



دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر
فصلنامه‌ی کاربرد شیمی در محیط زیست

سال یازدهم، شماره‌ی ۴۳
تابستان ۱۳۹۹، صفحات ۶۵-۵۵

بررسی رفتار هیدروژل های نفوذی در شبکه پلیمری I.P.N توسط N- وینیل پیرولیدون و وینیل سولفونیک اسید در شدت یون های مختلف برای جذب انسولین

امیر سپهریان آذر*

گروه شیمی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

Email: amir.sepehrianazar@iau.ac.ir

زهره پيله‌ورزاده

گروه شیمی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

چکیده

در این کار ابتدا محلول استوک با استفاده از محلول فیزیولوژیک و انسولین تهیه شد سپس دو مونومر وینیل پیرولیدون و وینیل سولفونیک اسید را در دمای 65°C از طریق پلیمریزاسیون رادیکال آزاد و با استفاده از AIBN به عنوان آغازگر و N و N متیلن بیس اکریل آمید به عنوان عامل شبکه‌ساز استفاده شد و بعد از مدت زمان ۵ ساعت و ۴۵ دقیقه کوهیدروژل مورد نظر سنتز شد این کوهیدروژل‌های تولید شده را در نسبت‌های مولی ۱ به ۱ / ۱ به ۱ / ۰/۵ به ۱ / ۰/۲۵ به دست آمد سپس به بررسی خواص تورم هیدروژل‌های سنتز شده (هیدروژل آمفیفیلیت) در شدت یون‌های مختلف پرداخته و ماکزیمم تورم به دست آمد و نمودار سینتیک تورم‌ها رسم شد.

کلیدواژه: جذب- انسولین - هیدروژل- وینیل پیرولیدون- وینیل سولفونیک اسید- شدت یون.

مقدمه

هیدروژل‌های هیدروفیلیک ظرفیت زیادی برای جذب آب دارند کاربردهای بسیار زیادی از جمله تهیه انسولین خوراکی برای بیماران دیابتی دارند اگر میزان انسولین در بدن کم شود بدن شروع به تجزیه سلول‌های چربی ذخیره شده خود می‌کند که بسیار مضر است. در اینجا به دنبال روشی هستیم تا بتوان با استفاده از هیدروژل‌ها انسولین را به صورت خوراکی تولید کرد و از آسیب دیدن آن در محیط معده جلوگیری شود. هیدروژل‌ها می‌توانند وسیله مفیدی برای رهش دارو در محل مورد نظر باشند. زیست سازگاری هیدروژل‌ها به علت وجود آب در آنهاست [۱].

پلیمرهای سه بعدی در آب حل نمی‌شوند بلکه می‌توانند آب را در داخل خودشان جذب نمایند و متورم شوند، بنابراین این خاصیت هیدروژل‌ها دامنه کاربرد آن‌ها را گسترده می‌کند. مثلاً در کشاورزی، تصفیه آب، پزشکی، مواد غذایی و ... کاربرد دارند [۲-۳] ویژگی‌های بسیار مهمی در دنیا دارند. تحقیقات نشان می‌دهد که حدود ۴۰۰ میلیون از مردم جهان درگیر بیماری دیابت هستند که ناتوانی بدن در سوخت گلوکز خون در تراز نرمال را نشان می‌دهد [۴] با تزریق انسولین به بدن تا به امروز شاهد کاهش گلوکز خون و درمان دیابت بوده ایم، ولی این تزریق هم معایبی به دنبال دارد، از جمله: درد، عفونت، ناراحتی پوستی و ... با توجه به دلایلی که گفته شد تلاش بر این داریم که راه‌های جدیدی برای درمان دیابت از جمله استعمال دهانی داروی انسولین داشته باشیم اما با توجه به اینکه معده خاصیت اسیدی دارد بعد از استعمال دارو به صورت خوراکی در مدت زمان کوتاهی توسط آنزیم‌های پرولیتیک تخریب می‌شود پس باید بتوان یک حامل موج (دورانی) را طراحی کرد که انسولین را از صدمه دیدن در محیط معده محافظت کند [۵-۶] از بین انواع هیدروژل‌ها هیدروژل‌های آب‌دوست یا هیدروفیلیک ظرفیت زیادی برای جذب آب دارند. در اینکار هیدروژل وینیل

پیرولیدون و وینیل سولفونیک اسید را با استفاده از پلیمریزاسیون رادیکال آزاد سنتز گردیده و از آزو ایزو بوتیرو نیتریل به عنوان آغازگر، و N,N متیلن بیس آکریل آمید به عنوان عامل شبکه‌ساز برای تولید هیدروژل‌ها استفاده شده است. همانطور که گفته شد این هیدروژل‌ها در موارد مختلف کاربردهای زیادی دارند از جمله تهیه انسولین خوراکی برای بیماران دیابتی اگر سطح قند خون فرد مبتلا به دیابت به خوبی کنترل نشود ممکن است خون فرد اسیدی شود و کتواسیدوز اتفاق بیفتد و در این حالت بدن قادر به تولید انسولین کافی نیست انسولین کمک می‌کند تا قند غذاهای مصرفی به سلول‌ها منتقل شود و از آن به عنوان سوخت استفاده کند اگر میزان انسولین در بدن کم شود بدن شروع به تجزیه سلول‌های چربی ذخیره شده خود می‌کند که کاهش این اسیدها باعث کاهش pH خون می‌شود. خود انسولین یک هورمون پپتیدی بسیار کوچک و مهم برای پستانداران است که در فرایندهایی مانند رشد سلولی، تمایز سلولی، انتقال غشایی مواد مغذی و متابولیسم نقش دارد [۱۴]. و از دو زنجیره پپتیدی A, B تشکیل شده که زنجیره A دارای ۲۱ اسید آمینه و زنجیره B دارای ۳۰ اسید آمینه می‌باشد [۱۶] (در همه گونه‌های انسولین از جمله انسولین انسانی دارای ۵۱ نوع اسید آمینه می‌باشد و وزن ملکولی آن حدود ۶۰۰۰ است این دو زنجیره با هم دیگر برهم کنش‌های غیرکوالانسی متعددی دارند و توسط پیوند دی‌سولفید به یکدیگر متصل شده‌اند انسولین با گیرنده‌های انسولین در سلول‌های ماهیچه ای، کبد، بافت چربی تعامل دارد [۱۴] و به عنوان یک مونومر به گیرنده متصل می‌شود و اشکال مختلفی از نظر فیزیولوژیکی به خود می‌گیرد غلظت PH ترکیب حلال و غلظت یون فلزی می‌تواند بر حلالیت انسولین تاثیر گذار باشد غلظت فیزیولوژیک انسولین در خون بالاتر از ۹ است که گردش آن و اثرات بیولوژیکی آن به عنوان مونومر را تضمین می‌کند [۱۴-۱۵] قرار گرفتن مداوم

نگهداری شد تا مونومرهای اضافی از بین برود و سپس درصد ژل شدن و ماکزیم تورم آن‌ها به دست آمد. هیدروژل‌های تهیه شده در غلظت یون‌های مختلف Na_2SO_4 , NaCl , KCl به مقادیرهای ۰/۰۰۱، ۰/۰۱ و ۰/۱ مولار بررسی گردید برای شناسایی هیدروژل آمفیفیلیتی و مشاهده جذب انسولین و ایجاد کمپلکس بین دو پلیمر از دستگاه U.V استفاده شد در چند سال اخیر با استفاده از UV ساختار و عملکرد پروتئین‌ها را بررسی کرده‌اند [۸-۱۱]. این امر به ویژه برای صنایع غذایی و دارویی و برای رشته پزشکی که در آن ثبات ساختاری و فعالیت پروتئین‌ها به عنوان دارو یا مواد مغذی از اهمیت هسته-ای برخوردار است، مرتبط است.

در صنعت داروسازی، آسیب ناشی از اشعه ماوراء بنفش به پروتئین‌ها می‌تواند در طول تولید، فرمولاسیون، بازرسی‌های بصری، عملیات پر کردن و تکمیل، بسته بندی، ذخیره‌سازی و تحویل دارو رخ دهد، زیرا محصولات پروتئینی به احتمال زیاد در معرض اشعه UV طبیعی قرار می‌گیرند یا منابع نور مصنوعی [۹-۱۲]. همین امر ممکن است در حین جابجایی و تجویز داروها به بیماران، در بیمارستان‌ها و کلینیک‌ها (به عنوان مثال استفاده از کیسه‌های داخل وریدی برای تجویز دارو) رخ دهد [۹-۱۳] در پروتئین‌ها، اهداف اصلی تخریب نور ناشی از اشعه ماوراء بنفش، ستون فقرات پپتیدی، تریپتوفان، تیروزین (Tyr, Y) فیل آلانین و سیستین هستند یخته صورت می‌گیرد [۲۰] اگرچه انسولین به عنوان یک مونومر به گیرنده خود متصل می‌شود، اما اشکال مختلفی را هم از نظر فیزیولوژیکی در محلول به خود می‌گیرد [۱۷-۱۹] دایمرها، دایمرهای مضاعف (یا تترامرها) دایمرهای سه گانه (یا هگزامرها) و سنگدانه‌های مرتبه بالاتر را تشکیل می‌دهد [۲۰] شکل انسولین در محلول به مانند غلظت انسولین، pH و ترکیب حلال، و غلظت یون فلز، که همچنین می‌تواند بر بار و حلالیت مولکول انسولین تأثیر بگذارد [۱۷-۲۰] دایمرها در غلظت‌های حدود 10×10^{-6} M تشکیل می‌شوند [۲۰-۳۶] در خون، غلظت فیزیولوژیکی انسولین به

در معرض اشعه UV-VIS باعث شکسته شدن پیوند دی-سولفید (SS) می‌شود. پس کمبود انسولین در بدن بسیار مضر است بیماران دیابتی مجبور به تزریق انسولین حتی به صورت روزانه‌اند که این امر بسیار آزار دهنده است پس برای رفع این مشکل به دنبال روشی هستیم تا بتوان انسولین را به صورت خوراکی مصرف نمود و از تخریب آن در معده جلوگیری کرد. هیدروژل (وینیل پیرولیدون-وینیل سولفونیک اسید) در نسبت‌های جرمی مختلف سنتز گردید میزان تورم هیدروژل در محیط‌های مختلف براساس نسبت‌های متفاوت جرمی و اجزای تشکیل دهنده این هیدروژل در شدت یون مختلف بررسی گردید میزان تورم هیدروژل‌ها در شدت یون‌های مختلف یعنی تأثیر نمک Na_2SO_4 , NaCl , KCl در غلظت-های ۰/۰۰۱، ۰/۰۱ و ۰/۱ مولار عامل اتصال دهنده عرضی ۰/۰۰۲ بررسی گردید. هیدروژل‌های آمفیفیلیتی در شدت یون خواص بسیار مخصوصی از خود نشان می‌دهند مونومر این هیدروژل‌ها در آب به راحتی حل می‌شود و در محلول آبی تجمعی از زنجیرهای دارای بار مثبت و منفی را به وجود می‌آورد که به این محلول‌ها، محلول‌های پلی الکترولیت می‌گویند. محلول‌های پلی الکترولیتی نیز در دما، pH و شدت یون خواص بسیار ویژه‌ای را از خود نشان می‌دهند این هیدروژل‌ها در انتقال دارو به هدف و یا در ژن درمانی و یا در اصلاح ترکی DNA استفاده می‌شود در این پروژه تحقیقاتی از پلیمر آب‌دوست وینیل پیرولیدون و وینیل سولفونیک اسید استفاده شد به علت داشتن گروه آمین در وینیل پیرولیدون، و با توجه به این که پلیمر وینیل سولفونیک اسید دارای انرژی ماکسول بسیاری است با هم کمپلکس گردید پس به این عمل تولید هیدروژل تودرتو یا I.P.N گفته می‌شود پس هیدروژل‌های I.P.N به نسبت‌های وزنی ۱ به ۱، ۱ به ۰/۵ و ۱ به ۰/۲۵ از طریق پلیمریزاسیون رادیکال آزاد در دمای ۶۵ °C و با استفاده از آغازگر A.I.B.N و عامل شبکه‌ساز N, N متیلن بیس آکریل امید تهیه شد هیدروژل‌های تهیه شده را ابتدا وزن کرده و سپس در آب مقطر به مدت ۲۴ ساعت

استفاده شد همینطور یک ویال انسولین NPH از داروخانه معتبر خریداری شد.

- دستگاه‌های مورد استفاده

UV-VIS: نانو اسپکتروفتومتر با حجم ۱-۲ میکرولیتر

روش‌های تهیه هیدروژل‌ها:

برای تهیه هیدروژل ۱ مول از مونومر وینیل سولفونیک اسید معادل ۱/۱ سی سی و ۱ مول مونومر وینیل پیرولیدون معادل ۰/۹ سی سی بود را مخلوط کرده سپس ۰/۰۰۲ گرم آزوبیس ایزوبوتیرونیتریل AIBN اضافه شد، سپس مقدار ۰/۰۰۲ گرم هم عامل شبکه ساز N و N' متیلن بیس اکریل آمید به این محلول‌ها اضافه شدند خوب مخلوط کرده و سپس در نسبت‌های متفاوت تهیه شدند (مقدار وینیل سولفونیک اسید در نسبت‌های متفاوت متغیر ولی مقدار وینیل پیرولیدون ثابت بود) این مخلوط‌های متفاوت در لوله‌های هم شکل و هم اندازه و هم قطر ریخته شدند (انتهای نی‌ها کاملاً بسته و مهر و موم شده بود) و در داخل بشر با دمای ۶۵ درجه سانتی‌گراد برای ۵ ساعت و ۴۵ دقیقه قرار گرفتند بعد از سنتز ژل‌ها از نی خارج شده و به قسمت‌های تقریباً مساوی و هم اندازه بریده شدند بعد از وزن کردن به مدت ۲۴ ساعت در داخل آب مقطر قرار گرفتند، دوباره بعد از خارج کردن از آب مقطر وزن شدند و به مدت ۲۴ ساعت در دمای آزمایشگاه قرار گرفتند تا کاملاً خشک شوند سپس در داخل آون قرار داده شدند تا کاملاً خشک شوند در این مطالعه نسبت‌های تهیه شده به ترتیب عبارتند از: ۱ به ۰/۵، ۰/۵ به ۰/۲۵، بعد هیدروژل‌های خشک شده وزن شدند و میزان و در صد تورم آن‌ها در محلول‌هایی با شدت یون‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفتند.

برای تنظیم شدت یون‌های مختلف از نمک‌های گوناگون مانند NaCl, Na₂SO₄, KCl استفاده شد.

طور کلی ۱۰ - ۹ M است که گردش انسولین و اثرات بیولوژیکی آن را به عنوان یک مونومر تضمین می‌کند [۱۷] تجمع انسولین با افزایش غلظت آغاز می‌شود و چندین مدل برای توصیف پدیده در غیاب یون‌های فلزی پیشنهاد شده است [۲۰-۲۱] در حضور روی یا سایر یون‌های فلزی، سه دایمر انسولین انسانی به آسانی به هگزامرها متصل می‌شوند [۲۰-۲۲] انسولین هگزامریک Zn₂ از طریق هماهنگی دو یون روی جمع می‌شود و ساختاری مشابه با گونه‌های ذخیره طبیعی پپتید در سلول‌های بتا پانکراس دارد [۲۲].

پایداری مولکول انسولین در هر یک از حالت‌های تجمع آن به دلیل اهمیت آن برای آماده سازی‌های دارویی، در طول سال‌ها به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است مطالعات متعددی در مورد اثرات pH دما و سایر تنش‌های محیطی بر ساختار و عملکرد پپتید گزارش شده است [۲۳] اما توجه کمی به قرار گرفتن در معرض انسولین در برابر نور UV داده شده است.

مواد و روش‌ها

مواد شیمیایی که در این تحقیق جهت پلیمریزاسیون و تولید هیدروژل مورد استفاده قرار گرفتند عبارت‌اند از: وینیل سولفونیک اسید، وینیل پیرولیدون، N,N' متیلن بیس اکریل آمید و آزوبیس ایزوبوتیرونیتریل (AIBN) وینیل سولفونیک اسید که به عنوان مونومر اول از مرک خریداری شد و وینیل پیرولیدون که به عنوان مونومر دوم مورد استفاده قرار گرفت و از مرک خریداری گردید N,N' متیلن بیس اکریل آمید با خلوص ۹۹٪ از شرکت آلدریچ خریداری گردید و به عنوان عامل شبکه ساز مورد استفاده قرار گرفت آزوبیس ایزوبوتیرونیتریل (AIBN) از شرکت مرک خریداری شد و به عنوان آغازگر مورد استفاده قرار گرفت. این مواد دارای کیفیت و خلوص بالایی بوده و به صورت خریداری شده مورد استفاده قرار گرفتند آب مقطر مورد استفاده آب دو بار تقطیر با pH=۷ بود و برای تنظیم شدت یون‌های مختلف از نمک‌های NaCl, KCl, Na₂SO₄

مخلوط‌های متفاوت در لوله‌های هم شکل و هم اندازه و هم قطر ریخته شدند (انتهای نی‌ها کاملاً بسته و مهر و موم شده بود) و در داخل بشر با دمای ۶۵ درجه سانتی‌گراد برای ۵ ساعت و ۴۵ دقیقه قرار گرفتند بعد از سنتز ژل‌ها از نی خارج شده و به قسمت‌های تقریباً مساوی و هم اندازه بریده شدند بعد از وزن کردن به مدت ۲۴ ساعت در داخل آب مقطر قرار گرفتند، دوباره بعد از خارج کردن از آب مقطر وزن شدند و به مدت ۲۴ ساعت در دمای آزمایشگاه قرار گرفتند تا کاملاً خشک شوند سپس در داخل آون قرار داده شدند تا در دمای ۳۷ °C معادل دمای بدن انسان کاملاً خشک شوند در این مطالعه نسبت‌های تهیه شده به ترتیب عبارتند از: ۱ به ۱ به ۰/۵ به ۱ به ۰/۲۵ بعد هیدروژل‌های خشک شده وزن شدند و برای مشاهده جذب انسولین مورد استفاده قرار گرفتند.

UV-VIS: نانو اسپکتروفتومتر با حجم ۱-۲ میکرولیتر برای بررسی جذب انسولین از دستگاه UV-VIS استفاده شد ابتدا از محلول استوک تازه سنتز شده UV گرفته شد (برای اطمینان از اینکه جذب در محلول استوک ثابت است و تغییر نمی‌کند در فواصل زمانی مشخص ۳ بار تکرار شد و بدون تغییر بود سپس ژل مورد نظر وزن شد و داخل محلول استوک انداخته شد بعد از نیم ساعت یک ساعت و یک و نیم ساعت UV گرفته و سپس نمودار مربوطه رسم شد.

نتایج و بحث

بررسی رفتار تورمی هیدروژل‌ها (پلی وینیل پیرولیدون- وینیل سولفونیک اسید) با نسبت‌های متفاوت و نمک‌های مختلف در غلظت‌های مختلف در pH=۷ و عامل اتصال دهنده عرضی ۰/۰۰۲ گرم در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد
۱- بررسی رفتار تورمی هیدروژل‌ها (پلی وینیل پیرولیدون- وینیل سولفونیک اسید) با نسبت‌های مختلف و غلظت‌های مختلف در pH=۷ و عامل اتصال دهنده عرضی ۰/۰۰۲ گرم و غلظت (۰/۱ M) Na₂SO₄.

از این نمک‌ها در نسبت‌های ۰/۰۰۱ و ۰/۰۱ و ۰/۱ مولار محلول تهیه گردید (بعد از انجام محاسبات مربوطه) و ژل-های خشک شده را در نسبت‌های مختلف وزن کرده و داخل محلول‌ها با شدت یون‌های مختلف انداخته شد و میزان تورم آن‌ها در بازه زمانی مختلف محاسبه و تا زمان ثابت شدن تورم بررسی گردید و مقادیر با استفاده از فرمول زیر به دست آمد:

$$\%S = \frac{m - m_0}{m_0} \times 100$$

m_0 وزن ژل خشک

m وزن ژل متورم شده در زمان‌های متغیر

S درصد تورم

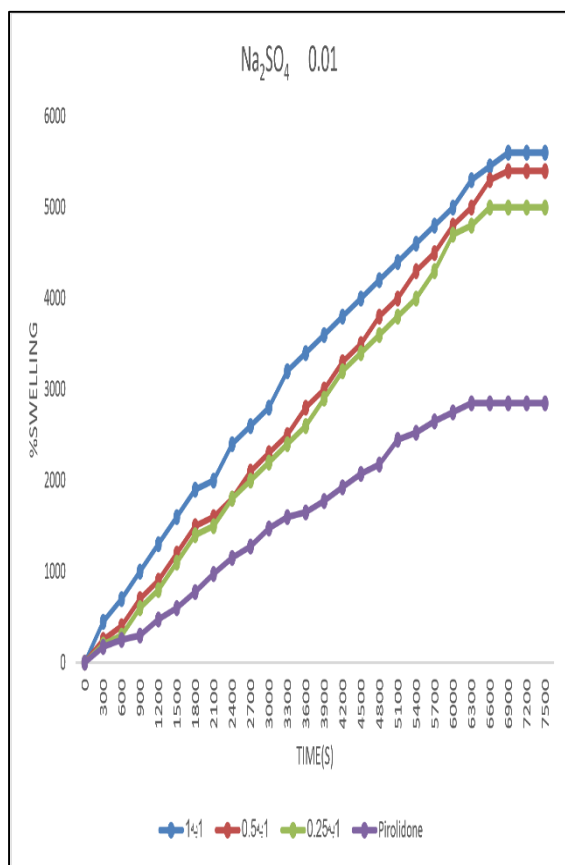
بعد از انجام محاسبات گرافیک‌های مربوطه که در پایین به آن‌ها اشاره شده رسم شد.

تهیه محلول استوک (فیزیولوژیک):

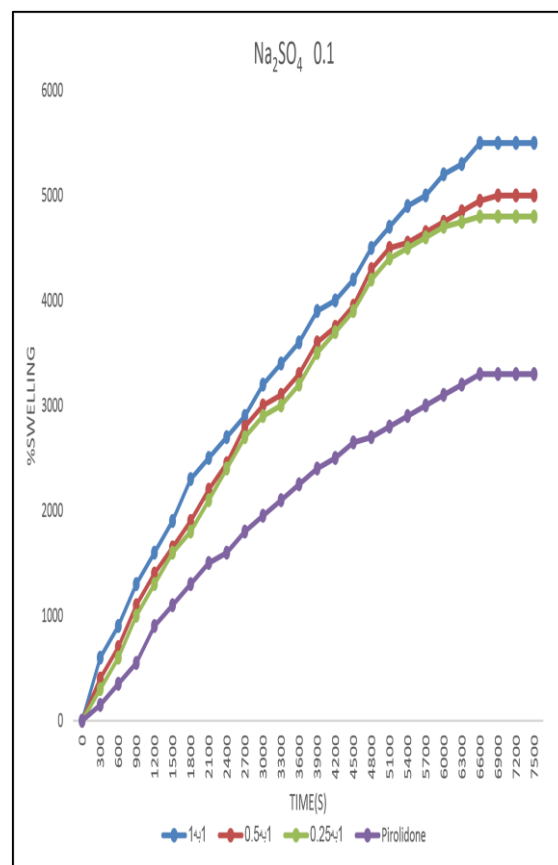
برای این منظور از (NaCl نمک طعام) به مقدار ۹ گرم استفاده شد سپس نمک به خوبی در ۱۰۰۰ سی سی آب مقطر حل شد به طوری که دیگر اثری از نمک‌ها باقی نماند تهیه این محلول فیزیولوژیک به دلیل این است که محلول غلظتی مشابه غلظت بدن پیدا کند سپس یک ویال کامل انسولین NPH معاد ۰/۰۷ سی سی انسولین به محلول فیزیولوژیک اضافه شد و محلول استوک آماده شد.

روش تهیه هیدروژل‌ها با استفاده از محلول استوک:

برای تهیه این هیدروژل مشابه روش قبلی کار شد ۱ مول از مونومر وینیل سولفونیک اسید معادل ۱/۱ سی سی و ۱ مول مونومر وینیل پیرولیدون معادل ۰/۹ سی سی بود را مخلوط کرده سپس ۰/۰۰۲ گرم آزوبیس ایزوبوتیرونیتریل AIBN اضافه شد، سپس مقدار ۰/۰۰۲ گرم هم عامل شبکه ساز N و N' متیلن بیس اکریل آمید به این محلول‌ها اضافه شدند خوب مخلوط کرده و سپس به مقدار خیلی کم ۰/۰۲ سی سی از محلول استوک به مواد اضافه شد سپس در نسبت‌های متفاوت تهیه شدند (مقدار وینیل سولفونیک اسید در نسبت-های متفاوت متغیر ولی مقدار وینیل پیرولیدون ثابت بود) این



نمودار ۲: تورم هیدروژل‌های کمپلکسی در نسبت مولی (۰/۱ M) Na_2SO_4 .



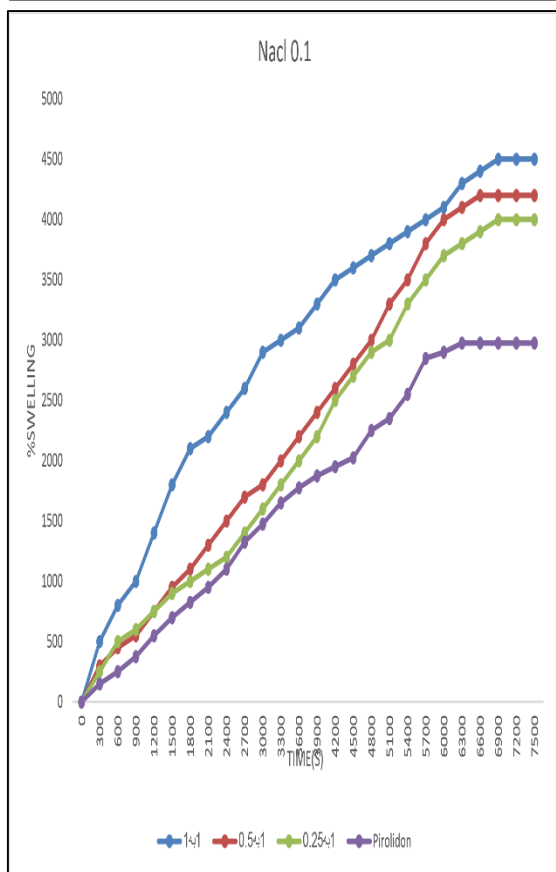
نمودار ۱: میزان تورم هیدروژل‌های کمپلکسی در نسبت مولی Na_2SO_4 (۰/۱ M).

با توجه به نمودار شماره ۲ تورم در غلظت ۰/۰۱ نسبت به غلظت قبلی (۰/۱) بیش تر شده است و علت این امر این است که غلظت نمک کم شده و با توجه به اصل پدیده اسمز و حالت دفع یونی ژل چروکیده شده و تورم در غلظت ۰/۱ کم تر است.

۳- بررسی رفتار تورمی هیدروژل‌ها (پلی وینیل پیرولیدون - وینیل سولفونیک اسید) با نسبت‌های مختلف و غلظت‌های مختلف در $\text{pH}=7$ و عامل اتصال دهنده عرضی ۰/۰۰۲ گرم و غلظت Na_2SO_4 (۰/۱ M).

با توجه به اینکه نمک Na_2SO_4 از نظر نوع بار و نوع یون ($2\text{Na}^+, \text{ISO}_4^-$) نسبت به نمک‌های دیگرمان بیش تر است پس در نتیجه تورم در این حالت نسبت به نمک NaCl بیش تر می‌باشد که به صورت (Na^+, Cl^-) وجود دارد اما با توجه به غلظت‌های مختلف نمک یعنی ۰/۰۰۱ و ۰/۰۱ و ۰/۱ مولار هر چه غلظت بیش تر شود تورم کم تر می‌شود با توجه به اصل پدیده اسمز و وجود حالت دافعه یونی ژل چروکیده شده و در غلظت بیش تر نمک کم تر تورم می‌یابد.

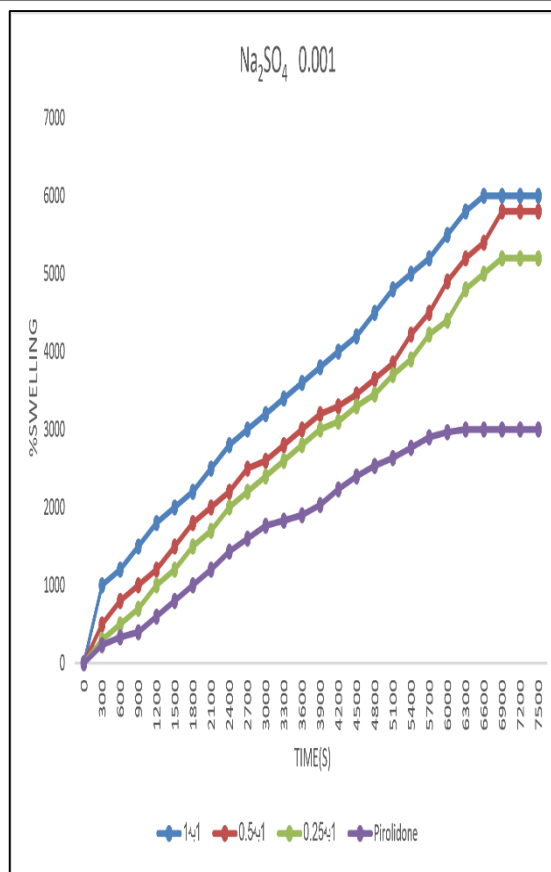
۲- بررسی رفتار تورمی هیدروژل‌ها (پلی وینیل پیرولیدون - وینیل سولفونیک اسید) با نسبت‌های مختلف و غلظت‌های مختلف در $\text{pH}=7$ و عامل اتصال دهنده عرضی ۰/۰۰۲ گرم و غلظت Na_2SO_4 (۰/۱ M).



نمودار ۴: میزان تورم هیدروژل های کمپلکسی در نسبت مولی (۰/۱ M) NaCl

با توجه به نمودار ۴ و وجود نمک NaCl که به صورت دو یون مثبت و منفی (Na^+ , Cl^-) می باشد در این حالت چون غلظت نمک در محلول بیش تر شده پس در نتیجه با توجه به اصل پدیده اسمز و وجود حالت دفع یونی هیدروژل چروکیده شده و خیلی کم تورم پیدا می کند.

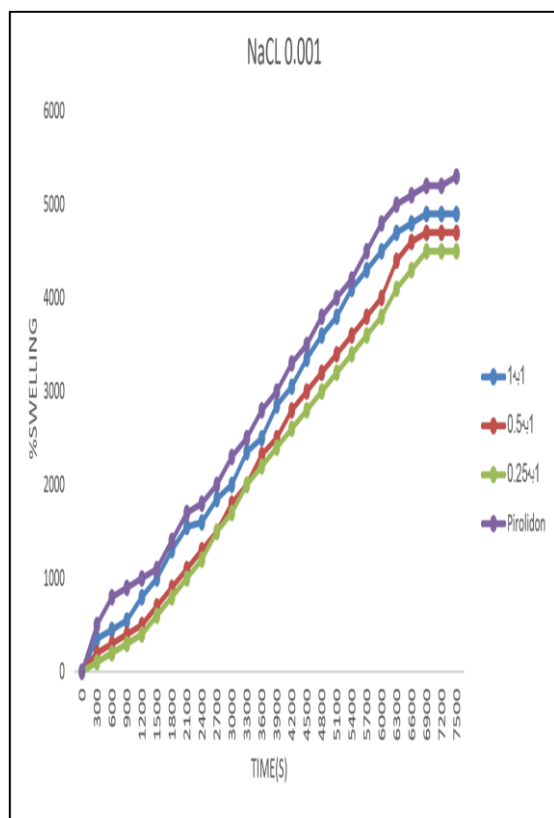
۵- بررسی رفتار تورمی هیدروژل ها (پلی وینیل پیرولیدون - وینیل سولفونیک اسید) با نسبت های مختلف و غلظت های مختلف در $pH=7$ و عامل اتصال دهنده عرضی ۰/۰۰۲ گرم و غلظت (۰/۱ M) NaCl



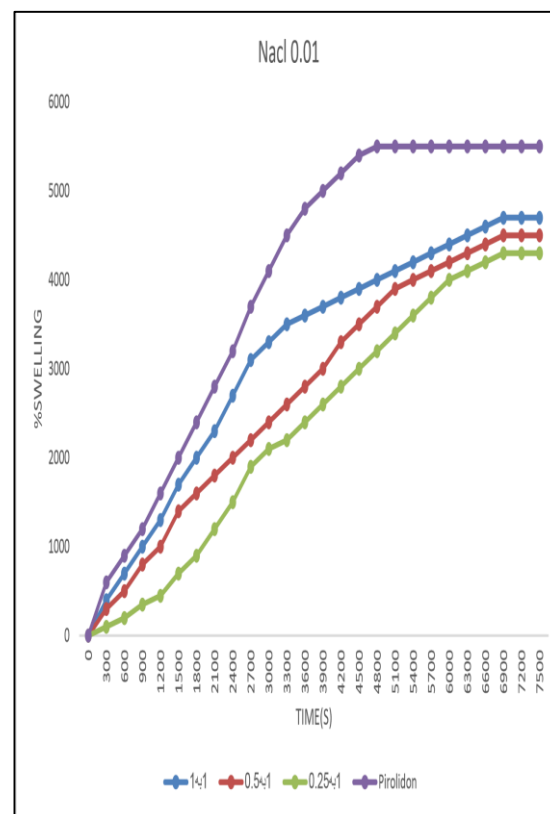
نمودار ۳: نمودار میزان تورم هیدروژل های کمپلکسی در نسبت مولی Na_2SO_4 (۰/۰۰۱ M)

با توجه به نمودار شماره ۳ تورم در غلظت ۰/۰۰۱ نسبت به دو غلظت قبلی بیش تر شده است و علت این امر این است که غلظت نمک کم شده است (هرچه میزان نمک کم تر تورم بیش تر) و با توجه به اصل پدیده اسمز و حالت دفع یونی ژل چروکیده شده و تورم در غلظت های کم تر بیش تر می باشد.

۴- بررسی رفتار تورمی هیدروژل ها (پلی وینیل پیرولیدون - وینیل سولفونیک اسید) با نسبت های مختلف و غلظت های مختلف در $pH=7$ و عامل اتصال دهنده عرضی ۰/۰۰۲ گرم و غلظت (۰/۱ M) NaCl



نمودار ۶: میزان تورم هیدروژل‌های کمپلکسی در نسبت مولی (M) NaCl (۰/۰۰۱)



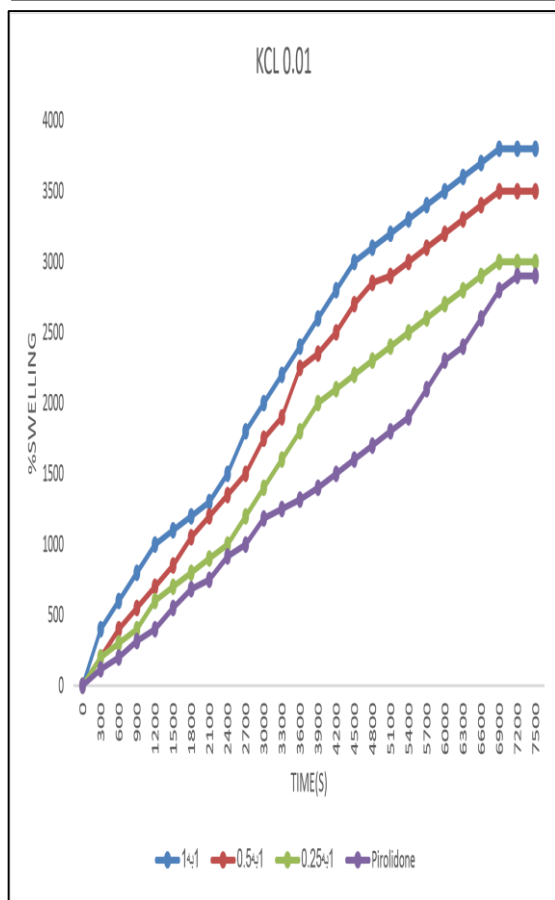
نمودار ۵: میزان تورم هیدروژل‌های کمپلکسی در نسبت مولی (M) NaCl (۰/۰۱)

با توجه به نمودار ۶ غلظت نمک NaCl نسبت به دو نمودار قبلی خیلی کم‌تر شده پس در این حالت چون غلظت نمک در محلول خیلی کم شده ۰/۰۰۱ پس در نتیجه این هیدروژل نسبت به نمودارهای قبلی بیش‌ترین تورم را پیدا کرده است.

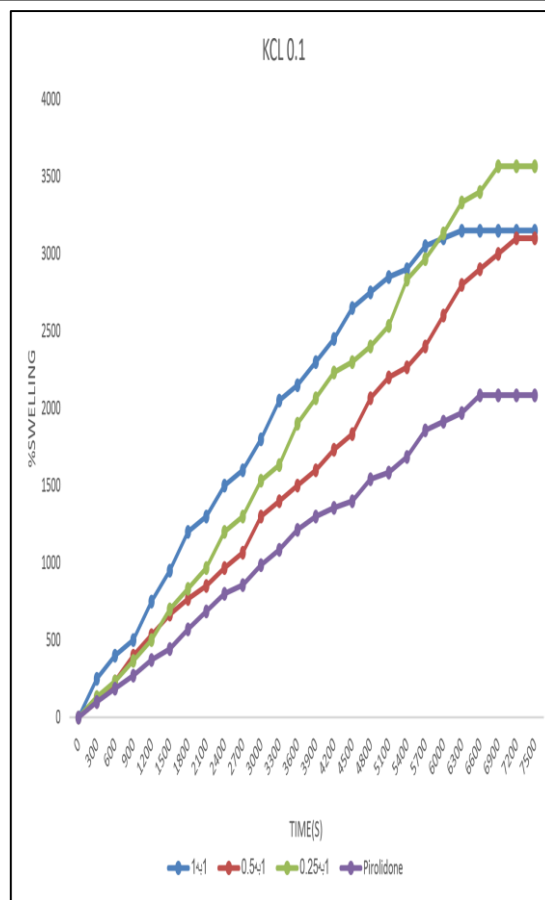
۷- بررسی رفتار تورمی هیدروژل‌ها (پلی وینیل پیرولیدون - وینیل سولفونیک اسید) با نسبت‌های مختلف و غلظت‌های مختلف در pH=۷ و عامل اتصال دهنده عرضی ۰/۰۰۲ گرم و غلظت (۰/۱ M) KCl

با توجه به نمودار ۵ غلظت نمک NaCl کم‌تر شده پس در این حالت چون غلظت نمک در محلول کم‌تر شده پس در نتیجه هیدروژل نسبت به نمودار قبلی بیش‌تر تورم پیدا کرده است.

۶- بررسی رفتار تورمی هیدروژل‌ها (پلی وینیل پیرولیدون - وینیل سولفونیک اسید) با نسبت‌های مختلف و غلظت‌های مختلف در pH=۷ و عامل اتصال دهنده عرضی ۰/۰۰۲ گرم و غلظت (۰/۰۰۱ M) NaCl



نمودار ۸: میزان تورم هیدروژل های کمپلکسی در نسبت مولی (M) KCl (۰/۰۱)



نمودار ۷: میزان تورم هیدروژل های کمپلکسی در نسبت مولی (M) KCl (۰/۱)

با توجه به نمودار ۸ چون غلظت نمک نسبت به نمودار قبلی کم تر شده پس تورم بیش تر از ۰/۱ می باشد.
 ۹- بررسی رفتار تورمی هیدروژل ها (پلی وینیل پیرولیدون- وینیل سولفونیک اسید) با نسبت های مختلف و غلظت های مختلف در pH=۷ و عامل اتصال دهنده عرضی ۰/۰۰۲ گرم و غلظت (۰/۰۰۱ M) KCl

با توجه به نمودار ۷ وجود نمک KCl که به صورت دو یون مثبت و منفی (K^+, Cl^-) می باشد و تورم در این نمک نسبت به دو حالت قبلی کم تر می باشد ولی چون غلظت نمک نسبت به دو حالت بعدی بیش تر پس با توجه به پدیده اسمز و دفعه یونی که باعث چروکیدگی شدن هیدروژل می شود پس تورم کم تر می باشد.

۸- بررسی رفتار تورمی هیدروژل ها (پلی وینیل پیرولیدون- وینیل سولفونیک اسید) با نسبت های مختلف و غلظت های مختلف در pH= ۷ و عامل اتصال دهنده عرضی ۰/۰۰۲ گرم و غلظت (۰/۰۱ M) KCl

جدول ۳- ماکزیمم تورم هیدروژل‌ها در KCl در شدت یون‌های مختلف

1:1	1:0.5	1:0.25	KCl
3500	3200	3000	0.1
3800	3500	3200	0.01
3900	3800	3600	0.001

نتیجه‌گیری

کوهیدروژل‌های آمفی‌فیلیت از طریق پلیمریزاسیون رادیکال آزاد تهیه شد و نتایج زیر به دست آمد:
کوهیدروژل‌ها در نسبت‌های ۱ به ۱ و ۱ به ۰/۵ و ۱ به ۰/۲۵ تهیه شد.

۱- ماکزیمم تورم در شدت یون ۰/۱ Na_2SO_4 :

به ترتیب برای نسبت‌های ۱ به ۰/۵ برابر با ۵۰۰۰ و ۱ به ۰/۲۵ برابر با ۴۸۰۰ و ۱ به ۱ برابر با ۵۵۰۰

۲- ماکزیمم تورم در شدت یون ۰/۰۱ Na_2SO_4 :

به ترتیب برای نسبت‌های ۱ به ۰/۵ برابر با ۵۴۰۰ و ۱ به ۰/۲۵ برابر با ۵۰۰۰ و ۱ به ۱ برابر با ۵۶۰۰

۳- ماکزیمم تورم در شدت یون ۰/۰۰۱ Na_2SO_4 :

به ترتیب برای نسبت‌های ۱ به ۰/۵ برابر با ۵۸۰۰ و ۱ به ۰/۲۵ برابر با ۵۲۰۰ و ۱ به ۱ برابر با ۶۰۰۰

۴- ماکزیمم تورم در شدت یون ۰/۱ NaCl :

به ترتیب برای نسبت‌های ۱ به ۰/۵ برابر با ۴۲۰۰ و ۱ به ۰/۲۵ برابر با ۴۰۰۰ و ۱ به ۱ برابر با ۴۵۰۰

۵- ماکزیمم تورم در شدت یون ۰/۰۱ NaCl :

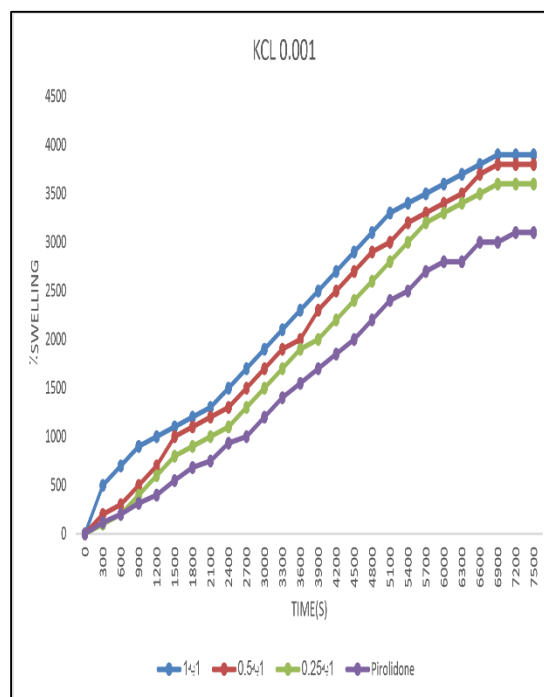
به ترتیب برای نسبت‌های ۱ به ۰/۵ برابر با ۴۵۰۰ و ۱ به ۰/۲۵ برابر با ۴۳۰۰ و ۱ به ۱ برابر با ۴۷۰۰

۶- ماکزیمم تورم در شدت یون ۰/۰۰۱ NaCl :

به ترتیب برای نسبت‌های ۱ به ۰/۵ برابر با ۴۷۰۰ و ۱ به ۰/۲۵ برابر با ۴۹۰۰ و ۱ به ۱ برابر با ۴۵۰۰

۷- ماکزیمم تورم در شدت یون ۰/۱ KCl :

به ترتیب برای نسبت‌های ۱ به ۰/۵ برابر با ۳۲۰۰ و ۱ به ۰/۲۵ برابر با ۳۰۰۰ و ۱ به ۱ برابر با ۳۵۰۰



نمودار ۹: میزان تورم هیدروژل‌های کمپلکسی در نسبت مولی (M)

KCl (۰/۰۰۱)

با توجه به نمودار ۹ چون غلظت نمک نسبت به نمودارهای قبلی کم‌تر شده پس تورم بیش‌تر از دو حالت قبلی می‌باشد زیرا با کم شدن مقدار نمک در محلول حالت دفع یونی کم‌تر شده و فشار اسمزی در قسمتی از ژل نسبت به حالت‌های قبلی کم‌تر شده و تورم افزایش پیدا می‌کند.

جدول ۱- ماکزیمم تورم هیدروژل‌ها در Na_2SO_4 در شدت یون‌های مختلف

1:1	1:0.5	1:0.25	Na_2SO_4
5500	5000	4800	0.1
5600	5400	5000	0.01
6000	5800	5200	0.001

جدول ۲- ماکزیمم تورم هیدروژل‌ها در NaCl در شدت یون‌های مختلف

1:1	1:0.5	1:0.25	NaCl
4500	4200	4000	0.1
4700	4500	4300	0.01
4900	4700	4500	0.001

- [17] Steiner, DF., Chan, SJ., Welsh, JM., Kwok, SC., 1985, Structure and evolution of the insulin gene. *Annu Rev Genet*, 19: 463–484
- [18] Derewenda, U., Derewenda, Z., Dodson, GG., Hubbard, RE., Korber, F., 1989, Molecular structure of insulin: the insulin monomer and its assembly. *Br Med Bull*, 45: 4–81.
- [19] Brange, J., Owens, DR., Kang, S., 1990, Vølund a Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. *Diabetes Care*, 13: 923–459.
- [20] Baker, EN., Blundell, TL., Cutfield, JF., Cutfield, SM., 1988, Dodson EJ, et al. The structure of 2Zn pig insulin crystals at 1.5 Å resolution. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci*, 319: 369–654.
- [21] De Meyts P Insulin and its receptor: structure, function and evolution. *Bioessays*, (2004), 1351–2631.
- [22] Becker RH Insulin glulisine complementing basal insulins: a review of structure and activity. *Diabetes Technol Ther*, (2007) 9: 109–121.
- [23] Attri, AK., Fernández, C., 2010, Minton AP pH-dependent self-association of zinc-free insulin characterized by concentration-gradient static light scattering. *Biophys Chem*, 148: 28–33.
- [24] Dunn MF Zinc-ligand interactions modulate assembly and stability of the insulin hexamer – a review. *Biometals*, (2005), 18: 295–303.
- [25] Brange, J., Langjær, L., 1993, Insulin Structure and Stability (Chapter 11). In: Pearlman R, Wang YJ, editors. *Stability and Characterization of Protein and Peptide Drugs: Case Histories*. Springer., 315.

۸- ماکزیمم تورم در شدت یون 0.01 KCl :

به ترتیب برای نسبت های ابه 0.5 برابر با 3500 و ابه 0.25 برابر با 3200 و ابه 1 برابر با 3800

۹- ماکزیمم تورم در شدت یون 0.001 KCl :

به ترتیب برای نسبت های ابه 0.5 برابر با 3800 و ابه 0.25 برابر با 3900 و ابه 1 برابر با 3600

منابع

- [1] Mukhopadhyay, P., Sarkar, K., 2014, Bhattacharya, S., Bhattacharyya A, Mishra RpH sensitive N-succinyl chitosan grafted polyacrylamide hydrogel for oral insulin delivery Department of Polymer Science and Technology, University of Calcutta, 92, A.P.C. Road, Kolkata 700009, India, 627-637.
- [2] Makhopad hyaya, P; Mishra, R., Roma, D., Kundu, P.P., 2012, *Progress in Polymer science* (37),1457-1475.
- [3] Makhopadhyay, P; shorsakar, K; Sourov Bhattoch, arya., Aditi Bhattacharya, Roshnara Mishra, P.P., 2014, *Kundu carbohydrate Polymer so*, 144-8617.
- [4] Xiaoliang, Qi., Yue, Yuan, Jianfa Zhang, Jeff W. M., Bulte, and Wei Dong Agric, J., 2018, *Foodchem66*,(40),10479-10489.
- [5] Flory, P.J., *Principle of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca Ny.
- [6] Peppas, N.M., 1953, Franson, ,The swelling interface number as a criterion for prediction of diffusional release mechanisms in swellable polymers, *j. Polym. Sci., PH ys.*, Ed 1983., 21 pp983-997.
- [7] Park, T.G., Hoffman, A.S., 1992, Synthesis and characterization of pH and/or temperature – sensitive hydrogels *jAppl. Polym. Sci.*, 46,659-67.
- [8] Huang, G., Gao, J., Hu, Z., John, J.V.St., Ponder, B.c., and Moro D., 2004, Controlled drug 303-311 .release from hydrogel nanoparticles networks. *Journal of contrleed release*, vol. 94.
- [9] Gehrke, S.H., 1993, Synthesis, equilibrium swelling, kinetics, permeability and applications of environmentally responsive gels. *Adv. Polym. Sci*, 110, 81-144.
- [10] Neves-Petersen, MT., Gryczynski, Z., Lakowicz, J., Fojan, P., Pedersen, S., 2002, et al. High probability of disrupting a disulphide bridge mediated by an endogenous excited tryptophan residue.: *Prot Sci* 11, 588–600.
- [11] Kerwin, BA., 2007, Remmele RL Protect from Light: Photodegradation and Protein Biologics. *J Pharm Sci* 96: 1468–1479.
- [12] Neves-Petersen, MT., Klitgaard, S., Pascher, T., Skovsen, E., Polivka, T., 2009, et al. Flash photolysis of cutinase: identification and decay kinetics of transient intermediates formed upon UV excitation of aromatic residues. *Biophys J* 97: 211–226.
- [13] Correia, M., Neves-petersen, MT., Parracino, A., Kold, A., 2012, Petersen SB Photophysics, Photochemistry and Energetics of UV Light Induced Disulphide Bridge Disruption in apo- α Lactalbumin. *J Fluor*, 22: 323–337.
- [14] Rathore, N., Rajan, RS., 2008, Current Perspectives on Stability of Protein Drug Products during Formulation, Fill and Finish Operations. *Biotechnol Prog*, 24: 504–514.
- [15] Hawe, A., Wiggernhorn, M., van de Weert, M., Garbe, JH., Mahler, HC., 2012, et al. Forced Degradation of Therapeutic Proteins. *J Pharm Sci*, 101: 895–913.
- [16] LeRoithn, D., Olefsky, JM., 2003, *Taylor SI Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. Lippincott Williams & Wilkins. p. 1200.