



تهیه نانوالیاف PVP/Gelatin حاوی سیلورسولفادiazین به عنوان پانسمان زخم‌های سوختگی

نازنین پورشریفی^۱ | داریوش سمنانی^۲ | سیده نوشین بنی طباطبائی^۳ | عارف فخرعلی^۴

سوختگی نوعی آسیب به گوشت یا پوست است که از جمله عوامل معلولیت و مرگ و میر در دنیاست. سوختگی در اثر انفجار، مایعات داغ، سرما و مواد شیمیایی حاصل می‌گردد که بر اثر شدت آن اثرات متفاوتی روی پوست دارد. امروزه ساختارهای نانولیافی به دلیل دارا بودن خواصی از قبیل بالابودن نسبت سطح به حجم و تخلخل بالا کاربرد ویژه‌ای در درمان سوختگی پیدا کرده‌اند. در این تحقیق بستر نانولیافی پلی‌وینیل‌پایرولیدون/ژلاتین با استفاده از روش الکتروریسی تولید شد. خصوصیات فیزیکی و مکانیکی این ساختار نانولیافی با انجام آزمایش‌هایی از قبیل میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، طیف‌سنجی مادون قرمز (FTIR) و استحکام کششی مورد تحلیل و بررسی قرار گرفت. از سیلورسولفادiazین به عنوان داروی آنتی‌باکتریال در طی فرایند الکتروریسی در ساختار نانولیافی استفاده شد. نتایج آزمایش آنتی‌باکتریال حاکی از آن بود که این ساختار در برابر باکتری گرم منفی (*Escherichia coli*) و باکتری گرم مثبت (*Staphylococcus aureus*) خواص ضدباکتری خوبی از خود نشان می‌دهد. شایان ذکر است که این بستر در تست رهایش دارو، رهایش کوتاه مدت دارد.

مقدمه

سوختگی بر اثر عوامل متعددی از جمله سرما، مواد شیمیایی، امواج رادیواکتیو و مایعات داغ حاصل می‌گردد که عمق آن وابسته به دما، ضخامت پوست و مدت زمان اثرگذاری است. با توجه به عمق آسیب، سوختگی را می‌توان به سه دسته درجه یک، دو و سه تقسیم بندی کرد. امروزه نانو تکنولوژی کاربرد وسیعی در زمینه‌های مختلفی اعم از مهندسی بافت، پوشش زخم، فیلتراسیون، حسگرهای پیشرفته و رهایش دارو دارد. پمادهای آنتی‌بیوتیک همراه با پوشش زخم مناسب از جمله بهترین روش برای درمان سوختگی محسوب می‌شوند. نیترات نقره، مافناید استات، جنتاماسین، سیلورسولفادiazین و بتادین جزو مواد آنتی‌بیوتیک هستند. برای استفاده از پوشش زخم خصوصیات مکانیکی مناسب، توانایی بالا در جذب مواد ترشح شده و مکانیزم نگهداری رطوبت حائز اهمیت است. امروزه ساختارهای نانولیافی به عنوان پوشش زخم برای کاربرد رهایش دارو توجه محققین را به خود جلب نموده‌اند.

الکتروریسی محلول‌های پلیمری حاوی دارو یک روش مطلوب برای تولید پوشش زخم است. بدین منظور وی شاو و همکارانش از سلولز و سدیم آلجینات حاوی سیلورسولفادiazین برای کاربرد پوشش زخم استفاده کردند. ژلاتین یک پلیمر زیست سازگار، زیست تخریب پذیر و آب دوست است که به دلیل داشتن خواصی از قبیل آنتی ژن برای ترمیم پوست استفاده می‌شود اما به دلیل پایین بودن خواص مکانیکی و پایداری حرارتی این پلیمر لازم است که با پلیمر مصنوعی ترکیب شود. در این تحقیق از پلی وینیل پایرولیدون به دلیل دارا بودن خواصی از قبیل زیست‌سازگاری، زیست تخریب‌پذیری و خواص مکانیکی مطلوب مورد استفاده قرار گرفت و نمونه‌های پلی وینیل پایرولیدون/ژلاتین الکتروریسی شدند. به‌علاوه سیلورسولفادiazین به عنوان داروی آنتی‌باکتریال در ساختار نانولیافی به کار گرفته شد؛ سپس مورفولوژی، خواص مکانیکی، خواص آنتی‌باکتریال و رهایش داروی لایه نانولیافی حاوی دارو مورد مطالعه قرار گرفت.

تجربیات

الکتروریسی PVP/Gelatin و تهیه نانوالیاف

پلیمرهای پلی‌وینیل پایرولیدون و ژلاتین با وزن ملکولی ۳۶۰۰۰۰ و ۵۰۰۰۰ دالتون از شرکت Sigma-Aldrich تهیه شدند. همچنین اسید استیک از شرکت Merck و سیلورسولفادiazین از شرکت دارویی عماد درمان پارس خریداری شدند. محلول‌های پلی‌وینیل پایرولیدون/ژلاتین با غلظت ۹ درصد وزنی/حجمی با ترکیب درصد‌های متفاوت ۰/۱۰۰، ۰/۹۰، ۱۰/۸۰، ۳۰/۷۰ و ۴۰/۶۰ تهیه گردیدند.

به منظور تهیه نمونه حاوی دارو، ساختار نانولیافی بهینه از لحاظ خواص مکانیکی مطلوب، قطر کم و تخلخل بالا انتخاب شده و سپس سیلورسولفادiazین با سه درصد متفاوت (۰/۱، ۰/۲ و ۰/۳) نسبت به وزن پلیمر به محلول پلیمری جهت انجام فرایند الکتروریسی اضافه گردید. لازم به ذکر است که سیلورسولفادiazین به مدت ۹۰ دقیقه با استفاده از دستگاه اوتراسونیک حمامی ۴۰ kHz دیسپرس شد. ولتاژ اعمالی ۱۰/۵ kV، نرخ تغذیه ۰/۵۸ ml/h و فاصله ریسندگی ۱۶ cm بود.

اندازه‌گیری‌ها

تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی با استفاده از دستگاه (SEM, HITACHI S-4160) تهیه شد. به منظور اندازه‌گیری قطر و تخلخل ساختارهای نانولیافی نرم افزار ImageJ مورد استفاده قرار گرفت. طیف مادون قرمز تمامی نمونه‌ها (پلیمرها، دارو و ترکیب دارو با پلیمر) در محدوده (۱۴۰۰-۵۰۰) با دستگاه اسپکتروفتومتر (MB 100 BOMEM) اندازه‌گیری شد. همچنین استحکام کششی ساختارهای نانولیافی به ابعاد ۲۰×۲۰ میلی‌متر با وزنه ۲۰ نیوتن و سرعت ۱۰ میلی‌متر بر دقیقه با استفاده از دستگاه ZWICK 1432 اندازه‌گیری شدند. خواص آنتی‌باکتریال نمونه‌ها در برابر باکتری گرم منفی (*E. coli* ATCC 35218) و



کاهش یافته است زیرا ژلاتین به عنوان یک پلیمر طبیعی ذاتا پلیمر ضعیفی است و سبب کاهش نیروی لازم برای پارگی می شود. همچنین ماکزیمم نیرو و مدول الاستیسیته نمونه حاوی دارو به ترتیب ۱۶/۴۸ و ۲۲/۵۸ MPa به دست آمد که نشان دهنده عدم تاثیر گذاری دارو بر روی خواص مکانیکی نمونه نانولیفی می باشد.

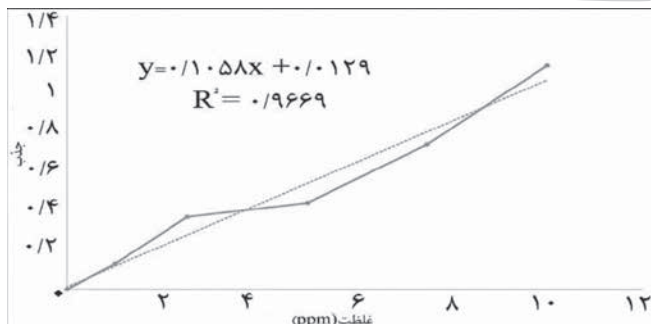
جدول ۱: میانگین قطر و تخلخل ساختارهای نانولیفی

کد نمونه	درصد ترکیب (PVP/Gel)	میانگین قطر (nm)	میانگین سایز تخلخل (μm^2)	ماکزیمم نیرو (cN)	مدول الاستیسیته (MPa)
۱	۰/۱۰۰	۸۴۲	۱/۰۲	۴۴/۸۵	۴۵/۶۴
۲	۱۰/۹۰	۷۰۹	۲/۷۸	۳۵/۸۶	۲۸/۱۹
۳	۲۰/۸۰	۶۸۴	۲/۶۳	۲۶/۵۴	۳۲/۵۳
۴	۳۰/۷۰	۶۴۷	۲/۷۵	۲۳/۴۵	۲۸/۹۶
۵	۴۰/۶۰	۶۳۵	۲/۹۳	۱۷/۰۴	۲۴/۴۴

طیف مادون قرمز پلیمر پلی وینیل پیرولیدون، ژلاتین، پلی وینیل پیرولیدون/ژلاتین و همچنین پلی وینیل پیرولیدون/ژلاتین/سیلورسولفادیاژین در شکل ۳ نشان داده شده است. عدد موجی مربوط به گروه های عاملی منحصر به فرد در جدول ۳ ارائه شده است. با توجه به نمودارها می توان اظهار کرد که این دو پلیمر هیچ برهمکنش خاصی با یکدیگر نداشته اند. با توجه به حضور گروه های عاملی مربوط به دارو در ترکیب دو پلیمر می توان نتیجه گرفت که دارو در این ترکیب حضور دارد و برهمکنشی میان دارو و پلیمر وجود نداشته است. نتایج مربوط به آزمایش آنتی باکتریال نمونه پلی وینیل پیرولیدون/ژلاتین و پلی وینیل پیرولیدون/ژلاتین حاوی درصد های متفاوت دارو نیز در شکل ۴ ارائه شده است. همان طور که انتظار می رود نمونه پلی وینیل پیرولیدون/ژلاتین به عنوان نمونه شاهد هیچ فعالیت ضدباکتری از خود نشان نداد. این در حالی است که متوسط قطر هاله عدم رشد با افزایش درصد دارو افزایش یافته است. با افزایش درصد دارو مقدار یون نقره و سولفادیاژین در محیط افزایش یافته و باعث مقاومت بیشتر در برابر باکتری گرم مثبت و گرم منفی خواهد شد. ساختارهای نانولیفی پلی وینیل پیرولیدون/ژلاتین حاوی سه درصد متفاوت از دارو (۰/۳، ۰/۲، ۰/۱) برای مطالعه پروفایل رهایش مورد بررسی قرار گرفت و نمودار مربوط به پروفایل رهایش در شکل ۵ قابل مشاهده است. برای نمونه حاوی ۳/۰ درصد دارو در طول مدت زمان تخریب، همواره بیشترین مقدار داروی آزاد شده را از خود نشان داد. شایان ذکر است که تمامی نمونه ها بعد از مدت زمان ۳۰ ساعت تخریب شدند زیرا هر دو پلیمر جزو پلیمرهای آبدوست محسوب می شوند.

جدول ۲: عدد موجی گروه های عاملی شاخص در پلیمرها و داروی سیلورسولفادیاژین

سیلورسولفادیاژین		ژلاتین		پلی وینیل پیرولیدون	
طول موج (cm^{-1})	گروه عاملی	طول موج (cm^{-1})	گروه عاملی	طول موج (cm^{-1})	گروه عاملی
۱۲۳۰	SO ₂	۱۶۴۸	C=O	۱۴۲۵-۱۴۷۵	CH ₂
۱۵۵۲	Phenyl group	۱۵۴۰	NH	۴۳۰-۷۸۰	C-C

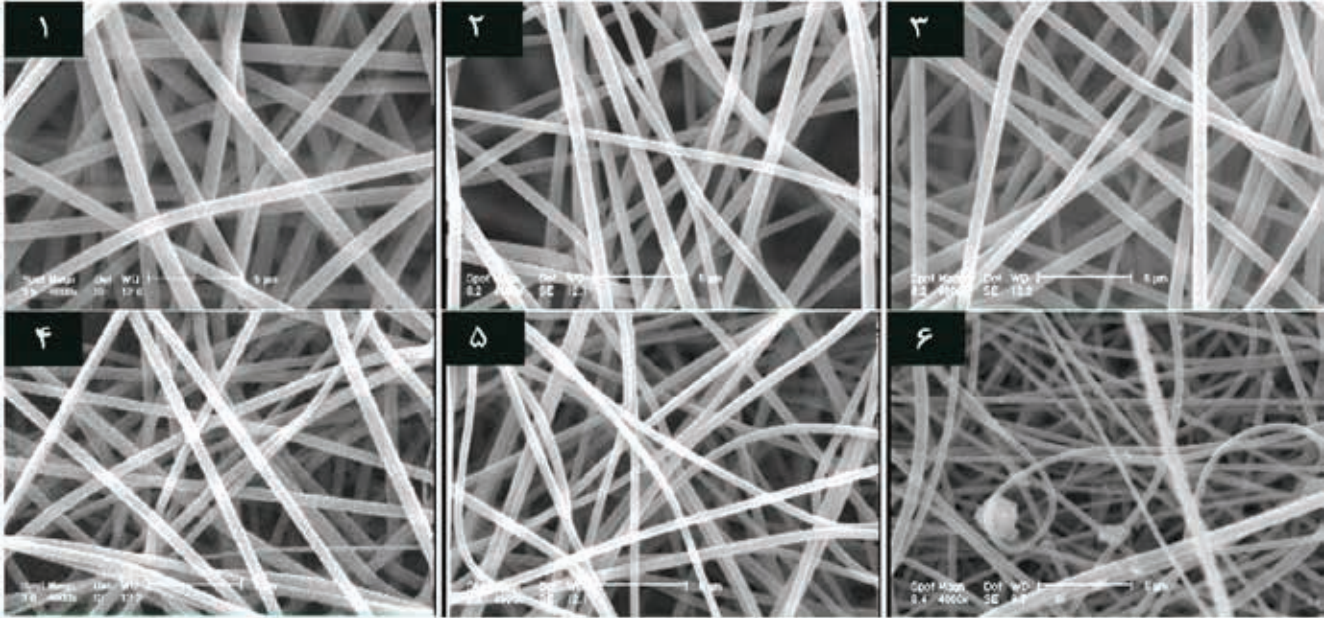
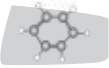


شکل ۱: منحنی کالیبراسیون سیلورسولفادیاژین

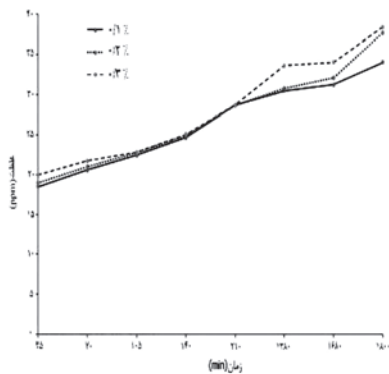
باکتری گرم مثبت (S. aureus ATCC 29213) با استفاده از روش انتشار دیسک مورد بررسی قرار گرفت. نمونه های حاوی دارو و همچنین نمونه پلی وینیل پیرولیدون/ژلاتین به عنوان نمونه شاهد به شکل دایره و با قطر یک سانتی متر بر روی محیط موردنظر قرار گرفتند. تمامی نمونه ها به مدت ۲۴ ساعت در داخل انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد نگهداری شده و سپس قطر هاله عدم رشد اندازه گیری شد. به منظور تعیین پروفایل رهایش ساختارهای نانولیفی حاوی دارو نیز نمونه های دایره ای شکل به قطر ۱۳ و ضخامت ۱ میلی متر در ظرف های حاوی ۱۰ میلی لیتر محلول فسفات بافر سالین (۴/۷pH) قرار داده شدند. رهایش دارو با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر (Shimadzu, UV mini) (۱۲۴۰) اندازه گیری شد. شکل ۱ نشان دهنده منحنی کالیبراسیون است که از قانون بیر لامبرت برای تعیین معادله خط با هدف محاسبه غلظت داروی آزاد شده در زمان های مختلف استفاده گردید. غلظت های ppm ۱/۵، ۷/۲۵ و ۱۰ از سیلورسولفادیاژین در حلال هیدروکلریک اسید به منظور ترسیم منحنی کالیبراسیون استفاده شد و در نهایت پروفایل رهایش دارو در زمان های مختلف ۳۵، ۷۰، ۱۰۵، ۱۴۰، ۲۱۰، ۱۳۸۰، ۱۶۸۰ و ۱۸۰۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت. لازم به ذکر است که ماکزیمم جذب این دارو در طول موج ۲۱۵ نانومتر است.

بحث و نتایج

میانگین قطر و تخلخل نمونه ها به همراه نتایج آزمایش خواص مکانیکی در جدول شماره ۲ ارائه شده است. همچنین تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نمونه ها در شکل ۲ قابل مشاهده است. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داده است که با افزایش درصد پلیمر طبیعی در نمونه ها قطر کاهش و تخلخل افزایش پیدا کرده است. ژلاتین به عنوان یک پلیمر طبیعی دانسیته بار بالایی دارد. وقتی بار حمل شده توسط فیبرها بیشتر باشد در میدان الکتریکی بیشتر کشیده شده و باریک می شود. این فرضیه توضیح می دهد که چرا با افزایش درصد ژلاتین میانگین قطر الیاف کاهش می یابد. در بین نمونه ها، نمونه ۴ به عنوان نمونه بهینه انتخاب گردید. از میان سه درصد داروی ذکر شده، ۰/۱ درصد دارو بهترین شرایط را برای الکترورسی داشت که تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی این نمونه در شکل ۲ (نمونه ۶) قابل مشاهده است. همچنین نتایج آزمایش مکانیکی نشان داد که با افزایش درصد ژلاتین نیرو تاحد پارگی



شکل ۲: تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نمونه های نانولیفی



شکل ۵- نمودار رهایش دارو در زمان های مختلف

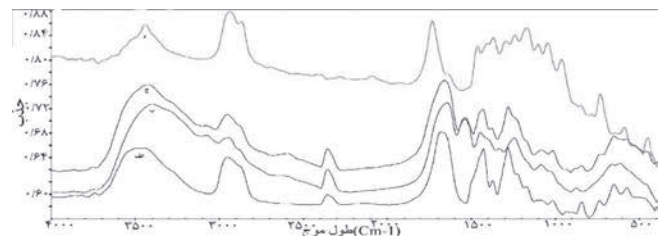
تحلیل و بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نشان داد که با افزایش درصد پلیمر طبیعی قطر نانو الیاف کمتر می شود زیرا پلیمرهای طبیعی به دلیل پتانسیل حمل بار در میدان الکتریکی بیشتر کشیده شده و قطر الیاف کمتر می شود. با افزایش درصد سیلور سولفادiazین به عنوان داروی آنتی باکتریال فعالیت ضد باکتری بیشتر شده است. به علت آبدوست بودن پلیمرها ساختارهای نانو لیفی بعد از ۳۰ ساعت تخریب شده و رهایش سیلور سولفادiazین از درون ساختار یک پروفایل کوتاه مدت دارد که برای پوشش زخم به خصوص درمان سوختگی بسیار مناسب است.

پی نوشت:

۱. دانشکده مهندسی نساجی دانشگاه صنعتی اصفهان
۲. دانشکده مهندسی نساجی دانشگاه صنعتی اصفهان
۳. دانشکده مهندسی نساجی دانشگاه صنعتی اصفهان
۴. دانشکده مهندسی نساجی دانشگاه صنعتی اصفهان

منبع:

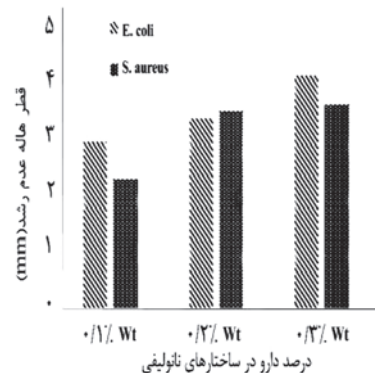
یازدهمین کنفرانس ملی مهندسی نساجی ایران (دانشگاه گیلان)



شکل ۳: نمودار طیف مادون قرمز الف: پلی وینیل پیرولیدون، ب: ژلاتین، ج: پلی وینیل پیرولیدون/ژلاتین، د: پلی وینیل پیرولیدون/سیلور سولفادiazین

نتیجه گیری

تولید نانو الیاف زیست سازگار و زیست تخریب پذیر با قابلیت آنتی باکتریال برای پوشش دهی زخم از جمله زخم های حاصل از سوختگی به منظور جایگزین باندهای معمولی است. ژلاتین خود به عنوان یک پلیمر طبیعی به علت دارا بودن خواصی از قبیل آنتی ژن برای ترمیم پوست استفاده می شود.



شکل ۴: قطر هاله عدم رشد نمونه های حاوی دارو

ساختار نانولیفی متشکل از پلی وینیل پیرولیدون/ژلاتین یک ساختار مناسب برای این هدف است که توسط آزمایش های مختلف مورد