

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان نامه ی رساله ی دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

بررسی سمیت سلولی و خونی هیدروژل صمغ عربی /ژلاتین

اساتید راهنما

دکتر زینب احمدیان

دکتر احمد سلیمی

نگارش

سجاد سفارشی

شماره پایان نامه

د-۱۸۱

سال تحصیلی

مرداد ۱۴۰۲



بسمه تعالی



دانشگاه علوم پزشکی و  
خدمات بهداشتی درمانی استان مازندران

سوگند نامه

اینک که برای پرداختن به پیشه داروسازی آماده هستم با ایمانی کامل و اعتقادی محکم به آفریننده بزرگ جهان هستی و کتاب آسمانی خود سوگند یاد میکنم و در پیشگاه با عظمت او پیمان می بندم و خداوند را در عهد و میثاقی پایدار خود شاهد و گواه می گیرم که در این امر خطیر همواره در راه راست و درست انسانی گام بردارم و عزت و حرمت طبابت و مصلحت بیماران و رنجوران را بر هر چیزی برتر بدانم و در برابر فریب هوای نفس از جاده صلاح منحرف نشوم و به هرکاری که با راه و رسم الهی و آئین پرهیزکاری و شرافت انسانی و پزشکی مغایرت دارد دست نیازم. قسم یاد میکنم اسرار بیماران را محفوظ و هرگز داروهایی که موجب مرگ انسان ها و یا سقط جنین می گردد در اختیار افراد جامعه نگذارم. همواره خواهم کوشید بخاطر مسائل مادی بیماران را از خدمات پزشکی و دارویی محروم نسازم تا با روی گشاده و وجدانی آزاد در پیشگاه خداوند بلند مرتبه حاضر شوم.

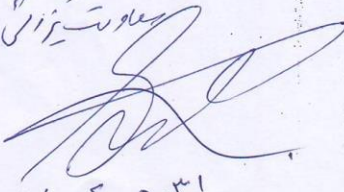
امضای دانشجوی فارغ التحصیل

گواهی می شود که خانم / آقای **سجاد سفارسی**

دانشجوی سال آخر دانشکده داروسازی در تاریخ **۱۴۰۲/۰۵/۳۱** آئین تحلیف را در حضور اینجانبان

هیت ممتحن (امضا کنندگان زیر) به عمل آورده و سوگند نامه را امضا نمود.

محل امضا

دسته امضا  
معاونت آموزشی دانشکده  
  
۱۴۰۲/۰۵/۳۱

گواهی صحت و اصالت پایان نامه

بدینوسیله گواهی می نمایم کلیه نتایج آرایه شده در این پایان نامه حاصل کار اینجانب بوده و با رعایت کلیه اصول علمی و اخلاقی نگارش شده است. تمام یا قسمتی از آن توسط فرد یا مرکز علمی دیگر به هیچ صورتی آرایه یا ثبت نشده است. موارد استفاده شده از آثار دیگران با مشخصات کامل منبع ذکر گردیده است، و همچنین پاسخگویی و مسئولیت در قبال نتایج به عهده اینجانب خواهد بود.

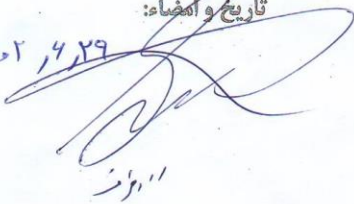
کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر متعلق به دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل می باشد و هر گونه بهره برداری یا تکثیر بخشهایی یا کل آن با مجوز دانشکده مجاز است.

نام و نام خانوادگی استاد راهنما:

دلتر زینب احمدیان

تاریخ و امضاء:

۱۴۲۹/۴/۲۹



نام و نام خانوادگی دانشجو: سجاد سفارسی

تاریخ و امضاء:

۱۴۲۹/۴/۲۹



شماره دانشجویی: ۹۴۱۵۲۴۰۱۹

## تقدیر و تشکر

سپاس بی‌کران پروردگار یکتا را که هستی‌ام بخشید و مرا به طریق علم و دانش رهنمون شد، به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخر نمود و خوشه‌چینی از خرمن دانش را روزیم ساخت. گذر از این راه و فایق آمدن بر مشکلات و دشواری‌ها ممکن نبود، مگر به لطف و فداکاری و یاری و مهربانی آن‌ها که از عطای وجودشان بهره‌مند بوده‌ام. اکنون در آستانه راهی نو به پاس نعمات بی‌حد پروردگار بر خود لازم می‌دانم، سپاسگزار تمام کسانی باشم که در برابر سختی‌ها و ناملایمات روزگار یاریم کرده‌اند.

از مادر مهربانم، که تمام سختی‌ها و مشکلات زندگی را به جان خرید تا شاهد رشد و بالندگی فرزندانم باشد و در این راه از هیچ تلاش و کوششی فروگذاری نکرد صمیمانه قدردانی می‌کنم. انجام و به ثمر رسیدن این پژوهش، مرهون زحمات بی‌شائبه و راهنمایی‌های خردمندانانه استاد ارجمند، سرکار خانم دکتر زینب احمدیان می‌باشد و از ایشان به پاس راهنمایی‌های ارزنده و زحمات فراوانی که در انجام این تحقیق و در طول دوره تحصیل متحمل شده‌اند صمیمانه سپاس گزارم. در پایان، سپاس‌گزار کلیه معلمان، مربیان و اساتیدی می‌باشم که به هر نحوی در تعلیم و تربیت من نقش داشته‌اند و برای همگان آرزوی بهروزی و موفقیت می‌نمایم.

## چکیده فارسی

### عنوان: بررسی سمیت سلولی و خونی هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین

**مقدمه:** هیدروژل‌ها، ساختارهای سه بعدی با محتوای آب بالا می‌باشند. ماهیت آبدوستی و ساختار متخلخل هیدروژل‌ها، سبب کاربرد گسترده‌ی آن‌ها در زمینه‌ی پزشکی و دارورسانی شده است. در این مطالعه، از پلیمرهای طبیعی ژلاتین و صمغ عربی برای سنتز هیدروژل‌ها استفاده شد. همچنین، از  $Fe^{3+}$  به عنوان عامل ایجاد اتصال عرضی در ساختار هیدروژل استفاده گردید. به دلیل اهمیت زیست‌سازگاری هیدروژل‌ها در کاربردهای درمانی مانند ترمیم زخم، پس از سنتز هیدروژل‌ها، خواص کاربردی و مهم آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت.

**روش کار:** در این پژوهش، دو نوع هیدروژل با غلظت‌های متفاوت  $Fe^{3+}$  ساخته شدند و سپس هیدروژل‌ها از نظر زمان ژل شدن، محتوی آب اولیه، ظرفیت تورم، محتوی ژل و قابلیت نگهداری آب مورد بررسی قرار گرفتند. در ادامه، غلظت بهینه از  $Fe^{3+}$  انتخاب شد. در مرحله‌ی بعد، خاصیت خودترمیم‌شوندگی هیدروژل به صورت ماکروسکوپی مشاهده شد. سپس، آزمایش‌های سمیت سلولی (آزمایش MTT) برای بررسی اثرات سمیت هیدروژل‌ها و آزمون همولیز برای تعیین زیست‌سازگاری خونی آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی صورت گرفتند.

**نتایج:** نتایج این پژوهش نشان داد که خصوصیات فیزیکوشیمیایی هیدروژل‌ها با تغییر غلظت  $Fe^{3+}$ ، به راحتی قابل تغییر است. نتایج بدست آمده از ارزیابی خاصیت خودترمیم‌شوندگی هیدروژل‌ها نشان داد که قطعات بریده شده هیدروژل پس از چند دقیقه تماس در سطح مشترکشان به طور کامل ترمیم شدند. همچنین، در تمام غلظت‌های هیدروژل زنده ماندن سلولی بیش از ۷۰ درصد نشان داده شد، در نتیجه هیدروژل‌های بر پایه صمغ عربی/ژلاتین سمیت سلولی پایینی دارند و می‌توان آن‌ها را به عنوان مواد زیست‌سازگار در نظر گرفت. نتایج حاصل از آزمون همولیز نیز حاکی از سمیت خونی بسیار پایین هیدروژل‌های سنتز شده از صمغ عربی و ژلاتین بود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج بالا نشان می‌دهد که هیدروژل‌های سنتز شده از پلیمرهای طبیعی سازگاری زیستی بالا و سمیت پایینی دارند، در نتیجه می‌توانند برای کاربرد در زمینه‌های پزشکی و دارورسانی به عنوان گزینه‌ی مناسب مورد استفاده قرار گیرند.

**کلمات کلیدی:** هیدروژل، ژلاتین، صمغ عربی، سمیت سلولی/خونی

## فهرست مطالب

|    |   |
|----|---|
| ۱  | فصل اول: مقدمه و هدف.....   |
| ۲  | ۱-۱-تعریف هیدروژل.....  |
| ۳  | ۱-۲- طبقه‌بندی هیدروژل‌ها.....                                    |
| ۳  | ۱-۲-۱- هیدروژل‌های طبیعی.....                                     |
| ۴  | ۱-۲-۲- هیدروژل‌های مصنوعی (سنتزی).....                            |
| ۴  | ۱-۲-۳- هیدروژل‌های هیبرید.....                                    |
| ۴  | ۱-۳- خصوصیات هیدروژل‌ها.....                                      |
| ۵  | ۱-۳-۱- قابلیت خود ترمیم شوندگی.....                               |
| ۶  | ۱-۳-۲- زیست سازگاری خونی.....                                     |
| ۷  | ۱-۳-۳- سایر خصوصیات هیدروژل‌ها.....                               |
| ۷  | ۱-۳-۳-۱- قابلیت جذب آب و متورم شدن.....                           |
| ۸  | ۱-۳-۳-۲- ویژگی‌ها و خصوصیات مکانیکی.....                          |
| ۸  | ۱-۳-۳-۳- ویژگی‌های زیست سازگاری سلولی.....                        |
| ۹  | ۱-۳-۳-۴- سرعت انتقال بخار آب.....                                 |
| ۹  | ۱-۴- هیدروژل‌های هوشمند.....                                      |
| ۱۰ | ۱-۴-۱- هیدروژل‌های حساس به دما.....                               |
| ۱۰ | ۱-۴-۲- هیدروژل‌های حساس به pH.....                                |
| ۱۱ | ۱-۴-۳- هیدروژل‌های حساس به مونوساکارید گلوکز.....                 |
| ۱۱ | ۱-۴-۴- هیدروژل‌های حساس به نور.....                               |
| ۱۱ | ۱-۵- کاربرد های هیدروژل‌ها در مهندسی بافت.....                    |
| ۱۲ | ۱-۵-۱- هیدروژل‌ها به عنوان داربست.....                            |
| ۱۲ | ۱-۵-۲- هیدروژل‌ها و ایجاد لایه محافظ در محل زخم.....              |
| ۱۲ | ۱-۵-۳- هیدروژل‌ها به عنوان سیستم‌های دارورسان.....                |
| ۱۳ | ۱-۵-۴- هیدروژل‌ها برای محصور کردن سلول‌ها.....                    |
| ۱۳ | ۱-۶- انواع روش‌های سنتز هیدروژل‌ها.....                           |
| ۱۴ | ۱-۶-۱- سنتز هیدروژل به وسیله روش شیمیایی.....                     |
| ۱۴ | ۱-۶-۱-۱- تشکیل هیدروژل با روش پلیمریزاسیون رادیکال.....           |
| ۱۴ | ۱-۶-۱-۲- تشکیل هیدروژل به وسیله انرژی رادیاسیون با قدرت بالا..... |

- ۱۵.....۱-۶-۱-۳-تشکیل هیدروژل به وسیله آنزیم ها
- ۱۶.....۱-۶-۱-۴-تشکیل هیدروژل با استفاده از آلدئید ها
- ۱۶.....۱-۶-۲-تشکیل هیدروژل به وسیله روش های فیزیکی
- ۱۶.....۱-۶-۲-۱-تشکیل هیدروژل به وسیله برهم کنش های یونی و الکتروستاتیک
- ۱۷.....۱-۶-۲-۲-تشکیل هیدروژل به وسیله برهم کنش های آب گریز
- ۱۸.....۱-۶-۲-۳-تشکیل هیدروژل به وسیله کریستالیزاسیون
- ۱۸.....۱-۶-۲-۴-تشکیل هیدروژل به وسیله پلیمریزاسیون نوری
- ۱۸.....۱-۶-۲-۵-تشکیل هیدروژل به وسیله باند های هیدروژنی

- ۱۹.....۱-۷-ژلاتین
- ۲۲.....۱-۸-صمغ عربی
- ۲۳.....۱-۹-ضرورت و پیشینه تحقیق
- ۲۵.....۱-۱۰-اهداف پژوهش
- ۲۵.....۱-۱۰-۱-اهداف کلی پژوهش
- ۲۵.....۱-۱۰-۲-اهداف جزئی پژوهش
- ۲۵.....۱-۱۱-تعریف علمی و عملی واژه ها، اصطلاحات مهم و کلیدی

## فصل دوم: روش اجرای تحقیق ..... ۲۷

- ۲۸.....۲-۱-مواد مصرفی
- ۲۸.....۲-۲-دستگاه های مورد استفاده
- ۲۹.....۲-۳-روش اجرای آزمون
- ۲۹.....۲-۳-۱-تهیه هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین
- ۳۰.....۲-۳-۲-خصوصیات هیدروژل ها
- ۳۱.....۲-۳-۲-۱-زمان ژل شدن
- ۳۱.....۲-۳-۲-۲-محتوی آب اولیه
- ۳۱.....۲-۳-۲-۳-ظرفیت تورم هیدروژل
- ۳۲.....۲-۳-۲-۴-محتوی ژل
- ۳۳.....۲-۳-۲-۵-قابلیت نگهداری آب
- ۳۳.....۲-۳-۳-ارزیابی خود ترمیم شونده (Self-healing) هیدروژل
- ۳۴.....۲-۳-۴-بررسی سمیت سلولی هیدروژل صمغ عربی-ژلاتین
- ۳۴.....۲-۳-۵-ارزیابی سازگاری خونی هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین (Hemocompatibility assay)
- ۳۵.....۲-۴-آنالیز آماری داده ها



**فصل سوم: نتایج و یافته‌های پژوهش..... ۳۶**

۳-۱- خصوصیات هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین..... ۳۷

۳-۱-۱- زمان ژل شدن..... ۳۷

۳-۱-۲- محتوی آب اولیه..... ۳۸

۳-۱-۳- ظرفیت تورم هیدروژل..... ۳۹

۳-۱-۴- محتوی ژل..... ۴۰

۳-۱-۵- قابلیت نگهداری آب هیدروژل..... ۴۱

۳-۲- بررسی خاصیت خود ترمیم شوندگی هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین..... ۴۲

۳-۳- بررسی سمیت سلولی هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین..... ۴۳

۳-۴- بررسی زیست سازگاری خونی هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین با روش همولیز..... ۴۴

**فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری..... ۴۷**

۴-۱- سنتز هیدروژل بر پایه‌ی صمغ عربی/ژلاتین..... ۴۸

۴-۲- بهینه سازی هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین..... ۵۱

۴-۳- قابلیت خود ترمیم شوندگی هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین..... ۵۳

۳-۵- سمیت سلولی هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین..... ۵۳

۳-۴- سازگاری خونی هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین..... ۵۴

**فصل پنجم: نتیجه‌گیری و پیشنهادات..... ۵۶**

۵-۱- نتیجه‌گیری..... ۵۷

۵-۲- پیشنهادات..... ۵۷

**منابع و مأخذ..... ۵۹**

**Abstract..... ۶۶**

## فهرست جداول

جدول ۱-۲: فهرست وسایل و مواد مصرفی ..... ۲۸

جدول ۲-۲: فهرست دستگاه های استفاده شده ..... ۲۸

## فهرست اشکال

- شکل ۱-۱: ساختار شیمیایی ژلاتین ..... ۲۰
- شکل ۱-۲: طرح شماتیک از هیدروژل سنتز شده از صمغ عربی/ژلاتین ..... ۳۰
- شکل ۱-۳: زمان ژل شدن هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین با غلظت های متفاوت  $Fe^{3+}$  ..... ۳۷
- شکل ۲-۳: درصد محتوای آب اولیه هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین با غلظت های متفاوت  $Fe^{3+}$  ..... ۳۸
- شکل ۳-۳: نمودار درصد تورم پذیری هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین با غلظت های متفاوت  $Fe^{3+}$  و در PBS (pH 7/4) ..... ۳۹
- شکل ۴-۳: درصد محتوای ژل تشکیل شده برای هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین با غلظت های متفاوت  $Fe^{3+}$  ..... ۴۰
- شکل ۵-۳: نمودار قابلیت نگهداری آب هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین با غلظت های متفاوت  $Fe^{3+}$  ..... ۴۱
- شکل ۶-۳: بررسی ماکروسکوپی خاصیت خودترمیمی هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین ..... ۴۲
- شکل ۳-۷: زنده مانی سلول ها در غلظت های مختلف هیدروژل صمغ عربی/ژلاتین ..... ۴۳
- شکل ۸-۳: فعالیت همولیتیک هیدروژل در غلظت های مختلف با گلبول های قرمز انسانی در دمای اتاق ..... ۴۵
- شکل ۹-۳: تصاویر مایع رویی گلبول های قرمز پراکنده در PBS (pH 7.4)، هیدروژل با غلظت های مختلف و آب... ۴۶

## فهرست علائم و اختصارات

| <b>Full name</b>           | <b>Abberiviation</b> |
|----------------------------|----------------------|
| Fetal bovine serum         | FBS                  |
| Phosphate buffer saline    | PBS                  |
| Initial water content      | IWC                  |
| Generally regarded as safe | GRAS                 |
| Fetal bovine serum         | FBS                  |
| Dimethyl sulfoxide         | DMSO                 |