

تهیه و مطالعه ساختار نانوالیاف سلولز اصلاح شده با β -سایکلودکسترنین به منظور رهایش تدریجی دارو

هما حسن‌خانی، مهدی نوری^{*}، جواد مختاری

دانشگاه گیلان، دانشکده مهندسی نساجی، گیلان

چکیده

هدف از انجام این پژوهش تهیه و ارزیابی نانوالیاف سلولز بازیابی شده و اصلاح سطحی آن، توسط مولکول‌های بتا سایکلودکسترنین، به منظور رهایش تدریجی ذرات از سطح منسوج می‌باشد. در این مطالعه، نانوالیاف سلولز از طریق الکتروریسی محلول استات سلولز در مخلوط استون و دی‌متیل سولفو کساید و استیل‌ه زدایی نانوالیاف، تهیه شد. استیل‌ه زدایی نانوالیاف استات، توسط دو ماده هیدروکسید پتاسیم و هیدروکسید سدیم انجام و ارزیابی شد. جهت اتصال مولکول‌های β -سایکلودکسترنین به نانوالیاف سلولز بازیابی شده، از روش ایجاد اتصال عرضی توسط پلی‌کربوکسیلیک اسیدها استفاده شد. خصوصیات فیزیکی و شیمیایی نانوالیاف در هر مرحله توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی، طیف‌سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه و گرماسنجی پویایی تفاضلی بررسی شد. به منظور بررسی عملکرد نانوالیاف تولید شده، آنتی‌بیوتیک جنتامایسین در سایکلودکسترنین‌های متصل به منسوج بارگذاری و نرخ رهایش آن توسط اسپکتروفوتومتر UV-Visible اندازه‌گیری شد. با توجه به نتایج بدست آمده، مشاهده شد که حضور سایکلودکسترنین بر سطح نانوالیاف تأثیر به‌سزایی بر رهایش کنترل شدهٔ مولکول‌های مهمان از سطح منسوج دارد.

تاریخ دریافت:
۹۴/۳/۳

تاریخ پذیرش:
۹۴/۹/۱۴

بتا-سایکلودکسترنین، نانوالیاف سلولز، الکتروریسی،
استیل‌ه زدایی، داروسازی

واژگان کلیدی

۱) مقدمه

الکتروریسی یک روش جدید برای تولید الیاف خیلی نازک از محلول های پلیمری با قطرهایی با مقیاس کمتر از میکرون می باشد [۱]. تشکیل الیاف از طریق الکتروریسی بر مبنای کشش غیر محوری یک محلول ویسکوالاستیک بدلیل نیروهای الکترواستاتیک می باشد. الکتروریسی در مقیاس آزمایشگاهی معمولاً به یک سرنگ به منظور نگه داشتن محلول پلیمر، یک پمپ برای کنترل نرخ جریان حجمی محلول، یک ولتاژ اعمالی (در محدوده kV)، دو الکتروود برای تولید یک اختلاف پتانسیل الکتریکی و یک جمع کننده الیاف نیاز دارد [۲]. توجه زیاد به الیاف الکتروریسی شده بدلیل ویژگی های مهم این الیاف از جمله نسبت مساحت سطح به جرم بالا، درجه تخلخل بالا و انعطاف پذیری در عامل دار شدن سطح می باشد [۱]. از این رو الیاف تولید شده توسط الکتروریسی، کاربردهای گوناگونی در فیلترها [۳، ۴]، نانوکامپوزیت های تقویت شده [۵]، سیستم های دارورسانی [۶] و داربست برای مهندسی بافت [۷] و ... دارند.

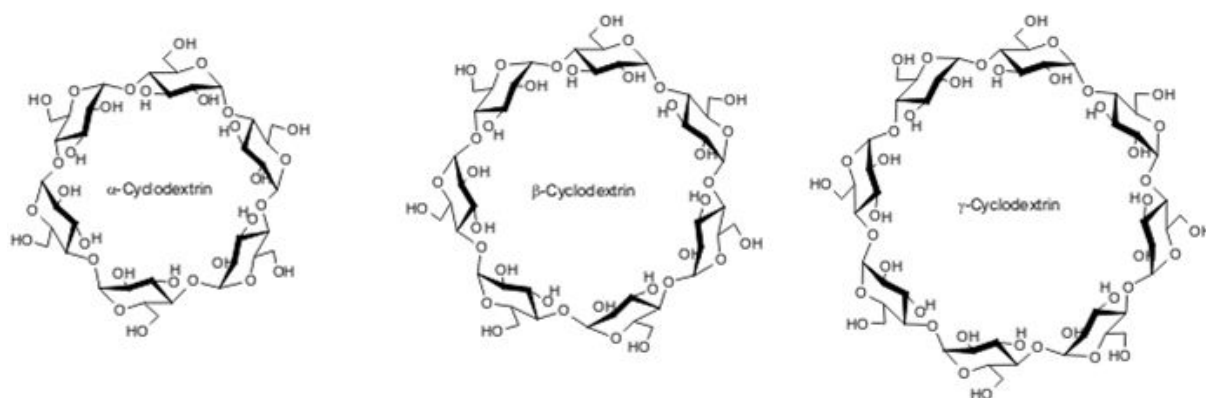
سلولز فراوان ترین ترکیب آلی موجود در طبیعت و یک منبع تجدیدپذیر می باشد. ساختار شیمیایی سلولز از پلی (β -۱،۴-D-گلوکز) تشکیل شده است و اندازه مولکولی سلولز به شیوه استخراج آن بستگی دارد [۸]. سلولز بدلیل زیست سازگاری و عملکردش، به عنوان یک ماده زیست پزشکی بسیار مناسب شناخته شده است [۹]. هنوز هیچ نوع گزارشی در رابطه با جذب سلولز و مشتقاتش توسط بافت زنده و نیز واکنش با سطح پوست گزارش نشده است. شاید بدین علت است که سلولز ذاتاً بسیار کم در بافت زنده تخریب می شود؛ بنابراین مواد سلولزی قابل هضم نیستند. این تخریب ضعیف به دلیل ساختار بسیار منظم سلولز می باشد [۱۰]. الکتروریسی سلولز به دلیل حلالیت محدود در حلال های یونی دشوار است و دیگر حلال ها با قطبیت بالا نیز فراریت کمی دارند. رویکرد دیگر در فرایند دهی سلولز استفاده از مشتقات آن است که قابلیت انحلال در طیف وسیعی از حلال ها را دارا هستند. استات سلولز یکی از مشتقات تجاری سلولز است که به عنوان جایگزین برای ریسندگی مستقیم سلولز استفاده می شود. استات سلولز به راحتی در چندین حلال (از جمله استون، استیک اسید، کلروفرم، دی متیل استامید^۱، دی متیل فرمامید^۲، متانول، پیریدین) حل می شود. محلول استات سلولز که پس از الکتروریسی تبدیل نانوالیاف شده است را می توان با استفاده از واکنش های صابونی شدن توسط قلیا

به سلولز تبدیل کرد [۱۱]. تولید نانوالیاف استات سلولز و استیله زدایی آن منجر به تشکیل الیاف خالص سلولزی می شود. این قبیل الیاف سلولزی ظریف، دارای نسبت سطح به حجم بسیار بالا [۱۲] با ساختار لیفی دارای آرایش یافتگی بسیار کمتری نسبت به سلولز طبیعی می باشند. این خصوصیات موجب شده است که این نوع الیاف به عنوان سطوح فعال دارای گروه هیدروکسیل، طرفدار زیادی داشته باشند. این روش برای اولین بار در سال ۲۰۰۲ توسط لیو^۱ و همکارانش [۱۳] و در سال ۲۰۰۳ سان^۲ و همکارانش [۱۴] به کار گرفته شد.

به منظور تولید منسوجات حاوی ترکیباتی که به مرور زمان از منسوجات آزاد می شوند، از سایکلودکسترتین ها استفاده می گردد. برای مثال این ترکیبات شامل مواد معطر، مواد آنتی باکتریال، حشره کش ها، جاذب های UV و داروهای گوناگون با خاصیت تراپوستی می باشند. با این حال تمام اینها در صورتی ممکن است که سایکلودکسترتین ها بتوانند به الیاف متصل شوند [۱۵]. سایکلودکسترتین ها الیگوساکاریدیایی حلقوی هستند که از واحدهای گلوکز متصل شده توسط پیوندهای α -۱،۴- گلیکوزیدی تشکیل شده اند. متداول ترین سایکلودکسترتین ها α -سایکلودکسترتین، β -سایکلودکسترتین و γ -سایکلودکسترتین هستند که همان طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، به ترتیب از ۶، ۷ و ۸ پیوند α -۱،۴- گلیکوزیدی ساخته شده اند. هر واحد سایکلودکسترتین دارای یک حفره آبگریز است که می تواند میزبان یک مولکول مهمان آبگریز باشد. این ویژگی برای حلالیت و تثبیت بالای مولکول های آبگریز در حلال هایی مانند آب مفید می باشد. در طول تشکیل ترکیبات مهمان- میزبان، هیچ پیوند هیدروژنی شکسته یا تشکیل نمی شود [۱۶]. ترکیب بتا سایکلودکسترتین و منسوجات به منظور تولید منسوجات عامل دار، در دهه گذشته به شدت مورد توجه قرار گرفته شده است. اتصال سایکلودکسترتین به سلولز برای اولین بار توسط سچلی^۳ و همکارانش [۱۸] گزارش شد. آنها توانستند سایکلودکسترتین را با اپیکلروهیدرین (به عنوان عامل پیوند دهنده عرضی) به سلولز متصل کنند. دنتر^۴ و همکارانش [۱۹] توانستند مشتقات سایکلودکسترتین از جمله مونوکلروتی آزیلیل β -سایکلودکسترتین را به صورت دائمی به مواد پلیمری

1 Liu
2 Son
3 Szejtli
4 Denter

1 Dimethylacetamide (DMAc)
2 Dimethylformamide (DMF)



شکل ۱) ساختار α -سایکلودکسترین، β -سایکلودکسترین و γ -سایکلودکسترین [۱۷]

از نانوالیاف نسبت به الیاف معمولی، سطح مقطع بالای آنها می‌باشد. به همین دلیل میزان سایکلودکسترین بیشتری را می‌توان به سطح منسوج متصل کرد. همچنین به دلیل ساختار منسجم نانوالیاف، سایکلودکسترین‌های متصل به سطح توزیع منظم تری دارند. به منظور بررسی نقش سایکلودکسترین در کنترل رهائش مولکول‌ها از سطح منسوج، از آنتی بیوتیک جنتامایسین به عنوان مولکول مهمان استفاده شد.

۲) تجربیات

۱(۲) مواد

استات سلولز (وزن مولکولی: ۳۰۰۰۰) تهیه شده از شرکت سیگما آلدریج، دی‌متیل سولفوکساید خالص شرکت مرک آلمان (وزن مولکولی: $78/13 \text{ g.mol}^{-1}$)، استون خالص شرکت مرک آلمان، قرص هیدروکسید پتاسیم شرکت مرک آلمان، قرص هیدروکسید بتا سایکلودکسترین شرکت سیگما آلدریج، ۹۹/۹٪ اتانول شرکت مرک آلمان، سیتریک اسید مونوهیدراته شرکت مرک آلمان و کاتالیزور فسفردار (دی‌سدیم هیدروژن فسفات) شرکت سیگما آلدریج، آنتی‌بیوتیک جنتامایسین شرکت سیگما آلدریج تهیه شد.

۲(۲) دستگاه‌ها

دستگاه‌های استفاده شده در این مطالعه عبارتند از: پمپ سرنگی New Eva Pump System Inc مدل NE-1000 ساخت کشور آمریکا، دستگاه ایجاد ولتاژ بالا -Gamma High Voltage Re- search ساخت کشور آمریکا، میکروسکوپ الکترونی روبشی VEGA مدل TESCAN ساخت کشور چک، طیف سنج مادون قرمز تبدیل فوریه ساخت شرکت آمریکایی Nicolet مدل Magna 560، گرماسنج پویشی تفاضلی مدل DSC 302 Bahr

مختلف از جمله الیاف متصل کنند. در سال ۲۰۰۲ مارتل^۱ و همکارانش [۲۰] توانستند سایکلودکسترین را از طریق عامل‌های پیوند دهنده عرضی به الیاف پنبه و پشم متصل کنند. همچنین مارتل و همکارانش نشان دادند که حضور نمک‌های فسفردار مانند سدیم مونو و دی‌هیدروژن فسفات یا سدیم دی‌هیدروژن هیپوفسفات، سرعت واکنش را تسریع می‌بخشد. رایج‌ترین عامل پیوند دهنده عرضی برای الیاف پنبه، پشم، پلی‌استر، پلی‌امید و پلی‌اکریلونیتریل و... پلی‌کربوکسیلیک اسیدها می‌باشد. اتصال پلی‌کربوکسیلیک اسیدها با گروه‌های هیدروکسیل سلولز از طریق واکنش استری کردن انجام می‌شود [۲۱]. در سال ۲۰۰۳ یحیائی و همکارانش [۲۲] توانستند سایکلودکسترین را از طریق پلازما به سطح منسوجات بی‌بافت متصل کنند.

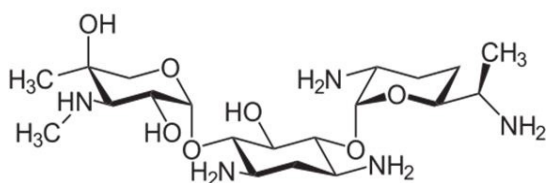
هدف از این کار، تهیه نانوالیاف سلولز اصلاح شده با سایکلودکسترین می‌باشد. در این روش مولکول‌های β -سایکلودکسترین با اتصالات عرضی ایجاد شده توسط پلی‌کربوکسیلیک اسیدها در حضور کاتالیزورهای فسفردار به سلولز متصل می‌شوند. این واکنش توسط دهیدراته کردن تحت پخت پلی‌کربوکسیلیک اسیدها انجام می‌گیرد و یک آنیدرید حلقوی میانی تولید می‌شود که به آسانی و توسط روش استری کردن با گروه‌های هیدروکسیل سلولز واکنش می‌دهد. پس از آن دو گروه کربوکسیلیک از پلی‌کربوکسیلیک‌های واکنش داده می‌توانند یک آنیدرید ثانویه را تشکیل دهند که آن نیز می‌تواند با واحد سلولزی دیگری از یک زنجیر مولکولی دیگر واکنش دهد. در گذشته از این روش تنها برای اتصال سایکلودکسترین به پارچه و الیاف استفاده شده است. همچنین در کارهای گذشته بیشتر از سایکلودکسترین در محلول الکتروروسی استفاده شده است [۲۳]. در این پروژه سطح نانوالیاف توسط واکنش‌های شیمیایی با سایکلودکسترین اصلاح شده است. یکی از مزایای استفاده از

۵(۲) اتصال β -سایکلودکسترتین به نانوالیاف سلولز

به منظور بررسی غلظت بهینه β -سایکلودکسترتین بر روی وب‌های سلولز، سه غلظت مختلف از β -سایکلودکسترتین تهیه شد. سه محلول آبی سه‌گانه شامل 100 g/L سیتریک اسید، 60 g/L کاتالیزور دی‌سدیم‌هیدروژن فسفات و 50 ، 100 و 150 g/L β -سایکلودکسترتین تهیه گردید. به منظور بررسی اثر کاتالیزور سه نمونه شامل 100 g/L سیتریک اسید، 60 ، 30 g/L و یک نمونه بدون کاتالیزور دی‌سدیم‌هیدروژن فسفات تهیه شد. تمام نمونه‌ها مطابق با مطالعات مارتل و همکارانش [۲۰]، درون محلول‌های تهیه شده غوطه‌ور شدند و پس از 15 دقیقه از محلول خارج گردیده و به مدت 5 دقیقه در آن با دمای 195°C قرار گرفتند تا میان β -سایکلودکسترتین و لیف پیوند ایجاد شود. سپس نمونه‌ها با آب مقطر 60°C کاملاً آبکشی شدند و به مدت 1 ساعت در آن با دمای 60°C قرار داده شد تا کاملاً خشک شوند. نمونه‌های پخته شده در آن پس از خشک شدن ظاهری خشن تر و خشک تر با رنگ سفید متمایل به کرم داشتند که این تغییر رنگ اندک به دلیل حضور اسید و دمای بالای آن گزارش شد.

۶(۲) بارگذاری جنتامایسین در منسوج

جنتامایسین با ساختار نمایش داده شده در شکل ۲ نوعی آنتی بیوتیک با ساختار آمینو گلیکوزیدی است که بر هر دو نوع باکتری گرم مثبت و گرم منفی اثر داشته و در درمان عفونت‌های باکتریایی استفاده می‌شود. مولکول‌های جنتامایسین از طرف غیر قطبی خود در حفره‌های β -سایکلودکسترتین متصل به منسوج جای گرفته و به آرامی در محیط آزاد می‌شوند. بنابراین می‌توان از این منسوج برای پانسمان زخم‌هایی با عفونت باکتریایی استفاده کرد. در این مطالعه به منظور بررسی اثر β -سایکلودکسترتین بر میزان رهایش دارو از سطح، 4 نمونه سلولزی حاوی 0 ، 50 ، 100 و 150 g/L β -سایکلودکسترتین در محلول 2 mg/ml محلول آبی جنتامایسین به مدت 1 ساعت غوطه‌ور شده و یک بار به صورت سطحی آبکشی شدند تا مواد اضافی از سطح جدا شود. پس از خشک شدن در دمای محیط، نمونه‌ها داخل آب دی‌یونیزه قرار گرفتند و طی 48 ساعت رهایش جنتامایسین توسط اسپکتروفوتومتر UV-Visible اندازه‌گیری و به صورت نمودار گزارش شد.



شکل ۲) ساختار شیمیایی مولکول جنتامایسین

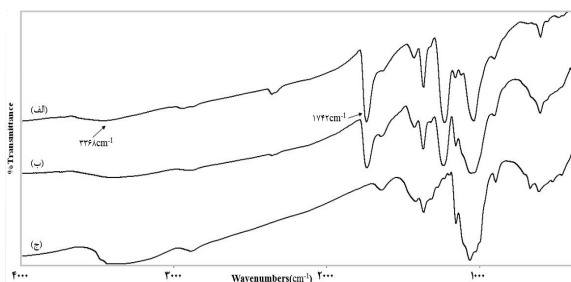
ساخت کشور آمریکا و اسپکتروفوتومتر UV-Visible شرکت Cary مدل ۵۰ ساخت کشور آمریکا.

۳(۲) الکتروریسی نانوالیاف استات سلولز

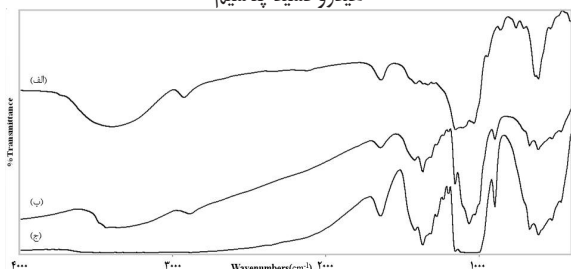
به منظور الکتروریسی نانوالیاف استات سلولز، پلیمر استات سلولز در مخلوط حلال استون/دی‌متیل سولفوکساید به نسبت $1:2$ حل شد و غلظت‌های 13% ، 15% و 17% وزنی/حجمی از پلیمر استات سلولز تهیه شد. غلظت‌های محلول پلیمری با توجه به گزارشات ارائه شده توسط رودریگز^۱ و همکارانش [۱۱] انتخاب گردید. پس از خارج شدن حباب‌ها، محلول در سرنگ 2 میلی‌لیتری (با قطر داخلی: mm 0.41) ریخته شد. به منظور تهیه نانوالیاف در بهترین شرایط، تمامی پارامترها بررسی و بهینه شد. الکتروریسی برای هر سه غلظت با نرخ $0.2-0.8 \text{ ml/h}$ انجام شد. فاصله بهینه نوک سوزن از صفحه جمع‌کننده آلومینیومی $12-6$ سانتی‌متر گزارش شد زیرا در فواصل کمتر حلال به صورت کامل از سطح وب تبخیر نشده و الیاف به هم می‌چسبیدند و در فواصل بیشتر محلول توسط صفحه جمع‌کننده به اندازه کافی کشیده نمی‌شدند. اختلاف پتانسیل اعمالی بین نوک سوزن و صفحه جمع‌کننده $12-11 \text{ kV}$ در نظر گرفته شد. الکتروریسی در دمای محیط و در زیر هود انجام شد. مدت زمان مورد تهیه هر وب به صورت میانگین 1 ساعت ارزیابی شد. ضخامت وب‌ها به حدی بود که به راحتی توسط یک شیء نوک تیز از روی صفحه جمع‌کننده جدا شد.

۴(۲) استیله زدایی نانوالیاف استات سلولز تولید شده

نانوالیاف استات تولید شده در مرحله قبل توسط واکنش استیله زدایی با دو روش به نانوالیاف سلولز باز یافتی تبدیل شد. در روش اول طبق روش سان و همکارانش [۱۴]، به منظور بررسی اثر هیدروکسید پتاسیم، وب‌های تولید شده به مدت 3 ساعت در محلول اتانولی 0.5 نرمال هیدروکسید پتاسیم قرار داده شد. در روش دوم طبق روش رودریگز و همکارانش [۱۱] وب‌های تولید شده به مدت 24 ساعت در محلول 0.5 نرمال هیدروکسید سدیم قرار داده شد. سپس وب‌ها به مدت 15 دقیقه و چندین بار در حمام آب مقطر در دمای محیط غوطه‌ور و آبکشی شدند تا مواد اضافی واکنش داده نشده از سطح وب‌ها جدا گردد. سپس نمونه‌ها به مدت 1 ساعت در آن با دمای 60°C قرار داده شد تا کاملاً خشک شوند. الیاف خشک شده در آن سفیدتر، متراکم‌تر و با انعطاف پذیری کمتر بود که دلیل آن خروج کامل رطوبت از آن وب‌ها ارزیابی شد. الیاف سلولز تولید شده تا مرحله بعدی در دسیکاتور قرار داده شد.



شکل ۳ طیف مادون قرمز نانوالیاف (الف) استات سلولز (ب) سلولز بازیابی شده توسط هیدروکسید سدیم (ج) سلولز بازیابی شده توسط هیدروکسید پتاسیم



شکل ۴ طیف مادون قرمز (الف) بتا-سایکلودکسترین (ب) نانوالیاف سلولز (ج) نانوالیاف سلولز حاوی سایکلودکسترین

مقایسه طیف‌های مادون قرمز بتا-سایکلودکسترین، نانوالیاف سلولز و نانوالیاف سلولز حاوی سایکلودکسترین در شکل ۴ نشان داده شده است. در طیف عبوری مادون قرمز β -سایکلودکسترین باند پهنی با مقدار ماکزیم 3400 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی هیدروکسیل باندهای هیدروژنی در گروه هیدروکسیل اولیه مربوط به پیوند هیدروژنی بین مولکولی ($\text{C}_6\text{-OH}$) و یا گروه‌های هیدروکسیل ثانویه می‌باشد. در طیف عبوری مادون قرمز نانوالیاف سلولز باند پهنی با مقدار ماکزیم 3434 cm^{-1} مشاهده می‌شود که مربوط به ارتعاشات خمشی پیوندهای (O-H) سلولز می‌باشد. در واکنش سلولز با سایکلودکسترین توسط سیتریک اسید و در حضور کاتالیزور فسفردار، سلولز و سایکلودکسترین هر دو از طریق پیوندهای هیدروکسیل خود با سیتریک اسید واکنش می‌دهند و گروه‌های هیدروکسیل به استر تبدیل می‌شوند (شکل ۵). این واکنش با دهیدراته شدن پلی کربوکسیلیک در دمای پخت صورت می‌گیرد. با اضافه کردن کاتالیزور فسفردار در دمای پخت یک آنیدرید میانی تشکیل می‌شود که می‌تواند توسط واکنش استری شدن با گروه هیدروکسیل سلولز واکنش دهد. دو گروه کربوکسیلیک باقیمانده با حرارت آنیدرید دوم را تشکیل می‌دهند که می‌تواند با سایکلودکسترین واکنش دهد. در طی این واکنش‌ها گروه‌های هیدروکسیل سلولز و سایکلودکسترین به استر تبدیل می‌شوند [۲۰]. به همین دلیل پهن پهن مربوط به ارتعاشات خمشی پیوندهای (O-H) سلولز

۷(۲) مطالعه الیاف تولید شده

تغییر در ساختار شیمیایی نانوالیاف استات سلولز تولید شده قبل و پس از استیله زدایی و متصل کردن β -سایکلودکسترین به الیاف توسط طیف‌سنج مادون قرمز تبدیل فوریه بررسی شد. به منظور بررسی سطح نانوالیاف تولید شده با غلظت‌های مختلف و نیز بررسی تغییرات ساختاری پس از استیله زدایی و اتصال β -سایکلودکسترین، مورفولوژی سطحی الیاف تولید شده توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی مشاهده شد. میانگین قطر الیاف توسط نرم‌افزار ImageJ اندازه گیری شد.

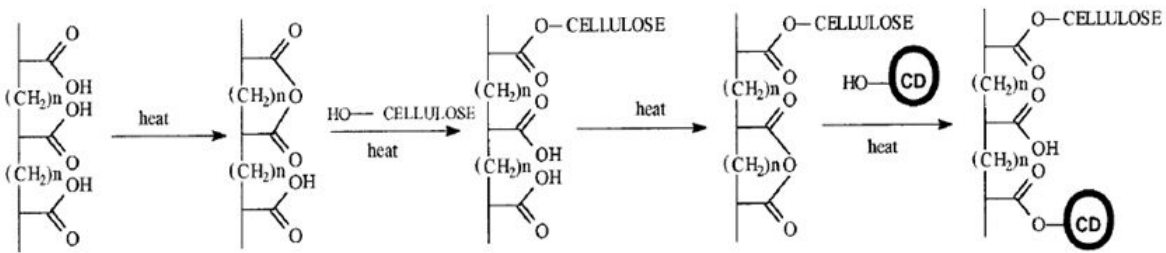
۸(۲) بررسی رهائش نانوالیاف تولید شده

به منظور بررسی و مقایسه رهائش نانوالیاف سلولز حاوی سایکلودکسترین با نانوالیاف سلولز، مقدار 2 mg/ml از آنتی‌بیوتیک جنتامایسین درون نمونه‌های تهیه شده از غلظت‌های مختلف سایکلودکسترین بارگذاری شد و پس از تهیه منحنی کالیبراسیون جنتامایسین محلول در آب، رهائش نمونه‌ها طی ۴۸ ساعت توسط اسپکتروفوتومتر UV-visible اندازه‌گیری شد.

۳) بحث و بررسی نتایج

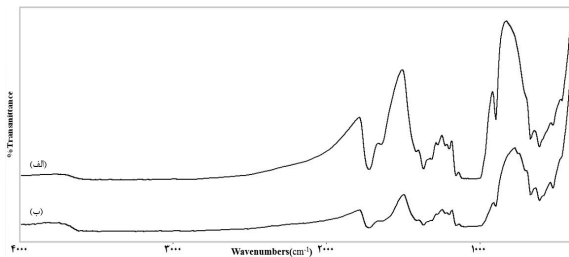
۱(۳) بررسی نانوالیاف تولید شده توسط FTIR

مقایسه طیف‌های FTIR مربوط به نانوالیاف استات سلولز، سلولز بازیابی شده توسط هیدروکسید پتاسیم و هیدروکسید سدیم در شکل ۳ قابل مشاهده است. در طیف مربوط به الیاف استات سلولز تولید شده پیک ناحیه 1741 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات باند دوگانه (C=O) و پیک ناحیه 1231 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات گروه (C-O) در گروه استیل می‌باشد که شدت این پیک‌ها در طیف سلولز بازیابی شده توسط هیدروکسید سدیم کم شده و در طیف مربوط به سلولز بازیابی شده توسط هیدروکسید پتاسیم تقریباً حذف شده‌اند. پیک ناحیه 3462 cm^{-1} در طیف استات سلولز مربوط به ارتعاشات گروه هیدروکسیل دی‌استات سلولز می‌باشد. این پیک در طیف‌های سلولز بازیابی شده توسط هیدروکسید پتاسیم قوی‌تر شده است که به این معنی است که گروه‌های هیدروکسیل در هیدروکسید پتاسیم جایگزین گروه‌های استیل استات سلولز شده‌اند. در کل می‌توان گفت شدت استیله زدایی با روش هیدروکسید پتاسیم نسبت به روش هیدروکسید سدیم در این آزمایش بیشتر بوده و واکنش استیله زدایی توسط هیدروکسید پتاسیم به صورت کامل انجام شده است. شایان ذکر است این دو روش از روش‌های ارائه شده در مقالات می‌باشد و دلیل اثربخشی کمتر سدیم هیدروکسید، استفاده از غلظت کم و محیط آبی گزارش شده است.

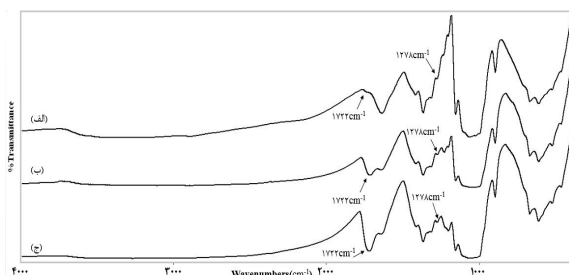


شکل ۵) واکنش اتصال سایکلودکسترتین با سلولز توسط پلی کربوکسیلیک اسید [۲۰]

همانطور که در شکل ۷ نیز مشاهده می‌شود، با کاهش اسیدیته نیز میزان اتصالات عرضی کاهش یافته و بازده واکنش مانند شکل ۶ کاهش یافته است. کاتالیزورهای فسفردار نقش مهمی در افزایش سرعت واکنش دارند. با افزایش کاتالیزور دمای انجام واکنش نیز کاهش می‌یابد و در نتیجه به سلولز آسیب کمتری وارد می‌شود. شکل ۸ این افزایش راندمان را به خوبی نشان می‌دهد.



شکل ۷) طیف مادون قرمز نانوالیاف سلولز حاوی سایکلودکسترتین و (الف) ۱۰۰ g/l اسید استیک (pH=۳) (ب) ۵۰ g/l اسید استیک (pH=۴)

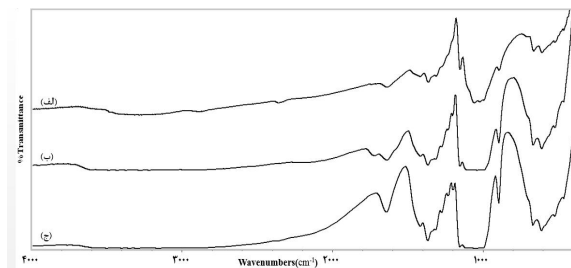


شکل ۸) طیف مادون قرمز نانوالیاف سلولز حاوی ۱۰۰ g/l سایکلودکسترتین (الف) بدون کاتالیزور (ب) ۳۰ g/l کاتالیزور (ج) ۶۰ g/l کاتالیزور

۲(۳) بررسی سطح الیاف توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی

شکل ۹-الف تصویر SEM نانوالیاف استات با غلظت ۱۳% w/v را نشان می‌دهد. در این غلظت، به دلیل ویسکوزیته کم محلول، باعث پرتاب قطره و ناپیکناختی در الکترونی

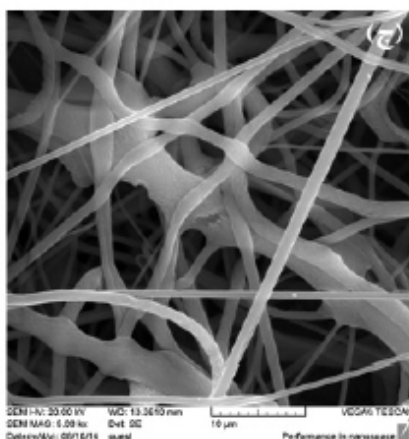
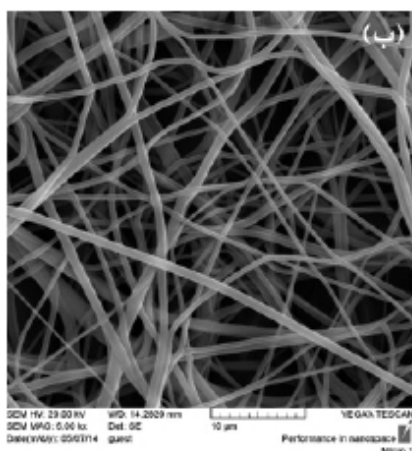
و سایکلودکسترتین در طیف مادون قرمز مربوط به سلولز واکنش داده شده با سایکلودکسترتین بسیار ضعیف شده است. همچنین پیک به وجود آمده در ناحیه 1741 cm^{-1} مربوط به استرهای تشکیل شده در طی واکنش می‌باشد. اسید سیتریک دارای ۳ گروه کربوکسیل می‌باشد. با توجه به شکل ۵ در واکنش سلولز با سایکلودکسترتین توسط سیتریک اسید، در حضور کاتالیزور فسفردار، سلولز و سایکلودکسترتین هر دو از طریق پیوندهای هیدروکسیل خود با اسید سیتریک واکنش می‌دهند و گروه‌های هیدروکسیل به استر تبدیل می‌شوند. این واکنش با دهیدراته شدن پلی کربوکسیلیک تحت دمای پخت صورت می‌گیرد. در دمای پخت یک آنیدرید میانی تشکیل می‌شود که می‌تواند توسط واکنش استری شدن با گروه هیدروکسیل سلولز واکنش دهد. دو گروه کربوکسیلیک باقیمانده با حرارت آنیدرید دوم را تشکیل می‌دهند که می‌تواند با سایکلودکسترتین واکنش دهد. در طی این واکنش‌ها گروه‌های هیدروکسیل سلولز و سایکلودکسترتین به استر تبدیل می‌شوند. شکل ۶ مقایسه تغییرات شیمیایی که غلظت‌های مختلف سایکلودکسترتین بر روی سطح سلولز ایجاد می‌کنند را نشان می‌دهد. با کاهش میزان سایکلودکسترتین موجود در واکنش، از شدت پیک‌های مربوط به (C-O) و (C=O) کاسته شده است و راندمان واکنش کاهش یافته است.



شکل ۶) طیف مادون قرمز نانوالیاف سلولز حاوی (الف) ۵۰ g/l (ب) ۱۰۰ g/l (ج) ۱۵۰ g/l سایکلودکسترتین

در غلظت ۱۷% w/v، در شرایط یکسان الکترورسی، به دلیل ویسکوزیته زیاد محلول، نایکنواختی‌هایی بید مانند در نانوالیاف تهیه شده، مشاهده شد. با بالا رفتن ویسکوزیته، محلول پلیمری به سختی از سوزن خارج می‌شود. همین امر باعث می‌شود که جریان سیال در شرایط یکسان الکترورسی کاملاً یکنواخت نبوده و قطع و وصل گردد و باعث ایجاد بید در الیاف شود. همچنین مانند اثر پارامتر افزایش نرخ الکترورسی به دلیل قطر زیاد الیاف، حلال به صورت کامل خارج نمی‌شود و باعث چسبندگی الیاف در صفحه جمع‌کننده شده و میل به سمت فیلم شدن مشاهده شد (شکل ۹-ج). میانگین قطر نانوالیاف تولید شده با غلظت ۱۷% حدوداً ۱ میکرومتر اندازه گیری شد. پراکندگی داده‌ها بسیار زیاد بود و الیاف یکنواختی مناسبی نداشت. شکل ۱۰-الف تصویر SEM نانوالیاف سلولز بازیابی شده توسط هیدروکسید پتاسیم را نشان می‌دهد. همان‌طور که قابل مشاهده است، در ساختمان نانوالیاف سلولز بازیابی شده نسبت به نانوالیاف استات سلولز، تغییر خاصی مشاهده نمی‌شود و استفاده از قلیا آسبیدی به نانوالیاف وارد نکرده است و نانوالیاف تهیه شده دارای ساختاری پایدار می‌باشند.

می‌شد. زیرا به دلیل غلظت کم، محلول در کسری از ثانیه جامد می‌شود [۲۴]. میانگین قطر الیاف استات تولید شده در غلظت ۱۳%، ۶۴۴ نانومتر اندازه‌گیری شد. اگرچه نانوالیاف در محدوده ۲۵۰-۵۰ نانومتر بیشترین فراوانی را دارد اما به دلیل نایکنواختی زیاد، نسبت به نانوالیاف با غلظت ۱۵% w/v میانگین قطری بیشتری را دارد. شکل ۹-ب تصویر SEM نانوالیاف استات سلولز تولید شده با غلظت ۱۵% و نمودار توزیع قطر الیاف را نشان می‌دهد. توزیع قطری الیاف در محدوده ۳۰۰-۴۰۰ نانومتری بیشترین فراوانی را داراست. میانگین قطر نانوالیاف استات سلولز ۱۵% تولید شده، ۴۵۷ نانومتر محاسبه گردید. بهترین فاصله بین صفحه جمع‌کننده تا نوک سوزن ۸ سانتی‌متر و بهترین نرخ برای الکترورسی ۰/۶ ml/h بود. در نرخ‌های کمتر به دلیل فرارایت بالای حلال، محلول به سختی از نوک سوزن خارج می‌شد و گاهی نوک سوزن بسته می‌شد. در نرخ‌های بالاتر به علت افزایش قطر الیاف، حلال به صورت کامل از الیاف خارج نمی‌شد و نانوالیاف تولید شده قبل از اینکه خشک شود بر روی صفحه جمع‌کننده می‌نشست و باعث چسبندگی الیاف به هم می‌شد.



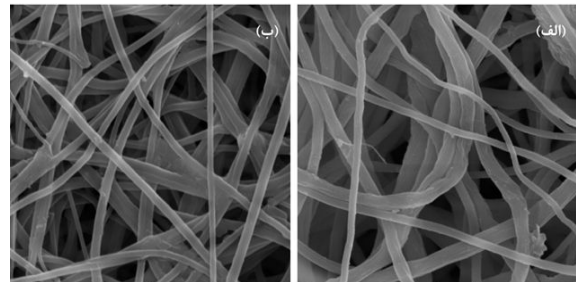
شکل ۹) تصویر SEM نانوالیاف استات سلولز با غلظت‌های الف) ۱۳%، ب) ۱۵% و ج) ۱۷% وزنی حجمی

۱۰۰ و ۱۵۰ g/l مشاهده نمی‌شود. می‌توان نتیجه گرفت که سطح نانوالیاف سلولز تقریباً با ۱۰۰ g/l سایکلودکسترتین اشباع شده است و با افزایش غلظت سایکلودکسترتین تا ۱۵۰ g/l، سایکلودکسترتین اضافی طی فرآیند شستشو از منسوج جدا می‌شود.

۴) نتیجه گیری

نانوالیاف سلولز اصلاح شده توسط سایکلودکسترتین با ساختار لیفی یکنواخت از طریق الکتروریسی محلول استات سلولز، عملیات هیدرولیز قلیائی آن و اتصال سایکلودکسترتین به آن با موفقیت امکان پذیر گشت. طبق نتایج بدست آمده بهترین غلظت محلول پلیمری ۱۵٪ وزنی برای الکتروریسی محلول استات سلولز ارزیابی شد. نتایج بدست آمده از مطالعات طیف‌سنجی مادون قرمز و گرماسنجی پوششی تفاضلی تبدیل استات سلولز به سلولز بازیابی شده و نیز اتصال سایکلودکسترتین به سطح الیاف را تأیید می‌کند. همچنین تصاویر میکروسکوپی از سطح نمونه‌ها نشان داد که الیاف استات سلولز تولید شده با غلظت ۱۵٪ یکنواخت و بدون بید می‌باشند و عملیات استیل‌زدایی و اتصال سایکلودکسترتین تغییراتی جزئی را در سطح الیاف ایجاد کرده‌اند. طبق نتایج حاصل از رهاسازی دارو از سطح الیاف اصلاح شده با سایکلودکسترتین، مناسب‌ترین غلظت سایکلودکسترتین جهت واکنش با سطح الیاف ۱۰۰ g/l می‌باشد.

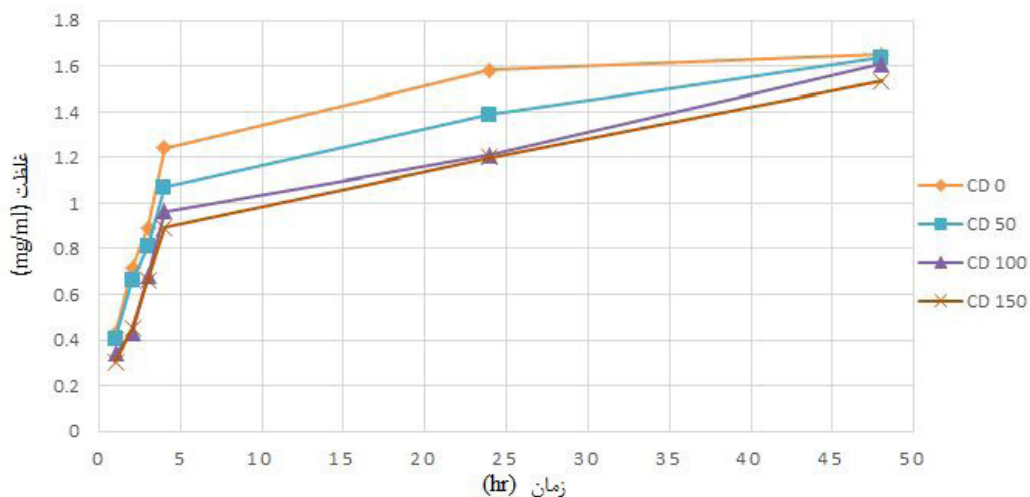
میانگین قطری نانوالیاف سلولز بازیابی شده ۴۴۳ نانومتر می‌باشد که نسبت به میانگین قطری نانوالیاف قبل از بازیابی (۴۵۷ نانومتر) تغییر چشمگیری مشاهده نمی‌شود. شکل ۱۰-ب مربوط به نانوالیاف سلولز اصلاح شده با β -سایکلودکسترتین می‌باشد. همانطور که مشاهده می‌شود استفاده از اسید سیتریک با $\text{pH}=3$ آسیب خاصی به سطح نانوالیاف وارد نکرده است. میانگین قطری نانوالیاف سلولز حاوی β -سایکلودکسترتین حدوداً ۴۹۵ نانومتر می‌باشد که افزایشی جزئی را در میانگین قطری نانوالیاف نشان می‌دهد.



شکل ۱۰) تصاویر SEM (نانو الیاف الف) سلولز ب) نانوالیاف سلولز حاوی سایکلودکسترتین با غلظت ۱۰۰ g/l

۳(۳) بررسی رفتار رهایش جنتامایسین از سطح الیاف

شکل ۱۱ نمودار مقایسه رهایش جنتامایسین در غلظت‌های مختلف سایکلودکسترتین را نشان می‌دهد. با افزایش غلظت سایکلودکسترتین نرخ رهایش کندتر می‌شود و رهایش تا ۴۸ ساعت ادامه دارد، اما در نمونه خالص در ساعات اولیه شیب رهایش زیاد است و بیشتر دارو در ساعات اولیه از منسوج جدا می‌شود. همانطور که در نمودار مشاهده می‌شود، تفاوت محسوسی بین غلظت‌های



شکل ۱۱) نمودار رهایش جنتامایسین از نانوالیاف سلولز با غلظت‌های مختلف سایکلودکسترتین

- [9] Mai T, Nguyen T, Le Q, et al., A novel nanofiber Cur-loaded polylactic acid constructed by electrospinning. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 3, 2012, 025014.
- [10] Miyamoto T, Takahashi, Ito H, et al., Tissue biocompatibility of cellulose and its derivatives. *Journal of biomedical materials research*, 23, 1989, 125-133.
- [11] Rodríguez K, Gatenholm P, Renneckar S, Electrospinning cellulosic nanofibers for biomedical applications: structure and in vitro biocompatibility. *Cellulose*, 19, 2012, 1583-1598.
- [12] Ferdowsi P, Mokhtari J, Preparation and evaluation of optical thin layer of PVA/CdS nanocomposites with electrospinning method, *Journal of Advanced Materials and Novel Coatings* 6, 2013, 379-386.
- [13] Liu H, Hsieh Y, Ultrafine fibrous cellulose membranes from electrospinning of cellulose acetate. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 40, 2002, 2119-2129.
- [14] Son W, Youk J, Lee T, et al., Electrospinning of ultrafine cellulose acetate fibers: Studies of a new solvent system and deacetylation of ultrafine cellulose acetate fibers. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 42, 2004, 5-11.
- [15] Grigoriu A, Popescu O, Application of cyclodextrin in textiles_A, *Buletinul institutului politehnic din iasi*, 7, 2011, 47-65.
- [16] Singh M., Sharma R, Banerjee U, Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnology advances*, 20, 2002, 341-359.
- [1] Tungprapa S, Puangparn T, Weerasombut M, et al., Electrospun cellulose acetate fibers: effect of solvent system on morphology and fiber diameter. *Cellulose*, 14, 2007, 563-575.
- [2] Freire M, Teles A, Ferreira R, et al., Electrospun nanosized cellulose fibers using ionic liquids at room temperature. *Green Chemistry*, 13, 2011, 3173-3180.
- [3] Gibson P, Gibson H, Rivin D, Electrospun fiber mats: transport properties. *AIChE journal*, 45, 1999, 190-195.
- [4] Celebioglu A, Demirci S, Uyar T, Cyclodextrin-grafted electrospun cellulose acetate nanofibers via "Click" reaction for removal of phenanthrene. *Applied Surface Science*, 305, 2014, 581-588.
- [5] Kim J, Reneker D, Mechanical properties of composites using ultrafine electrospun fibers. *Polymer composites*, 20, 1999, 124-131.
- [6] Taepai boon P, Rungsardthong U, Supaphol P, Drug-loaded electrospun mats of poly (vinyl alcohol) fibres and their release characteristics of four model drugs. *Nanotechnology*, 17, 2006, 2317.
- [7] Wutticharoenmongkol P, Sanchavanakit N, Pavasant P, et al., Novel bone scaffolds of electrospun polycaprolactone fibers filled with nanoparticles. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 6, 2006, 514-522.
- [8] Kamide K, Cellulose and cellulose derivatives molecular characterization and its applications, 2005

- [25] Szcześniak L, Rachocki A, Tritt-Goc J, Glass transition temperature and thermal decomposition of cellulose powder. *Cellulose*, 15, 2008, 445-451.
- [17] Gröger M., Kretzer E, Woyke A. Cyclodextrine. in *Science Forum an der Universität Siegen*, Siegen. 2001.
- [18] Szejtli J, Zsardon B, Fenyvesi E, et al., Sorbents of cellulose basis capable of forming inclusion complexes and a process for the preparation thereof. US Patent 4357468, 1982.
- [19] Buschmann H, Denter U, Knittel D, et al., The use of cyclodextrins in textile processes—an overview. *Journal of the Textile Institute*, 89, 1998, 554-561.
- [20] Martel B, Weltrowski M, Ruffin D, et al., Polycarboxylic acids as crosslinking agents for grafting cyclodextrins onto cotton and wool fabrics: study of the process parameters. *Journal of Applied Polymer Science*, 83, 2002, 1449-1456.
- [21] Bhaskara-Amrit U, Agrawal P, Warmoeskerken M, Applications of β -cyclodextrins in textiles. *AU-TEX Res. J*, 11, 2011, 94-101.
- [22] Yahiaoui A, Roswell G, Linette T, et al., Thermoplastic nonwoven web chemically reacted with a cyclodextrin compound. 2003, US Patent 6613703B1.
- [23] Celebioglu A, Uyar T, Electrospinning of polymer-free nanofibers from cyclodextrin inclusion complexes. *Langmuir*, 27, 2011, 6218-6226.
- [24] Rezaei B, Mousavi Shoushtari A, Askari M, Production of Shape Stabilized core-shell cellulose acetate/ ethylene glycol nanofibers for thermal energy storage, *Journal of Advanced Materials and Novel Coatings*, 7, 2013, 455-462.