate of the drug-carrying hydrogel on required time for drug release which decreased with increasing the ratio of chitosan to gelatin to make the hydrogel. For example, in the Cs: Gel (3: 1) hydrogel, which had the highest growth rate, the drug discharge time was approximately 90 minutes. Hydrogels with less chitosan in their structure had lower swelling rates leading to reduce the rate at which the drug was discharged through the mass movement in the polymer network of the hydrogel, and had a lower mass flux to discharge the drug. The findings of the modeling are consistent with the results of previous studies, so that in the research conducted by Islam et al., CP4 and HG2 hydrogels had highest swelling rate and release of progesterone, dexamethasone and aspirin at pH=6.8. However, at pH = 1.2, CP4 and HG2 had the lowest swelling and drug release rate. Considering the diffusivity coefficient in the equations, the expression of local volume changes in Equation (2) plays an important role in determining the time of complete discharge of the drug from the hydrogel. For drugs that need to be released at low flow rates and fluctuations in drug concentrations may cause side effects, hydrogels with lower growth rates can be used. Hydrogels with higher swelling rates can also be used for drugs that require high concentrations in the body.

Conclusion: From the modeling results obtained in this study and the results of previous researches, it can be seen that the mechanism of mass movement in swollen hydrogels is very important, so that in some hydrogels the contribution of drug discharge through the hydrogel boundary swelling is greater than the drug discharge through diffusion. In addition, to determine the contribution of each mechanism, different combinations of hydrogels can be used to produce the drug reservoir, and by reducing or increasing their swelling, the contribution of the mass movement mechanism can be reduced or increased, respectively. In this work, increasing the ratio of chitosan to gelatin increased swelling and consequently the role of mass movement mechanism in drug release. As a result, in order to increase the drug discharge time, the ratio of gelatin to chitosan should be increased, whereby the swelling rate and finally the discharge rate of the drug are reduced.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:
Hosseini Moghaddam SMA, Pourjahed A. Simulation of drug concentration changes in swollen hydrogels with different compounds of chitosan and gelatin based on PVA. Razi J Med Sci. 2020;27(8):42-53.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

مقدمه

با توجه به افزایش داروهای حساس پروتئینی و پپتیدی، طراحی سامانه‌های دارورسانی جدید کاملاً برای کنترل غلظت دارو در بدن ضروری به نظر می‌رسد. همچنین هیچ گونه کنترل عملی بر زمان، مکان و سرعت رهایش دارو در سامانه‌های دارورسانی سنتی وجود ندارد. علاوه بر این، غلظت دارو در خون مرتباً دارای نوساناتی به صورت دره و پیک بوده و ممکن است از محدوده درمانی فراتر برود و موجب عوارض جانبی بیشتر شود. با سامانه‌های دارورسانی نوین می‌توان سه حوزه سرعت، مکان و زمان رهایش دارو را تحت کنترل در آورده و تعیین کرد.

هیدروژل‌ها بین انواع سامانه‌های پلیمری که به عنوان محفظه دارو یا موانع کنترل سرعت رهایش استفاده می‌گردد، توجه زیادی را جلب نموده‌اند (۱-۳). هیدروژل یک شبکه سه بعدی دارای اتصالات عرضی است، که به علت دارا بودن ساختاری متخلخل می‌تواند حتی تا چند برابر حجم یا جرم خود آب جذب کرده و درون خلل و فرج خود نگه دارد (۴). ویژگی فوق العاده هیدروژل در جذب آب و واکنش‌های مکانیکی آنها تحت تورم باعث شده که در زمینه‌های مختلفی مورد استفاده قرار گیرند (۵).

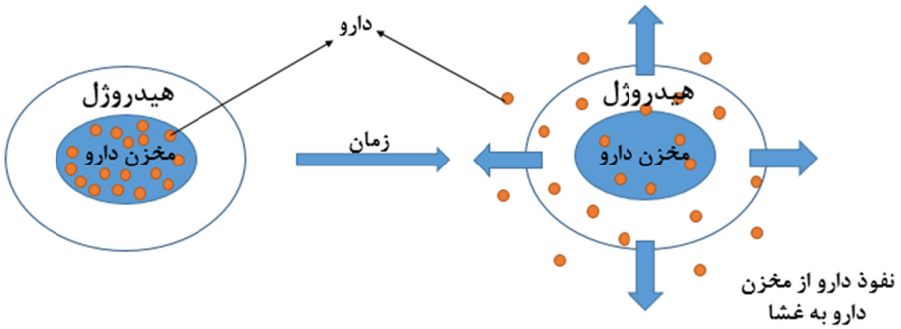
هیدروژل‌ها به علت تعداد زیاد پلیمرهایی که می‌توانند ساختار متخلخلی ایجاد کنند، بسیار متنوع بوده و فرایند سنتز آن‌ها فرایندی بسیار ساده و انعطاف پذیر است. البته باید در نظر داشت که هر پلیمر با توجه به خواص فیزیکی و شیمیایی خاصی که می‌تواند در هیدروژل ایجاد کند، دارای یک کاربرد خاص است. هیدروژل‌ها کاربردهای متنوعی در تصفیه پساب، مهندسی بافت، تهیه زخم پوش‌ها و تهیه سیستم‌های دارویی دارند (۶). یکی از مهم‌ترین کاربردهای هیدروژل‌ها در دارورسانی است. به این صورت که ماده دارویی می‌تواند درون هیدروژل بارگذاری شده و وابسته به ویژگی‌های شیمیایی یا فیزیکی محیط مورد نظر در بدن، این دارو با دوز مشخصی آزاد شود (۷-۹).

خصوصیات ذاتی هیدروژل بر مواردی مانند واکنش دارو-پلیمر، مقدار داروی بارگذاری شده، حلالیت دارو، مکانیسم های انتشار، زمان و سرعت رهایش دارو از هیدروژل مؤثر است (۱۰). انواع مختلف هیدروژل‌ها می‌توانند به گونه‌ای مهندسی شوند که رهایش دارو، رفتار تورم و ویژگی‌های مکانیکی آن ها بتوانند در پاسخ به تغییراتی هم چون دما، pH و سطح گلوکز در محیط خارجی، تغییر یابند (۱۱).

داروهای احاطه شده در یک هیدروژل می‌توانند به روش‌های مختلفی مانند سامانه‌های رهایش کنترل شده از طریق نفوذ، تورم و حساس به محیط آزاد شوند (۱۲). در این پژوهش برای مدل سازی رهایش دارو در هیدروژل‌های PVA، ژلاتین و کیتوزان انجام شد، که عملکرد هیدوژل‌ها با ترکیبات مختلف در سینتیک رهایش دارو با هم مقایسه شد.

مطالعات صورت گرفته بر روی هیدروژل‌های متورم شونده: یانگ و همکاران (۱۳) به بررسی میزان تورم و تخلخل هیدروژل‌های کیتوزان / ژلاتین در نسبت‌های مختلف پلیمری پرداختند. مشاهدات آن‌ها نشان داد که هیدروژل‌ها ساختاری با منافذ باز و بهم پیوسته دارند و با افزایش غلظت کیتوزان در ترکیب پلیمری میزان تورم هیدروژل و اندازه حفرات افزایش می یابد، اما ضخامت دیواره حفرات با افزایش نسبت کیتوزان به ژلاتین روند کاهشی دارد. کاروالهو و منصور (۱۴) با استفاده از پرتو UV ساختاری متخلخل و منظم(دارای منافذ با توزیع یکسان) از هیدروژل‌های کیتوزان و کیتوزان/ژلاتین ساختند. از نتایج بدست آمده نشان داد که هیدرژل کیتوزان در مقایسه با هیدروژل کیتوزان/ژلاتین میزان تخلخل، اندازه حفرات و ضخامت دیواره کمتری داشت. اما هیدروژل کیتوزان بیشترین میزان تورم و کمترین تجزیه پذیری را در مقایسه با هیدروژل کیتوزان/ژلاتین داشت. زو و همکاران (۱۵) یک سیستم دارویی با استفاده از مخلوط کیتوزان / PVA به کمک گلوتارآلدئید ساختند. سپس از هیدرژل‌ها برای رهایش انسولین به عنوان دارو استفاده کردند. هیدروژل‌ها ساختار بسیار متخلخل و انعطاف پذیری را از خود نشان دادند و انسولین را به طور مداوم از خود آزاد کردند. مارلا و همکاران (۱۶) با استفاده از آلژینات هیدروژل‌های ژلاتین / PVA را تهیه کردند. هیدروژل‌های ساخته شده ساختار بسیار متخلخل (۷۴/۵٪) و پس از ۲۴ ساعت تورم ده برابری را از خود نشان دادند. میاو و همکاران (۱۷) با استفاده از پلی اتیلن گلیکول ساختار هیدروژلی از PVA / ژلاتین

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]



شکل ۱- مکانیسم نفوذ دارو از مخزن در میان غشای هیدروژل

ساختند و مشاهداتی مشابه به مارلا و همکاران (۱۶) از ساختار متخلخل و تورم هیدرژل‌ها داشتند.

در مطالعات صورت گرفته از ترکیبات مختلف کیتوزان، ژلاتین و PVA به کمک روش‌های متفاوت، به ساخت هیدروژل‌هایی یا ساختار متخلخل پرداخته شده‌است. در بیشتر این تحقیقات بررسی میزان تورم، تخلخل، انعطاف پذیری و تجزیه پذیری هیدروژل‌ها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و در تحقیقاتی محدود رهایش دارو در محیط‌های مختلف مورد توجه بوده. از این رو در این مطالعه با استفاده از نرخ تورم هیدروژل‌ها و به کمک نرم افزار مهندسی MATLAB و حل عددی معادلات حاکم بر سیستم(هیدروژل) میزان رهاسازی دارو در زمان‌های مختلف مدلسازی می‌شود. سپس به کمک نتایج بدست آمده سرعت رهایش دارو در هیدروژل‌ها با هم مقایسه می‌شوند.

انواع سیستم‌های رهایش دارو: می‌توان داروها را به صورت متمرکز (مخزنی) یا به صورت پخش شده در شبکه پلیمری (ماتریسی) در داخل هیدروژل وجود داشته باشند. همچنین کنترل رهایش داروها از هیدروژل می‌تواند چند صورت امکان پذیرد که شامل سیستم کنترل شده با نفوذ، سیستم کنترل شده با تورم و سیستم‌های حساس به محیط هستند. در این تحقیق به بررسی سیستم کنترل شده با نفوذ و کنترل شده با تورم پرداخته می‌شود.

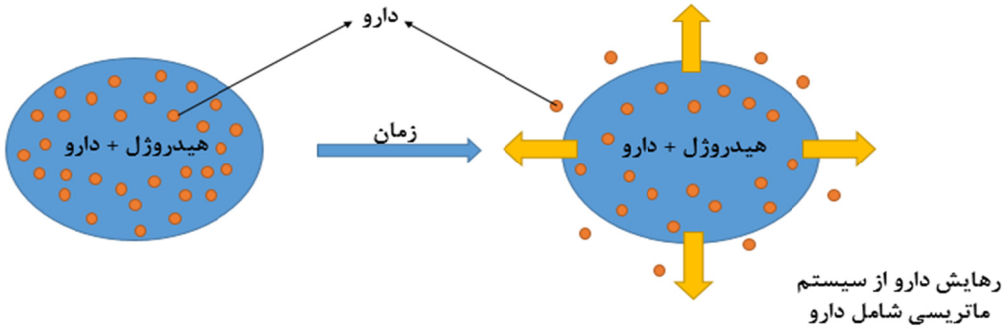
سیستم رهایش کنترل شده با نفوذ: سیستم‌های رهایش کنترل شده با نفوذ خود به دو دسته کلی سیستم مخزنی و سیستم ماتریسی تقسیم بندی می‌شوند. مکانیزم رهایش دارو در هر دو نوع سیستم از طریق خلل و فرج پرشده با آب یا از طریق نفوذ از میان شبکه هیدروژل صورت می‌گیرد.

سیستم‌های مخزنی: سیستم‌های دارورسانی مخزنی کنترل شده با نفوذ شامل یک هسته دارویی هستند که در یک پوسته یا غشای هیدوژل قرار گرفته است. این سیستم‌ها می‌تواند به شکل مختلف هندسی تهیه شوند. به دلیل اختلاف غلظت دارو در مرکز هیدروژل و محیط احاطه شده، نفوذ از مرکز این نوع سیستم به محیط اطراف صورت می‌گیرد. برای اطمینان از ایجاد رهایش دارو با شار ثابت در این نوع سیستم، باید غلظت دارو در مرکز این سیستم زیاد باشد. در شکل ۱ نحوه نفوذ دارو در سیستم‌های مخزنی را نشان داده است(۱۸).

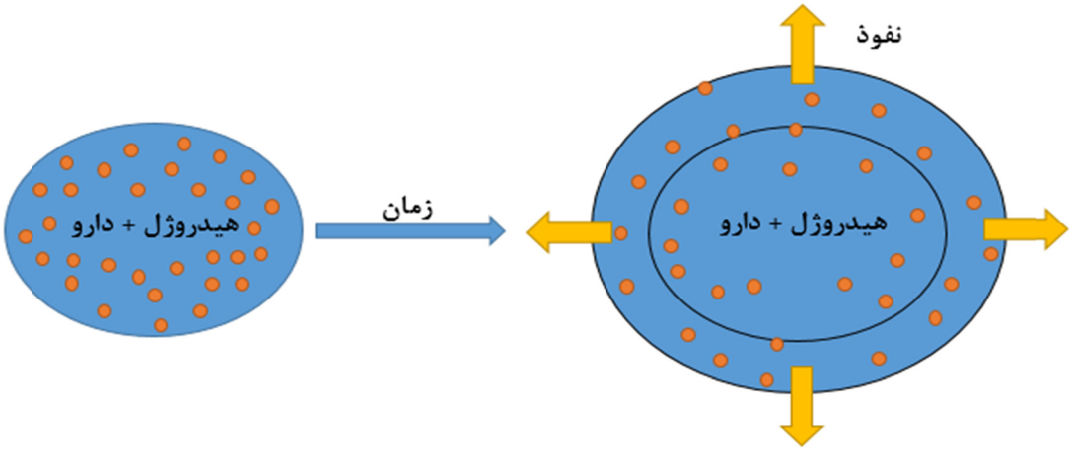
سیستم‌های ماتریسی: در این نوع سیستم دارو به صورت پراکنده در همه جا وجود دارد و با تراکم این سیستم‌ها متأثر از شرایط محیطی اطراف نفوذ دارو از سیستم به اطراف صورت می‌گیرد. به دلیل افزایش فاصله انتقال جرم در این نوع سیستم‌ها بر خلاف سیستم‌های مخزنی، در سیستم‌های ماتریسی نمی‌توان رهایش دارو با شدت ثابت ایجاد کرد و با گذشت زمان شدت انتقال دارو کاهش می‌یابد. در شکل۲ نحوه رهایش دارو در این سیستم نشان داده شده است (۱۹).

سیستم‌های رهایش کنترل شده با تورم: ***رهایش*** دارو در این سیستم‌ها می‌تواند به کمک نفوذ و رشد صورت می‌گیرد. مانند شبکه ماتریسی دارو درون پلیمر پراکنده است، هنگامی که این سیستم‌ها در تماس با یک سیال قرار می‌گرد، شروع به تورم می‌کند. در این زمان انتقال دارو از این سیستم به صورت نفوذ صورت می‌گیرد. شکل ۳ نشان می‌دهد که دارو در لایه متورم شده سیستم به محیط اطراف نفوذ می‌کند. انتقال دارو به کمک تورم نیز می‌تواند تا حدی موجب افزایش شدت

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]



شکل ۲- نفوذ دارو در یک سیستم ماتریسی میان شبکه پلیمری هیدروژلی



شکل ۳- مکانیسم نفوذ دارو در یک سیستم متورم شونده به صورت شماتیک

انتقال دارو در این سیستم شود (۲۰).

هدف انجام کار: هدف از این پژوهش مدل‌سازی عددی رهایش دارو از هیدروژل متورم شونده بود. هیدروژل بعد از لحظه t=۰ در تماس با مایع شبیه سازی شده قرار گرفت. مرز هیدروژل به صورت تابعی از زمان رشد کرد. در ادامه با استفاده از مدل ارائه شده، پروفایل رهایش دارو برای مدل‌های مختلف رشد مرزی هیدروژل با استفاده از نرم افزار MATLAB شبیه‌سازی و با نتایج آزمایشگاهی به دست آمده توسط محققین مقایسه شد.

روش کار

توصیف نفوذ دارو در یک هیدروژل متورم شونده: در این سیستم تغییرات غلظت دارو به صورت یک بعدی، و تابع مکان (x)و زمان(t) در نظر گرفته شد. همچنین دارو از طریق مرز سیستم به محیط اطراف نفوذ کند (۲۱).

ارائه معادله حرکت _ نفوذ: برای همه سیستم‌های انتقال جرم معادله کلی حرکت _ نفوذ به صورت رابطه (۱) تعریف می‌شود:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c - \nabla(cu) \qquad (۱)$$

در این تحقیق نفوذ در یک بعد در نظر گرفته شد، بنابراین سرعت دارو $u=u_i$ بوده و معادله نفوذ به صورت رابطه (۲) است:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - c\frac{\partial u}{\partial x} - \frac{\partial c}{\partial x}u \qquad (۲)$$

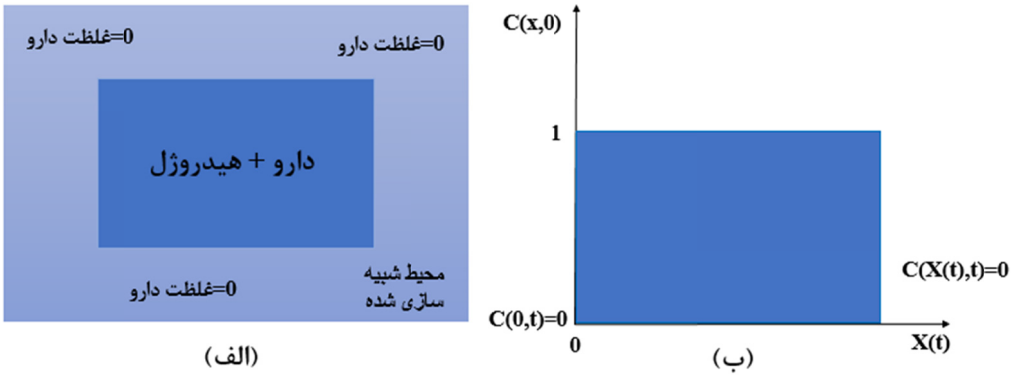
$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$ عبارت معادله نفوذ همگن

$-c\frac{\partial u}{\partial x}$:- عبارت محاسبه تغییرات حجم محلی

$-\frac{\partial c}{\partial x}u$: عبارت محاسبه رقیق شدگی محلی یا تغییرات غلظت ناشی از تورم (حرکت توده)

شرایط اولیه و مرزی: شرایط مرزی در نظر گرفته در این سیستم یک بعدی به اینگونه بود که، در زمان اولیه فرض شد که غلظت دارو در همه جای هیدروژل ثابت

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]



شکل ٤- هیدروژل و مخزن دارو که توسط محیط شبیه سازی شده بدن احاطه شده بود؛ (الف) سیستم هیدروژل در زمان اولیه(بدون رشد). (ب) سیستم در حالتی که مرز سمت راست هیدروژل به صورت تابعی از زمان در حال رشد بود.

و برابر C=1 باشد. پس از رشد هیدروژل که پس از زمان t=0 شروع شد، مرز سمت راست سیستم با تابع رشد x=x(t)=L g(t) متورم شد، که در آن L طول اولیه هیدروژل و g(t) تابع رشد در بر حسب زمان بود (شکل ۴). غلظت دارو در اطراف هیدروژل و مرز صفر در نظر گرفته شد. می‌توان معادله را با در نظر گرفتن شرایط اولیه و مرزی به صورت روابط (۳) و (۴) بیان کرد:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - c\frac{\partial u}{\partial x} - \frac{\partial c}{\partial x}u \quad .0 < x < X(t) \text{ ، } t > 0 \qquad (۳)$$

$$c(x,0) = 1 \quad . \quad 0 < x < X(0) \quad , \quad X(0) = L$$

$$\frac{\partial c}{\partial x}(0,t) = 0 \qquad .t > 0$$

$$c(X(t),t) = 0$$

اعمال تغییرات مرز در حال رشد به معادله: مرز سمت راست هیدروژل با سرعت u(x,t) در زمان t=0 شروع به حرکت کرد، مرز سمت چپ این سیستم در همه زمان‌ها ثابت و بدون حرکت بود. معادله سرعت بر حسب زمان می‌تواند به صورت رابطه (۴) نوشته شود.

$$U(X(t),t)=u(0,t)=\int_0^{x(t)} \frac{\partial u}{\partial x}dx = \frac{dx(t)}{dt} = X^{\&}(t) \qquad (۴)$$

با فرض اینکه سرعت رشد مستقل از x است:

$$\frac{\partial u}{\partial x}\int_0^{x(t)} \frac{\partial u}{\partial x}dx = X^{\&}(t) \rightarrow X(t)\frac{\partial u}{\partial x} = X^{\&}(t) \qquad (۵)$$

بنابراین سرعت فقط تابعی از x(t) به صورت رابطه (۶) به دست می‌آید:

$$\frac{\partial u}{\partial x} = \frac{X^{\&}(t)}{x(t)} \rightarrow u(x,t) = \frac{X^{\&}(t)}{x(t)}x \qquad (۶)$$

اکنون سرعت لبه رشد کننده می‌تواند بر اساس طول لبه رشد کننده به معادله (۶) نوشته شود. بنابراین می‌توان رشد سامانه را وابسته به تابع X(t) کرد.

معادله حرکت نفوذ آورده شده در معادله (۳) می‌تواند با جایگذاری عبارت تعریف شده در معادله (۶) به صورت رابطه (۷) بازنویسی شود:

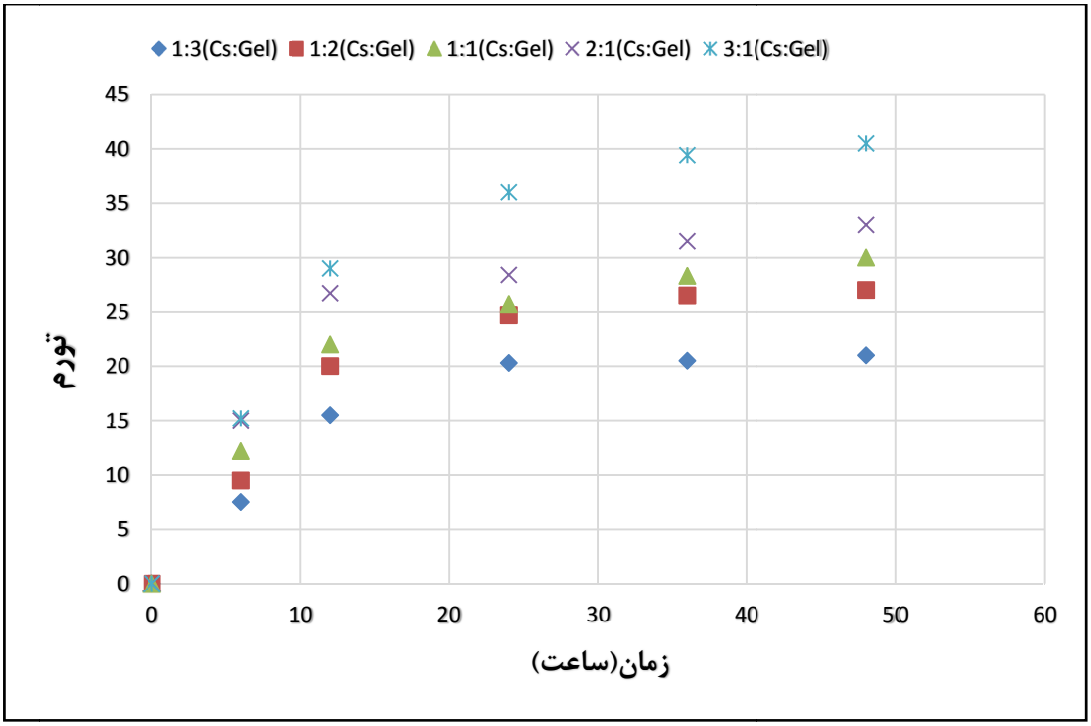
$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - \left(\frac{X^{\&}}{X}X\right)\frac{\partial c}{\partial x} - \frac{X^{\&}}{X}c \qquad in \qquad 0 < x < X(t) \qquad t > 0 \qquad (۷)$$

با حل معادله (۷) به روش جداسازی و اعمال شرایط مرزی رابطه زیر برای تغییرات غلظت دارو در مکان و زمان‌های مختلف به دست آمد:

$$c(x.t) = \frac{4}{\pi}\sum_n^{\infty}\frac{(-1)^n}{(2n+1)}\frac{L}{X(t)}\cos\left(\frac{(2n+1)\pi X}{2X(t)}\right)e^{-D\left(\frac{(2n+1)\pi}{2}\right)^2\int_0^t X(t)^{-2}dt} \qquad (۸)$$

مدل‌سازی: در این تحقیق، پنج تابع رشد مورد مطالعه قرار گرفت که بر اساس آن، در شکل (۵) نحوه رشد هیدروژل ها نشان داده شده است. با استفاده از نرم افزار میزان تغییرات مرز سیستم به صورت تابعی از زمان (x) به صورت زیر به‌دست آمد (۲۲). نرخ تورم با استفاده از معادله (۱۴) محاسبه شد (۲۳).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]



شکل ۵- نحوه تغییرات مرز هیدروژل نسبت به زمان

$$\text{تورم} = -2E\text{-}6x^5 + 0/0003x^4 - 0/0117x^3 + 0/1511x^2 + 0/7034x \quad \text{Cs:Gel (1:3)} \quad (۹)$$

$$\text{تورم} = -4E\text{-}6x^5 + 0/0005x^4 - 0/0195x^3 + 0/2514x^2 + 0/6736x \quad \text{Cs:Gel (1:2)} \quad (۱۰)$$

$$\text{تورم} = -3E\text{-}6x^5 + 0/0004x^4 - 0/0133x^3 + 0/1217x^2 + 1/7049x \quad \text{Cs:Gel (1:1)} \quad (۱۱)$$

$$\text{تورم} = -5E\text{-}6x^5 + 0/0006x^4 - 0/0196x^3 + 0/1806x^2 + 2/0043x \quad \text{Cs:Gel (2:1)} \quad (۱۲)$$

$$\text{تورم} = -5E\text{-}6x^5 + 0/0005x^4 - 0/0196x^3 + 0/2146x^2 + 1/8431x \quad \text{Cs:Gel (3:1)} \quad (۱۳)$$

$$\text{تورم} = \frac{\text{وزن اولیه} - \text{وزن نهایی}}{\text{وزن اولیه}} \quad (۱۴)$$

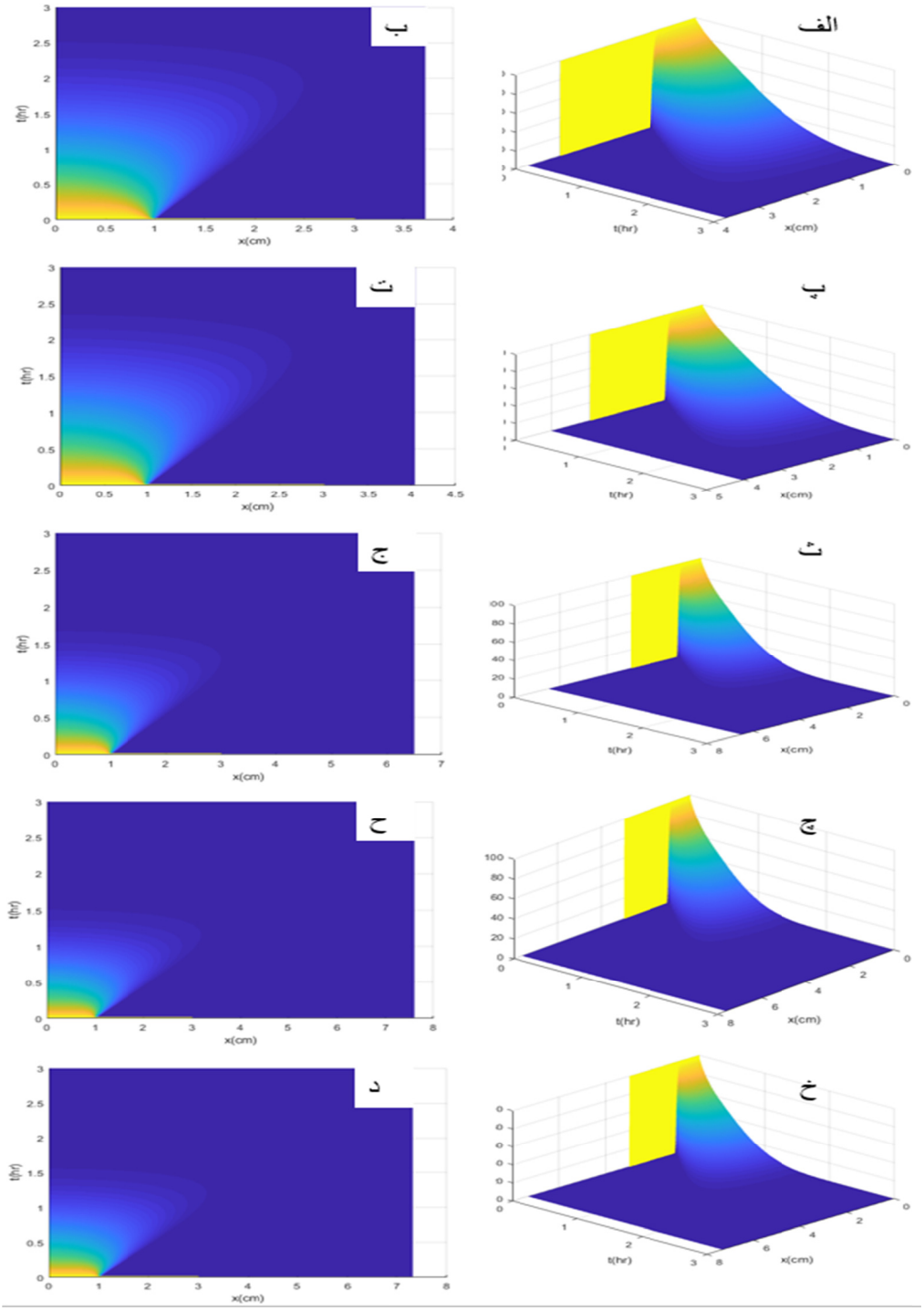
این توابع تا زمان ۲۴ ساعت به خوبی رفتار تورم هیدروژل را پیش بینی کردند. با توجه به این که در معادلات تغییرات غلظت دارو باید میزان سرعت رشد مرز هیدروژل اعمال شود و از آنجایی که می‌توان میزان رشد مرز دو هیدرژل را با بررسی میزان تورم آن‌ها مقایسه کرد، در این تحقیق با فرض این که با استفاده از توابع تغییرات تورم می‌توان رشد مرز هر هیدروژل را نسبت به زمان پیش بینی کرد، از توابع بالا برای مقایسه تأثیر رشد مرز سیستم بر روی غلظت دارو در هیدروژل استفاده شد.

یافته‌ها

در این بخش نمودار سه بعدی و دو بعدی تغییرات غلظت در زمان سه ساعت برای هیدروژل‌های مختلف نشان داده شده است. این نمودارها با استفاده از نرم افزار MATLAB که میزان غلظت دارو با گذشت زمان را نشان می‌دهد به‌دست آمده است، این تغییرات در زمان‌های اولیه بیشتر مشخص است، و با کم شدن غلظت دارو در هیدروژل تغییرات نسبت به زمان کاهش یافته است.

شکل ۶-الف نمودار سه بعدی تغییرات غلظت را نسبت زمان برای هیدروژل Cs:Gel (1:3) و شکل۶-ب تغییرات غلظت را به صورت دو بعدی نشان داده است. پس از گذشت ۶۰ دقیقه غلظت دارو در این هیدروژل ۵۰ درصد کاهش می‌یابد، اما به دلیل کاهش نیروی محرکه انتقال جرم، روند تخلیه دارو با گذشت زمان کاهش یافت و پس از زمان ۱۵۰ دقیقه غلظت دارو در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]



شکل ٦- نمودارهای دو بعدی و سه بعدی تغییرات غلظت دارو در هیدروژل‌های Cs:Gel (1:3) (الف و ب)، Cs:Gel (1:2) (پ و ت)، Cs:Gel (1:1) (ث و ج)، Cs:Gel (2:1) (چ و ح) و Cs:Gel (3:1) (خ و د)

هیدروژل تقریباً به صفر رسید، که نشان دهنده رهایش کامل دارو در این ۱۵۰ دقیقه بود که در این زمان مرز هیدروژل از ۱ سانتی متر به بیش از ۲/۶ سانتی متر رشد کرد. بخش‌های زرد رنگ در شکل۶ بیشترین غلظت دارو را نشان داده است که در زمان‌های اولیه مشاهده شد. رنگ‌های سبز و آبی به ترتیب غلظت‌های بین ۸۰-۵۰ درصد و کمتر از ۵۰ درصد را نشان می‌دهد.

تغییرات غلظت دارو در هیدروژل Cs:Gel (1:2) در شکل۶ (پ و ت) نشان داده شده است. تغییرات مرزی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

هیدروژل Cs:Gel (1:2) نشان داد که مرز هیدروژل در مدت زمان ۱۴۰ دقیقه به ۲/۵ سانتی متر رشد کرد، در این زمان غلظت دارو در هیدروژل تقریباً به صفر رسید و تمام دارو از هیدروژل خارج شد. با افزایش نرخ رشد مرز هیدروژل Cs:Gel (1:2) نسبت به هیدروژل Cs:Gel (1:3) زمان رهایش دارو ۶ درصد کاهش یافت.

روند رشد مرز هیدروژل Cs:Gel (1:1) که ترکیب برابر از کیتوزان و ژلاتین در آن به کارگرفته شده، در شکل۶ (ث و ج) نشان داده شده است. غلظت دارو در این هیدروژل پس از ۱۰۰ دقیقه به صفر رسید و در مقایسه با شکل‌های ۶-ب و ۶-ت زمان کمتری برای تخلیه کامل دارو نیاز داشت، سرعت بالای تخلیه دارو در این هیدروژل نسبت به هیدروژل‌های Cs:Gel (1:3) و Cs:Gel (1:2) به‌دلیل بیشتر بودن سرعت رشد مرز هیدروژل است. مرز این هیدروژل تا زمان تخلیه کامل دارو به ۳ برابر مرز اولیه رشد کرد، که نسبت به هیدروژل‌های Cs:Gel (1:3) و Cs:Gel (1:2) رشد بیشتری داشته است.

در شکل۶ (چ، ح،خ و د) تغییرات غلظت دارو در هیدروژل‌های Cs:Gel (2:1) و Cs:Gel (3:1) که بیشترین نرخ تورم را داشتند نشان داده است. مرز هیدروژل Cs:Gel (2:1) در زمان ۹۳ دقیقه به بیش از ۳ سانتی متر رشد کرده و رهایش دارو به طور کامل انجام شده است. در حالی که هیدروژل Cs:Gel (3:1) با داشتن بیشترین رشد مرزی، در زمان کمتری (۹۰) غلظت دارو را به صفر کاهش داده است. در سه ساعت اولیه نرخ رشد هیدروژل‌های Cs:Gel (2:1) و Cs:Gel (3:1) اختلاف کمی داشتند، به همین دلیل سرعت رهایش دارو در این دو نوع هیدروژل بسیار نزدیک به هم بود. هیدروژل‌های Cs:Gel (2:1) و Cs:Gel (3:1) زمان تخلیه دارو را نسبت به هیدروژل Cs:Gel (1:3) به ترتیب ۳۸ و ۴۰ درصد کاهش دادند. پس از ۳۰ دقیقه ۵۰ درصد دارو اولیه در هیدروژل Cs:Gel (3:1) تخلیه شد. در حالی که این زمان برای هیدروژل‌هایی که رشد مرزی کمتری داشتند بیشتر بود.

بحث

مطالعات صورت گرفته در این زمینه نشان می‌دهند که استفاده از سیستم‌های رهایش دارو(هیدروژل‌ها) موجب بهبود در روند درمان و کاهش عوارض جانبی می‌شوند (۲۴). محققین نشان دادند که می‌توان میزان رهایش دارو و محل رهایش آن را از طریق تغییرات در ترکیبات هیدروژل حامل دارو و نحوه‌ی سنتز آن کنترل کرد (۲۴-۲۶). پتل و همکارانشان (۲۷) در تحقیقاتی به تهیه و بهینه سازی فیلم‌های کیتوزان-ژلاتین پرداختند. نتایج آن‌ها نشان داد که افزایش غلظت کیتوزان در ترکیب فیلم هیدروژلی موجب افزایش تورم (جذب آب) می‌شود. علاوه بر این دریافتند استفاده از فیلم‌های هیدروژلی ساخته شده از این ترکیب(کیتوزان-ژلاتین) می‌تواند برای رهایش دارو در زخم مفید باشند. کانز و همکارانشان (۲۸) تحقیقاتی بر روی ترکیبات کیتوزان-ژلاتین صورت دادند، که مشاهدات تجربی آن‌ها نیز مشابه نتایج پتل و همکارانشان (۲۷) بود. اسلام و یاسین (۲۹) در مطالعاتی میزان رهایش دکسامتازون از درون هیدروژل ساخته شده با ترکیب کیتوزان و پلی وینیل الکل (PVA) را مورد بررسی قرار دادند. نتایج آنها نشان داد که با افزایش غلظت PVA میزان تورم هیدرژل کاهش می‌یابد. علاوه بر این دریافتند که در زمان دو ساعت اول کمتر از ۱۰٪ دکسامتازون ازهیدروژل خارج می‌شود، اما پس از گذشت ۶ ساعت این مقدار به بیشاز ۸۰٪ می‌رسد. اسلام و همکارانشان در تحقیقاتی مشابه به بررسی رهایش برای داروهای آسپیرین و پروژسترون نیز پرداختند که نتایج یکسانی را بدست آوردند (۳۰، ۳۱).

با توجه به نمودارهای به دست آمده در بخش قبل می‌توان متوجه شد که تغییرات غلظت دارو به شدت تحت تأثیر روند رشد هیدروژل قرار گرفته و با افزایش رشد مرز هیدروژل غلظت دارو کاهش یافته است. برای هیدروژل Cs:Gel (1:3) که به نسبت بقیه هیدروژل‌ها کمترین میزان رشد را داشته است، بیشترین زمان(۱۵۰ دقیقه) برای تخلیه دارو را بهمراه داشت. در سایر هیدروژل‌ها نیز به همین ترتیب با افزایش روند رشد زمان تخلیه دارو کاهش یافته است که نشان دهنده تأثیر نرخ رشد هیدروژل حامل دارو بود که با افزایش نسبت کیتوزان به ژلاتین برای ساخت هیدروژل نرخ رشد هیدروژل افزایش یافت و زمان کمتری برای تخلیه داروی درون هیدروژل نیاز است، به گونه ای که در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

جدول ۱- درصد کاهش زمان رهایش دارو در هیدروژل‌های مختلف

هیدروژل	کاهش زمان رهایش دارو(٪)
Cs:Gel (1:2)	۶/۶
Cs:Gel (1:1)	۳۳/۳
Cs:Gel (2:1)	۳۸
Cs:Gel (3:1)	۴۰

هیدروژل(3:1) Cs:Gel که بیشترین نرخ رشد را دارد زمان تخلیه دارو تقریبا ۹۰ دقیقه بود. در جدول شماره ۱ درصد کاهش زمان تخلیه دارو نسبت به هیدروژل Cs:Gel (1:3) که کمترین زمان برای رهایش کامل دارو داشت، محاسبه شده است. هیدروژل‌هایی که در ساختار آنها کیتوزان کمتری به کارگرفته شد، نرخ تورم کمتری داشتند، که باعث کاهش نرخ تخلیه دارو از طریق حرکت توده در شبکه پلیمری هیدروژل شد و شار جرمی کمتری برای تخلیه دارو داشتند. یافته‌های حاصل از مدلسازی با نتایج بدست آمده در مطالعات گذشته نیز مطابقت دارد، به گونه ای که در تحقیقات صورت گرفته توسط اسلام و همکارانش هیدروژل‌های CP4 و HG2 در pH=۶,۸ بیشترین نرخ تورم و رهایش داروهای پروژسترون، دکسامتازون و آسپیرین داشتند. اما در pH=1.2 که کمترین میزان تورم را داشتند، کمترین سرعت رهایش دارو را از خود نشان دادند (۳۱-۲۹).

نتیجه‌گیری

با توجه به ثابت در نظر گرفتن ضریب نفوذ انتقال جرم در معادلات، عبارت تغییرات حجم محلی در معادله (۲) نقش مهمی در تعیین زمان تخلیه کامل دارو در هیدروژل دارد. برای داروهایی که باید با دبی کم در بدن تخلیه شود و نوسانات غلظت دارو ممکن است بیمار را دچار عوارض کند، می‌توان از هیدروژل‌هایی که میزان نرخ رشد کمتری دارند استفاده کرد. همچنین برای داروهایی که نیاز به غلظت بالا در بدن دارند، می‌توان از هیدروژل با نرخ تورم بالاتر استفاده نمود.

References

1. Peppas N, Huang Y, Torres-Lugo M, Ward J, Zhang J. Physicochemical foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology. Annu Rev Biomed Eng. 2000;2(1):9-29.
2. Jackson J, Chen A, Zhang H, Burt H, Chiao M. Design and near-infrared actuation of a gold nanorod–polymer microelectromechanical device for on-demand drug delivery. Micromachines. 2018;9(1):28.
3. Bruck S. Pharmacological basis of controlled drug delivery. Controlled Drug Delivery: Volume 2 Clinical Applications. 2019.
4. Kaith B, Kumar K. In vacuum synthesis of psyllium and acrylic acid based hydrogels for selective water absorption from different oil–water emulsions. Desalination. 2008;229(1-3):331-41.
5. Drozdov AD, Papadimitriou A, Liely J, Sanporean C-G. Constitutive equations for the kinetics of swelling of hydrogels. Mech Mater. 2016;102:61-73.
6. Kokabi M, Sirousazar M, Hassan ZM. PVA–clay nanocomposite hydrogels for wound dressing. Eur Polym J. 2007;43(3):773-81.
7. Amin S, Rajabnezhad S, Kohli K. Hydrogels as potential drug delivery systems. Scientific Research and Essays. 2009;4(11):1175-83.
8. Chang D, Gao Y, Wang L, Liu G, Chen Y, Wang T, et al. Polydopamine-based surface modification of mesoporous silica nanoparticles as pH-sensitive drug delivery vehicles for cancer therapy. J Colloid Interface Sci. 2016;463:279-87.
9. Champeau M, Thomassin J-M, Tassaing T, Jérôme C. Drug loading of polymer implants by supercritical CO2 assisted impregnation: A review. J Control Release. 2015;209:248-59.
10. García-Millán E, Koprivnik S, Otero-Espinar FJ. Drug loading optimization and extended drug delivery of corticoids from pHEMA based soft contact lenses hydrogels via chemical and microstructural modifications. Int J Pharm. 2015;487(1-2):260-9.
11. Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. Adv Drug Deliv Rev.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

2012;64:49-60.
12. Bierbrauer F. Hydrogel drug delivery: diffusion models. 2005.
13. Yang C, Xu L, Zhou Y, Zhang X, Huang X, Wang M, Han Y, Zhai M, Wei S, Li J. A green fabrication approach of gelatin/CM-chitosan hybrid hydrogel for wound healing. Carbohydr Polym. 2010 Nov11;82(4):1297-305.
14. Carvalho IC, Mansur HS. Engineered 3D-scaffolds of photocrosslinked chitosan-gelatin hydrogel hybrids for chronic wound dressings and regeneration. J Mater Sci Eng: C. 2017 Sep 1;78:690-705
15. Kuki Á, Nagy L, Zsuga M, Kéki S. Fast identification of phthalic acid esters in poly (vinyl chloride) samples by direct analysis in real time (DART) tandem mass spectrometry. Int J Mass Spectrom. 2011 Jun 1;303(2-3):225-8.
16. Marrella A, Lagazzo A, Dellacasa E, Pasquini C, Finocchio E, Barberis F, Pastorino L, Giannoni P, Scaglione S. 3D porous gelatin/PVA hydrogel as meniscus substitute using alginate micro-particles as porogens. J Polym. 2018 Apr;10(4):380.
17. Miao T, Miller EJ, McKenzie C, Oldinski RA. Physically crosslinked polyvinyl alcohol and gelatin interpenetrating polymer network theta-gels for cartilage regeneration. J Mater Chem B. 2015;3(48):9242-9.
18. Xiao H, Yan L, Dempsey EM, Song W, Qi R, Li W, et al. Recent progress in polymer-based platinum drug delivery systems. Prog Polym Sci. 2018;87:70-106.
19. Raavé R, van Kuppevelt TH, Daamen WF. Chemotherapeutic drug delivery by tumoral extracellular matrix targeting. J Control Release. 2018;274:1-8.
20. Hosseini MS, Hemmati K, Ghaemy M. Synthesis of nanohydrogels based on tragacanth gum biopolymer and investigation of swelling and drug delivery. Int J Biol Macromol. 2016;82:806-15.
21. Wei CS, Kim C, Kim HJ, Limsakul P. Hydrogel drug delivery: diffusion models. 2012.
22. Fan L, Yang H, Yang J, Peng M, Hu J. Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings. Carbohydr Polym. 2016;146:427-34.
23. Pereira Jr VA, de Arruda INQ, Stefani R. Active chitosan/PVA films with anthocyanins from Brassica oleraceae (Red Cabbage) as time–temperature indicators for application in intelligent food packaging. Food Hydrocoll. 2015;43:180-8.
24. Rizwan M, Yahya R, Hassan A, Yar M, Azzahari AD, Selvanathan V, Sonsudin F, Abouloula CN. pH sensitive hydrogels in drug delivery: Brief history, properties, swelling, and release mechanism, material selection and applications. J Polym. 2017 Apr;9(4):137.
25. Chang C, Duan B, Cai J, Zhang L. Superabsorbent hydrogels based on cellulose for smart swelling and controllable delivery. Eur Polym J. 2010 Jan 1;46(1):92-100.
26. Bueno VB, Bentini R, Catalani LH, Petri DF. Synthesis and swelling behavior of xanthan-based hydrogels. Carbohydr Polym. 2013 Feb 15;92(2):1091-9.
27. Patel S, Srivastava S, Singh MR, Singh D. Preparation and optimization of chitosan-gelatin films for sustained delivery of lupeol for wound healing. Int J Biol Macromol. 2018 Feb 1;107:1888-97.
28. Kanth VR, Kajjari PB, Madalageri PM, Ravindra S, Manjeshwar LS, Aminabhavi TM. Blend hydrogel microspheres of carboxymethyl chitosan and gelatin for the controlled release of 5-fluorouracil. Pharmaceutics. 2017 Jun;9(2):13.
29. Islam A, Yasin T. Controlled delivery of drug from pH sensitive chitosan/poly (vinyl alcohol) blend. Carbohydr Polym. 2012 Apr 15;88(3):1055-60.
30. Islam A, Yasin T, Bano I, Riaz M. Controlled release of aspirin from pH-sensitive chitosan/poly (vinyl alcohol) hydrogel. J Appl Polym Sci. 2012 Jun 5;124(5):4184-92.
31. Islam A, Riaz M, Yasin T. Structural and viscoelastic properties of chitosan-based hydrogel and its drug delivery application. Int J Biol Macromol. 2013 Aug 1;59:119-24.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]