



تولید پانسمان هیدروژلی هوشمند با قابلیت تشخیص pH زخم

نادیا بنی طرفی حویزای / فرزانه علی حسینی



چکیده:

در این مطالعه نانوالیاف هیدروژلی با ساختار شبکه‌ای در هم نفوذکننده، PVA/Gel-A، به ترتیب از واکنش بین پلی وینیل الکل و سیتریک اسید و واکنش مونومرهای پیرازین و تری وینیل فسفین اکسید (TVPO) از طریق پلیمریزاسیون افزایشی تولید شد. سپس مورفولوژی، میزان تورم، استحکام کششی و سمیت سلولی نانوالیاف هیدروژلی مورد ارزیابی قرار گرفت. نانوالیاف هیدروژلی PVA/Gel-A در مقایسه با هیدروژل Gel-A و PVA به طور قابل توجهی خواص مکانیکی بیشتری از خود نشان داد. علاوه بر آن، نانوالیاف هیدروژل مذکور هیچ گونه سمیت سلولی از خود نشان نداد. سپس، به منظور تولید بستری با قابلیت شناسایی pH زخم، ترکیبی از دو رنگینه شناساگر بر پایه گروه ۲-هیدروکسی اتیل سولفون بر روی بستر تثبیت شد. نتایج نشان داد که بستر رنگی،

توانایی تشخیص تغییرات pH محیط را به صورت بصری و بدون خروج رنگینه از بستر دارد که این امر آنها را برای استفاده به عنوان پانسمان زخم هوشمند تشخیصی مناسب می‌کند

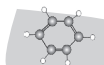
۱-مقدمه

پانسمان‌های زخم هیدروژلی، به‌ویژه انواع هوشمند و حساس به pH، به دلیل ظرفیت جذب بالا، یکی از امیدوارکننده‌ترین مواد مورد استفاده در مراقبت از زخم هستند. آنها یک محیط مرطوب ایجاد می‌کنند که باعث دبریدمان اتولیتیک می‌شود و به حذف بافت مرده و مواد خارجی کمک می‌کند. علاوه بر این، آنها قادرند بافت حساس زیرین را بدون چسبندگی ببوشانند، درد را از طریق اثرات خنک‌کنندگی کاهش دهند و به طور فعال در روند بهبود زخم مداخله کنند.

پانسمان‌های هیدروژلی به‌ویژه برای زخم‌هایی با ترشحات کم تا متوسط موثر هستند و برای

سوختگی‌ها، زخم‌های جراحی، بریدگی‌های پوستی و زخم‌های فشاری مناسب هستند. علاوه بر این، تقاضای فزاینده‌ای برای روش‌های نظارت سریع و به‌موقع در مدیریت زخم، به‌ویژه از طریق توسعه پانسمان‌های هوشمند رنگ‌سنج که از رنگینه‌های شناساگر استفاده می‌کنند؛ وجود دارد. این قابلیت برای ردیابی زخم‌های مزمن یا عفونی مفید است، زیرا مقادیر pH زخم با تغییر رنگینه شناساگر می‌تواند وجود یا عدم وجود عفونت‌های باکتریایی را آشکار کند و بینشی در مورد روند بهبودی ارائه دهد. از طرفی استحکام مکانیکی پایین یکی از مهمترین نقاط ضعف هیدروژل‌هاست که کاربرد آنها را با مشکل مواجه کرده است.

برای برطرف کردن این ضعف روش‌های مختلفی استفاده شده که یکی از آنها استفاده از مخلوط پلیمرها با ساختار شبکه‌ای درهم نفوذکننده (IPN) است. بدین منظور در این مطالعه، نانوالیاف هیدروژلی با ساختار IPN (PVA/Gel-A) به



جدول ۱. شرایط الکتروریسی نانوالیاف هیدروژلی.

غلظت PVA (%w/w)	نسبت مونومرها به پلیمر PVA	مونومرهای مصرفی	نسبت مونومرها	ولتاژ (kV)	فاصله ریسندگی (cm)	نرخ تغذیه (ml/h)
۸	۱ : ۱	تری وینیل فسفین اکسید: پیرازین	۱ : ۱/۵	۱۶	۱۵	۰/۱

۲- هیدروکسی اتیلن سولفون به نسبت ۱:۱ استفاده گردید.

ابتدا این رنگینه‌ها به‌طور جداگانه با اسیدسولفوریک غلیظ به مدت ۳۰ دقیقه مخلوط شدند. سپس، به منظور خنثی‌سازی اسید از محلول سود ۳۷ درصد و آب استفاده شد.

در مرحله بعد، بستر نانوالیاف هیدروژلی PVA/Gel-A همراه با اضافه کردن سود و سدیم کربنات وارد حمام رنگریزی شده و عملیات رنگریزی به مدت ۱ ساعت انجام شد. سپس، به منظور زدودن رنگینه‌های جذب شده سطحی، بسترهای رنگریزی شده با مقدار فراوان آب در چندین مرحله شستشو داده شدند.

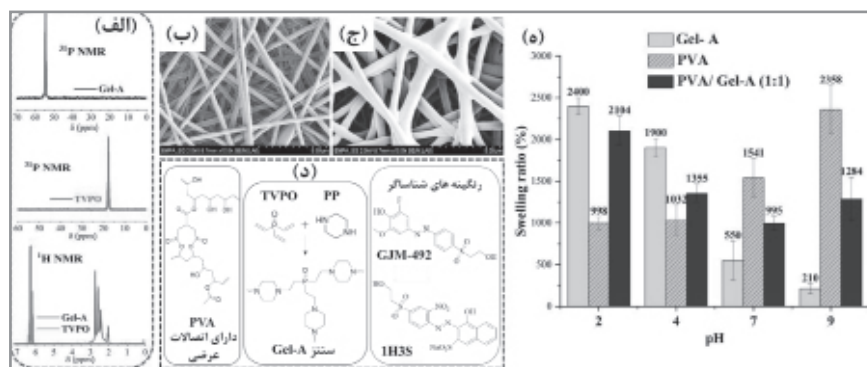
مورفولوژی نانوالیاف هیدروژلی PVA خالص و PVA/Gel-A (۱:۱) با میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) بررسی گردید و میزان تورم هیدروژل و نانوالیاف هیدروژلی در محیط‌های بافری با pH مختلف یعنی ۷، ۴، ۲ و ۹ محاسبه شد.

در ابتدا، هر یک از نمونه‌ها در محلول‌های بافری مختلف غوطه‌ور شدند و بعد از گذشت ۴۲ ساعت وزن ثانویه (M_t) آنها اندازه‌گیری شد.

سپس، برای به دست آوردن وزن اولیه Gel-A (M_1)، نمونه هیدروژل منجمد شده توسط نیتروژن مایع در خشک‌کن انجمادی به مدت ۴۸ ساعت قرار گرفت. برای نمونه‌های نانولیفی نیز وزن خشک آنها به عنوان وزن اولیه (M_1) در نظر گرفته شد و از معادله ۱ درصد تورم محاسبه گردید

$$\text{Swelling ratio (\%)} = \frac{(M_2 - M_1)}{M_1} \times 100$$

استحکام کششی نانوالیاف هیدروژلی با دستگاه زوییک اندازه‌گیری شد. بدین‌منظور، در ابتدا نمونه‌های نانولیفی ($n=4$) با ابعاد مشخص $5 \times 30 \text{ mm}^2$ بریده شد و ضخامت آنها توسط میکرومتر دیجیتالی اندازه‌گیری شد. فاصله بین دو گیره دستگاه



شکل ۱. الف- طیف‌های ^{31}P NMR مربوط به Gel-A و TVPO، تصاویر SEM نانوالیاف ب-PVA و ج- ساختار شیمیایی PVA، Gel-A، TVPO و رنگینه‌های شناساگر، ه- نمودار میزان تورم در pHهای مختلف PVA/Gel-A.

استفاده گردید.

روش الکتروریسی تهیه شد.

سپس به‌منظور داشتن بستری با توانایی تشخیص عفونت زخم، از ترکیب دو رنگینه شناساگر بر پایه ۲- هیدروکسی اتیل سولفون که قابلیت تشکیل پیوند کووالانسی با گروه‌های هیدروکسیل در نانوالیاف هیدروژلی PVA/Gel-A را دارند، استفاده گردید.

۲- تجربیات

از آنجاییکه هیدروژل سنتزی و نانوالیاف هیدروژلی تولید شده در این پژوهش بر پایه فسفات هستند، در ابتدا نیاز است مونومر تری وینیل فسفین اکسید (TVPO) سنتز شود. بدین‌منظور، این مونومر مطابق با مطالعه قبلی سنتز گردید.

۲-۱- سنتز هیدروژل Gel-A

هیدروژل Gel-A از واکنش مونومرهای TVPO : پیرازین با نسبت ۱/۵ : ۱ به همراه ۲/۵ میلی‌لیتر آب دی‌یونیزه در آون در دمای 80°C به مدت یک ساعت سنتز شد.

به‌منظور مشخصه‌یابی منومر و هیدروژل سنتز شده، از روش طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای ^1H ($400/2 \text{ MHz}$)، ^{13}C ($101/2 \text{ MHz}$)، ^{31}P ($162/0 \text{ MHz}$) در حلال D_2O و

۲-۲- تولید و مشخصه‌یابی نانوالیاف هیدروژلی

در این تحقیق، نانوالیاف هیدروژلی PVA/Gel-A با نسبت (۱:۱) و نانوالیاف هیدروژلی PVA خالص با شرایط الکتروریسی اشاره شده در جدول ۱ الکتروریسی شدند.

بدین‌منظور، ابتدا محلول PVA با غلظت ۸ درصد وزنی/وزنی تهیه شد، و سپس مونومرهای TVPO : پیرازین با نسبت ۱/۵ : ۱ به محلول فوق اضافه گردید. همچنین، از سیتریک اسید با غلظت ۰/۴۸ درصد وزنی/وزنی نسبت به وزن کل محلول به عنوان عامل اتصال دهنده عرضی برای PVA به‌کار برده شد.

پس از الکتروریسی، نمونه‌ها درون آون در شرایط دمایی 130°C به مدت یک‌ساعت قرار گرفتند. این امر از طرفی باعث افزایش راندمان تشکیل اتصالات عرضی PVA توسط سیتریک اسید می‌گردد و از سوی دیگر شرایط انجام پلیمریزاسیون افزایشی مایکل را برای دو مونومر تشکیل‌دهنده هیدروژل Gel-A فراهم می‌کند.

سپس، به‌منظور تولید بستری با قابلیت شناسایی pH زخم، از مخلوط دو رنگینه شناساگر بر پایه



نسبت به نانوالیاف PVA خالص با میزان MPa ۲/۶، حدود ۳ برابر افزایش یافته است که این امر بیانگر اثر هم‌افزایی ترکیب این دو جزء است. مطابق با نتایج حاصل از آزمون سمیت سلولی، زنده‌مانی سلولی در غلظت‌های مختلف برای هر دو نانوالیاف تولید شده PVA و Gel-A/PVA بیش از ۹۰ درصد حاصل شد که این امر حاکی از عدم سمیت سلولی آنهاست. بنابراین، بسترهای تولید شده می‌توانند کاندید مناسبی برای استفاده در پانسمان‌های زخم باشند.

حساسیت رنگی پانسمان در pH‌های مختلف در شکل ۲ نشان داد که با تغییرات pH محیط از اسیدی به قلیایی، تغییرات رنگی بصری واضحی در بستر ایجاد گردید به‌طوری‌که رنگ پانسمان به ترتیب از زرد در pH: ۴ برای زخم در حال بهبودی به سرخابی در pH: ۷ و سپس به بنفش در pH: ۹ برای زخم عفونی تغییر نمود.

مقادیر پارامترهای رنگی بستر Gel-A/PVA رنگرزی شده در جدول ۲ آورده شده است. مقادیر زاویه فام (h°) به‌روشنی بیانگر تغییرات رنگی قابل‌ملاحظه نانوالیاف هیدروژلی رنگی در محیط‌های با pH مختلف است. همچنین، زمان پاسخ تغییرات رنگی بستر نانولیفی کمتر از ۱ دقیقه حاصل شد.

۴- نتیجه‌گیری

در این مطالعه، نانوالیاف هیدروژلی با ساختار شبکه‌ای درهم‌نفوذکننده Gel-A/PVA با نسبت ۱:۱ توسط روش الکتروریسی تولید شد. با به‌کارگیری پلیمر PVA به‌عنوان حامل، خواص مکانیکی Gel-A/PVA تولید شده به‌طور چشمگیری نسبت به هیدروژل به‌تنهایی افزایش یافت.

نتایج نشان داد که نانوالیاف هیدروژلی حاوی رنگینه‌های شناساگر تغییرات رنگی بصری پایدار و قابل‌ملاحظه‌ای در محیط‌های با pH گوناگون از خود نشان می‌دهد.

پی‌نوشت:

۱- دانشکده مهندسی نساجی دانشگاه صنعتی اصفهان

شکل ۲. تغییرات رنگی پانسمان تولید شده در pH‌های مختلف.



جدول ۲. مقادیر پارامترهای رنگی نمونه نانوالیاف هیدروژلی

PVA/Gel-A (1:1) در سه pH مختلف.					
h°	C*	b*	a*	L*	pH
۷۸/۷	۷۶/۸	۷۵/۴	۱۵/۰	۷۵/۰	۴
۳۵۴/۹	۳۶/۶	-۳/۲	۳۶/۵	۴۵/۳	۷
۳۰۶/۸	۲۶/۸	-۲۱/۵	۱۶/۱	۳۳/۲	۹

به‌دست آمد که علت افزایش قطر پس از افزودن هیدروژل را می‌توان به‌دلیل افزایش ویسکوزیته محلول الکتروریسی از ۱۸۳ mPa.s برای PVA خالص به ۲۶۵ mPa.s برای PVA/Gel-A نسبت داد. نتایج حاصل از رفتار تورمی هیدروژل Gel-A، نانوالیاف هیدروژلی PVA و PVA/Gel-A در شکل ۱ ه نشان داده شده است. همانطور که مشخص است، Gel-A حساس به pH بوده و ماهیت کاتیونی دارد که علت آن را می‌توان به وجود گروه‌های آمین نسبت داد به‌طوری‌که در شرایط اسیدی، دافعه الکترواستاتیکی بین زنجیره‌های پلیمری گروه‌های آمین یونیزه شده باعث انبساط هیدروژل می‌شود.

این در حالی است که نانوالیاف PVA ماهیت آنیونی و نانوالیاف هیدروژلی دوجزئی A/PVA-Gel ترکیبی از ویژگی‌های هر دو جزء را نشان می‌دهد.

این قابلیت باعث می‌شود که نانوالیاف هیدروژلی دو جزئی توانایی جذب ترشحات زخم را در هر دو محیط اسیدی و قلیایی داشته باشد.

همانطور که گفته شد، یکی از مهمترین نقاط ضعف هیدروژل‌ها، خواص مکانیکی ضعیف آنهاست به‌طوری‌که استحکام فشاری حاصل شده برای Gel-A حدود ۱۱ KPa به‌دست آمد که حاکی از شکننده بودن این هیدروژل است که قابلیت کاربرد آن را به‌عنوان پانسمان زخم محدود می‌کند.

در مطالعه حاضر، با طراحی ساختار شبکه‌ای پلیمری در هم‌نفوذکننده و استفاده از PVA به‌عنوان حامل برای شبکه هیدروژلی ثانویه Gel-A به‌طور موفقیت‌آمیزی مشکل کاهش استحکام هیدروژل برطرف شد.

نتایج نشان داد که تنش کششی نانوالیاف هیدروژلی دو جزئی Gel-A/PVA با میزان ۸/۱ Pa

۱۸ میلی‌متر، سرعت دستگاه ۲ میلی‌متر بر دقیقه تنظیم شد.

پارامترهای رنگی نمونه نانوالیاف هیدروژلی حاوی رنگینه‌های شناساگر با دستگاه اسپکتروفوتومتر انتقالی تحت منبع روشنایی D۶۵ و مشاهده‌کننده استاندارد ۱۰° اندازه‌گیری شد.

همچنین، به‌منظور ارزیابی سمیت سلولی نانوالیاف هیدروژلی تولید شده، از سلول‌های کراتینوسیت انسانی استفاده شد.

مراحل آزمون مطابق با راهنمای OECD ۴۴۲D صورت پذیرفت. همچنین، روند استخراج مطابق با ISO-۱۰۹۹۳-۱۲ انجام شد.

۳- بحث و نتایج

نتایج طیف سنجی NMR نشان داد که پیک‌های مشخصه مونومر TVPO در ناحیه بین ۶/۱ تا ۶/۳ ppm ^1H MR و ۱۳۰/۴ ppm و ۱۳۳/۹ در طیف ^{13}C NMR در طیف‌های NMR هیدروژل Gel-A کاملاً حذف گردیده است که مصرف شدن کامل مونومر TVPO و تشکیل هیدروژل بر طبق شماتیک شکل ۱د را ثابت می‌کند. همچنین، مطابق با طیف NMR ^{31}P هیدروژل سنتزی Gel-A، سیگنال‌هایی در ناحیه ۵۵/۸۶-۵۴/۵ ppm ظاهر شد که گواهی دیگر برای مصرف کامل مونومر TVPO و سنتز هیدروژل است.

شیفت شیمیایی گروه P-O مونومر TVPO در ناحیه ۱۷/۵ ppm ظاهر شد. طیف‌های ^{31}P NMR و ^1H NMR مربوط به Gel-A و TVPO در شکل ۱ الف نمایش داده شده‌اند. تصاویر SEM نانوالیاف PVA خالص و PVA/Gel-A به‌ترتیب در شکل ۱ب و ۱ج نشان داده شده است.

قطر نانوالیاف PVA و PVA/Gel-A به‌ترتیب در حدود ۳۲۸±۴۳ nm و ۶۷۵±۱۳۵ nm