



دانشکده فنی

گروه مهندسی نساجی

گرایش شیمی نساجی و علوم الیاف

عامل دار کردن نانوالیاف بر پایه کیتوسان توسط ترکیبات

سایکلودکسترین

از

مریم باژبان

اساتید راهنما

دکتر مهدی نوری

دکتر جواد مختاری

بهمن ۹۰


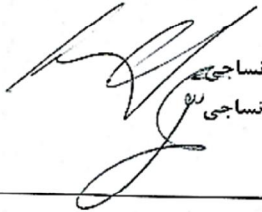

باسمه تعالی



صور تجلسه دفاع از پایان نامه تحصیلی کارشناسی ارشد

با تأییدات الهی و با استعانت از حضرت ولی عصر "عج" ، دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم مریم باژبان در رشته مهندسی نساجی - شیمی نساجی و علوم الیاف تحت عنوان :
 عامل دار کردن نانوالیاف بر پایه کیتوسان توسط ترکیبات سایکلودکسترین
 به ارزش ۶۰ واحد ، رأس ساعت ۱۰ صبح روز سه شنبه مورخ ۱۳۹۰/۱۱/۱۸ در محل آمفی تاتر دانشکده فنی دانشگاه گیلان تشکیل گردید . هیأت داوران به شرح زیر که قبلاً پایان نامه ایشان را مطالعه نموده اند ، پس از استماع دفاعیات و پرسشهای لازم در زمینه علمی و تحقیقاتی ایشان نتیجه را به شرح زیر اعلام می دارند :

□ پایان نامه نامبرده با نمره و با امتیاز عالی بسیار خوب خوب قابل قبول مورد تأیید قرار گرفت
 پایان نامه در وضع فعلی با تصحیحات جزئی مورد قبول است و نامبرده نمره ۱۹٫۴۳ و امتیاز عالی
 بسیار خوب خوب قابل قبول دریافت نمود.
 پایان نامه و پروژه به شکل فعلی مورد تأیید قرار نگرفت و پیشنهاد شد که

امضا	تخصص	مرتبہ دانشگاهی	اعضای هیأت داوران :
	نساجی	دانشیار	استاد (ان) راهنما :
	نساجی	استادیار	۱- دکتر مهدی نوری
			۲- دکتر جواد مختاری
			استاد (ان) مشاور :
			۱-
			۲-
			ستادان یا محققان مدعو :
	نساجی	دانشیار	۱- دکتر حسین قنادزاده
	نساجی	دانشیار	۲- دکتر علی شمس ناتری
	نساجی	دانشور	نماینده کمیته تحصیلات تکمیلی :
			آقای مهندس کامران محفوظی

***سه نسخه اصل از صور تجلسه توسط نماینده تحصیلات تکمیلی تنظیم و به مدیر گروه تسلیم می شود .
 - یک نسخه در گروه آموزشی ، یک نسخه در آموزش دانشکده و یک نسخه در اداره فارغ التحصیلان دانشگاه نگهداری خواهد شد .

تقدیم به

پدر و مادر عزیزم که داشته های امروز را مدیون فداکاریها و محبت های

بی دریغشان می دانم.

تقدیر و تشکر

بر خود می دانم از زحمات و راهنماییهای بی وقفه و ارزشمند اساتید ارجمند، آقایان
دکتر مهدی نوری و دکتر جواد مختاری در انجام این پروژه تشکر و قدردانی نمایم.
از حمایت های بی دریغ همسر مهربانم و صبوریهای ایشان سپاسگزارم.

عامل دار کردن نانوالیاف بر پایه کیتوسان توسط ترکیبات سایکلودکستین به عنوان سیستمهای دارورسانی
مریم باژبان

در سالهای اخیر تکنیک الکتروروسی که منجر به شکل گیری الیاف از طریق نیروی الکترواستاتیک می شود، به دلیل کاربردهای بسیار در علوم مختلف همچون سیستمهای دارورسانی، مهندسی بافت، بیوسنسورها، فیلتراسیون، پوشش زخمها و... توجه زیادی را به خود جلب کرده است. در این پروژه تولید سیستم دارورسانی جدیدی بر پایه نانوالیاف کیتوسان عامل دار شده توسط ترکیبات سایکلودکستین مورد مطالعه قرار گرفته است. همچنین تاثیر حضور سایکلودکستین بر خواص نانوالیاف تولید شده و میزان رهایش دارو بررسی شده است. عامل دار کردن پلیمر طبیعی کیتوسان توسط ترکیبات سایکلودکستین ($\text{chit-g-}\beta$ -CD) طی دو مرحله انجام شد. با توجه به ویسکوزیته پایین محلول $\text{chit-g-}\beta$ -CD در اسید استیک ۱٪ و عدم قابلیت ریسنجی آن از پلی وینیل الکل (PVA) به عنوان جزء دوم مخلوط ($\text{PVA/chi-g-}\beta$ -CD) در نسبتهای ۹۰/۱۰، ۸۰/۲۰، ۷۵/۲۵ و ۷۰/۳۰ و ۵۰/۵۰ استفاده شد. الکتروروسی موفق مخلوط پلیمری منجر به تولید الیاف در محدوده قطری ۱۳۰-۲۱۰ نانومتر شد. مورفولوژی، قطر و ساختار نانوالیاف الکتروروسی شده توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) مورد بررسی قرار گرفته است. قطر نانو الیاف تولید شده به طور مشخص تحت تاثیر نسبت مخلوط قرار دارد به طوری که با افزایش مقدار $\text{chi-g-}\beta$ -CD قطر الیاف کاهش یافته است. این مشاهدات بر اساس نتایج مربوط به ویسکوزیته برشی و هدایت الکتریکی محلول ریسنجی مورد بحث قرار گرفته است. بررسی منحنی های گرمایی نمونه توسط روش گرماسنجی پوی (DSC) و شناسایی عوامل موجود در نمونه توسط روش طیف سنجی مادون قرمز انجام شده است. آزمایشات مربوط به چگونگی رهایش داروی سالیسیلیک اسید از نانوالیاف $\text{PVA/chi-g-}\beta$ -CD توسط روش طیف سنجی فرابنفش در بافر فسفات (PH=۷/۴) و دو دمای بدن (37°C) و محیط (22°C) مورد مطالعه قرار گرفته است. بررسیها نشان داده است نرخ رهایش دارو از نانوالیاف حاصله با افزایش غلظت $\text{chit-g-}\beta$ -CD کاهش می یابد که به دلیل افزایش قابلیت تغذیه دارو و افزایش پیوندهای آبریز مولکولهای دارو با حفره آبریز سایکلودکستین می باشد. همچنین مطالعاتی بر روی نرخ رهایش دارو از فیلم حاوی $\text{PVA/chi-g-}\beta$ -CD انجام گرفته است که در مقایسه با نانوالیاف آن سرعت رهایش بیشتری را از خود نشان می دهند. فیلم تولید شده به دلیل داشتن سطح مخصوص کمتر در مقایسه با نانوالیاف الکتروروسی شده، در اثر فرایند پایدارسازی با متانول کمتر تحت تاثیر قرار گرفته و پیوندهای فیزیکی کمتری تشکیل می دهند.

کلمات کلیدی: نانوالیاف، کیتوسان، بتا سیکلودکستین، دارورسانی

.....	عنوان	آ
.....	تقدیر و تشکر	ج
.....	فهرست مطالب	د
.....	فهرست جدول ها	ح
.....	فهرست شکلها	ط
.....	چکیده فارسی	ل
.....	چکیده ی لاتین	م
	فصل اول : مقدمه	
.....	۱-۱- سایکلودکسترتین	۲
.....	۱-۱-۱- منشاء ومبدا	۲
.....	۱-۲-۱- ساختار شیمیایی	۳
.....	۱-۳-۱- خواص محلول	۴
.....	۱-۴-۱- ویژگی ها	۴
.....	۱-۴-۱-۱- تاثیر سایکلودکسترتین بر حلالیت دارو	۵
.....	۱-۴-۱-۲- تاثیر بر زیست سازگاری دارو	۵
.....	۱-۴-۱-۳- تاثیر بر سلامت دارو	۵
.....	۱-۴-۱-۴- تاثیر بر پایداری دارو	۵
.....	۱-۵-۱- اتصالات عرضی سایکلودکسترتین	۶
.....	۲-۱- بیوپلیمر کیتوسان	۷
.....	۱-۲-۱- منشاء و مبداء	۷
.....	۲-۲-۱- ساختار شیمیایی	۸
.....	۲-۳-۱- درجه دی استیله شدن	۹
.....	۲-۴-۱- خواص محلول	۹
.....	۲-۵-۱- ویژگیها	۱۰
.....	۲-۵-۱-۱- خاصیت ضد میکروبی کیتوسان	۱۰
.....	۲-۵-۱-۲- خاصیت تصفیه	۱۱
.....	۲-۵-۱-۳- خواص بهبود زخم	۱۱
.....	۲-۶-۱- کاربردها	۱۱
.....	۳-۱- الکتروریسی	۱۲
.....	۱-۳-۱- نانوالیاف	۱۲
.....	۲-۳-۱- پلیمرهای قابل استفاده در الکتروریسی	۱۲
.....	۳-۳-۱- اصول اولیه الکتروریسی سیالات پلیمری	۱۳
.....	۴-۳-۱- ساختار و مورفولوژی نانوالیاف پلیمری	۱۴
.....	۱-۴-۳-۱- پارامترهای فرایند	۱۵
.....	۲-۴-۳-۱- پارامترهای محلول	۱۷
.....	۳-۴-۳-۱- پارامترهای محیط	۱۸

- ۱۹-۳-۵- حلالهای مورد استفاده در الکتروریسی.....۱۹
- ۱۹-۳-۶- کاربردهای نانوالیاف.....۱۹
- ۴-۱-۴-۱- مرورری بر مطالعات انجام شده بر روی نانوذرات حاوی ترکیبات سایکلودکستین و بیو پلیمر کیتوسان.....۲۳
- ۱-۴-۱-۱- نانو ذرات حاصل از اتصال کیتوسان با گروه کربوکسیل آزاد وبتا-سایکلودکستین با گروه آمینو آزاد.....۲۴
- ۱-۴-۱-۱- اندازه گیری ظرفیت تغذیه دارو به نانوذرات.....۲۵
- ۲-۴-۱-۲- آزادسازی دارو.....۲۶
- ۲-۴-۱-۲- نانوذرات حاصل از اتصال کربوکسی متیل بتا سایکلودکستین و کیتوسان.....۲۷
- ۱-۴-۱-۲-۱- مطالعات آزادسازی.....۲۸
- ۳-۴-۱-۳- داربستهای حاصل از اتصال کیتوسان و کربوکسی متیل بتا سایکلودکستین.....۲۹
- ۱-۴-۱-۳-۱- مطالعات تغذیه دارو به داربستها.....۳۰
- ۲-۴-۱-۳-۲- آزادسازی دارو.....۳۰
- ۴-۴-۱-۴- پلیمرهای کاتیونیک بتا سایکلودکستین در نانوذرات کیتوسان/آلجینات.....۳۱
- ۵-۴-۱-۵- نانوذرات کیتوسان و کیتوسان/سایکلودکستین به عنوان رساننده های مناسب پروتئین های کوچک.....۳۱
- ۶-۴-۱-۶- میکروذرات حاصل از اتصال هیدروکسی پروپیل کیتوسان و کربوکسی متیل بتا سایکلودکستین.....۳۳
- ۱-۴-۱-۶-۱- مراحل آماده سازی β -CD-HPCH-g-CM.....۳۴
- ۲-۴-۱-۶-۲- مطالعات تغذیه و جذب دارو توسط میکروذرات.....۳۵
- ۳-۴-۱-۶-۳- آزادسازی دارو.....۳۶
- ۷-۴-۱-۷- نانوالیاف پلی اتیلن اکسید عامل دار شده با ترکیبات سایکلودکستین.....۳۷
- ۱-۴-۱-۷-۱- الکتروریسی نانوالیاف پلی اتیلن اکسید.....۳۷

فصل دوم : تجربیات

- ۱-۲-۱- مشخصات مواد مصرفی.....۴۱
- ۲-۲-۲- روشهای کلی تهیه و تعیین مشخصه های الیاف.....۴۱
- ۳-۲-۳- روش انجام آزمایش.....۴۲
- ۱-۳-۲-۱- سنتز کربوکسی متیل بتا سایکلودکستین(CM β -CD).....۴۲
- ۲-۳-۲-۲- سنتز کربوکسی متیل بتا سایکلودکستین متصل شده به کیتوسان(chit-g- β -CD).....۴۲
- ۳-۳-۲-۳- تهیه بافر فسفات.....۴۲
- ۴-۳-۲-۴- آماده سازی محلول های ریسندگی.....۴۳
- ۱-۴-۳-۲-۱- آماده سازی محلول ریسندگی حاوی PVA/chit-g- β -CD.....۴۳
- ۲-۴-۳-۲-۲- آماده سازی محلول ریسندگی حاوی PVA/chit-g- β -CD/Drug.....۴۳
- ۴-۲-۴-۴- تعیین مشخصه های محلول ریسندگی.....۴۳
- ۱-۴-۲-۱-۴- ویسکومتری.....۴۳
- ۲-۴-۲-۲- اندازه گیری هدایت الکتریکی محلولهای ریسندگی.....۴۴
- ۵-۲-۵-۵- فرایند ریسندگی.....۴۴
- ۶-۲-۶-۶- تعیین مشخصه های الیاف رسیده شده.....۴۵
- ۱-۶-۲-۱-۶- اندازه گیری خواص حرارتی الیاف.....۴۵
- ۲-۶-۲-۲- طیف سنجی مادون قرمز.....۴۵
- ۳-۶-۲-۳- مطالعات میکروسکوپی.....۴۶
- ۴-۶-۲-۴- طیف سنجی فرابنفش.....۴۶
- ۷-۲-۷-۷- مطالعات آزادسازی.....۴۷

- ۴۷-۲-۱- پایدارسازی نانوالیاف الکتروریسی شده حاوی سالیسیلیک اسید ۴۷
- ۴۷-۲-۲- تعیین مقدار سالیسیلیک اسید آزاد شده در متانول طی فرایند پایدارسازی..... ۴۷
- ۴۷-۲-۳- اندازه گیری نرخ رهایش سالیسیلیک اسید در بافر فسفات..... ۴۷

فصل سوم : بحث و نتیجه گیری

- ۴۹-۳-۱- سنتز و شناسایی chit-g- β -CD از طیف طیف سنجی مادون قرمز(FTIR)..... ۴۹
- ۵۱-۳-۲- مطالعات میکروسکوپی الیاف جامد..... ۵۱
- ۵۱-۳-۲-۱- الکتروریسی محلول پلیمری PVA/chit-g- β -CD: بررسی اثر غلظت chit-g- β -CD..... ۵۱
- ۵۴-۳-۲-۱- ویسکومتری ۵۴
- ۵۶-۳-۲-۲- هدایت الکتریکی محلولهای پلیمری PVA/chit-g- β -CD ۵۶
- ۵۷-۳-۲-۳- هدایت الکتریکی محلولهای پلیمری PVA/chit..... ۵۷
- ۵۸-۳-۲-۳- الکتروریسی محلول پلیمری PVA/chit-g- β -CD: بررسی اثر تغییر در غلظت PVA..... ۵۸
- ۶۰-۳-۲-۳- الکتروریسی محلول پلیمری PVA/chit-g- β -CD: بررسی اثر تغییر در ولتاژ کاربردی..... ۶۰
- ۶۲-۳-۳- اندازه گیری خواص حرارتی الیاف با استفاده از روش گرماسنجی پویشی تفاضلی (DSC) ۶۲
- ۶۴-۳-۴- مطالعات آزادسازی..... ۶۴
- ۶۴-۳-۴-۱- کالیبراسیون ۶۴
- ۶۵-۳-۴-۲- پایدارسازی نانوالیاف و فیلم حاصل از محلول پلیمری PVA/chit-g- β -CD ۶۵
- ۶۶-۳-۴-۳- اندازه گیری مقدار سالیسیلیک اسید در نانوالیاف و فیلم PVA/chit-g- β -CD پس از پایدارسازی..... ۶۶
- ۶۷-۳-۴-۳- رهایش دارو از نانوالیاف PVA..... ۶۷
- ۶۸-۳-۴-۳- رهایش دارو از نانو الیاف PVA/chit(75/25)..... ۶۸
- ۶۸-۳-۴-۳- رهایش دارو از نانوالیاف و فیلم PVA/chit-g- β -CD(90/10) در دمای محیط..... ۶۸
- ۶۹-۳-۴-۳- رهایش دارو از نانوالیاف و فیلم PVA/chit-g- β -CD(90/10) در دمای بدن..... ۶۹
- ۶۹-۳-۴-۳- رهایش دارو از نانوالیاف و فیلم PVA/chit-g- β -CD(75/25) در دمای محیط..... ۶۹
- ۶۹-۳-۴-۳- رهایش دارو از نانوالیاف و فیلم PVA/chit-g- β -CD(75/25) در دمای بدن..... ۶۹
- ۷۱-۳-۴-۳- بررسی اثر افزایش غلظت پلی وینیل الکل در آزاد سازی دارو از نانوالیاف PVA/chit-g- β -CD..... ۷۱
- ۷۴-۳-۵- بررسی خواص حرارتی نانوالیاف حاوی دارو با استفاده از روش گرماسنجی پویشی تفاضلی (DSC)..... ۷۴
- ۷۵-۳-۶- نتیجه گیری نهایی..... ۷۵
- ۷۷-۳-۷- پیشنهادات ۷۷
- ۷۸-۳-مراجع ۷۸

فصل اول: مقدمه و مروری بر مقالات

- شکل ۱-۱- ساختار مارپیچی نشاسته و تولید سایکلودکستین ها با ۶، ۷ و ۸ واحد گلوکز..... ۲
- شکل ۱-۲- ساختار شیمیایی α -CD، β -CD و γ -CD..... ۳
- شکل ۱-۳- ساختار سه بعدی سایکلودکستین (CD)..... ۳
- شکل ۱-۴- تشکیل اتصالات عرضی بین CD و EPH..... ۶
- شکل ۱-۵- ساختار شیمیایی کیتین و کیتوسان..... ۸
- شکل ۱-۶- نمای شماتیک فرایند الکترورسی..... ۱۳
- شکل ۱-۷- نمای شماتیک سنتز Chit-g- β -CD..... ۲۴
- شکل ۱-۸- میزان اتصال کیتوسان و سایکلودکستین در غلظتهای مختلف DMF..... ۲۵
- شکل ۱-۹- الف) تاثیر وزن مولکولی کیتوسان بر آزادسازی انسولین در $\text{PH}=7/4$ ، ب) تاثیر مقدار β -CD بر آزادسازی انسولین در $\text{PH}=7/4$ ، ج) تاثیر PH بر آزادسازی انسولین از نانوذرات..... ۲۶
- شکل ۱-۱۰- الف) ساختار شیمیایی TPP، ب) ساختار شیمیایی CM- β -CD..... ۲۷
- شکل ۱-۱۱- تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از نانوذرات Chit/CM- β -CD/TPP با نسبتهای الف) ۴/۵/۰، ب) ۴/۵/۰..... ۲۸
- شکل ۱-۱۲- نمای شماتیک از سنتز Chit-g- β -CD..... ۲۹
- شکل ۱-۱۳- تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از مورفولوژی داربستهای Chit-g- β -CD، الف) کیتوسان خالص، ب) Chit-g- β -CD1 (ج) Chit-g- β -CD2، د) Chit-g- β -CD3..... ۳۰
- شکل ۱-۱۴- تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از الف) نانوذرات کیتوسان، ب) نانوذرات chit/SBE- β -CD..... ۳۲
- شکل ۱-۱۵- پروفیل آزادسازی GSH از نانوذرات chit یا chit/CD، الف) $\text{PH}=1/2$ ، ب) $\text{PH}=6/8$ ۳۳
- شکل ۱-۱۶- تصویر شماتیک از سنتز HPCH-g-CM β -C..... ۳۴
- شکل ۱-۱۷- میکرو گراف میکروذرات HPCH-g-CM β -CD..... ۳۵
- شکل ۱-۱۸- میزان جذب دارو توسط میکرو ذرات HPCH-g-CM- β CD و کیتوسان..... ۳۶
- شکل ۱-۱۹- پروفیل آزادسازی دارو از میکروذرات کیتوسان و HPCH-g-CM β -CD در دو PH مختلف..... ۳۷
- شکل ۱-۲۰- تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی حاصل از نانو الیاف PEO، الف) $3/3/5$ ، ب) $3/3/5$ ، ج) $4/3/5$ ۳۸
- شکل ۱-۲۱- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نانو الیاف PEO/ β -CD حاصل از محلولهای الف) $PEO^3/5\beta/-CD^25$ ، ب) $PEO^3/5\beta/CD^50$ ۳۸

فصل دوم: تجربیات

- شکل ۱-۲- نمای شماتیک از دستگاه الکترورسی مورد استفاده برای ریسندگی PVA/Chit-g- β -CD..... ۴۵

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

- شکل ۱-۳- تصویر شماتیک از سنتز chit-g- β -CD..... ۴۹
- شکل ۲-۳- طیف مادون قرمز مربوط به الف) کیتوسان خالص ب) β -CD، ج) CM- β -CD، د) Chit-g- β -CD..... ۵۰
- شکل ۳-۳- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از نانو الیاف PVA/chit-g- β -CD در نسبتهای الف) $90/10$ ، ب) $80/20$ ، پ) $75/25$ (ج) $50/50$ ، $V=18kV$ ، $d=15cm$ ۵۳
- شکل ۴-۳- نمودار کاهش قطر نسبت به افزایش مقدار chit-g- β -CD در مخلوط..... ۵۴

شکل ۳-۵- منحنی تغییرات ویسکوزیته مخلوط PVA/chit-g-βCD بر حسب محتوی chit-g-βCD در محلول
ریسندگی..... ۵۵

شکل ۳-۶- منحنی ویسکوزیته سیال ریسندگی در نسبت‌های مختلف از PVA/chit-g-βCD به صورت تابعی از نرخ
برش..... ۵۶

شکل ۳-۷- منحنی رسانایی محلول به عنوان تابعی از مقدار chit-g-βCD در مخلوط..... ۵۷

شکل ۳-۸- منحنی رسانایی محلول‌های پلیمری PVA/chit و PVA/chit-g-βCD تابعی از مقدار PVA در مخلوط..... ۵۸

شکل ۳-۹- الف- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از نانوالیاف مخلوط PVA6/chit-g-CD(90/10)، ولتاژ،
R=1 μl/min، d=1۵cm..... ۵۹

شکل ۳-۹- ب- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از نانوالیاف مخلوط PVA8/chit-g-CD(90/10)، ولتاژ،
d= ۱۵cm..... ۵۹

شکل ۳-۹- ج- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از نانوالیاف مخلوط PVA10/chit-g-CD(90/10)، ولتاژ،
d=1۵cm..... ۵۹

شکل ۳-۱۰- الف- تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از نانوالیاف PVA/chit-g-βCD(70/30)، ولتاژ، d=1۵ cm،
R=1 μl/min..... ۶۰

شکل ۳-۱۰- ب- تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از نانوالیاف PVA/chit-g-βCD(70/30)، ولتاژ، d=1۵cm
، R=1 μl/min..... ۶۱

شکل ۳-۱۰- ج- تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از نانوالیاف PVA/chit-g-βCD (70/30)، ولتاژ، d=1۵cm
، R=1 μl/min..... ۶۱

شکل ۳-۱۱- منحنی DSC مربوط به پودر CM-βCD و پلیمر سنتز شده chit-g-βCD..... ۶۳

شکل ۳-۱۲- منحنی DSC مربوط به نانوالیاف PVA و PVA/chit-g-βCD..... ۶۳

شکل ۳-۱۳- سنتز سالیسیلیک اسید به روش تجاری..... ۶۴

شکل ۳-۱۴- منحنی کالبراسیون مربوط به سالیسیلیک اسید در متانول..... ۶۵

شکل ۳-۱۵- نمای شماتیک از جای گیری مولکول دارو در حفره سایکلودکسترین..... ۶۷

شکل ۳-۱۶- منحنی رهائش دارو از نانوالیاف و فیلم حاوی PVA/chit-g-βCD در دمای ۲۲°C..... ۷۰

شکل ۳-۱۷- منحنی رهائش دارو از نانوالیاف و فیلم حاوی PVA/chit-g-βCD در دمای ۳۷°C..... ۷۱

شکل ۳-۱۸- منحنی رهائش دارو از نانوالیاف حاوی PVA/chit-g-βCD در دمای ۲۲°C..... ۷۳

شکل ۳-۱۹- منحنی رهائش دارو از نانوالیاف حاوی PVA/chit-g-βCD در دمای ۳۷°C..... ۷۳

شکل ۳-۲۰- نمودار DSC مربوط به سالیسیلیک اسید، نانوالیاف PVA/chit-g-βCD و نانوالیاف PVA/chit-g-CD حاوی
سالیسیلیک اسید..... ۷۴

فصل اول: مقدمه و مروری بر مقالات

جدول ۱-۱- ویژگیهای ساختمانی بیوپلیمر کیتوسان.....۱۰

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

جدول ۱-۳- مقدار داروی جذب شده توسط نانوالیاف و فیلم PVA/chit-g-βCD.....۶۶

جدول ۲-۳- مقدار سالیسیلیک اسید آزاد شده از نانوالیاف PVA/chit-g-βCD در دمای محیط (۲۲°C).....۷۲

جدول ۳-۳- مقدار سالیسیلیک اسید آزاد شده از نانوالیاف PVA/chit-g-βCD در دمای بدن (۳۷°C).....۷۲

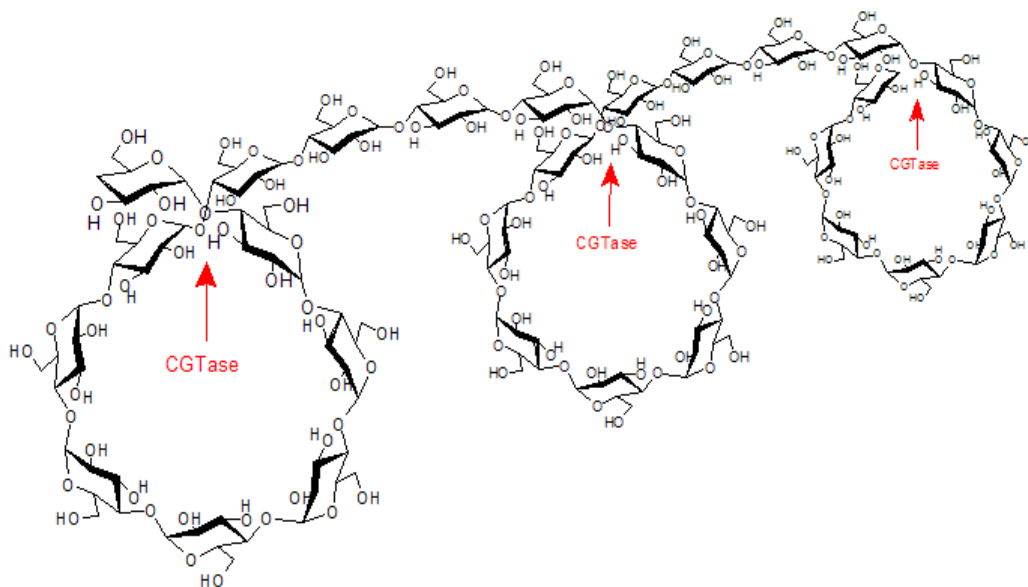
فصل اول

مقدمه و مروری بر مقالات

۱-۱-۱-۱- سایکلودکسترین^۱

۱-۱-۱-۱- منشاء و مبدا

سایکلودکسترین ها که با عنوان سایکلوامیلوزها هم شناخته شده اند، الیگوساکاریدهای حلقوی متشکل از واحدهای D-گلوکز می باشند که به وسیله پیوندهای α -1,4-گلوکزیدیک به هم متصل شده اند. ویلرز^[۱] در سال ۱۸۹۱ دریافت، این مواد از تخریب آنزیمی نشاسته سیب زمینی، ذرت، برنج و سایر منابع تولید می شوند^[۲]. فرایند تبدیل آنزیمی با به کار گیری سایکلودکسترین گلایکوزیل ترانسفراز (CGTase) که از جمله آنزیمهای میکروبی متعلق به خانواده α -آمیلاز می باشد انجام می گیرد^[۳]. در ابتدا نشاسته در اثر حرارت یا به کارگیری α -آمیلاز رقیق می شود و سپس CGTase به منظور عملیات تبدیل آنزیمی اضافه می شود. CGTase قادر به سنتز تمام فرمهای سایکلودکسترین می باشد (شکل ۱-۱). ماده تولید شده در نتیجه این تبدیل آنزیمی، به دلیل رفتار شیمیایی مشابه با سلولز، سلولزین هم نامیده می شود و مخلوطی از سه گونه مختلف مولکولهای حلقوی (α -، β - و γ -CD) می باشد. طی این فرایند حداقل ۵۱/۲٪ بتا سایکلودکسترین تولید می شود که نسبت به دو فرم دیگر مولکولی بیشتر می باشد.

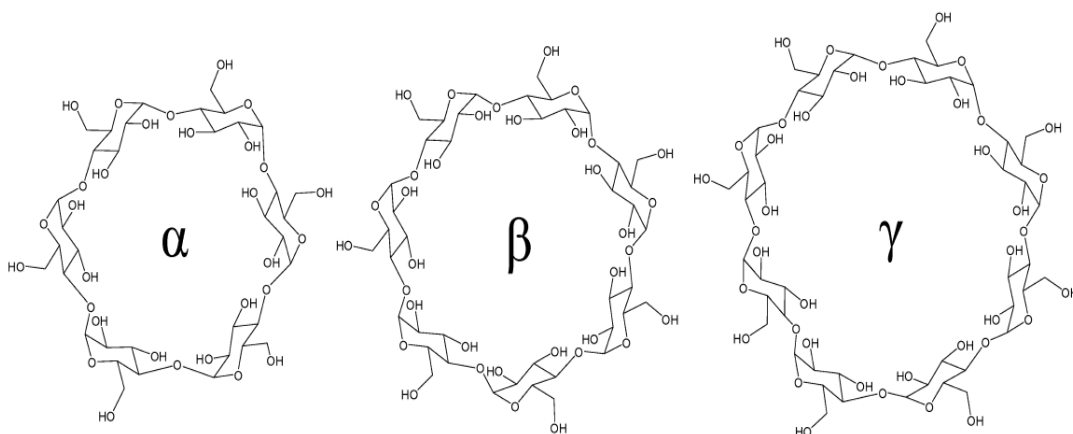


شکل ۱-۱- ساختار مارپیچی نشاسته و تولید سایکلودکسترین ها با ۷.۶ و ۸ واحد گلوکزی^[۳]

^۱ cyclodextrin(CD) -
^۲ villiers -

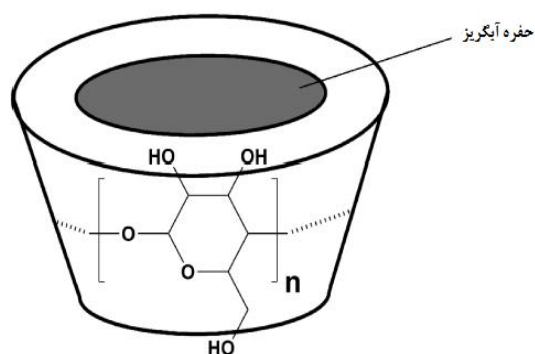
۱-۱-۲- ساختار شیمیایی

ترکیبات سایکلودکستیرین دارای هندسه خاصی می باشند که منجر به ایجاد یک حفره داخلی آبگریز (هیدروفوب) با عمق ۷ آنگستروم و قطر داخلی ۴/۵ و ۸/۵ آنگستروم می شود و در نهایت α ، β ، γ -CD را خواهیم داشت [۴]. ساختار شیمیایی سایکلودکستیرین ها در شکل ۱-۲ نشان داده شده است. با توجه به آرایش یافتگی فضایی اتمها، سایکلودکستیرین ها از کمتر از ۶ گروه گلوکزی تشکیل نمی شوند. متداولترین فرمهای سایکلودکستیرین ها یعنی α ، β و γ -CD به ترتیب از ۶، ۷ و ۸ واحد α -D-گلوکز تشکیل شده اند که در اندازه حلقه ها و میزان حلالیت با هم متفاوتند.



شکل ۱-۲- ساختار شیمیایی α -CD، β -CD و γ -CD [۲].

حفره سایکلودکستیرین با سطح داخلی آبگریز و سطح خارجی آبدوست (هیدروفیل)، قادر به پذیرش مولکولهای مهمان از طریق ایجاد پیوندهای غیر کووالانسی می باشد. با مشاهده ساختار سه بعدی سایکلودکستیرین خواهیم دید که گروههای هیدروکسیل در سطح خارجی مولکول قرار گرفته اند. هیدروکسیل نوع اول در بخش باریک و هیدروکسیل نوع دوم در بخش پهن تر قرار دارند و سایکلودکستیرین را محلول در آب می سازند. شکل ۱-۳ ساختار سه بعدی سایکلودکستیرین را نشان می دهد [۲].



شکل ۱-۳- ساختار سه بعدی سایکلودکستیرین (CD) [۲].

۱-۱-۳- خواص محلول

در میان گونه های مختلف سایکلودکستین ها، بتا سایکلودکستین دارای حلالیت کمتری (۵/۱۸g/l در ۲۵°C) نسبت به دو نوع آلفا و گاما می باشد. سایکلودکستین اصلاح نشده حلالیت کمی دارد و کاربرد کمتری در بخش داروسازی خواهد داشت. مشتقات آمورف سایکلودکستین که با اصلاح شیمیایی گروه های هیدروکسیل شکل گرفته اند، توانسته اند بر این مشکل غلبه کنند و میزان حلالیت و پایداری فیزیکی و میکروبیولوژیکی در آنها افزایش یافته است. از جمله مشتقات سایکلودکستین میتوان به هیدروکسی پروپیل بتا سایکلودکستین (HP-β-CD)، سولفوبوتیل اتر بتا سایکلودکستین (SBE-β-CD) و متیل بتا سایکلودکستین (Mβ-CD) اشاره کرد که تا ۱۰ برابر وزن خود آب جذب می کنند و مقاومت بیشتری را در بدن از خود نشان می دهند [۲،۵].

۱-۱-۴- ویژگی ها

داروهای ماکرومولکولی که به صورت خوراکی یا تزریقی مصرف می شوند با موانع مختلف آنزیمی و جذبی روبرو می باشند لذا برای رفع این مشکل از سیستم های دارورسانی نانو ذره ای و نانولیفی استفاده کرده اند، که قادر به عبور از موانع مخاطی و مقاومت در برابر حملات آنزیمی هستند. این سیستمها باعث رهایش کنترل شده داروها، در بازه زمانی مشخص میشوند [۶]. خواص فیزیکی-شیمیایی و بیولوژیکی سایکلودکستین و توانایی ویژه آن در پذیرش مولکولهای مهمان به دلیل داشتن حفره آبگریز، باعث شده سایکلودکستین و مشتقات آن کاربردهای زیادی در بخش داروسازی و سیستم های دارورسانی داشته باشند که در نهایت منجر به افزایش حلالیت، پایداری حرارتی و جذب دارو می شوند [۴].

در ابتدا این ترکیبات به عنوان حلال داروهای چربی دوست (لیپوفیل) شناخته شدند که باعث کاهش اثرات مضر دارو بعد از استفاده می شوند. تجزیه ترکیب دارو-سایکلودکستین، منجر به آزاد شدن دارو در بخشهای مورد نظر از بدن شده و دارو به غشاهای سلولی و یا سایر بافتهای بدن متصل می شود. بررسیهای انجام شده نشان می دهند، پروتئینهایی همچون انسولین از جمله داروهای می باشند که به دلیل حجم زیاد نمی توانند به طور کامل درون حفره سایکلودکستین جای بگیرند و بخش آبگریز زنجیر، به طور نسبی درون حفره نفوذ می کند. ترکیب انسولین-سایکلودکستین از تجمع انسولین و تخریب آن جلوگیری کرده و به جذب بیشتر انسولین هنگام عبور از موانع بیولوژیکی کمک می کند [۵].

۱-۴-۱-۱- تاثیر سایکلودکسترین بر حلالیت دارو

سایکلودکسترین و مشتقات آن به عنوان حامل کننده های آبدوست داروهای آگریز، نقش مهمی را در بهبود میزان حلالیت داروها ایفاء می کنند. این ترکیبات باعث کاهش درجه بلورینگی دارو در ترکیب و یا دیسپرسیون جامد شده و در نتیجه حلالیت دارو را افزایش می دهند. بررسیها نشان می دهد سولفوبوتیل اتر بتا سایکلودکسترین به عنوان یک حل کننده مناسب، نسبت به β -CD موثر تر بوده و قادر به افزایش حلالیت تعداد زیادی از داروها می باشد.

۱-۴-۱-۲- تاثیر بر زیست سازگاری دارو

سایکلودکسترین ها با افزایش حلالیت و نفوذ پذیری داروهای آگریز، میزان دسترسی به داروها را در سطوح بیولوژیکی مانند قرنیه چشم، مخاط و پوست افزایش می دهند. مقدار سایکلودکسترین استفاده شده در محلول ساختن داروها حائز اهمیت میباشد، زیرا استفاده بیش از اندازه، باعث کاهش نفوذ دارو در سطوح بیولوژیکی می شود. بررسیها نشان می دهند افزودن برخی از پلیمرها مانند کربوکسی متیل سلولز (CMC) به ترکیب دارو/سایکلودکسترین، منجر به افزایش نفوذ پذیری و زیست سازگاری دارو می شود.

۱-۴-۱-۳- تاثیر بر سلامت دارو

میزان سمیت و اثرات سوء دارو که مرتبط با درجه بلورینگی داروهای با حلالیت کم می باشد، توسط ترکیبات سایکلودکسترین کاهش و عملکرد دارو در مقادیر کمتر بهبود یافته است.

۱-۴-۱-۴- تاثیر بر پایداری دارو

ترکیبات کپسوله شده دارو/سایکلودکسترین باعث افزایش پایداری داروهای ناپایدار در برابر فرایندهای متعدد تخریبی از جمله دهیدراته شدن، هیدرولیز، اکسیداسیون و تخریب در برابر نور می شوند. طبیعت سایکلودکسترین ها و گروههای عاملی موجود در آنها، نقش مهمی را در پایدار سازی ایفاء می کنند. به عنوان مثال سولفوبوتیل اتر بتا سایکلودکسترین افزایش بیشتری در پایداری بسیاری از داروها نسبت به سایر ترکیبات سایکلودکسترین نشان می دهد. پایداری ترکیب سایکلودکسترین و مولکول مهمان به عوامل مختلفی وابسته می باشد که عبارتند از:

۱- نوع سایکلودکسترین با توجه به شکل گیری دارو درون حفره آن، می تواند در عملکرد ترکیب دارو/سایکلودکسترین موثر باشد. به عنوان مثال اندازه حفره سایکلودکسترین باید متناسب با اندازه مولکول دارو باشد. اندازه حفره α -CD برای بسیاری از

داروها مناسب نمی باشد و استفاده از γ -CD بسیار گران تمام می شود. با توجه به اندازه مناسب حفره β -CD و در دسترس بودن آن، در بخش داروسازی کاربرد زیادی دارد. اما با توجه به حلالیت کم آن نسبت به دو نوع α و γ ، در بخش دارورسانی با محدودیت مواجه شده است.

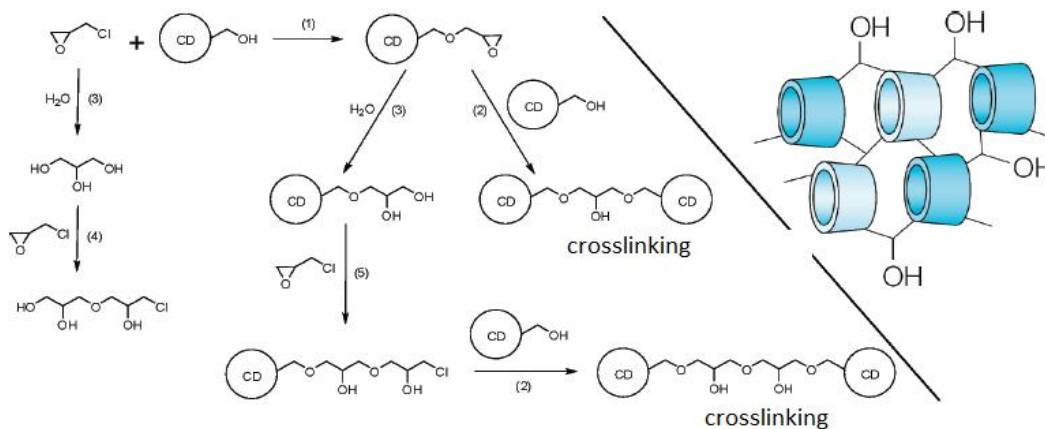
۲- اگر مولکول دارو وسایکلودکسترین دارای شارژ مخالف باشند در مقایسه با حالت خنثی ترکیب پایدارتری را ایجاد میکنند، اما در صورت داشتن بار همانام احتمال کاهش عملکرد آنها وجود دارد.

۳- تغییرات دما می تواند بر ترکیب دارو/سایکلودکسترین تاثیر گذار باشد. در بیشتر موارد با افزایش دما پایداری ترکیب کاهش می یابد که به دلیل ضعیف شدن نیروهای جاذبه بین مولکولی ترکیب (نیروهای واندروالسی و هیدروفوبی) می باشد.

۴- داروهایی که قابلیت یونیزه شدن را دارند در شکل گیری ترکیب دارو/سایکلودکسترین موثر هستند. از اینرو تغییر در PH محلول می تواند بر پایداری ترکیب موثر باشد. [۷].

۱-۱-۵- اتصالات عرضی سایکلو دکسترین

سایکلودکسترین ومشتقات آن به منظور گسترش مواد پلیمری مانند هیدروژلها، نانو/میکرو ذرات و میسل ها به کار می روند که در بخش داروسازی، بیوپزشکی و مهندسی بافت کاربرد زیادی دارند. به عنوان مثال شکل گیری شبکه های پلیمری هیدروژل از طریق اتصال شیمیایی ترکیبات سایکلودکسترین با اپی کلروهیدرین^۱ به عنوان عامل برقرار کننده اتصال در واسطه قلیایی امکان پذیر است (شکل ۱-۴).



شکل ۱-۴- تشکیل اتصالات عرضی بین CD و EPH [۲].

این شبکه ها قادر به ترکیب شدن با داروهایی با قابلیت حل شونده کم هستند. بررسیها نشان داده است این ترکیب منجر به افزایش حلالیت داروی ضد التهاب ناپروکسن^۱ تا حدود ۳۰ برابر می شود. لی^[۸] و همکاران توانستند شبکه هایی با بار مثبت از طریق ایجاد اتصال عرضی β -CD با EPH در حضور کولین کلراید تولید کنند. اما قابلیت کپسوله شدن و آزاد سازی داروی ناپروکسن در این حالت، کمی کمتر از β -CD متصل شده با EPH در حالت خنثی است. فناپوسی^[۹] و همکارانش دریافتند، CM- β -CD متصل شده با EPH می تواند به عنوان آزاد کننده داروهایی مانند پودرهای زخم یا آدامسهایی که برای درمان گلو درد و عفونتهای مخاطی تولید شده اند، مورد استفاده قرار بگیرند. این شبکه های آنیونی با داروهای کاتیونی تغذیه می شوند [۲].

۲-۱- بیوپلیمر کیتوسان

۱-۲-۱- منشاء و منبع

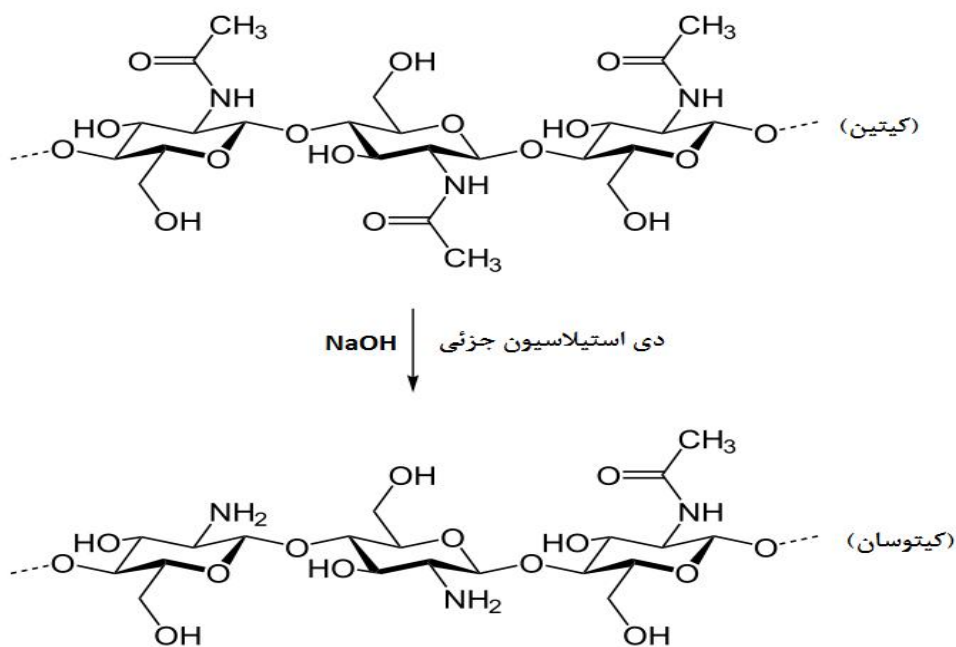
کیتوسان یک پلیمر خطی با ساختار ساکاریدی می باشد که از هیدرولیز پلیمر طبیعی کیتین به دست می آید. تولید سالانه این ماده ۱۰ گیگا تن می باشد ولی بطور تجاری از دی استیلانسیون^۴ کامل یا جزئی کیتین حاصل می شود. کیتین یک پلی ساکارید با ساختار آرتروپد^۵ و دومین پلی ساکارید فراوان بعد از سلولز می باشد. این ماده از منابع مختلفی از جمله منابع دریایی (سخت پوستانی مانند خرچنگ، میگو)، دیواره سلولی قارچها و پوسته خارجی حشرات^۶ استخراج می شود که شامل ۲۰ الی ۵۰٪ کیتین می باشد و به صورت تجمعی با پروتئین ها و مواد معدنی از قبیل کلرید کلسیم وجود دارد [۱۰، ۱۱]. استخراج شیمیایی کیتوسان از ضایعات سخت پوستان، شامل چهار مرحله عمده است که عبارتند از:

- ۱- جدا نمودن کانیها^۷ که این کار توسط اسید کلریدریک انجام می شود.
- ۲- جدا نمودن پروتئینها^۸ که توسط هیدروکسید سدیم صورت می گیرد.
- ۳- بی رنگ نمودن^۹ با استفاده از اکسیدکننده ها (KMnO₄)، که محصول این مرحله بیوپلیمر کیتین می باشد.
- ۴- دی استیله نمودن توسط هیدروکسید سدیم، که محصول مرحله آخر کیتوسان می باشد [۱۲، ۱۳].

Naproxen -^۱
Li -^۲
Fenyvesi -^۳
Deacetylation -^۴
Arthropods -^۵
cuticles -^۶
Demineralization -^۷
Deproteinization -^۸
Decoloration -^۹

۱-۲-۲- ساختار شیمیایی

کیتین یک پلی ساکارید خطی شامل لینک N,β -استیل و D-گلوکز آمین است و در اثر هیدرولیز به ۲-آمینو-۲-دی اکسی- β -D-گلوکز (کیتوسان) تبدیل می شود در واقع می توان گفت کیتوسان مشتق N -دی استیله شده کیتین است. این ماده یک پلی ساکارید خطی شامل واحدهای تکراری β -(۱۴)-۲-دی اکسی-۲-آمینو-D-گلوکوپیرانوز^۱ و β -(۱۴)-۲-دی اکسی-۲-استامیدو-D-گلوکوپیرانوز^۲ می باشد که بطور تصادفی در طول زنجیره پلی ساکاریدی آرایش یافته اند. ساختار این ترکیب بسیار شبیه به سلولز می باشد با این تفاوت که در کیتین به جای گروههای OH بر روی حلقه گلوکزیدی گروههای N -استیل و در کیتوسان گروههای آمینی وجود دارند [۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷]. تمام ویژگی های منحصر به فرد کیتوسان ناشی از ساختار ویژه پلی کاتیونی خطی و طبیعی آن می باشد. سه ساختار پلیمری α ، β و γ برای کیتین وجود دارد، که ساختار α متداول می باشد و به دلیل داشتن پیوندهای محکم و غیر موازی ساختاری با کریستالیتها بالا دارد. شکل ۱-۵ ساختار کیتین و کیتوسان را نشان می دهد.



شکل ۱-۵- ساختار شیمیایی کیتین و کیتوسان [۱۷].

در اثر واکنش با قلیا کیتین دی استیله شده (تعدادی از گروه های N -استیل آن به گروه های آمین تبدیل می شوند) و در نهایت پلیمر به کیتوسان تبدیل می گردد. میزان غلظت قلیا و مدت زمان هیدرولیز بر درجه دی استیلاسیون موثر است.

^۱ β -(1,4)-linked 2-deoxy-2-amino-D-glucopyranose-
^۲ β -(1,4)-linked 2-deoxy-2-acetamido-D-glucopyranose-