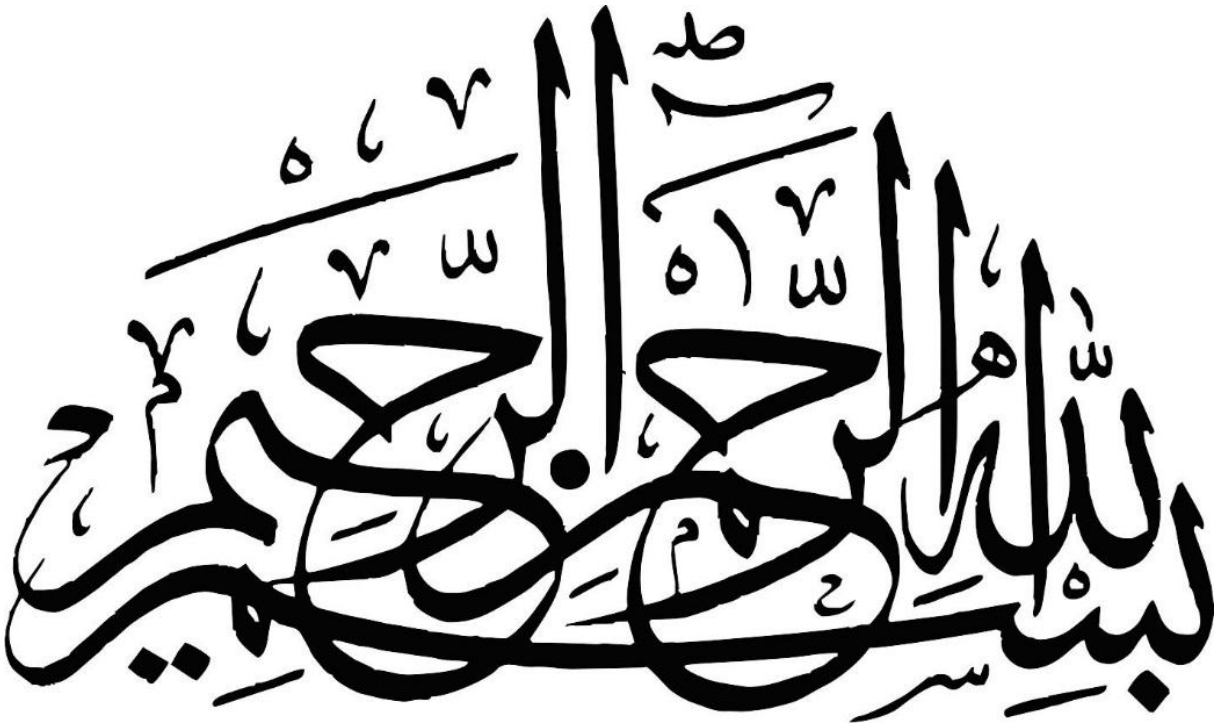

بسم الله الرحمن الرحيم

دانشکده فنی

گروه مهندسی نساجی

شیمی نساجی و علوم الیاف

بررسی امکان تهیه نانو ساختار فیبروئین ابریشم حاوی سایکلودکسترین

از

خاطره صادقیه

استادان راهنما

دکتر مهدی نوری

دکتر جواد مختاری

بهمن ماه ۹۱

تقدیم به

پدر و مادر عزیزم

تقدیر و قدردانی

با سپاس از راهنمایی های اساتید ارجمندم دکتر مهدی نوری و دکتر جواد مختاری

چکیده

بررسی امکان تهیه نانو ساختار فیبروئین ابریشم حاوی سایکلودکسترین

خاطره صادقیه

اخیرا، محققان در جستجوی یافتن کاربردهای مختلف الیاف الکتروریسی شده با توجه به مزایای قابل توجه آنها هستند. از طرف دیگر، فیبروئین ابریشم پروتئینی طبیعی دارای ویژگیهای منحصر به فرد ماتریسی مناسب برای جذب و رهایش عوامل شیمیایی مختلف میباشد. فیبروئین ابریشم ماده ای زیست سازگار با تجزیه پذیری آهسته دارای خصوصیات مکانیکی و فرایند پذیری عالی میباشد. در این پروژه، داربست نانولیفی فیبروئین ابریشم جدیدی حاوی β- سایکلودکسترین با قابلیت حبس مولکولی، از الکتروریسی محلول های همگن فیبروئین و β-سایکلودکسترین در فرمیک اسید تهیه شد. مورفولوژی، ساختار میکروسکوپی، ترکیب شیمیایی و رفتار حرارتی ترکیب این داربست بوسیله ی میکروسکوپ الکترونی پویشی(SEM) و اسپکتروسکوپی مادون قرمز انتقالی فوریه (FT-IR) وگرماسنج پویشی تفاضلی(DSC) مورد بررسی قرار گرفت. ویسکوزیته ی محلول های β-سایکلودکسترین/فیبروئین با افزایش مقدار β-سایکلودکسترین کاهش یافت. در ادامه رهایش سالیسیلیک اسید به عنوان مدل دارویی بمنظور بررسی تاثیر حضور β- سایکلودکسترین از این کامپوزیت در بافر فسفات با pH= ۷/۴ در دو دمای محیط ۱۹ °C و دمای بدن انسان۳۷° C مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از بررسی رهایش نشان داد که توانایی حبس مولکول های دارو با افزایش مقدار β-سایکلودکسترین افزایش یافته که منجر به کاهش سرعت آزادسازی دارو گردید. مطالعات آزادسازی سازگاری خوبی با مدل رهایش کورس میر-پپاس داشتند.

کلمات کلیدی: الکتروریسی، β-سایکلودکسترین، فیبروئین ابریشم، رهایش دارو

فهرست مطالب

چکیده فارسی.....ذ

چکیده انگلیسی.....ر

فصل اول : مقدمه و مروری بر مقالات

۱-۱-مقدمه.....۲

۱-۲-ابریشم.....۳

۱-۲-۱- مقدمه.....۳

۱-۲-۲-منشاء و آشنایی با ابریشم.....۳

۱-۳-روش های جاسازی ماده ی فعال در منسوج.....۶

۱-۴-سایکلودکسترین.....۸

۱-۴-۱-مقدمه.....۸

۱-۴-۲-معرفی.....۹

۱-۴-۳-تاریخچه.....۹

۱-۴-۴-ویژگی ها.....۱۲

۱-۴-۵-سم شناسی.....۱۴

۱-۴-۵-۱-α-سایکلودکسترین.....۱۴

۱-۴-۵-۲-β-سایکلودکسترین.....۱۵

۱-۴-۵-۳-γ-سایکلودکسترین.....۱۵

۱-۴-۶-تشکیل کمپلکس.....۱۵

۱-۴-۷-تاثیر دما.....۱۹

۱-۴-۸-کاربردهای کمپلکس های در هم جای سیکلودکسترین ها.....۲۰

۱-۵-الکتروریسی.....۲۱

۱-۵-۱-مقدمه.....۲۱

۱-۵-۲-تاریخچه.....۲۱

۱-۵-۳-پارامترهای فرایند ۲۴
۱-۵-۳-۱-ولتاژ کاربردی ۲۴
۱-۵-۳-۲-نرخ تغذیه ۲۵
۱-۵-۳-۳-فاصله ی جمع کننده تا موئینه ۲۵
۱-۵-۳-۴-نوع جمع کننده ۲۶
۱-۵-۴-پارامترهای محلول ۲۶
۱-۵-۴-۱-غلظت پلیمر ۲۶
۱-۵-۴-۲-ویسکوزیته ۲۷
۱-۵-۴-۳-دما ۲۸
۱-۵-۴-۴-وزن مولکولی ۲۸
۱-۵-۴-۵-نوع حلال بکار برده شده ۲۹
۱-۵-۵-پارامترهای محیط ۲۹
۱-۵-۵-۱-مسافت نازل تا هدف ۲۹
۱-۵-۵-۲-اثر رطوبت ۲۹
۱-۵-۶-مزایای الکتروریسی ۳۱
۱-۵-۷-معایب الکتروریسی ۳۲
۱-۵-۸-پیشینه ی تحقیقاتی ۳۲
۱-۶-سالیسیلیک اسید ۳۶
۱-۶-۱-معرفی ۳۴
۱-۷-سیستم های رهایش دارو ۳۹
۱-۷-۱-رهایش کنترل شده ۴۰
۱-۷-۲-مکانیزم رهایش دارو ۴۱
۱-۷-۲-۱-روش های وابسته به مدل ۴۲

۱-۷-۲-۱-۱- مدل درجه صفر ۴۲

۱-۷-۲-۱-۲- مدل درجه یک ۴۲

۱-۷-۲-۱-۳-مدل هیگوشی ۴۳

۱-۷-۲-۱-۴-مدل کورس میر-پپاس ۴۳

۱-۸-هدف پروژه ی حاضر ۴۵

فصل دوم: تجربیات

۲-۱-مقدمه ۴۷

۲-۲- مواد مصرفی ۴۷

۲-۳-تجهیزات مورد استفاده ۴۷

۲-۴-روش انجام آزمایش ۴۸

۲-۴-۱-صمغ گیری ۴۸

۲-۴-۲-حل کردن فیبروئین ۴۹

۲-۴-۳- دیالیز کردن فیبروئین ابریشم ۴۹

۲-۴-۴-انجام آزمایش جهت اطمینان از عدم وجود کلسیم و کلر ۵۰

۲-۴-۵-منجمد کردن فیبروئین ابریشم ۵۰

۲-۴-۶-خشک کردن فیبروئین ابریشم ۵۰

۲-۴-۷-انحلال مجدد فیبروئین ۵۱

۲-۵-ویژگی های رئولوژیکی محلول های ریسندگی ۵۱

۲-۵-۱-ویسکومتری ۵۱

۲-۶-الکتروریسی ۵۲

۲-۷-پایدار سازی نانوالیاف الکتروریسی شده حاوی سالیسیلیک اسید و β-سایکلودکسترین ۵۳

۲-۸-تهیه ی بافر فسفات ۵۳

۲-۹-تعیین مشخصه های نانو الیاف الکتروریسی شده ۵۴

۲-۹-۱-مطالعه ی مورفولوژی ۵۴

۲-۹-۲-طیف سنجی مادون قرمز ۵۴

۲-۹-۲-۱-تهیه ی نمونه برای طیف سنجی مادون قرمز ۵۴

۲-۹-۳-اندازه گیری خواص حرارتی الیاف ۵۵

۲-۱۰-مطالعات آزادسازی ۵۵

۲-۱۰-۱-طیف سنجی فرابنفش ۵۵

۲-۱۰-۲-تهیه ی خط کالیبراسیون برای سالیسیلیک اسید در محیط بافر فسفات با pH=۷/۴ ..... ۵۶

۲-۱۰-۳-بررسی رفتار رهایش تدریجی دارو از نانو الیاف ابریشم در بافر فسفات ۵۷

فصل سوم: نتایج و بحث

۳-۱-مقدمه ۵۹

۳-۲-مطالعات میکروسکوپی نانوالیاف ۵۹

۳-۳- ویسکوزیته ۶۱

۳-۴-بررسی طیف FT-IR ۶۳

۳-۵-بررسی خواص حرارتی نانوالیاف با استفاده از تکنیک گرما سنجی پویشی تفاضلی(DSC) ۶۸

۳-۶-بررسی نتایج حاصل از رهایش دارو از نانوالیاف فیبروئین ابریشم ۷۰

۳-۶-۱- رسم خط کالیبراسیون مطابق قانون بیر- لامبرت ۷۰

۳-۶-۲-پایدارسازی نانوالیاف فیبروئین ابریشم حاوی β- سایکلودکسترین و داروی مدل ۷۱

۳-۶-۳-بررسی رهایش دارو از نانوالیاف فیبروئین ابریشم حاوی مقادیر مختلف β-سایکلودکسترین در دمای ۱۹ °C ۷۲

۳-۶-۶-بررسی رهایش دارو از نانوالیاف فیبروئین ابریشم حاوی مقادیر مختلف β-سایکلودکسترین در دمای ۳۷°C ۷۳

۳-۶-۷- رهایش دارو از نانوالیاف ابریشم و بررسی تاثیر دما ۷۴

۳-۶-۸-سینتیک رهایش سالیسیلیک اسید از نانوالیاف ابریشم ۷۵

فصل چهارم : نتیجه گیری نهایی و پیشنهادات ۷۸

مراجع ۸۱

ضمائم ۸۷

شکل ۱-۱-ساختار اولیه ی فیبروئین ابریشم ۵

شکل ۱-۲-ساختار شیمیایی وشکل مخروطی سایکلودکسترینها ۱۰

شکل ۱-۳-قرارگیری گروههای هیدروکسیل درلبه ی حلقه ی سایکلودکسترینها ۱۱

شکل ۱-۴-ساختار مولکولی، مقطع عرضی یک مولکول سایکلودکسترین ۱۶

شکل۱-۵-شماتیک تشکیل کمپلکس مهمان -میزبان ۱۹

شکل ۱-۶-تغییرات ویسکوزیته در برابر غلظتهای مختلف فیبروئین درفرمیک اسید ۲۸

شکل ۱-۱- شماتیک دستگاه الکتروریسی ۳۱

شکل۱-۷-ساختار شیمیایی سالیسیلیک اسید ۳۶

شکل۱-۸-واکنش کلبه-اشمیت در تولید سالیسیلیک اسید ۳۶

شکل۱-۹-نحوه ی تشکیل کمپلکس در هم جایβ-سایکلودکسترین وسالیسیلیک اسید ۳۸

شکل۱-۱۰-نحوه ی قرارگیری سالیسیلیک اسید درحفره یβ-سایکلودکسترین ۳۹

شکل۲-۱- دیالیز فیبروئین ابریشم ۵۰

شکل ۲-۲- ساختار اسفنجی فیبروئین ابریشم ۵۱

شکل ۳-۱ تصاویرSEM حاصل از نانوالیاف پیوسته ی فیبروئین ابریشم الکتروریسی شده ۶۰

شکل ۳-۲ نمودارتغییرات قطر نانوالیاف درمقادیرمختلفβ-سایکلودکسترین ۶۱

شکل۳-۳-نمودارتغییر ویسکوزیته محلول برحسب مقادیر مختلفβ-سایکلودکسترین ۶۲

شکل۳-۴منحنی ویسکوزیته سیال ریسندگی درنسبتهای مختلفSF/SA/β-CDبصورت تابعی از نرخ برش ۶۲

شکل ۳-۵- طیفFT-IR فیبروئین ابریشم ۶۴

شکل۳-۶-ساختارشیمیایی سالیسیلیک اسید ۶۴

شکل۳-۷-طیفFT-IR سالیسیلیک اسید ۶۵

شکل ۳-۸-ساختار مخروطیβ-سایکلودکسترین ونحوهی قرارگیری گروههای هیدروکسیل درلبه های آن ۶۵

شکل ۳-۹-طیفFT-IR مربوط بهβ-سایکلودکسترین ۶۶

شکل ۳-۱۰-طیفFT-IR نانوالیاف فیبروئین ابریشم حاوی سالیسیلیک اسید وβ-سایکلودکسترین ۶۷

شکل۳-۱۱-ترموگرام نانوالیاف فیبروئین ابریشم آمورف ۶۸

شکل۳-۱۲-ترموگرام سالیسیلیک اسید.....۶۹

شکل ۳-۱۳-ترموگرام نانوالیاف فیبروئین ابریشم حاوی سالیسیلیک اسید وβ-سایکلودکسترین.....۷۰

شکل۳-۱۴ نمودارکالیبراسیون سالیسیلیک اسید در بافرفسفات.....۷۱

شکل۳-۱۵ منحنی رهایش درواز نانوالیاف فیبروئین ابریشم حاویβ-سایکلودکسترین دردمای محیط.....۷۲

شکل۳-۱۶ منحنی رهایش دارو از نانوالیاف فیبروئین ابریشم حاویβ-سایکلودکسترین دردمای بدن.....۷۳

شکل۳-۱۷ منحنی رهایش دارو از نانوالیاف فیبروئین ابریشم.....۷۴

شکل ۳-۱۸- نمودار رهایش دارو از فیبروئین ابریشم درمقدار ۱۵٪ وزنیβسایکلودکسترین.....۷۵

فهرست جدول ها

جدول۱-۱-خصوصیات سایکلودکسترینها.....۱۲

جدول ۱-۲-خصوصیات سالیسیلیک اسید.....۳۷

جدول۱-۳- تعریف کننده ی انتشار ومکانیزم رهایش.....۴۴

جدول۲-۱-نسبت های اختلاطSF/SA/β-CD.....۵۲

جدول۳-۱- پارامترهای رهایش سالیسیلیک اسیدازنانوالیاف فیبروئین ابریشم.....۷۶

فصل اول

مقدمه و مروری بر مقالات

۱-۱-مقدمه

پلیمرهای مختلفی به منظور استفاده در سیستم های رهایش دارو مورد بررسی قرار گرفته اند. ماکرومولکول های مصنوعی مانند پلی استرها، پلی اورتواسترها، پلی انیدریدها، پلی فسفاژن ها، پلی فسفواسترها کاربرد فراوانی یافته اند. پلیمرهای طبیعی مانند آلجینات، کیتوسان، سلولز، کلاژن، ژلاتین و الاستین بخاطر زیست تجزیه پذیری و زیست سازگاری شان و مشابهتشان با ماکرومولکول های زیستی مورد توجه باقی مانده اند. با این حال مواد زیستی که بتوانند بر حسب ترکیب و ساختار، خصوصیات مکانیکی و عملکرد قابل کنترل باشند، مورد نیاز می‌باشند. مواد زیستی برای استفاده در سیستم های رهایش داروی کنترل شده باید دارای خواص ویژه ای باشند. آنها باید زیست سازگار، زیست تجزیه پذیر، غیرسمی، ارزان ودارای فرایندپذیری آسان باشند. برای دستیابی به این نیازها، تحقیقات گسترده ای روی فیبروئین ابریشم بعنوان یک بیومتریال برای رهایش کنترل شده ی دارو در چند سال گذشته صورت گرفته است. لیف ابریشم بدلیل خواص خوبی مانند جرم مخصوص کم، استحکام بالا تا حدود Gpa ۴/۷، مقاومت حرارتی بالا تا حدود $^{\circ}C$ ۲۵۰ و سازگاری زیستی با بدن موجود زنده، نظر محققان در زمینه الیاف و پزشکی را به خود جلب کرده است.

از طرفی دیگر، توانایی ایجاد ساختارهای مختلف برای رهایش دارو با مورفولوژی های مختلف مانند فیلم ها، ژل ها، فوم ها، میکروذرات و داربست ها مشارکت طیف کاربردی گسترده ای از مواد زیستی را سبب می‌شود. تکنولوژی های تولید آسان ترجیح داده می‌شوند، که از این میان الکتروریسی به عنوان روشی ساده با قابلیت تولید مواد در مقیاس نانو توجه بسیاری را به خود جلب کرده است. الکتروریسی انعطاف پذیری بالایی در انتخاب مواد برای کاربرد در زمینه ی رهایش دارو در اختیار میگذارد. هم مواد زیست تجزیه پذیر و هم مواد زیست تجزیه ناپذیر می‌توانند برای کنترل رهایش چه رهایش از طریق انتشار به تنهایی یا از طریق انتشار و تخریب داربست باشد، مورد استفاده قرار گیرند. امروزه، همه نوع دارو از قبیل آنتی بیوتیک ها، عوامل ضد سرطانی و پروتئین ها، دی ان ای[۱] و آر ان ای[۲] می‌توانند در داخل داربست های الکتروریسی شده جای داده شوند. با استفاده از روش های مختلف الکتروریسی کاربردهای الکتروریسی در مهندسی بافت و رهایش دارو تقریباً نامحدود است. روش های مختلفی برای بارگذاری دارو وجود دارند از جمله پوشش دهی، جاسازی دارو، و کپسوله کردن دارو(الکتروریسی هم محوری و امولسیون).

[۱] Deoxyribonucleic acid

[۲] Ribonucleic acid

۱-۲-ابریشم

۱-۲-۱- مقدمه

لیف ابریشم بدلیل خواص خوبی مانند جرم مخصوص کم، استحکام بالا تا حدود ۴/۷ Gpa که بعنوان محکم ترین لیف طبیعی شناخته شده است، مقاومت حرارتی بالا تا حدود ۲۵۰ $^{\circ}C$ و سازگاری زیستی با بدن موجود زنده نظر محققان در زمینه الیاف و پزشکی را به خود جلب کرده است. تاکنون تمرکز اصلی سیستم های فیبروئینی روی کاربردهای بازتولید بافت بوده است. استحکام مکانیکی عالی و زیست تجزیه پذیری دراز مدت آن، باعث شده که فیبروئین بطور عمده برای مهندسی بافت غضروف و استخوان هم در بافت زنده و هم در محیط آزمایشگاهی و اخیراً برای بازتولید بافت عروقی در بافت زنده و بازتولید عصب در محیط آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گیرد. استفاده از فیبروئین در رهایش دارو از طریق دهان توجه کمتری را به خود جلب کرده است [۱].

۱-۲-۲-منشاء و آشنایی با ابریشم

فیبروئین ابریشم پلیمری طبیعی ست که بوسیله ی حشرات مختلف و عنکبوت ها تولید می‌شود. بنابراین بخاطر تنوع زیاد در ساختار و خصوصیات موضوع تحقیق بسیاری بوده است. بهترین ابریشم شناخته شده، ابریشم حاصل ست از کرم ابریشم بومبیکس موری[۱] و ابریشم بدست آمده از عنکبوت نفیلا کلاویپس[۲] می‌باشند. ابریشم بیشتر از ۵۰۰۰ سال است نه فقط بخاطر خصوصیات پارچه ی بافته شده از آن، استحکام و رنگرزی، بلکه بخاطر استفاده در کرم های آرایشی، لوسیون ها و دارو سازی همواره مورد توجه بوده است. ابریشم بدست آمده از کرم ابریشم بیشترین مطالعه را در زمینه ی رهایش دارو به خود اختصاص داده است. کرم ابریشم به راحتی اهلی می‌شود و ابریشم از آن در مقایسه با عنکبوت راحت تر بدست می‌آید [۱]. الکتروریسی ابریشم اولین بار توسط زرکوب و همکارانش از محلول هگزا فلوئورو-۲- پروپانول گزارش شد [۲].

[1] Bombyx. mori
[۲] Nephila Clavipes

چن[۱] و همکارانش از ابریشم باز تولید کننده ی استخوان[۲] استفاده کردند و اتصال استوبلاست، رشد و فعالیت های آن را که از فاکتورهای مهم سازگاری با نسج بدن موجود زنده و تشکیل استخوان است را مورد مطالعه قرار دادند. نتایج نشان داد که سلول های استوبلاست بخوبی به غشاء ابریشمی متصل میشوند و ابریشم خواص آنها را حفظ می‌کند [۳].

لی[۳] و همکارانش در سال ۲۰۰۶ از فیبروئین ابریشم بعنوان داربست بافت استخوانی استفاده نمودند [۴].

پارک و همکارانش یک نوع پوشش بی بافت از نانو الیاف ابریشم تهیه کردند و به این نتیجه رسیدند که در ارزشیابی فعالیت سلولی، نانو الیاف ابریشم به چسبندگی سلولی و رشد کلاژن نوع اول کمک می‌کند و این بدلیل ساختار سه بعدی آن می‌باشد [۵].

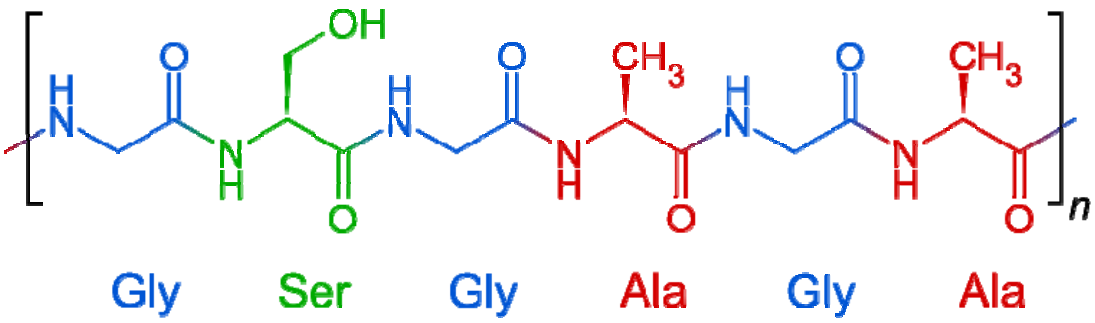
همانطور که اشاره شد بهترین ابریشم، ابریشم بدست آمده از پیله ی کرم ابریشم اهلی شده ی بومبیکس موری می‌باشد که از دو پروتئین ساختاری ساخته شده است، فیبروئین با زنجیره ی سنگین(با وزن مولکولی تقریبا ۳۹۰ KDa) و زنجیره ی سبک (با وزن مولکولی تقریبا ۲۵KDa)که به نسبت یک به یک حضور دارند و بوسیله ی یک تک پیوند دی سولفیدی بهم متصل هستند. پروتئین های چسب مانندی که سریسین نام دارند (با وزن مولکولی ۲۰ kD تا ۳۶۰ KDa) این زنجیره ها را متصل بهم نگه میدارند و حدودا ۲۵ تا ۳۰ درصد وزن پیله را تشکیل می‌دهد[۶،۱]. این پروتئین ها بخاطر آبدوستی بالاترشان در مقایسه با فیبروئین به راحتی با جوشاندن ابریشم در محلول قلیایی از بین می‌روند. زنجیره ی سنگین در فیبروئین متناوبا شامل بلوک های چربی دوست و آبدوست مشابه با بلوک های آمفیفیلیک مشاهده شده در کوپلیمرها می‌باشد. این بلوک های چربی دوست بیشتر از واحدهای تکراری GAGAGS و به مقدار کمتری از واحدهای تکراری GAGAGX تشکیل شده‌اند که منطقه ی کریستالی فیبروئین ابریشم را بوسیله ی تاخوردن صفحات درون مولکولی β می‌سازند. بخش آبدوست هسته غیر تکراریست و در مقایسه با واحدهای تکراری چربی دوست بسیار ناچیز است. شکل ۱-۱ ساختار اولیه ی فیبروئین ابریشم را نشان می‌دهد. بخاطر گروههای آمینو اسید، فیبروئین ابریشم امکان ایجاد تغییرات شیمیایی را ایجاد می‌کند. آمین ها، الکل ها، فنول ها، گروههای کربوکسیل و تیول ها به عنوان گروههای ری اکتیو برای اصلاح شیمیایی فیبروئین ابریشم شناخته شده اند. بعضی از این اصلاحات شیمیایی می‌تواند منجر

[۱] Chen

[۲] Guided Bone Regeneration

[۳] Li

به تغییراتی در آبدوستی فیبروئین ابریشم و تغییرات در بار الکتریکی و در نتیجه تغییر دادن فعل و انفعالات بین دارو و فیبروئین ابریشم شود.



شکل ۱-۱-ساختار اولیه فیبروئین ابریشم[۱۳]

معمول ترین و آسان ترین راه برای انتقال دارو به سیستم رهایش فیبروئینی حل کردن یا مخلوط کردن دارو با محلول فیبروئین قبل از فرایند ساخت می‌باشد. این قبیل دستورالعمل ها برای آماده سازی فیبروئین حاوی دارو، شامل هیدروژل ها، فیلم ها، داربست ها، و میکروذرات می‌باشد. چالش این روش اطمینان حاصل کردن از این مساله ست که هیچ تاثیر منفی از جانب فرایند ساخت روی توان بیولوژیکی دارو وجود نداشته باشد. متناوبا، دارو ممکن است بعد از مرحله ی ساخت به سیستم اضافه شود، با روش هایی مانند جذب، یا پیوند کوالانسی دارو با سیستم از پیش ساخته شده ی فیبروئین. اضافه کردن نانوذرات دارو در حین فرایند ساخت یا پیش از آن از جمله گزینه های دیگر می‌باشد.

ظرفیت یک دارو برای پیوند برقرار کردن یا آمیختن با ماتریس فیبروئین بستگی به خصوصیات فیزیکی- شیمیایی دارو دارد و می‌تواند نسبتاً محدود باشد. بعنوان مثال، بخاطر مقدار بار منفی زیاد موجود در زنجیره های جانبی در زنجیره ی اصلی، فیبروئین نقطه ی ایزوالکتریکی حدود ۴/۲دارد. بنابراین، فیبروئین بیشتر تمایل دارد با داروهای دارای بار مثبت در pH بالای ۴/۲ جاذبه برقرار کند. از طرفی دیگر نشان داده شده است که برهم کنش های چربی دوستی دلیل اصلی تعامل بین فیبروئین و داروهای دارای بخش چربی دوست، بخاطر وجود بلوک های چربی دوست در زنجیره ی اصلی فیبروئین می‌باشد. برای بهبود بخشیدن به ظرفیت داروی پیوند شده به ماتریس فیبروئین، می‌توان از اصلاح فیبروئین استفاده کرد. در مطالعه‌ای ونک و همکارانش فیبروئین را با مقادیر مختلف سولفونیک اسید اصلاح کرده و قادر به تنظیم مقدار پیوندهای غیرکوالانسی فیبروبلاست(سلول های سازنده ی

بافت همبند)، به فیلم فیبروئین شدند. آنها نشان دادند که فیلم های مشتقات فیبروئین که با حدود ۷۰ گروه سولفونیک اسید به ازای یک مولکول فیبروئین اصلاح شده اند، در مقایسه با فیبروئین خالص، ۲ برابر بیشتر با فیبروبلاست پیوند برقرار می کنند.

سینتیک رهایش از ماتریس های فیبروئین با استفاده از مدل های داروئی مورد مطالعه قرار گرفته است. عموما، رهایش بوسیله ی مشخصه های داروهای ترکیب شده و همچنین مشخصه های ماتریس پلیمری کنترل می‌شود. در مورد داروی ترکیب شده، سینتیک رهایش بستگی به وزن مولکولی دارو دارد. مثلا در مورد دکستران ها، افزایش در وزن مولکولی منجر به کاهش سرعت رهایش می‌شود. بعلاوه، رهایش دارو بستگی به بر هم کنش دارو و فیبروئین دارد. برای مثال ونک و همکارانش دریافتند که رهایش هیدروکلرید پروپانول از اسفرهای فیبروئین سریع تر از سالیسیلیک اسید می‌باشد. که این بوسیله ی برهم کنش الکتروستاتیک بین پروپانول دارای بار مثبت pK_a =۹/۵ و فیبروئین دارای بار منفی در pH مطالعه ی رهایش pH= ۷/۴ توضیح داده می‌شود. در مقابل، نیروهای دافعه در برهم کنش بین سالیسیلیک اسید۳ =pK_a و فیبروئین منجر به رهایش شدند. فاکتورهای دیگری که سینتیک رهایش را تحت تاثیر قرار می‌دهند شامل مورفولوژی سطح، محتوی لیپید، توزیع دارو در ماتریس فیبروئین، و کریستالینیته ی بوجود آمده بوسیله ی متانول یا... می‌باشند [۱]، که در اثر عملیات با متانول تخلخل فیبروئین از ۷۶٪ به ۶۸٪ در اثر دهیدراته شدن، تغییر می کند [۶].

موادی مانند هیدروکسی آپاتیت، کلاژن، کیتوسان، پلی اتیلن گلایکول، کراتین در ترکیب با فیبروئین بکار می‌روند، تمام آنها نه فقط برای تغییر در ویژگی های مکانیکی بلکه برای سینتیک های رهایش از طریق تغییرات در تخلخل، تورم، حلالیت و برهم کنش های ماتریس-دارو بکار می‌روند.

بخش عمده‌ای از سیستم‌ها ی دارورسانی شامل موادی هستند که به عنوان بستر قرارگیری دارو و یا محفظه‌ای جهت حبس دارو به کار می‌روند و نقش بسزایی در روند رها شدن دارو، نرخ رهایش، نوع رهایش، غلظت دارو در بافت یا خون و . . . در کل هدایت پروسه ی دارورسانی تحت کنترل مناسب دارد.

۱-۳-روش های جاسازی ماده فعال در منسوج

مهم ترین روش‌های موثر برای جاسازی ماده فعال در بسترکالا و کنترل خصوصیات رهایش مواد فعال از الیاف به صورت زیر خلاصه می‌شوند :

- میکروکپسوله کردن[۱]
- کاربرد سایکلودکسترین[۲] ها و مشتقات آنها
- لیپوزم ها[۳]
- استفاده از مواد سیلیکونی[۴]
- آزو کرون اتر کردن
- فولیرن ها[۵]
- الیاف با قابلیت تعویض یونی
- الیاف تو خالی شامل مواد داروی[۶]
- کاربرد نانو ذرات[۷] و ترکیبات بیو اکتیو

[۱] Microencapsulation
[۲] Cyclodextrins
[۳] Liposomes
[۴] Silicon based materials
[۵] Fullerenes
[۶] Drug-loaded hollow fibers
[۷] Nano particle

۱-۴-سایکلودکسترین

۱-۴-۱-مقدمه

از نقطه نظر بهینه کردن درمان های دارویی، رهایش دارو باید بر حسب هدف درمانی و ویژگی های دارویی مواد فعال، کنترل شود. توجه زیاد و در حال رشد برای پیشرفت در آماده سازی دوز خوراکی کنترل شده ی زمانی یا سرعتی وجود دارد، به این خاطر که رهایش مناسب دارو از یک مقدار معین برای درک اثر درمانی سودمند دارای اهمیت بسیار زیادی ست. برای طراحی پیشرفته ی فرم های حاوی مقدار معین دارو، انواع مختلف مواد حمل کننده برای آزادسازی مقدار لازم دارو در مکان مورد نظر در دوره ی زمانی لازم، توسعه یافته اند [۷]. همه ی دارو ها باید از یک مقدار حلالیت در محیط آبی برخوردار باشند و از طرفی دیگر اغلب آنها باید چربی دوست باشند تا بتوانند از غشای بیولوژیکی نفوذ کنند. اینکه یک دارو چقدر محلول در آب باشد بستگی به دوز و نوع فرمولاسیون دارد. از طرفی دیگر اگر یک دارو خیلی انحلال پذیر و یا خیلی آبدوست یاشد مولکول داروی حل شده تمایل کمی برای نفوذ به غشاهای زیستی چربی دوست دارد. روش های فرمولاسیونی که بطور مشهود حلالیت آبی دارو ها را بدون کاهش چربی دوستی شان منجر شود، جذب دارو را از غشای بیولوژیکی سبب می‌شوند. در صنعت داروسازی سایکلودکسترین ها بعنوان عامل تشکیل دهنده ی کمپلکس عمدتا برای افزایش حلالیت داروهای دارای حلالیت پایین وافزایش پایداری دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند [۸]. یکی از خواص یگانه ی سایکلودکسترین ها، توانایی آنها در افزایش دادن رسانش دارو از میان غشای بیولوژیکی است. سایکلودکسترین ها بعلت قرار گرفتن گروههای هیدروکسیل زیاد در مولکولهای گلوکز به نظر می‌رسد که باید کاملا قطبی باشند ولی با توجه به ساختار فضایی خاصی که اختیار می‌کنند ویژگی های جالب و منحصر به فردی دارند. در اینجا مولکولی داریم که بیرون آن آبدوست است و می‌تواند در آب حل شود و حفره ای ناقطبی دارد که ماتریسی آبگریز بوجود می‌آورد، به همین دلیل سایکلودکسترین ها در ایجاد کمپلکس مهمان- میزبان بکار می‌روند. مولکولهای سایکلودکسترین نسبتا بزرگ هستند (با وزن مولکولی حدود ۱۰۰۰ تا بالاتر از ۱۵۰۰) و سطح بیرونی آنها هیدراته است و تحت شرایط عادی، با سختی قابل توجهی در غشاهای بیولوژیکی نفوذ می‌کند. امروزه سایکلودکسترین ها به عنوان محمل های واقعی شناخته شده‌اند و این کار را با نگهداشتن مولکولهای آبگریز دارو در حلال و رساندن آنها به سطح غشای بیولوژیکی مثل پوست