إقرار المشرف

أشهد أنَّ هذه الرسالة الموسومة : ((تحضير وتشخيص انواع جديدة من الهلاميات المائية المحتوية على حامض فنيل بورونك المستجيبة للكلوكوز ودراسة خواصها الحيوية)) قد اشرفت عليها في كلية التربية بجامعة القادسية وهي من متطلبات نيل شهادة الماجستير في الكيمياء – الكيمياء الصناعية .

التوقيع:

المشرف: د. محمد علي مطر

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: كلية الهندسة / جامعة القادسية

التاريخ: ١٤ / ١ / ٢٠١٨

كلية التربية

توصية السيد رئيس قسم الكيمياء

بناءً على التوصيات المتوافرة أرشح هذه الرسالة للمناقشة

رئيس قسم الكيمياء

التوقيع:

الاسم: د. ليث سمير جاسم

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

التاريخ: ٢٥ / ١ / ٢٠١٨

إقرار المقوم العلمي

أشهد أن رسالة الماجستير الموسومة: ((تحضير وتشخيص انواع جديدة من الهلاميات المائية المحتوية على حامض فنيل بورونك المستجيبة للكلوكوز ودراسة خواصها الحيوية)) قد قوّمت علمياً وهي من متطلبات نيل شهادة الماجستير في الكيمياء- الكيمياء الصناعية .

التوقيع

الاسم: د. عبد الوهاب يونس الدباغ

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

التاريخ: 4 / 3 / 2018

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أنّ رسالة الماجستير الموسومة: ((تحضير وتشخيص انواع جديدة من الهلاميات المائية المحتوية على حامض فنيل بورونك المستجيبة للكلوكوز ودراسة خواصها الحيوية)) قد تمت مراجعتها من الناحية اللغوية .

التوقيع

الاسم: د. نهى حسين كندوح

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

التاريخ: ٢٨ / ١ / ٢٠١٨

إقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن أعضاء لجنة المناقشة اننا اطلعنا على الرسالة الموسومة ب(تحضير وتشخيص انواع جديدة من الهلاميات المائية المحتوية على حامض فنيل بورونك المستجيبة للكلوكوز ودراسة خواصها الحيوية) وناقشنا الطالبة (مكارم علي عناد) في محتوياتها وفيما له علاقة بها بتاريخ ٣ / ٥ / ٢٠١٨ وهي جديرة بالقبول لنيل شهادة الماجستير في علوم الكيمياء تخصص كيمياء صناعية وبدرجة (امتياز) .

التوقيع :

الاسم : د. زيد حسن عبود

اللقب العلمي : أستاذ

العنوان : جامعة كربلاء / كلية العلوم

التاريخ : ٢٧ / ٥ / ٢٠١٨

رئيس اللجنة

التوقيع :

الاسم : د. بسام ابراهيم خليل

اللقب العلمي : أستاذ مساعد

العنوان : الجامعة التكنلوجية / قسم هندسة المواد

التاريخ : ٢٣ / ٥ / ٢٠١٨

عضواً

التوقيع :

الاسم : د. يسرى عمران موسى

اللقب العلمي : أستاذ مساعد

العنوان : جامعة القادسية / كلية التربية

التاريخ : ١٧ / ٥ / ٢٠١٨

عضواً

التوقيع :

الاسم : د. محمد علي مطر

اللقب العلمي : أستاذ

العنوان : جامعة القادسية / كلية الهندسة

التاريخ : ٣٠ / ٥ / ٢٠١٨

عضواً ومشرفاً

مصادقة عمادة كلية التربية / جامعة القادسية

التوقيع:

الاسم : أ. د. خالد جواد كاظم العادلي

المنصب : عميد كلية التربية

اللقب العلمي : أستاذ

التاريخ : ٤ / ٧ / ٢٠١٨

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية
كلية التربية
قسم الكيمياء

تحضير وتشخيص انواع جديدة من الهلاميات المائية المحتوية على حامض فنيل بورونك المستجيبة للكلوكوز ودراسة خواصها الحيوية

رسالة قدمتها الطالبة

مكارم علي عناد

الى عمادة كلية التربية / جامعة القادسية

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في الكيمياء

بكالوريوس علوم كيمياء (2010- 2011) م - جامعة القادسية

إشراف

أ.د. محمد علي مطر

1439 هـ **2018م**

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education and Scientific Research
University of Al-Qadisiyah
College of Education

Preparation and Characterization of new types of hydrogels containing phenyl boronic acid responsive to glucose and study their biological Properties

A Thesis Submitted

to the Deanery of the College of Education / University of Al-Qadisiyah

in Partial Fulfillment of the Requirements of the M.Sc. Degree in Chemistry

By

Makarim Ali Anad
B. Sc . Chemistry 2010 – 2011 - University of Al-Qadisiyah

Supervised by
Prof. Dr. Mohammed A.Mutar

2018 / A.D **1439 / A.H**

الخلاصة :

البوليمرات الحياتية الحساسة للكلوكوز مهمة لتطوير انظمة استشعار الكلوكوز لتنظيم مرض السكري , وانبثاقاً من هذه الأهمية , تم تحضير أنواع جديدة من البوليمرات المستجيبة للكلوكوز من خلال بلمرة مونومرات مختلفة مع حامض الفنيل بورونك PBA الذي استخدم لاستشعار الكلوكوز؛ نظرا لقدرته على تشكيل معقدات مع الدايولات , اذ ان وحدات حامض الفنيل بورونك -PBA moieties لها القابلية على تشكيل التشابك العكسي reversible crosslinks مع دايولات الكلوكوز وتكوين معقدات أسيتال البورونيت الاكثر استقرارا .

حيث تضمن البحث تحضير أنواع جديدة من البوليمرات الثنائية copolymer و البوليمرات الثلاثية terpolymer من مونمرات مختلفة (4-Vinyl Phenyl Boronic Acid , 1-Vinyl 2-Pyrrolidinone , Ethyl Cellulose , Methyl Acrylate , Methyl Methacrylate , Methyl Acrylic Acid , Methyl Acryl Amide , Hydroxy Ethyl Methacrylate , Poly Ethylene Glycol) ، وباستخدام طريقة التصعيد للتفاعل لمدة 24 ساعة وبدرجات حرارة تتراوح بين ($60-80^{\circ}C$) وبجو خامل لغاز النتروجين ، باعتماد بلمرة الجذور الحرة باستعمال بوادىء مختلفة (BPO,SMBS,KPS) وعدة عوامل للتشابك crosslinkers (HDODA,EGDMA,TEGDMA,GA) حيث تم تشخيص البوليمرات المحضرة طيفياً باعتماد تقنيتي FT-IR و ^1H NMR، كما تم دراسة الثبات الحراري لجميع البوليمرات قيد الدراسة ، من خلال تقنيتي التحليل الحراري الوزني (TGA) والتحليل التفاضلي المسعري(DSC) .

حامض الفنيل بورونك المتعادل هو حامض لويس يحوي اوربتال p فارغ والذي يتقبل الالكترونات من قواعد لويس في ظل الظروف القلوية ويتحول الى حامض البورونك تهجين sp^3 سالب الشحنة

التي تستقر بالارتباط مع الكلوكوز ، كما أنَّ لحامض البورونك pka مرتفعاً وهذا يسهل تطبيقه في درجات الحموضة العالية بينما صعوبة استعماله في الدرجات المعتدلة او درجة الحموضة الفسيولوجية ولتمكين ذلك تم اتباع استراتيجيتين بإدخال مجاميع ساحبة للالكترونات أو مجاميع الأمين (التي تعمل كقواعد لويس داخلية) في السلسلة البوليمرية أثناء عملية البلمرة وهذا يمكن من استغلال بوليمرات حامض الفنيل بورونك في درجات الحموضة الفسيولوجية. حيث تم دراسة استشعار البوليمرات للكلوكوز في درجات حموضة مختلفة واظهرت النتائج زيادة استجابة البوليمرات للكلوكوز بزيادة درجة الحموضة بالإضافة الى الاستجابة العالية في درجة الحموضة الفسيولوجية 7.4 ، وكذلك تطبيق البوليمرات في تراكيز مختلفة من الكلوكوز (0.01,0.02,0.03 g/ml) حيث ابدت البوليمرات استجابة كبيرة في التراكيز العالية للكلوكوز نتيجة زيادة الدايولات وبالتالي تكوين التشابك العكسي بين جزيئات الكلوكوز و وحدات حامض الفنيل بورونك PBA-moieties .

بالإضافة الى استعمال البوليمرات في استشعار الكلوكوز تم استغلالها في السيطرة على مستوى السكر وتقليل التراكيز العالية له ، من خلال تحميل الانسولين على هذه البوليمرات حيث ان المساحة الواسعة للبوليمرات تحسن من امكانية تحميل الانسولين ، كما تم دراسة تحرر الانسولين خارج الجسم in vitro عند درجة الحموضة الفسيولوجية وبتراكيز مختلفة من الكلوكوز وبأوقات مختلفة ايضا ، وبينت النتائج التحرر التدريجي للانسولين الذي يسبقه اطلاق مفاجئ للانسولين نتيجة وجود كميات كبيرة من الدايولات لجزيئات السكر ، كذلك ارتفاع نسبة التحرر للتراكيز العالية من الكلوكوز والتي تقل بنقصان تركيز الكلوكوز .

كما تم دراسة فعالية هذه البوليمرات على الجرذان المختبرية في البيت الحيواني التابع لكلية الطب البيطري/جامعة القادسية على 52 من ذكور الجرذان البيضاء ذات وزن يتراوح بين (150-170) غم وقسمت الجرذان على مجاميع عدة : مجموعة السيطرة الطبيعية ، والمجاميع الاخرى لاستحثاث السكري بواسطة الالوكسان ، والتي تضم مجموعة السيطرة المصابة بالسكري ، بالإضافة الى مجاميع المعالجة بالبوليمرات المحملة بالانسولين حيث بينت النتائج ان البوليمرات لها تأثير واضح في تقليل مستوى الكلوكوز في الدم لدى الجرذان كذلك تفادي مشكلة الهبوط العالي للكلوكوز الذي تسببه عملية المعالجة بالانسولين الذي عادة ما يحدث نتيجة الجرعة المفرطة overdose بالإضافة الى تقليل عدد الاختبارات الدورية لمتابعة مستوى السكر في الدم .

Abstract :

The glucose-sensitive biopolymers are important for the development of glucose-sensor systems for the administration of diabetes. In this study, different types of glucose-responsive polymers have been synthesized by polymerization of different monomers with 4-vinyl phenyl boronic acid (4-VPBA) , which has been used for glucose sensing due to its ability to form complexes with diols. PBA-moiety has the ability to reverse crosslinks with glucose-diols and form the most stable boronate ester complexes.

Where research includes the preparation of different types of binary polymers (copolymer) and triple polymers (terpolymer) from different monomers (4-Vinyl Phenyl Boronic Acid , 1-Vinyl 2-Pyrrolidinone , Ethyl Cellulose , Methyl Acrylate , Methyl Methacrylate , Methyl Acrylic Acid , Methyl Acryl Amide , Hydroxy Ethyl Methacrylate , Poly Ethylene Glycol) and by using the method of reflexing of the reaction for 24 hours , at temperatures ranging between (60-80 $^{\circ}$C) with the inert atmosphere of nitrogen gas, by adopting the free radical-polymerization by using different initiators (BPO, SMPS, KPS) and several crosslinker (HDODA, EGDMA, TEGDMA, GA) , where polymers prepared were characterized spectrally using FTIR and ^{1}HNMR techniques, it was also studied the thermal stability for all polymers through TGA and DSC techniques .

The neutral phenyl boronic acid is the Lewis acid containing empty P orbital , which accepts the electrons from the Lewis bases under the alkaline conditions and turns into boronic acid sp^3 hybridization which stabilizes in association with glucose , however , the pka of boronic acid is high that is easy to apply in high pH while difficulty using it in moderate pH or physiological pH. To enable this, two strategies were followed by the

introduction of electronwithdrawig groups or groups of amines (acting as internal Lewis bases) in the polymer chain during the polymerization process. This enables the exploitation of boronic acid polymers in physiological pH .

The polymers sensing of glucose was studied at different pH levels. Results showed increased polymer response to glucose by increasing acidity, in addition to the high response at physiological pH 7.4, as well as the application of polymers in different concentrations of glucose (0.01,0.02,0.03 g /ml) where polymers showed A significant response to the high concentration of glucose as a result of increased diols and hence the formation of reversible crosslinks between glucose molecules and PBA-moiety.

In addition to the use of polymers in glucose sensing has been exploited to control the level of sugar and reduce the concentrations of high through the loading of insulin on these polymers as the large area of polymers improve the possibility of loading insulin, , also studied was the release of insulin in vitro at physiological pH and different concentrations of glucose for different times also, the results show the gradual release of insulin, proceded by the sudden release of insulin due to the presence of large amounts of the diols of sugar particles, as well as high release rate of high concentrations of glucose which decreases when glucose concentration decreases .

the effectiveness of these polymers has olso been studied on the laboratory rats in the animal house of the college of Veterinary Medicine / University of Qadisiyah on 52 male albino rats with a weight range between (150-170) g and divided rats into several groups, a group of natural control, and other groups for the induction of diabetes by Alloxan, which includes a diabetic

control group, in addition to groups of treatment with polymers loaded with insulin , where the results showed that the polymers have an evident effect in reducing the blood glucose levels in rats , as well as to avoid the problem of higher landing glucose caused by the treatment process insulin which is usually what happens as a result of the overdose in addition to reducing the number of periodic tests to monitor the level of sugar in the blood .