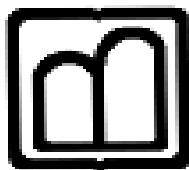


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و  
خدمات بهداشتی درمانی اردبیل  
دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت دریافت درجه‌ی دکترای حرفه‌ای داروسازی

عنوان:

ارزیابی اثر هیدروژل پلی‌لیزین/کربوکسی متیل سلولز اکسیدایز بارگذاری شده با داروی

آلانتوئین جهت تسریع در ترمیم زخم

اساتید راهنما:

دکتر زینب احمدیان

دکتر شبنم ستاری

نگارش:

پریا اسمعیل نژاد اهرنجانی

کد پایان نامه: د-۱۹۱

سال تحصیلی: ۱۴۰۱-۰۲

## 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 صبوره، 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 اعتدالی 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:

ارزیابی اثر هیدروژل پلی لیزین/کربوکسی متیل سلولز اکسیدایز بارگذاری شده با داروی آلانتوئین جهت تسریع در ترمیم زخم

اینجانب پریا اسمعیل نژاد اهرنجانی 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: پریا اسمعیل نژاد اهرنجانی

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 .

## تشکر و قدردانی

خداوند را سپاس می گویم 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

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

## چکیده

**عنوان:** ارزیابی اثر هیدروژل پلی‌لیزین/ کربوکسی متیل سلولز اکسیدایز بارگذاری شده با داروی آلانتوئین جهت تسریع در ترمیم زخم

**مقدمه:** پوست به عنوان بزرگ‌ترین و مهم‌ترین اندام است و بدن را در برابر آسیب‌های خارجی محافظت می‌کند. علی‌رغم قابلیت تولید مجدد خود، نقایص شدید پوستی مانند انواع زخم‌ها خودبخود بهبود پیدا نمی‌کنند و احتیاج به درمان‌های کمکی دارند. زخم‌ها، یکی از شایع‌ترین مشکلات درمانی پوستی هستند که در مواردی با استفاده از روش‌های موجود درمان نشده و باید توسط روش‌های درمانی جایگزین ترمیم شوند. در سال‌های اخیر پیشرفت‌های زیادی در زمینه‌ی ترمیم زخم‌ها بر پایه‌ی مواد زیستی جدید صورت گرفته است. در این میان هیدروژل‌ها به دلیل دارا بودن خواص ساختاری منحصر به فرد و تشابه زیاد با ماتریکس خارج سلولی، یکی از مواردی هستند که می‌توانند محیط زیستی پوست را تقلید کنند. مطالعات نشان داده‌اند که هیدروژل‌ها را می‌توان به عنوان زخم‌پوش دائمی و یا موقت برای ترمیم و بازسازی آسیب‌های پوستی ناشی از زخم‌های مختلف استفاده کرد. بنابراین با بهره‌گیری از خواص عالی هیدروژل‌ها، در این مطالعه زخم‌پوش هیدروژلی بر پلی-لیزین/ کربوکسی متیل سلولز اکسیدایز تهیه و با داروی آلانتوئین بارگذاری شد.

**مواد و روش‌ها:** به منظور تهیه هیدروژل، ابتدا کربوکسی متیل سلولز اکسیدایز و پلیمر پلی‌لیزین پرشاخه به صورت جداگانه تهیه شدند. سپس هیدروژل پلی‌لیزین/ کربوکسی متیل سلولز اکسیدایز حاوی ترکیب ضدالتهاب آلانتوئین از طریق واکنش شیف باز<sup>۱</sup> تهیه شد. همین‌طور جهت انجام تست‌های حیوانی، پلیمر ژلاتین به ساختار نهایی هیدروژل اضافه شد. خصوصیات فیزیکوشیمیایی هیدروژل حاصله با تست‌های طیف سنجی مادون قرمز انتقالی (FTIR)<sup>۲</sup>، پراش پرتو ایکس (XRD)<sup>۳</sup> و آنالیز توزین حرارتی (TGA)<sup>۴</sup> بررسی شد. رهایش آلانتوئین، سمیت سلولی و اثرات ضدباکتری هیدروژل ارزیابی شد. در نهایت اثر درمانی هیدروژل بر روی ترمیم زخم مدل حیوانی مطالعه و بررسی شد.

**نتایج:** نتایج تست‌های FTIR، XRD و TGA تشکیل هیدروژل و بارگذاری دارو داخل هیدروژل را تأیید کردند. یافته‌های تست سمیت سلولی نشان داد که هیدروژل سمیتی بر روی سلول‌های فیبروبلاست ندارد. نتایج تست شمارش کلنی تأیید کرد که هیدروژل تهیه شده دارای خاصیت ضد باکتری مناسبی است. یافته‌های مطالعات حیوانی نشان دادند که هیدروژل اثر قابل توجه‌ای بر روی ترمیم زخم حیوانی دارد. **نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که هیدروژل تهیه شده دارای خواص ضدباکتری مناسبی است، زیست سازگار بوده و علاوه بر کنترل کردن آزادسازی دارو، هیدروژل باعث بهبود تسریع زخم می‌شود.

**کلید واژه‌ها:** ترمیم زخم، هیدروژل، پلی‌لیزین، کربوکسی متیل سلولز، آلانتوئین

1. Schiff base
2. Fourier transform infrared spectroscopy
3. X-ray diffractometry
4. Thermal gravimetric analysis

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
ب	فهرست مطالب
۵	فهرست علائم و اختصارات
و	فهرست جداول
ز	فهرست اشکال
۱	۱- فصل اول: مقدمه تحقیق
۲	۱-۱- زخم و ضرورت انجام طرح
۳	۲-۱- اهمیت ترمیم زخم و کاربرد زخم پوش های نوین
۵	۳-۱- طراحی هیدروژل بر پایه ی پلی لیزین/کربوکسی متیل سلولز/آلانتوئین
۶	۱-۳-۱- هیدروژل ها
۱۰	۲-۳-۱- پلی لیزین
۱۲	۳-۳-۱- سلولز
۱۵	۴-۳-۱- آلانتوئین
۱۷	۴-۱- اهداف و فرضیات
۱۷	۱-۴-۱- هدف کلی
۱۷	۲-۴-۱- اهداف اختصاصی
۱۷	۳-۴-۱- هدف کاربردی
۱۸	۴-۴-۱- فرضیات و سوالات تحقیق
۱۸	۲- فصل دوم: مواد ، دستگاه ها و روش ها
۱۹	۱-۲- نوع مطالعه و مکان انجام مطالعه
۲۰	۲-۲- مواد شیمیایی، وسایل آزمایشگاهی، دستگاه ها و حیوانات مورد استفاده
۲۰	۱-۲-۲- مواد شیمیایی



۲۰	تجهیزات دستگاهی	۲-۲-۲
۲۳	آماده سازی حیوانات	۳-۲
۲۱	آماده سازی هیدروژل	۴-۲
۲۱	تهیه پلیمر پلی لیزین پرشاخه و کربوکسی متیل سلولز اکسیدایز	۱-۴-۲
۲۲	آماده سازی هیدروژل	۲-۴-۲
۲۳	منحنی استاندارد	۵-۲
۲۴	بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی هیدروژل	۶-۲
۲۴	طیف سنج مادون قرمز انتقالی (FTIR)	۱-۶-۲
۲۴	پراش اشعه ایکس (XRD)	۲-۶-۲
۲۵	توزین حرارتی یا گرماوزن سنجی (TGA)	۳-۶-۲
۲۵	بررسی خاصیت ضد باکتری هیدروژل با روش شمارش کلنی	۷-۲
۲۵	بررسی سمیت سلولی هیدروژل	۸-۲
۲۶	بررسی رهایش آلانتوئین از هیدروژل	۹-۲
۲۷	بررسی اثر ترمیم زخم هیدروژل	۱۰-۲
۲۷	تجزیه و تحلیل داده ها	۱۱-۲
۲۸	<b>فصل سوم: نتایج</b>	۳
۳۰	بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی، سمیت سلولی و خواص ضدباکتری هیدروژل	۱-۳
۳۰	طیف سنجی مادون قرمز انتقالی	۱-۱-۳
۳۱	طیف سنجی پراش پرتو ایکس	۲-۱-۳
۳۳	آنالیز توزین حرارتی	۳-۱-۳
۳۷	بررسی خاصیت ضد باکتری هیدروژل با روش شمارش کلنی	۴-۱-۳
۳۴	بررسی سمیت سلولی هیدروژل	۵-۱-۳
۳۶	بررسی رهایش آلانتوئین از هیدروژل	۲-۳

۳-۳	بررسی روند بهبود زخم	۳۹
۴	فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری	۴۱
۱-۴	بحث و بررسی متون مرتبط با مطالعه انجام شده	۴۲
۲-۴	آماده سازی و تعیین خصوصیات هیدروژل	۴۶
۳-۴	بررسی خواص ضدباکتری و سمیت سلولی هیدروژل	۴۸
۴-۴	بررسی رهایش آلانتوئین از هیدروژل	۵۰
۵-۴	بررسی ترمیم زخم	۵۰
۶-۴	نتیجه گیری	۵۱
۷-۴	پیشنهادات	۵۲
۵۳	منابع و مأخذ	۵۳

**CMC:** Carboxymethyl cellulose

**IPN:** Interpenetrating Polymer Networks

**Alla:** Allantoin

**FDA :**Food and Drug Administration

**FGF:** Fibroblast Growth Factor

**Lys:** lysin

**PL:** Poly lysin

**PVA:** Polyevinyl alcohole

**PEG:** Polyethylene glycol

**PHEMA:** Polyhydroxyethylmethacrylate

**PNVP:** Polyvinylpyrrolidone

**PHPMA:** Poly (N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide)

**PBS:** Phosphate buffer saline

**OCMC:** Oxidized carboxy methylene cellulose

**PLOC:** Poly lysin-Oxidized carboxy methylene cellulose

**PLOCG:** Poly lysin-Oxidized carboxy methylene cellulose-Gelatin

**PLOCG-Alla:** Poly lysin-Oxidized carboxy methylene cellulose-Gelatin-Allantoin

**MTT:** 3-[4, 5-dimethylthiazole-2-yl]-2, 5-diphenyltetrazolium bromide

**DMEM:** Dulbecco's modified Eagle medium

**FBS:** Fetal bovine serum

## فهرست جداول

صفحه	عنوان
۲۰.....	جدول ۱-۲- فهرست مواد شیمیایی مصرفی
۲۱.....	جدول ۲-۲- فهرست دستگاه های مورد استفاده

## فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- شماتیکی از طبقه‌بندی هیدروژل‌ها بر اساس منبع تهیه.....	۸
شکل ۱-۲- شماتیکی از روند تحقیقات انجام شده بر روی روش‌های تهیه پلی‌لیزین.....	۱۲
شکل ۱-۳- تصویر شماتیک از ریزساختار یک فیبر سلولزی.....	۱۵
شکل ۱-۴- ساختار شیمیایی آلانتوئین.....	۱۷
شکل ۱-۲- منحنی استاندارد آلانتوئین.....	۲۴
شکل ۱-۳- طیف FTIR ژلاتین، آلانتوئین، لیزین، پلی‌لیزین، CMC، OCMC، PLOC، PLOGC و PLOGG-Alla.....	۳۱
شکل ۲-۳- الگوی XRD ژلاتین، آلانتوئین، لیزین، پلی‌لیزین، OCMC، PLOC، PLOGC و PLOGG-Alla.....	۳۲
شکل ۳-۳- آنالیز TGA و DTG PLOGC، PLOC و PLOGG-Alla.....	۳۳
شکل ۴-۳- بررسی خاصیت ضد باکتری تگادرم، پلی‌لیزین، OCMC، PLOC، PLOGC و PLOGG-Alla با روش شمارش کلنی.....	۳۴
شکل ۵-۳- بررسی زنده‌مانی سلولی پلی‌لیزین، OCMC، PLOC، PLOGC و PLOGG-Alla با روش MTT.....	۳۶
شکل ۶-۳- نمودار رهایش تجمعی آلانتوئین از هیدروژل PLOGG-Alla (n=3; mean ± SD).....	۳۷
شکل ۷-۳- تصاویر گرفته شده از محل زخم در روزهای ۰، ۳، ۷ و ۱۴ بعد از جراحی (n=3; mean ± SD).....	۳۹
شکل ۸-۳- مساحت باقیمانده زخم در روزهای ۰، ۳، ۷ و ۱۴ بعد از جراحی (n=3; mean ± SD).....	۳۹