

الله أكبر



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران

پردیس بین الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

تهیه و بررسی مشتق تیوله تری متیل آمینو بنزیل کایتوزان و نانوذرات حاصل
از آن با هدف استفاده در فرمولاسیونهای ضد میکروبی

اساتید راهنما:

دکتر مرتضی رفیعی تهرانی

خانم دکتر زهره محمدی

نگارش:

شبنم دهداری

سال تحصیلی:

۱۳۹۵-۹۶

چکیده

مقدمه: هدف از انجام این مطالعه، تهیه و بررسی مشتق تیوله تری متیل آمینو بنزیل کایتوزان و نانوذرات حاصل از آن به منظور استفاده در فرمولاسیونهای ضد میکروبی می باشد.

مواد و روش‌ها: مراحل اجرای طرح شامل: سنتز مشتق کایتوزانی، تهیه و ارزیابی نانوذرات، بررسی سمیت سلولی و بررسی اثرات ضد میکروبی می باشد. در مرحله سنتز مشتق کایتوزانی، ابتدا کایتوزان را در محیط اسیدی حل کرده و با بنزالدهید آروماتیزه و سپس احیا شد. پس از رسوب گیری و خالص سازی مشتق کایتوزانی آروماتیزه برای حذف ناخالصی ها دیالیز شده و سپس با سیستمین تیوله گردید. برای بررسی صحت سنتز و درجه جایگزینی از روش FT-IR، NMR و نیز تست المان استفاده شد. همچنین بررسی سمیت سلولی این مشتق با استفاده از روش رنگ سنجی انجام گردید. در مرحله بعد، نانو ذرات با روش Ionic gelation تهیه شده و محدوده اندازه و بار ذرات با دستگاه نانوزتا سایزر تعیین گردید. شکل نانو ذرات با میکروسکوپ الکترونی بررسی شد. سپس اثر ضد میکروبی مشتق سنتز شده و نانوذرات حاصل از آن با روش چاهک در مقابل باکتری های استافیلوکوکوس اورئوس، اشیریشیا کلی و قارچ کاندیدا آلبیکنس بررسی گردید.

یافته‌های پژوهش: درصد جایگزینی با کمک IR و H-NMR بررسی شد میزان آروماتیزه شدن ۵٪ تعیین گشت. در بررسی تعداد گروه های SH موجود در پلیمر (با استفاده از تست المان)، درصد تیوله شدن مشتق کایتوزانی نزدیک به ۱۰۰٪ محاسبه گردید. نتایج اندازه ذرات برای مشتق کایتوزانی در pH=۵ در نسبت های مولی مختلف (N/P=۳،۴،۵،۶،۷،۸،۱۶) از ۹۳/۳۱±۹/۱۹ تا ۸۱/۸±۵۵/۱ و پتانسیل زتا از ۰/۶۸۴- تا ۲۳/۲±۶/۹ مشاهده شد. نتایج به دست آمده از تست سمیت سلولی نشان داد که مشتق سنتز شده هیچ گونه سمیت سلولی بر روی سلولهای سرطانی سینه (MCF-7) ندارد. نانوذرات حاصل از مشتق کایتوزانی نیز در هیچ غلظتی باعث مرگ سلولها نشدند.

در بررسی اثر مهارى مشتق کایتوزانى و نانوذرات حاصل از آن و نیز کایتوزان و نانوذرات حاصل از آن بر روی کاندیدا نتایج نشان داد که: در غلظت های ۰/۵ mg/mL، ۱ و ۲ نانوذرات کایتوزان نسبت به نانوذرات مشتق کایتوزانی با اختلاف معناداری (p<۰/۰۵) اثر مهارى بیشتری داشتند.

در مورد اشیریشیاکلی نتایج نشان دهنده اثر وابسته به غلظت در کایتوزان بود. در غلظتهای بالاتر کایتوزان اثر مهارى بیشتری نسبت به نانوذرات حاصل داشت. درحالیکه در غلظتهای پایین عکس این موضوع اثبات شد.

در مورد مشتق سنتز شده در غلظت ۰/۲۵ mg/mL، ۱ و ۲ مشتق کایتوزانی به فرم غیرنانو نسبت به نانوذرات حاصل از آن اثر مهارى بیشتری دارد.

در بررسی اثر مهارى مشتق کایتوزانى و نانوذرات حاصل از آن و نیز کایتوزان و نانوذرات حاصل از آن بر روی استافیلوکوکوس اورئوس نتایج به این شرح است که: در مقایسه مشتق کایتوزانى و کایتوزان و نیز نانوذرات حاصل

از آنها، در غلظت های برابر تفاوت معناداری مشاهده نشد. در مقایسه نانوذرات مشتق کایتوزانی و شکل غیرنانو آن، در غلظت ۰/۵ mg/mL مشتق کایتوزانی به فرم غیر نانو نسبت به نانوذرات آن اثر مهاری بیشتری داشتند.

بحث و نتیجه گیری: بطور کلی، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که نانوذرات کایتوزان اثرات ضد میکروبی قوی تری نسبت به نانوذرات مشتق کایتوزانی دارد که می توان علت آن را تفاوت در اندازه نانوذرات و بار سطحی آن ها بیان کرد. نانوذرات کایتوزان اندازه کوچکتر و بار مثبت تری نسبت به نانوذرات مشتق کایتوزانی دارند و در نتیجه نفوذ بهتری نسبت به نانوذرات مشتق کایتوزانی به داخل سلول میکروارگانیسم داشته و اثر مهاری بیشتری می گذارند.

کلمات کلیدی: مشتق تیوله تری متیل آمینو بنزیل کایتوزان ، نانوذرات، کاندیدا آلبیکنس، اشیشیاکلی، استافیلوکوکوس اروئوس .