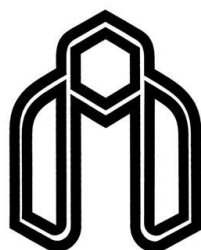


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

بررسی بارگیری و رهائش برخی داروها بر روی پلی سایلوکسان های عامل دار

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته شیمی- گرایش معدنی

نگارش و تحقیق:

علی عباسی

اساتید راهنما:

دکتر مهدی میرزائی

دکتر مسلم جعفری ثانی

اساتید مشاور:

دکتر مجید صالحی

دکتر معصومه فقانی

آذر ۱۴۰۰

ب

سپاسگزار دو معلم بزرگوار زندگی پدر و مادر گرامی که همواره بر کوتاهی و درشتی من، قلم عفو کشیده و در تمام عرصه‌های زندگی یار و یآوری بی چشم داشت برای من بوده‌اند.

نقیریم به

پدر و مادر عزیز و مهربانم
که در سختی‌ها و دشواری‌های زندگی همواره یآوری دلسوز و فداکار
و پشتیبانی محکم و مطمئن برایم بوده‌اند.
برادر و خواهرانم همراهان همیشگی و پشتوانه‌های زندگی‌ام.

تَشْكُر و فَروداڻي

سپاس بي کران پروردگار يکٿا را که هستي مان بخشيد و به طريق علم و دانش رهنمونمان شد و به همنشيني رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه چيني از علم و معرفت را روزيمان ساخت.

➤ تشکر قلبی و لسانی خود را از اساتید محترم جناب آقای دکتر مهدی میرزائی و دکتر مسلم

جعفری ثانی که زحمت راهنمایی این پایان نامه را عهده دار گردیدند و در مراحل انجام پایان

نامه از راهنمایی‌های مدبرانه‌شان استفاده نمودم ابراز می‌دارم.

➤ از اساتید مشاور جناب آقای دکتر مجید صالحی و سرکار خانم دکتر فغانی که در امر مشاوره این

پایان نامه مساعدت نمودند، کمال تشکر را دارم.

➤ از اساتید گرامی جناب آقای دکتر بهرام بهرامیان و دکتر عزیزاده که زحمت داوری این رساله را

مقبول شدند؛ کمال تشکر و قدردانی را دارم.

نمونه نامه

اینجانب علی عباسی دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی معدنی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه "بررسی بارگیری و رهایش برخی داروها بر روی پلی-سایلوکسان های عامل دار" تحت راهنمایی دکتر میرزائی متعهد می شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است .
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید .
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

امضای دانشجو

تاریخ

مالکیت نتایج و حق نشر

کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج ، کتاب ، برنامه های رایانه ای ، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود. استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده

تهیه داروهای جدید و مناسب برای دارو رسانی هدفمند که فقط در مکان مورد نظر تأثیرگذار باشند و آسیبی به بافت‌های سالم وارد نکنند، همواره مورد نظر تحقیقات جدید می‌باشد. در این راستا پلی سایلوکسان عامل دار شده برای بارگذاری دارو در فعالیت‌های بالینی در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفت. بدین ترتیب که بستر پلیمری پلی سایل سزکویی اکسان در دمای محیط به روش سل-ژل تهیه شد و به کمک تکنیک‌های میکروسکوپ الکترونی روبشی (FE-SEM)، طیف سنجی مادون قرمز (FT-IR)، طیف سنجی فرابنفش-مرئی انعکاسی حالت جامد (DRS)، و روش‌های دیگر شناسایی گردید. در ادامه، کروسستین که در درمان بیماری‌های پوستی کاربرد دارد به عنوان داروی هدف بر روی بستر پلی سایلوکسان تثبیت گردید. افزون بر آن، شرایط آزادسازی کروسستین و عملکرد درمانی ترکیب سنتز شده نیز بر روی یک مدل زخم پوستی بررسی شد. نتایج نشان دادند که ترکیب سنتز شده در بسته شدن زخم تأثیر بهتری نسبت به درمان با گاز (گروه کنترل کننده) دارد.

واژه‌های کلیدی: دارو رسانی هدفمند، پلی سایل سزکویی اکسان، کروسستین، زخم پوستی.

فهرست مطالب

۱	فصل ۱: مقدمه
۲	۱-۱- مقدمه
۳	۲-۱- پلیمرها و بسترهای پلیمری
۴	۱-۲-۱- پلیمرهای معدنی
۵	۳-۱- پلی سایلوکسانها
۵	۱-۳-۱- سنتز ترکیبات سیلیکونی [۴ و ۵]
۵	۱-۳-۱-۱- سنتز هوموپلیمرهای سیلیکونها
۶	۱-۳-۲- سنتز کوپلیمرهای قطعه‌ای شامل ترکیبات سیلیکونی
۶	۲-۳-۱- کاربردهای پلی سایلوکسان
۱۳	۴-۱- پلی سایلوکسانها در ترانوستیک و رهایش دارو
۱۳	۱-۴-۱- خلاصه ای مختصر از تاریخچه کاربردهای پلیمر در زمینه ترانوستیک
۱۵	۲-۴-۱- کاربردهای بیولوژیکی
۱۸	۵-۱- زعفران و کروستین
۱۸	۱-۵-۱- شیمی کروستین
۱۹	۲-۵-۱- روش‌های شناسایی و جداسازی کروستین
۱۹	۳-۵-۱- کاربرد کروستین
۲۱	۶-۱- التیام زخم
۲۲	۷-۱- آزمایش MTT
۲۲	۸-۱- کاربردهای آزمایش MTT
۲۳	۹-۱- بررسی نتایج آزمایش MTT
۲۳	۱۰-۱- هدف

فصل ۲: ۲۵

۲۵	بخش تجربی
۲۶	۱-۲- مواد مصرفی و دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده جهت سنتز و شناسایی
۲۷	۲-۲- تهیه پلی سایل آمینو پروپیل متیل سزکویی اکسان (PAMSQ)

۳-۲- تثبیت کروسستین بر روی پلی سایل آمینو پروپیل متیل سزکویی اکسان	۲۷
۳-۲-۱- محلول سازی کروسستین.....(PAMSQ/Crocetin)	۲۷
۳-۲-۲- تثبیت کروسستین بر روی بستر پلی سایل آمینو پروپیل متیل سزکویی اکسان	۲۷
۳-۲-۱- محلول سازی کروسستین.....(PAMSQ/Crocetin)	۲۷
۴-۲- مطالعات مربوط به زیست پذیری سلول.....	۲۸
۵-۲- مطالعه التیام زخم در Vivo :.....	۲۸
۶-۲- بررسی درصد همولیز یا درصد خون سازگاری.....	۲۹
فصل ۳:	۳۱
نتایج و بحث	۳۱
۳-۱- شناسایی ترکیبات.....	۳۲
۳-۱-۱- طیف UV-Vis.....	۳۲
۳-۱-۲- تصاویر FE-SEM.....	۳۳
۳-۱-۳- تجزیه و تحلیل EDS.....	۳۴
۳-۱-۴- FT-IR.....	۳۵
۳-۱-۵- آنالیز فرابنفش- مرئی انعکاسی حالت جامد (DRS).....	۳۶
۳-۲- بررسی سمیت سلولی.....	۳۷
۳-۳- بررسی درمان زخم در Vivo.....	۳۸
۴-۳- بررسی درصد همولیز یا درصد خون سازگاری.....	۴۰
۵-۳- نتیجه گیری و پیشنهادات.....	۴۲
۳-۵-۱- نتیجه گیری.....	۴۲
۳-۵-۲- پیشنهادات.....	۴۲
۳-۶- منابع و مآخذ.....	۴۳

فهرست اشکال

- شکل (۱-۱) پلیمرهای معدنی. ۵.....
- شکل (۲-۱) سنتز ترکیب PMPSQ. ۷.....
- شکل (۳-۱) شماتیکی از سنتز PCGS ، FE، پانسمان چند منظوره FEPCGS و کاربرد بالقوه در ترمیم زخم عفونی و بازسازی پوست. ۱۰.....
- شکل (۴-۱) (a) سنتز Cu-MOF (b) هیدروسلیلاسیون PS با وینیل و هیدروژن‌ترمینه شده PS با-Cu MOF در حضور کاتالیزور پلاتین (c) مکانیسم پخت برای هیدروسلیلاسیون PS-vinyl و PS-H حاوی کاتالیزور پلاتین (d) تصاویر عکاسی از PS و PS@Cu-MOF. ۱۲.....
- شکل (۵-۱) فرمول شیمیایی عوامل اتصال سیلان. ۱۴.....
- شکل (۶-۱) تشکیل اثر مولکولی معدنی کووالانسی. (a) هیدرولیز و تراکم سل-ژل. (b) حذف الگوی پیوند کووالانسی [۵۶]. ۱۶.....
- شکل (۷-۱) ساختار کروستین. ۱۹.....
- شکل (۱-۲) تصویر زخم برش داده شده. ۲۹.....
- شکل (۱-۳) مراحل پیشنهادی تهیه PAMSQ و واکنش آن با کروستین. ۳۲.....
- شکل (۲-۳) نتایج UV ترکیب سنتز شده (PAMSQ/Crocetin). ۳۳.....
- شکل (۳-۳) تصاویر FE-SEM (a) PAMSQ و (b) PAMSQ/Crocetin. ۳۴.....
- شکل (۴-۳) طیف EDS ترکیب PAMSQ/Crocetin. ۳۵.....
- شکل (۵-۳) طیف FT-IR ترکیبات PAMSQ و PAMSQ/Crocetin. ۳۶.....
- شکل (۶-۳) طیف DRS ترکیبات PAMSQ و PAMSQ/Crocetin. ۳۷.....
- شکل (۷-۳) سمیت سلولی ترکیب PAMSQ/Crocetin بعد از (a) ۲۴ ساعت (b) ۷۲ ساعت. ۳۸.....
- شکل (۸-۳) نتایج آسیب شناسی بافتی، رنگ آمیزی H&E از پوست در نمونه‌های کنترل و تیمار: نمونه‌ها با بزرگنمایی ۱۰۰ عکس برداری شده است. لایه‌های اپیدرمی و تشکیل فولیکول مو مشخص شده است. ۳۹.....
- شکل (۹-۳) نتایج رنگ آمیزی MT از بافت پوست در نمونه‌های کنترل و تحت تیمار: تصاویر با بزرگنمایی ۱۰۰ عکس برداری شده است. تولید رشته‌های کلاژن در تصویر مشخص شده است. ۴۰.....
- شکل (۱۰-۳) درصد همولیز برای ترکیبات PAMSQ و PAMSQ/Crocetin. ۴۱.....

فهرست جداول

- جدول (۱-۲) مواد مصرفی برای سنتز ترکیبات. ۲۶
- جدول (۲-۲) دستگاه‌های مورد استفاده برای سنتز ترکیبات. ۲۶
- جدول (۳-۲) جذب‌های اندازه‌گیری شده تست همولیز در طول موج ۵۴۵ نانومتر. ۳۰
- جدول (۱-۳) نتایج تست همولیز. ۴۱

فصل ۱:

مقدمه

سورفکتانت‌های سیلیکون در زندگی روزمره ما در بسیاری از زمینه‌های صنعتی بر اساس خصوصیات غیرمعمول آن‌ها بسیار مورد استفاده قرار گرفته است. فقط در دهه‌های گذشته استفاده از سیلیکون به عنوان یک عنصر سازنده آبریز برای تهیه سورفکتانت‌ها متداول شده است. اخیراً ترکیب سیلیکون، پلی اکسی آلکیلن و کربوهیدرات در مولکول یکسان منجر به ایجاد ترکیبات جدید با خواص جدید شده است. پلیمرهای مصنوعی پیوند شده با گروه‌های کربوهیدرات مورد توجه زیادی قرار می‌گیرند. آن‌ها اغلب "گلیکوپلیمرها" نامیده می‌شوند، با تشبیه اصطلاح "گلیکوکانژوگه‌ها"، که برای توصیف مولکول‌های بیولوژیکی استفاده می‌شود که در آن‌ها الیگوساکاریدها به طور کووالانسی با سایر مولکول‌های بیولوژیکی غیر کربوهیدرات، مانند پروتئین‌ها (گلیکوپروتئین‌ها) مرتبط هستند. برای پلیمرهایی که بیشتر به کاربردهای صنعتی اختصاص دارند، معرفی گروه قندی در پلیمرها ویژگی‌های جدیدی به ویژه آمفیلیسیت، آب دوستی، حلالیت در آب، خواص فوق جاذب، سازگاری زیستی، تجزیه پذیری زیست محیطی و مشخصات محیطی و سم شناسی بهتر را به همراه دارد [۱].

پوست به عنوان مانعی در برابر تنش‌های مکانیکی، شیمیایی، فیزیکی و یا میکروبی عمل می‌کند، بنابراین عملکرد محافظتی را در برابر عوامل بیماری زا و از دست دادن آب اعمال می‌کند. با وجود چندین عملکرد مهم که توسط این اندام تعدیل می‌شود (از جمله عایق بودن، تنظیم دما، جذب عناصر و مولکول‌ها، احساس، ذخیره و سنتز ویتامین D) عوامل بسیاری مانند ویروس، باکتری، قارچ و عفونت‌های انگلی، اختلالات رنگدانه، آسیب‌های جلدی ناشی از ضربه، بریدگی یا سوختگی، تومورها و سرطان ممکن است بر روی پوست تأثیر بگذارد.

تجویز موضعی داروها برای درمان اختلالات پوستی که اجازه توزیع مستقیم دارو در محل مورد نظر را می‌دهد به خوبی شناخته شده است و عوارض جانبی کمتری دارد، زیرا دارو از این طریق به سختی می‌تواند به گردش خون راه یابد. البته در موارد معدودی، هنگامی که غلظت بالایی از دارو مورد نیاز باشد، تزریق زیر پوستی دارو نیز تجویز می‌شود. بدین ترتیب جذب پوستی روشی مؤثر برای درمان آسیب شناسی‌ها در نظر گرفته می‌شود. در این حالت، دارو می‌تواند در فرمول‌های نیمه جامد مانند پماد، کرم، ژل، روغن و خمیر (چسب) گنجانده شود.

البته محدودیت‌هایی نیز در ارتباط با این فرمولاسیون‌ها در عمل بالینی وجود دارد، که از آن جمله می‌توان به نفوذ ضعیف پوستی و عوارض جانبی جلدی و موضعی اشاره نمود. از این دیدگاه، به نظر می‌رسد فناوری

نانو این توانایی را دارد که این اشکالات را برطرف نموده و سیستم‌های خاصی را برای تحویل پوستی دارو پیاده سازی کند [۲].

۱-۲- پلیمرها و بسترهای پلیمری

یکی از شاخص‌های پیشرفت تمدن بشری، نوع موادی است که در دسترس جامعه است. همانطور که عصر فلز (برنز و آهن) آغاز یک فصل جدید از تمدن بشری در پایان عصر سنگ است، ظهور پلیمرهای آلی در قرن گذشته خبر از دوران جدیدی می‌دهد. مواد متداول مانند آهن، فولاد، چوب، شیشه یا سرامیک امروزه یا تکمیل یا با مواد پلیمری جایگزین می‌شوند. از موارد معمولی (الاستومرها، الیاف‌ها، ترموپلاستیک‌ها) گرفته تا کاربردهای ویژه و با تکنولوژی بالا (الکترونیکی، الکتریکی، نوری، بیولوژیکی) از پلیمرها به طور فزاینده‌ای استفاده می‌شود. این تأثیر چشمگیر پلیمرها به دو دلیل مهم امکان پذیر شده است. نخست، تطبیق پذیری ذاتی کربن برای تشکیل پیوندها با خودش و سایر هترواتم‌ها مانند اکسیژن، نیتروژن یا گوگرد، گسترش اصول شیمی آلی برای سنتز پلیمر را امکان‌پذیر کرده است. با این روش می‌توان طیف گسترده‌ای از پلیمرها با خواص مختلف سنتز کرد. دوم، دسترسی به مواد اولیه ارزان قیمت نفت از ابتدای قرن گذشته امکان دسترسی گسترده به عناصر سازنده سنتز پلیمر را در مقیاس وسیع فراهم کرده است و این امر به تولید انبوه مواد پلیمری کمک کرده است. اما مواد پلیمری بر پایه کربن توانایی پاسخگویی به تمام خواسته‌ها و نیازهای برنامه‌های جدید را ندارند [۳]. به عنوان مثال، بسیاری از پلیمرهای آلی در دمای بسیار پایین شکننده می‌شوند و در دمای بالا اکسید و تخریب می‌شوند. همچنین، بیشتر پلیمرهای آلی به دلیل خاصیت اشتعال پذیری زیاد، خطر آتش سوزی دارند. معمولاً لازم است مواد افزودنی ضد حریق با پلیمرهای آلی مخلوط شوند و آن‌ها را از نظر قابلیت اشتعال کم خطرتر کند. محدودیت مهم دیگر این است که ذخایر نفت برای همیشه دوام نخواهند داشت. بدیهی است که این سهم با توجه به میزان مصرف آن، به سرعت به پایان می‌رسد. حتی اگر کسی فکر کند که ذخایر ذغال سنگ بسیار زیاد است و از این رو ممکن است زمینه لازم را برای ادامه پلیمرهای آلی فراهم کند، نیاز به تکمیل این سیستم‌های متداول با پلیمرهایی است که حاوی عناصر معدنی هستند. نکته قابل توجه این است که سیلیکون دومین عنصر موجود در پوسته زمین است (۲۷/۲ درصد وزنی)، در حالیکه کربن از نظر فراوانی در رده هفدهم قرار دارد. اگر کسی حضور کربن در اقیانوس‌ها و جو را نیز در نظر بگیرد، فراوانی آن تا موقعیت چهاردهم افزایش می‌یابد [۳]. بنابراین، جستجوی سیستم‌های پلیمری جایگزین، مبتنی بر زنجیره اصلی غیر کربنی منطقی است. سرانجام، دلیل

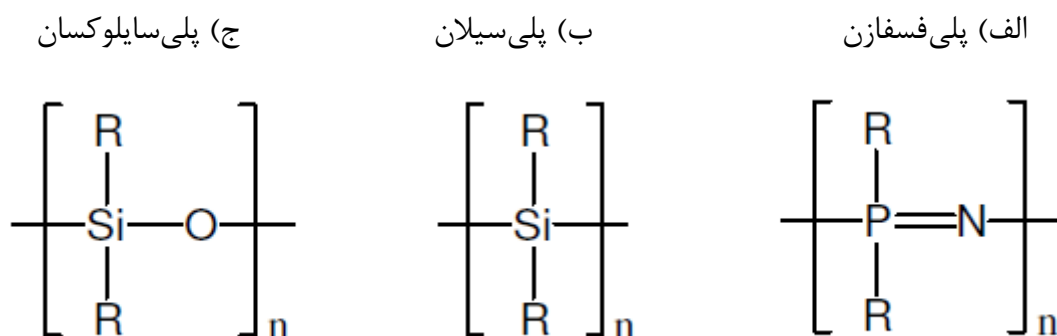
قانع کننده دیگری برای جستجوی سیستم‌های جدید پلیمری حاوی عناصر معدنی از این طرز تفکر است که اگر پلیمرهای آلی از نظر ساختار و خاصیت بسیار متنوع هستند، می‌توان انواع کاملاً جدیدی از سیستم‌های پلیمری با ویژگی‌های کاملاً متفاوت در ترکیب از عناصر معدنی پیدا کرد. این چند دلیل است که دانشمندان را در سراسر جهان ترغیب کرده است تا روش‌های جذب انواع جدیدی از پلیمرها را که بر اساس عناصر معدنی بنا شده اند، پیدا کنند. در ابتدا باید بیان شود که بیشتر این تلاش‌ها منجر به تولید پلیمرهایی شده است که نه تنها حاوی عناصر معدنی هستند بلکه دارای گروه‌های آلی یا به عنوان گروه‌های جانبی یا در خود زنجیره اصلی هستند. در حالیکه چند نمونه از پلیمرهای معدنی خالص نیز وجود دارد.

۱-۲-۱- پلیمرهای معدنی

با توجه به روش‌های سنتز پلیمرهای آلی، می‌توان راهکارهایی را برای سنتز پلیمرهای معدنی ارائه کرد. باید در نظر داشت که بسیاری از ترکیبات معدنی مانند اکسیدهای معدنی (به عنوان مثال، Al_2O_3 ، B_2O_3 ، SiO_2 و غیره) یا نیتrideهای معدنی (به عنوان مثال، BN ، Si_3N_4 و غیره) مواد پلیمری هستند که از بلوک‌های ساختاری ساده ساخته می‌شوند.

اکثر پلیمرهای آلی در حلال‌های آلی محلول هستند و از همه مهمتر ساختار ماکرومولکولی خود را در محلول حفظ می‌کنند. بعلاوه، بسیاری از پلیمرهای آلی با ذوب شدن، خواص خود را حفظ می‌کنند. این خصوصیات به دلیل وجود پیوندهای کووالانسی اساسی که در این زنجیره‌های پلیمری آلی وجود دارد، امکان پذیر است. سنتز پلیمر معدنی نیاز به حل مسئله پیوندهای کووالانسی بین عناصر معدنی مشابه یا غیر مشابه دارد تا ساختارهای پلیمری تحقق یابد. این ارتباط عناصر با عناصر از بسیاری جهات قابل دستیابی است [۳].

پلیمرها در همه جا، از دنیای طبیعی (DNA، پروتئین‌ها، لاستیک طبیعی، سلولز، ابریشم) تا مواد ساخته شده توسط انسان (نایلون، پلی‌اتیلن، پلی‌وینیل کلرید، چسب و...) وجود دارند. علاوه بر پلیمرهایی که فقط حاوی کربن یا سایر اتم‌های "آلی" در زنجیره هستند، پلیمرهای حاوی اتم‌های "معدنی" نیز می‌توانند تشکیل شوند. این ترکیبات از این جهت مورد توجه هستند که به دلیل واکنش‌پذیری، ساختار و خصوصیات فیزیکی، فرصتی برای توسعه کاربردهای جدید فناوری فراهم می‌کنند. بسیاری از آن‌ها اکنون شناخته شده‌اند به عنوان مثال پلیمرهای معدنی حاوی سیلیسیم همچون پلی‌سایلوکسان‌ها و پلی‌سیلان‌ها به طور گسترده‌تر توسعه یافته‌اند. یکی دیگر از پلیمرهای معدنی متداول، پلی‌فسفازن‌ها هستند.



شکل (۱-۱) پلیمرهای معدنی.

۱-۳- پلی سایلوکسانها

پلی سایلوکسانها مهم ترین پلیمرهای معدنی از دیدگاه تجاری می باشند که در صنایع: پزشکی جهت تهیه پروتز، لنزهای تماسی، کپسول های رهایش دارو و در دیگر صنایع جهت تهیه: الاستومرها، چسبها/روان کننده ها، مواد ضد آب، مواد آرایشی و بسیاری مواد دیگر کاربرد دارند.

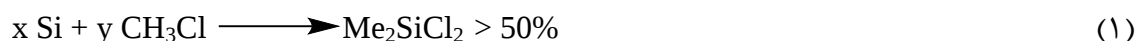
۱-۳-۱- سنتز ترکیبات سیلیکونی [۴ و ۵]

۱-۳-۱-۱- سنتز هوموپلیمرهای سیلیکونها

پلیمرهای سیلیکونی طی سه مرحله (۱) سنتز کلروسیلان، (۲) هیدرولیز کلروسیلان، (۳) پلیمری شدن تراکمی تهیه می شوند.

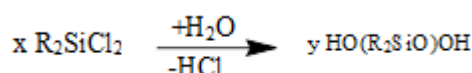
کلروسیلانها از طریق واکنش راوکو^۱ از واکنش عنصر سیلیسیم و متیل کلرید در حضور کاتالیزورهای مس تهیه می شوند (واکنش ۱).

¹ Rochow

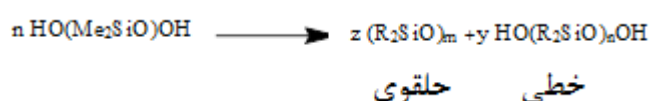


مطابق واکنش ۲ دی آلکیل سیلان‌ها از هیدرولیز دی آلکیل دی کلرو سیلان تهیه می‌شوند. الیگومرهای خطی و حلقوی پلی دی آلکیل سایلوکسان نیز از تراکم دی آلکیل دی کلرو سیلان (واکنش ۳) ایجاد می‌شوند. در این واکنش از HCl به عنوان کاتالیزور استفاده می‌شود.

(۲)



(۳)



۱-۳-۲- سنتز کوپلیمرهای قطعه‌ای شامل ترکیبات سیلیکونی

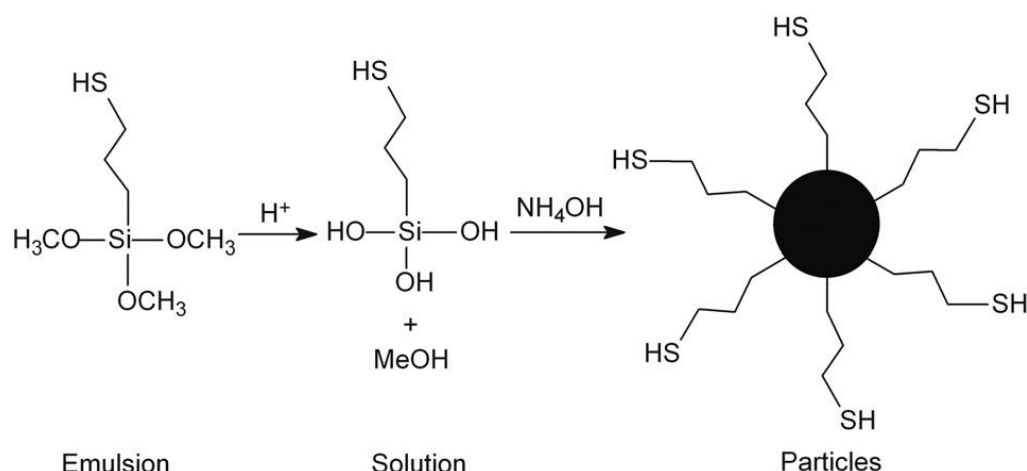
کوپلیمرهای قطعه‌ای شامل ترکیبات سیلیکونی به روش‌های متفاوتی از جمله کوپلیمری شدن آنیونی زنده، پلیمری شدن تراکمی، پلیمری شدن افزایشی یا حتی فرآیندهایی با کمک رادیکال آزاد تهیه می‌شوند. مهم‌ترین روش سنتز پلیمری شدن آنیونی و پلیمری شدن رادیکالی است. امروزه پلیمری شدن رادیکالی به دلیل امکان کنترل ساختار زنجیر و اندازه قطعه‌ای، وزن مولکولی و توزیع وزن مولکولی، بیشتر از روش‌های دیگر مورد توجه قرار گرفته است.

۱-۳-۲- کاربردهای پلی سایلوکسان

آلودگی یون‌های فلزات سنگین در حال حاضر به یک مشکل جدی در سراسر جهان تبدیل شده است که محیط زیست و سلامتی انسان‌ها را به خطر می‌اندازد [۷ و ۶] روش‌های مختلفی برای حذف یون‌های فلزات سنگین وجود دارد از جمله استخراج مایع-مایع، رسوب شیمیایی، جایگزینی فلز، تبادل یونی [۹ و ۸]، الکترولیز [۱۰] و جداسازی غشاء [۱۱]. جذب با استفاده از جاذب‌های مناسب نیز به طور گسترده‌ای برای غلظت و بازیابی یون‌های فلزی استفاده شده است. در حال حاضر انواع جاذب‌های جدید از جمله کربن فعال [۱۲]، رزین‌های کیلیت [۱۳]، جاذب‌های زیستی [۱۴] و سیلیس مزوپور [۱۵] در حال بررسی هستند.

امروزه، جستجوی جاذب‌های جدید برای یون‌های فلزات سنگین با بازده بالا و هزینه کم، به اصلی‌ترین مسیر تحقیق در مورد جذب و حذف یون‌های فلزات سنگین تبدیل شده است.

نهال^۱ و همکارانش مجموعه‌ای از سیستم‌های لیگاند تثبیت شده با پلی‌سیلوکسان عامل‌دار شده گروه آمینو را از طریق فرآیند سل-ژل تهیه کرده و کاربرد آن‌ها را در جداسازی یون‌های فلزات سنگین از محلول آبی بررسی کردند [۲۰-۱۶]. در سال‌های اخیر، علاقه زیادی به آماده سازی و کاربرد ذرات پلی سایل سزکویی اکسان وجود دارد [۲۳-۲۱]. لو^۲ و همکاران قابلیت جذب قوی یون‌های Ag (I) را روی میکروکره‌های پلی (۳-مرکاپتوپروپیل سزکویی اکسان) (PMPSQ) گزارش کردند (شکل ۲-۱) [۲۴].



شکل (۲-۱) سنتز ترکیب PMPSQ.

سیلیسیم، در طبیعت در بسیاری از ارگانسیم‌ها مانند، دیاتوم‌ها، اسفنج‌ها، نرم تنان و گیاهان یافت می‌شود [۲۵] و لذا از دهه ۱۹۷۰، پلی‌سیلوکسان‌ها، به دلیل طبیعت بیولوژیکی ذاتی، در زمینه پزشکی نیز استفاده شدند. فرصت‌های فراوان در طراحی، سنتز و اصلاح خصوصیات فیزیکی و شیمیایی، آن‌ها را به سریع‌ترین گروه در حال رشد از پلیمرها تبدیل کرده است، زیرا از اهمیت و امکانات زیادی برای کاربرد در داروسازی، پزشکی و لوازم آرایشی برخوردار هستند [۲۶]. از نظر بالینی، سازگاری مواد زیستی به فاکتورهای زیادی بستگی دارد، از جمله مهم‌ترین آن‌ها عدم وجود واکنش‌های ترومبوتیک، سمی، آلرژیک یا التهابی، بدون تخریب عناصر تشکیل شده، بدون تغییر در پروتئین‌ها یا آنزیم‌های پلاسما، بدون واکنش‌های ایمنولوژی،

¹ El-Nahhal, Issa M

² Lu

بدون اثرات سرطان‌زا و عدم زوال بافت‌های مجاور است [۲۷]. امروزه خواص منحصر به فرد پلی‌سایلوکسان‌ها به دلیل وجود هر دو زنجیره معدنی قطبی و گروه‌های عاملی غیر قطبی آلی است، و همانطور که در بسیاری از منابع گزارش شده است [۲۸-۳۱]، این طبیعت پیوندی در ارتباط نزدیک بین ساختار مولکول پلیمر و خواص فیزیک و شیمیایی آن منعکس شده است. پنج ساختار اصلی پلی‌سایلوکسان‌ها، خطی، پلیمر حلقوی، شاخه‌ای، دارای پیوند عرضی و شبکه سه بعدی هستند [۲۶]. برای انواع ساختارهای پلی‌سایلوکسان‌ها، از چهار نوع مونومر استفاده می‌شود: یک عامل‌دار (M)، دو عامل‌دار (D)، سه عامل‌دار (T) و چهار عامل‌دار (Q).

پروفسور پای^۱، در بررسی جالب خود در مورد کاربردهای دارویی پلی‌سایلوکسان‌ها [۲۶]، این مواد را در چهار گروه تقسیم کرد: مایعات سیلیکونی غیر فرار (زنجیره مستقیم خطی، به عنوان مثال: پلی دی متیل سایلوکسان‌های خطی، PDMS) برای استفاده دارویی به عنوان یک ماده فعال دارویی^۲ (API)، مواد افزودنی، یا برای استفاده‌های آرایشی؛ مایعات سیلیکونی فرار (معمولاً متیل سایلوکسان فرار حلقوی، VMS)، برای استفاده آرایشی؛ الاستومرهای سیلیکونی برای استفاده پزشکی روی پوست؛ و الاستومرهای سیلیکونی برای درمان زخم. پلی دی متیل سایلوکسان (PDMS) نمونه مهمی از این دسته از پلیمرها است، و در نتیجه بی-اثر بودن فیزیولوژیکی، سمیت کم، ثبات حرارتی و اکسیداتیو خوب، خاصیت ضد چسبندگی، حلالیت بالا در حلال‌های آلی، توانایی تشکیل فیلم، چسبندگی مناسب به لایه‌های مختلف و مقاومت عالی در برابر تخریب شیمیایی و نوری، کاربرد آن در پزشکی گسترش بسیار یافته است [۲۷]. زنجیره اصلی Si-O در این طبقه از پلیمرها، همراه با گروه‌های عاملی آلی، ویژگی‌های جذاب متنوعی در اختیار قرار می‌دهد. طول پیوند Si-O، ۱۶۴ Å است، به‌طور قابل توجهی طولانی‌تر از پیوند C-C (۱۵۳ Å) می‌باشد، و زاویه پیوند Si-O-Si تقریباً ۱۴۳° است، که بسیار بزرگ‌تر از چهاروجهی می‌باشد (۱۱۰°). بنابراین، زنجیره PDMS یکی از انعطاف‌پذیرترین پلیمرهای شناخته شده است [۳۲ و ۲۶].

در سال‌های اخیر، مواد بیولوژیکی معدنی و پلیمری در کاربردهای پزشکی بسیار کاربرد یافته‌اند و در ره‌ایش دارو [۳۳]، ردیابی دارو [۳۴] و ترمیم زخم [۳۵] استفاده شده‌اند. به عنوان مثال می‌توان به پانسمان‌های بر

¹ Pie knkowska

² Active pharmaceutical ingredient

پایه‌ی پلیمرها در درمان زخم‌های عفونی MDRB^۱ شامل آمونیوم چهارگانه و پلیمرهای بر پایه‌ی فسفونیوم [۳۶] است اشاره نمود که فعالیت ضد باکتریایی قوی هم دارند [۳۷].

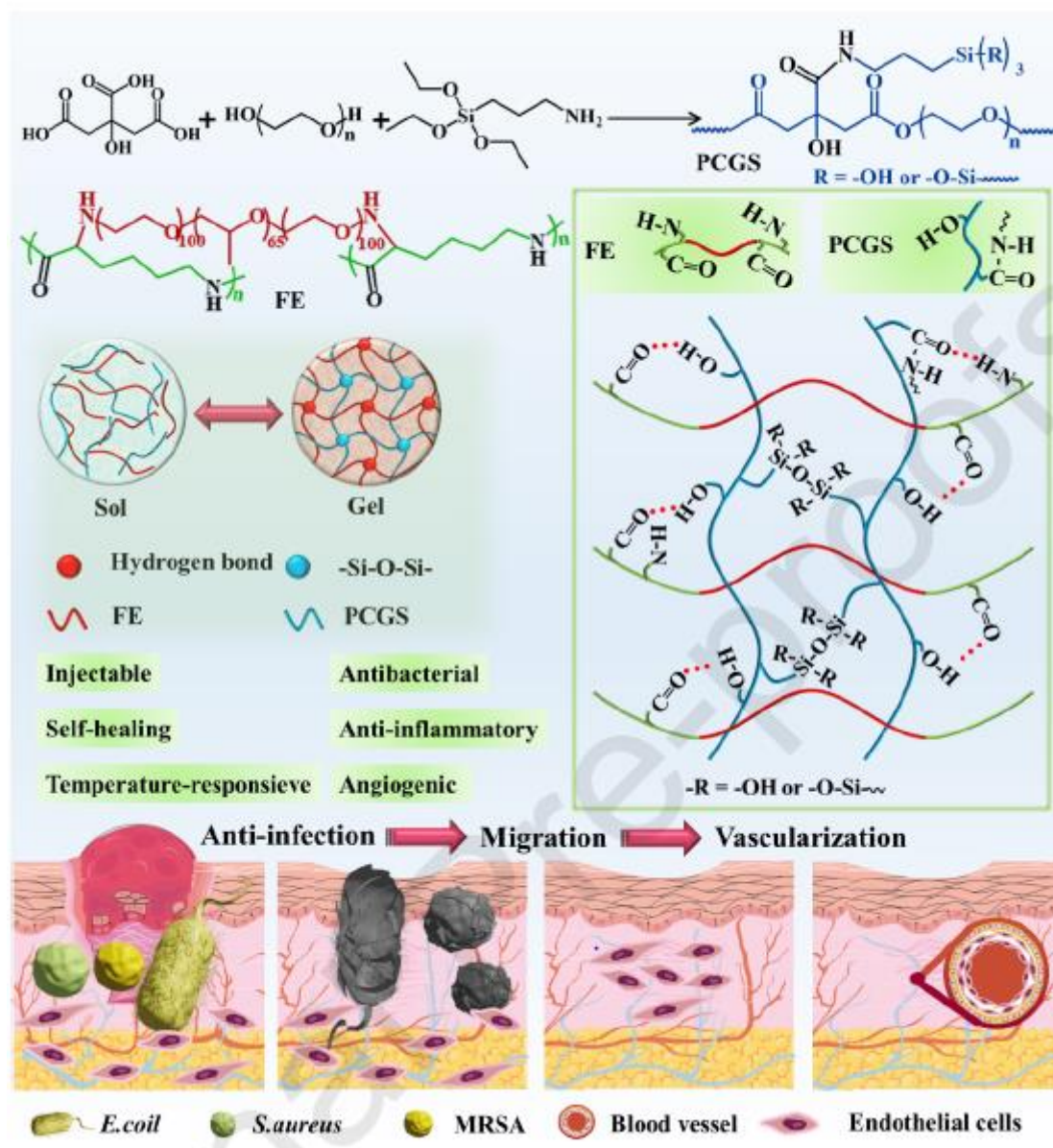
در مقایسه با سایر مواد زیستی، مواد زیستی بر پایه سیلیکون مانند شیشه سرامیک‌های فعال زیستی و سیلیکات، زیست سازگاری خوبی دارند و فعال در ترمیم بافت و ... می‌باشند [۳۸ و ۳۹].

با این حال، سخت و شکننده بودن آن‌ها، کاربرد وسیع آن‌ها را در ترمیم زخم و بازسازی پوست محدود می‌کند. پلیمرهای پلی سایلوکسان مانند سیلیکون دارای خواص الاستومری و سازگاری زیستی بسیار خوبی هستند [۴۰]، اما عملکرد تخریب ناپذیر آن‌ها نیز مانع از کاربرد آن‌ها در پانسمان ترمیم زخم شده است. توسعه مواد فعال زیستی جدید بر پایه سیلیکون با ترکیب مزایای مواد سیلیکات معدنی و پلی سایلوکسان آلی احتمالاً راهی امیدوار کننده برای ساخت مواد زیستی فعال مناسب برای ترمیم زخم خواهد بود.

در سال ۲۰۲۱ چنگ^۲ و همکاران یک پلیمر محلول در آب پلی (سیترات گلیکول-سایلوکسان) (PCGS) را گزارش کردند، و سپس یک پانسمان هیدروژل مبتنی بر PCGS با F127-ε-poly-l-lysine (FE) (FEPCGS) تهیه کردند. از پلیمر FE در اینجا به دلیل فعالیت ضد باکتریایی قوی و قابلیت تبدیل سل-ژل استفاده می‌شود (شکل ۱-۳) [۴۱].

¹ Multidrug resistant-bacteria

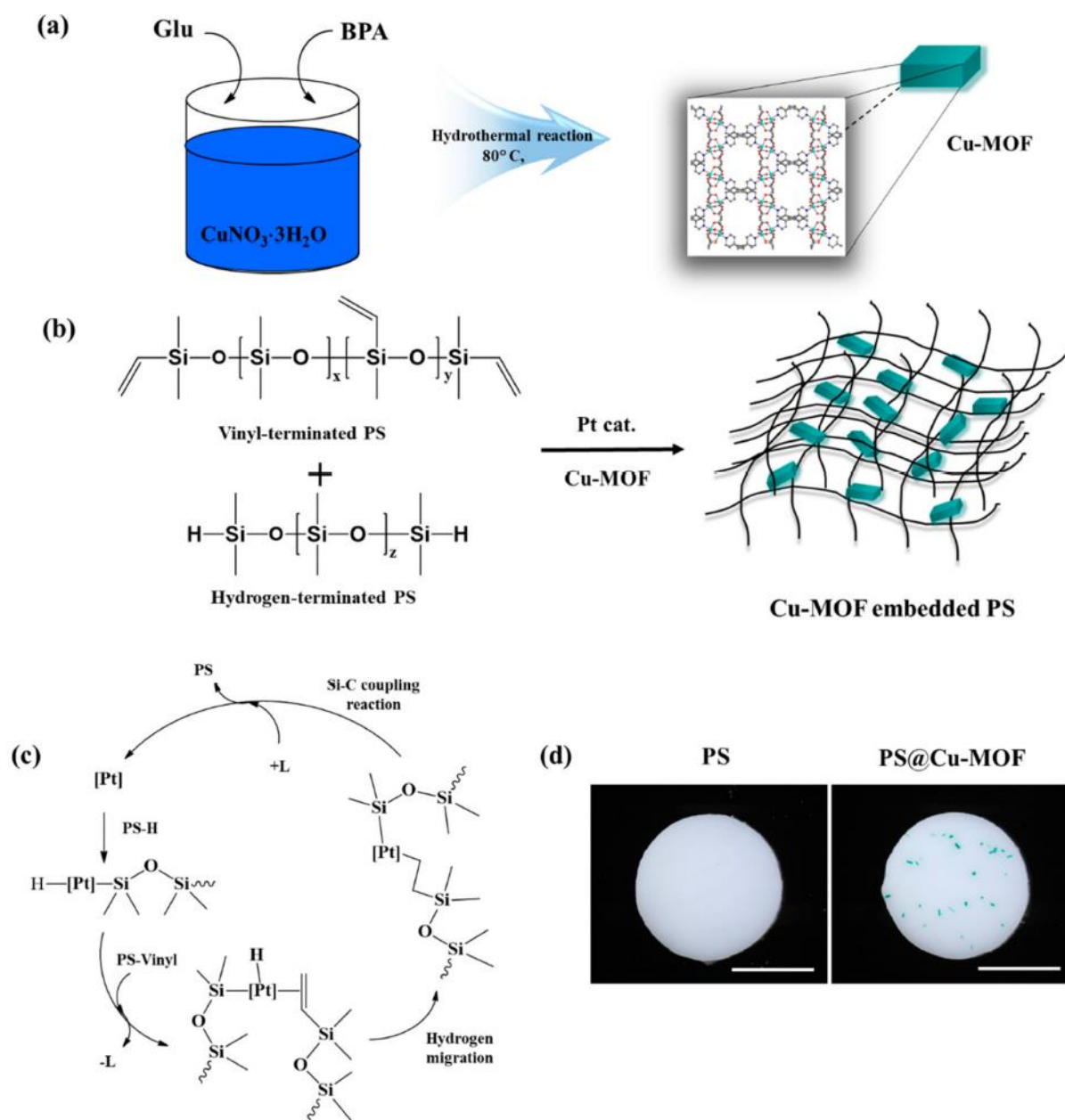
² Wei Cheng



شکل (۳-۱) شماتیکی از سنتز PCGS ، FE، پانسمان چند منظوره FEPCGS و کاربرد بالقوه در ترمیم زخم عفونی و بازسازی پوست.

در سال ۲۰۲۱ کیهاک^۱ و همکاران سطح پلی سیلوکسان (PS) را با چارچوب‌های آلی-فلزی حاوی مس (Cu-MOFs) اصلاح کردند و ترکیب PS@Cu-MOF تهیه شد. فعالیت‌های ضد باکتری ترکیبات PS، Cu-MOF و PS@Cu-MOF در برابر سه سویه باکتری آزمایش شدند. ترکیب PS@Cu-MOF نسبت به PS، خواص ضد باکتریایی بالاتری نسبت به باکتری‌های مورد آزمایش، علاوه بر سمیت سلولی پایین نسبت به فیبروبلاست‌های جنینی موش نشان داد. به طور کلی، این مطالعه بر توسعه نوع جدیدی از PS آنتی باکتریال تمرکز دارد، که می‌تواند به طور گسترده‌ای در انتقال دارو، ترمیم زخم و پوشش‌های ضد باکتریایی برای دستگاه‌های پزشکی مورد استفاده قرار گیرد (شکل ۴-۱) [۴۲].

¹ Kihak Gwon



شکل (۴-۱) (a) سنتز Cu-MOF (b) هیدروسیلیلاسیون PS با وینیل و هیدروژنترمینه شده PS با Cu-MOF (c) مکانیسم پخت برای هیدروسیلیلاسیون PS-vinyl و PS-H حاوی کاتالیزور پلاتین (d) تصاویر عکاسی از PS و PS@Cu-MOF.

هدف از این پژوهش، تمرکز بر یکی از گسترده‌ترین کاربردهای این گروه مهم از پلیمرها (پلی سایلوکسان-ها)، یعنی دارورسانی، با برجسته کردن و بهبودهای احتمالی مربوط به تعامل با بدن انسان است، زیرا علیرغم بی اثر بودن آن، می‌توان برخی مشکلات را در این زمینه ثبت کرد.

۴-۱- پلی سایلوکسان‌ها در ترانوستیک^۱ و رهایش دارو

۱-۴-۱- خلاصه ای مختصر از تاریخچه کاربردهای پلیمر در زمینه

ترانوستیک

از نظر به حداقل رساندن سمیت برای بدن انسان و افزایش کارایی دارو، ترانوستیک سعی در تشخیص و درمان همزمان ذرات تومور منفرد شناسایی شده دارد [۴۳-۴۵]. نقش اصلی به نانوذرات‌ها همراه با یک میدان مغناطیسی خارجی در مکان مورد نظر، در داخل بدن سپرده می‌شود. با توجه به تشخیص، می‌توان از نانوذرات به عنوان عوامل در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) استفاده کرد، تا دقت تصویر را افزایش دهد و امکان تشخیص بهتر تومورها را فراهم کند. همانطور برای درمان، آن‌ها برای هایپرترمی مغناطیسی، یک روش بر پایه گرم کردن با استفاده از یک میدان مغناطیسی متناوب ضعیف با فرکانس مناسب، استفاده می‌شود. به این ترتیب، سلول‌های سرطانی، حساسیت بیشتری به دما نسبت به سلول‌های سالم دارند، با رسیدن به دمای بین ۴۱ و ۴۶ °C، از بین می‌روند [۴۶].

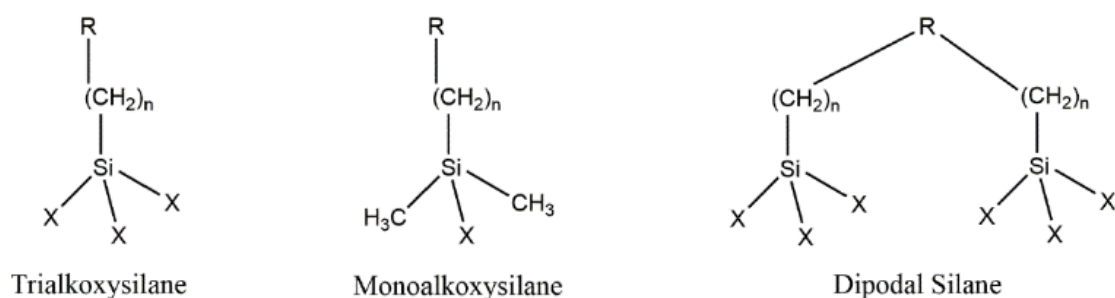
در این راستا، نانوذرات مختلفی در زمینه ترانوستیک [۴۷ و ۴۸] با هدف نمایش گردش خون طولانی در مایعات بدن (اطمینان از تجمع بیشتر در بافت‌های تومور) برای اطمینان از تفاوت کافی در غلظت بین مناطق سالم و بیمار، که به سرعت از طریق مسیر کلیه حذف شود تولید شده است. در نتیجه، نانوذرات چند عامله برای محافظت از هسته‌ها و تأمین عملکرد (به عنوان مثال عملکرد تشخیص بیولوژیکی، مقاومت در برابر حرارت و ویژگی‌های کاتالیزوری) باید با پلیمری که دارای یک سری ویژگی‌های خاص است پوشانده شوند [۴۹]. از اصلاح سطح نانوذرات با عوامل اتصال می‌توان برای سازگاری بهتر آن‌ها با محیط پراکنده، جلوگیری از تجمع نانوذرات و همچنین ارائه واکنش شیمیایی استفاده کرد [۵۰-۵۲]. این امر همچنین از مشکلات همگنی و سازگاری بین دو مرحله جلوگیری می‌کند و بنابراین، طراحی مواد با خواص تنظیم شده، استفاده خاص از آن‌ها را امکان پذیر می‌کند. ۳- گلی‌سیدوکسی پروپیل تری متوکسی سیلان (GLYMO)، ۳- آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان (APTES)، و ۳- متاکریل اتوکسی پروپیل تری متوکسی سیلان

¹ Theranostic

(MEMO)، به عنوان پیش ماده مواد سل-ژل ترکیب آلی و غیرآلی استفاده شده است [۴۷ و ۴۸]. APTES، GLYMO و MEMO توانایی تشکیل همزمان معدنی Si-O-Si شبکه از طریق واکنش‌های هیدرولیز و چگالش گروه‌های الکوکی و شبکه کووالانسی با پلیمر از طریق پلیمریزاسیون گروه‌های اپوکسی، آمین، و آکریلات مربوطه را دارند [۵۳]. عوامل اتصال سیلان، که پیوندی بادوام بین مواد آلی و معدنی تشکیل می‌دهند، معمولاً دو طبقه از عملکرد را نشان می‌دهند.

- گروه هیدرولیز پذیر، معمولاً الکوکی، اکسیلوکی، هالوژن یا آمین. به دنبال هیدرولیز، یک گروه سیلانول واکنش پذیر تشکیل می‌شود، که می‌تواند با سایر گروه‌های سیلانول متراکم شود و پیوندهای سایلوکسان ایجاد کند.
- رادیکال آلی غیر هیدرولیز پذیر که ممکن است دارای عملکردی باشد که خصوصیات مورد نظر را به آن‌ها منتقل می‌کند.

بیشتر ارگانوسیلان‌های پرکاربرد دارای یک جایگزین آلی و سه جایگزین هیدرولیز پذیر هستند (شکل ۵-۱).



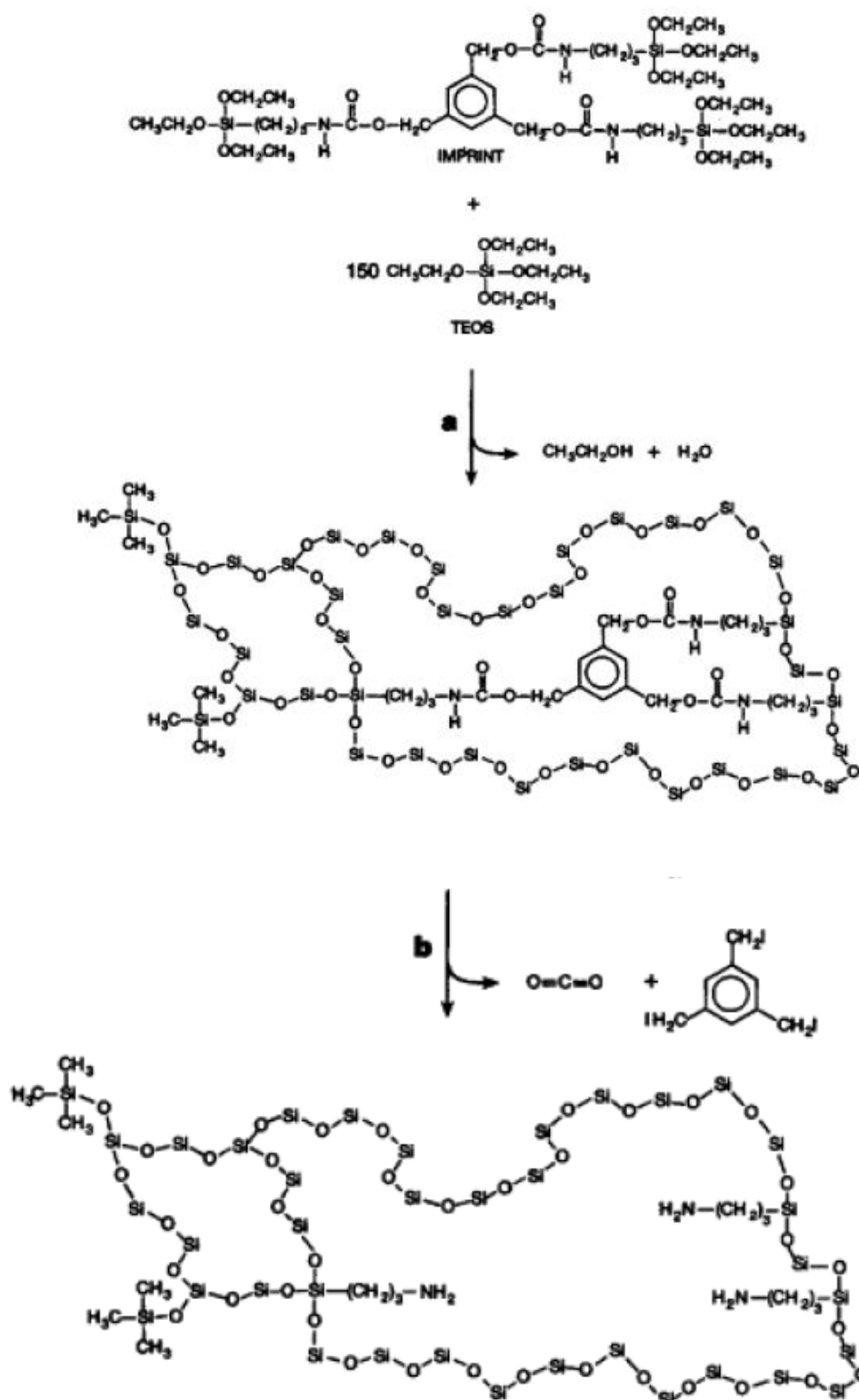
شکل (۵-۱) فرمول شیمیایی عوامل اتصال سیلان.

با توجه به کارهای پیشین [۵۰-۵۲]، کارآمدترین راهکارها با توسعه ساختارهای بر پایه‌ی سیلیکا که دارای عملکردهای مختلف مانند رنگ برای تصویر فلورسانس، کمپلکس‌های مغناطیسی برای تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)، عناصر سنگین برای تعامل با اشعه x یا g، جاذب‌های نوترونی برای درمان نوترون یا حساس‌کننده‌ها برای درمان فتوداینامیکی می‌باشند [۵۴]. یکی دیگر از کاربردهای درمانی، امروزه احتمالاً بیشترین کاربرد را دارد، کنترل دارویی و رهایش داروی هدفمند است. همچنین در این حالت، یک پوشش پلیمری مناسب امکان ترکیب ذره با داروهای شیمی درمانی را فراهم می‌کند که پس از رسیدن به ناحیه تومور، می‌تواند با گذشت زمان آزاد شود، بنابراین اجازه می‌دهد با دوز کمتر یک عمل هدفمندتر در مقایسه با درمان‌های کلاسیک انجام شود.

۱-۴-۲- کاربردهای بیولوژیکی

حکاکی مولکولی^۱ یکی از کاربردهای بیولوژیکی سایلوکسان‌ها است. این قسمت روشی را برای ساخت سریع مواد پلیمری آلی و ساختار شبکه‌ای معدنی ایجاد کرده است که به عنوان آنتی بادی مصنوعی عمل می‌کنند (اتصال انتخابی یک مولکول الگو). این زمینه به سرعت پیشرفت کرده است، و انتخاب نقش‌های گیرنده‌های مولکولی مختلف برای لیگاندهای پروتئین با موفقیت گزارش شده است. برای گیرنده‌های معدنی، معمولاً از اکسیدهای پایه سیلیکون استفاده می‌شود (شکل ۱-۶) [۵۵]. به طور خلاصه هدف تهیه یک جایگاه فعال برای یک آنتی بادی یا تهیه پروتئین با یک گیرنده مشخص است که از برخی مونومرها استفاده شده است. با استفاده از یک الگو که در آخر از سیستم خارج می‌گردد کنترل شده و پلیمر با جایگاه فعال و اختصاصی ایجاد می‌شود. این جایگاه فعال می‌تواند دقیقاً اندازه یک پروتئین باشد.

¹ Molecular imprinting



شکل (۱-۶) تشکیل اثر مولکولی معدنی کووالانسی. (a) هیدرولیز و تراکم سل-ژل. (b) حذف الگوی پیوند کووالانسی [۵۶].

به مشتقات سیلان برای هیدرولیز، معمولاً تحت شرایط ملایم اسیدی، در حضور الگو برای تشکیل ساختار سل-ژل شبکه‌ای اجازه داده می‌شود. معمولاً مخلوطی از تترااتوکسی سیلان (TEOS) و الکوکسی سیلان‌های هیبریدی آلی-معدنی عامل‌دار شده، مانند ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان (APTES)، استفاده می‌شود [۵۶]. توضیح و تشریح فعالیت نانوذرات‌های فلورسنت برای جایگزینی رنگ‌های آلی، معمولاً در برجسب زدن مواد بیولوژیکی استفاده می‌شوند، توسط گروه تحقیقاتی پروفیسور تایلمنت^۱ اختصاص داده شده است.

برای دستیابی به محافظت کارآمد از هسته $Gd_2O_3:Tb$ و پیوند کووالانسی گروه‌های هدف زیستی، کپسوله شدن توسط پوسته پلی‌سایلوکسان شامل گروه‌های آمینو به نظر می‌رسد مناسب‌ترین راهکار باشد، که به دلیل میل شیمیایی بین هسته و پوسته یک تعامل قوی میان هر دو ترکیب ایجاد می‌شود [۵۷]. پوشش محافظتی با هیدرولیز متوالی مخلوط APTES و TEOS تهیه می‌شود. مورد دومی به عنوان پیش ماده پوسته پلی‌سایلوکسان برای تشکیل در سطح خارجی گروه‌های آمینو ذرات، که باید به عنوان یک مکان محکم برای مولکول‌های زیستی و برای شبکه سازی شبکه اکسو پلیمر عمل کند، انتخاب شدند. آن‌ها با استفاده از یک مسیر دو مرحله‌ای، نانوذرات چند عامله Gd_2O_3 را که توسط یون‌های Tb^{3+} دوپ شده ($Gd_2O_3:Tb$) و توسط پوسته سیلیکا محافظت می‌شوند، سنتز کردند [۵۸]. سپس رشد پوسته پلی-سایلوکسان با تراکم هیدرولیز پیش ماده‌های مناسب سایلوکسان در حضور نانوذرات‌ها ایجاد شد [۵۹].

بلانکو^۲ بررسی کرد که چگونه می‌توان از نانو ذرات سیلیکا پوشانده شده با پلیمرهای سایلوکسان هم برای تشخیص زودرس سلول‌های تومور و هم برای از بین بردن آن‌ها، همزمان با انجام تشخیص و درمان، به عنوان نهادهای چند منظوره بهره برداری کرد. این نانوذرات اجازه تشخیص تومور را هنگامی می‌دهند که فقط در سطح چند سلول ایجاد شده باشد، که با تشخیص‌های ساده غیرممکن است. اهمیت ماهیت نانو ذرات و هم اهمیت یک پوشش پلیمری مناسب به ما اجازه می‌دهد دارو روی ذره قرار بگیرد، سپس می‌تواند با گذشت زمان به تدریج آزاد شود بدون اینکه توانایی‌های درمانی آن کاهش یابد. [۵۵].

¹ Tillement

² Ignazio Blanco

۱-۵- زعفران^۱ و کروسستین^۲

گیاهان منابع مهمی برای کشف داروهای جدید هستند. زعفران، عصاره خشک شده کورکوس استاویوس^۳، به دلیل رنگ و طعم آن به عنوان رنگ مواد غذایی و ادویه استفاده می‌شود [۶۰]. زعفران به طور سنتی در چندین کشور مدیترانه‌ای مانند فرانسه، ترکیه، ایتالیا، اسپانیا، یونان و همچنین ایران کشت می‌شود. این یک ماده طبیعی غیر سمی است و جهش را نیست که از زمان‌های بسیار قدیم به عنوان افزودنی غذایی به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد [۶۱]. از همه مهمتر، زعفران یک داروی قومی شرقی است و در فرمولاسیون‌های طب سنتی چینی^۴ (TCM) موجود است که به طور گسترده‌ای در درمان بیماری‌های مختلف استفاده می‌شود. مطالعات دارویی نشان داد که زعفران ممکن است مانند آنتی اکسیدان، به عنوان ضد افسردگی، ضد درد، ضد التهاب، ضد سرطان مؤثر، تقویت کننده حافظه، ضد تشنج و ضد سرفه عمل کند [۶۲]. زعفران حاوی ترکیبات فعال زیستی مانند پیکروکروسین، کروسین و کروسستین است که از خانواده کاروتنوئیدها هستند [۶۳]. کروسستین به عنوان یک جزء اصلی و اصلی‌ترین ماده مؤثر دارویی زعفران که دارای فعالیت‌های بیولوژیکی جالب توجهی می‌باشد [۶۴].

۱-۵-۱- شیمی کروسستین

کروسستین ($C_{20}H_{24}O_4$ ، وزن مولکولی: ۳۲۸/۴ گرم بر مول) همانطور که ذکر شده است یکی از اجزای اصلی زعفران است و به خانواده بزرگ رنگ‌های طبیعی معروف به کاروتنوئید تعلق دارد. کروسستین یک اسید دی-کربوکسیلیک کاروتنوئید است که دارای یک زنجیره ۲۰ کربنی، شش پیوند دوگانه و دو گروه اسید کربوکسیلیک است و نشان داده شده است که دارای خواص دارویی متعددی مانند ضد تصلب شرایین [۶۵]، مهار چربی خون [۶۵]، ضد خستگی [۶۶]، محافظت از قلب [۶۷] و اثرات محافظت از نور [۶۷] است. ساختار شیمیایی کروسستین در شکل ۱-۷ ارائه شده است. کروسستین به صورت سوزن‌های قرمز با دمای ذوب

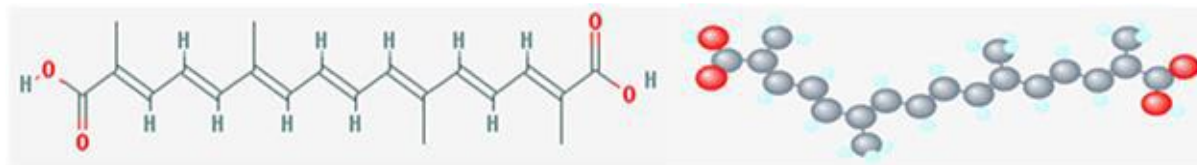
¹ Saffron

² Crocetin

³ *Crocus sativus* L

⁴ Traditional Chinese Medicine

۲۸۵ درجه سانتی گراد متبلور می شود، در حالیکه در محلول، رنگ زرد دارد. در محلول آبی کمی محلول است، اما در محلول‌های اصلی آلی، مانند پیریدین بسیار محلول است. ثابت شده است که کروسستین در مدل‌های حیوانی و کشت‌های سلولی اثرات ضد توموری دارد [۶۸].



شکل (۷-۱) ساختار کروسستین.

۱-۵-۲- روش‌های شناسایی و جداسازی کروسستین

جداسازی و خالص سازی کروسستین از زعفران می‌تواند با روش‌های مختلفی از جمله استخراج با حلال آلی، کروماتوگرافی ستون جذب و هیدرولیز اسیدی و قلیایی انجام شود. پیشرفت در مراحل تصفیه را می‌توان با استفاده از HPTLC، HPLC، با تشخیص فوتودایود، استخراج متانول، HPLC-UV کنترل کرد [۶۸].

۱-۵-۳- کاربرد کروسستین

کروسستین به عنوان یک عامل ضد سرطان، از سنتز DNA، RNA و پروتئین در سلول جلوگیری می‌کند و همچنین مسیرهای علامت دهی فاکتور رشد و تکثیر سلول را مهار می‌کند. با این وجود، کاربرد بیولوژیکی کروسستین به دلیل ماهیت آبگریز و حلالیت کم در آب، محدود است. کپسول سازی کروسستین در سیستم-های نانو ذره (NP) مناسب می‌تواند به عنوان یک راه حل ایده‌آل برای غلبه بر محدودیت‌های فوق الذکر، افزایش حلالیت در آب و بهبود فارماکوکینتیک^۱ و فراهمی زیستی آن در نظر گرفته شود [۶۹]. اگرچه گزارش‌های زیادی در مورد تأثیر عصاره زعفران بر سرطان وجود دارد، اما هنوز اطلاعات بسیار محدودی در مورد اثرات کروسستین بر روی رده‌های سلول سرطانی در دسترس است. علاوه‌براین، به دلیل

¹ pharmacokinetics

حلالیت بسیار کم کروستین، محققان مجبور شدن مقدار زیادی حل کننده برای حل شدن ترکیب به طور کامل و/یا بارگذاری ترکیب در سایر حامل‌های تحویل دارو برای بررسی اضافه کنند [۶۹ و ۷۰]. این پیش دستکاری ترکیبات باعث پیچیدگی بسیار بیشتری در روشن شدن اثرات دقیق کروستین و ایمنی زیستی آماده سازی دارو می‌شود. بنابراین، اصلاح شیمیایی ممکن است یک راهکار جدید برای افزایش حلالیت آن و مفید برای اثر بخشی و کاربرد آن باشد. اتصال ترکیبات آلی حاوی هترواتم مانند N به مولکول‌های با حلالیت ناچیز با کاهش انرژی می‌تواند به مشتقات سنتز شده کمک کند تا پیوندهای هیدروژنی پایداری ایجاد کنند، که باعث حل شدن ترکیبات اصلاح شده می‌شود. مهمتر از همه، خنثی سازی گروه کربوکسیل با آمیداسیون و افزودن زنجیره آلکیل لیپوفیلیک به گروه آمین نشان داده شده است که می‌تواند حلالیت چربی و نفوذ پذیری مولکول‌ها را افزایش دهد [۷۱ و ۷۲]. با این حال، تا همین اواخر، بررسی تأثیر اصلاح شیمیایی در حلالیت و اثر دارویی کروستین به ندرت گزارش شده است.

کروستین سریعتر از سایر کاروتنوئیدها جذب می‌شود، زیرا آمفیفیلیک است، وزن مولکولی کمی دارد و قابلیت انتقال بالایی دارد. کروستین با از بین بردن گونه‌های واکنش پذیر اکسیژن، ایجاد آنزیم‌های آنتی اکسیدان اثر ضد التهابی دارد [۷۳].

برای بهبود اثربخشی درمانی و کاهش سمیت و دفعات تجویز داروی سرطان، نانو حامل‌های مختلفی تهیه شده است. طی چند دهه گذشته، علاقه به استفاده بالقوه از نانو ذرات پلیمری^۱ (NP) به عنوان حامل‌های رهایش برای داروهای شیمیایی افزایش یافته است و مطالعات نشان داده است که این نانو حامل‌ها می‌توانند به طور قابل توجهی کارایی ضد تومور انواع داروهای شیمیایی را افزایش دهند [۷۴]. برای کاهش دوز هر دارو و دستیابی به اثر هم افزایی در شیمی درمانی سرطان، سیستم‌های تحویل دارو که امکان رهایش با هم داروهای با خصوصیات فیزیک و شیمیایی مختلف را به سلول‌های توموری مشابه در شرایط *in vitro* و *in vivo* ارائه شده است. اخیراً، سیستم‌های رهایش چند منظوره بسیاری برای رهایش با هم عوامل مختلف، از جمله مایسل‌ها [۷۵-۷۷]، لیپوزوم‌ها [۷۸] و نانوذرات معدنی [۷۹] طراحی شده‌اند.

¹ polymeric nanoparticles

۱-۶- التیام زخم

از جمله جراحات پوستی، زخم‌ها و بریدگی‌ها را می‌توان ذکر کرد. در سال‌های گذشته، فرآیندهای مربوط به ترمیم زخم، اصطلاحاً التیام زخم نامیده می‌شود، علاقه زیادی دریافت کرده است. قابل ذکر است، التیام زخم یک روند پویا است که از نزدیک کنترل می‌شود و وابسته به فعل و انفعالات بافت سلولی، هومورال و مولکولی است. معمولاً فرآیند را می‌توان به مراحل هموستاز^۱، التهاب، تکثیر، اپیتلیزاسیون مجدد^۲، نئوآنژیوژنز^۳ و بازسازی بافت تقسیم کرد. مرحله اول با روند لخته شدن مشخص می‌شود که دقیقاً پس از آسیب دیدگی فعال می‌شود و اجازه می‌دهد ماتریس زخم موقتی تشکیل شود. مرحله دوم شامل روند التهاب است که شامل تفکیک و پاکسازی آوارهای بافتی و پاتوژن^۴ در محل آسیب است.

تخریب ارگان‌های خارجی و فاگوسیتوز پاتوژن‌ها توسط نوتروفیل‌های پلی مورفونوکلئور و محصولات آزاد شده آن‌ها مانند گونه‌های اکسیژن واکنشی^۵ (ROS)، اکسید نیتریک، کلاژناز، الاستاز و ماتریس متالوپروتئینازها انجام می‌شود. در مرحله اپیتلیزاسیون مجدد (معمولاً ۲۴ ساعت بعد از آسیب) میتوز سلول‌های اپیتلیال در حاشیه زخم رخ می‌دهد. این روند با وجود برخی از فاکتورهای رشد ترشح شده توسط ماکروفاژهای جذب شده در داخل زخم تقویت می‌شود. به این ترتیب سلول‌های اپیتلیال پس از اتمام همپوشانی کامل شروع به پوشاندن ناحیه زخم می‌کنند. مرحله نهایی فرآیند التیام زخم، یعنی مرحله بازسازی، شکلی از یک ماتریس کلاژن نابالغ را به داخل شکاف بافت وارد می‌کند که منجر به افزایش مقاومت کششی پوست می‌شود [۲].

در سال ۲۰۱۹ اسپوسیتو^۶ و همکاران مقاله‌ی مروری در مورد طرح کلی از نقش پوست و مشکلات مربوط به آن را ارائه دادند. این بررسی منحصراً در یافته‌های جدید استفاده از فناوری نانو حامل‌های لیپیدی برای تحویل مولکول‌های طبیعی مفید در درمان موضعی آسیب شناسی‌های پوستی متمرکز است [۲].

¹ hemostasis

² re-epithelization

³ neoangiogenesis

⁴ pathogen

⁵ reactive oxygen species

⁶ Esposito

۷-۱- آزمایش MTT

آزمایش MTT برای بررسی میزان زنده ماندن سلول است. هدف اصلی بررسی اثر سمیت ترکیبات، داروها یا دیگر مکمل‌ها روی سلول است. البته ممکن است آزمایش MTT با تأثیر بر روی اندامک‌های درون سلولی، قادر است بین سلول زنده و مرده تمایز قائل شود. در این روش سلول‌ها پس از کشت شدن در آزمایشگاه، با مواد مورد نظر به اصطلاح "تیمار" می‌شوند تا میزان سمیت آن‌ها ارزیابی شود. در پایان برای هر غلظت از ماده، میزان زنده ماندن سلول‌ها مشخص می‌شود.

در آزمایش MTT، از پودر MTT (۳-۵،۴-دی متیل تiazول-۲-یل)-۵،۲-دی فنیل-۲H-تترازولیوم برومید) به عنوان نشانگر سلول‌های زنده (بدلیل کروموفور بودن آن و قابلیت تمییز دادن بین سلول‌های زنده و مرده) استفاده می‌شود. پس از تیمار سلول‌ها، محلول MTT به سلول‌ها اضافه شده و به درون میتوکندری سلول‌های زنده نفوذ می‌کند و در آن جا بلورهای فورمازان تشکیل می‌دهد. هر چه میزان این بلورهای تشکیل شده بیشتر باشد به همان میزان نشان دهنده سلول‌های زنده بیشتر است. این ترکیب در حالت عادی زرد رنگ بوده و زمانی که در مجاورت میتوکندری قرار می‌گیرد بلورهای بنفش رنگ تشکیل می‌دهد [۸۰].

۸-۱- کاربردهای آزمایش MTT

در آزمایشگاه‌ها، آزمایش MTT رایج‌ترین و پرکاربردترین تست در بین تکنیک‌های سلولی به شمار می‌رود. این آزمایش مربوط به پروژه‌های دارویی و سلولی می‌باشد. کاربرد اصلی این آزمایش اندازه‌گیری میزان تکثیر سلول‌ها در مواجهه با عوامل مختلف و تعیین میزان سمیت این عوامل است، هنگامی که این عوامل بر روی سلول‌ها اثر دارند. آزمایش MTT از روش‌های کلرومتریک است که با دقت زیادی مرگ سلولی را تخمین زده و قادر است مرگ سلول را در مراحل خیلی دیر "آپتوسیس" وقتی که متابولیسم سلولی در حال افت است، تشخیص دهد. آزمایش MTT از سوی اکثر متخصصین زیستی برای دستیابی به درصد زنده ماندن^۱

¹ Viability

تحت تأثیر داروها و مواد مختلف توصیه می‌شود. این آزمایش دستیابی سریع به میزان سمیت مواد و به دست آوردن IC50 به معنای غلظتی است که در آن نصف سلول‌ها می‌میرند امکان پذیر کرده است.

۱-۹- بررسی نتایج آزمایش MTT

به زبان ساده اگر بین گروه سلولی کنترل و تیمار، تفاوت معناداری از نظر رشد سلول‌ها مشاهده نشود، می‌توان نتیجه گرفت که وسیله مورد نظر سمیت سلولی ندارد. اما اگر در سلول‌های تیمار اولیه، شاهد کاهش چشمگیری از حیات سلولی باشیم، می‌توان نتیجه گرفت وسیله مورد آزمایش دارای سمیت سلولی است. اکثر تست‌های سنجش بقا مانند آزمایش MTT به این صورت هستند که پس از خوانش پلیت با دستگاه الایزایدر، از جذب خانه‌های تکرار شده برای هر دُز^۱ میانگین گرفته می‌شود. باید توجه داشت که میزان جذب هر چاهک از میزان جذب چاهک بلانک کم شود. البته این کار را خود دستگاه الایزایدر انجام می‌دهد. در نهایت میانگین جذب هر دز به میزان جذب کنترل تقسیم شده و در ۱۰۰ ضرب می‌شود. اعداد حاصل نشان دهنده‌ی درصد نرخ بقا هستند. سپس نرخ بقا هر یک از غلظت‌ها به شکل نمودار ترسیم شده و بر اساس نمودار، تفسیر و آنالیز نتایج اجرا می‌شود.

۱-۱۰- هدف

با توجه به مطالب گفته شده سنتز ذرات PAMSQ با مقدار قابل کنترل از گروه‌های عاملی آمینوپروپیل با استفاده از APTES و MTMS به عنوان پیش ماده، هدف این پروژه تحقیقاتی قرار گرفت. هیدرولیز اولیه APTES و MTMS منجر به تولید الیگومرهای سیلانول (Si – OH) می‌شود که بسیار واکنش پذیر بوده و از تراکم آن‌ها پلی‌سایلوکسان تهیه می‌گردد. گروه‌های آمینو ترکیب APTES می‌توانند pH محلول را افزایش دهند و روند واکنش را تسریع کنند. البته باید توجه داشت هیدرولیز همزمان APTES و MTMS منجر به تشکیل محصول می‌شود، اما حالت محصول با تغییر نسبت‌های مولی APTES/MTMS متفاوت

¹ doze

می‌باشد. اگر نسبت مولی APTES در پیش ماده‌ها کمتر از ۴۰٪ باشد، رسوب سفید ظاهر می‌شود. با این حال، هنگامی که نسبت مولی APTES در پیش ماده‌ها بیشتر از ۵۰٪ باشد به دلیل حلالیت عالی PAMSQ در آب، رسوب حاصل نخواهد شد [۸۱].

درمان آسیب شناسی پوست با رویکردهای طبیعی مبتنی بر فناوری نانو یک زمینه نوظهور است. در واقع، استفاده از مولکول‌های طبیعی بوسیله‌ی سیستم‌های فناوری نانو بر روی پوست می‌تواند مزایای پزشکی بی-شمار در امراض پوستی و مواد آرایشی فراهم کند. بنابراین، تحقیقات مختلف و بسیاری سعی بر آن دارند که یک دارو و یا پانسمان مؤثر برای زخم طراحی و تهیه کنند، که علاوه بر بهبود زخم، روند بهبود را تسریع دهد. بنابراین هدف بعدی این تحقیق بر تثبیت ترکیب طبیعی کרוستین بر روی پلیمر تهیه شده و ارزیابی تأثیرات ترکیب تهیه شده بر روی درمان و التیام زخم‌های پوستی قرار گرفت.

فصل ۲:

بخش تجربی

۱-۲- مواد مصرفی و دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده جهت سنتز و شناسایی

تمامی مواد شیمیایی استفاده شده برای سنتز ترکیبات در جدول ۱-۲ آورده شده‌اند. در صورت نیاز به استفاده از آب برای سنتز و یا محلول‌سازی از آب دیونیزه استفاده شده است.

جدول (۱-۲) مواد مصرفی برای سنتز ترکیبات.

نام ماده	فرمول مولکولی
(۳- آمینوپروپیل) تری اتوکسی سیلان (APTES)	$C_9H_{23}NO_3Si$
متیل تری متوکسی سیلان (MTMS)	$C_4H_{12}O_3Si$
آمونیاک	NH_3

فهرست دستگاه‌ها و وسایل مورد استفاده برای سنتز ترکیبات در جدول ۲-۲ آمده است. وسایل آزمایشگاهی مثل بالن، بشر، بورت و غیره نیز متناسب با نیاز مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

جدول (۲-۲) دستگاه‌های مورد استفاده برای سنتز ترکیبات.

نام دستگاه	مشخصات
میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)	Zeiss SIGMA VP (Germany)
طیف سنجی زیر قرمز (FT-IR)، (تهیه نمونه با قرص KBr)	FT-IR Shimadzu- 8400S spectrometer And Rayleigh spectrophotometer (China)
طیف سنجی فرابنفش-مرئی جامد (DRS)	double-beam Perkin-Elmer spectrophotometer (America, lambda 360).
طیف سنجی فرابنفش-مرئی (UV-Vis)	double-beam Perkin-Elmer spectrophotometer (America, lambda 360).

۲-۲- تهیه پلی سایل آمینو پروپیل متیل سزکویی اکسان (PAMSQ)

ذرات PAMSQ با استفاده از فرآیند سل-ژل در محیط آبی تهیه شده است [۸۱]. مخلوطی از APTES (۰/۴۴۷ گرم، ۰/۴۷۳ میلی لیتر) و MTMS (۰/۴۵ گرم، ۰/۴۷۱ میلی لیتر) با نسبت مولی ۴ به ۶ به همراه ۸ میلی لیتر آب مقطر به داخل بالن ته گرد اضافه گردید، سپس ۰/۲ میلی لیتر آمونیاک ۲۰٪ به محتوای داخل بالن اضافه، و به مدت ۲۴ ساعت در دمای محیط همزده شد. سپس رسوب حاصل با سانتریفیوژ جمع‌آوری شده و شش مرتبه با آب مقطر و اتانول شستشو داده شد تا آمونیاک باقی مانده و مونومرهای واکنش نداده حذف شود. محصول سفید رنگ در آون خشک شد و ذرات PAMSQ بدست آمد.

۲-۳- تثبیت کروسستین بر روی پلی سایل آمینو پروپیل متیل سزکویی اکسان (PAMSQ/Crocetin)

۲-۳-۱- محلول‌سازی کروسستین

به منظور تهیه PAMSQ/Crocetin، ابتدا محلول کروسستین تهیه شد. برای این کار ابتدا ۰/۰۱ گرم کروسستین با ۳ میلی لیتر DMSO مخلوط گردید (کروسستین کاملاً حل نشده است) و سپس محلول تا ۱۰۰°C حرارت داده شد و بتدریج آب مقطر و DMSO قطره قطره اضافه گردید تا به حجم ۱۰۰ میلی لیتر رسید، به صورتی که در حجم ۱۰۰ میلی لیتر، محلول دارای ۶۰ میلی لیتر آب مقطر و ۴۰ میلی لیتر DMSO باشد.

۲-۳-۲- تثبیت کروسستین بر روی بستر پلی سایل آمینو پروپیل متیل سزکویی اکسان (PAMSQ/Crocetin)

۵۰ میلی لیتر از محلول تهیه شده در بخش ۲-۳-۱ به بالن حاوی مگنت منتقل و فرصت داده شد به دمای جوش برسد و به مدت ۱۰ دقیقه رفلاکس شود، سپس ۰/۱ گرم ترکیب PAMSQ به بالن اضافه شده و

اجازه داده شد رفلکس گردد. در ادامه به فاصله زمانی مشخص از مخلوط به مقدار ۳ میلی لیتر نمونه برداری شده و جذب محلول ها با دستگاه طیف سنجی UV-Visible اندازه گیری شد.

۲-۴- مطالعات مربوط به زیست پذیری سلول

آزمایش MTT برای ارزیابی کمی زیست پذیری سلول های کشت شده در داربست ها استفاده شده است. رده سلولی سلول های جنینی کلیه انسان (HEK) پاساژ ۳ به تعداد 1×10^4 کشت داده شد. سلول های روی داربست در DMEM/F12 که با FBS ۱۰٪، ۱۰۰ unit/ml پنی سیلین و ۱۰۰ µg/ml استروپتوسین تغذیه شدند و در انکوباتور مرطوب در 37°C با ۵٪ CO_2 قرار داده شدند. ۱ و ۳ روز بعد از کاشت سلول ها، محیط کشت نرمال (معمولی) از پلیت ۹۶-ول برداشته شد و به هر چاهک (0.5 mg/ml) MTT (150 µl اضافه گردید و سلول ها در دمای 37°C برای ۳-۴ ساعت در مکانی تاریک قرار داده شدند، سپس محلول برداشته شد و 0.1 ml DMSO به هر ول اضافه شد. کریستال های بنفش فورمازان در DMSO حل شدند و جذب در طول موج ۵۷۰ nm به وسیله microplate reader Anthos 2020 (Biochrom, Berlin, Germany) بررسی شد. کنترل مثبت این بود که سلول ها در پلیت کشت بافت (TCP) کشت داده شدند. تمام آزمایشات ۳ بار تکرار شدند [۸۲].

۲-۵- مطالعه التیام زخم در Vivo :

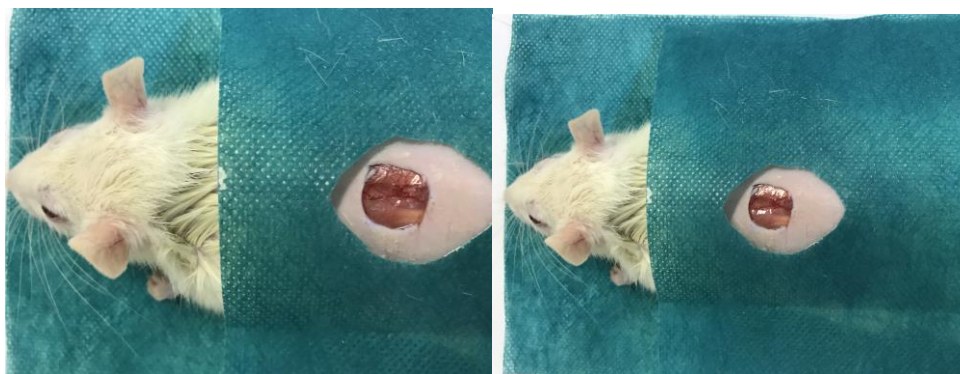
یک مدل زخم با ضخامت کامل برش داده شده (شکل ۲-۱) برای ارزیابی توانایی داربست با و بدون کרוستین در التیام زخم استفاده شد. ۱۸ موش آزمایشگاهی (ویستار) بالغ و سالم و از جنس مذکر (۲۰۰-۲۲۰ گرم). آزمایشات بر روی حیوانات توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شاهرود تأیید شدند و مطابق دستورالعمل دانشگاه انجام شدند. بیهوشی عمومی توسط تزریق داخل صفاقی و مخلوطی از کتامین (آلفاسان، وردن، هلند، ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلوزین (آلفاسان، وردن، هلند، ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) القا شد. سپس یک زخم $1/50 \times 1/50$ سانتی متر مربع با ضخامت کامل، توسط تیغه اسکالپل روی پشت موش ها و در پوست نزدیک سطح پشتی گردن شکافت داده شد. سپس حیوانات به صورت تصادفی به ۳ گروه (۶ موش در هر گروه) تقسیم شدند و زخم ها توسط داربست بدون کروستین، داربست حاوی کروستین (۲۰ میلی گرم PAMSQ/Crocetin) تهیه شده در بخش ۲-۴-

(۱) و گاز استریل به عنوان کنترل منفی، درمان شدند. داربست‌ها سپس توسط بانداژ الاستیک چسبناک در محل زخم جایگذاری شدند.

سرعت بسته شدن زخم با استفاده از کاهش اندازه زخم توسط دوربین دیجیتال (کمپانی کنون، توکیو، ژاپن) در ۷ و ۱۴ روز پس از درمان ضبط شد و ناحیه زخم توسط برنامه تحلیلگر عکس (دیجیمیزر، اوستنده، بلژیک) بررسی شد. در نهایت بسته شدن زخم توسط فرمول ۱-۲ [۸۳] محاسبه گردید:

(۱-۲)

$$\text{محل زخم بار} \times 100 = \left(1 - \frac{\text{محل اولیه زخم}}{\text{محل زخم}}\right) \times 100$$



شکل (۱-۲) تصویر زخم برش داده شده.

۲-۶- بررسی درصد همولیز یا درصد خون سازگاری

نمونه خون جهت آزمایش با رقیق کردن ۴ میلی لیتر خون تازه سیترا ته انسان با ۵ میلی لیتر نرمال سالین تهیه شد. داربست پودری ما به مقدار ۲۰ میلی گرم در ۴ میلی لیتر نمک سالین به مدت ۳۰ دقیقه در انکوباتور با دمای ۳۷°C گذاشته شد. خون رقیق شده به مقدار ۰/۲ میلی لیتر به هر داربست اضافه شد و به مدت ۶۰ دقیقه در انکوباتور با دمای ۳۷°C گذاشته شد. کنترل‌های مثبت یا منفی، که شامل داربست نبودن، به ترتیب با افزودن ۰/۲ میلی لیتر خون انسان به ۴ میلی لیتر آب مقطر (۱۰۰٪ همولیز) و نرمال سالین (۰٪ همولیز) انجام شد. همه محلول‌ها سانتریفیوژ شدند (در ۱۰۰۰ rpm به مدت ۵ دقیقه). میزان جذب مایع رویی در ۵۴۵ نانومتر اندازه‌گیری شد. اینکار برای هر نمونه سه بار تکرار شده و از جذب‌های

بدست آمده میانگین گرفته شد و نتایج در جدول ۲-۳ آورده شده است. درصد همولیز از جایگذاری داده-های جدول ۳-۱ در فرمول ۲-۲ محاسبه شد [۸۴]:

(۲-۲)

$$\text{Hemolysis (\%)} = \left[\frac{OD_{\text{test}} - OD_{\text{neg}}}{OD_{\text{pos}} - OD_{\text{neg}}} \right] \times 100$$

OD_{test} : میانگین جذب‌های اندازه‌گیری شده هر نمونه.

OD_{pos} : جذب ۰/۲ میلی لیتر خون انسان به ۴ میلی لیتر آب مقطر (کنترل مثبت).

OD_{neg} : جذب ۰/۲ میلی لیتر خون انسان به ۴ میلی لیتر نرمال سالین (کنترل منفی).

جدول (۳-۲) جذب‌های اندازه‌گیری شده تست همولیز در طول موج ۵۴۵ نانومتر.

نمونه‌ها	جذب اول	جذب دوم	جذب سوم	میانگین
PAMSQ/Crocetin	0.12	0.09	0.07	0.0933
PAMSQ	0.11	0.18	0.15	0.1467
Positive control	1.97	1.93	1.89	1.93
Negative Control	0.06	0.04	0.01	0.0367

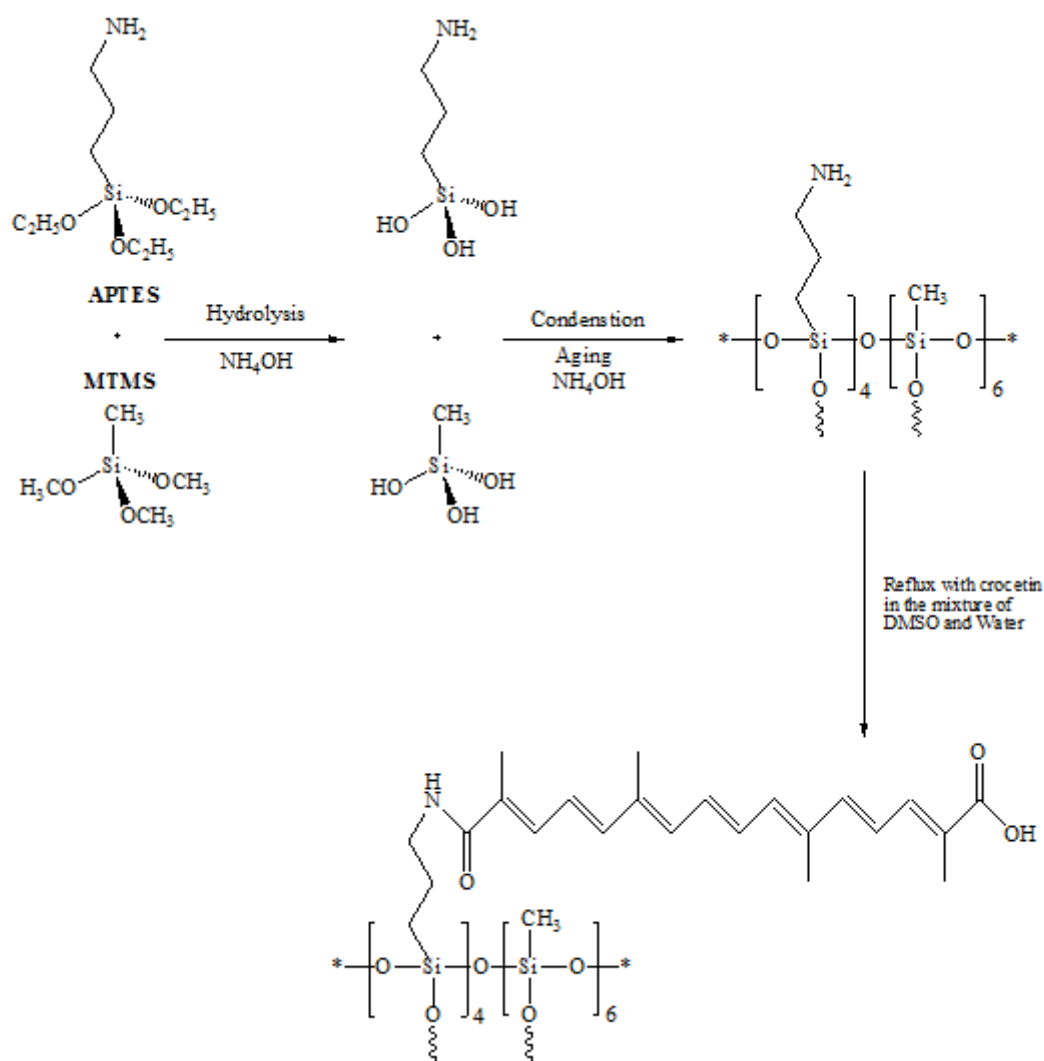
فصل ۳:

نتایج و بحث

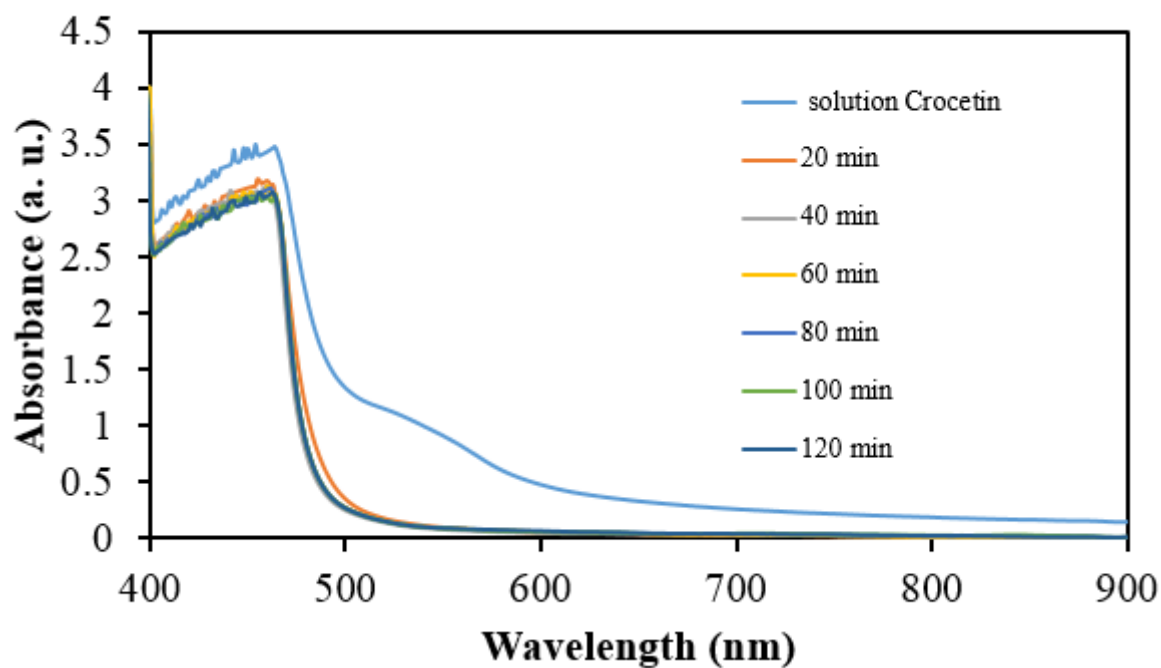
۱-۳- شناسایی ترکیبات

۱-۱-۳- طیف UV-Vis

مطابق آنچه در بخش‌های ۱-۳-۲ و ۲-۳-۲ انجام گرفت هنگامی که PAMSQ به همراه محلول ۱-۳-۲ رفلکس گردید (مطابق شکل ۱-۳)، پیشرفت فرآیند با طیف UV-Vis پیگیری شد. رنگ محلول بعد از گذشت ۴۰ دقیقه کاملاً تغییر نمود و زرد کم رنگ شد. نتایج در شکل ۲-۳ مشاهده می‌شود.



شکل (۱-۳) مراحل پیشنهادی تهیه PAMSQ و واکنش آن با کروسستین.

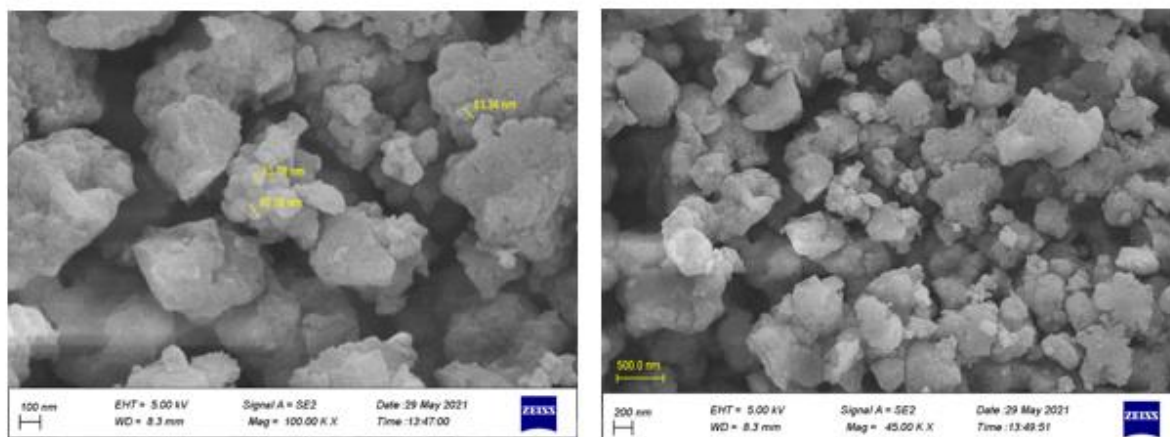


شکل (۳-۲) نتایج UV ترکیب سنتز شده (PAMSQ/Crocetin).

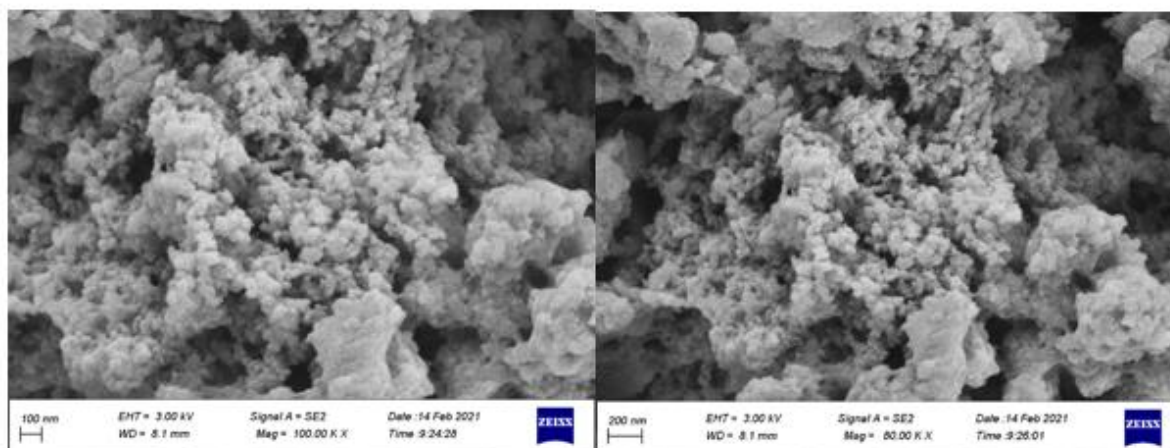
۳-۱-۲- تصاویر FE-SEM

شکل ۳-۳ تصاویر SEM، ترکیبات PAMSQ و PAMSQ/Crocetin را نشان می‌دهد. تجمع ذرات PAMSQ پلیمر شده کاملاً مشهود بوده و مورفولوژی آن کلوخه‌ای است که با تثبیت کروسنتین بر سطح PAMSQ تجمع بیشتر شده است.

a



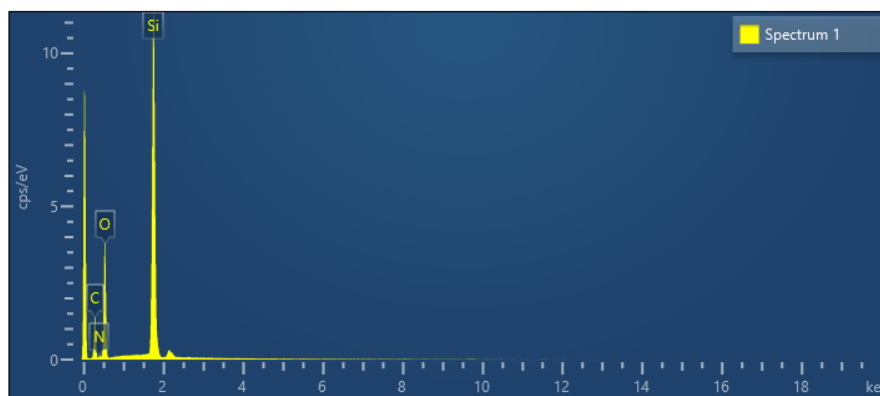
b



شکل (۳-۳) تصاویر FE-SEM (a) PAMSQ و (b) PAMSQ/Crocetin.

۳-۱-۳ - تجزیه و تحلیل EDS

از آنالیز EDS برای بررسی توزیع عناصر در سطح نمونه استفاده می‌شود. همانطور که در شکل ۳-۴ مشاهده می‌شود کربن، نیتروژن، سیلیسیم و اکسیژن در سطح کامپوزیت تهیه شده وجود دارد.



Element	Line Type	Weight %	Weight % Sigma	Atomic %
C	K series	30.12	0.46	40.16
O	K series	40.84	0.41	40.87
Si	K series	24.83	0.24	14.15
N	K series	4.22	0.50	4.82
Total		100.00		100.00

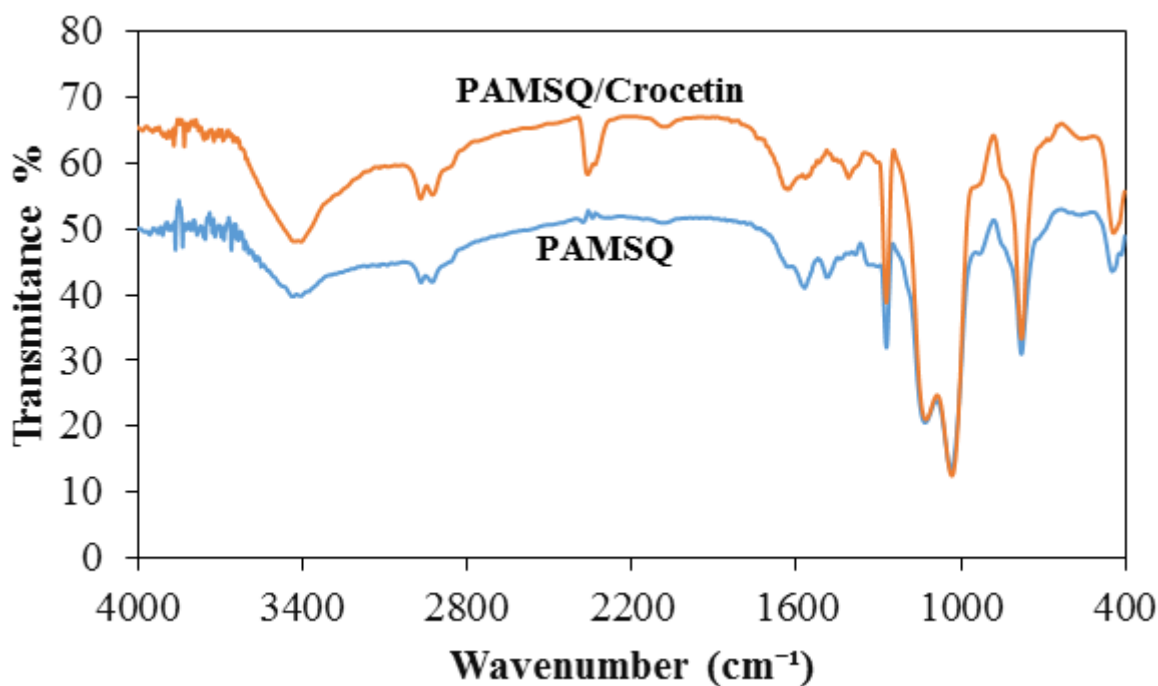
شکل (۳-۴) طیف EDS ترکیب PAMSQ/Crocetin.

FT-IR - ۳-۱-۴

شکل ۳-۵ طیف FT-IR ترکیبات PAMSQ و PAMSQ/Crocetin را نشان می‌دهد.

ارتعاشات کششی مربوط به C-H در $2800-3000\text{ cm}^{-1}$ و ارتعاش کششی مربوط به Si-C 1271 cm^{-1} دیده می‌شود. ارتعاش خمشی N-H گروه‌های آمینوپروپیل در 1491 cm^{-1} دیده می‌شود. ارتعاشات کششی Si-O-Si و Si-O-C با جذب قوی در 1130 cm^{-1} و 1038 cm^{-1} مشاهده می‌شود. ارتعاشات کششی گروه O-H های در حدود 3400 cm^{-1} به شکل پهن دیده می‌شود که می‌توان آنرا به جذب آب و گروه Si-OH نسبت داد [۸۱].

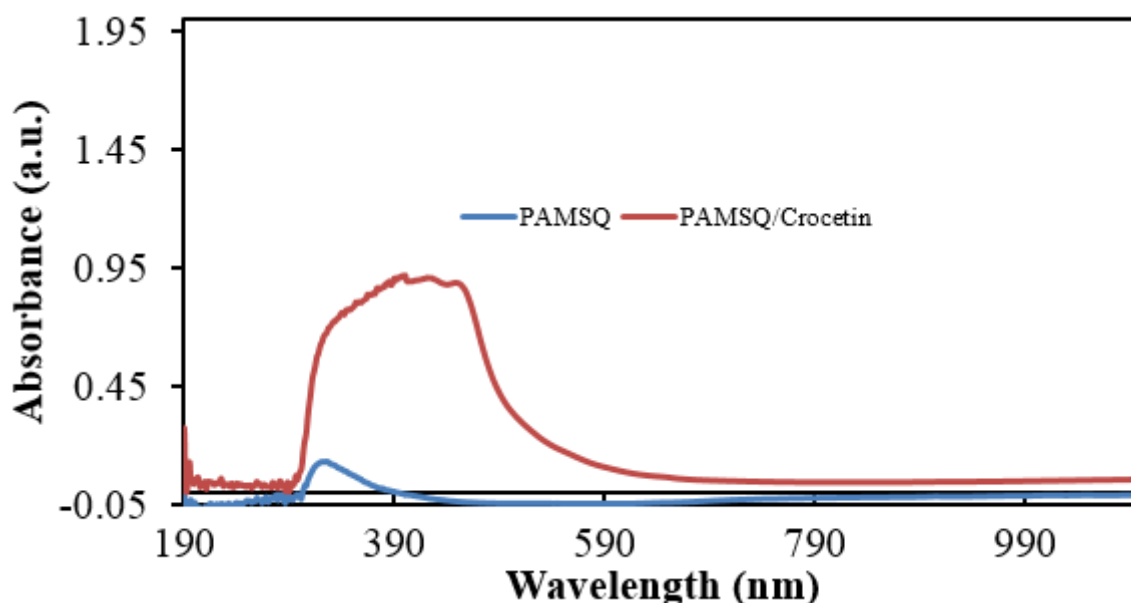
در طیف ترکیب PAMSQ/Crocetin علاوه بر پیک‌های مربوط به PAMSQ، باند کششی مشاهده شده در حدود 1650 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات گروه کربونیل آمیدی پس از اتصال کروسستین به آمین بستر می‌باشد.



شکل (۳-۵) طیف FT-IR ترکیبات PAMSQ و PAMSQ/Crocetin.

۳-۱-۵ - آنالیز فرابنفش - مرئی انعکاسی حالت جامد (DRS)

شکل ۳-۶ طیف DRS ترکیبات PAMSQ و PAMSQ/Crocetin را نشان می‌دهد. همانطور که دیده می‌شود، بستر جذب ناچیزی در محدوده ۳۰۰ تا ۴۰۰ نانومتر دارد که پس از واکنش با کروسستین محدوده جذب به ۳۰۰ تا ۶۰۰ نانومتر گسترش یافته و به علاوه شدت آن نیز بسیار افزایش می‌یابد. این تغییرات نشان دهنده واکنش کروسستین با گروه آمین بستر می‌باشد که به جهت وجود پیوندهای دوگانه مزدوج شدت جذب را بسیار افزایش داده است.



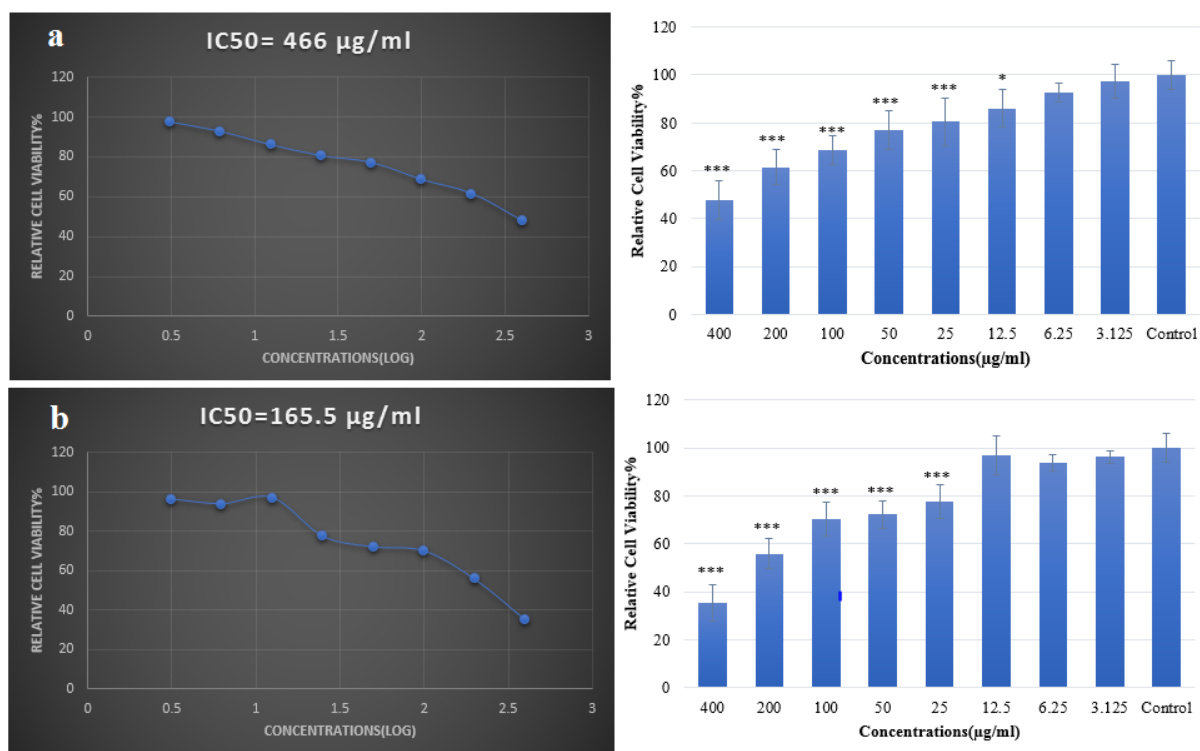
شکل (۳-۶) طیف DRS ترکیبات PAMSQ و PAMSQ/Crocin.

۳-۲- بررسی سمیت سلولی

به منظور بررسی اثر دارو بر رشد و تکثیر سلول‌ها از روش رنگ سنجی MTT استفاده شد. سمیت سلولی ترکیب تهیه شده با کیت آزمایش MTT در ۲۴ و ۷۲ ساعت پس از کاشت سلول ارزیابی شد و نتایج در شکل ۳-۷ نشان داده شده‌اند. نتایج نشان داد که ترکیب تهیه شده نه تنها سازگاری سلولی دارد بلکه روی رشد و تکثیر سلول تأثیر تقویت کننده نیز دارد.

طبق نمودار بدست آمده از تست MTT (شکل ۳-۷)، میزان بقا سلول با افزایش غلظت کروسستین از ۳/۱۲۵ به ۴۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر، بطور چشمگیری کاهش می‌یابد و بیشترین بقا مربوط به چاهک‌های فاقد داربست حاوی کروسستین می‌باشد. بنابراین غلظت بهینه داربست حاوی کروسستین مربوط به داربست‌هایی با غلظت پایین کروسستین برای رشد و بقا سلول می‌باشد. نتیجه‌گیری اینکه غلظت‌های پایین تر از ۳/۱۲۵ نیاز به بررسی بیشتری دارد تا غلظت بهینه یعنی از ۰ تا ۳/۱۲۵ بدست آید.

این نتایج مدعی است که اتصال کروسستین به PAMSQ، این ترکیب را برای افزایش تکثیر سلولی مناسب‌تر ساخته که ناشی از اثر مثبت بر رشد سلول‌ها است.



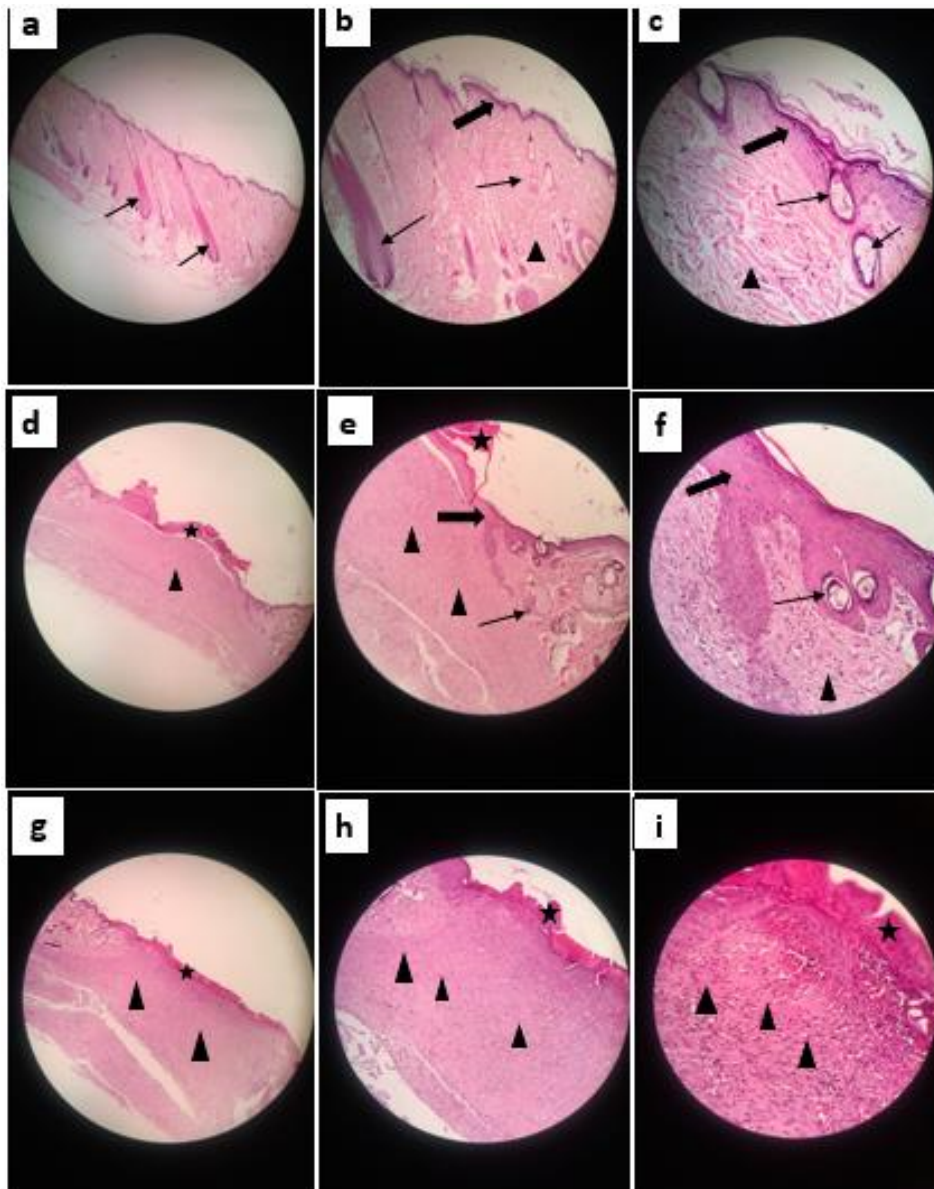
شکل (۷-۳) سمیت سلولی ترکیب PAMSQ/Crocetin بعد از (a) ۲۴ ساعت (b) ۷۲ ساعت.

۳-۳- بررسی درمان زخم در Vivo

ارزیابی آسیب شناسی بافتی گروه کنترل منفی نفوذ نوتروفیل ها و ائوزینوفیل های تخریب شده قابل توجهی را نشان داد. علاوه بر این، محل نقص تقریباً هنوز خالی است و فقط با یک پوست زخم پوسته مانند پوشیده شده است (شکل ۳-۸. g, h, i - ستاره). داربست بدون کרוستین شروع تشکیل اپیدرم را در محل نقص نشان داد.

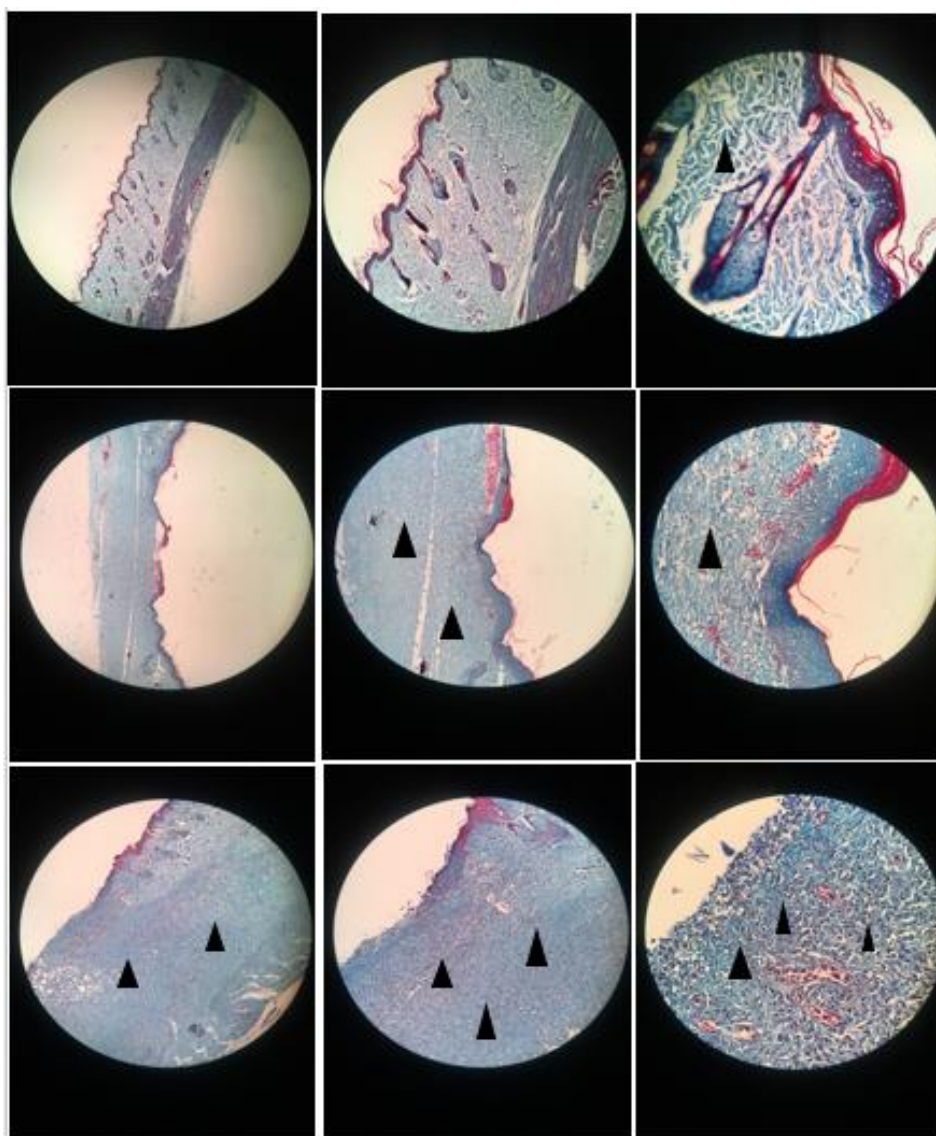
زخم تقریباً با لایه اپیدرمی پوشانده شده بود و بافت برآمده دانه مانند در زیر لایه اپیدرمی جدید مشهود می باشد (شکل ۳-۸. e, f - پیکان ضخیم).

آسیب شناسی بافتی داربست با گروه های تحت درمان کروستین انقباض زخم، تشکیل لایه اپیدرمی و بازسازی بهتری را نشان داد (شکل ۳-۸. b, c - پیکان ضخیم). همچنین لایه اپیدرم در این گروه به طور کامل تشکیل شد، فولیکول ها و زائده های مو (غده چربی و ...) در این گروه درمانی وجود داشت (شکل ۳-۸. a, b, c - پیکان باریک).



شکل (۳-۸) نتایج آسیب شناسی بافتی، رنگ آمیزی H&E از پوست در نمونه‌های کنترل و تیمار: نمونه‌ها با بزرگنمایی ۱۰۰ عکس برداری شده است. لایه‌های اپیدرمی و تشکیل فولیکول مو مشخص شده است.

رنگ آمیزی MT مربوط به بررسی میزان سنتز کلاژن در ناحیه آسیب دیده می‌باشد. نتایج رنگ آمیزی MT (شکل ۳-۹) نشان می‌دهد که در بین گروه‌های آزمایشی، داربست با و بدون کרוستین سنتز و تشکیل کلاژن (سر پیکان) بهتری در طول دوره درمان زخم داشت. از طرف دیگر، میزان سنتز و تشکیل فیبر کلاژن در زخم در کنترل منفی کمترین بود. به نظر می‌رسد میزان سنتز کلاژن با افزودن کروستین افزایش یافته است.



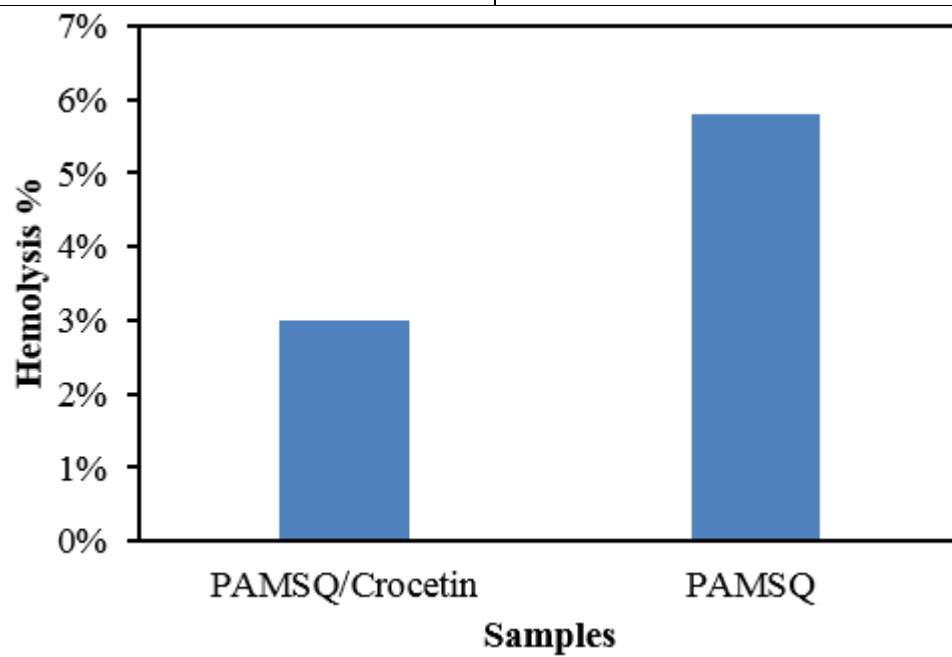
شکل (۹-۳) نتایج رنگ آمیزی MT از بافت پوست در نمونه‌های کنترل و تحت تیمار: تصاویر با بزرگنمایی ۱۰۰ عکس برداری شده است. تولید رشته‌های کلاژن در تصویر مشخص شده است.

۳-۴- بررسی درصد همولیز یا درصد خون سازگاری

نتایج آزمایش همولیز در جدول ۱-۳ و شکل ۳-۱۰ آورده شده است. ترکیب PAMSQ، ۵/۸٪ همولیز (خون کافت یا تجزیه) می‌شود بنابراین ۹۴/۲٪ خون سازگاری دارد. از طرفی ترکیب PAMSQ/Crocetin، ۹۷٪ خون سازگاری دارد و ۳٪ همولیز می‌شود.

جدول (۱-۳) نتایج تست همولیز.

نمونه‌ها	Hemolysis (%) (درصد همولیز)
PAMSQ/Crocetin	3%
PAMSQ	5.80%
Positive control	100%
Negative Control	0%



شکل (۱۰-۳) درصد همولیز برای ترکیبات PAMSQ و PAMSQ/Crocetin.

۳-۵- نتیجه‌گیری و پیشنهادات

۳-۵-۱- نتیجه‌گیری

درمان آسیب شناسی پوست با رویکردهای طبیعی یک زمینه نوظهور است. در واقع، استفاده از مولکول‌های طبیعی بوسیله‌ی سیستم‌های فناوری نانو بر روی پوست می‌تواند مزایای پزشکی بی‌شمار در امراض پوستی و مواد آرایشی فراهم کند. بنابراین، تحقیقات مختلف و بسیاری سعی بر آن دارند که یک دارو و یا پانسمان مؤثر برای زخم طراحی و تهیه کنند، که علاوه بر بهبود زخم، روند بهبود را تسریع نماید. هدف اصلی این تحقیق ارزیابی کردن تأثیرات ترکیب تهیه شده PAMSQ/Crocetin بر روی درمان و التیام زخم‌های پوستی بود. نتایج این بررسی نشان دادند که ترکیب PAMSQ/Crocetin تهیه شده در ترمیم و بسته شدن زخم موش‌ها تأثیر بهتری نسبت به PAMSQ خالص دارد. از این رو این ترکیب شاید بتواند برای درمان زخم‌های پوستی در انسان‌ها نیز مفید واقع شود.

۳-۵-۲- پیشنهادات

در انتها با توجه به کارهای انجام گرفته و نتایج حاصل در این گزارش، پیشنهادات زیر برای تکمیل و ادامه‌ی کار در آینده ارائه می‌گردد.

- بررسی توزیع زیستی اجزای ترکیب در بدن موش در طول درمان با PAMSQ/Crocetin
- بررسی اثر درمانی این ترکیبات برای زخم‌های دیابتی.
- بررسی اثر درمانی این ترکیبات برای ترمیم استخوانی.
- بررسی اثر این ترکیبات بر رشد انواع سلول‌های سرطانی.
- بررسی امکان تثبیت ترکیباتی همانند کوئورستین، رزوراترول، نارنجین و نارنجینین بر روی بستر پلیمری جهت ترمیم زخم.

- [1] EL-Sukkary, M. M. A., Ismail, D. A., El Rayes, S. M., & Saad, M. A. (2014). Synthesis and evaluation of some derivatives of polysiloxanes. *Egyptian Journal of Petroleum*, 23(4), 361-366.
- [2] Esposito, E., Nastruzzi, C., Sguizzato, M., & Cortesi, R. (2019). Nanomedicines to treat skin pathologies with natural molecules. *Current pharmaceutical design*, 25(21), 2323-2337.
- [3] Chandrasekhar, V. (2005). Inorganic Polymers: Problems and Prospects. *Inorganic and Organometallic Polymers*, 1-26.
- [4] Chojnowski, J., & Cypryk, M. (2000). Synthesis of linear polysiloxanes. In *Silicon-containing polymers* (pp. 3-41). Springer, Dordrecht.
- [5] Shit, S. C., & Shah, P. (2013). A review on silicone rubber. *National academy science letters*, 36(4), 355-365.
- [6] Li, X. G., Ma, X. L., Sun, J., & Huang, M. R. (2009). Powerful reactive sorption of silver (I) and mercury (II) onto poly (o-phenylenediamine) microparticles. *Langmuir*, 25(3), 1675-1684.
- [7] Kim, I. B., & Bunz, U. H. (2006). Modulating the sensory response of a conjugated polymer by proteins: an agglutination assay for mercury ions in water. *Journal of the American Chemical Society*, 128(9), 2818-2819.
- [8] Lihareva, N., Dimova, L., Petrov, O., & Tzvetanova, Y. (2010). Ag⁺ sorption on natural and Na-exchanged clinoptilolite from Eastern Rhodopes, Bulgaria. *Microporous and Mesoporous Materials*, 130(1-3), 32-37.
- [9] Manos, M. J., Malliakas, C. D., & Kanatzidis, M. G. (2007). Heavy-Metal-Ion Capture, Ion-Exchange, and Exceptional Acid Stability of the Open-Framework Chalcogenide (NH₄)₄In₁₂Se₂₀. *Chemistry—A European Journal*, 13(1), 51-58.
- [10] Pollet, B., Lorimer, J. P., Phull, S. S., & Hihn, J. Y. (2000). Sonoelectrochemical recovery of silver from photographic processing solutions. *Ultrasonics sonochemistry*, 7(2), 69-76.
- [11] Ladhe, A. R., Frailie, P., Hua, D., Darsillo, M., & Bhattacharyya, D. (2009). Thiol-functionalized silica-mixed matrix membranes for silver capture from aqueous solutions: Experimental results and modeling. *Journal of membrane science*, 326(2), 460-471.
- [12] Vassileva, P., Tzvetkova, P., Lakov, L., & Peshev, O. (2008). Thiouracil modified activated carbon as a sorbent for some precious and heavy metal ions. *Journal of Porous Materials*, 15(5), 593-599.
- [13] Chen, C. Y., Lin, M. S., & Hsu, K. R. (2008). Recovery of Cu (II) and Cd (II) by a chelating resin containing aspartate groups. *Journal of Hazardous Materials*, 152(3), 986-993.
- [14] Zakhama, S., Dhaouadi, H., & M'henni, F. (2011). Nonlinear modelisation of heavy metal removal from aqueous solution using *Ulva lactuca* algae. *Bioresource technology*, 102(2), 786-796.
- [15] Yang, H., Xu, R., Xue, X., Li, F., & Li, G. (2008). Hybrid surfactant-templated mesoporous silica formed in ethanol and its application for heavy metal removal. *Journal of Hazardous Materials*, 152(2), 690-698.
- [16] El-Ashgar, N. M., & El-Nahhal, I. M. (2005). Preconcentration and separation of copper (II) by 3-aminopropylpolysiloxane immobilized ligand system. *Journal of sol-gel science and technology*, 34(2), 165-172.

- [17] El-Ashgar, N. M., & El-Nahhal, I. M. (2006). Separation of Cu (II), Ni (II), and Co (II) Ions Using Iminobis (N-2-Aminoethylacetamide) Polysiloxane-Immobilized Ligand System. *Journal of dispersion science and technology*, 27(7), 915-919.
- [18] El-Ashgar, N. M., El-Nahhal, I. M., Chehimi, M. M., Babonneau, F., & Livage, J. (2010). Extraction of Co, Ni, Cu, Zn and Cd ions using 2-aminophenylaminopropylpolysiloxane. *Environmental Chemistry Letters*, 8(4), 311-316.
- [19] El-Nahhal, I. M., & El-Ashgar, N. M. (2007). A review on polysiloxane-immobilized ligand systems: synthesis, characterization and applications. *Journal of organometallic Chemistry*, 692(14), 2861-2886.
- [20] El-Nahhal, I. M., El-Ashgar, N. M., Chehimi, M. M., Bargiela, P., Maquet, J., Babonneau, F., & Livage, J. (2003). Metal uptake by porous iminobis (N-2-aminoethylacetamide)-modified polysiloxane ligand system. *Microporous and mesoporous materials*, 65(2-3), 299-310.
- [21] Mori, H., Lanzendörfer, M. G., Müller, A. H., & Klee, J. E. (2004). Silsesquioxane-based nanoparticles formed via hydrolytic condensation of organotriethoxysilane containing hydroxy groups. *Macromolecules*, 37(14), 5228-5238.
- [22] Liu, S., Lang, X., Ye, H., Zhang, S., & Zhao, J. (2005). Preparation and characterization of copolymerized aminopropyl/phenylsilsesquioxane microparticles. *European polymer journal*, 41(5), 996-1001.
- [23] Du, H., Hamilton, P. D., Reilly, M. A., d'Avignon, A., Biswas, P., & Ravi, N. (2009). A facile synthesis of highly water-soluble, core-shell organo-silica nanoparticles with controllable size via sol-gel process. *Journal of colloid and interface science*, 340(2), 202-208.
- [24] Lu, X., Yin, Q., Xin, Z., & Zhang, Z. (2010). Powerful adsorption of silver (I) onto thiol-functionalized polysilsesquioxane microspheres. *Chemical Engineering Science*, 65(24), 6471-6477.
- [25] Volcani, B. E. (1981). Cell wall formation in diatoms: morphogenesis and biochemistry. In *Silicon and siliceous structures in biological systems* (pp. 157-200). Springer, New York, NY.
- [26] Mojsiewicz-Pieńkowska, K. (2015). Review of current pharmaceutical applications of polysiloxanes (Silicones). *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*, 2, 363-382.
- [27] Abbasi, F., Mirzadeh, H., & Katbab, A. A. (2001). Modification of polysiloxane polymers for biomedical applications: a review. *Polymer International*, 50(12), 1279-1287.
- [28] Blanco, I., Bottino, F. A., Cicala, G., Latteri, A., & Recca, A. (2013). A kinetic study of the thermal and thermal oxidative degradations of new bridged POSS/PS nanocomposites. *Polymer degradation and stability*, 98(12), 2564-2570.
- [29] Blanco, I., Bottino, F. A., & Abate, L. (2016). Influence of n-alkyl substituents on the thermal behaviour of Polyhedral Oligomeric Silsesquioxanes (POSSs) with different cage's periphery. *Thermochimica Acta*, 623, 50-57.
- [30] Pichaimani, P., Krishnan, S., Song, J. K., & Muthukaruppan, A. (2018). Bio-silicon reinforced siloxane core polyimide green nanocomposite with multifunctional behavior. *High Performance Polymers*, 30(5), 549-560.
- [31] Lazzara, G., Cavallaro, G., Panchal, A., Fakhrullin, R., Stavitskaya, A., Vinokurov, V., & Lvov, Y. (2018). An assembly of organic-inorganic composites using halloysite clay nanotubes. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 35, 42-50.
- [32] Mark, J. E. (2004). Some interesting things about polysiloxanes. *Accounts of chemical research*, 37(12), 946-953.

- [33] Gao, S., Tang, G., Hua, D., Xiong, R., Han, J., Jiang, S., Zhang, Q. & Huang, C. (2019). Stimuli-responsive bio-based polymeric systems and their applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 7(5), 709-729.
- [34] Zhang, H., Hua, D., Huang, C., Samal, S. K., Xiong, R., Sauvage, F., Braeckmans, K., Remaut, K. & De Smedt, S. C. (2020). Materials and technologies to combat counterfeiting of pharmaceuticals: current and future problem tackling. *Advanced Materials*, 32(11), 1905486.
- [35] Hu, H., & Xu, F. J. (2020). Rational design and latest advances of polysaccharide-based hydrogels for wound healing. *Biomaterials science*, 8(8), 2084-2101.
- [36] Ding, X., Wang, A., Tong, W., & Xu, F. J. (2019). Biodegradable Antibacterial Polymeric Nanosystems: A New Hope to Cope with Multidrug-Resistant Bacteria. *Small*, 15(20), 1900999.
- [37] Xi, Y., Ge, J., Guo, Y., Lei, B., & Ma, P. X. (2018). Biomimetic elastomeric polypeptide-based nanofibrous matrix for overcoming multidrug-resistant bacteria and enhancing full-thickness wound healing/skin regeneration. *ACS nano*, 12(11), 10772-10784.
- [38] Arcos, D., & Vallet-Regí, M. (2010). Sol-gel silica-based biomaterials and bone tissue regeneration. *Acta biomaterialia*, 6(8), 2874-2888.
- [39] Yu, Q., Han, Y., Wang, X., Qin, C., Zhai, D., Yi, Z., Chang, J., Xiao, Y. & Wu, C. (2018). Copper silicate hollow microspheres-incorporated scaffolds for chemo-photothermal therapy of melanoma and tissue healing. *ACS nano*, 12(3), 2695-2707.
- [40] Yu, B., Kang, S. Y., Akthakul, A., Ramadurai, N., Pilkenton, M., Patel, A., Nashat, A., Anderson, D.G., Sakamoto, F.H., Gilchrest, B.A. Anderson, R.R. & Langer, R. (2016). An elastic second skin. *Nature materials*, 15(8), 911-918.
- [41] Cheng, W., Wang, M., Chen, M., Niu, W., Li, Y., Wang, Y., Luo, M., Xie, C., Leng, T. & Lei, B. (2021). Injectable antibacterial antiinflammatory molecular hybrid hydrogel dressing for rapid MDRB-infected wound repair and therapy. *Chemical Engineering Journal*, 409, 128140.
- [42] Gwon, K., Kim, Y., Cho, H., Lee, S., Yang, S. H., Kim, S. J., & Lee, D. N. (2021). Robust Copper Metal–Organic Framework-Embedded Polysiloxanes for Biomedical Applications: Its Antibacterial Effects on MRSA and In Vitro Cytotoxicity. *Nanomaterials*, 11(3), 719.
- [43] Kevadiya, B. D., Woldstad, C., Ottemann, B. M., Dash, P., Sajja, B. R., Lamberty, B., Morsey, B., Kocher, T., Dutta, R., Bade, A.N. & Gendelman, H. E. (2018). Multimodal theranostic nanoformulations permit magnetic resonance bioimaging of antiretroviral drug particle tissue-cell biodistribution. *Theranostics*, 8(1), 256.
- [44] Stafford, S., Serrano Garcia, R., & Gun'ko, Y. K. (2018). Multimodal magnetic-plasmonic nanoparticles for biomedical applications. *Applied Sciences*, 8(1), 97.
- [45] Xu, Z., Ma, X., Gao, Y. E., Hou, M., Xue, P., Li, C. M., & Kang, Y. (2017). Multifunctional silica nanoparticles as a promising theranostic platform for biomedical applications. *Materials chemistry frontiers*, 1(7), 1257-1272.
- [46] Storm, F. K., & Morton, D. L. (1983). Localized hyperthermia in the treatment of cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, 33(1), 44-56.
- [47] Riviere, C., Roux, S., Tillement, O., Billotey, C., & Perriat, P. (2006). Nano-systems for medical applications: biological detection, drug delivery, diagnosis and therapy; Applications medicales des nanoparticules: detection biologique, délivrance de médicaments, diagnostic, thérapie. *Annales de Chimie. Science des Matériaux (Paris)*, 31.
- [48] Godin, B., Sakamoto, J. H., Serda, R. E., Grattoni, A., Bouamrani, A., & Ferrari, M. (2010). Emerging applications of nanomedicine for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. *Trends in pharmacological sciences*, 31(5), 199-205.

- [49] Mrówczyński, R., Turcu, R., Leostean, C., Scheidt, H. A., & Liebscher, J. (2013). New versatile polydopamine coated functionalized magnetic nanoparticles. *Materials Chemistry and Physics*, 138(1), 295-302.
- [50] Xie, J., Chen, K., Huang, J., Lee, S., Wang, J., Gao, J., Li, X. & Chen, X. (2010). PET/NIRF/MRI triple functional iron oxide nanoparticles. *Biomaterials*, 31(11), 3016-3022.
- [51] Rieter, W. J., Kim, J. S., Taylor, K. M., An, H., Lin, W., Tarrant, T., & Lin, W. (2007). Hybrid silica nanoparticles for multimodal imaging. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(20), 3680-3682.
- [52] Bridot, J. L., Faure, A. C., Laurent, S., Riviere, C., Billotey, C., Hiba, B., Janier, M., Josserand, V., Coll, J.L., Vander Elst, L. & Tillement, O. (2007). Hybrid gadolinium oxide nanoparticles: multimodal contrast agents for in vivo imaging. *Journal of the American Chemical Society*, 129(16), 5076-5084.
- [53] Jena, K. K., Narayan, R., & Alhassan, S. M. (2017). Highly branched graphene siloxane– polyurethane-urea (PU-urea) hybrid coatings. *Progress in Organic Coatings*, 111, 343-353.
- [54] Lux, F., Mignot, A., Mowat, P., Louis, C., Dufort, S., Bernhard, C., Denat, F., Boschetti, F., Brunet, C., Antoine, R. & Tillement, O. (2011). Ultrasmall rigid particles as multimodal probes for medical applications. *Angewandte chemie*, 123(51), 12507-12511.
- [55] Blanco, I. (2018). Polysiloxanes in theranostics and drug delivery: A review. *Polymers*, 10(7), 755.
- [56] Hansen, D. E. (2007). Recent developments in the molecular imprinting of proteins. *Biomaterials*, 28(29), 4178-4191.
- [57] Sanchez, C., Soler-Illia, G. D. A., Ribot, F., Lalot, T., Mayer, C. R., & Cabuil, V. (2001). Designed hybrid organic– inorganic nanocomposites from functional nanobuilding blocks. *Chemistry of Materials*, 13(10), 3061-3083.
- [58] Bazzi, R., Flores, M. A., Louis, C., Lebbou, K., Zhang, W., Dujardin, C., Roux, S., Mercier, B., Ledoux, G., Bernstein, E. & Tillement, O. (2004). Synthesis and properties of europium-based phosphors on the nanometer scale: Eu_2O_3 , Gd_2O_3 : Eu, and Y_2O_3 : Eu. *Journal of colloid and interface science*, 273(1), 191-197.
- [59] Louis, C., Bazzi, R., Marquette, C. A., Bridot, J. L., Roux, S., Ledoux, G., Mercier, B., Blum, L., Perriat, P. & Tillement, O. (2005). Nanosized hybrid particles with double luminescence for biological labeling. *Chemistry of Materials*, 17(7), 1673-1682.
- [60] Pari, L., Tewas, D., & Eckel, J. (2008). Role of curcumin in health and disease. *Archives of physiology and biochemistry*, 114(2), 127-149.
- [61] Hafezi Ghahestani, Z., Alebooye Langroodi, F., Mokhtarzadeh, A., Ramezani, M., & Hashemi, M. (2017). Evaluation of anti-cancer activity of PLGA nanoparticles containing crocetin. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 45(5), 955-960.
- [62] Hosseinzadeh, H. (2009). Saffron and its constituents: new pharmacological findings. *Planta Medica*, 75(09), SL58.
- [63] Puglia, C., Santonocito, D., Musumeci, T., Cardile, V., Graziano, A. C. E., Salerno, L., L., Raciti, G., Crascì, L., Panico, A.M. & Puglisi, G. (2019). Nanotechnological approach to increase the antioxidant and cytotoxic efficacy of crocin and crocetin. *Planta medica*, 85(03), 258-265.
- [64] Bathaie, S. Z., & Mousavi, S. Z. (2010). New applications and mechanisms of action of saffron and its important ingredients. *Critical reviews in food science and nutrition*, 50(8), 761-786.
- [65] Zheng, S., Qian, Z., Tang, F., & Sheng, L. (2005). Suppression of vascular cell adhesion molecule-1 expression by crocetin contributes to attenuation of atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Biochemical pharmacology*, 70(8), 1192-1199.

- [66] Mizuma, H., Tanaka, M., Nozaki, S., Mizuno, K., Tahara, T., Ataka, S., Sugino, T., Shirai, T., Kajimoto, Y., Kuratsune, H. & Watanabe, Y. (2009). Daily oral administration of crocetin attenuates physical fatigue in human subjects. *Nutrition Research*, 29(3), 145-150.
- [67] Cai, J., Yi, F. F., Bian, Z. Y., Shen, D. F., Yang, L., Yan, L., Tang, Q.Z., Yang, X.C. & Li, H. (2009). Crocetin protects against cardiac hypertrophy by blocking MEK-ERK1/2 signalling pathway. *Journal of cellular and molecular medicine*, 13(5), 909-925.
- [68] Moradzadeh, M., Sadeghnia, H. R., Tabarraei, A., & Sahebkar, A. (2018). Anti-tumor effects of crocetin and related molecular targets. *Journal of cellular physiology*, 233(3), 2170-2182.
- [69] Magesh, V., DurgaBhavani, K., Senthilnathan, P., Rajendran, P., & Sakthisekaran, D. (2009). In vivo protective effect of crocetin on benzo (a) pyrene-induced lung cancer in Swiss albino mice. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(4), 533-539.
- [70] Ohba, T., Ishisaka, M., Tsujii, S., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Kubo, K., Umigai, N., Iwawaki, T. & Hara, H. (2016). Crocetin protects ultraviolet A-induced oxidative stress and cell death in skin in vitro and in vivo. *European journal of pharmacology*, 789, 244-253.
- [71] Conradi, R. A., Hilgers, A. R., Ho, N. F., & Burton, P. S. (1991). The influence of peptide structure on transport across Caco-2 cells. *Pharmaceutical research*, 8(12), 1453-1460.
- [72] Ihnat, P. M., Vennerstrom, J. L., & Robinson, D. H. (2000). Synthesis and solution properties of deferoxamine amides. *Journal of pharmaceutical sciences*, 89(12), 1525-1536.
- [73] Nitta, K., Nishinaka, A., Hida, Y., Nakamura, S., Shimazawa, M., & Hara, H. (2019). Oral and ocular administration of crocetin prevents retinal edema in a murine retinal vein occlusion model. *Molecular vision*, 25, 859.
- [74] ALEBOOYE, L. F., HAFEZI, G. Z., Alibolandi, M., Ebrahimian, M., & Hashemi, M. (2016). Evaluation of the effect of crocetin on antitumor activity of doxorubicin encapsulated in PLGA nanoparticles.
- [75] Yin, T., Wang, P., Li, J., Wang, Y., Zheng, B., Zheng, R., Cheng, D. & Shuai, X. (2014). Tumor-penetrating codelivery of siRNA and paclitaxel with ultrasound-responsive nanobubbles hetero-assembled from polymeric micelles and liposomes. *Biomaterials*, 35(22), 5932-5943.
- [76] Kanazawa, T., Morisaki, K., Suzuki, S., & Takashima, Y. (2014). Prolongation of life in rats with malignant glioma by intranasal siRNA/drug codelivery to the brain with cell-penetrating peptide-modified micelles. *Molecular pharmaceutics*, 11(5), 1471-1478.
- [77] Shi, S., Zhu, X., Guo, Q., Wang, Y., Zuo, T., Luo, F., & Qian, Z. (2012). Self-assembled mPEG-PCL-g-PEI micelles for simultaneous codelivery of chemotherapeutic drugs and DNA: synthesis and characterization in vitro. *International journal of nanomedicine*, 7, 1749.
- [78] Li, Y., Liu, R., Yang, J., Ma, G., Zhang, Z., & Zhang, X. (2014). Dual sensitive and temporally controlled camptothecin prodrug liposomes codelivery of siRNA for high efficiency tumor therapy. *Biomaterials*, 35(36), 9731-9745.
- [79] Chen, Y., Chen, H., & Shi, J. (2014). Inorganic nanoparticle-based drug codelivery nanosystems to overcome the multidrug resistance of cancer cells. *Molecular pharmaceutics*, 11(8), 2495-2510.
- [80] Stockert, J. C., Blázquez-Castro, A., Cañete, M., Horobin, R. W., & Villanueva, Á. (2012). MTT assay for cell viability: Intracellular localization of the formazan product is in lipid droplets. *Acta histochemica*, 114(8), 785-796.
- [81] Lu, X., Yin, Q., Xin, Z., Li, Y., & Han, T. (2011). Synthesis of poly (aminopropyl/methyl) silsesquioxane particles as effective Cu (II) and Pb (II) adsorbents. *Journal of hazardous materials*, 196, 234-241.

- [82] Salehi, M., Niyakan, M., Ehterami, A., Haghi-Daredeh, S., Nazarnezhad, S., Abbaszadeh-Goudarzi, G., Vaez, A., Hashemi, S.F., Rezaei, N. & Mousavi, S. R. (2020). Porous electrospun poly (ϵ -caprolactone)/gelatin nanofibrous mat containing cinnamon for wound healing application: in vitro and in vivo study. *Biomedical engineering letters*, 10(1), 149-161.
- [83] Salehi, M., Vaez, A., Naseri-Nosar, M., Farzamfar, S., Ai, A., Ai, J., Tavakol, S., Khakbiz, M. & Ebrahimi-Barough, S. (2018). Naringin-loaded poly (ϵ -caprolactone)/gelatin electrospun mat as a potential wound dressing: in vitro and in vivo evaluation. *Fibers and Polymers*, 19(1), 125-134.
- [84] Archana, D., Singh, B. K., Dutta, J., & Dutta, P. K. (2013). In vivo evaluation of chitosan–PVP–titanium dioxide nanocomposite as wound dressing material. *Carbohydrate polymers*, 95(1), 530-539.

Abstract

The preparation of new targeted drugs that are effective only in the desired location, and do not damage healthy tissues, is always the subject of new research. In this regard, functionalized polysiloxane was investigated for drug loading in clinical activities in this study.

Thus, the polysilsesquioxane substrate was prepared by sol-gel method at room temperature and it was characterized by the Field Emission-scanning electron microscope (FE-SEM), Fourier transform infrared spectrometry (FT-IR), UV–visible diffusive reflectance spectrometry (DRS), and other methods.

Subsequently, crocetin which is used in the treatment of dermal diseases, was stabilized as a target drug on polysiloxane substrate. In addition, the conditions of crocetin release and the therapeutic performance of the synthesized compound were also evaluated on a dermal wound model. The results showed that the synthesized compound had better effect on wound closure than the gauze-treated wound (the control group).

Keywords: Targeted Pharmacy, Polysilsesquioxane, Crocetin, Skin Wound.



Faculty of Chemistry

Investigation of loading and release of some drugs on functionalized polysiloxanes

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement for the
Degree of Master of Science in inorganic chemistry**

**By:
Ali Abbasi**

**Supervisors:
Dr. Mahdi Mirzaee
Dr. Moslem Jafari sani**

**Advisers:
Dr. Majid Salehi
Dr. Masoomeh Faghani**

December 2021