دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
دانشکده داروسازی

پایان نامه ی رساله ی دکتری عمومی داروسازی

بررسی خصوصیات آنتی باکتریال و رئولوژیک هیدروژل پلی وینیل الکل و پلیمر دوبعدی تری آزین حاوی چهارچوب آلی فلزی (MOF)

اساتید راهنما:

دکتر زینب احمدیان
دکتر محسن عادلی

استاد مشاور:

دکتر لیلا رضایی شیرمرد

نگارش:

روژان حیرتی مقدم

بهار ۱۴۰۲ **د-۱۷۴**

تقدیم به:

تقدیم به خانواده عزیزم و بهترین دوستم که در تمامی مراحل سخت زندگی در کنارم بودند.

تقدیر و تشکر:

اکنون که به یاری و راهنمایی اساتید گرانقدر موفق به پایان این رساله شده ام وظیفه خود دانسته که نهایت سپاسگزاری را از تمامی عزیزانی که در این راه به من کمک کرده اند، به عمل آورم.

چکیده

زمینه و هدف: هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری متقاطع سه بعدی هستند که با داشتن خواصی مانند تخلخل بالا، زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری و قابلیت جذب آب زیاد امروزه مورد توجه واقع شده اند و می‌توانند برای بارگذاری داروهای آنتی بیوتیک جهت کنترل رهایش آنها و کاهش مقاومت میکروبی و دارورسانی هدفمند استفاده شوند.هم چنین در مهندسی بافت و جایگزین غضروف و مفصل هم کاربرد دارند.خصوصیات هیدروژل ها میتوانند با اضافه کردن پلیمر های گوناگون و تغییر در اتصالات عرضی تغییر کنند.بهبود خصوصیات هیدروژل با اضافه کردن پلیمر دو بعدی تری آزین حاوی چهارچوب الی فلزی(Metal Organic Frameworks) از اهداف این مطالعه می باشد تا کاربرد موثر تر و کارامدتری را از آن شاهد باشیم.

روش تحقیق: نخست پلیمر دو بعدی تری ازین حاوی MOF سنتز گردید و در ادامه چهار نوع هیدروژل پلی وینیل الکل (Polyvinyl alcohol) با غلظت‌های متفاوتی از این پلیمر تهیه شد و از نظر زمان ژل شدن، محتوای آب اولیه، درصد تورم پذیری، ظرفیت نگهداری آب، درصد زیست تخریب پذیری، میزان تخلخل و ریخت شناسی حفرات مورد ارزیابی قرار گرفت. غلظت بهینه انتخاب گردید وتست های طیف سنجی مادون قرمز انتقالی (fourier transform infrared spectroscopy)، آنالیز توزین حرارتی (Thermal gravimetric analysis) و پراش پرتو ایکس (X-ray diffractometry) برای هیدروژل های حاصل و مواد اولیه آنها صورت گرفت. اثرات ضد باکتریایی غلظلت انتخابی نیز مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج تست‌های FTIR، TGA و XRD تشکیل هیدروژل و بارگذاری پلیمر دوبعدی حاوی MOF در هیدروژل را تأیید کردند. غلظت های مختلف پلیمردوبعدی تری آزین حاوی MOF باعث ایجاد خصوصیات فیزیکوشیمیایی متفاوتی درهیدروژل نهایی گردید و به طور کلی خصوصیات مورد مطالعه بهبود یافت. هیدروژل نهایی هم چنین خاصیت ضد باکتریایی نشان داد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می دهند که اضافه کردن پلیمر دوبعدی حاوی MOF به هیدروژل PVA باعث بهبود خواص آن می‌شود.

کلمات کلیدی: هیدروژل، چارچوب آلی فلزی، پلی وینیل الکل، پلیمر دو بعدی

فهرست مطالب

فصل اول مقدمه ۱

۱-۱- هیدروژلها و ضرورت انجام مطالعه..... ۲

۱-۲- سنتز هیدروژلها..... ۴

۱-۲-۱- هیدروژلهای با پیوند فیزیکی..... ۴

۱-۱-۲-۱- پیوند های هیدروژنی..... ۴

۱-۱-۲-۱- برهمکنش های الکترواستاتیکی..... ۶

۱-۱-۲-۱- فعل و انفعالات هیدروفوبیک..... ۸

۱-۱-۲-۱-کریستالیزاسیون..... ۹

۱-۲-۱- هیدروژل های متقاطع شیمیایی..... ۱۰

۱-۲-۱-۲- پیوند متقابل توسط واکنش های شیمیایی گروه های مکمل..... ۱۱

۱-۲-۲-۱- پیوند متقابل توسط پلیمریزاسیون رادیکال آزاد..... ۱۴

۱-۳- خصوصیات هیدروژلها..... ۱۵

۱-۳-۱- مشخصات فیزیکی..... ۱۵

۱-۳-۲- خصوصیات شیمیایی هیدروژلها..... ۱۷

۱-۳-۳- خصوصیات مکانیکی هیدروژلها..... ۱۹

۱-۳-۴- خصوصیات رئولوژیکی..... ۲۱

۱-۳-۵- خصوصیات زیستی..... ۲۳

۱-۴-انواع هیدروژل ها..... ۲۴

۱-۴-۱-هیدوژل های طبیعی..... ۲۴

۱-۴-۲-هیدروژل های مصنوعی..... ۲۵

۱-۴-۳-هیدروژل های هیبرید..... ۲۵

۱-۵- چهارچوب آلی فلزی یا (MOF) ۲۵
۱-۶- هیدروژلهای آنتی باکتریال ۲۷
۱-۶-۱- آماده سازی هیدروژل های آنتی باکتریال ۲۹
۱-۶-۲- خواص آنتی باکتریال ۳۱
۱-۶-۳- ظرفیت جذب و تورم آب ۳۳
۱-۶-۴- ویژگی آزاد سازی دارو ۳۴
۱-۷-پیشینه تحقیق ۳۵
۱-۸-هداف طرح: ۳۷
۱-۸-۱-هدف کلی طرح: ۳۷
۱-۸-۲-اهداف اختصاصی ۳۷
۱-۸-۳-هدف کاربردی ۳۷
۱-۹-فرضیات یا سوالات پژوهش ۳۸
فصل دوم مواد و روش کار ۳۹
۲-۱-آماده سازی هیدروژل PVA و پلیمر دوبعدی تری آزین حاوی MOF: ۴۱
۲-۲-بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی هیدروژل ۴۱
۲-۲-۱-طیف نگاری مادون قرمز انتقالی (FTIR): ۴۱
۲-۲-۲-بررسی پراش پرتو ایکس(XRD) ۴۱
۲-۲-۳-آنالیز توزین حرارتی (TGA) ۴۲
۲-۳-بهینه سازی هیدروژل ۴۲
۲-۳-۱-اندازه گیری درصد بازده و محتوای آب اولیه: ۴۲
۲-۳-۲-اندازه گیری درصد تورم ۴۲
۲-۳-۳-اندازه گیری میزان ماندگاری آب ۴۳

۴-۳-۲-اندازه گیری درصد تخریب پذیری ۴۳
۴-۲-بررسی ریخت‌شناسی هیدروژل با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) ۴۴
۵-۲-بررسی اثر ضد باکتری هیدروژل ۴۴
۱-۵-۲-روش شمارش کلنی ۴۴
۶-۲-بررسی خصوصیات مکانیکال ۴۵
۱-۶-۲-تست کششی ۴۵
۲-۶-۲-تست رئولوژی و ویسکوزیته ۴۵
۷-۲-روش تجزیه و تحلیل داده ها ۴۵
فصل سوم نتایج ۴۶
۱-۳-خصوصیات فیزیکوشیمیایی هیدروژل ۴۷
۱-۱-۳-طیف نگاری مادون قرمز انتقالی (FTIR) ۴۷
۲-۱-۳-پراش پرتو ایکس(XRD) ۴۸
۳-۱-۳-آنالیز توزین حرارتی ۴۸
۲-۳-بهینه سازی هیدروژل ۴۹
۱-۲-۳-محتوای آب اولیه ۴۹
۲-۲-۳-درصد تورم پذیری ۵۰
۳-۲-۳-ماندگاری آب ۵۱
۴-۲-۳-درصد تخریب پذیری ۵۲
۳-۳-اثر ضد باکتری هیدروژل ۵۳
۱-۳-۳-روش شمارش کلنی ۵۳
۴-۳-خصوصیات رئولوژیک ۵۳
۱-۴-۳-کشسانی هیدروژل ۵۳

۲-۴-۳-رئولوژی و ویسکوزیته هیدروژل ۵۴

فصل چهارم بحث و نتیجه گیری ۵۶

۱-۴- بحث ۵۷

۲-۴- نتیجه گیری ۶۲

۳-۴- پیشنهادات ۶۳

منابع ۶۵

فهرست علائم و اختصارات

Full name	Abbreviation
Thermal gravimetric analysis	TGA
Fourier transform infrared spectroscopy	FTIR
Scanning electron microscopy	SEM
X-ray diffractometry	XRD
Phosphate buffer saline	PBS
Metal organic frameworks	MOF
Extracellular matrix	ECM
Poly vinyl alcohol	PVA
Zone of inhibition	ZOI

فهرست نمودارها و عکس ها

تصویر ۱-۱ پیوندهای هیدروژنی متعدد بین (A) واحدهای UPy، (B) جفت بازهای A-T و G-C، (C) دی‌متیلاکریلآمید و مت آکریلیک اسید (DMAAMAAc) و 6-ACA (D) تشکیل شد (۱۱۷). ۶

تصویر ۱-۲- برهمکنش های الکترواستاتیک بین (A) پلی پپتیدهای مکمل یونی، PMPTC (B) و PNaSS، و (C) پلی آنیون ها و کاتیون های چند ظرفیتی (آلژینات/$Ca2^{+}$، $PAA/Fe3^{+}$)(۱۱۷). ۸

تصویر-۱-۳- (A) نمونه‌هایی از کوپلیمرهای بلوک آمفی‌فیلیک مبتنی بر PEG، (B) نمونه‌هایی از کوپلیمرهای بلوک مبتنی بر پلی (N-substituted acrylamide) و مبتنی بر پلی (وینیل اتر)، و (C) نمونه‌ای از پلی ساکارید پیوندی(۱۱۷). ۱۰

تصویر -۱-۴- شیمی «کلیک » (A) افزودن سیکلو آزید-آلکین، (B) افزوده‌های تیول-مایکل، و (C) افزودن سیکلو دیلز-آلدر (۱۱۷)..... ۱۱

تصویر ۱-۵-واکنش های Schiff-base (A) پلیمرها و اتصال دهنده های عرضی و (B) پلیمرها(۱۱۷). . ۱۳

تصویر۱-۶-واکنش‌های تراکم (Condensation) بین گروه های کربوکسیل و گروه های هیدروکسیل یا آمین. (۱۱۷) ۱۴

تصویر۱-۷- تصاویر SEM از نانوالیاف کیتوزان (Chitosan) طبیعی خشک شده با انجماد (CNFs) / هیدروژل نانوکامپوزیت PAM: (A) 500 و 2000 (B) (۱۱۷). ۱۷

تصویر ۱-۸-الگوهای XRD (A) نانو کریستال سلولز (CNC)، (B) ژلاتین، (C) هیدروژل NC-ژلاتین ۵٪، (D) هیدروژل NC-ژلاتین ۱۵٪ و (E) هیدروژل ۲۵٪ CNC-ژلاتین NC (۱۱۷). ۱۸

تصویر ۱-۹-طیف FT-IR (A) PNIPAM، (B) هیدروژل NC-50/PNIPAM، (C) هیدروژل NC-20/PNIPAM، (D) هیدروژل NC-10/PNIPAM، و (E) CNC (۱۱۷). ۱۹

تصویر۱-۱۰- (A) نمونه هیدروژل تحت آزمایش کشش و (B) منحنی‌های تنش-کرنش برای هیدروژل‌های نانوکامپوزیت TA@CNC/PAA با مقادیر مختلف TA@CNC (۱۱۷). ۲۰

تصویر۱-۱۱-تنظیم اندازه گیری رئولوژی معمولی(۱۱۷). ۲۲

تصوی۱-۱۲-خواص رئولوژیکی هیدروژل های پلی - (NIPAM-co-AA)/PEG(A): فرآیند ژل شدن، (B) مدول در مقابل فرکانس، و (C) مدول در مقابل دامنه کرنش(۱۱۷). ۲۲

تصویر ۱-۱۳- تهیه و مکانیسم خود ترمیمی هیدروژل HA-Fe-EDTA.(۱۱۷)..... ۳۱

تصویر۱-۱۴-خواص ضد باکتریایی هیدروژل های مبتنی بر پایه هیالورونیک اسید/ ابریشم عنکبوت. (a) آزمایش نوار مهاری هیدروژل های مبتنی بر اسید هیالورونیک/ ابریشم عنکبوت بر روی باکتری *اشریشیا کلی* گرم منفی. (b) آزمایش باند مهاری هیدروژل‌های مبتنی بر اسید هیالورونیک/عنکبوت بر روی باکتری‌های گرم مثبت ***Micrococcus sulfuricum***. (c) طول ناحیه مهاری هیدروژل‌های مبتنی بر هیالورونیک اسید/عنکبوت بر پایه ابریشم بر روی باکتری های گرم منفی (*اشریشیا کلی*) و گرم مثبت (***Micrococcus sulfuricum***).(۱۱۷) ۳۳

تصویر ۱-۱۵-جذب آب و رفتار تورم ژل های SS/PVA. (a) تماس با آب S50/P50. (b) زمان لازم برای ژل های SS/PVA برای رسیدن به تعادل تورم. (c) تورم ژل SS/PVA r پس از غوطه ور شدن در بافرهای PBS(pH: 4، 4 .7، 10) در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد. n = 3 در هر گروه. * .0. < p < 0. 01، *** p < 0. 001. (۱۱۷) ۳۴

تصویر۳-۱-طیف FTIR هیدروژل PVA ،2D/MOF ،2D/MOF. PVA ۴۷

تصویر ۳-۲-نمودار XRD برای هیدروژلPVA،2D/MOF، 2D/MOF. PVA ۴۸

تصویر ۳-۳- نمودارهای DTG (a. b) وTGA هیدروژل PVA .2D/MOF،PVA،2D/MOF ۴۹

تصویر ۳-۴- درصد محتوای آب اولیه هیدروژل PVA با غلظت های مختلف 2D/MOF ۵۰

تصویر ۳-۵-درصد تورم پذیری هیدروژل PVA با غلظت های مختلف 2D/MOF ۵۱

تصویر ۳-۶- نمودار قابلیت نگهداری آب توسط هیدروژل PVA با غلظت های مختلف 2D/MOF ۵۲

تصوویر ۳-۷- نمودار درصد تخریب پذیری هیدروژل PVA با غلظت های مختلف 2D/MOF ۵۳

تصویر ۳-۸-اثر ضدباکتری هیدروژل 2D/MOF. PVA با غلظت ۰/۰۱۵ روی باکتری E. coli و S. aureus ۵۳

تصویر ۳-۹-قابلیت کشسانی هیدروژل PVA با غلظت های مختلف 2D/MOF ۵۴

تصویر ۳-۱۰-ویسکوزیته هیدروژل PVA با غلظت های مختلف 2D/MOF ۵۴

تصویر ۳-۱۱- نمودار ریولوژی هیدروژل PVA با غلظت های مختلف 2D/MOF ۵۵