



قوه قضائیه

سازمان ثبت اسناد و املاک کشور

گواهی نامه ثبت اختراع



۸۹/الف ۰۱۰۸۷۸

مشخصات مالک: پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، ، نشانی: کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، کد پستی: ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵، تابعیت جمهوری اسلامی ایران

مشخصات مخترع: زینب علی نژاد، محمد ایمانی، عزیزاله نودهی

مشخصات کامل مخترعین ظهر گواهی ثبت ...

عنوان اختراع: هیدروژل ماکرو و میکرو متخلخل دکستران با تخلخل کنترل شده

طبقه بندی بین المللی: C08F; C08C

حق تقدم:

شماره و تاریخ اظهار نامه اصلی:

محل ثبت:

شماره و تاریخ ثبت اختراع: ۱۳۹۳/۱۰/۲۴ - ۸۴۸۰۰	شماره و تاریخ ثبت اظهار نامه: ۱۳۹۳/۰۷/۲۰ - ۱۳۹۳۵۰۱۴۰۰۰۳۰۶۷۶۶۹	مدت حمایت: ۲۰ سال از تاریخ ۱۳۹۳/۰۷/۲۰ تا ۱۴۱۳/۰۷/۲۰
--	---	---

امضاء:

تایخ:

مهر داد الیاسی

اداره کل مالکیت صنعتی

رئیس اداره ثبت اختراعات

مدت حمایت اختراع 20 سال از تاریخ تسلیم اظهارنامه می باشد منوط به اینکه اقساط سالیانه اختراع در مواعد مقرر توسط متقاضی پرداخت شود

* منایم گواهی نامه: توصیف ادعا، خلاصه توصیف و نقشه

* در صورت تعدد مخترعین، مالکین و یا تغییرات مراتب بشرح مندرج در نظر گواهی نامه می باشد.

۵۵۰۰
ریال

۱ نام مخترعین:

زینب علی نژاد، محمد ایمانی، عزیزاله نودهی

۲ خلاصه اختراع

این اختراع مربوط به ساخت هیدروژل ماکرومتخلخل (با تخلخل کنترل شده) از یک پلیمر طبیعی است و بنابراین در زمینه شیمی پلیمر قابل طبقه‌بندی است. هیدروژل ماکرومتخلخل مورد بحث بر پایه دکستران بوده که به روش توده‌ای تهیه شد. امروزه پلیمرهای طبیعی به دلیل ویژگی‌هایی نظیر سازگاری متابولیکی، مشابهت با بافت بدن، توانایی ارتباط با محیط زیستی، عدم سمیت، زیست تخریب‌پذیری، قابلیت کنترل نرخ تخریب با شبکه‌ای نمودن آنها و غیره، کاربردهای عمده‌ای در صنایع دارویی و پزشکی یافته‌اند اما در اغلب کاربردها نیازمند اعمال تخلخل در توده شبکه هیدروژلی خود هستند. از آنجا که بشر نقشی در سنتز و تولید این پلیمرها نداشته و از پیش تهیه شده هستند بنابراین اعمال تخلخل در آنها به آسانی پلیمرهای مصنوعی نیست. گاهی به منظور ایجاد تخلخل از عوامل تخلخل‌زا استفاده شده که به جز هزینه‌بر بودن نیاز به استخراج بعد از مراحل تهیه دارند یا از روش سیالات فوق بحرانی استفاده شده است که نیازمند تجهیزات فنی خاص در شرایط تحت فشار است که به جز هزینه بالا نیازمند توجه به موارد ایمنی خاصی هستند.

در این اختراع تلاش شده است تا با استفاده از اصول حاکم بر پدیده‌های انحلال و جدایش فازی پلیمرها و استفاده از یک سیستم حلال ارزان قیمت بدون هیچ گونه نیازی به استخراج نهایی مواد استفاده شده در ساخت هیدروژل یا استفاده از یک فناوری خاص، از دکستران (که پلیمری طبیعی و با منشأ باکتریایی است) هیدروژل ماکرومتخلخل ساخته شود. آنچه این اختراع را نسبت به اختراعات مشابه متمایز می‌کند روش ایجاد تخلخل آن است که برای اولین بار در دنیا با استفاده از سیستم حلال پایه آب و الکل (که پلیمر قابلیت حل شدن محدودی در آن دارد) همزمان با تغییر مقدار عامل شبکه‌ای‌کننده و بدون حضور عامل تخلخل‌زای خارجی انجام شده

است. اعمال تخلخل در شبکه هیدروژلی دکستران حین واکنش شبکه‌ای شدن انجام شده است. به این ترتیب در این روش علاوه بر صرفه اقتصادی (به دلیل عدم نیاز به عامل تخلخل‌زا و در نتیجه نیاز به استخراج نهایی آن) امکان کنترل میزان، اندازه و مورفولوژی تخلخل در هیدروژل‌های نهایی نیز امکان پذیر است.

۳ توصیف اختراع:

الف- عنوان اختراع: هیدروژل ماکرو و میکرو متخلخل دکستران با تخلخل کنترل شده

Macro and Micro-Porous Dextran Hydrogels with Controlled Porosity

ب- زمینه فنی اختراع: این اختراع در زمینه شیمی پلیمر بوده و در آن هیدروژل‌های ماکرو متخلخلی از دکستران با تخلخل کنترل شده ساخته شده است. به صورت کلی، این شیوه شامل اعمال و کنترل تخلخل در شبکه‌های هیدروژلی به ویژه تهیه هیدروژل‌های ساخته شده از پلیمرهای از پیش تهیه شده است.

ج- مشکل فنی و بیان اهداف اختراع:

هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری هستند که قابلیت نگهداری حجم زیادی از آب را در درون خود دارند. مقدار آب قابل احتباس در شبکه هیدروژل‌ها ممکن است از ۱۰٪ تا هزاران برابر وزن اولیه و خشک این مواد متغیر باشد. ظرفیت جذب آب یک هیدروژل بستگی به تعداد گروه‌های آبدوست، چگالی شبکه‌ای شدن و تخلخل در ساختار شبکه پلیمری دارد. مقدار آب جذب شده توسط هیدروژل خاصیت مهمی از این مواد و سامانه‌ها در کاربردهای درمانی به حساب می‌آید. هیدروژل‌هایی که از نظر مولکولی به روش‌های مهندسی طراحی شده‌اند، می‌توانند در محدوده وسیعی از کاربردهای پزشکی، زیستی و دارویی به کار روند. در بسیاری از این کاربردها از یک یا چند ویژگی هیدروژل‌ها از جمله خواص نفوذی هیدروژل‌ها، تخلخل یا رفتارهای تورمی آنها استفاده

می‌شود. منافذ موجود در ساختار یک هیدروژل باعث می‌شود تا بتوان دارو را به راحتی در آنها بارگذاری کرد و از آن به عنوان یک سامانه دارورسانی استفاده کرد. این سامانه‌ها باید بتوانند در یک دوره زمانی مشخص؛ غلظت دارو را در محل نیاز یا اثر عمل دارو به صورت ثابت حفظ کنند. کنترل رهایش از این سامانه‌ها معمولاً با کنترل اندازه حفرات و مزو تخلخل صورت می‌گیرد. از طرف دیگر اگر چه تورم آرام هیدروژل‌ها از جمله خصوصیتی است که یک هیدروژل را برای کاربردهای خاصی مثل رهایش دارو مناسب می‌سازد اما در بسیاری از کاربردها نظیر حفظ محتویات معده، درمان تومورهای جامد، بندآوری خون و غیره، نیاز به تورم سریع هیدروژل‌ها وجود دارد. کوتاه ساختن طول مسیری که مولکولهای آب باید برای نفوذ به درون شبکه پلیمر بپیمایند باعث می‌شود که هیدروژل سرعت جذب آب بالاتری داشته باشد. یکی از راه‌های کنترل سینتیک جذب آب، ایجاد تخلخل‌های به هم پیوسته در توده هیدروژل است که باعث تسریع در فرآیند جذب آب می‌شود.

مهندسی بافت کاربرد دیگری از هیدروژل‌هاست که تخلخل در آن حائز اهمیت فراوانی است، است. مهندسی بافت، به‌طور عام؛ به معنی توسعه و تغییر رشد آزمایشگاهی سلول‌های بافت بدن برای جایگزینی یا ترمیم قسمت‌های آسیب دیده بدن انسان است. بر اساس تعریف؛ ساخت یک بافت به شیوه‌های مهندسی، نیازمند طراحی یک داربست با ساختار فیزیکی مناسب و امکان چسبندگی سلول‌ها به آن، مهاجرت سلولی، تکثیر و تمایز سلولی و در نهایت رشد و جایگزینی بافت جدید است. در مهندسی بافت، ابتدا یک ماده متخلخل که عمده‌ترین آنها هیدروژل‌ها هستند به عنوان بستر خارج سلولی یا داربست برای رشد سلول‌ها تهیه شده و سپس عوامل رشد روی این ساختار متخلخل قرار داده می‌شود. پس از رشد مناسب سلول‌ها در فضای تخلخل‌ها، داربست از محیط آزمایشگاه به درون بدن موجود زنده منتقل می‌شود. به تدریج رگ‌ها به داربست نفوذ می‌کنند تا بتوانند سلول‌ها را تغذیه کنند. شرایط به کار رفته برای طراحی هیدروژل‌ها در مهندسی بافت باید به گونه‌ای

باشد که باعث پیشرفت تشکیل بافت شود. از شروط لازم که باید در نظر گرفت، زیست سازگاری و تخلخل هیدروژل است. از طرفی در هیدروژل‌های هوشمند نیز ایجاد تخلخل سبب افزایش سطح داخلی و در نتیجه افزایش میزان حساسیت و پاسخ‌گویی به محرک بیرونی می‌شود.

در تمامی این کاربردها اندازه حفره‌ها و میزان تخلخل نمونه متغیرهای مهمی هستند که خواص کاربردی هیدروژل‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند. از نظر اندازه تخلخل‌ها نیز تخلخل‌های با ابعاد ماکرومتری، میکرومتری یا نانومتری می‌توانند در ساختار هیدروژل‌ها ایجاد شوند. در هیدروژل‌های میکرو، ابعاد تخلخل‌ها در حدود ۱۰ نانومتر تا ۱۰۰ میکرومتر است.

با توجه به اهمیت تخلخل، راه‌های متداول اعمال تخلخل در شبکه‌های هیدروژلی استفاده از عوامل تخلخل‌زا نظیر گازها، مایعات امتزاج ناپذیر، مایعات فرار، جامدات قابل استخراج و تغییر چگالی اتصالات عرضی حین واکنش پلیمریزاسیون یا شبکه‌ای کردن، است. معمولاً استفاده از عوامل تخلخل‌زا هزینه بر از لحاظ قیمت ماده و زمان بر از لحاظ استخراج عامل تخلخل‌زا است. از طرف دیگر مواردی نظیر تغییر چگالی اتصالات عرضی که از طریق مکانیسم ایجاد جدایی فازی بین مونومر و پلیمر در حال شبکه‌ای شدن عمل می‌کند، قابلیت اعمال بر روی پلیمرهای از پیش تهیه شده‌ای نظیر زیست پلیمرهای نشاسته، ژلاتین، دکستران و غیره را ندارد. زیرا این پلیمرها از قبل تشکیل شده‌اند و به سختی حین واکنش شبکه‌ای شدن از زنجیر خود جدایی فازی می‌دهند. یعنی اعمال تخلخل از طریق شرایط واکنش به سختی امکان‌پذیر است.

در این اختراع برای اولین بار در دنیا، از حضور حلال‌های الکلی (با توان انحلال محدود پلیمر دکستران) همراه با تغییر مقدار عامل شبکه‌ای‌کننده استفاده شد تا تخلخل در توده شبکه پلیمری طبیعی (مانند دکستران) تنها در یک مرحله (حین واکنش شبکه‌ای شدن) و بدون نیاز به استخراج ثانویه ماده‌ای ایجاد شود. در این فرآیند میزان تخلخل، نوع مورفولوژی حفره‌ها، اندازه حفره‌ها نیز با تغییر شرایط واکنش مهندسی شد.

د- شرح وضعیت دانش پیشین:

دکستران نوعی پلیمر طبیعی از خانواده پلی ساکاریدها با ساختار خطی است که در زنجیره اصلی دارای پیوندهای α -(1→6) D-glucose بوده و به طور متوسط به ازای هر واحد گلیکوزیدی سه گروه هیدروکسیل دارد. یکی از کاربردهای مهم و صنعتی دکستران، استفاده از دکستران شبکه‌ای شده در صنعت جداسازی است. دکستران شبکه‌ای شده به شکل دانه و میکروکره در ستون‌های GPC برای جداسازی پروتئین‌ها، نمک‌زدایی محلول‌ها، و خالص‌سازی پروتئین‌هایی مانند انسولین کاربرد دارد. این دانه‌ها با نام‌های تجاری مختلف مانند Sephadex® در انواع مختلف در بازار ارائه می‌شوند. از دیگر کاربردهای صنعتی دکستران شبکه‌ای شده، میکرو حامل‌هایی هستند که برای کشت سلولی استفاده شده و تعدادی از آنها با نام‌های تجاری Cytodex™ و Cytodex® در حال حاضر در بازار جهانی موجودند. دکستران شبکه‌ای شده به عنوان عامل بندآورنده خون و زخم بند به شکل گرانول استفاده می‌شود که با جذب تقریباً ۴ میلی‌لیتر ترشحات زخم به ازای هر گرم از محصول در موضع عفونت و التهاب، سبب تسریع بهبود آن می‌شود. در این کاربردها نیز افزایش و کنترل تخلخل سبب بهتر شدن کارایی هیدروژل‌های دکسترانی می‌شود.

طبق مقالات سازوکارهای متعددی مانند روش‌های بر پایه جدایش فازی، استفاده از عامل تخلخل‌زا، استفاده از عوامل فوم‌کننده، خارج کردن بخش‌هایی از پلیمر، عملیات حرارتی و اعمال کشش و غیره برای ایجاد یک شبکه پلیمری متخلخل در هر یک از سیستم‌های پلیمریزاسیون پیشنهاد شده است (Okay در سال ۲۰۰۰، Riqueza در سال ۲۰۰۴، Pujari در سال ۲۰۰۴، Schemidt در سال ۲۰۱۴). از لحاظ عملی؛ کاربرد این سازوکارها در مواردی که قرار است یک پلیمر از پیش ساخته شده شبکه‌ای شود و مونومری در کار نیست مشکل است زیرا مسئله افزایش گرانشی، دشواری انتقال جرم برای حلال‌ها و تشکیل حفره وجود دارد. بنابراین

تحقیقات محدودی در زمینه القای تخلخل در توده پلیمرهای از پیش تهیه شده که اغلب طبیعی هستند گزارش شده است.

یک روش القای تخلخل در پلیمرهای طبیعی استفاده از عوامل تخلخل‌زا هنگام شبکه‌ای کردن پلیمر است. در ثبت اختراع EP2203194 B1 عوامل تخلخل‌زای کربنات کلسیم و آلومنیوم برای یک هیدروژل پلی ساکاریدی و در ثبت اختراع US 8318193 B2 میکروذرات پلی متیل متاکریلات به عنوان عامل تخلخل‌زا برای کلاژن به کار رفته است.

ثبت اختراعات US 5494940 A و US5541234 A نیز به القای تخلخل در پلیمرهای طبیعی نظیر آلژینات-ها، کلاژن و دکستران پرداخته است. در این روش از یک حلال ژل‌کننده پلیمر استفاده شده است که با روش جایگزینی حلال (پس از ژل شدن پلیمر) با عامل شبکه‌ای‌کننده تعویض و سپس واکنش شبکه‌ای شدن انجام شده است. در ثبت اختراع US 6511650 B1 از اعمال حباب و ایجاد پاکت‌های گاز در توده پلیمر طبیعی آلژینات، سپس شبکه‌ای کردن پلیمر و در نهایت خروج گاز برای ایجاد تخلخل استفاده شده است. در روش دیگری، WO2009108760 A2، از عوامل قابل بلور شدن در حین تهیه محلول استفاده شده است. در این مورد محلول پلیمر (در اینجا پلی ساکارید به همراه عامل متبلور شونده) قالب‌گیری شده سپس بلورینه می‌شود و پس از بلور شدن واکنش شبکه‌ای شدن انجام می‌شود و در نهایت عامل بلور شونده از سیستم خارج می‌شود.

بر طبق جستجوهای انجام شده روش استفاده شده در این اختراع قبلاً در هیچ اختراع یا مقاله‌ای گزارش نشده است.

ه- ارائه راه حل برای مشکل فنی موجود همراه با شرح دقیق:

گفته شد که به راحتی نمی‌توان شبکه هیدروژلی حاصل از پلیمرهای طبیعی را متخلخل کرد یا با استفاده از

تغییر غلظت پلیمر و نسبت عوامل اولیه (پلیمر به عامل شبکه‌ای کننده) به هیدروژل متخلخل دست یافت. بنابراین از حلالی با توان انحلال محدود پلیمر دکسترانی (به عنوان پلیمر پایه) و یافتن محدوده مناسب تغییر میزان حلال استفاده شد. انتخاب حلال مناسب برای دست‌یابی به سامانه متخلخل اهمیت ویژه‌ای دارد. برای پلیمر دکستران از حلال‌هایی مانند متانول، اتانول و ۱-پروپانول استفاده شد. پس از انتخاب حلال بررسی شد که آیا حلال‌های انتخابی قادر به ایجاد یک توده پلیمر متخلخل در سامانه شبکه‌ای شونده هستند و در چه ترکیب درصدهایی از حلال، شبکه‌ای کننده و پلیمر می‌توان به یک توده متخلخل پلیمری دست یافت.

برای تهیه هیدروژل‌های متخلخل؛ ابتدا آب یون‌زدایی شده و حلال (یا حلال‌های) مورد نظر به مقدار مشخص با یکدیگر مخلوط شدند. سپس مقدار معینی از هیدروکسید سدیم (کاتالیست واکنش شبکه‌ای شدن دکستران و اپی کلروهیدرین) در مخلوط آب و حلال حل شد. در مرحله بعدی، با استفاده از مخلوط کن سانتریفوژی دوگانه مقدار مشخصی از دکستران با وزن مولکولی محدوده ۴۰-۷۰ kDa در مخلوط حلال‌ها حل شد تا حجم نهایی به محدوده ۲۰-۵ میلی لیتر برسد. در نهایت مقدار مورد نظر اپی کلروهیدرین با استفاده از سرنگ هاملتون به محلول پلیمری افزوده شد و محلول حاصل مجدداً به روش اختلاط سانتریفوژی دوگانه به مدت زمان ۱۵-۵ دقیقه با دور ۲۰۰۰-۳۰۰۰ rpm هم زده شد. پس از اختلاط ماده شبکه‌ای کننده (اپی کلروهیدرین) و محلول پلیمری، ظرف واکنش در شیکر-انکوباتور (در دمای $35-45^{\circ}\text{C}$) به مدت ۲۰-۱۵ ساعت قرار داده شد. سپس نمونه‌ها تا خشک شدن کامل در آون خلأ در دمای $30-50^{\circ}\text{C}$ قرار گرفت.

و- توضیح اشکال، نقشه و نمودارها:

شکل (۱):

سه حلال الکلی مختلف در ساخت این سامانه استفاده شد. برای یافتن این که کدام یک از این سه حلال

قوی‌تری برای دکستران است، منحنی گرانیروی در برابر برش برای محلول آنها در دمای 40°C رسم شد. شکل ۱ این منحنی را در غلظت 0.5 g/ml (معادل 33% وزنی نسبت به کل محلول) دکستران در حضور سدیم هیدروکسید، آب و حلال‌های متانول، اتانول و پروپانول نشان می‌دهند. نمونه 50D20Met حاوی ۵ گرم دکستران در ۲ میلی‌لیتر متانول و ۸ میلی‌لیتر آب می‌باشد. به همین ترتیب نمونه‌های 50D15P و 50D15Et هر دو دارای ۵ گرم دکستران و $8/5$ میلی‌لیتر آب و به ترتیب $1/5$ میلی‌لیتر پروپانول و اتانول است. میزان الکل استفاده شده بستگی به بیشترین میزان حلالیت دکستران در این الکل دارد که برای متانول، اتانول و پروپانول به ترتیب ۱۵، ۲۰ و ۲۰ درصد حجمی است. برای مثال نمونه در این غلظت از دکستران درصد بالایی از گروه‌های OH به طور کامل آب‌پوشی نمی‌شوند چون مقدار آب آزاد سامانه برای آب‌پوشی گروه‌های OH زنجیرهای دکستران کافی نیست در نتیجه گروه‌های OH زنجیرهای دکستران برهم‌کنش قوی‌تری با یکدیگر دارند و زنجیر حالت کلافی خود را حفظ می‌کند و نقشی در افزایش گرانیروی ندارند. لذا در این غلظت هر چه آب آزاد برای آب‌پوشی زنجیرهای دکستران در محیط کمتر باشد، گرانیوی نهایی محلول کمتر خواهد بود. به نظر می‌رسد متانول بهترین حلال و ۱-پروپانول ضدحلال قوی‌تری (در مقایسه با اتانول) است.

شکل (۲):

شکل (۲) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی هیدروژل‌های دکسترانی تهیه شده در غیاب الکل با غلظت 0.5 g.mL^{-1} دکستران را نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که در غیاب حلال و تنها در حضور عامل شبکه‌ای کننده تخلخلی وجود ندارد.

شکل (۳):

شکل (۳) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی هیدروژل‌های دکسترانی تهیه شده در حضور حلال متانول را نشان می‌دهد. شکل حفرات در هیدروژل‌های تهیه شده در حضور متانول به صورت سلول بسته است.

شکل (۴):

شکل (۴) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی هیدروژل های دکسترانی تهیه شده در حضور حلال اتانول را نشان می دهد. شکل حفرات در هیدروژل های تهیه شده در حضور اتانول به صورت سلول بسته است اما اندازه حفره های آن در مقایسه با نمونه های تهیه شده در حضور متانول کوچک تر و شکل حفره ها کروی است.

شکل (۵):

شکل (۵) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی هیدروژل های دکسترانی تهیه شده در حضور حلال ۱- پروپانول را نشان می دهد. در نمونه های تهیه شده در حضور ۱- پروپانول، حفرات ساختار به هم پیوسته ای دارند.

شکل (۶)

برای محاسبه تخلخل هیدروژل ها از چگالی آنها براساس رابطه:

استفاده شد که در آن d_n و d_p به ترتیب چگالی دکستران شبکه ای شده متخلخل و غیر متخلخل است. چگالی دکستران شبکه ای شده غیر متخلخل از اندازه گیری چگالی نمونه های هیدروژلی تهیه شده در غیاب ضدحلال به دست آمد که ساختار غیر متخلخلی داشتند. مقدار d_n برابر با $1/6 \pm 0/01 \text{ g/cm}^3$ محاسبه شد. همانطور که از شکل ۶ مشخص است تغییر تخلخل تابع نوع حلال است یعنی استفاده از متانول (به عنوان یک حلال) تاثیر زیادی در افزایش تخلخل نهایی شبکه دارد و در صورتی که هدف، یک شبکه با درصد تخلخل زیاد باشد انتخاب متانول به عنوان حلال در مقایسه با اتانول و ۱- پروپانول مناسب تر است. یکی از دلایل این پدیده می تواند توان انحلال بالاتر مخلوط متانول- آب در مقایسه با دیگر حلال ها باشد زیرا با افزایش فاز رقیق کننده در سامانه، حجم مناطق کم غلظتی پلیمر افزایش و به تبع آن تخلخل شبکه نهایی افزایش می یابد. دلیل دیگر می تواند واکنش جزیی اپی کلروهیدرین با متانول باشد چون اپی کلروهیدرین به صورت جزیی توسط

متانول حلال پوشی می شود و همین امر سبب کاهش کارآیی اپی کلروهیدرین در شبکه‌ای کردن دکستران می شود و احتمالاً نسبت واقعی اپی کلروهیدرین به دکستران موجود در سامانه را به مقدار بحرانی که تخلخل در آن در اثر افزایش اتصالات عرضی افزایش می یابد، نزدیک می کند. از طرف دیگر افزایش مقدار حلال نیز باعث افزایش تخلخل شده است که این نیز خود نشان دهنده توان انحلال نسبی دکستران در متانول، اتانول و ۱- پروپانول است که با افزایش تعداد اتصالات عرضی، جدایی فازی داده و منجر به ایجاد نواحی غنی از حلال شده که پلیمر شبکه ای در آنجا حضور ندارد و در نتیجه پس از خشک شدن شبکه حفره بر جای می ماند. هر چه مقدار حلال الکلی بیشتر باشد تعداد این حفره ها بیشتر بوده و سبب افزایش تخلخل شده است.

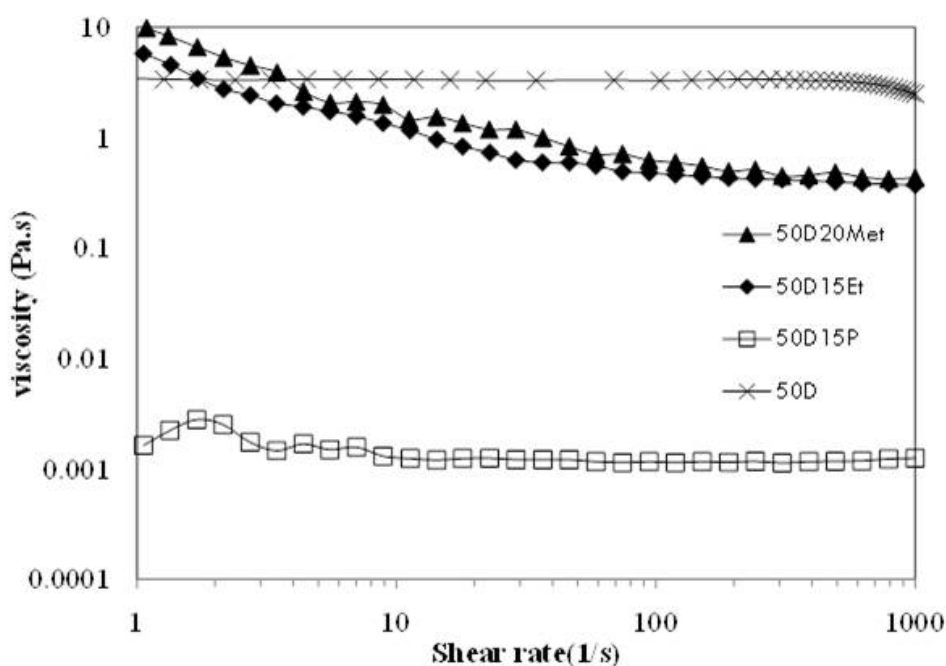
شکل (۷)

در هیدروژل های تهیه شده در حضور هر یک از حلال ها با افزایش درصد تخلخل اندازه حفرات هم در حال افزایش است. عموماً حفرات بزرگتر نقش بیشتری در افزایش درصد تخلخل (درصد حجم حفرات) نسبت به حفرات کوچک تر دارند، پس وجود حفرات بزرگتر در نمونه های با تخلخل بالاتر منطقی به نظر می رسد. با افزایش درصد تخلخل و افزایش اندازه حفرات؛ توزیع اندازه حفرات هم پهن تر شده است. اندازه حفرات هیدروژل های تهیه شده در حضور متانول با افزایش تخلخل از $۳/۸۲ \pm ۴۶/۴۴\%$ به $۵/۰۳ \pm ۷۰/۲۲\%$ از $۱۹/۸۸ \pm ۶/۱۱$ به $۲۹/۱۴ \pm ۱۴/۲۵$ μm افزایش می یابد و اندازه حفره های نمونه های تهیه شده در حضور اتانول از $۵/۳۶ \pm ۱/۶۷$ μm به $۶/۱۳ \pm ۱/۵۴$ μm افزایش می یابد. زمانی که تخلخل از $۰/۱۶ \pm ۲۲/۰۵\%$ به $۱/۰۵ \pm ۳۳/۵۵\%$ می رسد. نمونه های پروپانول نیز افزایش اندازه حفره ای قابل توجهی را نشان می دهند؛ اندازه حفره ای از $۲/۹۹ \pm ۱/۱۳$ به $۲۶/۰۸ \pm ۱/۷۹$ μm تغییر می کند وقتی که درصد تخلخل از $۰/۴۸ \pm ۳۰/۲۱\%$ به $۱/۲۸ \pm ۶۰/۵۹\%$ افزایش می یابد. اندازه حفرات در توده هیدروژل های تهیه شده در حضور متانول بزرگ تر از اتانول و ۱- پروپانول است که دلیل آن هم تاثیر گذاری بالاتر متانول در مقایسه با اتانول و ۱- پروپانول بر تخلخل است که

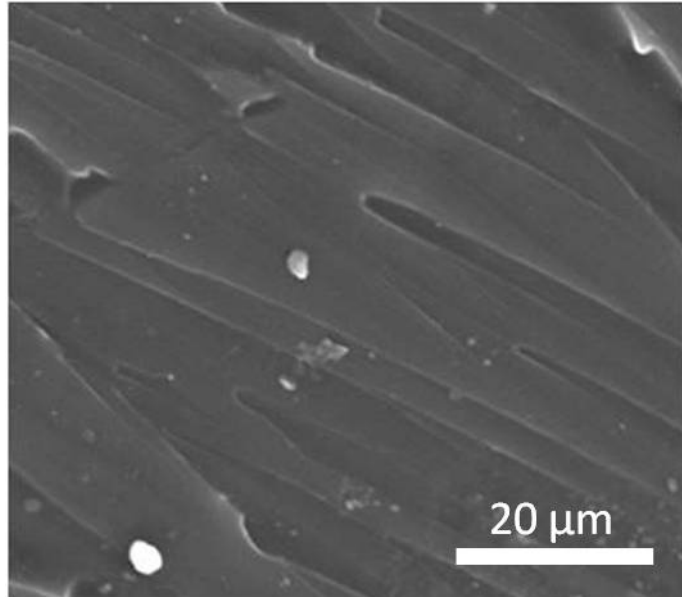
در بحث مربوط به تخلخل توضیح داده شد. شکل حفرات هیدروژل‌های تهیه شده در حضور متانول و اتانول به عنوان حلال، به صورت سلول بسته است در حالی که نمونه‌های تهیه شده در حضور ۱-پروپانول (به خصوص در درصد تخلخل متوسط) ساختار بهم‌پیوسته ای دارند.

شکل (۸)

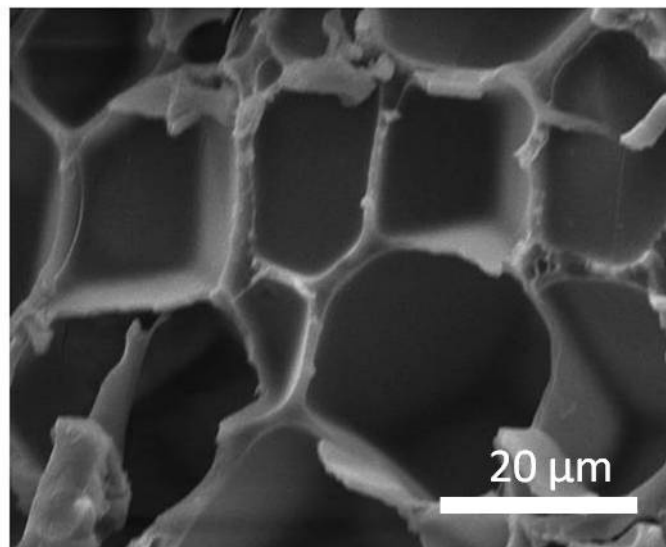
شکل ۸ نتایج تورم تعادلی هیدروژل‌های ماکرومتخلخل را برای هر سه نمونه تهیه شده در حضور حلال‌های متانول، اتانول و ۱-پروپانول در مقدار مختلف حلال الکلی را نشان می‌دهد. گفته شد که با انتخاب متانول به عنوان ضد حلال درصد تخلخل شبکه نهایی افزایش می‌یابد. شبکه با تخلخل بالاتر، حفرات آزاد بیشتری برای پر شدن با حلال دارد در نتیجه قدرت تورم آن بالاتر از شبکه غیرمتخلخلی است که ساختار مشابه آن دارد. متانول قابلیت حلال‌پوشی جزئی اپی کلروهیدرین را دارد. وقتی اپی کلروهیدرین حلال‌پوشی می‌شود، بازدهی شبکه‌ای کردن آن و در نتیجه چگالی اتصالات عرضی شبکه نهایی کاهش می‌یابد و همین امر سبب افزایش مضاعف تورم تعادلی هیدروژل نهایی در مقایسه با هیدروژل‌های متخلخل تهیه شده با اتانول و ۱-پروپانول می‌شود.



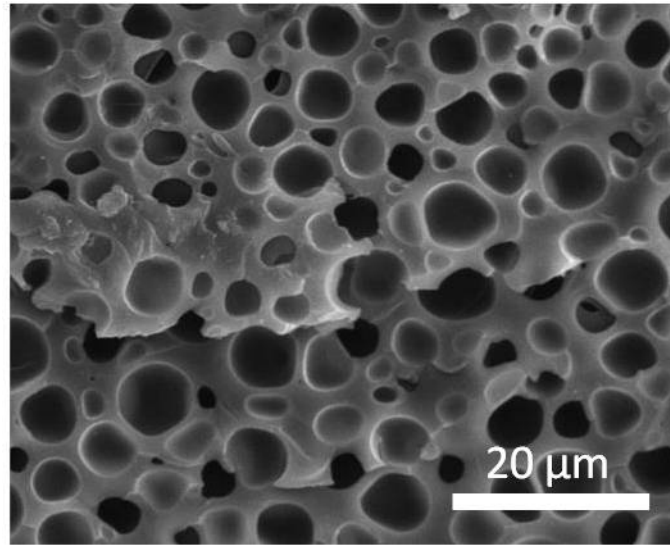
شکل ۱



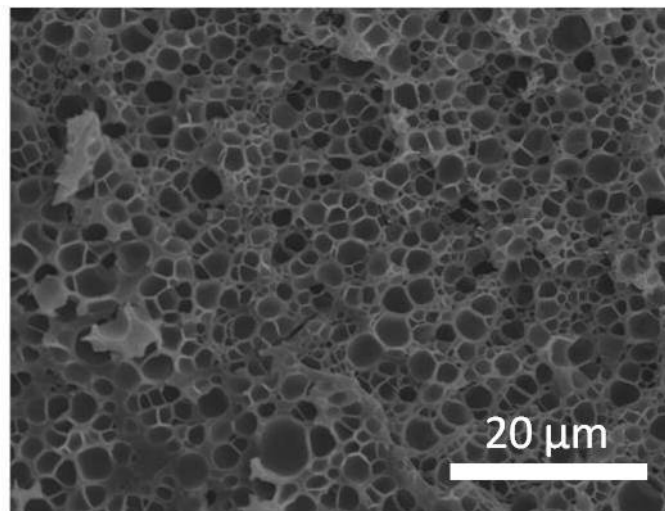
شکل ۲



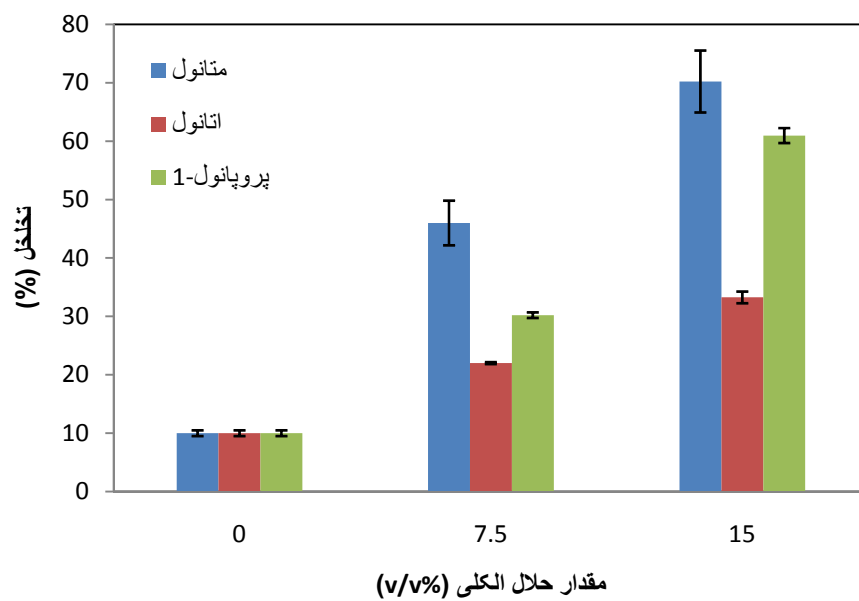
شکل ۳



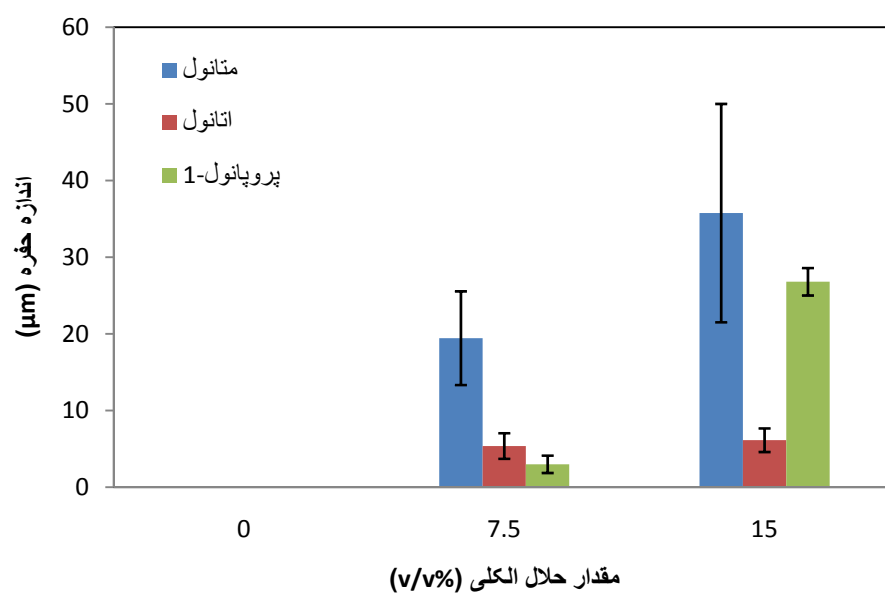
شکل ۴



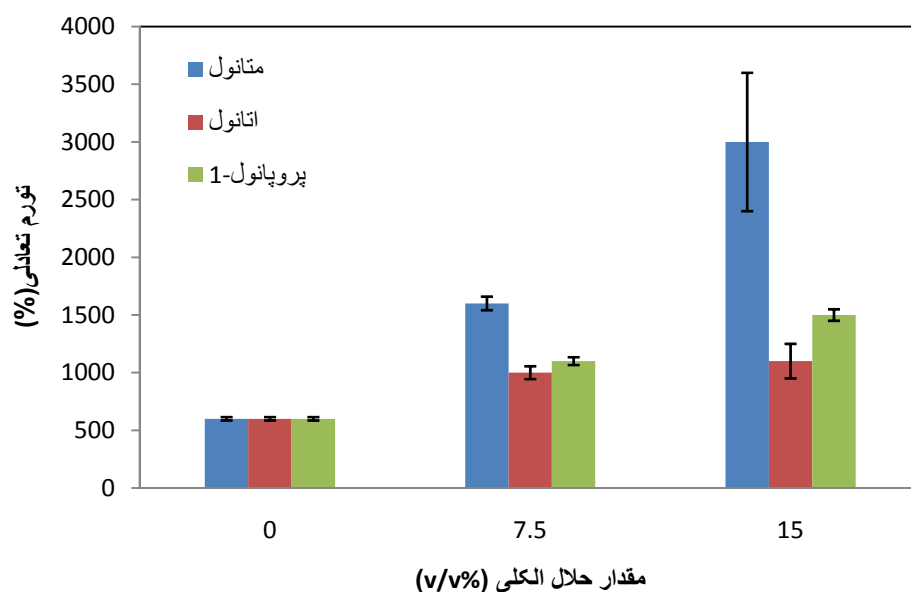
شکل ۵



شكل ٦



شكل ٧



شکل ۸

ز- مزایای اختراع:

۱- تهیه توده‌های هیدروژلی متخلخل حین واکنش شبکه‌ای شدن

۲- عدم استفاده از عوامل تخلخل زای پلیمری و غیر پلیمری وعدم نیاز به خروج نهایی این عامل به

روشهای مختلف استخراجی

۳- طرز تهیه ساده و عدم نیاز به فناوری خاص

۴- استفاده از الکل‌ها به جای حلال‌های آلی مضر.

۵- دست یابی به درصد تبدیل بالا حتی تا درصد تبدیل ۱۰۰ درصد.

۶- قابلیت کنترل اندازه و درصد تخلخل با کنترل شرایط واکنش

ح- یک روش اجرایی برای به کارگیری اختراع:

مثال ۱:

ابتدا ۵-۱۰ میلی لیتر آب یون زدایی شده و ۲-۱ میلی لیتر اتانول با یکدیگر مخلوط سپس ۰/۰۲ گرم هیدروکسید سدیم در مخلوط آب و اتانول حل شد. در مرحله بعدی، ۷-۵ گرم از دکستران، با استفاده از مخلوط کن سانتریفوژی دوگانه در سیستم حلال تهیه شده از قبل حل شد. در نهایت ۲-۱ میلی لیتر اپی کلروهیدرین با استفاده از سرنگ هاملتون به محلول پلیمری افزوده شد و محلول حاصل مجدداً به روش اختلاط سانتریفوژی دوگانه به مدت زمان ۲۰-۵ دقیقه با دور ۲۰۰۰-۳۰۰۰ rpm هم زده شد. پس از اختلاط اپی کلروهیدرین و محلول پلیمری، ظرف واکنش در شیکر-انکوباتور (در دمای $35-45^{\circ}\text{C}$) به مدت ۲۰-۱۵ ساعت قرار داده شد. سپس نمونه‌ها در آون خلأ در دمای $30-50^{\circ}\text{C}$ تا خشک شدن کامل قرار گرفت.

مثال ۲: همان مثال ۱ فقط میزان آب یون زدایی شده و اتانول تغییر کرد.

مثال ۳: همان مثال ۲ فقط به جای اتانول از متانول استفاده شد.

مثال ۴: مشابه مثال ۱ با این تفاوت مقدار آب، اتانول و دکستران تغییر کرد.

مثال ۵: مشابه مثال ۴ با این تفاوت که به جای اتانول از ۱-پروپانول استفاده شد.

ت- کاربرد:

هیدروژل‌های تهیه شده در این اختراع را می‌توان در زمینه‌های گوناگون پزشکی و دارویی به کار برد. هیدروژل‌های متخلخل دکستران در داربست‌های مهندسی بافت، ابزارهای کنترل رهایش دارو، و بند آورنده‌های خون کاربرد دارند.

۴ ادعای اختراع:

۱. ساخت هیدروژل توده‌ای متخلخل برپایه پلیمرهای طبیعی
 - ۱.۱. ساخت هیدروژل توده‌ای مطابق ادعای ۱ به روش قالبگیری محلول که در آن توده هیدروژل به شکل قالب در هر شکلی قابل ساخت است.
 - ۱.۲. ساخت هیدروژل توده‌ای مطابق ادعای ۱ که تخلخل توده به صورت ماکرو، مزو و میکرو متخلخل است.
 - ۱.۳. ساخت هیدروژل توده‌ای متخلخل مطابق ادعای ۱.۲ که تخلخل توده هیدروژل ناشی از افزودن الکل به مخلوط حلال است.
 - ۱.۴. ساخت هیدروژل توده‌ای متخلخل با افزودن الکل به مخلوط حلال مطابق ادعای ۱.۲ که الکل استفاده شده یک الکل خطی با زنجیر کوتاه است.
 - ۱.۵. ساخت هیدروژل توده‌ای متخلخل با افزودن الکل خطی با زنجیر کوتاه مطابق ادعای ۱.۴ که الکل می‌تواند متانول، اتانول، ۱-پروپانول یا مخلوطی از این الکل‌ها باشد.
 - ۱.۶. ساخت هیدروژل توده‌ای متخلخل مطابق ادعای ۱ که شبکه‌ای شدن توده هیدروژل به روش شیمیایی و با افزودن یک عامل شبکه‌ای کننده است.
 - ۱.۷. ساخت هیدروژل توده‌ای متخلخل مطابق ادعای ۱.۶ که در آن عامل شبکه‌ای کننده از نوع اپوکسی است.

۱.۸. ساخت هیدروژل توده‌ای متخلخل مطابق ادعای ۱.۷ که در آن عامل شبکه‌ای کننده می تواند

از نوع اپی کلروهیدرین، گلو تار آلدهید و ژنیپین باشد.

۱.۹. ساخت هیدروژل توده‌ای متخلخل شبکه ای شده مطابق ادعای ۱ که پلیمر طبیعی تشکیل

دهنده آن یک پلی ساکارید است.

۱.۱۰. ساخت هیدروژل توده ای متخلخل شبکه ای شده مطابق ادعای ۱.۹ که پلیمر طبیعی آن می

تواند دکستران و نشاسته باشد.

۲. ساخت هیدروژل متخلخل مطابق ادعای ۱ که در آن تخلخل توده هیدروژل به لحاظ اندازه حفرات و

درصد تخلخل قابل کنترل است.

۲.۱. ساخت هیدروژل متخلخل مطابق ادعای ۲ که عامل کنترل کننده میزان و اندازه حفرات شامل

میزان ترکیب درصد الکل و آب، نوع الکل است.

۲.۲. ساخت هیدروژل با تخلخل کنترل شده که عامل کنترل کننده تخلخل انحلال محدود پلیمر در

مخلوط حلال و تغییر توان انحلال در اثر شبکه ای شدن پلیمر است.

۳. ساخت هیدروژل متخلخل دکسترانی با مورفولوژی و اندازه و میزان تخلخل متفاوت با قابلیت کاربرد

زیستی

۳.۱. ساخت هیدروژل متخلخل دکسترانی مطابق ادعای ۳ که کاربرد آن می تواند در کنترل

رهایش دارو یا داربستهای مهندسی بافت باشد.