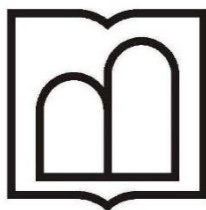


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
دانشکده داروسازی

پایان نامه ی رساله ی دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

**سنتز و ارزیابی خصوصیات فیزیکو شیمیایی و ضد باکتری هیدروژل پلی وینیل الکل/ پلی
لیزین حاوی نانوذرات نقره اصلاح شده با تانیک اسید**

استادان راهنما

دکتر زینب احمدیان

دکتر شبنم ستاری

استاد مشاور

دکتر حسینعلی ابراهیمی

نگارش

پرهام سرمدی فرد

کد پایان نامه: د-۱۸۳

سوگند نامه

اکنون که به لطف خدا، بعنوان دانشجوی رشته داروسازی در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل پذیرفته شده ام، در پیشگاه خداوند متعال به قرآن کریم سوگند یاد می کنم: در آموختن و دانش افزایی و ارتقای صلاحیت های حرفه ای خود کوشا باشم. از شأن و منزلت حرفه ای ام پاسداری کنم و از آنچه با پرهیزکاری و شرافت انسانی و اخلاقی منافات داشته باشد، دوری گزینم. به حقوق دیگران (اعم از بیماران، اساتید، کارکنان و دیگر دانشجویان) احترام گذارم و به قوانین و مقررات دانشگاه پای بند باشم. حرمت و کرامت بیماران را پاس بدارم و در تکریم شخصیت آنها از هیچ کوششی فروگذار نباشم. همواره در پی آن باشم تا صبور، راستگو و درستکار بوده و به مقررات حرفه ای ام وفادار بمانم. همواره محرم راز بیماران بوده، دانسته ها و اطلاعاتی که در فرآیند آموزش و درمان بیماران دریافت می دارم را به مشابه امانت الهی تلقی نموده و هرگز در محافل خصوصی و مجامع عمومی افشا ننمایم. در فعالیت های حرفه ای خود، هرگز بر اساس سلیق شخصی و کشش های نفسانی عمل ننموده و خارج از قلمرو حرفه ای با بیماران ارتباط برقرار ننمایم. همواره در ارائه خدمت مقید به موازین اخلاقی و متعهد به رعایت ارزش های دینی و پایبند به منشور اخلاقی و حقوقی بیماران باشم و در ارائه خدمات به بیماران در اموری که خارج از حرفه تخصصی ام می باشد، وارد نشده آنها را به متخصصان ذی صلاح ارجاع دهم. من این عهد و پیمان را با اتکا به شرف و وجدان خویش تعهد می کنم و از خداوند متعال می خواهم در پیمودن این راه خطیر در جهت خدمت به مردم، ارتقای سلامت جامعه و اعتلای میهن اسلامی خویش، بینش مرا افزون، اراده ام را راسخ و گام هایم را استوار گرداند. اینک با پیمانی استوار زیر این سوگند نامه را به دست خود امضا می نمایم و آن را بنام سند شرافت حرفه ای خویش به اداره آموزش دانشکده داروسازی می سپارم.

نام و نام خانوادگی و امضاء دانشجو

گواهی صحت و اصالت پایان نامه

موضوع پایان نامه:

سنتز و ارزیابی خصوصیات فیزیکی شیمیایی و ضد باکتری هیدروژل پلی وینیل الکل/پلی لیزین حاوی نانوذرات نقره اصلاح شده با تانیک اسید

کد پایان نامه: د-۱۸۳

اینجانب پرهام سرمدی فرد دانشجوی دکترای عمومی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل موارد ذیل را تایید می نمایم:

۱) گواهی می نمایم که تحقیقات ارائه شده در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده و صحت و اصالت مطالب نگارش شده مورد تائید است. همچنین در موارد استفاده از دستاوردهای دیگر محققان به مرجع مربوطه اشاره شده است. بدیهی است مسئولیت تمامی مطالبی که نقل قول دیگران نباشد را بر عهده خویش دانسته و پاسخگوی آن خواهم بود.

۲) گواهی می نمایم چنانچه بر اساس مطالب مندرج در پایان نامه قصد چاپ و انتشار مقاله، کتاب و ... را داشته باشم، استاد راهنمای خود را مطلع نموده و با اجازه ایشان اقدام به هر گونه انتشار علمی خواهم کرد.

۳) گواهی می نمایم کلیه حقوق مادی و معنوی حاصل از این اثر متعلق به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل باشد.

نام و نام خانوادگی دانشجو: پرهام سرمدی فرد

امضاء

تاریخ

تقدیم

تقدیم به پدر بزرگووارم، اسطوره ایستادگی و استقامت که درس مردانگی را به من آموخت، به یاد خوبی هایش و به یاد تعبیر عظیم و انسانیش از کلمه عشق، ایثار و از خود گذشتگی که وجودش در این سردترین روزگاران بهترین و محکمترین پشتیبان بود. تقدیم به مادر فداکارم، به پاس عاطفه سرشار و گرمای امید بخش وجودش که سرگردانی و ترس در پناهِش به شجاعت می گراید، به پاس قلب بزرگش که فریادرس و بهترین حامی من است. تقدیم بر خانواده ام که با هم آغاز کردیم، در کنار هم آموختیم و به امید هم به آینده چشم می دوزیم. قلبم لبریز از عشق به شماست و خوشبختی تان منتهای آرزویم و تقدیم به همه عزیزانم که مرا در تدوین این پایان نامه یاری رساندند. به پاس محبت های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی کند.

تشکر و قدردانی

خداوند را سپاس می‌گوییم که به من فرصت داد تا عمر خود را در راه تحصیل علم و دانش سپری کنم و همواره استادانی دلسوز و فرزانه بر سر راهم قرار داد تا در این راه دراز و بی پایان علم جویی، راهنمای راهم باشند.

با تشکر فراوان از استادان عزیز و ارجمندم

سرکار خانم دکتر زینب احمدیان

و

سرکار خانم دکتر شبنم ستاری

و

آقای دکتر حسینعلی ابراهیمی

که همواره بی دریغ راهنمای من بودند و سپاسگزار از زحمات همه کسانی که مرا در تدوین این پایان نامه یاری کرده‌اند.

چکیده

عنوان: سنتز و ارزیابی خصوصیات فیزیکی شیمیایی و ضد باکتری هیدروژل پلی وینیل الکل/پلی لیزین حاوی نانوذرات نقره اصلاح شده با تانیک اسید

مقدمه: زخم و مشکلات مربوط به درمان آن، از جمله موارد چالش برانگیز در سیستم های بهداشتی و درمانی می باشد. مطالعات نشان می دهند که در یک دهه اخیر زخم پوش های جدید مانند هیدروژل ها نتایج قابل توجهی را در ترمیم زخم نشان داده اند. هیدروژل ها به دلیل شفافیت، سهولت در تبادل گازهای تنفسی و آب، جذب ترشحات زخم، خواص زیستی مطلوب و استفاده آسان مورد توجه قرار گرفته اند. در کنار استفاده از هیدروژل ها، بهره گیری از خواص ضد باکتری نانوذرات مختلف باعث تقویت قابلیت درمانی هیدروژل ها خواهد شد. در این مطالعه زخم پوش هیدروژلی بر پایه پلی وینیل الکل تهیه شد. به منظور تقویت خواص ضدباکتری هیدروژل، پلیمر پلی لیزین و نانوذرات نقره اصلاح شده با تانیک اسید و نیز داروی ضدالتهاب آلانتوئین به هیدروژل پلی وینیل الکل اضافه شد. از طرفی حضور تانیک اسید که خود یک ترکیب آنتی باکتریال، آنتی اکسیدان و ضد التهاب است علاوه بر بهبود زخم از طریق مکانیسم های مختلف سبب بهبود اثرات هیدروژل حاصله و در عین حال کاهش اثرات سمی نانوذرات نقره می شود.

مواد و روش ها: به منظور تهیه هیدروژل، ابتدا نانوذرات نقره اصلاح شده با تانیک اسید و پلیمر پلی لیزین پرشاخه از طریق پلیمریزاسیون گرمایی L لیزین-هیدروکلراید به صورت جداگانه تهیه شدند. خصوصیات اندازه ذره ای و بار نانوذرات نقره تعیین شد. سپس سه نوع هیدروژل با غلظت های متفاوتی از نانوذرات نقره ساخته شد و خصوصیات محتوای آب اولیه، درصد تورم پذیری، ظرفیت نگهداری آب و درصد زیست تخریب پذیری ارزیابی شد. پس از بهینه کردن مقدار نانوذرات نقره، هیدروژل نهایی حاوی مقدار بهینه نانوذرات نقره، مقادیر ثابتی از پلی لیزین و داروی ضدالتهاب آلانتوئین تهیه شد. خصوصیات فیزیکی شیمیایی هیدروژل حاصله با تست های طیف سنجی مادون قرمز انتقالی (FTIR)، آنالیز توزین حرارتی (TGA) و پراش پرتو ایکس (XRD) بررسی شد. همین طور اثرات ضدباکتری هیدروژل با روش شمارش کلنی ارزیابی شد.

نتایج: یافته های این مطالعه نشان دادند که تغییر غلظت تست شده نانوذرات نقره اثر قابل توجهی بر روی خصوصیات فیزیکی شیمیایی هیدروژل ندارد. همین طور نتایج تست های FTIR، TGA و XRD تشکیل هیدروژل و بارگذاری دارو داخل هیدروژل را تأیید کردند. نتایج تست شمارش کلنی نشان داد که هیدروژل تهیه شده دارای خاصیت ضد باکتری مناسبی است.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که هیدروژل تهیه شده دارای خواص ضدباکتری مناسبی است و می تواند گزینه درمانی مناسبی برای ترمیم زخم باشد.

کلید واژه ها: زخم، نانوذرات نقره/تانیک اسید، هیدروژل پلی وینیل الکل، پلیمر پلی لیزین پرشاخه

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فهرست مطالب.....	ب
فهرست علائم و اختصارات.....	و
فهرست جداول.....	ز
فهرست اشکال.....	ح
۱- فصل اول : مقدمه تحقیق.....	۱
۱-۱- پوست و ترمیم زخم.....	۲
۲-۱- ترمیم زخم.....	۲
۳-۱- مراحل و عوارض فرایند ترمیم زخم.....	۲
۱-۳-۱- مروری بر زخم ها و پیامدهای آن.....	۲
۲-۳-۱- مراحل بهبود زخم.....	۳
۳-۳-۱- بهبود زخم حاد و مزمن.....	۵
۴-۳-۱- عناصر فیزیکی بهبود زخم مزمن.....	۶
۱-۴-۳-۱- آگزودا.....	۶
۲-۴-۳-۱- عفونت.....	۶
۳-۴-۳-۱- باکتری.....	۷
۴-۴-۳-۱- نکروز.....	۸
۵-۳-۱- تفاوت بافت بهبود یافته و بافت سالم از نظر فیزیولوژیکی.....	۸
۴-۱- رویکردهای درمانی مراقبت از زخم.....	۱۰
۱-۴-۱- مراقبت از زخم از طریق اصل TIME.....	۱۰
۲-۴-۱- بافت (T) - روش دبیدمان.....	۱۱
۱-۲-۴-۱- اتولیتیک.....	۱۲
۲-۲-۴-۱- جراحی.....	۱۲
۳-۲-۴-۱- مکانیکی.....	۱۲
۴-۲-۴-۱- بیولوژیکی.....	۱۳
۵-۲-۴-۱- آنزیمی.....	۱۳
۳-۴-۱- عفونت (I) راهبردهای کاربردی.....	۱۳

- ۱۴-۴-۱- رطوبت (M) تعادل و مدیریت آگزودا.....
- ۱۵-۴-۱- اپیتلیال (E).....
- ۱۶-۵-۱- فرایند بازسازی پوست و روش های درمانی بازسازی پوست.....
- ۱۷-۱-۵-۱- پتانسیل درمانی طب احیاکننده در ترمیم زخم.....
- ۱۷-۲-۵-۱- عوامل رشد دخیل در تحریک بهبود زخم.....
- ۱۸-۳-۵-۱- جایگزین های پوست.....
- ۲۰-۴-۵-۱- ژن درمانی.....
- ۲۱-۵-۵-۱- مهندسی بافت پوست.....
- ۲۳-۶-۱- هیدروژل ها.....
- ۲۴-۱-۶-۱- پلی وینیل الکل.....
- ۲۵-۲-۶-۱- پلی لیزین.....
- ۲۵-۳-۶-۱- نانوذرات.....
- ۲۶-۱-۳-۶-۱- نقره و نانوذرات نقره.....
- ۲۶-۴-۶-۱- تانیک اسید و نانوذرات نقره.....
- ۲۹-۷-۱- اهداف و فرضیات.....
- ۲۹-۱-۷-۱- هدف کلی.....
- ۲۹-۲-۷-۱- اهداف اختصاصی.....
- ۲۹-۳-۷-۱- هدف کاربردی.....
- ۲۹-۴-۷-۱- فرضیات و سوالات تحقیق.....
- ۲- فصل دوم: مواد ، دستگاه ها و روش ها.....**
- ۳۱-۱-۲- نوع مطالعه.....
- ۳۱-۲-۲- مکان انجام مطالعه.....
- ۳۱-۳-۲- طراحی مطالعه.....
- ۳۳-۴-۲- مواد شیمیایی، وسایل آزمایشگاهی، دستگاه ها و حیوانات مورد استفاده در این مطالعه.....
- ۳۳-۱-۴-۲- مواد شیمیایی.....
- ۳۴-۲-۴-۲- تجهیزات دستگاهی.....
- ۳۶-۵-۲- آماده سازی نانوذرات نقره و هیدروژل.....
- ۳۶-۱-۵-۲- تهیه نانوذرات نقره.....
- ۳۷-۲-۵-۲- تهیه پلیمر پلی لیزین پرشاخه.....
- ۳۷-۳-۵-۲- تهیه هیدروژل.....

۳۸.....	۶-۲- بهینه سازی مقدار نانوذرات نقره در هیدروژل
۳۸.....	۱-۶-۲- اندازه گیری محتوای آب اولیه
۳۸.....	۲-۶-۲- اندازه گیری مقدار آب باقیمانده
۳۹.....	۳-۶-۲- اندازه گیری میزان تورم پذیری
۳۹.....	۴-۶-۲- اندازه گیری میزان تخریب پذیری
۴۰.....	۷-۲- بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی و ضد باکتری
۴۰.....	۱-۷-۲- تعیین خصوصیات نانوذرات نقره
۴۰.....	۲-۷-۲- طیف سنج مادون قرمز انتقالی (FTIR)
۴۰.....	۳-۷-۲- پراش اشعه ایکس (XRD)
۴۱.....	۴-۷-۲- توزین حرارتی یا گرماوزن سنجی (TGA)
۴۱.....	۵-۷-۲- روش شمارش کلنی
۴۱.....	۸-۲- روش گردآوری اطلاعات
۴۲.....	۹-۲- روش تجزیه و تحلیل داده ها
۴۲.....	۳- فصل سوم: نتایج
۴۳.....	۱-۳- بررسی اندازه ذرات نانوذرات نقره
۴۴.....	۲-۳- بهینه سازی هیدروژل
۴۴.....	۱-۲-۳- بررسی محتوای آب اولیه
۴۶.....	۲-۲-۳- بررسی قابلیت نگهداری آب هیدروژل
۴۷.....	۳-۲-۳- بررسی رفتار تورم پذیری هیدروژل
۴۸.....	۴-۲-۳- بررسی رفتار تخریب پذیری هیدروژل
	۳-۳- بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی و خواص ضدباکتری هیدروژل ۵۰
۵۰.....	۱-۳-۳- طیف سنجی مادون قرمز انتقالی
۵۱.....	۲-۳-۳- طیف سنجی پراش اشعه ایکس
۵۲.....	۳-۳-۳- آنالیز توزین حرارتی
۵۶.....	۴-۳-۳- بررسی خاصیت ضدباکتری هیدروژل با روش شمارش کلنی
۵۷.....	۴- فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری
۵۸.....	۱-۴- بحث و بررسی متون
۶۰.....	۲-۴- مطالعات مرتبط با پلی وینیل الکل/پلی لیزین در بهبود زخم
۶۲.....	۳-۴- مطالعات مربوط به نانوذرات نقره اصلاح شده با تانیک اسید

- ۴-۴- تشکیل هیدروژل ۶۳
- ۴-۵- بهینه سازی هیدروژل ۶۴
- ۴-۶- خواص فیزیکوشیمیایی و ضد باکتری هیدروژل ۶۵
- ۴-۷- نتیجه گیری ۶۶
- ۴-۸- محدودیت ها ۶۶
- ۴-۹- پیشنهادات ۶۷
- منابع و مأخذ ۶۷**

فهرست علائم و اختصارات

ADSCs :Adipose-Derived Stem Cells
AMPs :Antimicrobial Peptides
CRISPR : Clustered, Regularly Interspaced, Short Palindromic Repeats
ECM :Extracellular Matrix Deposition
EGF : Epidermal Growth Factor
EMT :Electromagnetic Therapy
EpSC :Epidermal Stem Cells
ESCs : Embryonic Stem Cells
FDA :Food and Drug Administration
FGF : Fibroblast Growth Factor
GAG : Glycosaminoglycan
HA: Hyaluronic Acid
IL-1 β :Interleukin-1 β
iPSCs :Induced Pluripotent Stem Cells
JEB :Junctional Epidermolysis Bullosa
MDGF :Macrophage-Derived Growth Factor
MMPs :Metalloproteinases
NPWT :Negative Pressure Wound Therapy
PDGF :Platelet-Derived Growth Factor
PHMB :Polyhexanide And Betaine
ROS :Reactive Oxygen Species
SCs :Silver Cores
SDF-1 :Stromal Cell-Derived Factor 1
TALEN :Transcription Activator-Like Nuclease Effector
TA :Tannic Acid
TDs :Traditional Dressings
TGF- β :Transforming Growth Factor-beta
TiO₂ :titanium dioxide
TNF α :Tumor Necrosis Factor α
ZFN : Zinc Nuclease Finger

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۳۱.....	جدول ۱-۲- فهرست مواد شیمیایی مصرفی
۳۲.....	جدول ۲-۲- فهرست دستگاه های مورد استفاده

فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- شماتیکی از فرایند بهبود زخم و سلول های درگیر در این فرایند.	۵
شکل ۲-۱- تصویر بافت شناسی از پوست سالم، آسیب دیده، در حال ترمیم و ترمیم شده.	۹
شکل ۳-۱- نمایش شماتیک مفهوم TIME.	۱۰
شکل ۴-۱- نمایش شماتیک رویکرد مهندسی بافت کلاسیک.	۲۱
شکل ۱-۲- تصویر شماتیکی از مراحل انجام مطالعه.	۳۰
شکل ۲-۲- شماتیکی از دستگاه های استفاده شده در این کار تحقیقاتی.	۳۴
شکل ۱-۳- نمودار DLS و پتانسیل زتا Ag NPs.	۴۲
شکل ۲-۳- درصد محتوای آب اولیه هیدروژل های PVA و PAg-0.1، PAg-0.05 و PAg-0.01 (n=3; Mean ± SD) (ns; nonsignificant, ***p< 0.0008, **p< 0.0069).	۴۳
شکل ۳-۳- درصد نگهداری آب در هیدروژل های PAg-0.1، PAg-0.05 و PAg-0.01 (n=3; Mean ± SD).	۴۵
شکل ۴-۳- تورم پذیری هیدروژل های PVA، PAg-0.1، PAg-0.05 و PAg-0.01 (n=3; Mean ± SD).	۴۶
شکل ۵-۳- تخریب پذیری هیدروژل های PVA، PAg-0.1، PAg-0.05 و PAg-0.01 (n=3; Mean ± SD).	۴۷
شکل ۶-۳- طیف FTIR پلیمر PVA خالص، پلی لیزین، TA، AgTA، AgNPs، هیدروژل های PVA و PAg-0.01.	۴۹
شکل ۷-۳- الگوی Ag XRD، AgNPs، PVA، PLAG، PL، PLAG، Alla و PLAG-Alla.	۵۰
شکل ۸-۳- آنالیز TGA و DTG پلیمر PVA، Ag(NO ₃)، AgNPs، PLAG، Alla و PLAG-Alla.	۵۳
شکل ۹-۳- بررسی خاصیت ضد باکتری محلول نقره، PLAG-0.01، PAg-0.01 و PLAG-Alla-0.01 با روش شمارش کلنی.	۵۴