بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه مراغه

دانشکده **علوم پایه**

گروه شیمی

پایان‌نامه:

جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته شیمی آلی

عنوان:

هیدروژل نانومغناطیس نانوکامپوزیتی و هوشمند بر پایه کیتوسان جهت رهایش کنترل شده دارو و حذف آلاینده از محیط آبی

پژوهشگر:

لیلا بهروزی بستان‌آباد

استاد راهنما:

دکتر غلامرضا مهدوی‌نیا

استاد مشاور:

دکتر مجتبی امینی

مهر ۹۳

تقدیم به تک تک عزیزانی که همواره سایه بلند همراهیشان

پیمودن مسیرهای سخت را برایم دلنشین می‌کند.

تقدیر و تشکر

از استاد راهنمای گرانقدرم جناب آقای دکتر مهدوی‌نیا که در طول انجام پروژه مرا یاری رسانده‌اند سپاسگزارم. از استاد مشاور محترم پروژه جناب آقای دکتر امینی تشکر می‌کنم. از اساتید محترم گروه شیمی کمال تشکر را دارم. از تمامی دوستان عزیزم نهایت قدردانی را دارم. و در پایان از کانون گرم خانواده‌ام که همواره پشتیبانم بوده و هستند سپاس بی‌کران دارم.

نام‌خانوادگی دانشجو: بهروزی بستان آباد **نام**: لیلا

عنوان پایان نامه: **هیدروژل نانومغناطیس نانوکامپوزیتی و هوشمند بر پایه کیتوسان جهت رهایش کنترل شده دارو و حذف آلاینده از محیط آبی**

استاد راهنما: دکتر غلامرضا مهدوی نیا **مشاور**: دکتر مجتبی امینی

مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد **رشته**: شیمی**گرایش**: آلی **دانشگاه**: مراغه

دانشکده: دانشکده علوم پایه **تاریخ فارغ التحصیلی**: مهر ۹۳ **تعداد صفحه**:۱۰۳

کلیدواژه‌ها: کیتوسان، نانومغناطیس، نانوکامپوزیت، رهایش کنترل شده دارو، حذف آلاینده.

چکیده:

کیتوسان جزو بیوپلیمرهای هوشمند در طبیعت می باشد. در این کار پژوهشی سعی بر آن است که هیدروژل‌های نانومغناطیس و نانوکامپوزیتی بر پایه کیتوسان تهیه و بررسی شوند. مرحله اول نانوکامپوزیت حاصل از پیوند زنی آکریل آمید به کیتوسان در حضور نانورس لاپونیت آر-دی تهیه شده و در حضور نمک‌های آهن مغناطیس خواهد شد. پس از بررسی تورم هیدروژل‌های به‌دست آمده، برای بررسی ساختارشان از از تکنیک‌های FT-IR، SEM، TEM، XRD و نیز VSM استفاده خواهد شد. در نهایت پس از بررسی تورم نمونه‌ها در محیط‌های مختلف آبی از محصولات حاصل شده برای رهایش کنترل شده دارو و نیز حذف آلاینده از محیط‌های آبی مورد استفاده قرار خواهند گرفت.

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: مقدمه و بررسی منابع

۱-۱ مقدمه ۲

۱-۲ هیدوژل‌ها ۳

۱-۳ تهیه هیدروژل‌ها ٤

۱-٤ تهیه هیدروژل‌های کیتوسان ٦

۱-٤-۱ تجمعات فیزیکی شبکه‌ها ۸

۱-٤-۲ اتصالات عرضی شبکه‌ها ۱۰

۱-۵ کامپوزیت‌های مغناطیسی کیتوسان ۱۱

۱-٦ هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی ۱۲

۱-٦-۱ ساختار خاک رس ۱۳

۱-٦-۲ اصلاح خاک رس ۱۵

۱-٦-۳ ساختار نانوکامپوزیت‌ها ۱٦

۱-٦-٤ روش‌های تهیه نانوکامپوزیت‌ها ۱۷

۱-٦-٤-۱ روش افزایشی درجا ۱۷

۱-٦-٤-۲ افزایش به محلول ۱۸

۱-٦-٤-۳ پلیمریزاسیون افزایشی درجا..... ۱۸

۱-٦-٤-٤ افزایش مذاب..... ۱۸

۱-۷ کاربرد هیدروژل‌ها..... ۱۹

۱-۷ -۱ سیستم رهایش کنترل شده دارو..... ۱۹

۱-۷ -۱-۱ افزایش مستقیم دارو به هیدروژل..... ۱۹

۱-۷ -۱-۲ مشارکت سیستم‌های رهایشی جدا در هیدروژل..... ۲۰

۱-۷ -۱-۳ اتصال کوالانسی هیدروژل- تشکیل پلیمر..... ۲۰

۱-۷ -۲ سوارسازی دارو و رهایش هدفمند..... ۲۱

۱-۷ -۲-۱ سوارسازی دارو و رهایش..... ۲۱

۱-۷ -۲-۲ راه‌اندازی رهایش دارو..... ۲۳

۱-۷ -۲-۲-۱ رهایش وابسته به pH..... ۲٤

۱-۷ -۲-۲-۲ رهایش پاسخگو به آنزیم..... ۲٦

۱-۷ -۲-۲-۳ رهایش حساس به الکتریک..... ۲۷

۱-۷ -۲-۳ کاربردهای سیستم رهایش دارو..... ۲۸

۱-۷ -۲-۳-۱ رهایش زیر پوستی..... ۲۹

۱-۷ -۲-۳-۲تحویل فاکتور رشد..... ۲۹

۱-۷ -۲-۳-۳ درمان سرطان..... ۳۰

۱-۷ -۲-٤ رهایش دهانی دارو ۳۱

۱-۷ -۲-٤-۱تحویل دارو در حفره دهانی ۳۲

۱-۷ -۲-٤-۲ تحویل دارو در دستگاه گوارش ۳۳

۱-۷ -۲-٤-۳ تحویل چشمی ۳٤

۱-۷ -۲-٤-٤ معالجه زخم ۳۵

۱-۷ -۳ حذف رنگ‌های کاتیونی ۳٦

۱-۸ هدف از پروژه ٤۱

فصل دوم: بخش تجربی

۲-۱ مقدمه ٤٤

۲-۲ بخش اول ٤٤

۲-۳ آزمایشات و مواد ٤٤

۲-۳-۱ موارد مصرف ٤۵

۲-۳-۲ اشکال دارویی ٤۵

۲-۳-۳ مکانیسم اثر ٤۵

۲-۳ -٤ موارد منع مصرف ٤٦

۲-۳ -۵ عوارض جانبی احتمالی ٤٦

۲-۳ -٦ تداخل‌های دارویی ٤٦

۲-۳ -۷ دستگاه‌ها..... ٤٦

۲-۳ -۸ سنتز هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی بر پایه کیتوسان..... ٤٧

۲-٤ اندازه‌گیری‌ها..... ٤٩

۲-٤-۱ اندازه‌گیری جذب آب هیدروژل نانوکامپوزیت نانومغناطیسی..... ٤٩

۲-٤-۱-۱ جذب آب در آب مقطر..... ٤٩

۲-٤-۱-۲ جذب آب در محلول‌های نمکی مختلف..... ٤٩

۲-٤-۱-۳ جذب آب در pH های مختلف..... ٥٠

۲-٤-۱-٤ سینتیک جذب آب..... ٥٠

۲-٥ سوارسازی داروی سدیم ناپروکسن روی ماتریکس هیدروژل..... ٥١

۲-٦ رهایش داروی سدیم ناپروکسن از ماتریکس هیدروژل..... ٥٢

۲-٦-۱رهایش داروی سدیم ناپروکسن از ماتریکس هیدروژل در بافر۷/٤..... ٥٢

۲-٦-۲ رهایش داروی سدیم ناپروکسن از ماتریکس هیدروژل در بافر۱/۲..... ٥٣

۲-۷ بخش دوم..... ٥٣

۲-۷-۱ اندازه‌گیری‌ها..... ٥٣

۲-۷-۱-۱ سینتیک جذب رنگ..... ٥٣

۲-۷-۱-۲ مطالعات جذب تعادلی رنگ..... ٥٤

۲-۷-۱-۳ اثر pH بر جذب رنگ..... ٥٥

۲-۷-۱-٤ بررسی اثر دما بر حذف رنگ..... ٥٦

۲-۷-۱-٥ بررسی جذب از محلول‌های نمکی سدیم کلرید..... ٥٧

فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری

۳-۱ سنتز و بررسی..... ٥٩

۳-۲ بررسی جذب آب نانوکامپوزیت‌ها ٦٨

۳-۳ بخش اول..... ٧٣

۳-۳-۱رهایش داروی سدیم ناپروکسن از ماتریکس هیدروژل..... ٧٣

۳-۳-۲ اثر میدان مغناطیسی خارجی روی میزان رهایش دارو..... ٧٤

۳-۳-۳ بررسی سینتیک رهایش دارو..... ٧٦

۳-۳-٤ معادله کورسمیر- پپاس..... ٧٨

۳-٤ بخش دوم..... ٧٩

۳-٤-۱سینتیک جذب رنگ..... ٧٩

۳-٤-۲ ایزوترم جذب رنگ..... ٨٢

۳-٤-۳ اثر pH بر جذب رنگ..... ٨٦

۳-٤-٤ بررسی اثر دما بر روی جذب رنگ..... ٨٦

۳-٤-٥ اثر **نمک** بر جذب رنگ..... ٨٨

۳-٤-٦نتیجه‌گیری..... ٨٩

پیشنهادات برای کارهای آینده ۹۱

فهرست شکل‌ها

شکل **صفحه**

فصل اول: مقدمه و بررسی منابع

شکل ۱-۱ساختار شیمیایی کیتوسان ۷

شکل ۱-۲ تجمعات فیزیکی هیدوژل کیتوسان ۹

شکل ۱-۳ ساختار خاک رس ۱۵

شکل ۱-٤ ساختار کامپوزیت‌های پلیمر – خاک رس ۱۷

شکل ۱-۵ ساختار مغناطیسی کیتوسان ۳۸

فصل دوم: بخش تجربی

شکل ۲-۱ ساختار شیمیایی سدیم ناپروکسن ٤۵

شکل ۲-۲ ساختار شیمیایی متیلن بلو ۵۳

فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری

شکل ۳-۱ مکانیسم کوپلیمریزاسیون AAm روی کینوسان ٦۰

شکل ۳-۲ طیف XRD هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی ٦۱

شکل ۳-۳ طیف XRD هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی نانومغناطیسی ٦۲

شکل ۳-٤ تصویر SEM هیدروژل نانوکامپوزیتی $AAmChi_2$ ٦۳

شکل ۳-۵ تصویر SEM هیدروژل نانوکامپوزیتی نانومغناطیسی $M_1AAmChi_2$ ٦۳

شکل ۳-٦ تصویر SEM هیدروژل های نانومغناطیسی $M_2AAmChi_2$..... ٦٣

شکل ۳-۷ تصویر TGA هیدروژل های نانومغناطیسی $M_2AAmChi_2$..... ٦٣

شکل ۳-۸ تصویر FT-IR کیتوسان خالص..... ٦٥

شکل ۳-۹ تصویر FT-IR لاپونیت آر- دی..... ٦٥

شکل ۳-۱۰ تصویر FT-IR هیدروژل نانوکامپوزیتی $AAmChi_2$..... ٦٦

شکل ۳-۱۱ تصویر FT-IR هیدروژل نانوکامپوزیتی نانومغناطیسی $M_2AAmChi_2$..... ٦٦

شکل ۳-۱۲ طیف VSM مربوط به هیدروژل نانوکامپوزیتی نانو مغناطیسی $M_2AAmChi_2$ ٦٧

شکل ۳-۱۳ طیف TEM مربوط به هیدروژل نانوکامپوزیتی نانو مغناطیسی $M_2AAmChi_2$ ٦٨

شکل ۳-١٤ مقدار جذب آب هیدروژل در آب مقطر و محلول نمکی مختلف..... ٧٠

شکل ۳-۱٥ میزان جذب آب هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی نانومغناطیسی در pH مختلف.... ٧٢

شکل ۳-١٦ : نمودار تورم و واتورم هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی نانومغناطیسی..... ٧٢

شکل ۳-۱۷ نمودار رهایش دارو از ماتریکس هیدروژل مغناطیسی در بافر با pH=٧/٤..... ٧٣

شکل ۳-۱۸ نمودار رهایش دارو از ماتریکس هیدروژل مغناطیسی در بافر با pH=١/٢..... ٧٤

شکل ۳-۱۹ رفتار تورمی هیدروژل در حضور میدان مغناطیسی..... ٧٥

شکل ۳-۲۰ اثر میدان مغناطیسی خارجی روی رهایش دارو از ماتریکس $M_1AAmChi_2$... ٧٥

شکل ۳-۲۱ اثر میدان مغناطیسی خارجی روی رهایش دارو از ماتریکس $M_2AAmChi_2$... ٧٦

شکل ۳-۲۲ مقایسه سینتیک جذب رنگ توسط هیدروژل‌ها..... ٨٠

شکل ۳- ۲۳نمودارهای مربوط به معادله‌های سینتیک جذب رنگ..... ۸۱

شکل ۳-۲٤ اثر غلظت اولیه رنگ به ظرفیت جذب رنگ روی هیدروژل نانومغناطیسی ۸۳

شکل ۳-۲۵ نمودارهای مربوط به ایزونرم جذب رنگ..... ۸۵

شکل ۳-۲٦ اثر pH بر جذب رنگ..... ۸٦

شکل ۳-۲۷ نمودار LnK_D بر حسب 1/T حاصل از جذب رنگ در دماهای مختلف..... ۸۸

شکل ۳-۲۸ : اثر نمک بر ظرفیت جذب رنگ..... ۸۹

فهرست جدول‌ها

جدول **صفحه**

فصل دوم: بخش تجربی

جدول ۲-۱ شرایط مختلف برای سنتز هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی نانومغناطیسی..... ٤٨

جدول ۲-۲ مقادیر جذب آب، هیدروژل ها در آب مقطر و محلول‌های نمکی مختلف..... ۵۰

جدول ۲-۳ مقدار جذب آب هیدروژل در pH های مختلف..... ۵۰

جدول ۲-٤: مقادیر جذب آب هیدروژل در بافرهای مختلف..... ۵۱

جدول ۲-۵: مقادیر جذب آب هیدروژل در بافرهای مختلف..... ٥٤

جدول ۲-٦ مقادیر جذب q_e بدست آمده از جذب ایزوترم جذب..... ۵۵

جدول ۲-۷ مقادیر q_e در pH های مختلف..... ٥٦

جدول ۲-۸ مقادیر C_e و K_D حذف رنگ در دماهای مختلف..... ۵۷

جدول ۲-۹ مقادیر مربوط به q_e هیدروژل‌ها در محلول های نمکی با غلظت‌های مختلف .. ۵۷

فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری

جدول ۳-۱ مقادیر f برای هیدروژل در محلول‌های نمکی مختلف ۷۰

جدول ۳-۲ داده‌های مربوط به معادلات سینتیکی..... ۷۷

جدول ۳-۳ پارامترهای رهایش سدیم ناپروکسن از ماتریکس پلیمرهای نانومغناطیسی ۷۹

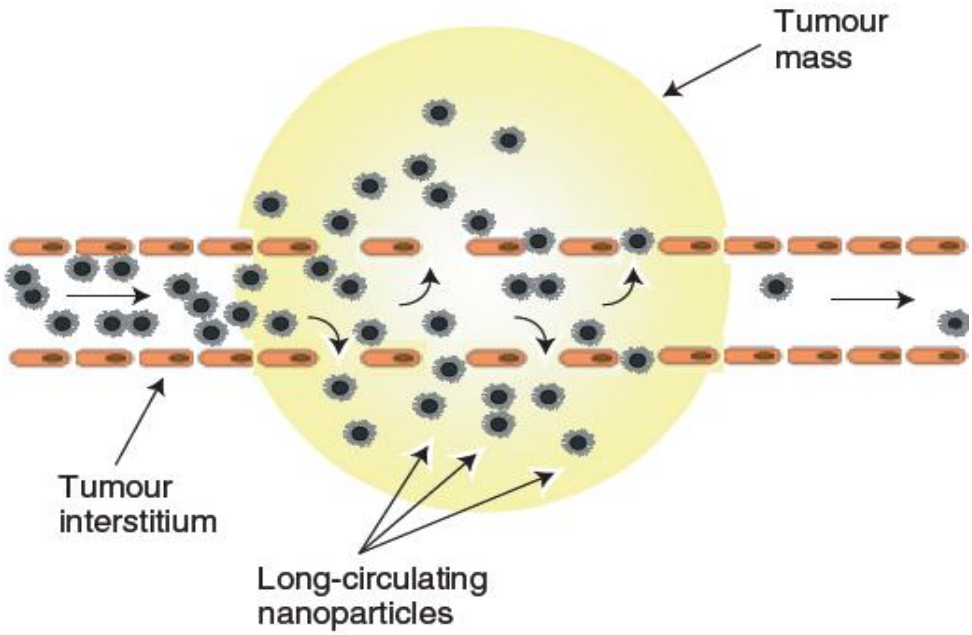
جدول ۳-٤ پارامترهای سینتیکی برای جذب رنگ..... ۸۲

جدول ۳-۵ مقایسه دو مدل ایزوترمی لانگمویر و فروندلیچ برای جذب رنگ..... ۸٤

جدول ۳-٦ پارامترهای ترمودینامیکی مربوط به جذب رنگ ۸۷

فصل اول:

مقدمه و بررسی منابع



۱-۱ مقدمه

آب یکی از حیاتی‌ترین منابع انسانی، سیاسی، اجتماعی، اقتصادی و محیطی مهم در دنیاست [۱،۲]. آب‌های آلوده یک مسئله‌ای مهم محیطی است که به یک نگرانی جهانی در سال‌های اخیر تبدیل شده است، مخصوصاً ورود آلودگی‌های مختلف به سیستم آبزی در نتیجه‌ی توسعه‌ی سریع صنایع و شهرسازی است [۳]. آلودگی‌های شامل فلزات، رنگ‌ها، فاضلاب‌های زیست تخریب ناپذیر، فسفات، نیتروژن، گرما، مواد شیمیایی پر خطر سمی، آلودگی‌های رادیواکتیو[1]، داروسازی و محصولات پر اهمیت شخصی، نگرانی‌های اولیه‌اند [٤-۸]. تأثیر مقادیر اندکی از هر کدام از این ترکیبات منجر به آلودگی‌های بزرگ و در نتیجه اصلاح فاضلاب‌ها مسئله‌ای است که از اهمیت زیادی برخوردار است. محققان تجزیه، محیط و مواد تلاش‌های برای توسعه‌ی فرآیندهای مختلف حذف آلودگی‌ها داشته‌اند. اخیراً استفاده گسترده از جاذب‌ها برای حذف مواد آلی و معدنی رو به رشد است [۹،۱۰]. کربن‌های فعال بدون شک محبوب‌ترین جاذب‌های مورد استفاده در جهان هستند که برای حذف آلودگی‌های مختلف مناسب است [۱۱-١٤]. به هرحال کربن‌های فعال به نسبت گران بوده و کاربردهای آن محدود به زمان است، پیشنهاد مرسوم استفاده از جاذب‌ها با قیمت مناسب برای اصلاح فاضلاب‌های آلوده به فلزات، استفاده از ترکیبات جاذب از پلیمرهای طبیعی،پلی ساکاریدهای نظیر کیتوسان[2] و مشتقات آن توجه زیادی را به خود جلب کرده اند [۱۵-۲۱]. با توجه به این واقعیت که کیتوسان قیمت کم و جذب مؤثر در مقایسه با کربن فعال و جاذب‌های دیگر مورد استفاده در اصلاح ترکیبات آلی و یا آلودگی آب‌های معدنی دارد

[1] radioactive
[2] chitosan

[۱۶،۱۸]. علاوه بر این کیتوسان با قابلیت‌های نظیر: زیست‌سازگاری، سمیت کم و زیست تخریب‌پذیری منجر به توسعه‌ی هیدروژل‌های[1] کیتوسان برای سیستم‌های جدید با حداکثر رهایش دارو در محیط‌های مختلف شده است [۲۲].

۱-۲ هیدروژل‌ها

هیدروژل‌ها شامل پلیمرهای شبکه‌ای با اتصالات عرضی که دارای تعداد زیادی گروه عاملی آب‌دوست است این شبکه‌ها دارای تمایل زیادی به آب هستند اما وجود پیوندهای فیزیکی و شیمیایی بین زنجیره‌ها مانع از حل شدن هیدروژل‌ها در آب می‌شود. نفوذ آب به این شبکه‌ها باعث تورم می‌شود. تورم بالای هیدروژل بعضی خواص فیزیکی مشترک با بافت زنده شامل نرمی، حالت الاستیکی و کشش پائین با آب یا سیالات بیولوژیکی داراست [۲۳،۲۴،۲۵]. حالت الاستیکی طبیعی ناشی از تورم کامل یا هیدراته شدن هیدروژل کمترین حالت تحرک به اطراف بافت بعد از لانه گذاری داده است. کاهش کشش بین لایه‌ای بین سطح هیدروژل و سیال بدن جذب پروتئین را به کمترین مقدار خود رسانده و چسبندگی سلول منجر به کاهش احتمال خودایمنی دستگاه ایمنی می‌شود. علاوه بر این هیدروژل‌ها دارای ویژگی‌های‌اند که آن‌ها را برای رهایش کنترل شده دارو مناسب می‌سازد. یک اینکه تعداد زیادی از پلیمرهای که برای تهیه هیدروژل استفاده می‌شوند پلی اتیلن گیلیکول[2]، پلی وینیل الکل[3] , پلی آکریلیک اسید[4], دارای ویژگی‌های موکوچسبندگی[5] یا بیوچسبندگی[6] اند، که باعث بالا بردن زمان اقامت دارو و نفوذپذیری آن به بافت می‌شود [۲۶،۲۷]. این خواص چسبندگی با توجه به پیوندهای بین گرو ه‌های عاملی بین

[1] hydrogels
[2] polyethylene glycol (PEG)
[3] Polyvinyl alchol (PVA)
[4] polyacrylic acid (PAA)
[5] mucoadhesive
[6] bioadhesive

زنجیره‌های هیدروژل پلیمر و موکوز گلیکوپروتئین[1] [۲۷]، که می‌تواند به بالا بردن سایت‌های پیوند در یک ناحیه نظیر روده کمک کند [۲۷،۲۸]. ابعاد هیدروژل‌ها می‌تواند محدوده وسیعی از مقیاس نانومتری تا سانتی‌متری داشته باشند همچنین هیدروژل‌ها نسبتا تخریب پذیر بوده و مطابق با شکل فضایی که آن را محدود می‌کنند هستند [۲۹،۲۳-۳۱]. همچنین به‌دلیل اینکه هیدروژل‌ها شباهت فیزیکی و شیمیایی به ماتریکس خارجی سلول‌های مستقر در محل دارند، هر دو خاصیت ترکیبی و مکانیکی هیدروژل‌ها می‌تواند ابزارهای دوگانه برای فعالیت و حفاظت سلول‌های سالم در مقابل مواد دارویی، در طول ترمیم بافت و حداکثر بازده مفید رهایش دارو را پیشنهاد کند [۳۳،۳۲].

۱-۳ تهیه هیدروژل‌ها

ترکیب ساختار اصلی از هیدروژل پلیمر آب‌دوست، بر اساس چندین پارامتر، شامل (۱) مقادیری از آب که انتظار می‌رود هیدروژل جذب کند، (۲) روشی که زنجیره‌های پلیمری در داخل شبکه‌ی ژله‌ای اتصال می‌یابد، تقسیم بندی می‌شود. پلیمرهای آب‌دوست می‌توانند مقادیر متفاوتی از آب بسته به چگالی گروه‌های آب‌دوست موجود در پلیمرها جذب کنند. بیشترین کاربرد پلیمرهای آب‌دوست برای هیدروژل‌ها شامل پلی‌وینیل‌الکل، پلی‌آکریلیک‌اسید، پلی‌آکریل‌آمید، پلی‌متاکریلیک‌اسیدو ... است جذب آب در این پلیمرها می‌تواند در محدوده کسری تا چندین برابر وزن خودشان (نسبت به زمان) باشد [۳٦،۲٦-۳٤].

شکل اتصالات پایدار هیدروژل‌های پلیمری بستگی به نصف گروه‌های دارد، که با اجازه به تشکیل پیوند بین زنجیره‌ها مانع از حل شدن ژل‌ها می شوند. پیوندهای پلیمری دیگر انجام شده با تجمعات فیزیکی غیرکوالانسی نظیر نیروی دوم (هیدروژنی، یونی یا پیوند های آب‌گریز) و به‌دام انداختن فیزیکی و یا با

[1] glycoproteins