

کد طرح: ۹۹۰۳۰۸-۰۲۱

عنوان طرح: ساخت پانسمان آلژینات اسفنجی جاذب قوی ترشحات زخم

مقطع گزارش پیشرفت: فاز بهینه سازی و شبیه سازی

تاریخ تصویب طرح: ۱۳۹۹/۰۸/۰۱

تاریخ تدوین گزارش: ۱۳۹۹/۰۳/۰۹

۱- نتایج استفاده از ۱۰۰٪ آلژینات Medium viscosity کد A2033 سیگما

از آنجایی که یکی از اهداف برای بهینه سازی افزایش استحکام زخم پوش ها بود و در زخم پوش کامفیل نیز بنا بر گزارش ها مش پلی اتیلنی وجود داشته است در زخم پوش های تهیه شده در مرحله اول از مش پلی اتیلنی استفاده شد. نتایج به شرح زیر است.

۱-۱- تهیه اسفنج های آلژیناتی با استفاده از مش پلی اتیلنی

اسفنج آلژیناتی حاوی مش با نسبت ۸۵:۱۵ (کربوکسی متیل سلولز: آلژینات)، به شرح زیر تهیه شد. ابتدا محلول های ۱/۵٪ آلژینات و کربوکسی متیل سلولز به طور مجزا ساخته شد. سپس گلیسرول به عنوان پلاستی سایزر، (۳٪ به نسبت حجم محلول آلژیناتی) به آرامی به محلول آلژینات افزوده شد. محلول روی هیتر با دمای ۵۰°C قرار گرفت و محلول کلرید کلسیم (۱۰ درصد به ازای وزن آلژینات) به عنوان کراس لینکر به آرامی به محلول افزوده شد. محلول کربوکسی متیل سلولز به آهستگی به این محلول افزوده شد و حدود ۱۰ دقیقه تحت دما و چرخش مگنتیک قرار گرفت تا کاملاً همگن شود و حباب ها حذف شود. در نهایت محلول ۱٪ سیتریک اسید افزوده شد و نیمی از ژل در پلیت ریخته شد سپس مش پلی اتیلنی روی آن قرار گرفت و مابقی ژل روی آن ریخته شد و به مدت ۲۴ ساعت در فریزر ۸۰°C قرار گرفت و در دستگاه خشک کن انجمادی خشک گردید. وزن نمونه زخم پوش پس از خشک شدن به ازای هر متر مربع ۶۲۰ گرم می باشد.

جدول ۱- نتایج تست تورم اسفنج های آلژیناتی حاوی مش پلی اتیلنی

Entry	W ₀	W ₂	Swelling (g/g)	Swelling (g/100cm ²)
1	0.065	0.699	9.75	63.35
2	0.059	0.642	9.82	58.24
3	0.062	0.699	10.37	63.75
Average	0.062	0.680	9.98±0.28	61.78±2.51



شکل ۱- نمونه پس از قرارگیری در محلول تورم به مدت ۳۰ دقیقه

۲-۱- تهیه اسفنج‌های آلژیناتی با استفاده از گاز استریل

اسفنج آلژیناتی حاوی مش با نسبت ۸۵:۱۵ (کربوکسی متیل سلولز:آلژینات)، به شرح زیر تهیه شد. ابتدا محلول‌های ۱/۵٪ آلژینات و کربوکسی متیل سلولز به طور مجزا ساخته شد. سپس گلیسرول به عنوان پلاستی‌سایزر، (۳٪ به نسبت حجم محلول آلژیناتی) به آرامی به محلول آلژینات افزوده شد. محلول روی هیتر با دمای 50°C قرار گرفت و محلول کلرید کلسیم (۱۰ درصد به ازای وزن آلژینات) به عنوان کراس‌لینکر به آرامی به محلول افزوده شد. محلول کربوکسی متیل سلولز به آهستگی به این محلول افزوده شد و حدود ۱۰ دقیقه تحت دما و چرخش مگنتیک قرار گرفت تا کاملاً همگن شود و حباب‌ها حذف شود. در نهایت محلول ۱٪ سیتریک اسید افزوده شد و نیمی از ژل در پلیت ریخته شد سپس گاز استریل روی آن قرار گرفت و مابقی ژل روی آن ریخته شد و به مدت ۲۴ ساعت در فریزر 80°C - قرار گرفت و در دستگاه خشک‌کن انجمادی خشک گردید.



شکل ۲- نمونه پس از قرارگیری در محلول تورم به مدت ۳۰ دقیقه

جدول ۲- نتایج تست تورم اسفنج‌های آلژیناتی حاوی گاز استریل

Entry	W_0	W_2	Swelling (g/g)	Swelling (g/100cm ²)
1	0.076	0.812	9.62	73.59
2	0.077	0.832	9.80	75.47
3	0.068	0.659	8.64	59.05
Average	0.074	0.768	9.36±0.51	69.37±7.34

جدول ۳- خلاصه نتایج مقایسه ای فرمولاسیون‌های اسفنج آلژیناتی، نسبت ۸۵:۱۵ (کربوکسی متیل سلولز:آلژینات)، گلیسرول (۳٪)

اسفنج حاوی گاز استریل	اسفنج حاوی مش پلی اتیلنی	اسفنج ساده	تست‌های انجام شده
9.36±0.51	9.98±0.28	11.73±0.83	تست تورم (گرم بر گرم)
69.37±7.34	61.78±2.51	74.91±5.9	تست تورم (گرم بر 100 cm ²)
997.78±27.61	997.78±27.61	1172.53±0.83	درصد تورم
۷۴۰	۶۲۰	۶۸۰	وزن نمونه بر واحد سطح

شکل نمونه پس از تورم

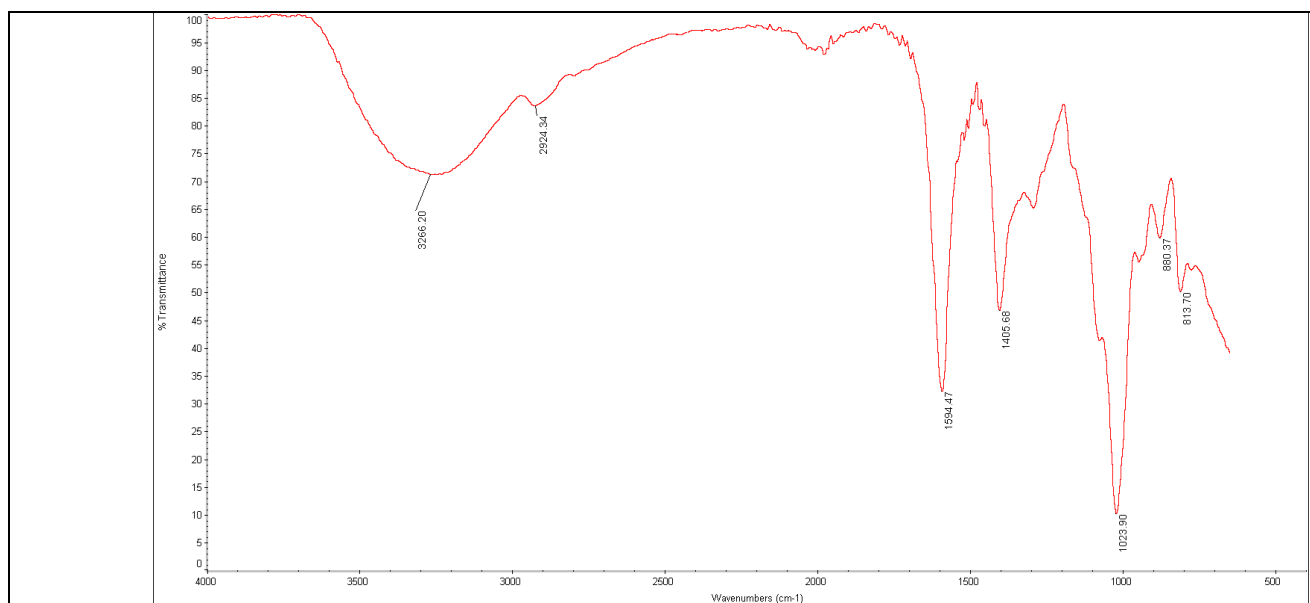


نتیجه گیری:

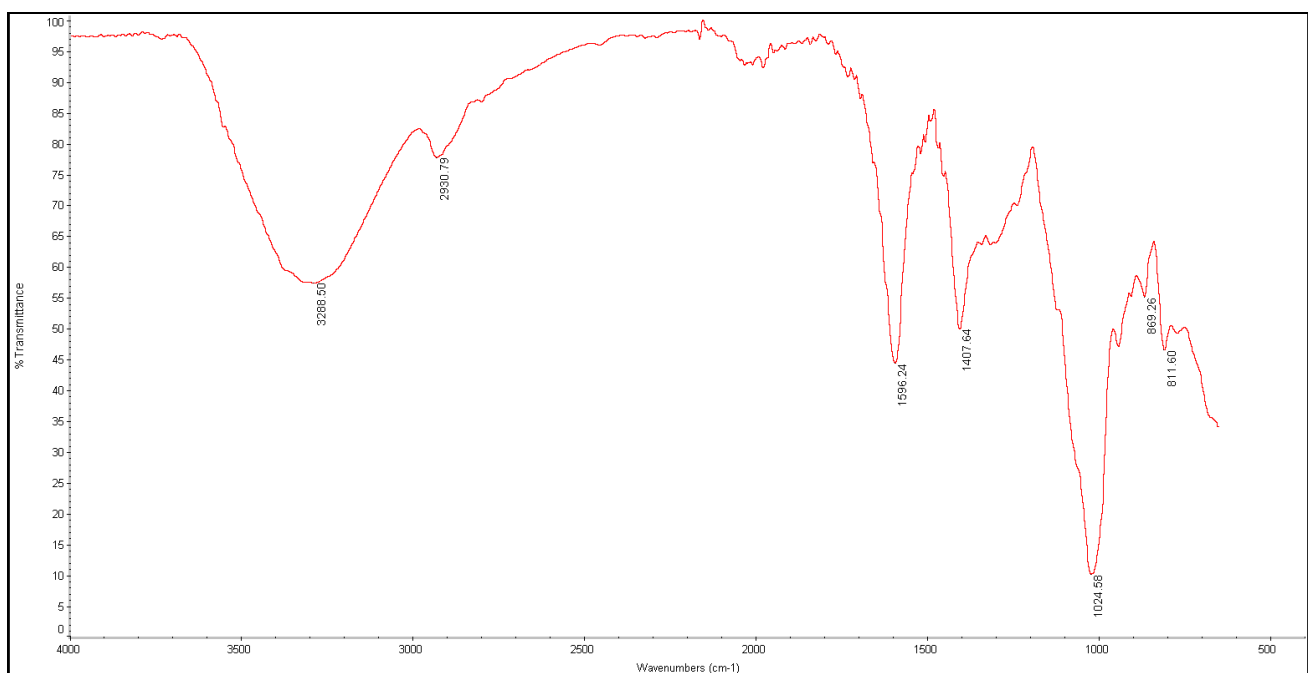
در مقایسه با زخم پوش بدون مش (پلی اتیلنی و یا گاز استریل 11 g/g)، زخم پوش های حاوی مش میزان تورم کم تری داشتند (در حدود 9 g/g). اما در برابر استحکام بالایی داشتند که نتایج استحکام و حفظ شکل پس از اعمال فشار، زخم پوش های حاوی گاز استریل از پلی اتیلنی بهتر بودند .

۲- نتایج استفاده از آلژینات با ویسکوزیته پایین (دو کد 18094 و A1112)

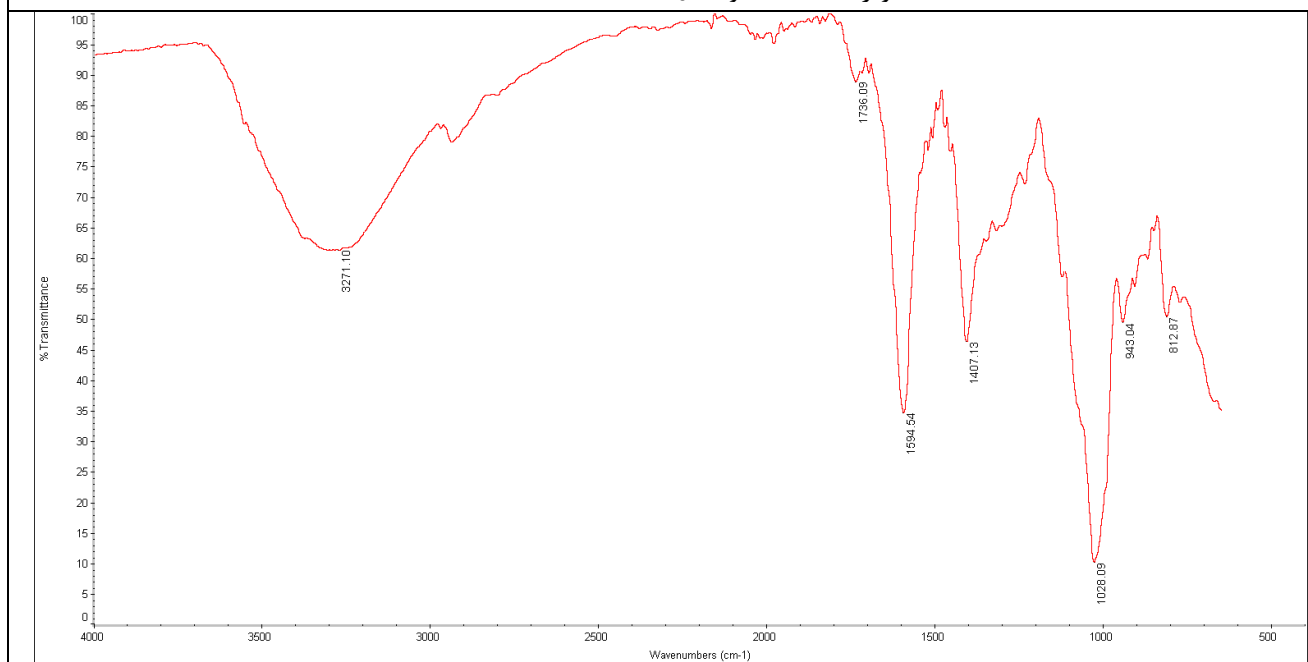
به دلیل مشکلاتی که در استفاده از آلژینات با ویسکوزیته متوسط وجود داشت (از جمله عدم همگن شدن، سختی در همزدن محلول پس از کراس لینک با کلسیم ، یکنواخت نبودن سطح اسفنج خشک شده و ...) و همچنین منابع مختلف که استفاده از پلیمر آلژینات با محتوای G بالا را باعث استحکام بخشی به زخم پوش ها می دانند تصمیم گرفته شد از آلژیناتی با ویسکوزیته پایین و درصد محتوای G بالا استفاده شود. با توجه به منابع موجود سیگما دو کد A1112 و 18094 انتخاب شد و پس از مشکلاتی از جمله اصل نبودن محصول ، نمونه های دریافت شده با اسپکتروسکوپی مادون قرمز IR مورد بررسی قرار گرفتند تا میزان M/G آن ها به طور تقریبی محاسبه شود.



تصویر طیف IR نمونه A2033- Medium viscosity



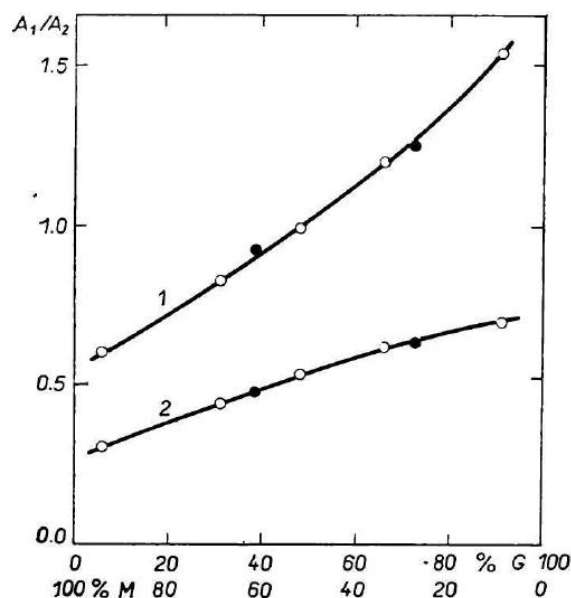
تصویر طیف IR نمونه A180947- low viscosity



تصویر طیف IR نمونه A1112- low viscosity

شکل ۳- تصاویر طیف های IR نمونه های تجاری تهیه شده

بر اساس مقالات موجود که شیوه محاسبه آن ها بر اساس نسبت پیک های مشخصی در IR است نسبت شدت جذب پیک ها در دو حالت (A1320/A1290 , A1125/A1030) با نمودار کالیبراسیون موجود در منابع (شکل ۳) مقایسه شد [Filippov, M. (1974). Determination of composition of alginates by infrared spectroscopic metho Chem. zvesti 28 (6) 817-819 (1974).]



شکل ۴- ارتباط میان نسبت جذب های A_1/A_2 با ترکیب درصد آلژینات (1: A1320/A1290; 2: A1125/A1030)

نتایج حاکی از آن بود که در آلژینات با کد A2033 در آنالیز به روش IR طبق روش Filippov & Kohn 1974 درصد G ۵۴ و درصد M ۴۶ بود. طبق یک از منابع این میزان به ترتیب ۶۱ و ۳۹ درصد بود [DOI: 10.1002/APP.46941 J. APPL. POLYM. SCI. 2018,]

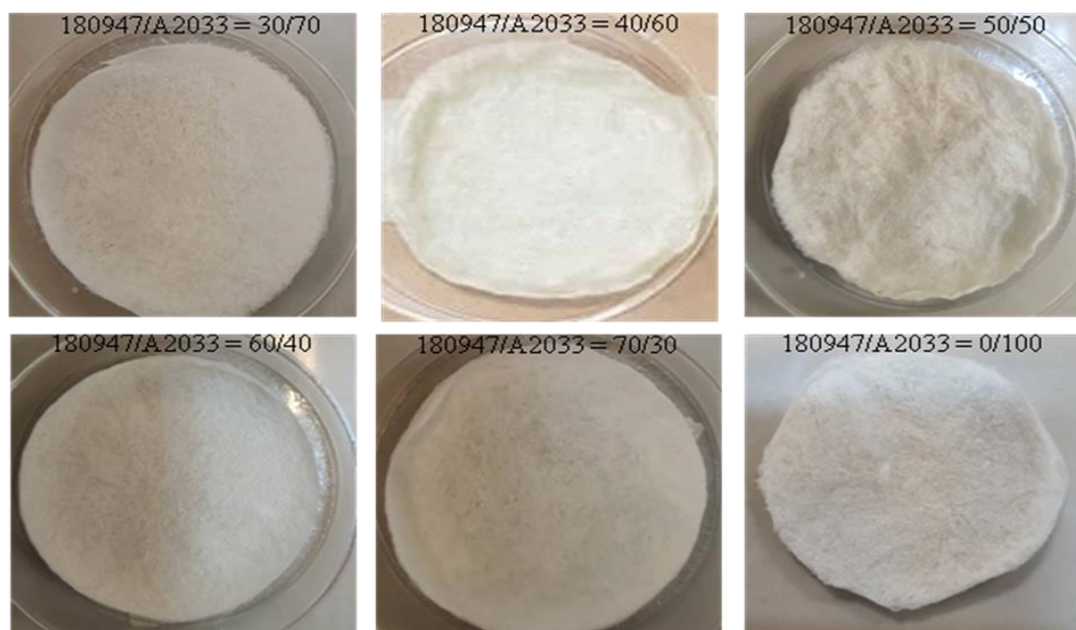
با همین روش ذکر شده در دو کد A1112 و 18094 درصد G ۵۴ و درصد M ۴۶ محاسبه شد.

جدول ۴- مقایسه ویژگی های آلژینات تجاری با کدهای مختلف

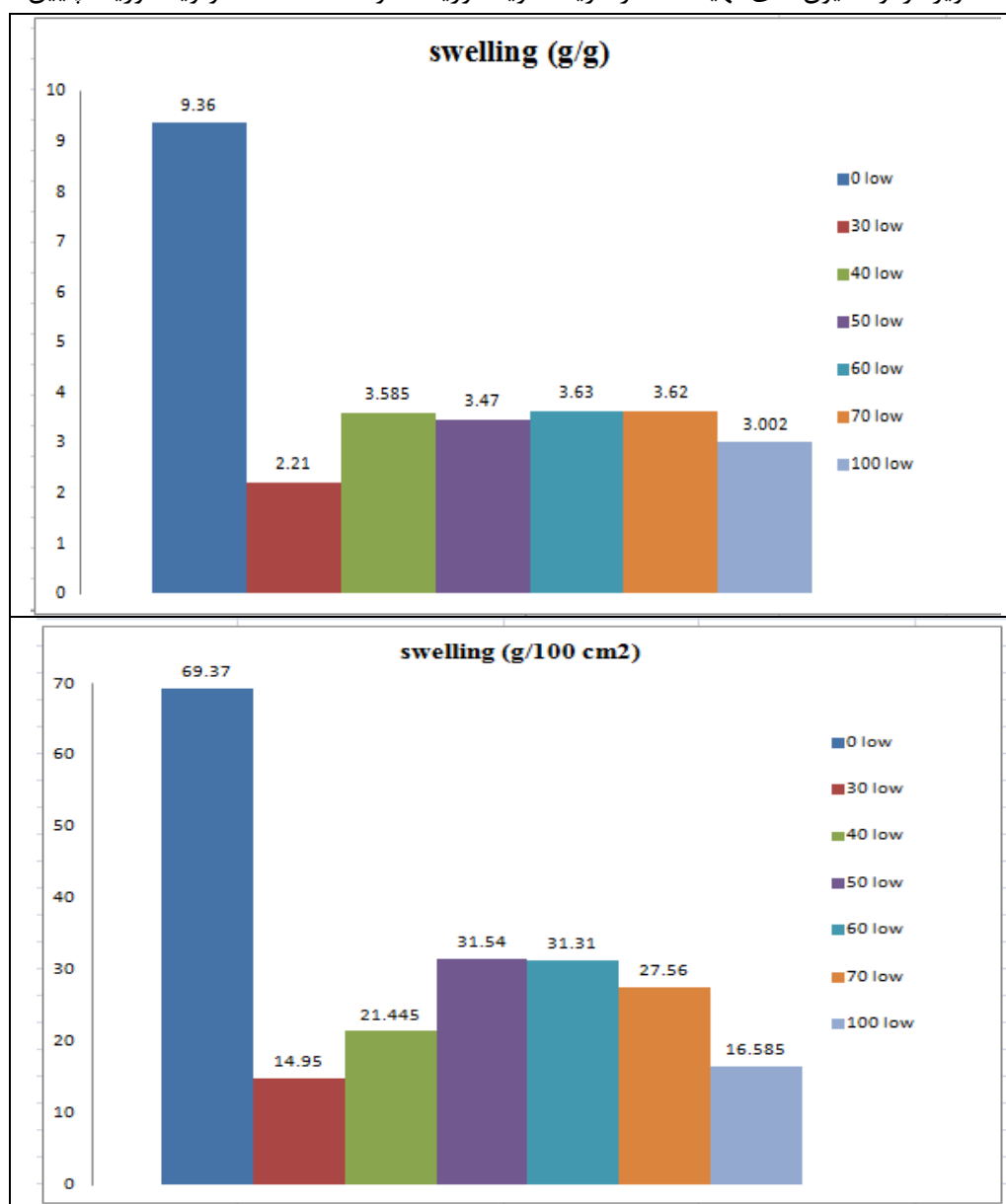
Alginate source	M/G	Viscosity	
A2033	1.6	Medium	$\geq 2,000$ cP, 2 % (25°C) (lit.)
A1112	0.85	Low	4-12 cP, 1 % in H ₂ O (25°C)
180947	0.85	Low	cP, 1 % in H ₂ O ۱۵-۲۵

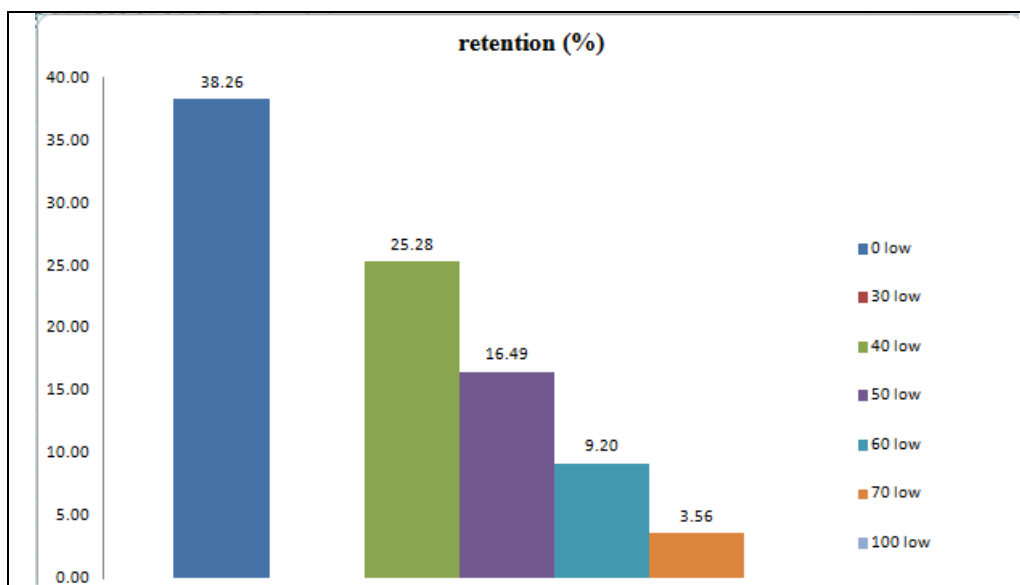
۳- تغییر فرمولاسیون با ترکیبی از آلژینات ویسکوزیته متوسط (A2033) و ویسکوزیته پایین (180947)

مخلوط دو نوع مختلف از آلژینات با درصد های مختلف تهیه شد و آزمون تورم و میزان حفظ مایعات برای آن ها انجام شد. ظاهر نمونه ها چسبنده و سطوح برخی شکننده بود.



شکل ۵- تصاویر فرمولاسیون های تهیه شده از آلژینات ویسکوزیته متوسط (A2033) و ویسکوزیته پایین (۱۸۰۹۴۷)





شکل ۶- نتایج میزان جذب و درصد حفظ مایعات فرمولاسیون های تهیه شده از آلژینات ویسکوزیته متوسط (A2033) و ویسکوزیته پایین (۱۸۰۹۴۷)

بنا بر نتایج حاصله تمامی فاکتورهای اولیه مورد نیاز از جمله شکل ظاهری، تورم و میزان حفظ مایعات پایین تر از فرمولاسیونی با ۱۰۰ درصد از آلژینات با ویسکوزیته متوسط بود بنابراین کد ویسکوزیته پایین ۱۸۰۹۴۷ به کلی از مطالعات کنار گذاشته شد.

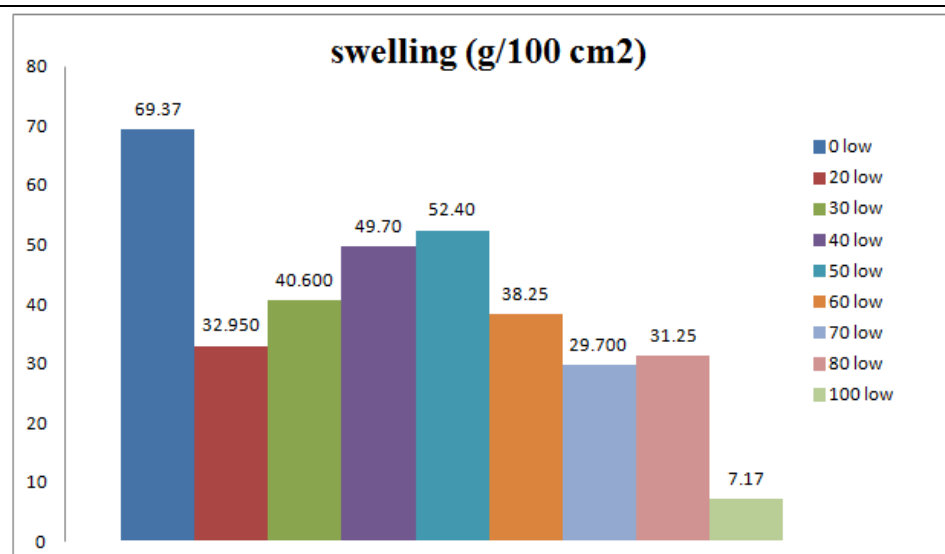
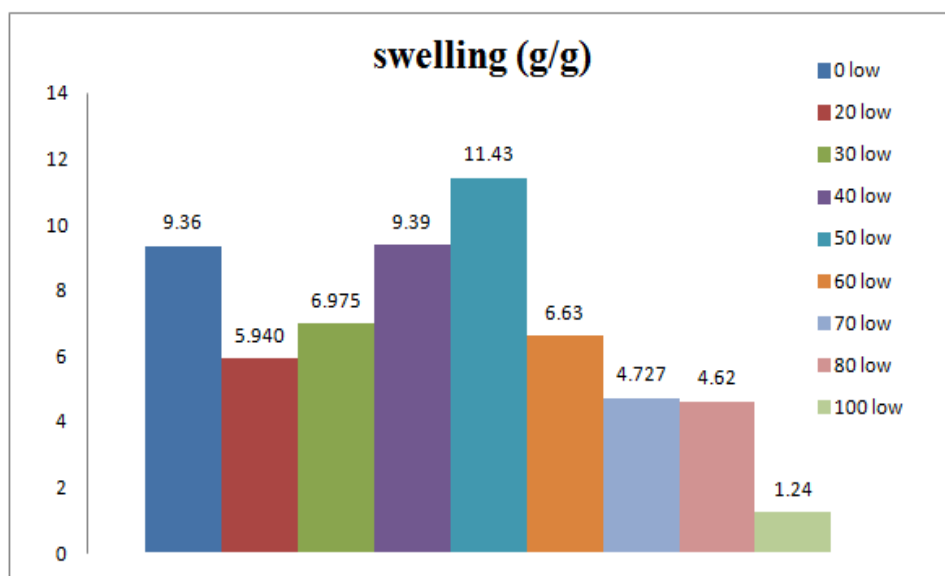
۴- تغییر فرمولاسیون با ترکیبی از آلژینات ویسکوزیته متوسط (A2033) و ویسکوزیته پایین (A1112)

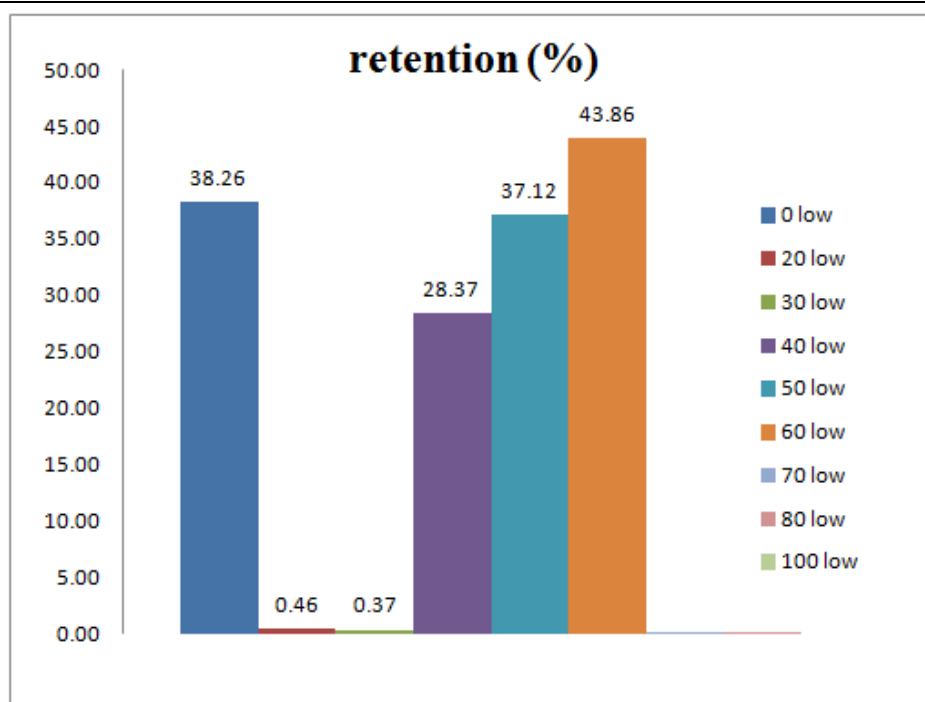
۴-۱- میزان ۱۰ درصد کلسیم کلراید، فرمولاسیونهای ساخته شده با مش گاز استریل و بدون گاز استریل

مخلوط دو نوع مختلف از آلژینات با درصد های مختلف تهیه شد و آزمون تورم و میزان حفظ مایعات (Retention under pressure) برای آنها انجام شد. ظاهر نمونه ها یکنواختی و انعطاف قابل قبول تری نسبت به استفاده از ترکیب با کد ۱۸۰۹۴۷ داشتند.



شکل ۷- تصاویر فرمولاسیون های تهیه شده از آلژینات ویسکوزیته متوسط (A2033) و ویسکوزیته پایین (A1112)



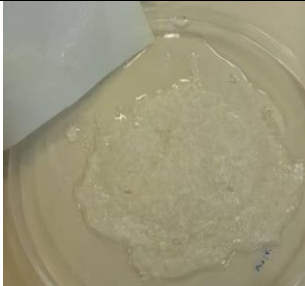


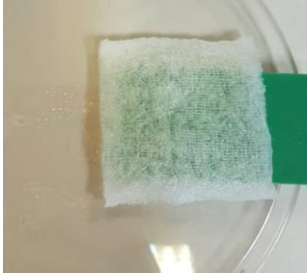
شکل ۸- نتایج میزان جذب و درصد حفظ مایعات فرمولاسیون های تهیه شده از آلژینات ویسکوزیته متوسط (A2033) و ویسکوزیته پایین (A1112)

با توجه به نتایج اولیه فرمولاسیون های ترکیبی متشکل از دو کد A2033 و A1112 (علی الخصوص در حوزه Absorbency)، فرمولاسیون ترکیبی با نسبت های ۵۰:۵۰ برای آنالیزها و بررسی های بیشتر انتخاب شد. شایان ذکر است با توجه به آن که کلیه درصدها در فرمولاسیون های ترکیبی حاصل از این کدها پس از قرار گیری وزنه روی آنها از هم متلاشی میشدند، استفاده از گاز در فرمولاسیون ها مد نظر قرار گرفت. نمونه های تهیه شده ابتدا با میزان معمول کلسیم کلراید یعنی ۱۰ درصد وزن آلژینات ساخته شدند (با گاز و بدون گاز). نمونه بدون گاز پس از تورم همچنان کاملاً منسجم نبود و پس از قرار گیری وزنه نیز کاملاً تکه تکه شد. اما نمونه با گاز کاملاً یکنواختی خود را حفظ کرد و قطعات ماده هم از آن جدا نشد.

جدول ۵- مقایسه پارامترهای مختلف فرمولاسیون 50:50 low:medium در حالت با مش و بدون مش (گاز استریل)

	Swelling (g/g)	Swelling (g/100 cm ²)	Retention (%)
با مش گاز استریل	10.03	73.83	58.18
بدون مش گاز استریل	6.53	50.68	34.50

			
نمونه قبل از قرار گیری در	نمونه پس از تورم	نمونه پس از قرار گیری وزنه	نمونه بدون مش گاز استریل

محلول تورم			
			
نمونه قبل از قرار گیری در محلول تورم	نمونه پس از تورم	نمونه پس از قرار گیری وزنه	نمونه با مش گاز استریل

شکل ۹- تصاویر نمونه های 50:50 low:medium بدون گاز و با گاز قبل و پس از تورم

۴-۲- میزان ۲۰ درصد کلسیم کلراید، فرمولاسیونهای ساخته شده بدون گاز استریل

به منظور اجتناب از استفاده از مش در ساختار زخم پوش میزان کلسیم کلراید به ۲۰ درصد افزایش یافت و همچنین از استیرر مکانیکی و پمپ سرنگی (شکل ۱۰) برای هر چه تکرار پذیرتر کردن فرمولاسیون ها استفاده شد. نتیجه اسفنجی با ظاهری بسیار صاف و یکنواخت و پس از قرار گیری وزنه نیز کاملاً بهم پیوستگی خود را حفظ کرده بود.



شکل ۱۰- تصویر مراحل ساخت فرمولاسیون

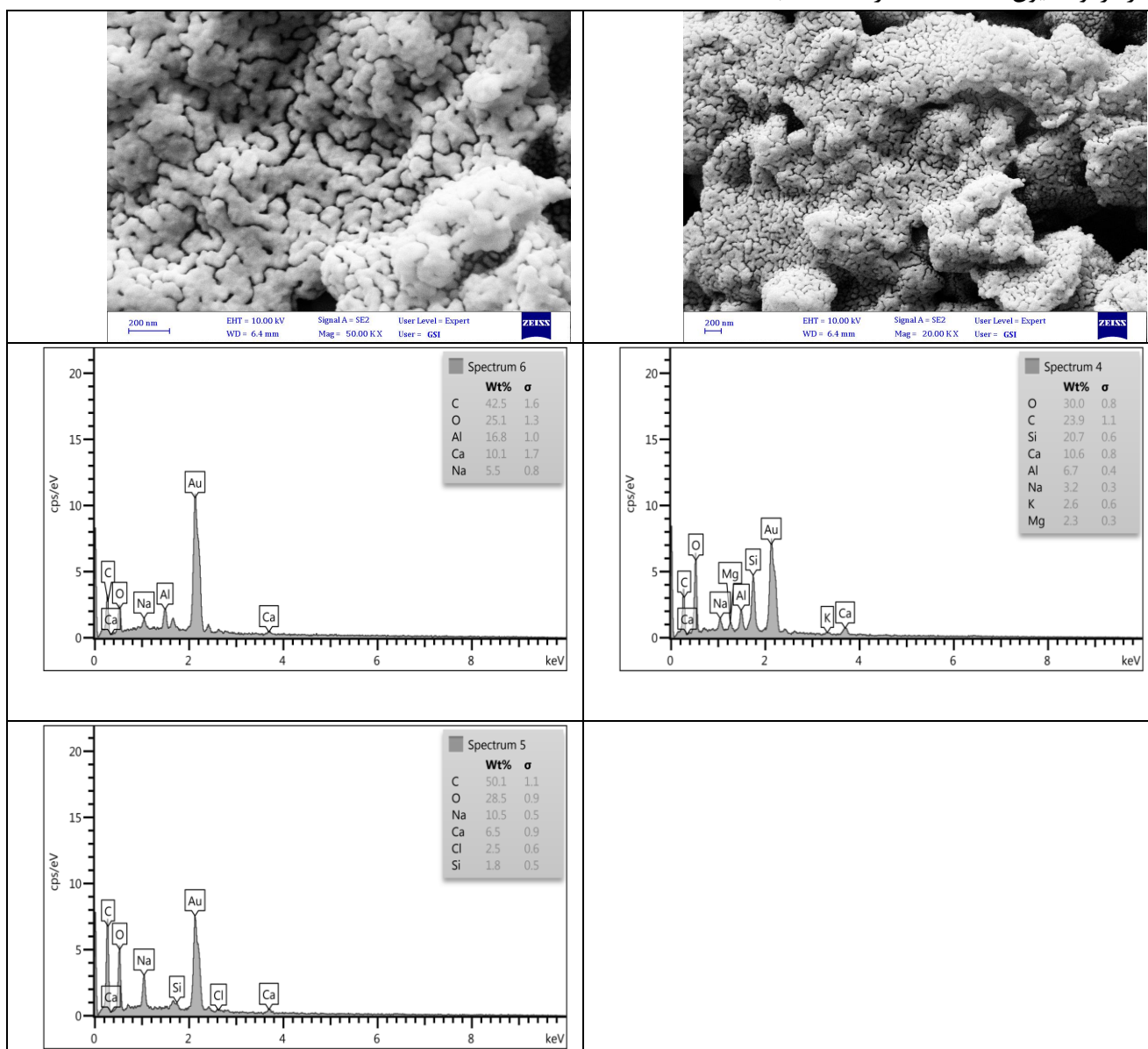
جدول ۶- میزان تورم و درصد مایعات در فرمولاسیون 50:50 low: medium با ۲۰ درصد کلسیم کلراید

Swelling (g/g)	swelling (g/100cm ²)	retention%
8.10	74.10	27.51



شکل ۱۰- تصاویر نمونه های 50:50 low:medium با افزایش میزان کلسیم کلراید به ۲۰٪

از اسفنج های حاصله تصاویر SEM و آنالیز EDX برای سنجش میزان کلسیم انجام شد. محتوای کلسیم به صورت میانگین در فرمولاسیون حاصله ۹,۱ درصد محاسبه شد.



شکل ۱۱- نتایج SEM و آنالیز عنصری

۴-۳- میزان ۲۵ درصد کلسیم کلراید، فرمولاسیونهای ساخته شده بدون گاز استریل

برای حصول اطمینان از این که آیا می توان میزان CMC را افزایش و کلسیم کلراید را کاهش داد تا میزان تورم زخم پوش بیشتر شود و یا CMC را بسیار بیشتر از حد مجاز استفاده کرد ولی سیتریک اسید یا کلسیم کلراید را برای جبران از هم پاشیدگی نمونه افزایش داد، دو تست تکمیلی به همراه تست اولیه با مقادیر اصلی (۲۰ درصد CMC، ۲۰ درصد کلسیم کلراید و ۱ درصد سیتریک اسید) انجام شد، دو تست تکمیلی به شرح زیر بود: (افزودن CMC به ۲۰ درصد، کاهش کلسیم کلراید ۱۰ درصد و همزمان افزایش سیتریک اسید به ۲ درصد)، (افزودن CMC به ۲۰ درصد و همزمان افزایش کلسیم کلراید به ۲۵ درصد)

CMC	CaCl ₂	CA		
20	10	2	Swelling (g/g):7.88 Swelling (g/100 cm ²):66.91 Retention: 50.63% شکل ظاهری نمونه نامناسب بود کنار گذاشته شد	
20	20	1	Swelling (g/g):8.21 Swelling (g/100 cm ²):68.54 Retention: 34.15%	
25	25	1	Swelling (g/g):7.32 Swelling (g/100 cm ²):64.74 Retention: 27.38% پس از تورم شکل ظاهری بسیار مناسبی داشت و از هم پاشیدگی نیز نداشت ولیکن از آنجا که تورم به میزان قابل توجهی افزوده نشد (کمی نیز کاهش داشت) کنار گذاشته شد.	

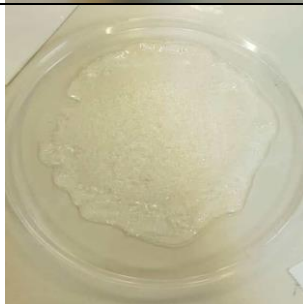
۴-۴- بررسی اثر افزایش CMC

در ادامه تلاش برای افزایش هر چه بیشتر میزان تورم، مقدار CMC تا ۳۰ و ۴۰ درصد هم افزایش یافت ولیکن انحلال پذیری پانسمان‌ها نیز بیشتر شد و در آزمون تورم حتی قبل از توزین بخشی از نمونه از دست می‌رفت. این فرمولاسیون‌ها نیز مورد بررسی بیشتر قرار نگرفت.

CMC	CaCl ₂	CA		نمونه قبل از تورم	نمونه پس از تورم
30	20	1	Swelling (g/g):9.2 Swelling (g/100 cm ²):62.6 Retention: 47.35%		
40	20	1	Swelling (g/g):6.77 Swelling (g/100 cm ²):47.4 Retention: -		

۴-۵- بررسی اثر افزایش میزان آلژینات ویسکوزیته متوسط

از آنجا که زخم پوش ساخته شده از ۱۰۰ درصد آلژینات با ویسکوزیته متوسط میزان تورم بالاتری داشت، اثر تغییر نسبت Low:Med 50:50 به Low:Med 40:60 بررسی شد.

CMC	CaCl ₂	CA		نمونه قبل از تورم	نمونه پس از تورم
20	20	1	Swelling (g/g):5.62 Swelling (g/100 cm ²):61.12 Retention: 30.3%		
30	20	1	Swelling (g/g):10.4 Swelling (g/100 cm ²):68.24 Retention: -		

۴-۶- بررسی کاهش ضخامت زخم پوش در میزان تورم و بازداری مایعات

جهت به دست آوردن شکل بهتری از پانسمان زخم پوش میزان دو سوم حجم به کاررفته در دفعات پیشین (۲۸ گرم به ازای هر قالب ۶*۶ سانتی متر) استفاده شد. نتیجه اسفنج‌هایی با ظاهر یکنواخت‌تر و انعطاف بیشتر بود. نتایج آزمون‌ها در جدول زیر مشاهده می‌شود. پانسمان‌ها پس از تورم شکل خود را به خوبی حفظ کرده بودند و پس از قرارگیری وزنه بر روی آن‌ها نیز کاملاً قابل جابه جایی بودند. نتیجه آزمون تورم بر حسب گرم بر گرم چندان تغییری نسبت به پانسمان با ضخامت بالا نداشت ولیکن همان طور که انتظار می‌رفت میزان تورم بر حسب گرم بر ۱۰۰ سانتی متر مربع کاهش داشته است ولیکن قابل مقایسه با زخم پوش تجاری بیاتین است.

جدول ۷- میزان تورم و درصد حفظ مایعات در فرمولاسیون 50:50 low:medium با ۲۰ درصد کلسیم کلراید و Alg:CMC 80:20

	Swelling (g/g)	swelling (g/100cm ²)	retention%	Calcium content
پانسمان ساخته شده	8.72	48.10	42.11	~ 9
کامفیل اسفنجی	nd*	21.2	nd	~7-10
بیاتین	15.25	22.92	30.56	nd

*nd: not defined

۴-۷- نتایج پانسمان‌های نواری با ابعاد ۳*۲۰

شکل نواری پانسمان‌های آلژیناتی، نوع دیگری از محصولات از دسته پانسمان‌های سوپرچاذب آلژیناتی محسوب می‌شوند که کمپانی‌ها آن را به دلیل خاصیت پرکنندگی برای زخم‌های حفره‌ای واجد ترشح که احتمال عفونت در آن‌ها وجود دارد، تولید می‌کنند (نتایج آزمایشگاهی نشان می‌دهند که الیاف/اسفنج آلژینات در هنگام تشکیل ژل، باکتری‌ها را جذب و در خود نگه می‌دارند، که می‌تواند در حین تغییر پانسمان برداشته شود). برای اینکه شکل نواری اسفنج‌ها حالت انعطاف‌پذیری مطلوبی داشته باشند لازم بود در تهیه آن‌ها از ضخامت کوچکتری استفاده شود. لذا میزان دو سوم حجم به کاررفته در دفعات پیشین (۲۸ گرم به ازای هر قالب ۳*۲۰ سانتیمتر) استفاده شد.

	نتیجه اسفنج‌هایی با ظاهر یکنواخت‌تر و انعطاف قابل قبول و مناسب مطابق شکل روبرو شد. همچنین قطعه 5 * 3 از این پانسمان برش داده شد و برای آزمون‌های تورم و استحکام استفاده شد. نتایج نشان داد که نمونه پس از تورم، شکل خود را به خوبی حفظ کرد و پس از قرار گیری وزنه هم بر روی آن‌ها نیز کاملاً قابل جابه جایی بودند. نتیجه آزمون تورم بر حسب گرم بر گرم چندان تغییری نسبت به پانسمان با ضخامت بالا نداشت ولیکن همان طور که انتظار می‌رفت تنها میزان تورم بر حسب گرم بر ۱۰۰ سانتی متر مربع آن قدری کاهش داشته است ولیکن هنوز قابل مقایسه با زخم پوش تجاری بیاتین است.
---	---

نتایج آزمون‌ها تورم و استحکام که مهمترین ویژگی مدنظر در این آزمون‌ها بوده است در جدول زیر آورده شده است.

جدول ۸- میزان تورم و درصد حفظ مایعات در فرمولاسیون 50:50 low:medium اسفنج نواری (۲۰ * ۳ سانتیمتر) با ۲۰ درصد کلسیم کلراید و Alg:CMC 80:20

	Swelling (g/g)	swelling (g/100cm ²)	retention%	Calcium content
پانسمان نواری ساخته شده	8.69	30.13	??	~9
کامفیل اسفنجی	nd*	21.2	nd	~7-10
بیاتین	15.25	22.92	30.56	nd

*nd: not defined

نکته قابل توجه در خصوص دو اسفنج ساخته شده‌ای که ویژگی‌های آن در جداول ۷ و ۸ آورده شده است این است که استحکام (Retention under pressure) قابل قبولی دارند و نیازی به استفاده از مش ندارند. لذا بنظر ما می‌توانند بعنوان اولین محصول پانسمان آلژینات اسفنجی برای ورود به به مرحله تولید در مقیاس پایلوت باشند!