

تأثیر عوامل مؤثر بر بسپارش صوت شیمیایی هیدروژل‌ها

رجبعلی ابراهیمی؛

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

چکیده

در این مقاله، نتایج پژوهش‌های انجام شده در زمینه غلظت مواد واکنش‌دهنده (تکپارها و شبکه‌ساز) و اثر محیط واکنش (حلال، قدرت یونی و pH) تجزیه و تحلیل شده است. واکنش بسپارش بین تکپارهای آکرلیک اسید و آکریل آمید و عامل شبکه‌ساز متیلن بیس آکریل آمید، در محیط شامل ۷۵ درصد گلیسرین و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انجام گرفت. امواج فراصوت قوی به‌صورت پالسی از انتهای دستگاهی پر آب فراصوت به مخلوط واکنش تأیید شد. نتایج تحقیقات انجام شده نشان داد که با تغییر محیط واکنش که همراه با تغییر گرانی است زمان و سرعت واکنش تشکیل تغییر چشمگیری می‌یابد. از طرف دیگر واکنش تشکیل چندان تحت تأثیر قدرت یونی و اسیدیته محیط نیست. نتایج بررسی‌ها در محیط شبیه‌سازی شده بدن نشان داد که این هیدروژل گزینه مناسبی برای رهایش کنترل شده دارو در محیط روده انسان است. عامل اصلی راه‌اندازی واکنش با فراصوت، تولید رادیکال‌های آزاد ناشی از شکستن همگن مولکول‌های آب است که به‌صورت بخار به‌داخل حفره راه پیدا می‌کنند. با نتایج حاصل از این بررسی می‌توان از فراصوت برای کنترل واکنش، سرعت، بهره آن و تعیین جرم مولکولی محصول استفاده کرد.

مقدمه

به‌دلیل گستردگی کاربردهای امواج فراصوت در علم شیمی، امروزه پژوهش‌هایی که در این زمینه صورت می‌گیرند در شاخه جدیدی موسوم به «صوت‌شیمی» تقسیم‌بندی می‌شوند. نظریه‌های مختلفی در رابطه با اثر امواج فراصوت بر روی پیوندهای شیمیایی و نحوه شکسته شدن این پیوندها با امواج فراصوت وجود دارد. نقطه اشتراک همه این نظریه‌ها توافق بر سر وقوع پدیده حفره‌سازی است [۱]. بر اساس نظریه‌های موجود ادعا می‌شود که در هنگام متلاشی شدن یک حباب، دما تا حدود ۵۰۰۰ کلوین افزایش می‌یابد. از آنجا که متلاشی شدن حباب در زمانی کوتاه‌تر از یک نانوثانیه رخ می‌دهد، سرعت سرد شدن زیاد (بیش از 10^6 K/s) نیز در محل متلاشی شدن حباب به‌وجود خواهد آمد [۲]، [۳]. از فراصوت می‌توان برای بسپارش تکپارهای محلول در آب و تهیه هیدروژل‌ها بهره گرفت. در این‌صورت نیازی به آغازگر رادیکالی و دمای زیاد برای انجام واکنش نیست. در عوض حضور مواد افزودنی محلول در آب برای این کار الزامی است [۴]، [۵].

واژه‌های کلیدی: هیدروژل، اثر حلال، رهایش دارو، سرعت، عوامل محیطی

دریافت ۹۲/۲/۷

پذیرش ۹۲/۹/۲۴

نویسنده مسئول Pr_Ebrahimi_r@yahoo.com

این مواد باعث افزایش گرانش و تولید رادیکال‌های آزاد شده و به کاهش حلالیت بسپار و تأخیر در واکنش تخریب پلیمر کمک می‌کنند. یکی از بهترین گزینه‌ها برای این کار گلیسرین است. از این روش در تشکیل هیدروژل‌ها در محیط‌های زنده و تهیه مواد زیستی می‌توان استفاده کرد.

فراصوت برای شروع بسیاری از انواع فرایندهای بسپارش توده‌ای بررسی شده است [۶]، [۱۵]. این موارد شامل بسپارش آکریل [۶]، [۷]، بوتیل آکریلات [۸]، [۹]، استایرن [۱۰]، [۱۱]، یورتان و استر [۱۲]، دی‌فنیل متان [۱۳]، متیل آکریلات و متیل متاکریلات [۱۴] و وینیل کلرید [۱۴] است. بررسی‌ها در این زمینه شامل واکنش پلیمری شدن امولسیون (EP) [۸]، [۱۰]، [۱۱] و میکروامولسیون (MEP) [۹] است و پارامترهای بررسی شده شامل اثر توان و شدت تابش [۶]، [۷]، [۱۲]، پالس فراسوت [۶]، غلظت مونومر [۸] و اثر H_2O_2 [۱۰] است. روش‌های آنالیز کیفی و کمی هم شامل اندازه‌گیری زمان واکنش [۸]-[۱۲] و درصد تبدیل [۸]-[۱۱] از راه گراویمتری [۶]، [۷]، اندازه‌گیری گرانش [۱۰]، [۱۴]، طیف‌سنجی IR [۱۲]، [۱۳]، کروماتوگرافی GPC [۷]، XRD [۷] و اندازه‌گیری جرم مولکولی بسپار حاصل [۱۲]، [۱۴] بوده است. از طرفی، گزارش‌چندانی در مورد سنتز هیدروژل‌ها در حضور فراسوت در دسترس نیست و این کار تنها در غیاب فراسوت انجام شده است [۱۶]-[۳۰]. در همه این پژوهش‌ها، تورم هیدروژل حاصل ارزیابی شده است و غالباً به‌منظور کاربردهای پزشکی و دارویی (رهایش دارو) ساخته شده‌اند [۱۶]-[۳۰]. در بررسی‌های صورت گرفته از تکپارهای آکریل آمید و آکرلیک اسید [۱۶]-[۳۰]، [۱۹]، n-آکیل متاکریلات استر (n-AMA) [۱۶]، n-ایزوپروپیل آکریل‌آمید [۱۹]، [۳۰]، الیگو(اتیلن گلیکول) متاکریلات [۲۴]، ۲-(۲-متوکسی اتوکسی) اتیل متاکریلات [۲۴]، وینیل الکل [۵]، [۱۸]، کاراگینان [۱۷]، گلیکول کیتوسان [۲۴]، گلوکارآلدئید [۲۵]، کربوکسی متیل نشاسته [۲۶] استفاده شده است. پارامترهای بررسی شده شامل اثر حلال [۵]، نوع مونومر [۲۱]، غلظت شبکه‌ساز [۱۷]، [۲۲]، توان و شدت تابش [۵]، اثر NaCl [۲۰]، قدرت یونی [۲۸]، اثر pH [۱۷]، [۲۸]، [۳۰] و دما [۲۸]، [۳۰] است. روش‌های آنالیز نمونه‌های حاصل شامل اندازه‌گیری زمان واکنش [۵]، [۱۷] و درصد تبدیل [۵] از راه گرانش [۵]، [۲۲]، طیف‌سنجی IR [۱۷]، [۲۰]، [۳۰] و میکروسکوپ الکترونی [۵]، [۲۱]، [۳۰] است. سایر بررسی‌ها شامل مدل‌سازی [۲۱]، [۲۲]، [۲۴]، هیدروژل هوشمند [۱۹]، تخریب ژل در کنار ساخت آن [۱۹]، جذب تحت بار [۲۶]، جذب بر حسب زمان [۲۰]، [۲۳]، جذب لنگمویر [۲۰]، واکنش ردوکس [۲۳]، [۳۰] و سینتیک مرتبه اول [۲۷] است.

مکانیسم رادیکالی آزاد برای واکنش بسپارش بوتیل آکریلات در حضور فراسوت پیشنهاد شده است. این مکانیسم منبع رادیکال، ماهیت گونه‌های رادیکالی، سایت‌های شروع رادیکال، فرایند تشکیل رادیکال، جای‌گاه و فرایندهای بسپارش را توضیح می‌دهد [۸]. در مقایسه با فرایندهای متعارف، در سنتز با فراسوت موادی با جرم مولکولی زیاد با توزیع باریک و در زمان‌های کوتاه واکنش به‌دست می‌آیند [۱۲]. این نتیجه در بسپارش دو

گروه از واکنش‌های رشد مرحله‌ای- لاکتون‌های حلقوی/پلی‌استرها و پلی‌اورتان‌ها- به‌دست آمده است. در هر دو مورد، واکنش‌های صوت‌شیمیایی با سرعت‌های بیشتر و تولید بسپارهایی با جرم مولکولی بیشتر همراه است. تأثیر پارامترهای محیطی شامل قدرت یونی، دما، pH و توان فراصوت در تهیه هیدروژل تارهای بومی ابریشمی بررسی شده است [۲۸]. هدف این کار کنترل فرایند ژله‌ای شدن و سرعت فرایند است و کاربرد آن در کپسول‌دار کردن سلولی است.

تأثیر عوامل دستگاهی فراصوت و عوامل محیطی بر واکنش تخریب هیدروژل‌ها با گروه ما بررسی شده است [۳۱]-[۳۵]. نتایج تجربی نشان داده است که سرعت و مقدار تخریب هیدروژل با افزایش توان و پالس فراصوت افزایش می‌یابد و با کاهش گرانشی محلول، کاهش می‌یابد [۳۱]، [۳۲]. تغییر دما، غلظت و نسبت حلال (آب/اتانول) با تغییر فشار بخار و گرانشی، بر حفره‌سازی و در نتیجه بر واکنش تخریب تأثیرگذارند. هر دوی این پارامترها نقش اساسی در ظرفیت حفره‌سازی حلال دارند [۳۳]. نتایج همچنین نشان می‌دهد که مقدار افت گرانشی با افزایش غلظت زیاد می‌شود درحالی‌که به عمق فرورفتگی شاخک بهینه‌ای نیاز است تا بیش‌ترین اثر صوت‌شیمیایی را داشته باشیم. اثر تابش فراصوت و تأثیرات مکانیکی آن در تخریب هیدروژل، در حجم‌های مختلف محلول نیز نشان از رابطه عکس بین حجم و افت گرانشی دارد [۳۴]. در مورد فرایند صوت کاتالیزی، سرعت فرایند تخریب در مقایسه با روش صوت‌کافت افزایش چشمگیری نکرده است. مشاهده شد که استفاده از نانو ذرات TiO_2 به‌عنوان کاتالیزگر در حضور منبع اشعه فرابنفش در توان آستانه ثابت فراصوت باعث ضعف قدرت فراصوت و بهبود فرایند اعمال تخریب می‌شود [۳۵]. این بررسی‌ها امکان فهم نقش عوامل مختلف مؤثر بر تخریب هیدروژل را فراهم کرده و ما را قادر به کنترل گرانشی آن می‌کند.

در پژوهش حاضر، فاکتورهایی که سینتیک و زمان تشکیل هیدروژل‌های آکریلی با عامل شبکه‌ساز متیلن بیس آکریل‌آمید را در حضور فراصوت تحت تأثیر قرار می‌دهند، بررسی شده‌اند. نقش شرایط مختلفی از جمله، غلظت مواد اولیه، پارامترهای محیطی و دستگاه فراصوت بر واکنش سنتز ارزیابی شده است. تابش فراصوت کاهش چشمگیر زمان و افزایش بازده واکنش را به‌همراه داشته و نیازی به عامل آغازگر و دمای زیاد ندارد. در فرایند حاضر مزایای روشی از جمله سهولت، سرعت زیاد بسپارش، صرفه اقتصادی، ساختار شیمیایی و خواص مطلوب هیدروژل و تعمیر این روش تشکیل به‌سایر هیدروژل‌ها و ژل‌ها را انتظار داریم. روش مطرح شده در این بررسی، تشکیل هیدروژل در بافت‌های زنده را امکان‌پذیر می‌کند زیرا با وجود رادیکال‌های حاصل از تجزیه صوت‌شیمیایی، نیازی به آغازگرهای شیمیایی و احیاناً سمی نیست.

مواد و روش‌ها

۱. مواد اولیه

از آب دو بار تقطیر و گلیسرین (مرک آلمان) خالص به‌عنوان حلال استفاده شد. آکریلیک‌اسید (مرک آلمان) بعد از تقطیر در خلأ به‌کار گرفته شد. آکریل‌آمید (فلوکای آلمان) و متیلن بیس آکریل آمید (فلوکای آلمان)، با تبلور مجدد خالص شدند. سدیم هیدروکسید (مرک آلمان)، آب اکسیژنه ۳۵٪ (مرک آلمان) و سدیم کلراید (مرک آلمان) بدون خالص‌سازی بیش‌تر به‌کار رفتند.

۲. واکنش سنتز

بهترین مقادیر برای شرایط محیطی و عوامل دستگاهی به‌صورت زیر به‌دست آمدند: ۱۴ گرم حلال ۷۵ درصد گلیسرین، مخلوط مونومری شامل ۰/۷۵ گرم آکریل‌آمید و ۰/۷۵ گرم آکریلیک‌اسید که با محلول سود تا ۳۰ درصد خنثی شده و ۰/۱ گرم عامل شبکه‌ساز MBA. واکنش در فشار محیط و دمای ثابت ۳۷ درجه سلسیوس (دمای بدن انسان) به‌کمک سیستم چرخش آب انجام شد. فراصوت با فرکانس ۲۰ کیلوهرتز از سر شاخک یک سیستم پرآب (باندلین^۱، HD ۲۰۷۰) با توان ۸۰ درصد و پالس ۸ مستقیماً به مخلوط واکنش تابیده شد. محصول هیدروژل توزین شده و برای شستشو، در ۲۰۰ سی‌سی آب مقطر به‌مدت ۳۰ دقیقه به‌سرعت هم زده شد. محصول با آب در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد ۳ مرتبه استخراج شد و به‌مدت ۸ ساعت در آن خلأ با دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد.

۳. عوامل محیطی و دستگاهی

در این بخش، شرایط محیطی و پارامترهای دستگاهی مطابق مقادیر بخش ۲ ثابت نگه داشته شد و هر بار تنها یکی از این متغیرها تغییر داده شد تا اثر آن‌ها بر واکنش سنتز هیدروژل بررسی شود. این عوامل به‌ترتیب شامل نسبت تکپارها، مقدار شبکه‌ساز، ترکیب حلال، pH واکنش (با سود) و تأثیر نمک (قدرت یونی) بودند. معیار ارزیابی سرعت واکنش، زمان میانگین بین زمان شروع و خاتمه واکنش بود. بهترین سازگاری بین زمان تابش فراصوت و تکمیل واکنش سنتز در کمتر از پنج دقیقه به‌دست آمد.

۴. اندازه‌گیری تورم

نمونه هیدروژل (۰/۲g) به‌مدت ۳ ساعت در ۱۰۰ سی‌سی آب مقطر قرار گرفت. پس از برقراری تعادل، ژل متورم حاصل با عبور از صافی و آویختن آن (۱۵ min)، آب‌گیری شد. سپس جرم ژل متورم اندازه‌گیری شد. تورم تعادلی با استفاده از معادله (۱) محاسبه می‌شود [۳۲]. جذب به‌صورت گرم ژل متورم (WS) بر گرم هیدروژل خشک (WD) در رابطه (۱) به‌دست می‌آید (g/g):

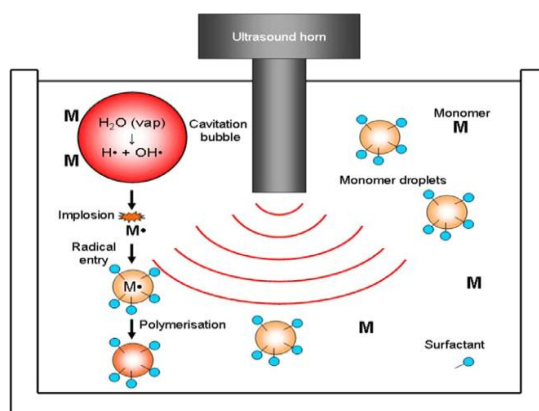
$$W.A. = \frac{(WS - WD)}{WD} \quad (1)$$

۱. Bandelin

۵. بارگذاری و رهایش دارو در هیدروژل

در فرآیند بارگذاری، ۰/۱ گرم از داروی فلووکسامین در آب مقطر به حجم ۱۰۰ سی‌سی رسید. سپس مقدار ۰/۲ گرم هیدروژل را در ۵۰ میلی‌لیتر از محلول دارو قرار گرفت. جذب فرابنفش محلول دارو در بازه‌های زمانی مختلف اندازه‌گیری شد. در آخر نمونه جذب شده صاف و در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد آون خشک شد. با استفاده از منحنی کالیبراسیون، محاسبه غلظت به‌سادگی امکان‌پذیر است.

در آزمایش رهایش، ۰/۱ گرم از هیدروژل حاوی دارو در بشر ۵۰ میلی‌لیتری حاوی ۱۰ سی‌سی بافر با pH مشخص و در دمای ثابت ۳۷°C قرار داده شد. با گذشت زمان غلظت دارو در بافر افزایش می‌یابد. از محلول بافر داخل بشر نمونه برداشته و جذب آن را اندازه گرفتیم.



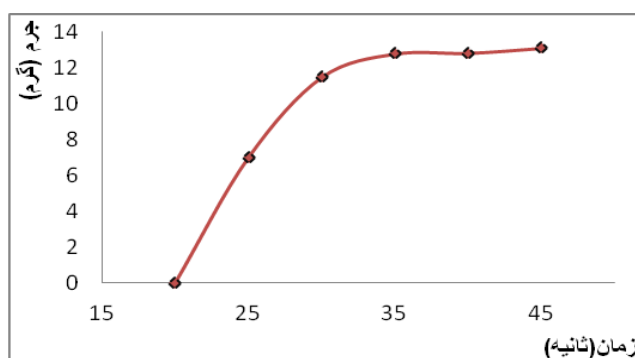
شکل ۱. نمایی شماتیک از فرآیند بسپارش و تشکیل هیدروژل به‌کمک فراصوت

نتایج و بحث

۱. اثر فراصوت بر واکنش سنتز

تشکیل بسپار و یا ژل تنها در محیط ۷۵ درصد گلیسرین و با توان صوتی بیش‌تر از ۵۰٪ صورت می‌گیرد. در این محیط گرانشی زیاد است و تشکیل رادیکال‌های فعال تحت فرآیند حفره‌سازی فراصوتی امکان‌پذیر است. با شروع تشکیل ژل و افزایش گرانشی، تن صوتی دستگاه تغییر می‌کند. در پایان تشکیل ژل هم، محیط به حالت نیمه جامد درآمده و صدای دستگاه فراصوت قطع می‌شود. در پایان واکنش، محصول هیدروژل پس از شستشو، خشک و توزین می‌شود. اندازه‌گیری pH محیط نشان داد که محیط خنثی و کمی متمایل به حالت اسیدی بود و از مونومر آکرلیک اسید در پایان واکنش چیزی باقی نمانده است.

شکل ۲ تغییرات مقدار محصول را بر حسب زمان تابش فراصوت تحت شرایط ذکر شده در بخش ۲ نشان می‌دهد. چنان‌که از شکل بر می‌آید واکنش بلافاصله پس از شروع شتاب گرفته و در مدت زمان چند ده ثانیه‌ای کامل می‌شود. به این ترتیب زمانی برای شروع واکنش و زمانی برای خاتمه واکنش داریم که در بخش‌های بعدی میانگین این دو به‌عنوان زمان واکنش در نظر گرفته می‌شود. مشابه این نمودار تبدیل-زمان برای بسپارش صوت‌شیمیایی بسپارها گزارش شده است [۸]-[۱۱] هرچند که شروع واکنش آن‌ها، از لحظه اول است.



شکل ۲. تغییرات گرم هیدروژل تشکیل شده بر حسب زمان تابش فراصوت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد

۲. بررسی اثر تکپار

زمان‌های مربوط به شروع و خاتمه تشکیل ژل با مقادیر مختلفی از دو مونومر، در جدول ۱ آمده است. هر یک از این داده‌ها نتیجه حداقل سه بار تکرار آزمایش هستند. همچنین اوزان مربوط به ژل تشکیل شده در حالت متورم، برای چک کردن مقادیر مواد اولیه آورده شده‌اند. مجموع جرم‌های مواد اولیه با جرم حلال و ژل حاصل (قبل از مراحل شستشو، صاف و خشک کردن) مطابقت دارد و تنها در مواردی که زمان واکنش طولانی است کاهش جرم ناچیزی در مخلوط محصول داشتیم که دلیل آن تبخیر کمی از حلال است. ردیف انتهایی جدول مربوط به وزن ژل خشک به‌دست آمده (پس از شستشو) در هر مورد است. در آزمایش جداگانه تورم چند نمونه خشک اندازه‌گیری شد که مقادیر بین ۱۲۵ تا ۱۵۰ گرم بر گرم بود (در جدول نیامده).

جدول ۱. تأثیر نسبت تکپارهای آکریلی بر زمان تشکیل و تورم و مقدار هیدروژل‌های به‌دست آمده با کمک فراصوت

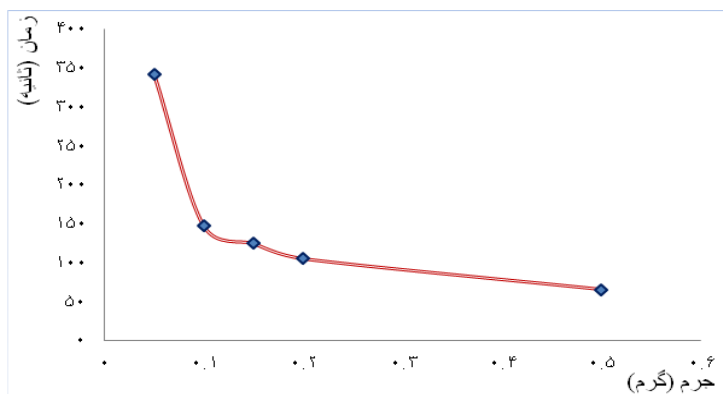
آکریل اسید	۲:۱	۱:۱	۱:۲	آکریل آمید	آمید:اسید
زمان (ثانیه)	۱۸۱-۱۱۳	۱۶۰-۹۵	۱۷۹-۹۰	۲۹۴-۹۵	
جرم ژل متورم (گرم)	۱۵/۲۹	۱۵/۳۰	۱۵/۳۶	۱۵/۴۱	
جرم ژل خشک (گرم)	۱/۴۳	۴/۳۳	۲/۸۱	۱/۶۰	۱/۴۵

به‌طور کلی، تکپار آکریل آمید در مقایسه با آکریلیک اسید منجر به تشکیل ژل‌های شفاف‌تری شده و مراحل شستشو و خشک کردن ژل‌های حاصل از آن آسان‌تر و سریع‌تر است. مقادیر ژل خشک به‌دست آمده نشان از تبدیل شدن کامل تکپار به ژل دارد و مقادیر ژل خشک زیاد در نمونه‌هایی با نسبت یک به دو و یک به یک از آمید و اسید محتوی ژل آن‌ها را نشان می‌دهد، یعنی تمام حلال از ساختار ژل خارج نشده است. ساختار ظاهری و میکروسکوپی برخی از این نمونه‌ها در بخش ۳ با هم مقایسه شده است.

۳. بررسی اثر شبکه‌ساز

مقادیر عامل شبکه‌ساز از ۰/۰۵ گرم تا ۰/۵ گرم در هر آزمایش تغییر داده شد. چنان‌که از شکل ۳ بر می‌آید با زیاد شدن جرم MBA ژل سریع‌تر تشکیل می‌شود و حالت کلوخه‌ای (زاویه‌دار) نیز در آن بیش‌تر است. در حالی‌که با مقادیر کم MBA ژل حاصل به‌حالت بسپاری نزدیک‌تر است و ظاهری کشسان و چسبناک دارد.

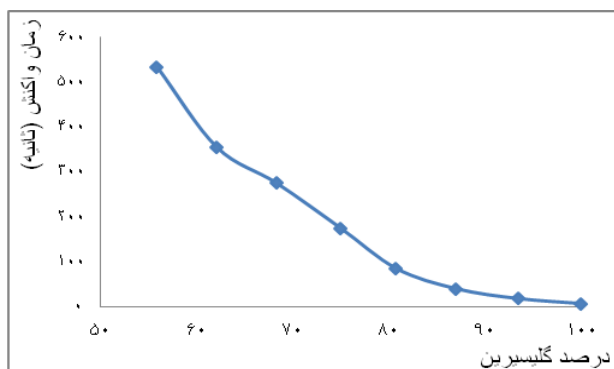
همچنین با زیاد شدن شبکه‌ساز محتوی ژل زیاد و تورم آن کاهش می‌یابد [۱]. وقتی که چگالی اتصال دهنده عرضی کاهش می‌یابد، ظرفیت ورم کردن افزایش، اما سختی و یا استحکام ژل کاهش می‌یابد. کیفیت نهایی بسپار بستگی به موازنه بین دوخاصیت دارد [۲].



شکل ۳. تغییرات زمان واکنش تشکیل (ثانیه) بر حسب جرم شبکه‌ساز (گرم) اولیه

۴. بررسی اثر حلال

در بخش مقدمه وجود محیط گرانبه، شرط اساسی وقوع واکنش بسپارش ذکر شد. از همین رو، انتظار این است که با افزایش نسبت گلیسرین به آب، سرعت چنین واکنشی زیاد شود (شکل ۴). با این کار حفرةسازی در حضور فراصوت افزایش چشمگیری داشته و زمان انجام واکنش کاهش می‌یابد. در حلال دارای گلیسرین کمتر از ۵۰٪ محصول قابل ملاحظه‌ای در زمان‌های کوتاه به دست نمی‌آید. با درصد گلیسرین زیادتر از ۸۲٪ گرانبه با شیب بیشتری زیاد و سرعت واکنش خیلی زیاد می‌شود به طوری که در گلیسرین خالص واکنش برای کامل شدن، تنها به چند ثانیه زمان نیاز دارد. علاوه بر اثر گرانبه، به نظر می‌رسد سرعت واکنش همچنین به عنوان تابعی از غلظت گلیسرین در محیط تابش افزایش یابد. الکل‌های آلیفاتیک نظیر گلیسرین، افزایش دهنده جمعیت رادیکال‌ها در محلول، به عنوان رادیکال‌های آکیل ثانویه هستند. این رادیکال‌ها پایدارتر از رادیکال‌های هیدروکسیل ناشی از تجزیه آب هستند [۵].



شکل ۴. تغییرات زمان واکنش تشکیل (ثانیه) بر حسب درصد گلیسرین حلال

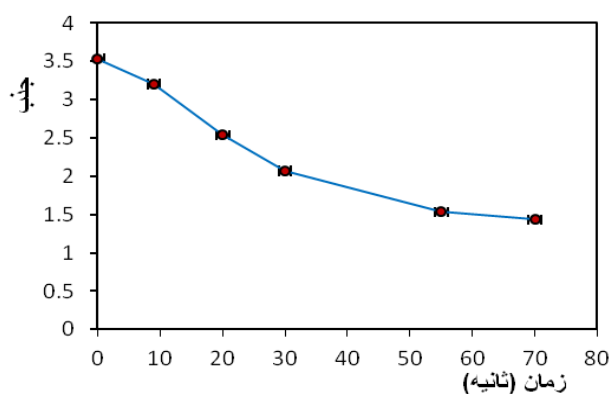
۵. بررسی اثر NaCl و NaOH

مقادیر سود در مخلوط اولیه از صفر تا ۰/۳۳ گرم (صفر تا ۲ درصد) تغییر داده شد تا آکرلیک اسید در ساختار ژل به‌طور کامل خنثی شود. مشاهده شد که هیچ تغییر معناداری در زمان و سرعت انجام واکنش رخ نداد (زمان متوسط ۱۰۶/۶ ثانیه). در نتیجه، برای کاربردهای صنعتی تهیه هیدروژل به‌کمک فراصوت، محصول آکرلیکی را با درصد خنثی شدن و pH متفاوت مورد نظر می‌توان تهیه کرد. البته می‌دانیم که تورم هیدروژل‌ها به‌شدت تابع pH محیط است، به‌طوری‌که در محیط‌های بازی به‌دلیل یونیزه شدن گروه‌های اسیدی جذب آب زیاد می‌شود ولی در pH‌های بیش‌تر به‌دلیل اثر همپوشانی بار، ممکن است مجدداً کاهش یابد [۳].

در آزمایش جداگانه‌ای، به مخلوط اولیه واکنش نمک طعام خالص اضافه شد. مقادیر اضافه شده از صفر تا ۲ گرم (صفر تا ۱۱ درصد) بود. باز هم تغییر معنی‌داری در زمان و سرعت واکنش مشاهده نشد. نتیجه این‌که تغییر قدرت یونی محیط واکنش هم تأثیری بر این فرایند ندارد. در واقع در سیستم واکنش بررسی شده، حفره‌سازی با فراصوت تحت تأثیر قدرت اسیدی و قدرت یونی محیط قرار نمی‌گیرد، هرچند که یکی از پارمترهای بسیار مؤثر بر مقدار جذب یک هیدروژل، غلظت نمک و قدرت یونی محیط است [۲].

۶. بارگذاری و رهایش دارو در هیدروژل ساخته شده با فراصوت

با توجه به λ_{max} فلووکسامین در طول موج ۲۴۵nm، و همچنین خطی بودن رابطه جذب و غلظت، از روی جذب دارو به تغییرات غلظت می‌توان پی برد. در واقع با گذشت زمان، جذب دارو و در نتیجه غلظت آن در محلول کاهش یافته و دارو در ژل بارگذاری می‌شود. شکل ۵ تغییرات جذب داروی بارگذاری شده با زمان را نشان می‌دهد.

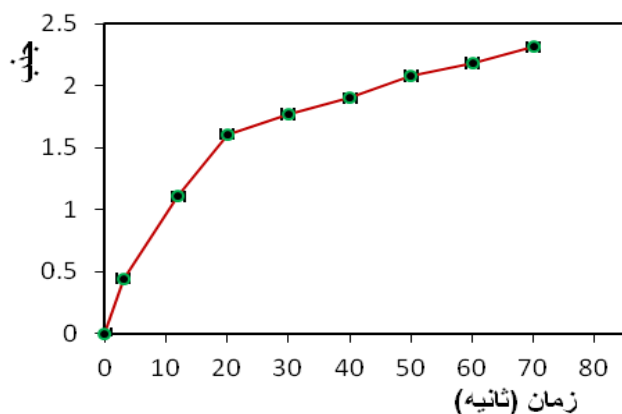


شکل ۵. تغییرات جذب داروی بارگذاری شده با زمان

شکل ۶ تغییرات جذب داروی آزاد شده از هیدروژل را با گذشت زمان نشان می‌دهد. سرعت رهایش دارو از درون شبکه هیدروژل با سرعت نفوذ آب در آن ارتباط مستقیم دارد. بنا بر این افزایش سرعت نفوذ آب به درون شبکه هیدروژل، منجر به کاهش زمان رهایش دارو می‌شود. با قرار گرفتن هیدروژل در بافر با $pH=7/4$ ، بافر

در شبکه ژل نفوذ کرده و دارو از شبکه به درون بافر انتقال می‌یابد. بنا بر این با گذشت زمان، غلظت دارو در بافر افزایش می‌یابد. در آزمایش‌های جداگانه‌ای، با بررسی رهایش داروی فلووکسامین در دماها و بافرهای مختلف معلوم شد کمترین مقدار رهایش در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد و در بافر با $\text{pH} = 4$ و بیش‌ترین رهایش در بافر با $\text{pH} = 7$ صورت گرفت.

دارو باید در سیستمی مشابه سیستم بدن قبل از درمان، انتشار یابد اما از آن‌جاکه شبیه‌سازی بدن انسان با توجه به پیچیدگی‌های خاص سیستم عصبی، گوارش، خون و... مشکل است سعی شد این شبیه‌سازی مشابه خون انسان انجام شود. بنا بر این با استفاده از مرجع استاندارد USP، مقدار $\frac{3}{6}$ گرم KH_2PO_4 و $\frac{5}{79}$ گرم Na_2HPO_4 را با آب مقطر به حجم ۱۰۰۰ رسانده شد. بدین ترتیب محلول بافر نمک فسفات با $\text{pH} = 7/4$ تهیه و برای رهایش، دما در 37°C تنظیم شد [۳۶].



شکل ۶. تغییرات رهایش دارو از هیدروژل با زمان

نتایج

در گروه ما پس از تخریب صوت‌شیمیایی، از فراصوت در ساخت هدفدار ژل‌ها در محدوده وسیعی از میکرو تا ماکرو استفاده شد. هیدروژل بر پایه آکرلیک‌اسید و آکریل‌امید با عامل شبکه‌ساز متیلن بیس‌آکریل‌امید، که استفاده وسیعی در خاک‌های ژله‌ای، سیستم‌های رهایش دارو و کپسوله کردن سلول‌های زنده دارد ساخته و تأثیر عوامل محیطی بر فرایند ساخت آن بررسی شد. ویژگی‌های حلال از جمله گرانروی آن بیش‌ترین تأثیر را بر سرعت واکنش بسپارش در حضور فراصوت دارد. هیدروژل‌های سنتز شده در حضور فراصوت، قادر به جذب و آزادسازی سریع دارو هستند و طبق نتایج، روند تغییرات غلظت و جذب، در طی زمان یک ساعت کاملاً مشهود است. زمان واکنش (دوره القاء) را می‌توان با شرایط بهینه به‌کار رفته تا حدود زیادی کاهش داد و در زمانی خیلی کوتاه چند دقیقه‌ای به تبدیل ۹۹ درصدی تکپارها رسید.

منابع

۱. رجبعلی ابراهیمی، تیموتی میسون، سونوشیمی (اثر فراصوت در واکنش‌های شیمیایی)، فصل اول (۱۳۸۶).
2. T. J. Mason, J. P. Lorimer, "Applied Sonochemistry: Uses of Ultrasound in Chemistry and Processing, Wiley-VCH", Verlag GmbH, Weinheim (2002).
3. R. Ebrahimi, H. Ghasemzadeh, "Optimization of operating parameters in ultrasonic degradation of crosslinked Hydrogels", 10th International Seminar on Polymer Science and Technology (ISPST2012), Tehran, Iran, Oct. (2012) 21-25.
4. J. M. Rosiak, I. Janik, S. Kadlubowski, M. Kozicki, P. Kujawa, P. Stasica, P. Ulanski, "Nano, micro-and macroscopic hydrogels synthesized by radiation technique", Nuc. Ins. Meth. in Phys. Res. Sec. B 208 (2003) 325-330.
5. P. Cass, W. Knowler, E. Pereaia, N. Holmes, T. Hughes, "Preparation of hydrogels via ultrasonic polymerization", Ultrason, Sonochem, 17 (2010) 326-332.
6. B. M. Teo, S. W. Prescott, M. Ashokkumar, F. Grieser, "Ultrasound initiated miniemulsion polymerization of methacrylate monomers", Ultrason. Sonochem, 15 (2008) 89-94.
7. R. Anbarasan, J. Jayaseharan, M. Sudha, A. Gopalan, "Sonochemical Polymerization of Acrylic Acid and Acrylamide in the Presence of a New Redox System", J. Appl. Polym. Sci. 89 (2003) 3685-3692.
8. H. Xia, Q. Wang, Y. Liao, X. Xu, S. M. Baxter, R. V. Slone, SH. Wu, G. Swift, D. G. Westmoreland, "Polymerization rate and mechanism of ultrasonically initiated emulsion polymerization of n-butyl acrylate", Ultrason, Sonochem, 9 (2002) 151-158.
9. I. Capek, S. Janic Kova, D. Donescu, Y. Sarov, I. W. Rangelow, "Microemulsion polymerization of butyl acrylate under ultrasound irradiation", Polym, J. 38 (2006) 264-276.
10. M. Nie, Q. Wang, G. Qiu, "Enhancement of ultrasonically initiated emulsion polymerization rate using aliphatic alcohols as hydroxyl radical scavengers", Ultrason. Sonochem, 15 (2008) 222-226.
11. G. Qiu, M. Nie, Q. Wang, "Ultrasonically initiated emulsion polymerization of styrene in the presence of Fe²⁺", Ultrason, Sonochem, 15 (2008) 269-273.
12. G. T. Price, "Recent developments in sonochemical polymerization", Ultrason, Sonochem, 10 (2003) 277-283.
13. S. I. Nikitenko, Yu. Koltypin, D. M. Pickup, E. R. H. Van-Eck, A. Gedanken, "Sonochemical polymerization of diphenylmethane", Ultrason, Sonochem, 10 (2003) 11-15.

14. I. Sakurada, "Shape of threadlike molecules in solution and relationship between solution viscosity and molecular weight", *Polym, J.* 44 (2012) 5-10.
15. M. Mende, G. Petzold, H. M. Buchhammer, "Polyelectrolyte complex formation between poly(diallyldimethyl-ammoniumchloride) and copolymers of acrylamide and sodiumacrylate", *Colloid. Polym, Sci.* 280 (2002) 342-351.
16. Y. Yin, Y. J. Yang, H. Xu, "Hydrophobically modified hydrogels containing azoaromatic cross-links: swelling properties", degradation in vivo and application in drug delivery, *Europ, Polym, J.* 38 (2002) 2305-2311.
17. S. Distantina, Rochmadi, M. Fahrurrozi, Wiratni, "Preparation of Hydrogel Based on Glutaraldehyde-Crosslinked Carrageenan", *Proceeding of 3rd Int. Conf. on Chemistry and Chemical Engineering IPCBEE* 38 (2012).
18. D. Mawad, P. J. Martens, R. A. Odell, L. A. Poole-Warren, "The effect of redox polymerisation on degradation and cell responses to poly (vinyl alcohol) hydrogels", *Biomaterials* 28 (2007) 947-955.
19. J. Du, X. Ding, Zh. Zheng, Y. Peng, "Synthesis and degradation of intelligent hydrogels containing polyacetal segments", *Europ, Polym, J.* 38 (2002) 1033-1037.
20. J. Xie, X. Liu, J. Liang, "Absorbency and Adsorption of Poly (acrylic acid-coacrylamide) Hydrogel", *J. Appl. Polym, Sci.* 106 (2007) 1606-1613.
21. E. Turan, T. Caykara, "Swelling and Network Parameters of pH-Sensitive Poly(acrylamide-co-acrylic acid) Hydrogels", *J. Appl. Polym, Sci.* 106 (2007) 2000-2007.
22. L. Xiao, A. B. Isner, J. Z. Hilt, D. Bhattacharyya, "Temperature Responsive Hydrogel with Reactive Nanoparticles", *j. App. Polym, Sci.* 128 (2013) 1804-1814.
23. B. Isik, M. Kıs, "Preparation and Determination of Swelling Behavior of Poly (acrylamide-co-acrylic acid) Hydrogels in Water", *J. Appl. Polym, Sci.* 94 (2004) 1526-1531.
24. J. Yang, K. Luoc, D. Li, Sh. Yuc, J. Caib, L. Chend, Y. Duc, "Preparation, characterization and in vitro anticoagulant activity of highly sulfated Chitosan", *Int. J. Biological Macromol,* 52 (2013) 25-31.
25. R. Sachin, Shirsath, "Removal of Brilliant Green from wastewater using conventional and ultrasonically prepared poly (acrylic acid) hydrogel loaded with kaolin clay": A comparative study, *Ultrason, Sonochem,* 20 (2013) 914-923.

26. O. S. Lawal, J. Storz, H. Storz, D. Lohmann, D. Lechner, W. M. Kulicke, "Hydrogels based on carboxymethyl cassava starch cross-linked with di-or polyfunctional carboxylic acids: Synthesis", water absorbent behavior and rheological characterizations, *Europ, Polym, J.* 45 (2009) 3399-3408.
27. R. Pars, I. Quijada-Garrido, "Swelling behaviour of thermo-sensitive hydrogels based on oligo(ethylene glycol) methacrylates", *Europ, Polym, J.* 45 (2009) 3418-3425.
28. X. Wang, J. A. Kluge, G. G. Leisk, D. I. Kaplan, "Sonication-induced gelation of silk fibroin for cell encapsulation", *Biomaterials* 29 (2008) 1054-1064.
29. M. C. Iqbal, M. Amin, N. Ahmad, N. Halib, I. Ahmad, "Synthesis and characterization of thermo- and pH-responsive bacterial cellulose/acrylic acid hydrogels for drug delivery", *Carbohydrate Polym*, 88 (2012) 465-473.
30. T. Norisuye, A. Strybulevych, M. Scanlon, J. Page, "Ultrasonic investigation of the gelation process of poly (Acrylamide) gels", *Macromol, Symp.*, 242 (2006) 208-215.
31. R. Ebrahimi, H. Ghasemzadeh Mohammadi, "Kinetics of sonodegradation of poly(acrylic acid co acrylamide) hydrogels by viscometry", *Macromolecules, Ind. J.*, 7 (2011) 49-53.
32. R. Ebrahimi, "Influence of Ultrasonic parameters in degradation of acrylic acid co acrylamide based superabsorbent hydrogels crosslinked with NMBA", *Iran, Polym, J.*, 21 (2012) 11-20.
33. R. Ebrahimi, "Operating parameters in ultrasonic decomposition of superabsorbents", *Res. & Rev. in BioSci*, 6 (2012) 134-141.
34. R. Ebrahimi, "Tarhande G. and Rafiei S., The Study of Ultrasonic Degradation of Superabsorbent Hydrogels", *Org. Chem. Int.*, Hindawi, 2012, ID 343768, 5 pages, doi: 10.1155/2012/343768.
35. R. Ebrahimi, Tarhandeh G., Rafiey S., Narjabadi M. and Khani H., "Photo-Assisted Sonodegradation of Hydrogels in the Presence of TiO₂ Nanoparticles", *J. Korean Chem. Soc.*, 56 (2012) 92-101.

۳۶. حسین حسین‌زاده، سنتز یک سیستم رهایش کنترل شده دارو از هیدروژل کیتوسان-g - پلی (سدیم آکریلات-co آکریل آمید)، مجله اندیشه علوم- شیمی کاربردی، دانشگاه سمنان، سال ششم، شماره ۲۱، سال (۱۳۹۰).