

اللَّهُمَّ صَلِّ وَسَلِّمْ وَبَارِكْ عَلَى سَيِّدِنَا مُحَمَّدٍ



پژوهشگاه پلیمر و ترشیمی ایران

پژوهشکده‌ی علوم

تهیه و ارزیابی شبکه‌های زیست تخریب پذیر بر پایه دکستران رهاینده دارو

پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته مهندسی صنایع پلیمر

زهرا سادات امامی میبدی

اساتید راهنما:

دکتر محمد ایمانی

دکتر محمد عطایی

تابستان ۱۳۹۰

تقدیر و تشکر

با سپاس فراوان از زحمات بی شائبه اساتید ارجمند، آقای دکتر محمد ایمانی و آقای دکتر محمد عطایی که همواره مشوق و راهنمای بنده در به سرانجام رساندن این پروژه بوده‌اند. بی شک بدون کمک و حمایت‌های ایشان انجام این پروژه میسر نبود.

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات،
ابتکارات و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع
این پایان نامه (رساله) متعلق به پژوهشگاه
پلیمر و پتروشیمی ایران می‌باشد

تقدیم به:

تقدیم به پدر عزیزم و به همه پاکی و یکرنگی‌اش،

تقدیم به مادر عزیزم

آنها که آموزگاران صبر و استقامت و سختکوشی برایم هستند.

و

همسر عزیزم که صبر و همراهی و همدلی او در زندگی، انجام این پروژه را میسر کرد.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
۱- مقدمه	۲
۱-۱- مقدمه ای بر هیدروژل‌ها	۲
۲-۱- پلی ساکاریدها	۳
۳-۱- دکستران	۳
۱-۳-۱- کاربرد دکستران	۵
۲-۳-۱- هیدروژل‌های دکستران	۵
۴-۱- ساختار و محتوای فصل‌های پایان نامه	۶
۲- مروری بر مطالعات پیشین	۸
۱-۲- مقدمه	۸
۲-۲- محلول‌ها	۸
۱-۲-۲- محلول‌های رقیق پلیمری	۹
۲-۲-۲- محلول‌های غلیظ پلیمری	۱۶
۳-۲- هیدروژل‌ها	۱۹
۱-۳-۲- تعریف هیدروژل‌ها	۱۹
۲-۳-۲- کاربرد هیدروژل‌ها	۲۲
۳-۳-۲- هیدروژل‌های دکستران	۲۲
۴-۳-۲- سازوکار واکنش شبکه‌ای شدن نشاسته با ECH	۲۴
۴-۲- نانوزل‌ها	۲۶
۵-۲- هیدروژل‌های توده‌ای	۳۰
۱-۵-۲- بررسی رئوسیتیکی واکنش شبکه‌ای شدن	۳۱
۲-۵-۲- ارزیابی خواص هیدروژل	۴۰
۶-۲- هدف از این پروژه	۴۳
۳- کارهای تجربی	۴۴
۱-۳- مواد مورد استفاده	۴۴
۲-۳- تجهیزات	۴۵
۳-۳- نمونه سازی	۴۵
۴-۳- طراحی آزمایش	۴۶
۵-۳- آزمون‌های انجام شده	۴۹
۱-۵-۳- آزمون ویسکومتری موین	۴۹
۲-۵-۳- آزمون رئولوژی	۴۹
۳-۵-۳- آزمون نسبت تورم تعادلی و دینامیک	۵۰

۴- بررسی درجه قلیایی بودن محیط روی تغییر آرایش زنجیر	۵۱
۴-۱- مقدمه	۵۱
۴-۲- نتایج و بحث	۵۱
۵- مطالعه و بررسی محلول‌های غلیظ و واکنش شبکه‌ای شدن آنها	۵۹
۵-۱- مقدمه	۵۹
۵-۲- بررسی رفتار رئولوژیکی محلولها در ناحیه غلیظ	۵۹
۵-۳- هیدروژل‌های دکستران/اپی کلروهیدرین	۶۲
۵-۳-۱- بررسی سیستیک واکنش	۶۲
۵-۳-۲- ارزیابی خواص هیدروژل ها	۷۸
۵-۴- بررسی نتایج با استفاده از مدل رئولوژیکی پخت	۸۴
۶- جمع‌بندی	۹۶
۶-۱- نتایج	۹۶
۶-۲- پیشنهادات	۹۸
مراجع	۹۹

فهرست شکل ها

صفحه

عنوان

- شکل ۱-۱- قسمتی از زنجیر اصلی α -D-glucose (1 \rightarrow 6) در دکستران با شاخه های جانبی در موقعیت های ۲، ۳ و ۴ [۹۲]. ۴.....
- شکل ۱-۲- اثر دما روی خواص رئولوژیکی محلول ۱۰ wt% با وزن مولکولی ۵۰۰۰۰ g/mol ۱۱.....
- شکل ۲-۲- تغییرات شعاع چنبره زنجیر برای دکستران T500 در دمای ۲۰ در حلالهای مختلف با کشش سطح متفاوت [۹]. ۱۵.....
- شکل ۳-۲- رفتار رئولوژیکی محلول کیتوسان و همچنین سامانه کیتوسان/نشاسته [۲۰]. ۱۶.....
- شکل ۴-۲- اثر تغییرات غلظت کیتوسان روی رفتار رئولوژیکی محلولهای کیتوسان [۲۰]. ۱۷.....
- شکل ۵-۲- وابستگی گرانروی به سرعت برش برای محلولهای HEC، HM-1-HEC، HM-2-HEC، دکستران و HM-dextran. ۱۸.....
- شکل ۶-۲- اثر غلظت محلول آبی دکستران روی رفتار رئولوژیکی محلول ۱۸.....
- شکل ۷-۲- اثر وزن مولکولی پلیمر دکستران روی رفتار رئولوژیکی محلول در غلظت (a) ۳۰ wt% و (b) ۱۰ wt%. ۱۹.....
- شکل ۸-۲- شکل شماتیک از دو نوع هیدروژل فیزیکی و شیمیایی [۳]. ۲۰.....
- شکل ۹-۲- سازو کار واکنش شبکه های شدن دکستران با MBAm [۲۴]. ۲۳.....
- شکل ۱۰-۲- سازو کار واکنش شبکه های شدن دکستران با POCl₃ [۲۵]. ۲۳.....
- شکل ۱۱-۲- سازو کار واکنش شبکه های شدن دکستران توسط اشعه UV [۲۳]. ۲۴.....
- شکل ۱۲-۲- شکل شماتیک از واکنش شبکه های شدن نشاسته با ECH و ایجاد محصول i ۲۵.....
- شکل ۱۳-۲- شکل شماتیک از واکنش شبکه های شدن نشاسته با ECH و ایجاد محصول ii و iii ۲۵.....
- شکل ۱۴-۲- برقرار اتصالات عرضی با چندین مولکول اپی کلروهیدرین [۲۶]. ۲۶.....
- شکل ۱۵-۲- شکل شماتیک از (a) شبکه ای شدن درون مولکولی و (b) شبکه ای شدن برون مولکولی [۲۸]. ۲۶.....
- شکل ۱۶-۲- انواع شکل گیری حلقه توسط واکنش با عامل شبکه ای کننده [۲۸]. ۲۷.....
- شکل ۱۷-۲- تغییرات ویسکوزیته ذاتی محلول پلی وینیل الکل در حضور مقادیر مختلف شبکه ای کننده [۳۰]. ۲۸.....
- شکل ۱۸-۲- نمودار حاصل از کروماتوگرافی ژل تراوایی برای محلول پلی وینیل الکل (●) و با ۱.۵٪ شبکه ای کننده (○) [۳۰]. ۲۸.....
- شکل ۱۹-۲- توزیع شعاع هیدرودینامیکی زنجیر برای ذرات میکروژل HPC در غلظتهای مختلف در دمای ۲۵ °C [۳۱]. ۲۹.....
- شکل ۲۰-۲- توزیع شعاع هیدرودینامیکی زنجیر برای ذرات میکروژل HPC در دمای ۲۵ °C [۳۱]. ۳۰.....
- شکل ۲۱-۲- اثر غلظت عامل شبکه ای کننده روی نقطه ژل، توان n و پارامتر استحکام ژل برای محلول HEC [۳۶]. ۳۳.....
- شکل ۲۲-۲- وابستگی گرانروی مختلط به فرکانس در فرآیند ژل شدن برای محلول HEC در حضور عامل شبکه ای کننده. ۳۴.....
- شکل ۲۳-۲- تغییرات ویسکوزیته برشی با زمان در حین واکنش شبکه ای شدن برای محلولهای HEC [۳۷]. ۳۴.....
- شکل ۲۴-۲- شکل شماتیک از ساختار مولکولهای هیدروکسی اتیلن سلولز اصلاح شده، دکستران اصلاح شده و EGDE [۲۱]. ۳۵.....
- شکل ۲۵-۲- (a) واکنش ژل شدن در دمای ۸۰ °C، (b) نمودار tan بر حسب زمان واکنش در دمای ۸۰ °C [۳۹]. ۳۶.....
- شکل ۲۶-۲- سیر تکاملی G' و G'' با زمان واکنش شبکه ای شدن برای سامانه ی کیتوسان/نشاسته شبکه ای شده [۲۰]. ۳۷.....
- شکل ۲۷-۲- وابستگی فرکانسی مدول ذخیره و مدول اتلاف برای سامانه Odex/CEC در زمان های مختلف واکنش [۴۰]. ۳۹.....
- شکل ۲۸-۲- وابستگی توان های n و n نسبت به زمان با استفاده از نمودار وابستگی G' و G'' نسبت به فرکانس [۴۰]. ۳۹.....
- شکل ۲۹-۲- نمودار حاصل از معادله آرنیوسی زمان ژل بر حسب دما [۴۰]. ۴۰.....

شکل ۲-۳۰- نمودار درصد تورم بر حسب زمان برای هیدروژلهای تهیه شده با دکستران و عوامل شبکه ای کننده مختلف [۲۵]. ۴۰...

شکل ۲-۳۱- نمودار TGA برای نمونه های (a) دکستران، (b) دکستران/MBAm، (c) دکستران/ECH، (d) دکستران/GA [۴]. ۴۲...

شکل ۴-۱- نمودار گرانشی بر حسب غلظت پلیمر در غلظت های مختلف سود در دمای ۳۰ °C درجه سانتیگراد. ۵۲.....

شکل ۴-۲- نمودار گرانشی بر حسب غلظت پلیمر در غلظت های مختلف سود در دمای ۴۰ °C درجه سانتیگراد. ۵۳.....

شکل ۴-۳- یونیزه شدن گروه های OH در دکستران توسط سود. ۵۳.....

شکل ۴-۴- نمودارهای هاگینز (نشانه های توخالی) و کرامر (نشانه های توپر) برای محلول های رقیق دکستران در دمای ۳۰ °C. ۵۵.....

شکل ۴-۵- نمودارهای هاگینز (نشانه های توخالی) و کرامر (نشانه های توپر) برای محلول های رقیق دکستران در دمای ۴۰ °C. ۵۵.....

شکل ۴-۶- نمودار گرانشی ذاتی بر حسب غلظت سدیم هیدروکسید در دو دمای ۳۰ و ۴۰ درجه سانتیگراد. ۵۷.....

شکل ۵-۱- اثر تغییرات دما و غلظت پلیمر روی رفتار رئولوژیکی محلول های دکستران در آب. ۶۰.....

شکل ۵-۲- اثر تغییرات دما و غلظت پلیمر روی رفتار رئولوژیکی محلول دکستران در محلول ۱.۲ M سدیم هیدروکسید. ۶۰.....

شکل ۵-۳- اثر تغییرات دما و غلظت پلیمر روی رفتار رئولوژیکی محلول دکستران در محلول ۲.۴ M سدیم هیدروکسید. ۶۱.....

شکل ۵-۴- اثر تغییرات غلظت سود روی رفتار رئولوژیکی محلول های دکستران با غلظت (a) ۲۵٪ در دمای ۳۰ °C، (b) ۲۵٪ در دمای ۴۰ °C، (c) ۳۷.۵٪ در دمای ۳۰ °C، (d) ۳۷.۵٪ در دمای ۴۰ °C. ۶۲.....

شکل ۵-۵- نمودارهای حاصل از دو آزمون چرخشی و فرکانسی برای نمونه D2.4E4. ۶۳.....

شکل ۵-۶- نمودارهای حاصل از دو آزمون چرخشی و فرکانسی برای نمونه D2.4E8. ۶۴.....

شکل ۵-۷- نمودار مدول ذخیره بر حسب زمان و بررسی اثر غلظت پلیمر. ۶۶.....

شکل ۵-۸- نمودار مدول ذخیره بر حسب زمان و بررسی اثر غلظت پلیمر. ۶۶.....

شکل ۵-۹- تغییرات مدول ذخیره با زمان و بررسی اثر غلظت اپی کلروهیدرین در غلظت ثابت سود معادل ۱.۲ مولار. ۶۷.....

شکل ۵-۱۰- تغییرات مدول ذخیره با زمان و بررسی اثر غلظت اپی کلروهیدرین در غلظت ثابت سود معادل ۱.۸ مولار. ۶۸.....

شکل ۵-۱۱- تغییرات مدول ذخیره با زمان و بررسی اثر غلظت اپی کلروهیدرین در غلظت ثابت سود معادل ۲.۴ مولار. ۶۸.....

شکل ۵-۱۲- نمودار مدول نهایی با تغییر غلظت اپی کلروهیدرین در مقدار سود ثابت ۱.۲ مولار. ۷۰.....

شکل ۵-۱۳- نمودار مدول نهایی با تغییر غلظت اپی کلروهیدرین در مقدار سود ثابت ۱.۸ مولار. ۷۰.....

شکل ۵-۱۴- نمودار مدول نهایی با تغییر غلظت اپی کلروهیدرین در مقدار سود ثابت ۲.۴ مولار. ۷۰.....

شکل ۵-۱۵- شکل شماتیک از چگونگی تجمع شبکه ای کننده در هیدروژل و ایجاد نواحی با چگالی اتصالات عرضی بالا. ۷۱.....

شکل ۵-۱۶- مولکول های احتمالی ایجاد شده در اثر واکنش مولکول های اپی کلروهیدرین با یکدیگر [۱۹]. ۷۲.....

شکل ۵-۱۷- واکنش جانبی اپی کلروهیدرین و تشکیل مولکول های کلروهیدرین و گلیسرول. ۷۲.....

شکل ۵-۱۸- نمودار تغییر مدول ذخیره با گذشت زمان و بررسی اثر غلظت سود در غلظت ثابت شبکه ای کننده معادل با ۲٪. ۷۴.....

شکل ۵-۱۹- نمودار تغییر مدول ذخیره با گذشت زمان و بررسی اثر غلظت سود در غلظت ثابت شبکه ای کننده معادل با ۴٪. ۷۵.....

شکل ۵-۲۰- نمودار تغییر مدول ذخیره با گذشت زمان و بررسی اثر غلظت سود در غلظت ثابت شبکه ای کننده معادل با ۸٪. ۷۵.....

شکل ۵-۲۱- نمودار تغییر مدول ذخیره با گذشت زمان و بررسی اثر غلظت سود در غلظت ثابت شبکه ای کننده معادل با ۱۲٪. ۷۶.....

شکل ۵-۲۲- اثر غلظت سدیم هیدروکسید و شبکه ای کننده روی زمان ژل. غلظت پلیمر در تمام نمونه ها برابر با ۲۵٪ است. ۷۸.....

شکل ۵-۲۳- رفتار دینامیکی تورم هیدروژلهای دکسترانی در مقادیر مختلف شبکه ای کننده و غلظت ۱.۲ مولار سود. ۷۹.....

- شکل ۵-۲۴- رفتار دینامیکی تورم هیدروژل‌های دکسترانی در مقادیر مختلف شبکه ای کننده و غلظت ۱.۸ مولار سود ۷۹
- شکل ۵-۲۵- رفتار دینامیکی تورم هیدروژل‌های دکسترانی در مقادیر مختلف شبکه ای کننده و غلظت ۲.۴ مولار سود ۸۰
- شکل ۵-۲۶- رفتار دینامیکی تورم هیدروژل ها با تغییر غلظت سود در غلظت ثابت شبکه ای کننده معادل با ۲٪ ۸۱
- شکل ۵-۲۷- رفتار دینامیکی تورم هیدروژل ها با تغییر غلظت سود در غلظت ثابت شبکه ای کننده معادل با ۴٪ ۸۲
- شکل ۵-۲۸- رفتار دینامیکی تورم هیدروژل ها با تغییر غلظت سود در غلظت ثابت شبکه ای کننده معادل با ۸٪ ۸۲
- شکل ۵-۲۹- رفتار دینامیکی تورم هیدروژل ها با تغییر غلظت سود در غلظت ثابت شبکه ای کننده معادل با ۱۲٪ ۸۳
- شکل ۵-۳۰- نمودار G' بر حسب عکس زمان برای نمونه های (a) D1.2E2، (b) D1.2E4، (c) D1.2E8 و (d) D1.2E12 ۸۶
- شکل ۵-۳۱- نمودار G'' بر حسب عکس زمان برای نمونه های (a) D1.8E2، (b) D1.8E4، (c) D1.8E8 و (d) D1.8E12 ۸۷
- شکل ۵-۳۲- نمودار G'' بر حسب عکس زمان برای نمونه های (a) D2.4E2، (b) D2.4E4، (c) D2.4E8 و (d) D2.4E12 ۸۸
- شکل ۵-۳۳- نتایج تجربی و مدل سازی نمونه D1.2E2 ۸۹
- شکل ۵-۳۴- نتایج تجربی و مدل سازی نمونه D1.2E4 ۸۹
- شکل ۵-۳۵- نتایج تجربی و مدل سازی نمونه D1.2E8 ۹۰
- شکل ۵-۳۶- نتایج تجربی و مدل سازی نمونه D1.2E12 ۹۰
- شکل ۵-۳۷- نتایج تجربی و مدل سازی نمونه D1.8E2 ۹۱
- شکل ۵-۳۸- نتایج تجربی و مدل سازی نمونه D1.8E4 ۹۱
- شکل ۵-۳۹- نتایج تجربی و مدل سازی نمونه D1.8E8 ۹۲
- شکل ۵-۴۰- نتایج تجربی و مدل سازی نمونه D1.8E12 ۹۲
- شکل ۵-۴۱- نتایج تجربی و مدل سازی نمونه D2.4E2 ۹۳
- شکل ۵-۴۲- نتایج تجربی و مدل سازی نمونه D2.4E4 ۹۳
- شکل ۵-۴۳- نتایج تجربی و مدل سازی نمونه D2.4E8 ۹۴
- شکل ۵-۴۴- نتایج تجربی و مدل سازی نمونه D2.4E12 ۹۴

فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
۳۷.....	جدول ۱-۲- زمان و مدول ژل محاسبه شده به صورت تابعی از غلظت کیتوسان در حضور ۲۰٪ شبکه ای کننده.....
۴۱.....	جدول ۲-۲- خواص هیدروژل های دکستران با تغییر عوامل شبکه ای کننده و غلظت آنها [۴۵].....
۴۲.....	جدول ۲-۳- اطلاعات بدست آمده از آزمون تجزیه گرماوزنی [۴۵].....
۴۴.....	جدول ۳-۱- مشخصات مواد شیمیایی استفاده شده.....
۴۵.....	جدول ۳-۲- مشخصات تجهیزات استفاده شده در در تهیه هیدروژل های دکستران.....
۴۶.....	جدول ۳-۳- فرمولاسیون نمونه ها در ناحیه رقیق برای بررسی آرایش زنجیر در غلظت های مختلف سود.....
۴۷.....	جدول ۳-۴- فرمولاسیون نمونه ها در رژیم غلیظ برای بررسی رفتار رئولوژیک محلول ها.....
۴۸.....	جدول ۳-۵- فرمولاسیون نمونه ها در رژیم غلیظ برای بررسی واکنش شبکه ای شدن.....
۵۲.....	جدول ۴-۱- مقادیر ویسکوزیته نسبی بر حسب تغییر غلظت پلیمر و غلظت سود دز دمای 30°C
۵۳.....	جدول ۴-۲- مقادیر ویسکوزیته نسبی بر حسب تغییر غلظت پلیمر و غلظت سود دز دمای 40°C
۵۶.....	جدول ۴-۳- مقادیر گرانیوی ذاتی محلول های دکستران در مقادیر مختلف سود در دماهای مختلف.....
۵۸.....	جدول ۴-۴- مقدار هر یک از پارامترهای مربوط آرایش زنجیر در مقادیر سود و دمای مختلف.....
۶۵.....	جدول ۵-۱- زمان ژل شدن بر حسب نمونه و روش تحلیل نتایج رئومتری.....
۶۹.....	جدول ۵-۲- مقدار مدول نهایی و نقطه ژل بدست آمده برای هر نمونه.....
۸۴.....	جدول ۵-۳- مقادیر Mc و اندازه مش هیدروژل برای هر نمونه.....
۹۵.....	جدول ۵-۴- مقادیر مدول ذخیره در زمان بی نهایت و پارامترهای β و τ

چکیده

هدف از این مطالعه؛ بررسی آرایش زنجیره‌های دکسترانی در محلول رقیق و بهینه‌سازی عوامل سینتیکی موثر بر خواص هیدروژل‌های حاصل از آن است. به این منظور؛ پروژه در دو بخش انجام شد. در بخش اول؛ اثر دما و pH محیط (محلول آبی سود در غلظت‌های مختلف) بر آرایش زنجیره‌های دکستران به روش آزمون ویسکومتری محلول‌های رقیق بررسی شد. نتایج نشان داد که کاهش دما و همچنین افزایش میزان غلظت سود باعث افزایش گرانروی ذاتی، شعاع چنبره و کاهش غلظت بحرانی همپوشانی زنجیر می‌شود.

در بخش دوم این مطالعه ابتدا اثر دما، غلظت پلیمر و غلظت محلول سدیم هیدروکسید در آب بر رفتار رئولوژیک محلول‌های غلیظ دکسترانی بررسی شد. سپس با افزودن عامل شبکه‌ای کننده (اپی کلروهیدرین) در مقادیر مختلف سینتیک واکنش شبکه‌ای شدن و خواص نهایی هیدروژل‌های دکستران/اپی کلروهیدرین مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که با افزایش غلظت پلیمر و سدیم هیدروکسید؛ گرانروی محلول افزایش یافته است. همچنین افزایش دما به دلیل زیاد کردن حرکات زنجیرهای پلیمر و باز کردن گره-خوردگی‌ها باعث کاهش گرانروی سامانه شده است. در بررسی سینتیک واکنش شبکه‌ای شدن از آزمون رئومتری (در دمای 40°C) استفاده شد. ساختار شبکه هیدروژلی نیز با انجام آزمون تورم مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج حاصل نشان‌دهنده وجود غلظتی بحرانی برای کاتالیست (سود سوزآور) و عامل شبکه‌ای کننده (اپی کلروهیدرین) است به نحوی که افزایش بیش از حد غلظت عامل شبکه‌ای کننده باعث تجمع مولکول‌های اپی کلروهیدرین شده و افت خواص را در سامانه ایجاد می‌کند. همچنین با عبور از غلظت بحرانی بدست آمده برای سدیم هیدروکسید، یونیزاسیون گروه‌های هیدروکسیل و تخریب احتمالی زنجیره‌های دکستران رخ داده که خواص هیدروژل را کاهش می‌دهد.

در انتها نمودارهای بدست آمده از آزمون رئومتری توسط مدل سینتیکی Hsich ارزیابی شد. پارامترهای τ و β که به ترتیب بیانگر زمان آسودگی و پهنای طیف توزیع آسودگی هستند به خوبی افزایش الاستیسیته هیدروژل‌ها با پیشرفت واکنش و همچنین تغییر پهنای طیف توزیع آسودگی در سامانه‌ها با غلظت‌های مختلف را نشان دادند.

۱- مقدمه

۱-۱- مقدمه ای بر هیدروژل‌ها

هیدروژل‌ها دسته‌ای از مواد پلیمری با ساختار شبکه‌ای (پیوندهای عرضی فیزیکی یا شیمیایی) بوده که قابلیت تورم و جذب آب بالایی دارند. این خصوصیت هیدروژل‌ها را از سایر پلیمرها متمایز می‌سازد. اهمیت هیدروژل‌ها در کاربردهای پزشکی اولین بار در سال ۱۹۵۰ با استفاده از ژل پلی ۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات (PHEMA) در ساخت لنزهای تماسی نرم آشکار شد. این ژل خاصیت ترشوندگی بسیار خوب، رفتار الاستیکی بالا و زیست‌سازگاری مناسبی از خود نشان داد. به این جهت نسبت به سایر پلیمرهای سنتزی شباهت خوبی با بافت‌های طبیعی بدن داشت. پس از آن تحقیقات زیادی در جهت توسعه هیدروژل‌ها در کاربردهای پزشکی صورت گرفت. همان‌طور که اشاره شد، موفقیت یک بیومتریال به میزان زیست‌سازگاری آن بستگی دارد. فاکتورهای بسیاری بر زیست‌سازگاری یک ماده موثر بوده و بررسی منابع نشان می‌دهد که برخی از هیدروژل‌ها زیست‌سازگار می‌باشند. این خصوصیت در پی چند عامل است:

۱- کشش سطحی هیدروژل‌ها در فصل مشترک با بافت‌های بیولوژیک پایین است و این عامل جذب پروتئین و چسبندگی سلولی را کاهش می‌دهد. به دلیل محتوای آب بالای این مواد، سطح هیدروژل به عنوان یک سطح قابل نفوذ ابر آبدوست شناخته می‌شود که از زیست‌سازگاری بالایی برخوردار است.

۲- هیدروژل‌ها برخی از خصوصیات هیدرودینامیک ژل‌های بیولوژیک بدن، بافت‌ها و سلول‌ها را مدل‌سازی می‌کنند و این بررسی رفتار بافت‌های طبیعی را نیز آسان‌تر می‌سازد.

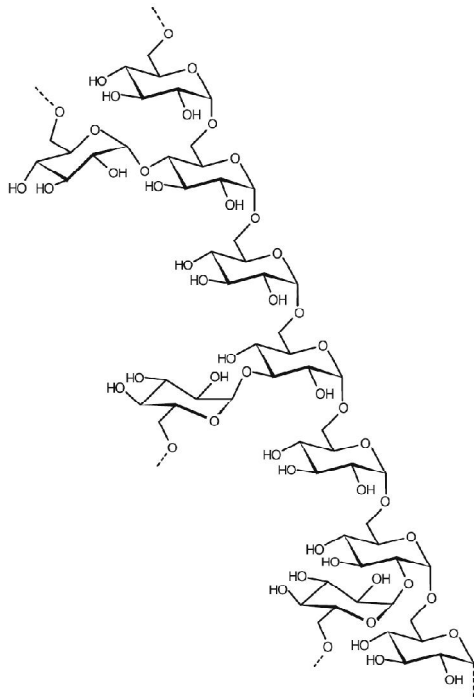
۳- ماهیت نرم و الاستیک برخی از هیدروژل‌ها، اصطکاک سطحی این مواد را با بافت‌های اطراف کم می‌کند. کاهش اصطکاک سطحی باعث می‌شود که غشا موکوس مانند سطوح داخلی عروق آسیب کمتری ببیند [۱]. با توجه به مزایای ذکر شده، خواص مکانیکی اغلب هیدروژل‌ها به خصوص پس از تورم پایین است. این موضوع بسیاری از محققین را بر آن داشت تا با استفاده از پلیمرهای مختلف و همچنین با به کارگیری عوامل شبکه‌ای کننده متفاوت، در صدد رفع این مشکل برآیند. یکی از مهمترین خانواده در پلیمرها که برای ساخت هیدروژل‌ها کاربرد دارند پلی ساکاریدها می‌باشند. در ادامه با این خانواده از پلیمرها آشنا شده و همچنین در مورد پلیمر دکستران که جزء این خانواده و پلیمر اصلی این پروژه است توضیح داده می‌شود.

۱-۲- پلی ساکاریدها

پلی ساکاریدها به دلیل ساختار منحصر به فرد و خواص مطلوبی نظیر آب‌دوست بودن و زیست سازگار بودن از دیرباز مورد توجه بسیاری از محققین واقع شده‌اند. این ماکرومولکول‌ها دارای ساختارهایی متنوع و گروه‌های عاملی مختلفی می‌باشند. کاربرد وسیع این دسته از پلیمرها هم بصورت محلول و هم بصورت شبکه‌ای شده، آنها را به خانواده‌ی مورد توجهی در زمینه‌های مختلف مانند صنعت، کشاورزی و پزشکی تبدیل کرده است. در این میان، خانواده‌ی پلی گلوکان‌ها (پلی ساکاریدهایی که تنها دارای واحد تکرار شونده گلوکوز می‌باشند) بسیار قابل توجه هستند. به عنوان مهمترین پلی ساکارید می‌توان سلولز را معرفی کرد. سلولز پلی گلوکانی با پیوند $\beta(1 \rightarrow 4)$ بوده و دارای ساختاری بسیار یکنواخت است. سلولز به عنوان ماده خام برای محصولات تجاری فیبرها، و اسفنج‌ها هم پای اترها و استرهای سنتزی مورد استفاده قرار می‌گیرد. پس از سلولز، می‌توان نشاسته را در خانواده‌ی پلی گلوکان‌ها معرفی کرد. نشاسته از دو پیش پلیمر شامل D-گلوکز به نام آمیلوز با پیوند $\alpha(1 \rightarrow 4)$ و آمیلوپکتین با شاخه‌های اضافی $\alpha(1 \rightarrow 6)$ تشکیل شده است. آمیلوز و آمیلوپکتین با نسبت‌های مختلفی تشکیل نشاسته می‌دهند که این نسبت بستگی به گیاهی دارد که نشاسته از آن بدست آمده است. نشاسته به عنوان ماده خام در واکنش‌های اصلاح شیمیایی استفاده می‌شود. علاوه بر پلی ساکاریدهای یاد شده که دارای منابع گیاهی بودند، برخی پلی ساکاریدها از طریق یکسری باکتری‌های خاص سنتز می‌شوند. مهمترین این دسته از پلی ساکاریدها که توسط نژادی خاصی از باکتری‌ها تهیه می‌شوند دکستران نام دارد.

۱-۳- دکستران

دکستران نوعی پلیمر طبیعی از خانواده پلی ساکاریدها با ساختار خطی است که در زنجیره اصلی دارای پیوندهای α -D-glucose (1→6) و به طور متوسط به ازای هر واحد گلیکوزیدی سه گروه هیدروکسیل دارد. در شکل ۱-۱ قسمتی از زنجیره اصلی دکستران با شاخه‌های مختلف در موقعیت‌های ۲، ۳ و ۴ نشان داده شده است [۲].



شکل ۱-۱- قسمتی از زنجیر اصلی α -(1→6) D-glucose در دکستران با شاخه های جانبی در موقعیت های ۲، ۳ و ۴ [۲].

این پلیمر معمولاً توسط باکتری‌ها سنتز شده و گونه باکتری بر نوع پیوندهای واحد گلیکوزیدی (۹۷-۵۰٪ پیوندهای α -(1→6) و تعداد شاخه‌های جانبی و در نتیجه خواص نهایی پلیمر تاثیر می‌گذارد. به طور کلی، وجود پیوندهای α -(1→6) D-glucose سبب افزایش تحرک زنجیرها شده که دلیلی بر توان انحلال آن در حلال‌های مختلف از جمله آب، دی‌متیل سولفوکسید، فرمامید، اتیلن گلیکول، گلیسرین و غیره است. وزن مولکولی دکستران می‌تواند بر زمان و سرعت حل شدن آن تأثیرگذار باشد. محلول آبی ۱۰ درصد وزنی دکستران با وزن مولکول $140000 \text{ g.mol}^{-1}$ در طی مرحله نگهداری رسوب خواهد کرد که نشان‌دهنده ناپایداری محلول‌های دکستران است.

از دیدگاه شیمیایی، ساختار بی‌نقص دکستران شامل واحدهای D-glucose و همچنین دسترسی آسان به نمونه‌های دکستران با توزیع وزن مولکولی باریک، آن را به یکی از پلی‌ساکاریدهای مورد توجه برای اصلاح شیمیایی تبدیل کرده است. علاوه بر این دکستران به دلیل حلالیت خوب در آب و دیگر حلال‌ها زیست‌سازگاری، توانایی تخریب در محیط‌های فیزیکی مشخص و خواص غیر آنتی‌ژنی و ایمنی‌زایی در زمینه‌های مختلف پزشکی و دارویی به عنوان

یک زیست پلیمر خنثی^۱ با موفقیت به کار برده شده است. میزان تولید تجاری دکستران توسط شرکت های مختلف در جهان تقریباً برابر ۲۰۰۰ تن در سال برآورد شده است [۲].

۱-۳-۱- کاربرد دکستران

تولید دکستران برای کاربردهای بالینی به سرعت در جهان رشد کرده است. نوع بالینی دکستران با وزن های مولکولی $g \cdot mol^{-1}$ ۴۰۰۰۰، ۶۰۰۰۰ و ۷۰۰۰۰ (مشخص شده به نام های ۴۰، ۶۰ و ۷۰) به صورت محلول های آب w/v ۱۰-۶ در نرمال سالین به عنوان عامل افزایش دهنده حجم پلاسما^۲ و جایگزین خوبی برای خون هستند. دکستران ۴۰ اثر قابل ملاحظه ای بر بهبود خصوصیات جریان پذیری خون دارد و احتمالاً سبب کاهش ویسکوزیته خون شده و از تجمع^۳ گلبول های قرمز خون جلوگیری می کند.

انواع خاصی از دکستران به دلیل توزیع وزن مولکولی باریک به عنوان استاندارد آنالیز SEC^۴ استفاده می شوند. دکستران پایداری در برابر شوک حرارتی و دمای ذوب محصولات لبنی منجمد شده را افزایش می دهد و همین ویژگی سبب کاربرد آن در بسته بندی مواد غذایی شده است. دکستران در صنعت عکاسی به امولسیون نقره افزوده می شود تا کیفیت تصویر را بالا ببرد. در سامانه های دوفازی نظیر دکستران-پلی اتیلن گلیکول، جداسازی آنزیم ها و اجزای زیر سلولی به راحتی صورت می گیرد. این پلیمر قابل کاربرد به عنوان عامل محافظت کننده در برابر سرما برای سلول های انسانی و گیاهی بوده همچنین مزدوج کردن^۵ داروها، آنزیم ها، هورمون ها و آنتی پادتن ها با آن باعث افزایش نیمه عمر زیستی، پایداری و تسهیل هدف گیری داروها می شود [۳].

از کاربردهای مهم و صنعتی دکستران، استفاده از دکستران شبکه ای شده در صنعت جداسازی است. دکستران شبکه ای شده به شکل دانه و میکروکره در ستون های کروماتوگرافی ژل تراوایی (GPC) برای جداسازی پروتئین ها، نمک زدایی محلول ها و در خالص سازی پروتئین ها مانند انسولین کاربرد دارد. این دانه ها با نام های تجاری مختلف مانند Sephadex[®] در انواع مختلف در بازار ارائه می شوند. از دیگر کاربردهای صنعتی دکستران شبکه ای شده، میکرو حامل ها^۶ هستند که برای کشت سلولی استفاده شده و تعدادی از آنها با نام های تجاری CytodexTM1 و CytodexTM2 در حال حاضر در بازار موجودند. دکستران شبکه ای شده به عنوان عامل تمیز کننده زخم به شکل گرانول استفاده می شود که با جذب تقریباً ۴ mL ترشحات زخم به ازای هر گرم از محصول در موضع عفونت و التهاب، سبب تسریع بهبود آن می شود [۳].

¹ Inert

² Plasma expander

³ Aggregation

⁴ Size-Exclusion Chromatography

⁵ Conjugation

⁶ Micro Carriers

۱-۳-۲- هیدروژل های دکستران

امروزه هیدروژل های دکستران به دلیل خواص خوبی از جمله سمیت بافت کم و تخریب آنزیمی بالای آن ها بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. در مراجع مختلف روش های متنوعی برای تهیه هیدروژل دکستران بیان شده است. دکستران را میتوان با عوامل شبکه ای کننده‌ی مختلف آلی و غیر آلی مخلوط کرده و ژل های آبی قابل متورم شدن را تهیه کرد. ادمان و همکاران هیدروژل دکستران را توسط واکنش های پی در پی دکستران با گلیسیدیل آلریلات که توسط پلیمریزاسیون رادیکالی دنبال می شد در حضور N,N' متیلن بیس آکریلامید (MBAm) به عنوان شبکه ای کننده‌ی اضافی تهیه کرد. هونگارد و برونستد هیدروژل دکستران را توسط شبکه ای کردن دکستران با ۱ و ۶ هگزان-دی‌ایزوسیانات در حلال DMSO و یا شبکه ای کردن با گلوترآلدئید (GA) تهیه کرده است. کیم و همکارانش این هیدروژل را با شبکه‌ای شدن نوری گروه‌های وینیل تولید کرده‌اند. گونر و همکارانش هیدروژل دکستران را توسط شبکه ای کردن دکستران/اپی کلروهیدرین، دکستران/MBAm و دکستران/فسفوروس اکسی کلرید ($POCl_3$) سنتز کرد [۴].

از میان عوامل شبکه ای کننده استفاده شده در شبکه‌ای کردن پلیمر دکستران و با توجه به مراجع مختلف در مقایسه خواص هیدروژل های تهیه شده با این عوامل، هیدروژل دکستران/اپی کلروهیدرین دارای خواص به مراتب بهتری نسبت به دیگر سامانه‌هاست. اما استحکام کم این نوع هیدروژل، زیاد بودن وزن مولکولی بین شبکه‌ای (M_c) و دیگر نقاط ضعف آن باعث شده است تا تحقیقات برای بهینه کردن خصوصیات این سامانه ادامه یابد. در این پژوهش سعی شده است با تغییر عوامل اصلی واکنش مانند غلظت پلیمر، غلظت عامل شبکه‌ای کننده و غلظت کاتالیست مقدار بهینه این عوامل برای دستیابی به خصوصیات قابل توجه هیدروژل حاصل بدست آید. در نهایت با استفاده از مدل سینتیکی موجود برای واکنش پخت به شبیه سازی روند پیشرفت واکنش پرداخته شده است.

۱-۴- ساختار و محتوای فصل های پایان نامه

در فصل دوم ابتدا پس از ذکر مقدماتی بر اهمیت و چگونگی بررسی کنفورماسیون زنجیر، گزیده ای از مطالعات انجام شده در این زمینه روی پلیمر دکستران ارائه شده است. سپس مروری بر مطالعات انجام شده روی تغییر رفتار رئولوژیکی پلیمرها با تغییر عواملی نظیر غلظت و دما انجام شده است. در نهایت به موضوع هیدروژل ها پرداخته و مروری بر فعالیت های انجام شده در زمینه چگونگی دنبال کردن سینتیک واکنش شبکه ای شدن بوسیله پارامترهای رئولوژیکی برای انواع مختلف پلی ساکاریدها و همچنین ارزیابی خواص آنها صورت گرفته شده است.

در فصل سوم مشخصات پلیمر و انواع مواد و تجهیزات بکار برده شده در این پروژه ارائه شده است. در این مطالعه از آزمون ویسکومتری برای محلول های رقیق و آزمون رئومتری برای ارزیابی محلول های غلیظ و همچنین بررسی واکنش استفاده گردید که مشخصات این دستگاهها در این فصل ارائه شده است.

در فصل چهارم نتایج حاصل از آزمون ویسکومتری در دو دمای ۳۰ و ۴۰ درجه سانتی گراد به منظور بررسی آرایش زنجیر در pH های مختلف محیط مورد بحث قرار گرفته و پارامترهای مرتبط با آن محاسبه شده است.

در فصل پنجم نتایج آزمون رئومتری و تورم به ترتیب برای بررسی اثر عوامل سینتیکی واکنش شبکه ای شدن روی سرعت واکنش و خواص هیدروژل ها تحلیل شده است. در نهایت با استفاده از مدل سینتیکی موجود برای ارزیابی واکنش پخت، نتایج حاصل شبیه سازی شده است.

فصل ششم به ذکر جمع بندی و نتیجه گیری کلی اختصاص داده شده و پس از آن پیشنهاداتی به منظور ادامه تحقیقات در این زمینه ارائه شده است. در انتها مراجع استفاده شده در این پژوهش ارائه گردید.

فصل دوم

۲- مروری بر مطالعات پیشین

۲-۱- مقدمه

در این فصل مطالعات نظری انجام گرفته بر روی محلول‌ها و هیدروژل‌های پلیمری بطور خلاصه ارائه می‌گردد. از آنجایی که تعداد مقالات موجود در این زمینه، امکان گردآوری و اشاره به همه آنها را غیر ممکن می‌سازد، سعی بر این شده است تا بیشتر از مطالعات انجام گرفته در این زمینه روی پلیمر دکستران استفاده شود. به همین منظور، در بخش اول مروری بر مطالعات انجام گرفته بر روی محلول‌ها اعم از محدوده رقیق و غلیظ در زمینه تأثیر عوامل مختلفی نظیر غلظت پلیمر و نوع حلال روی خواص رئولوژیکی آنها صورت گرفته است. سپس نگاهی به گزارش‌های موجود در زمینه چگونگی بررسی‌های رئوسینتیکی روی واکنش شبکه‌ای شدن و همچنین ارزیابی خواص شبکه‌ای حاصل انداخته می‌شود.

۲-۲- محلول‌ها

به عنوان مقدمه‌ای بر انجام واکنش شبکه‌ای شدن در سامانه‌های پلیمری لازم است تا ابتدا اطلاعات جامعی از محلول اولیه حاصل شود. به عنوان مثال، این اطلاعات می‌تواند شامل بررسی نوع حلال بصورت خوب، بد یا تتا برای سامانه‌ی موردنظر و همچنین اثر عواملی نظیر دما روی خواص رئولوژیکی باشد. برای این منظور بررسی محلول‌ها در دو محدوده‌ی رقیق و غلیظ ضروری به نظر می‌رسد.

۲-۲-۱- محلول‌های رقیق پلیمری

حلال‌ها اثر بسیار زیادی روی آرایش زنجیر می‌گذارند. بسته به برهم‌کنش‌های بین پلیمر و حلال، یک پلیمر می‌تواند درون حلال مورد نظر به طور کامل حل شده و یا دوفاز شود. بطوریکه اگر حلال خوب باشد باعث باز شدن^۱ زنجیر پلیمر می‌شود و اگر حلال بد باشد زنجیر جمع^۲ می‌شود. اگر حلال نه خوب باشد و نه بد یعنی نه زنجیر پلیمر را جمع کند و نه باز کند اصطلاحاً به این نوع حلال، حلال تتا می‌گویند [۵]. بنابراین خوب یا بد بودن حلال استفاده شده برای هر پلیمر، روی کاربردهای آن سامانه در زمینه‌های مختلف تأثیر می‌گذارد. در نتیجه اطلاع از نوع حلال در هر سامانه (خوب یا بد بودن) پیش از شروع انجام تحقیقات بعدی روی آن ضروری به نظر می‌رسد.

یکی از بهترین پارامترهایی که می‌توان بوسیله آن آرایش زنجیر را در حلال‌های مختلف بررسی کرد گرانروی می‌باشد زیرا گرانروی به غلظت و اندازه پلیمر وابسته است [۵، ۶]. در نتیجه باز شدن و جمع شدن پلیمر در حلال‌های مختلف به طور مستقیم روی گرانروی اثر می‌گذارد. آزمون ویسکومتری برای اندازه‌گیری گرانروی محلول‌های رقیق، به دلیل سادگی و دقت بالا آزمونی ارزشمند محسوب می‌شود. معمول‌ترین گرانروی‌های محلول‌ها که با این روش اندازه‌گیری می‌شوند عبارتند از: گرانروی نسبی ($\eta_{rel} = \frac{\eta}{\eta_0}$)، گرانروی مخصوص ($\eta_{sp} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0}$) و گرانروی ذاتی ($[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\eta_{sp}}{c}$).

گرانروی ذاتی معیاری از حجم هیدرودینامیک زنجیر پلیمر بصورت منفرد است. در محلول‌های رقیق زنجیرهای پلیمر بصورت مجزا از یکدیگر می‌باشد و گرانروی در این محدوده از غلظت تنها وابسته به ابعاد زنجیر پلیمر است [۷، ۸]. در نتیجه محاسبه $[\eta]$ دید عمیقی از آرایش زنجیر ایجاد می‌کند. مقدار گرانروی ذاتی بوسیله معادله هاگینز (معادله ۲-۱) و کرامر (معادله ۲-۲) بصورت رسم نمودار $\frac{\eta_{sp}}{c}$ و $\frac{\ln \eta_{rel}}{c}$ بر حسب غلظت و تعیین مقدار آنها در غلظت صفر محاسبه می‌شود [۵].

$$\frac{\eta_{sp}}{c} = [\eta] + k'[\eta]^2 C \quad \text{معادله ۲-۱}$$

$$\frac{(\ln \eta_{rel})}{c} = [\eta] + k''[\eta]^2 C \quad \text{معادله ۲-۲}$$

تاکنون مطالعات بسیاری روی آرایش زنجیر دکستران در حلال‌های خوب و بد انجام شده و اثر عواملی مانند وزن مولکولی زنجیر و دما روی تغییر آرایش بررسی شده است. بیشتر این مطالعات بر روی محلول‌های آبی دکستران و تعداد محدودی روی محلول‌های دکستران در حلال‌های آلی یا مخلوط حلال‌ها صورت گرفته‌اند. در اینجا بطور خلاصه نتایج کار این محققین را ارائه داده می‌شود.

¹ expand

² collapse