بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
دانشکده‌ی دندانپزشکی

پایان‌نامه جهت اخذ درجه دکترای حرفه‌ای دندانپزشکی

عنوان:

بررسی نرخ رهایش کنترل شده‌ی داروی مترونیدازول بنزوات از نانولوله های تیتانیای پوشش داده شده با کیتوسان در ایمپلنت های دندانی اصلاح سطح شده به روش آنودایزینگ الکتروشیمیایی

اساتید راهنما:
دکتر مهدی فتحی

دکتر مهدی رهبر

اساتید مشاور:
دکتر کاظم نجاتی

دکتر عزیز کامران

نگارش:

فاطمه هوشیار

شماره‌ی پایان نامه: د/پ/۲۳۷

مهر ماه ۱۴۰۲

تعهدنامه‌ی اصالت پایان‌نامه

بسمه تعالی

اینجانب فاطمه هوشیار دانش آموخته‌ی رشته‌ی دندانپزشکی مقطع دکتری حرفه‌ای به شماره‌ی دانشجویی ۹۶۱۸۱۶۰۱۷ گواهی می‌نمایم این پایان‌نامه تحت عنوان " **بررسی نرخ رهایش کنترل شده‌ی داروی مترونیدازول بنزوات از نانولوله های تیتانیای پوشش داده شده با کیتوسان در ایمپلنت های دندانی اصلاح سطح شده به روش آنودایزینگ الکتروشیمیایی**

" به راهنمایی اساتید محترم دکتر مهدی فتحی و دکتر مهدی رهبر به‌طور کامل اصل و بدون هرگونه سرقت علمی/ ادبی بر اساس تعریف Plagiarism نگارش شده است و تمام یا قسمتی از آن توسط فرد دیگری در پایان‌نامه یا مراکز علمی دیگر ارائه نشده است. در ضمن اینجانب از مقررات مربوط به عدم رعایت صداقت در ارائه‌ی پایان‌نامه که منجر به مردود شدن و ارجاع به شورای پژوهشی دانشکده می‌شود، اطلاع کافی دارم.

تاریخ و امضاء دانشجو

بدین وسیله اصالت (Originality) و صحت نتایج این پایان نامه مورد تائید اینجانب **دکتر مهدی فتحی و دکتر مهدی رهبر** استاد راهنما می‌باشد.

تاریخ و امضاء استاد راهنمای اول

تاریخ و امضاء استاد راهنمای دوم

سپاسگزارم ،

از خداي مهربانم كه اين فرصت را در زندگي برايم فراهم كرد تا براي فهم اندكي از بيَ ـ كوچك كنم؛

و سپاسگزاراستاد گرانقدرم ... ی دكتر مهدی فتحی و دكتر مهدی رهبر هستم كه با راهنمايي‌ها وكمك‌هاي بيدريغشان دشواري‌هاي راه را برايم هموار و پيمودن مسير را برايم ميسر نمودند، همچنين از جناب آقاي دكتر كاظم نجاتی و جناب آقای دكترعزيز كامران در مسند استادمشاور در اين كار تحقيقاتی و در هر چه پربار شدن اين اثر كمك‌هايشان همی‌شه شامل حال بنده بود نيز كمال تشكر را دارم.

و سپاس ويژه از خانواده عزيزم كه همواره در تمامي مراحل زندگي همراهم بوده و هستند.

بدون شک جایگاه و منزلت استاد، اجّل از آن است که در مقام قدردانی از زحمات بی شائبه ی او، با زبان قاصر و دست ناتوان، چیزی بنگاریم.

از استاد گرامی‌ام دکتر مهدی فتحی بسیار سپاس گذارم چراکه بدون راهنمایی‌های ایشان انجام این پایان‌نامه بسیار مشکل می‌نمود. از آقایان دکتر مهدی رهبر ، دکتر کاظم نجاتی و دکتر عزیز کامران نیز به دلیل یاری‌ها و راهنمایی‌های بی چشمداشتشان که بسیاری از سختی‌ها را برایم آسان‌تر نمودند، تقدیر و تشکر می‌نمایم.

چکیده

بررسی نرخ رهایش کنترل شده‌ی داروی مترونیدازول بنزوات از نانولوله های تیتانیای پوشش داده شده با کیتوسان در ایمپلنت های دندانی اصلاح سطح شده به روش آنودایزینگ الکتروشیمیایی

مقدمه: تیتانیوم (Ti) و آلیاژهای آن به دلیل خواص مکانیکی و شیمیایی بالایی که دارند به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان ایمپلنت دندانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. عفونت باکتریایی از شایع‌ترین عوامل در عدم موفقیت ایمپلنت-های دندانی هستند. مطالعه‌ی حاضر، با هدف طراحی ایمپلنت‌های دندانی مبتنی بر نانولوله‌های تیتانیا که نه تنها از زیست سازگاری بالایی برخوردار هستند، بلکه از توانایی بارگذاری دارو نیز برخوردار می‌باشند استفاده شده است.

مواد و روش‌ها: آرایه‌های نانولوله تیتانیا (TiO_2) بر روی سطح دیسک تیتانیوم با اکسیداسیون آندی دو مرحله‌ای ساخته شدند. تعداد کل نمونه‌ها ۹۰ نمونه محاسبه شد. جهت سنتز نانولوله‌های تیتانیا از فرآیند آندایزاسیون با یک منبع تغذیه dc ثابت ۸۰ ولت و زمان ۱، ۲، ۴، ۸ و ۱۰ ساعت استفاده شد. آرایه‌های نانولوله تیتانیا توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی (FESEM)، میکروسکوپ نیروی اتمی (AFM) و زاویه‌ی تماس (CA)، آزمون (EDX) و (XRD) مورد مطالعه قرار گرفتند. در این پژوهش از نانولوله‌های سنتز شده در زمان‌های ۴، ۸ و ۱۰ ساعت جهت بارگذاری دارو استفاده شد. نانولوله‌های تیتانیا سنتز شده دارای قطر ۱۳۰-۱۱۰ نانومتر و طول تقریبی ۳۵ میکرومتر می‌باشد. در ادامه، از داروی مترونیدازول بنزوات، به‌عنوان داروی اصلی کنترل عفونت‌های دندانی جهت بارگذاری در نانولوله‌ها به‌روش غوطه‌وری و پیپتینگ استفاده شد. بررسی رهایش دارو از نمونه‌ها با استفاده از دستگاه uv-visible استفاده گردید. جهت کنترل رهایش دارو وبررسی خاصیت آنتی‌باکتریال آن‌ها از نانولوله‌های تیتانیا از یک پوشش پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر کیتوسان استفاده شد. داده‌ها پس از جمع‌آوری، با استفاده از از آنالیز واریانس اندازه‌های تکراری ANOVA و اثر پیلای تحلیل گردید.

یافته‌ها: تصاویر FE-SEM از نانولوله‌های تیتانیا وجود ساختارهای لوله‌ای کشیده را نشان می‌دهد. الگوی XRDاز نانولوله‌های تیتانیا سنتز شده، فاز کریستالی آناتاز تیتانیا را نشان می‌دهد. تجزیه و تحلیل میکروسکوپ نیروی اتمی AFM برای بررسی اثر آندایزاسیون بر خواص الکتروشیمیایی و سطحی تیتانیوم آمورف انجام شد. رهایش دارو از نمونه‌های آندایز شده در ۴، ۸ و ۱۰ ساعت، به ترتیب ۳، ۱۱ و ۲۴ ساعت بود و مدت زمان رهایش دارو از نمونه‌های آندایز شده و پوشش داده شده با کیتوسان، به ترتیب ۶، ۸ و ۱۳ روز بدست آمد. همچنین آزمون‌های آماری تفاوت معناداری در رهایش دارو در گروه‌های مختلف را نشان داد (P-Value <۰/۰۱).

کلمات کلیدی: ایمپلنت دندانی، نانولوله‌ی تیتانیا، آنودایزینگ الکتروشیمیایی، بیوپلیمر کیتوسان، پوشش‌دهی، رهایش دارو

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: معرفی پژوهش

۱-۱. بیان مسئله ۲

۱-۱-۱. مقدمه، بیان مسأله و ضرورت انجام پژوهش ۲

۱-۲. اهداف پژوهش ۶

۱-۳. هدف کلی ۶

۱-۴. اهداف اختصاصی ۷

۱-۵. اهداف کاربردی ۷

۱-۶. سؤالات و فرضیه‌های پژوهش ۷

۱-۷. تعریف واژه‌ها ۸

فصل دوم: مبانی نظری و پیشینه پژوهش

۲-۱. مقدمه ۱۱

۲-۲. بیان مسئله ۱۳

۲-۲-۱. ایمپلنت‌های دندانی ۱۶

۲-۲-۲. طبقه‌بندی ایمپلنت‌های دندانی ۱۷

۲-۲-۳. سطوح و زیست‌سازگاری ۱۸

۲-۳-۱. تیتانیوم به عنوان بیومتریال ۱۹

۲-۳-۲. پاسخ‌های بیولوژیکی ایمپلنت ۲۰

۲-۳-۴. نانو مواد و زیست سازگاری ۲۱

۲-۴. اصلاح سطح دی‌اکسید تیتانیوم در مقیاس نانو ۲۳

۲-۴-۱. عدم کارایی ایمپلنت‌های دندانی ۲۵

۲-۵. کنترل سطح و فصل مشترک استخوان با ایمپلنت ۲۶

۲-۵-۱. روش‌های فیزیکی/ شیمیایی ۲۶

۲-۵-۲. روش‌های بیوشیمیایی ۲۷

۲-۶. طرح استفاده از بیومتریال‌ها و بیوتکنولوژی نانولوله‌های تیتانیا ۲۹

۲-۶-۱. نقش حضور نانولوله‌های تیتانیا در سطح ۲۹
۲-۶-۲. آرایه‌های نانولوله‌های تیتانیوم دی‌اکسید ۳۰
۲-۶-۳. تیتانیوم و دی‌اکسیدتیتانیوم (تیتانیا) ۳۱
۲-۶-۴. فازهای دی‌اکسیدتیتانیوم (آناتاز، بروکیت و روتیل) ۳۳
۲-۷. نانولوله‌های تیتانیوم دی‌اکسید و ساخت آن‌ها ۳۴
۲-۷-۱. ساخت آرایه‌های منظم نانولوله تیتانیا به روش قالب‌گیری مستقیم ۳۵
۲-۷-۲. ساخت آرایه‌های منظم نانولوله تیتانیا به روش هیدروترمال (SOL-GEL) ۳۷
۲-۷-۳. ساخت نانولوله تیتانیا به روش الکترواسپینینگ ۳۸
۲-۷-۴. ساخت آرایه‌های منظم نانولوله تیتانیا به روش آنودایزینگ ۳۹
۲-۷-۵. ساخت آرایه‌های منظم نانولوله تیتانیوم دی‌اکسید به وسیله آندایزینگ الکتروشیمیایی.. ۴۱
۲-۸. عملیات حرارتی نانولوله‌های دی‌اکسیدتیتانیوم ۴۴
۲-۸-۱. تبدیل فاز آمورف به آناتاز ۴۴
۲-۸-۲. تبدیل فاز آناتاز به روتیل ۴۵
۲-۹. کیتوسان و کاربرد آن در حوزه‌ی بیومتریال ۴۶
۲-۹-۱. پیدایش کیتوسان ۴۶
۲-۹-۲. ساختار کیتوسان ۴۶
۲-۹-۳. قابلیت اصلاح در کیتوسان ۴۸
۲-۱۰. مهندسی رهایش کنترل شده‌ی دارو ۴۹
۲-۱۰-۱. تعاریف، اصول ومبانی نظری در رهایش دارو ۵۰
۲-۱۱. رهایش دارو ۵۱
۲-۱۱-۱. مکانیسم‌های آزادسازی در سامانه‌ی رهایش دارو ۵۳
۲-۱۲. مکانیسم‌های رهایش دارو ۵۵
۲-۱۳. فرایندهای ارتقاء دهنده یا مانع شونده از رهایش ۵۶
۲-۱۴. پلیمر در داروسازی ۵۷
۲-۱۵. پلیمرهای زیست تخریب پذیر ۵۹
۲-۱۵-۱. تخریب پلیمر ۵۹
۲-۱۵-۱. فرسایش پلیمر ۶۰
۲-۱۳. مروری بر پیشینه‌ی پژوهش ۶۲

فصل سوم: مواد و روش‌ها

۳-۱. نوع مطالعه و روش پژوهش ۶۸

۳-۲. جامعه‌ی آماری پژوهش ۶۸

۳-۳. حجم نمونه و روش نمونه‌گیری ۶۹

۳-۴. ابزار و روش گردآوری داده‌ها ۷۰

۳-۴-۱. مواد اولیه مورد استفاده در این کار تحقیقاتی ۷۰

۳-۵. آماده‌سازی نمونه‌های ایمپلنت‌های تیتانیومی ۷۱

۳-۶. آماده‌سازی سامانه‌ی کنترل پارامترها ۷۳

۳-۷. الکتروپولیش ۷۵

۳-۸. آنودایزینگ الکتروشیمیایی ۷۶

۳-۹. آنودایزینگ الکتروشیمیایی در حمام آلی ۷۶

۳-۱۰. بارگذاری داروی مترونیدازول بنزوات ۷۷

۳-۱۱. تعیین الگوی رهایش مترونیدازول بنزوات در محیط برونتنی ۷۷

۳-۱۲. آماده‌سازی پلیمر کیتوسان ۷۸

۳-۱۳. مطالعات میکروسکوپی ۷۸

۳-۱۴. آزمون عملیات حرارتی ۷۹

۳-۱۵. آنالیز پراش پرتو ایکس XRD ۸۰

۳-۱۶. بررسی آبدوستی و آبگریزی سطح ایمپلنت اصلاح سطح شده ۸۰

۳-۱۷. بررسی توپوگرافی سطح ایمپلنت اصلاح سطح شده با AFM ۸۱

۳-۱۸. درجه‌ی تورم ۸۲

۳-۱۹. اندازه‌گیری کمی میزان تخریب ۸۲

۳-۲۰. کدگذاری نمونه‌های ۸۲

۳-۲۱. متغیرهای تحقیق ۸۲

۳-۲۲. روش تجزیه و تحلیل داده‌ها و بررسی آماری ۸۵

۳-۲۳. ملاحظات اخلاقی ۸۵

فصل چهارم: یافته‌های پژوهش

۴-۱. مقدمه ۸۷

۴-۲. نتایج تصاویر FE-SEM نانولوله‌های آندایز شده ۸۷
۴-۳. تعیین طول، قطر و ارتفاع نانولوله‌های آندایز شده ۹۰
۴-۴. تجزیه و تحلیل توپوگرافی سطح به‌وسیله‌ی دستگاه AFM ۹۳
۴-۵. نتایج آنالیز پراش اشعه‌ی X نمونه ایمپلنت آندایز شده پس از عملیات حرارتی ۹۶
۴-۶. بررسی آزمون EDS جهت شناسایی عناصر موجود در دیسک‌های TI6AL4V ۹۷
۴-۷. نتایج حاصل از آزمون زاویه‌ی تماس ۹۷
۴-۸. نتایج میزان تست جذب آب نمونه‌ها ۹۹
۴-۹. نتایج آزمون کاهش فیلم نازک کیتوسان (تخریب‌پذیری) ۱۰۰
۴-۱۰. نتایج حاصل از بررسی نرخ رهایش دارو ۱۰۱

فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری

۵-۱. بحث و نتیجه‌گیری ۱۰۸
۵-۲. محدودیت‌های پژوهش ۱۱۲
۵-۳. پیشنهاد برای کارهای تحقیقات آتی ۱۱۲
منابع و مأخذ ۱۱۵

فهرست جدول‌ها

عنوان صفحه

جدول ۲-۱: تقسیم‌بندی ایمپلنت‌های دندانی ۱۸
جدول ۲-۲: فراوانی عناصر در کره‌ی زمین ۳۳
جدول ۲-۳: فرایندهای گزارش شده به‌عنوان مکانیسم‌های رهایی یا فرایندهای کنترل شده در رهایش دارو ۵۵
جدول ۲-۴: فرایندهایی که ممکن است نرخ رهایش دارو را افزایش یا کاهش دهند ۵۵
جدول ۵-۲: پلیمرها مورد استفاده در رهایش دارو ۵۸
جدول ۳-۱: لیست و مشخصات مواد اولیه‌ی مورد استفاده ۷۰
جدول ۳-۲: کدگذاری نمونه‌ها بر حسب زمان آنودایزینگ الکتروشیمیایی ۸۲
جدول ۳-۳: جدول متغیرها ۸۳
جدول ۴-۱: نتایج به‌دست آمده از طول، قطر وضخامت نانولوله‌ها از تصاویر FE-SEM ۹۱
جدول ۴-۲: نتایج به‌دست آمده از تصاویر AFM ۹۵
جدول ۴-۳: درصد عناصر موجود در دیسک تیتانیوم ۹۷
جدول ۴-۴: نتایج حاصل از آزمون زاویه‌ی تماس ۹۹
جدول ۵-۴: رهایش داروی آنتی‌بیوتیک مترونیدازول بنزوات از ایمپلنت تیتانیوم/ نانولوله‌ی تیتانیای پوشش داده شده با نانوپوشش کیتوسان ۱۰۴
جدول ۶-۴: آنالیز آماری تکراری و اثر پیلای گروه‌های مورد آزمایش ۱۰۶

فهرست اشکال

عنوان صفحه

شکل ۲-۱: شماتیکی از اجزای مختلف ایمپلنت کاشته شده در داخل حفره‌ی دهانی ۱۳

شکل ۲-۲: شماتیکی از سرنوشت ایمپلنت جای‌گذاری شده در داخل استخوان و پوست. ۱۶

شکل ۲-۳: شماتیکی از وقایع ایمپلنت‌ها پس از کاشته شدن در بدن ۲۰

شکل ۲-۴: شماتیکی از آب‌دوستی و آب‌گریزی سطوح نانولوله‌های تیتانیا ۲۴

شکل ۲-۵: قطعه‌ای از فلز پیدا شده در طبیعت (چپ) و فلز تیتانیوم بعد از تبدیل به فویل (راست). ۳۱

شکل ۲-۶: (A) تصویر کریستالی از مینرال آناتاز با رنگ سیاه یافت شده در طبیعت، (B) تصویر مینرال روتیل با رنگ سیاه یافت شده در طبیعت (۲۰۰)، (C) تصویری از مینرال بروکیت قرمز یافت شده در طبیعت، (D) تصویری از پودر تیتانیوم سفید رنگ ۳۳

شکل ۲-۷: توضیحی از فرایند ساخت نانولوله دی‌اکسیدتیتانیوم روی قالب PMMA ۳۵

شکل ۲-۸: تصویر SEM از نانولوله تیتانیوم دی‌اکسید ساخته شده روی قالب PMMA ۳۵

شکل ۲-۹: نمایش (A) قالب مثبت، (B) قالب منفی ۳۶

شکل ۲-۱۰: (A) تصویر SEM از نانولوله تیتانیوم دی‌اکسیدتشکیل شده به وسیله‌ی روش سل-ژل، (B) تصویر TEM از نانولوله ساخته شده) ۳۷

شکل ۲-۱۱: طرحی از روش الکترواسپینینگ برای ساخت فیبر) ۳۷

شکل۲-۱۲: طرحی از روش آماده‌سازی مستقیم نانولوله‌های به وسیله الکترواسپینینگ ۳۸

شکل ۲-۱۳: نمایشی از سلول آندایز الکتروشیمیایی ۴۱

شکل ۲-۱۴: تصاویر SEM آرایه‌ی نانولوله دی‌اکسیدتیتانیوم از نماهای مختلف ۴۲

شکل ۲-۱۵: طیف XRD از نمونه‌ی تیتانیومی آنیل شده در درجه حرارت‌های مختلف ۴۴

شکل ۲-۱۶: واحد ساختار شیمیایی کیتوسان ۴۶

شکل ۲-۱۷: نمودار پنجره درمانی. ۵۱
شکل ۲-۱۸: مکانیسم‌های واقعی رهایش، (A) نفوذ از طریق منافذ پرشده با آب، (B) نفوذ از طریق پلیمر، (C) فشار اسمزی و (D) فرسایش ۵۴
شکل ۲-۱۹: فرایند تخریب در پلیمرها ۵۹
شکل ۲-۲۰: شماتیک کلی فرسایش سطحی و حجمی. الف) فرسایش حجمی و ب) فرسایش از سطح که ترکیبی از تخریب، انحلال و انتشار است. ۶۰
شکل ۲-۲۱: شماتیک رهایش دارو از سامانه‌ی دارورسان ۶۲
شکل ۳-۱: نمونه‌های آماده شده بعد از مانت سرد ۷۲
شکل ۳-۲: شماتیک سیستم برق و منبع تغذیه ۷۳
شکل ۳-۳: سامانه برق و منبع تغذیه دستگاه آندایزینگ ۷۳
شکل ۳-۴: ترازوی دیجیتالی استفاده شده در آزمایش ۷۴
شکل ۳-۵: حمام التراسونیک مورد استفاده ۷۵
شکل ۳-۶: میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی ۷۹
شکل ۳-۷: کوره عملیات حرارتی استفاده شده ۸۰
شکل ۳-۸: سیستم اندازه‌گیری زاویه‌ی تماس در این کار تحقیقاتی ۸۱
شکل ۳-۹: دستگاه AFM به‌کار گرفته شده در آزمایش زبری سنجی ۸۱
شکل ۴-۱: شماتیکی از نانولوله‌های سنتز شده، الف) ایمپلنت تیتانیومی، ب) پوشش نانولوله‌های تیتانیا بر روی بستر دیسک تیتانیوم ۸۷
شکل ۴-۲: الف) نمونه‌ی ۱ ساعت آنودایز شده، ب) نمونه‌ی آندایز شده در ۲ ساعت، ج) نمونه‌ی آندایز شده در ۴ ساعت، د) نمونه‌ی آندایز شده در ۸ ساعت ه) نمونه‌ی آندایز شده در ۱۰ ساعت، و) نمونه‌ی کنترل ۸۸
شکل ۴-۳: الف) طول نانولوله‌های سنتز شده در ۸ ساعت آنودایز و ب) طول نانولوله‌های سنتز شده در ۱۰ ساعت آنودایز ۸۹
شکل ۴-۴: تصاویر FE-SEM به‌دست آمده از نانولوله‌های تیتانیا و تعیین اندازه‌ی آن‌ها، الف) قطر نانولوله‌ها، ب) ضخامت دیواره و ج) طول نانولوله‌ها ۹۰
شکل ۴-۵: تصاویر FE-SEM به‌دست آمده از نانولوله‌های تیتانیا پس از بارگذاری داروی مترونیدازول بنزوات و پوشش‌دهی با کیتوسان ۹۲

شکل ۴-۶: الگوی میکروسکوپ اتمی (AFM)، الف) نمونه‌ی آندایز شده در ۱ ساعت، ب) نمونه‌ی آندایز شده در ۲ ساعت، ج) نمونه‌ی آندایز شده در ۴ ساعت، د) نمونه‌ی آندایز شده در ۸ ساعت، ه) نمونه‌ی آندایز شده در ۱۰ ساعت، ۹۴
شکل ۴-۷: نمودار XRD از نانولوله‌های دی‌اکسید تیتانیوم قبل و پس از عملیات حرارتی ۹۶
شکل ۴-۸: نتایج حاصل از آزمون EDS ۹۷
شکل ۴-۹: الف) نمونه‌ی دیسک تیتانیوم درجه‌ی پزشکی بدون اصلاح سطح، ب) نمونه‌ی آندایز شده در ۱ ساعت، ج) نمونه‌ی آندایز شده در ۲ ساعت، د) نمونه‌ی آندایز شده در ۴ ساعت، ه) نمونه‌ی آندایز شده در ۸ ساعت، و) نمونه‌ی آندایز شده در ۱۰ ساعت، ۹۸
شکل ۴-۱۰: نمودار میزان جذب آب نمونه‌ها بعد از قرار گیری در PBS به مدت ۲۴ ساعت ۹۹
شکل ۴-۱۱: نمودار درصد کاهش جرم نانوپوشش کیتوسان ۱۰۰
شکل ۴-۱۲: نمودار مقایسه‌ای رهایش داروی آنتی‌بیوتیک مترونیدازول بنزوات، الف) رهایش کل و ب) رهایش اولیه‌ی دارو برای ایمپلنت تیتانیوم/ نانولوله تیتانیای بدون پوشش ۱۰۲
شکل ۴-۱۳: نمودار مقایسه‌ای رهایش داروی آنتی‌بیوتیک مترونیدازول بنزوات، الف) رهایش کل و ب) رهایش اولیه برای ایمپلنت تیتانیوم/ نانولوله تیتانیای پوشش داده شده با کیتوسان ۱۰۳