



جمهوری اسلامی ایران
Islamic Republic of Iran

سازمان ملی استاندارد ایران

Iranian National Standardization Organization



استاندارد ملی ایران

۱۶۴۸۵

چاپ اول

مرداد ۱۳۹۲

INSO

16485

1st. Edition

Aug.2013

آلژینات‌های مورد نظر برای کاربرد در محصولات
زیست‌پزشکی و محصولات پزشکی حاصل از
مهندسی بافت - راهنما

**Alginates intended for use in biomedical and
tissue-engineered medical products
application - Guidance**

ICS:11.040.40

به نام خدا

آشنایی با سازمان ملی استاندارد ایران

مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران به موجب بند یک ماده ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱ تنها مرجع رسمی کشور است که وظیفه تعیین، تدوین و نشر استانداردهای ملی (رسمی) ایران را به عهده دارد.

نام موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران به موجب یکصد و پنجاه و دومین جلسه شورای عالی اداری مورخ ۹۰/۶/۲۹ به سازمان ملی استاندارد ایران تغییر و طی نامه شماره ۲۰۶/۳۵۸۳۸ جهت اجرا ابلاغ شده است.

تدوین استاندارد در حوزه های مختلف در کمیسیون های فنی مرکب از کارشناسان مؤسسه* صاحب نظران مراکز و مؤسسات علمی، پژوهشی، تولیدی و اقتصادی آگاه و مرتبط انجام می شود و کوششی همگام با مصالح ملی و با توجه به شرایط تولیدی، فناوری و تجاری است که از مشارکت آگاهانه و منصفانه صاحبان حق و نفع، شامل تولیدکنندگان، مصرف کنندگان، صادرکنندگان و وارد کنندگان، مراکز علمی و تخصصی، نهادها، سازمان های دولتی و غیر دولتی حاصل می شود. پیش نویس استانداردهای ملی ایران برای نظرخواهی به مراجع ذی نفع و اعضای کمیسیون های فنی مربوط ارسال می شود و پس از دریافت نظرها و پیشنهادهای در کمیته ملی مرتبط با آن رشته طرح و در صورت تصویب به عنوان استاندارد ملی (رسمی) ایران چاپ و منتشر می شود.

پیش نویس استانداردهایی که مؤسسات و سازمان های علاقه مند و ذیصلاح نیز با رعایت ضوابط تعیین شده تهیه می کنند در کمیته ملی طرح و بررسی و در صورت تصویب، به عنوان استاندارد ملی ایران چاپ و منتشر می شود. بدین ترتیب، استانداردهایی ملی تلقی می شود که بر اساس مفاد نوشته شده در استاندارد ملی ایران شماره ۵ تدوین و در کمیته ملی استاندارد مربوط که سازمان استاندارد تشکیل می دهد به تصویب رسیده باشد.

سازمان ملی استاندارد ایران از اعضای اصلی سازمان بین المللی استاندارد^۱ (ISO) کمیسیون بین المللی الکتروتکنیک^۲ (IEC) و سازمان بین المللی اندازه شناسی قانونی^۳ (OIML) است و به عنوان تنها رابط^۴ کمیسیون کدکس غذایی^۵ (CAC) در کشور فعالیت می کند. در تدوین استانداردهای ملی ایران ضمن توجه به شرایط کلی و نیازمندی های خاص کشور، از آخرین پیشرفت های علمی، فنی و صنعتی جهان و استانداردهای بین المللی بهره گیری می شود.

سازمان ملی استاندارد ایران می تواند با رعایت موازین پیش بینی شده در قانون، برای حمایت از مصرف کنندگان، حفظ سلامت و ایمنی فردی و عمومی، حصول اطمینان از کیفیت محصولات و ملاحظات زیست محیطی و اقتصادی، اجرای بعضی از استانداردهای ملی ایران را برای محصولات تولیدی داخل کشور و/ یا اقلام وارداتی، با تصویب شورای عالی استاندارد، اجباری نماید. سازمان می تواند به منظور حفظ بازارهای بین المللی برای محصولات کشور، اجرای استاندارد کالاهای صادراتی و درجه بندی آن را اجباری نماید. همچنین برای اطمینان بخشیدن به استفاده کنندگان از خدمات سازمان ها و مؤسسات فعال در زمینه مشاوره، آموزش، بازرسی، ممیزی و صدور گواهی سیستم های مدیریت کیفیت و مدیریت زیست محیطی، آزمایشگاه ها و مراکز کالیبراسیون (واسنجی) وسایل سنجش، مؤسسه استاندارد این گونه سازمان ها و مؤسسات را بر اساس ضوابط نظام تأیید صلاحیت ایران ارزیابی می کند و در صورت احراز شرایط لازم، گواهینامه تأیید صلاحیت به آن ها اعطا و بر عملکرد آن ها نظارت می کند. ترویج دستگاه بین المللی یکاها، کالیبراسیون (واسنجی) وسایل سنجش، تعیین عیار فلزات گرانبها و انجام تحقیقات کاربردی برای ارتقای سطح استانداردهای ملی ایران از دیگر وظایف این سازمان است.

1-International organization for Standardization

2-International Electro technical Commission

3-International Organization for Legal Metrology (Organization International de Metrologie Legal)

4-Contact point

5-Codex Alimentarius Commission

کمیسیون فنی تدوین استاندارد
« آئینات‌های مورد نظر برای کاربرد در محصولات زیست‌پزشکی و محصولات پزشکی حاصل از
مهندسی بافت – راهنما »

رئیس:

ولی‌پور، جواد
(دکترای شیمی تجزیه)

دبیر:

حسین‌زاده، ملیحه
(دکترای پزشکی)

اعضاء (به ترتیب حروف الفباء):

اخیری، شهاب
(فوق لیسانس شیمی فیزیک)

آل‌احمد، ام‌البنین

(فوق لیسانس شیمی تجزیه)

بیات‌ماکو، روشنگر

(فوق لیسانس بیوشیمی)

حیدری، نوید

(دانشجوی دکترای پزشکی)

سالک‌زمانی، مریم

(فوق لیسانس علوم تغذیه)

مبین، هایده

(دکترای میکروبیولوژی)

سمت و / یا نمایندگی

شرکت اندیشه خلاق صنعت شیمی

شرکت اسلوب آفرینان آریا آذربایجان

اداره کل استاندارد آذربایجان شرقی

انجمن صنفی مسئولین فنی و کنترل کیفی صنایع

غذایی، آرایشی، بهداشتی آذربایجان شرقی

دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

کارشناس

اداره کل استاندارد آذربایجان شرقی

دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

معینیان، سید شهاب
(فوق لیسانس شیمی)

پژوهشگاه استاندارد

یحیوی، اتابک
(لیسانس علوم تغذیه)

شبکه بهداشت و درمان جلفا

فهرست مندرجات

صفحه	عنوان
ب	آشنایی با سازمان ملی استاندارد ایران
ج	کمیسیون فنی تدوین استاندارد
ه	پیش‌گفتار
و	مقدمه
۱	۱ هدف و دامنه کاربرد
۱	۲ مراجع الزامی
۲	۳ اصطلاحات و تعاریف
۴	۴ روش‌های آزمون فیزیکی و شیمیایی
۱۱	۵ ملاحظات تولید محصول
۱۲	۶ جنبه‌های ایمنی و سم‌شناسی آلزینات
۱۴	پیوست الف (اطلاعاتی) مبنای کار
۱۵	پیوست ب (اطلاعاتی) زمینه

پیش گفتار

استاندارد " آلژینات‌های مورد نظر برای کاربرد در محصولات زیست‌پزشکی و محصولات پزشکی حاصل از مهندسی بافت - راهنما " که پیش‌نویس آن در کمیسیون‌های فنی مربوط توسط شرکت اسلوب آفرینان آریا آذربایجان تهیه و تدوین شده و در سیصد و نودمین اجلاس کمیته ملی استاندارد مهندسی پزشکی مورخ ۹۱/۱۱/۳۰ مورد تصویب قرار گرفته است، اینک به استناد بند یک ماده ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات سازمان ملی استاندارد ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱، به عنوان استاندارد ملی ایران منتشر می‌شود. برای حفظ همگامی و هماهنگی با تحولات و پیشرفت‌های ملی و جهانی در زمینه صنایع، علوم و خدمات، استانداردهای ملی ایران در مواقع لزوم تجدید نظر خواهد شد و هر پیشنهادی که برای اصلاح و تکمیل این استانداردها ارائه شود، هنگام تجدید نظر در کمیسیون فنی مربوط مورد توجه قرار خواهد گرفت. بنابراین، باید همواره از آخرین تجدیدنظر استانداردهای ملی استفاده کرد.

منبع و مأخذی که برای تهیه این استاندارد مورد استفاده قرار گرفته به شرح زیر است:

ASTM F 2064: 2006, Standard guide for characterization and testing of alginates as starting materials intended for use in biomedical and tissue-engineered medical products application

آلژینات‌ها در طیف گسترده‌ای از محصولات از کاربردهای فنی ساده مثل افزایشنده‌های گرانبوی^۱ تا ماتریس‌های^۲ پیشرفته زیست‌پزشکی فراهم‌آورنده تحویل کنترل‌شده دارو از سلول‌های غیرمتحرک زنده به کار می‌روند. همچون بیشتر هیدروکلوئیدها^۳، کارآمدی^۴ آلژینات‌ها مربوط به ترکیب ساختاری و شیمیایی آنهاست. هدف این استاندارد، شناسایی پارامترهای کلیدی مرتبط با کارآمدی و توصیف آلژینات‌ها برای توسعه کاربردهای تجاری جدید آلژینات‌ها در صنایع زیست‌پزشکی و داروسازی است. این استاندارد حاوی فهرستی از آن دسته پارامترهای توصیفی است که به طور مستقیم با کارآمدی آلژینات‌ها ارتباط دارند. این استاندارد می‌تواند به عنوان راهنما در انتخاب و توصیف آلژینات مناسب برای کاربردهای مشخص به کار رود. این استاندارد در پی ارائه راهنمایی برای روش‌ها و انواع آزمون‌های لازم برای توصیف، ارزیابی و تضمین سازگاری در عملکرد آلژینات ویژه است.

آلژینات‌های مورد بحث در این استاندارد، ممکن است برای استفاده در محصولات پزشکی حاصل از مهندسی بافت (TEMPS)^۵ یا ابزارهای تحویل دارو^۶، برای کاشت بر مبنای داده‌های آزمون فیزیکی، و زیست‌سازگاری^۷ به صورت ژل دربیابند، روزنرانی^۸ شوند یا به طرق دیگر در ابزارهای زیست‌پزشکی فرموله شوند. توصیه‌های این راهنما، نایستی به عنوان تضمینی برای موفقیت بالینی در هر محصول پزشکی حاصل از مهندسی بافت یا کاربردهای تحویل دارو، تلقی شود.

برای حصول اطمینان از این که مواد تامین‌شده، الزامات موجود برای استفاده در TEMPS را تامین می‌کند، چندین حیطة کلی از توصیف‌ها بایستی در نظر گرفته شود. این حیطة‌ها عبارتند از: هویت^۹ آلژینات‌ها، توصیف فیزیکی و شیمیایی و آزمون‌ها، نمایه^{۱۰} ناخالصی‌ها، و آزمون‌های مرتبط با عملکرد.

-
- 1-Viscosifiers
 - 2- Matrices
 - 3- Hydrocolloids
 - 4-Functionality
 - 5- Tissue-engineered medical products
 - 6-Drug delivery devices
 - 7-Biocompatibility
 - 8-Extruded
 - 9-Identity
 - 10-Profile

آلژینات‌های مورد نظر برای کاربرد در محصولات زیست‌پزشکی و محصولات پزشکی حاصل از مهندسی بافت – راهنمای استاندارد

۱ هدف و دامنه کاربرد

هدف از تدوین این استاندارد، تعیین راهنما برای ارزیابی آلژینات‌های مناسب برای کاربردهای زیست‌پزشکی یا دارویی، یا هر دو می‌باشد. این استاندارد برای محصولات پزشکی حاصل از مهندسی بافت کاربرد دارد. بعضی از خصوصیات آلژینات‌ها ممکن است بر اثر تکنیک‌های فرآوری (همچون قالب‌ریزی^۱، روزن‌رانی^۲، ماشین‌کاری^۳، هم‌گذاری^۴ و سترون‌سازی) که برای تولید بخشی خاص یا وسیله‌ای لازم هستند، تغییر کند. این استاندارد در خصوص موارد فوق‌الذکر کاربرد ندارد. یادآوری - خواص شکل‌های ساخته‌شده^۵ از این پلیمر باید با استفاده از روش‌های آزمون مناسب ارزیابی شود.

۲ مراجع الزامی

مدارک الزامی زیر حاوی مقرراتی است که در متن این استاندارد ملی ایران به آن‌ها ارجاع داده شده است. بدین ترتیب آن مقررات جزئی از این استاندارد ملی ایران محسوب می‌شود. در صورتی که به مدرکی با ذکر تاریخ انتشار ارجاع داده شده باشد، اصلاحیه‌ها و تجدیدنظرهای بعدی آن مورد نظراین استاندارد ملی ایران نیست. در مورد مدارکی که بدون ذکر تاریخ انتشار به آن‌ها ارجاع داده شده است، همواره آخرین تجدید نظر و اصلاحیه‌های بعدی آن‌ها مورد نظر است.

استفاده از مراجع زیر برای کاربرد استاندارد الزامی است:

۱-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۴۳۰۰، راهنمای گزینش آزمون جهت ارزیابی بیولوژیک یا زیست‌شناسی وسایل پزشکی

2-2 ISO 10993-3, Part 3: Tests for Genotoxicity, Carcinogenicity and Reproductive Toxicity

2-3 ISO 10993-9, Part 9: Framework for Identification and Quantification of Potential Degradation Products

2-4 ISO 10993-17, Part 17: Methods for Establishment of Allowable Limits for Leachable Substances Using Health-Based Risk Assessment

2-5 ISO 13408-1: 1998, Aseptic Processing of Health Care Products—Part 1: General Requirements.

2-6 ASTM D 2196, Test Methods for Rheological Properties of Non-Newtonian Materials by Rotational (Brookfield type) Viscometer

2-7 ASTM F 619, Practice for Extraction of Medical Plastics F 748 Practice for Selecting Generic Biological Test Methods for Materials and Devices

1-Molding

2- Extrusion

3-Machining

4- Assembly

5-Fabricated forms

- 2-8 ASTM F 749, Practice for Evaluating Material Extracts by Intracutaneous Injection in the Rabbit
- 2-9 ASTM F 756, Practice for Assessment of Hemolytic Properties of Materials
- 2-10 ASTM F 763, Practice for Short-Term Screening of Implant Materials
- 2-11 ASTM F 813, Practice for Direct Contact Cell Culture Evaluation of Materials for Medical Devices
- 2-12 ASTM F 895, Test Method for Agar Diffusion Cell Culture Screening for Cytotoxicity
- 2-13 ASTM F 981, Practice for Assessment of Compatibility of Biomaterials for Surgical Implants with Respect to Effect of Materials on Muscle and Bone
- 2-14 ASTM F 1251, Terminology Relating to Polymeric Biomaterials in Medical and Surgical Devices
- 2-15 ASTM F 1439, Guide for Performance of Lifetime Bioassay for the Tumorigenic Potential of Implant Materials
- 2-16 ASTM F 1903, Practice for Testing For Biological Responses to Particles *in vitro*
- 2-17 ASTM F 1904, Practice for Testing the Biological Responses to Particles *in vivo*
- 2-18 ASTM F 1905, Practice For Selecting Tests for Determining the Propensity of Materials to Cause Immunotoxicity
- 2-19 ASTM F 1906, Practice for Evaluation of Immune Responses In Biocompatibility Testing Using ELISA Tests, Lymphocyte Proliferation, and Cell Migration

۳ اصطلاحات و تعاریف

در این استاندارد، اصطلاحات و تعاریف زیر به کار می‌رود:

۱-۳

آلژینات

ماده پلی‌ساکاریدی حاوی نمک‌های کلسیم، منیزیم، سدیم و پتاسیم به دست آمده از برخی از گونه‌های متداول جلبک‌های دریایی^۱ است. آلژینات در جلبک‌های قهوه‌ای یافت می‌شوند و فراوان‌ترین پلی‌ساکاریدی است که در دیواره‌های سلولی و فضاهای بین سلولی خزه دریایی^۲ و اشنه دریایی^۳ وجود دارد. عملکرد اصلی آن مشارکت در استحکام و انعطاف‌پذیری گیاه خزه دریایی است. آلژینات به عنوان هیدروکلوئید طبقه‌بندی می‌شود. سدیم آلژینات متداول‌ترین آلژینات مورد استفاده است.

۲-۳

تجزیه^۴

منظور از تجزیه، تغییرات ساختاری آلژینات‌ها ناشی از تماس^۵ با عوامل زیست‌محیطی، شیمیایی یا دمایی (از قبیل دماهای بیشتر از ۱۸۰°C) است. تجزیه می‌تواند منجر به تغییرات زیان‌باری در آلژینات‌ها شود.

1-Marine algae
2-Seaweed
3- Kelp
4-Decomposition
5-Expoure

۳-۳

تخریب^۱

منظور از تخریب، تغییرات در ساختار شیمیایی، خواص فیزیکی یا ظاهر مواد می‌باشد. تخریب پلی‌ساکاریدها در اثر شکافتن^۲ پیوندهای گلیکوزیدی و معمولاً در اثر آب‌کافت^۳ کاتالیز شده با اسید رخ می‌دهد. تخریب پلی‌ساکاریدها می‌تواند به طور گرمایی نیز اتفاق بیفتد.

یادآوری - تخریب مترادف تجزیه نیست. تجزیه در مباحث مربوط به پلیمرها، مترادف واپسپارش (دپلیمریزاسیون)^۴ است.

۴-۳

دپلیمریزاسیون

منظور از دپلیمریزاسیون، کاهش طول زنجیره پلیمری برای تشکیل واحدهای پلیمری کوتاه‌تر است. دپلیمریزاسیون ممکن است موجب کوتاه شدن زنجیره پلیمری به شکل واحدهای الیگومری^۵ یا مونومری^۶، یا هر دو شود. در آلزینات‌ها، آب‌کافت پیوندهای گلیکوزیدی مکانیسم اصلی است.

۵-۳

اندوتوکسین^۷

اندوتوکسین، کمپلکس^۸ لیپوپلی ساکاریدی^۹ (LPS) با وزن مولکولی بالاست که با دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی که برای انسان تب‌زا هستند، همراه است. اندوتوکسین‌ها تب‌زا هستند، ولی همه مواد تب‌زا، اندوتوکسین نیستند.

۶-۳

هیدروکلوئید

منظور از هیدروکلوئید، پلیمر محلول در آب با طبیعت کلوئیدی در صورت آبدار شدن^{۱۰} است.

۷-۳

میانگین جرم مولکولی (میانگین وزن مولکولی)

وزن مولکولی^{۱۱} (Mw) یک آلزینات همواره معرف میانگین همه مولکول‌ها در مجموعه^{۱۲} است. متداول‌ترین روش‌ها برای بیان Mw، میانگین عددی^{۱۳} (\overline{M}_n) و میانگین وزنی^{۱۴} (\overline{M}_w) است. دو میانگین با استفاده از معادله‌های (۱) و (۲) تعیین می‌شوند:

-
- 1-Degradation
 - 2-Cleavage
 - 3-Hydrolysis
 - 4-Depolymerization
 - 5-Oligomeric
 - 6-Monomeric
 - 7-Endotoxin
 - 8-Complex
 - 9-Lipopolysaccharide
 - 10-Hydated
 - 11-Molecular weight
 - 12-Population
 - 13- Number average
 - 14-Weight average

$$\overline{M}_n = \frac{\sum iNiMi}{\sum iNi} \quad \text{معادله (۱)}$$

$$\overline{M}_w = \frac{\sum iwiMi}{\sum iwi} = \frac{\sum iNiM_i^2}{\sum iNiMi} \quad \text{معادله (۲)}$$

که در آنها:

N_i تعداد مولکول‌های دارای وزن مولکول خاص M_i و

W_i وزن مولکول‌های دارای وزن مولکولی خاص M_i است.

در یک مجموعه مولکولی بس‌پراکنده^۱، رابطه $\overline{M}_w > \overline{M}_n$ همواره معتبر است. ضریب $\overline{M}_w / \overline{M}_n$ به عنوان شاخص بس‌پراکنده‌گی^۲ قلمداد می‌شود و برای آلزینات‌های تجاری معمولاً در گستره ۱/۵ تا ۳/۰ قرار دارد.

۸-۳

تب‌زا

هر ماده‌ای که در صورت تجویز وریدی، موجب تب شود.

۴ روش‌های آزمون فیزیکی و شیمیایی

۱-۴ هویت آلزینات

شناسایی آلزینات‌ها می‌تواند به وسیله چندین روش تعیین شود. در زیر به چند روش اشاره می‌شود:

۱-۱-۴ تک‌نگار (مونوگراف)^۳ سدیم آلزینات USP 24/NF19.

۲-۱-۴ طیف‌بینی تبدیل فوریه مادون قرمز^۴ (FT-IR)

تقریباً همه ترکیبات شیمیایی آلی، امواج مادون قرمز را در فرکانس‌هایی که مختص گروه‌های عاملی^۵ در آن آن ترکیب است، جذب می‌کنند. یک طیف FT-IR باندهای جذبی مرتبط با کشش و خمش پیوند^۶ نشان می‌دهد و به همین دلیل می‌تواند همانند یک اثر انگشت منحصر به فرد از یک ترکیب ویژه عمل کند.

یک فیلم آلزینات را با محلول ۰/۲۵٪ (وزنی - حجمی) سدیم آلزینات و به وسیله خشک کردن تقریباً ۵۰۰ μl از نمونه روی کارت IR یک‌بار مصرف^۷ به مدت ۳ h الی ۴ h در دمای ۶۰ °C قالب‌گیری^۸ کنید.

طیف زمینه را بین ۴۰۰۰ cm⁻¹ و ۴۰۰ cm⁻¹ با استفاده از اسکن‌های ۱۲۸^۹ با تفکیک ۴ cm⁻¹ ثبت کنید. طیف IR یک کارت IR شاهد خشک و سپس طیف IR یک نمونه را با استفاده از ۱۲۸ اسکن با تفکیک

1-Polydisperse

2-Polydispersity index

3-Monograph

4- Fourier Transform Infrared Spectroscopy

5-Functional groups

6-Bond stretching and bending

7-Disposable IR

8-Cast

9- 128 Scans

10- Resolution

4 cm^{-1} و با مد انتقال درصد^۱ ثبت کنید. پیک‌ها را برچسب‌گذاری کنید. فرکانس‌های معمول (cm^{-1}) برای سدیم آلزینات عبارتند از:

الف - ۳۳۷۵-۳۳۹۰ (ع)،

ب - ۱۶۱۳ (ق)،

پ - ۱۴۱۶ (ق)،

ت - ۱۳۲۰ (ض)،

ث - ۱۱۲۵، ۱۰۸۹، ۱۰۳۱ (ق)،

ج - ۹۴۸ (م)،

چ - ۹۰۳ (م)،

ح - ۸۱۱ (م).

شناسه‌های پیک عبارتند از: ت: تیز^۲، ق: قوی^۳، م: متوسط^۴، ض: ضعیف^۵، ع: عریض^۶.

۲-۴ توصیف شیمیایی و فیزیکی آلزینات

۱-۲-۴ ترکیب و ساختار ترتیبی^۷

ترکیب و ساختار ترتیبی آلزینات می‌تواند یک خاصیت عملکردی کلیدی برای هر نوع آلزینات باشد. تغییرات در ترکیب یا ساختار ترتیبی، یا هر دو، گاهی و نه الزاماً می‌تواند موجب اختلاف‌هایی در عملکرد یک آلزینات در کاربری نهایی ویژه شود. این اطلاعات ممکن است با روش طیف‌بینی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای^۸ (NMR) با تفکیک بالای ^1H و ^{13}C ، تعیین شود.

سدیم آلزینات باید در D_2O حل شود، و پیش از ثبت طیف NMR پروتون یا کربن به طور نسبی با استفاده از آبکافت اسیدی ملایم به درجه‌ای از دپلمریزاسیون ۲۰ تا ۳۰ تایی تجزیه شود. روش‌هایی برای تعیین فرکانس‌های مشروح زیر ایجاد شده است:

الف - یک‌تایی^۹ F_G (کسر^{۱۰} مانده‌های گلوکونات^{۱۱}) و F_M (کسر مانده‌های مانورونات^{۱۲})،

ب - چهار فرکانس نزدیک (دوتایی^{۱۳}) (F_{GG} , F_{GM} , F_{MG} , F_{MM}) و

پ - هشت فرکانس نزدیک (سه‌تایی) (F_{GGG} , F_{GGM} , F_{GMM} , F_{GMG} , F_{MGM} , F_{MGG} , F_{MMG} , F_{MMM}).

-
- 1-Transmission mode
 - 2-Sharp
 - 3-Strong
 - 4-Medium
 - 5-Weak
 - 6-Broad
 - 7-Sequential structure
 - 8-Nuclear magnetic resonance spectroscopy
 - 9-Monad
 - 10-Fraction
 - 11-Guluronate residues
 - 12-Mannuronate residues
 - 13-Diad

یک طیف H-NMR معمول آلزینات در زیر نشان داده شده است. آلزینات به وسیله پارامترهای محاسباتی همچون نسبت M/G، محتوای G، تعداد مونومرهای پی‌درپی G (که از یک بزرگ‌تر است) و متوسط طول بلوک‌های پی‌درپی مونومرهای G توصیف می‌شود.

۲-۲-۴ جرم مولکولی (وزن مولکولی)

جرم مولکولی (وزن مولکولی) یک آلزینات، ویژگی‌های عملکردی خاصی از قبیل گرانروی یا قدرت ژل و یا هر دو را تعیین خواهد کرد. بنابراین و بسته به حساسیت کاربری نهایی به این تغییرات، تعیین مستقیم یا غیرمستقیم جرم مولکولی ممکن است لازم باشد. آلزینات‌های تجاری با توجه به وزن مولکولی (M_w)، بس‌پراکنش هستند. وزن مولکولی ممکن است به صورت میانگین عددی (M_N) یا میانگین وزنی (M_w) توصیف شود. وزن‌های مولکولی ممکن است از طریق روش‌هایی چون موارد زیر تعیین شود (ولی به آن‌ها محدود نمی‌شود).

۱-۲-۲-۴ تعیین وزن مولکولی بر اساس گرانروی ذاتی^۱

گرانروی ذاتی، توانایی پلیمر را برای تشکیل محلول‌های چسبناک^۲ در آب توصیف می‌کند و به طور مستقیم مستقیم با میانگین وزن مولکولی پلیمر متناسب است. گرانروی ذاتی، ویژگی پلیمر تحت شرایط خاص حلال و دمایی است. این مساله از غلظت ماده مستقل است. گرانروی ذاتی (η) به طور مستقیم با وزن مولکولی پلیمر - از طریق معادله (۳)، معادله موسوم به مارک - هاونیک - ساکوردا^۳ (MHS) مرتبط است:

$$\eta = KM^a \quad \text{معادله (۳)}$$

که در آن:

K ضریب ثابت،

M گرانروی ناشی از میانگین وزن مولکولی، و

a ثابت تجربی^۴ است که صورت‌بندی (کنفورماسیون^۵) پلیمر را توصیف می‌کند.

در مورد آلزینات، نمای^۶ a به یک در قدرت یونی ۰٫۱ (برای مثال 0.1 M NaCl) نزدیک است. در صورتی که K و a به خوبی برای نمونه مشخص شده باشند، می‌توان با اندازه‌گیری گرانروی ذاتی، متوسط وزن مولکولی گرانروی^۷ را از طریق معادله (۴) تعیین کرد:

$$\log p[\eta] = \log K + a(\log M) \quad \text{معادله (۴)}$$

که در آن:

M وزن مولکولی است.

1-Intrinsic
2-Viscose
3- Mark-Houwnnik-Sakurada
4-Empirical constant
5-Conformation
6-Exponent
7-Viscosity average molecular weight

گرانروی ذاتی از طریق اندازه‌گیری گرانروی نسبی در یک ویسکومتر موینه‌ای یوبلوهد^۱ تعیین می‌شود. اندازه‌گیری‌ها باید در یک حلال حاوی ۰٫۱ M NaCl (یک نمک غیر ژلی تک ظرفیتی) در دمای ثابت ۲۰ °C و در غلظت‌های پایین آلژینات انجام شوند. عملیات و کسب داده‌ها به صورت خودکار، ارجحیت دارد.

۴-۲-۲-۲ تعیین وزن مولکولی و بس پراکنش از طریق کروماتوگرافی بر اساس اندازه (SEC)^۲ به وسیله آشکارسازی پراکندگی نور چند زاویه‌ای لیزر^۳ (MALLS)

از آن جایی که در حال حاضر هیچ استاندارد برای آلژینات وجود ندارد، نمی‌توان آشکارسازهای شاخص انکساری^۴ را به خوبی کالیبره کرد. استفاده از استانداردهای پولولان^۵ به تنهایی به عنوان ماده کالیبراسیون کفایت نمی‌کند. از این رو، روش انتخابی، استفاده از شاخص انکساری جفت شده با MALLS است.

برای جداسازی آلژینات به اجزای با وزن مولکولی متفاوت، یک ستون آبدوست با اندازه منافذ مناسب لازم است. چنین ستون‌هایی شامل موارد مذکور در تکنیک‌های زیر هستند ولی صرفاً به این‌ها محدود نمی‌شوند: دقت این تکنیک‌ها باید تعیین شود چون نتایج می‌تواند در بازه ۱۰٪ تا ۲۰٪ نوسان داشته باشد. روش‌های معمول که از این تکنیک‌ها استفاده می‌کنند، شامل موارد زیر هستند، ولی به آن‌ها محدود نمی‌شوند:

الف- استفاده از سدیم EDTA (۰٫۰۱ M) / سدیم سولفات (۰٫۰۵ M) و pH برابر ۶٫۰ به عنوان فاز متحرک با جداسازی به وسیله ستون‌های TSK 3000, TSK 4000, TSK 5000.

ب- استفاده از ۰٫۱ M NaNO₃ (سدیم نیترات) به عنوان شویشگر^۶ در ترکیب با ستون اولتراهیدروژل واترز 2000^۷ در سری‌هایی با یک ستون خطی اولتراهیدروژل.

۴-۲-۲-۳ بس پراکنش

بسته به کاربری نهایی و حساسیت کاربرد جرم مولکولی، حضور طیف وسیعی از اجزای آلژینات ممکن است مساله‌ساز باشد. در چنین مواردی، محاسبه بس پراکنش حائز اهمیت است. این عدد برای آلژینات‌های تجاری بین ۱٫۵ تا ۳ است.

۴-۲-۲-۴ بسته به کاربری نهایی و کنترل عملکردی مورد نیاز، سایر روش‌های توصیف ممکن است شامل موارد زیر باشد ولی صرفاً به این‌ها محدود نمی‌شود.

۴-۲-۲-۵ گرانروی در محلول آبی

گرانروی به صورت مقاومت مایع در برابر جاری شدن تعریف می‌شود. جرم مولکولی یک آلژینات میزان غلیظ شدن محلول آبی توسط آن را تعیین می‌کند. بنابراین، یک آزمون گرانروی ساده ممکن است اطلاعاتی را درباره اختلاف‌های نسبی در جرم مولکولی میان نمونه‌های آلژینات را فراهم کند. برای ایجاد امکان مقایسه بین آزمایشگاه‌ها، ویسکومتر به کار رفته باید با استانداردهای قابل ردیابی کالیبره شوند (به استاندارد ASTM D2196 مراجعه کنید). گرانروی اندازه‌گیری شده به پارامترهای متعددی در ارتباط با نحوه انجام

1- Ubbelohde

2- Size Exclusion Chromatography

3- Multiple Angle Laser Light Scattering Detection

4-Refractive index detectors

5- Pullulan

6-Eluant

7-Waters Ultrahydrogel 2000

شدن آزمون وابسته است. پارامترهای مهم برای کنترل موارد زیر را دربرمی‌گیرند، ولی به این‌ها محدود نمی‌شوند:

الف - دما

دمایی که اندازه‌گیری در آن انجام می‌شود، بسیار حیاتی است. افزایش دما تقریباً در همه موارد منجر به کاهش در گرانیوی می‌شود. دمای ثابت و کنترل‌شده (برای مثال حمام با دمای استاندارد) برای رسیدن به نتایج تجدیدپذیر حیاتی است. دمای به کار رفته برای اندازه‌گیری گرانیوی به طور معمول می‌تواند 20°C ، 25°C یا 37°C باشد.

ب - غلظت آلزینات

محتوای رطوبت آلزینات باید برای آماده کردن غلظت‌های صحیح از آلزینات، معلوم باشد.

پ - قدرت یونی

گرانیوی محلول آلزینات به محیط یونی که اندازه‌گیری در آن انجام می‌شود، بسیار حساس است. با این که هر یونی می‌تواند اثرگذار باشد، ولی بیشترین اثر مربوط به یون‌های چندظرفیتی به جز منیزیم است. مهم‌ترین جنبه، حفظ ثبات محتوای یونی است. اندازه‌گیری‌های گرانیوی نوعاً در آب یون‌زدایی‌شده یا محیط یونی استانداردشده مثل سالیین ایزوتونی^۱ انجام می‌شود.

ت - جرم مولکولی

اندازه‌گیری‌های گرانیوی به جرم مولکولی آلزینات حساس هستند.

مورد زیر به عنوان پیشنهاد درباره اندازه‌گیری گرانیوی آلزینات مطرح است، ولی از هر روش مناسب دیگر هم می‌توان استفاده کرد.

برای اندازه‌گیری گرانیوی ظاهری سدیم آلزینات، محلولی را در آب یون‌زدایی‌شده با غلظت مناسب (w/w اصلاح شده برای محتوای مواد خشک) برای کاربری نهایی آماده کنید.

برای مثال، اگر نمونه وزن مولکولی مشکوکی در حدود بالاتر از 50000 g/mol دارد، محلول 1% (w/w) آماده کنید.

اگر وزن مولکولی مشکوک کمتر از 50000 g/mol است، آن گاه محلول 10% (w/w) را آماده کنید. گرانیوی از طریق یک ویسکومتر چرخشی (برای مثال نوع بروکفیلد^۲) در دمای $(20 \pm 0.2)^{\circ}\text{C}$ (یا دمای کنترل شده دیگری) با استفاده از محورک^۳، سرعت چرخش محورک و حمام آب با دمای کنترل‌شده، اندازه‌گیری می‌شود.

۴-۲-۶ محتوای ماده خشک

آلزینات‌های متعددی با محتوای رطوبت مختلفی تهیه شده‌اند. تعیین مقدار ماده خشک مبنی بر حذف آب از نمونه است. معمولاً در مورد آلزینات، از تکنیک‌های وزن‌سنجی^۴ استفاده می‌شود.

1-Isotonic
2- Brookfield
3-Spindle
4-Gravimetric

۷-۲-۲-۴ مقدار خاکستر

مقدار خاکستر نمونه، مقدار کلی مواد غیرآلی موجود را توصیف می‌کند. پس از احتراق، نمونه حاوی مخلوطی از نمک‌هاست. ترکیب خاکستر به دمای استفاده شده حین سوزاندن مواد آلی بستگی دارد. در مورد محتوای سدیم آلژینات خاکستر، توصیه می‌شود سوزاندن در دمای 800°C و به مدت ۶ h انجام شود.

۳-۴ نمایه ناخالصی‌ها

ناخالصی با حضور مواد خارجی در پودر آلژینات مربوط است. ناخالصی‌ها می‌توانند ناشی از حضور سایر نمک‌های آلژینات (برای مثال کلسیم آلژینات) یا آلژینیک اسید در ماده سدیم آلژینات باشند. علاوه بر این، بسته به کاربری نهایی، یک آلژینات با وزن مولکولی بالا موجود در یک نمونه با وزن مولکولی پایین می‌تواند موجب ناخالصی شود. کمک فرایندهای^۱ متعددی از قبیل عوامل صاف‌کننده و شفاف‌کننده ممکن است در تهیه آلژینات‌ها به کار روند و موجب ایجاد ناخالصی شوند. در صورتی که در حضور مواد کمک فرایند یا سایر آلاینده‌های مرتبط با آلژینات، نگرانی وجود داشته باشد، باید با تامین‌کنندگان در میان گذاشته شود. ناخالصی‌های بزرگ شامل موارد زیر هستند، ولی صرفاً به این‌ها محدود نمی‌شوند:

۱-۳-۴ مقدار اندوتوکسین

پیشگیری از آلودگی با اندوتوکسین مشکل است، زیرا ذاتاً در همه جا وجود دارد، پایدار است و آنقدر کوچک است که از فیلترهای سترون‌کننده عبور می‌کند.

آزمون‌های متعددی برای تعیین حضور اندوتوکسین در پودر آلژینات وجود دارد. از جمله این موارد می‌توان از لخته ژل^۲، سنجش نقطه نهایی^۳ و سنجش کینتیک^۴ نام برد. آزمون لخته ژل، ساده‌ترین و آسان‌ترین روش از روش‌های آزمون LAL^۵ است، هرچند نسبت به سنجش کینتیک حساسیت بسیار پایین‌تری دارد. یک ژل محکم^۶ که انسجام^۷ خود را با وجود معکوس شدن لوله حفظ کرده است، به عنوان یک آزمون مثبت در نظر گرفته می‌شوند. هرچیزی به جز یک ژل محکم به عنوان یک آزمون منفی محسوب می‌شوند. سنجش نقطه نهایی بر اساس رابطه خطی بین غلظت اندوتوکسین و تشکیل رنگ^۸ (سنجش رنگی) روی گستره نسبتاً کوتاه کوتاه رقت‌های استاندارد، بنا شده است. منحنی استاندارد با ترسیم چگالی‌های نوری از سری‌های استانداردهای اندوتوکسین به عنوان تابعی از غلظت اندوتوکسین، ایجاد می‌شود.

۱-۳-۴-۱ منحنی استاندارد با استفاده از آنالیز رگرسیون خطی، گستره اندوتوکسین را در لگاریتم ۱ (معمولاً 0.1 تا 10 EU/mL) پوشش می‌دهد. حساس‌ترین وسیله برای تعیین مقدار اندوتوکسین که به صورت کمی می‌باشد، سنجش کینتیک است. این آزمون از یک LAL و یک ماده مصنوعی تولیدکننده سوبسترا برای آشکارشدن رنگی اندوتوکسین (مثل روش‌شناسی Bio Whittakers Kinetik-QCL یا

1-Processing aids
2-Gel clot
3-Endpoint assay
4-Kinetic assay
5-Limulus amebocyte lysate
6-Firm
7-Integrity
8-Chromogenic

سنجش‌های مشابه دیگر) استفاده می‌کند. سنجش کینتیک مقدار زمان لازم برای حصول چگالی نوری از پیش تعیین شده (کدورت‌سنجی کینتیک) یا شدت رنگ (رنگ‌زایی کینتیک) که گاهی به آن چگالی نوری شروع^۱ یا چگالی نوری واکنش گفته می‌شود، را اندازه‌گیری می‌کند. خطی بودن، به صورت ضریب همبستگی ≥ 0.980 تعریف می‌شود. داشتن شایستگی لازم برای آزمایشگران روش LAL و این که هر بهر^۲ جدید از واکنشگرها صحت‌گذاری، شوند اهمیت فراوانی دارد. کنترل‌های مثبت محصول^۳ (PPC) باید به بازاری آزمون در نمونه افزوده شود. بازیابی مقدار اضافه‌شده معلوم استاندارد اندوتوکسین باید برای انجام سنجش معتبر به دست آید. توصیه می‌شود که اندازه‌گیری‌های اندوتوکسین با استفاده از غلظت اولیه آلژینات سدیم % ۰.۱ و ۳ بازه رقت (برای مثال ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ برابر) انجام شود. اتصال کلسیم با آلژینات، ممکن است موجب تداخل در سنجش شود. برای معکوس کردن این بازاری، می‌توان منیزیم اضافه کرد. سطح اندوتوکسین در آلژینات در نهایت برای استفاده آن در کاربردهای زیستی پزشکی به عنوان محدودیت‌های مقرراتی برای مقدار اندوتوکسین قابل کاربرد در مورد انسان‌ها، حیاتی است.

۴-۳-۲ محتوای پروتئینی

مقدار پروتئین در سدیم آلژینات بهتر است با استفاده از روش مناسب با حساسیت کافی برای آشکارشدن سطوح پایین آلودگی، سنجش شود. یک روش برای این منظور، روش تعیین مقدار پروتئین نانوآورانژ^۴ بر پایه پایه فلورسانس است. این روش قابلیت تعیین مقدار پروتئین تا حد پایین ۱۰ ng/ml را دارد. مقدار پروتئین باید با استفاده از محلول آلژینات % ۱ (w/w) اصلاح شده برای رطوبت، سنجش شود. تایید غیرحساس بودن روش انتخاب‌شده نسبت به مواد موجود در نمونه و صحت‌گذاری آن با استفاده از روش مرجع بر اساس یک بار انجام شدن آن، امری مهم است. ارزیابی محصول آلژینات از نظر حضور پروتئین‌های اختصاصی که ممکن است موجب بروز واکنش‌های ایمنولوژیکی یا بافتی نامطلوب شود، بر عهده کاربر نهایی است.

۴-۳-۳ محتوای فلزات سنگین با استفاده از روش USP

این آزمون برای اثبات موضوع بیشتر نبودن مقدار ناخالصی‌های فلزات سنگین از حد تعیین شده در ویژگی یک محصول برحسب قسمت در میلیون سرب در موارد آزمون فراهم شده است. تحت شرایط ویژه آزمون، این حد به وسیله مقایسه تصویری همزمان فلزات که با یون سولفید با کنترل آماده شده از یک محلول استاندارد سرب رنگ گرفته‌اند، تعیین می‌شود. موادی که معمولاً به این آزمون جواب می‌دهند عبارتند از: سرب، جیوه، بیسموت، آرسنیک، آنتیموان، قلع، کادمیوم، نقره، مس و مولیبدن.

۴-۳-۴ ایمنی میکروبی‌شناسی

حضور باکتری‌ها، مخمر و قارچ نیز ناخالصی‌هایی هستند که ممکن است در یک نمونه آلژینات وجود داشته باشد. حضور باکتری‌ها همچنین ممکن است در وجود اندوتوکسین‌ها نیز نقش داشته باشد. از آزمون‌های میکروبی زیر قابل استفاده هستند:

الف - آزمون‌های محدودیت میکروبی،

1-Onset
2-Lot
3-Positive product controls
4- NanoOrange protein quantification

ب - آزمون‌های سترون بودن،

پ - آزمون‌ها و ارزیابی‌های زیستی: آزمون‌های اندوتوکسین‌های باکتریایی.

کاربر همچنین بهتر است سایر استانداردها را در نظر داشته باشد، (برای مثال استاندارد ملی ایران شماره ۴۳۰۰ و سایر استانداردهای مندرج در بند مراجع الزامی).

از فیلتراسیون غشایی می‌توان برای تعیین باکتری‌ها، مخمرها و قارچ‌ها در نمونه‌های آلژینات استفاده کرد. نمک آلژینات ابتدا در آب یون‌زدایی شده و سترون حل و سپس با استفاده از روش‌های سترون از یک غشای $0.45 \mu\text{m}$ فیلتر می‌شود. فیلترها متعاقباً روی تریپتیک سویا آگار^۱ برای تعیین حضور باکتری‌ها و روی سابورو دکستروز آگار^۲ برای تعیین حضور مخمر و قارچ گرمخانه‌گذاری می‌شود. اگر محصولات آلژینات قرار است به عنوان یک سد در برابر میکروارگانیسم‌ها به کار رود، این عملکرد باید با آزمون‌های خاصی صحت‌گذاری شود.

۵ ملاحظات تولید^۳ محصول

۱-۵ نوع حلال (برای مثال محیط کشت یا آب)

صورت‌بندی مولکول آلژینات با تغییرات در قدرت یونی مواد حل‌شونده^۴ تغییر خواهد کرد. از این رو، گرانیوی ظاهری یک محلول آلژینات، ممکن است بسته به این که آلژینات در آب یا محیط کشت حاوی نمک حل شده باشد، تغییر کند.

۲-۵ پایداری آلژینات

برای آلژینات، مرتبط‌ترین پارامترهای نشانگر پایداری، آن‌هایی هستند که با کارآمدی پلیمر ارتباط دارند. بسته به عملکرد آلژینات در فرمولاسیون نهایی، پارامترهایی از قبیل گرانیوی (ظاهری و ذاتی)، و وزن مولکولی بایستی در طول مطالعه پایداری، ارزیابی شوند. شرایط ذخیره‌سازی خصوصاً در مورد محلول‌های آلژینات اهمیت زیادی دارند.

۳-۵ روش‌های سترون کردن

سترون کردن برای فرمولاسیون یا کاربری نهایی لازم است. اگر سترون کردن آلژینات لازم باشد، روش‌های جایگزین متعددی در دسترس است. پودر آلژینات را می‌توان با پرتوافکنی گاما^۵ (با تخریب بعدی زنجیره آلژینات منجر به کاهش در وزن مولکولی می‌شود) یا اتیلن اکسید، سترون کرد. محلول‌های آلژینات را می‌توان به شرح زیر سترون کرد:

الف - با استفاده از فیلتر در صورتی که گرانیوی محلول آلژینات اجازه دهد؛

ب- با استفاده از پرتوافکنی گاما منجر به کاهش گرانیوی (وزن مولکولی)؛ و

پ- اتوکلاو (که آن نیز منجر به کاهش در گرانیوی محلول می‌شود).

1-Tryptic Soya Agar

2-Sabouraud dextrose agar

3-Development

4-Solute

5-Gamma irradiation

انتخاب نوع روش سترون سازی به گرانی یا وزن مولکولی مورد نیاز برای کاربرد نهایی بستگی دارد. در صورت استفاده از اتیلن اکسید لازم است آزمون در مورد مواد باقی مانده انجام شود.

۶ جنبه‌های ایمنی و سم‌شناسی آلژینات

۱-۶ سدیم آلژینات در فهرست موادی قرار دارند که به طور کلی ایمن شناخته می‌شوند. به این دلیل سدیم آلژینات (ولی نه سایر نمک‌ها مثلاً منیزیم) می‌تواند در غذاها به عنوان غلیظ‌کننده^۱ یا عامل ژل‌زایی استفاده شود، ولی به معنی استفاده از آلژینات برای کاربردهای دارویی یا زیستی پزشکی یا هر دوی این‌ها نیست.

۲-۶ ایمنی آلژینات در کاربردهای دارویی یا زیست‌پزشکی و محصولات پزشکی حاصل از مهندسی بافتی باید مطابق با راهنماهای موجود چون ISO 10993 و استاندارد ASTM F748 تایید شود.

یادآوری - مطالعات ایمنی پیش‌بالینی ویژه کاربردهای بالینی مورد نظر باید طبق استاندارد CFR 312 انجام گردد.

۳-۶ سازگاری زیستی^۲

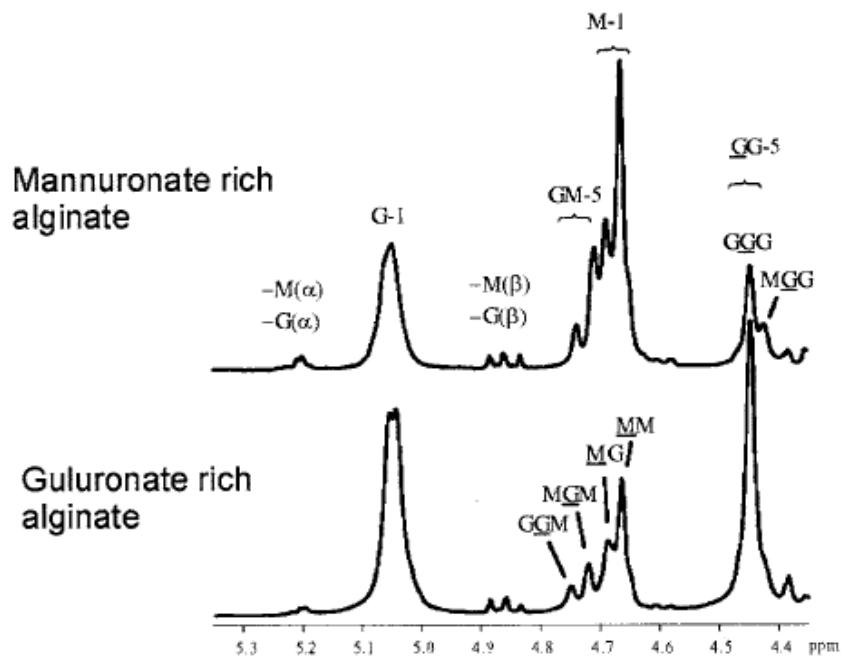
۱-۳-۶ مواد زیستی، موادی با منشا طبیعی یا مصنوعی هستند که به صورت مکمل و یا برای جایگزینی عملکردهای بافت‌های زنده به کار می‌روند. این مواد در صورتی که با یک پاسخ مناسب میزبان در یک کاربرد ویژه عمل کنند، زیست‌سازگار محسوب می‌شوند.

۲-۳-۶ مواد بسیاری برای ایجاد سطح مناسبی از پاسخ بیولوژیکی پس از استفاده بالینی طولانی مدت بر روی حیوانات آزمایشگاهی، معرفی شده‌اند. زمانی که کاربردهای جدید از ماده یا تغییرات ماده یا شکل‌های فیزیکی ماده مد نظر است، باید توصیه‌ها و روش‌های آزمون استانداردهای مندرج در بند مراجع الزامی در نظر گرفته شوند.

۴-۶ آلژینات برای استفاده در کاربردهای دارویی یا زیستی پزشکی و محصولات پزشکی حاصل از مهندسی بافت باید مستندسازی شود.

1-Thickener

2-Biocompatibility



شكل ١ - زنجيره آلجينات

پیوست الف

(اطلاعاتی)

مبنای کار

استفاده از پلیمرهای زیستی^۱ طبیعی برای کاربردهای دارویی یا زیستی پزشکی و در TEMPS در حال افزایش است. این استاندارد برای راهنمایی در توصیف و پارامترهای آزمون سدیم آلژینات به کار رفته در چنین کاربردهایی، طراحی شده است. دانش مربوط به ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی آلژینات، همچون نسبت گلورونات به مانورونات، اندازه بلوک^۲ G، وزن مولکولی (یا گراندروی)، به کاربران نهایی در انتخاب آلژینات مناسب برای کاربردهای اختصاصی آن‌ها کمک خواهد کرد. دانش مربوط به این پارامترها همچنین موجب حصول اطمینان از این امر می‌شود که کاربران می‌توانند مواد مشابه را از تامین‌کنندگان بخواهند. توصیف مولکولی آلژینات همچنین به کاربران نهایی در مستندسازی ابزارها و یا فرمولاسیون‌هایشان کمک خواهد کرد.

آزمون‌های مطرح شده در این استاندارد جهت ترخیص^۳ آلژینات برای کاربر نهایی کافی است. سایر آزمون‌های صحت‌گذاری شده که هدف مورد نظر در این استاندارد را تامین می‌کنند، می‌توانند به عنوان جایگزین به کار روند. آزمون‌ها ممکن است برای توصیف و عملکرد محصول نهایی مناسب نباشند.

1-Biopolymer
2-G-block size
3-Release

پیوست ب (اطلاعاتی)

زمینه

ب ۱- "آلژینات" به مانده گروهی از کopolymerهای دوتایی بدون شاخه از گلوکوزید پیوندی ۱-۴-D-β مانورونیک اسید (M) و L-α گلورونیک اسید (G) اطلاق می‌شود. مقدار نسبی از دو مونومر اورونیک اسید و ترتیب متوالی آن‌ها در طول زنجیره پلیمر بسته به منشا آلژینات، تنوع گسترده‌ای دارند. مانده‌های یورونیک اسید در طول زنجیره پلیمری با الگوی بلوکی که در آن بلوک‌های هوموپلی‌مری باقی مانده‌های G (بلوک‌های G)، بلوک‌های هوموپلیمری باقی مانده M (بلوک‌های M) و بلوک‌های با توالی متغیر واحدهای M و G (بلوک‌های MG) به طور همزمان قرار دارند، توزیع شده‌اند. از همین رو، مولکول آلژینات تنها با استفاده از ترکیب منومری قابل توصیف نیست. توصیف NMR توالی مانده‌های M و G در زنجیره آلژینات برای محاسبه طول متوسط بلوک لازم است. همچنین طیف‌بینی NMR نشان می‌دهد که آلژینات هیچ واحد تکرارشونده‌ای منظمی ندارد. طول زنجیره پلیمر به صورت ذاتی و طبیعی بلند است، ولی در طول فرایند ساخت کاهش می‌یابد. دپلیمریزاسیون یک فرایند طبیعی برای آلژینات است. وزن مولکولی آلژینات‌های تجاری معمولاً بیشتر از 5×10^5 g/mol، مشابه درجه پلیمریزاسیون (DP)^۱ تقریباً ۲۵۰۰ است.

ب ۲- مواد خام برای تولید آلژینات

ب ۱-۲- ساخت صنعتی آلژینات در حال حاضر بر پایه استخراج پلیمر از جلبک قهوه‌ای است. آلژینات ممکن است به صورت ماده‌ای خارج سلولی توسط برخی باکتری‌ها نیز تولید شود. تولید بعضی از آلژینات‌ها از طریق تخمیر نیز عملی است.

ب ۲-۲- خزّه دریایی به صورت طبیعی عمدتاً در مناطق گرمسیر رشد می‌کنند ولی مقادیر زیادی نیز در خاور دور، علی‌الخصوص در سواحل چین و نزدیکی ژاپن کشت شده‌اند.

ب ۲-۳- سختی گیاه نشان‌دهنده محتوای گلورونیک اسید و به ویژه محتوای بلوک‌های G است. افزایش طول بلوک G منجر به افزایش قدرت ژل ناشی از افزایش اتصالات عرضی^۲ مولکول‌های آلژینات به وسیله کلسیم می‌شود.

ب ۳- تغییرات در ترکیب شیمیایی و ساختار متوالی آلژینات

تغییرات در ترکیب شیمیایی و ساختار متوالی آلژینات با گونه‌های خزّه و اشنه دریایی که آلژینات از آن استخراج شده است، مرتبط است. جدول ب ۱ چند اختلاف در ترکیب آلژینات‌های به دست آمده از منابع مختلف خزّه دریایی را نشان می‌دهد. جدول مزبور نشان می‌دهد که گستره‌ی از ترکیب‌ها وجود دارد که باید هنگام استفاده از آلژینات‌ها در کاربردهای زیست‌پزشکی و دارویی تعریف و توصیف شود. گستره ترکیب شیمیایی و ساختار متوالی می‌تواند بسته به کاربرد نهایی عریض و یا باریک باشد.

1-Degree of polymerization

2-Cross-linking

ب-۴ ویژگی‌های عملکردی و کاربردهای آلزینات

ب-۴-۱ خواص ویسکوالاستیک^۱ آلزینات اهمیت ویژه‌ای در بیشتر کاربردهای زیست‌پزشکی دارد. قابلیت حل شدن، متورم‌شوندگی و خواص تشکیل‌دهنده فیلم از جمله خواص دیگر مطرح در کاربردهای زیست‌پزشکی و دارویی آلزینات‌ها هستند.

ب-۴-۲ خواص ژلی، تابعی از ترکیب M/G و ساختار متوالی M و G در طول زنجیره آلزینات هستند. مونومرهای متوالی گلورونیک یک بلوک G را تشکیل می‌دهند که نواحی‌ای را درون مولکول آلزینات نشان می‌دهد که قابلیت اتصال عرضی با کاتیون‌های چندظرفیتی را دارند. در عمل، اغلب کلسیم به عنوان کاتیون برای اتصال عرضی استفاده می‌شود.

ب-۴-۳ خواص غلیظ شدن (گرانروی) آلزینات، تابعی از وزن مولکولی و صورت‌بندی مولکول آلزینات در محلول است. برهم‌کنش با سایر مولکول‌ها در محلول و نیز رقابت برای آب در غلظت‌های بالای آلزینات، ویژگی‌های جریان یافتن^۲ محلول آلزینات را تحت تاثیر قرار می‌دهد. کلسیم یا سایر مواد اتصال عرضی که در مقادیر اندک یافت می‌شوند، موجب افزایش گرانروی اندازه‌گیری شده به طور تصنعی (در اثر تشکیل توده) می‌شوند و در نتیجه محلول‌هایی با ویژگی‌های جریان تیکسوتروپیک^۳ حاصل می‌شود. می‌توان با افزودن یک سکوسترانت^۴ که به عامل اتصال عرضی می‌پیوندد، از اثر یادشده جلوگیری نمود (اندازه‌گیری گرانروی بالای تصنعی).

ب-۴-۴ خواص ژل‌دهندگی و غلیظ‌کنندگی آلزینات به ترتیب افزوده شدن مواد مختلف بستگی دارد. ب-۴-۵ قابلیت حل شدن آلزینات با میزان تفکیک^۵ مولکول آلزینات است. در pH کمتر از ۳، هر دو ساختار M و G به عنوان آلزینیک اسید رسوب می‌کند، در حالی که ساختارهای جایگزین همچنان در محلول باقی می‌مانند، حتی در صورتی که به طور کامل پروتونه^۶ شده باشند.

ب-۴-۶ جذابیت فروش آلزینات به سرعت هیدراسیون بستگی دارد و این موضوع خود قویا به حالتی که آلزینات در آن با حلال (آب) برهم‌کنش دارد، بستگی دارد. آلزینات‌ها دارای اتصالات عرضی آهسته‌تر از سدیم آلزینات خالص متورم می‌شود.

ب-۴-۷ فیلم‌ها می‌توانند به طور ساده از محلول‌های آلزینات و از طریق تبخیر حلال ایجاد شوند. وزن مولکولی آلزینات باید بالاتر از حد پایین‌تر خاص باشد تا فیلم تشکیل و از بروز شکنندگی^۷ آن جلوگیری شود. فیلم‌ها می‌توانند به صورت درجا^۸ از طریق پاشش^۹ محلول آلزینات روی سطح پیوندی^{۱۰} ایجاد شوند.

-
- 1-Viscoelastic
 - 2-Flow properties
 - 3- Thixotropic
 - 4- Sequestant
 - 5-Dissociation
 - 6- Protonate
 - 7-Brittleness
 - 8- in situ
 - 9-Spraying
 - 10-Binding surface

