



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة بابل- كلية العلوم
قسم الكيمياء

تحضير وتخوير بعض البوليمرات الدوائية الجديدة ودراسة بعض التطبيقات لها

اطروحة مقدمة

الى مجلس كلية العلوم/ جامعة بابل
وهي جزء من متطلبات نيل درجة فلسفة الدكتوراه علوم
في الكيمياء
من قبل

وسام عبد الجليل جواد كاظم

(بكالوريوس في علوم الكيمياء/ جامعة بابل 1998)

(ماجستير في علوم الكيمياء / جامعة بابل 2001)

بإشراف

أ.م.د فارس حمود محمد العمشاي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ اللَّهُ نُورُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ ۚ مِثْلُ نُورِهِ ۚ كَمِشْكَاةٍ فِيهَا مِصْبَاحٌ ۚ

الْمِصْبَاحُ فِي زُجَاجَةٍ ۚ الزُّجَاجَةُ كَأَنَّهَا كَوْكَبٌ دُرِّيٌّ يُوقَدُ مِنْ شَجَرَةٍ

مُبْرَكَةٍ زَيْتُونَةٍ لَا شَرْقِيَّةٍ وَلَا غَرْبِيَّةٍ يَكَادُ زَيْتُهَا يُضِيءُ ۖ وَلَوْ لَمْ

تَمَسَّهُ نَارٌ ۚ نُّورٌ عَلَى نُورٍ ۗ يَهْدِي اللَّهُ لِنُورِهِ ۚ مَنْ يَشَاءُ ۚ وَيَضْرِبُ اللَّهُ

الْأَمْثَلِ لِلنَّاسِ ۗ وَاللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ ﴿٣٥﴾

صدق الله العلي العظيم

سورة النور / آية 35

اقرار المشرف

أقر ان اعداد هذه الرسالة قد جرى تحت اشرافي في كلية العلوم/ قسم الكيمياء في جامعة بابل وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه في فلسفة الكيمياء.

المشرف

التوقيع:

الاسم: د. فارس حمود محمد العمشاوي

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: كلية العلوم/ جامعة بابل

التاريخ: / / 202

توصية رئيس القسم

إشارة الى التوصية اعلاه ارشح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع:"

الاسم: د. عباس جاسم عطية

المرتبة العلمية: استاذ

العنوان: جامعة بابل/ كلية العلوم

التاريخ: / / 202

اقرار لجنة المناقشة

نحن اعضاء لجنة المناقشة ادناه نشهد بأننا اطلعنا على هذه الرسالة وقد ناقشنا الطالب (وسام عبد الجليل جواد كاظم) في محتوياتها وبما له علاقة بها فوجدنا انها جديرة بالقبول لنيل درجة الدكتوراه في فلسفة الكيمياء وبتقدير (امتياز) .

رئيس اللجنة	عضو اللجنة
الاسم: أ.د سعدون عبد الله عوده	الاسم: أ.د مهند موسى كريم
المرتبة العلمية: استاذ	المرتبة العلمية: استاذ
العنوان: جامعة بابل/ كلية العلوم	العنوان: جامعة بابل/ كلية العلوم
التاريخ: / / 2023	التاريخ: / / 2023

عضو اللجنة	عضو اللجنة
الاسم: أ.د حلا شخير لهميص	الاسم: أ.م. د ايهاب كريم عبيد
المرتبة العلمية: استاذ	المرتبة العلمية: استاذ مساعد
العنوان: جامعة بابل/ كلية العلوم	العنوان: جامعة القاسم الخضراء/ كلية الزراعة
التاريخ: / / 2023	التاريخ: / / 2023

عضو اللجنة	عضو اللجنة والمشرف
الاسم: أ.م.د نور عبد الرزاق عبد اللطيف	الاسم: أ.م.د فارس حمود محمد
المرتبة العلمية: استاذ مساعد	المرتبة العلمية: استاذ مساعد
العنوان: جامعة بابل/ كلية علوم النبات	العنوان: جامعة بابل/ كلية العلوم
التاريخ: / / 2023	التاريخ: / / 2023

مصادقة عميد الكلية:
التوقيع:

الاسم: أ.د محمد هادي شنين الشمري
المرتبة العلمية: استاذ
العنوان: عميد كلية العلوم/ جامعة بابل
التاريخ: / / 2023

الاهداء

الى من افتقده في مواجهة الصعاب ولم تمهله الدنيا لأرتوي من حنانه

أبي العزيز (رحمه الله)

الى من علمتني وعانت الصعاب لأصل الى ما انا فيه

أمي الغالية

الى من أضاءوا لي الطريق

أخوتي الاعزاء

الى كل من شجعني وساعدني في اتمام هذا العمل

وسام

الشكر والتقدير

الحمد لله الذي أنار قلوب عباده المتقين بنور كتابه المبين، وجعله هدى ورحمة للمؤمنين، والصلاة والسلام على اشرف المرسلين سيدنا محمد النبي العربي الأمين، وعلى آله الطيبين الأطهار، وأصحابه المنتجبين الأبرار، ومن تبعهم بإحسان إلى يوم الدين، أما بعد : فيشرفني أن أتقدم بوافر الشكر والتقدير والعرفان الى أناس لانعرف كيف السبيل لشكرهم اخذوا بأيدينا، ابتداء بسيادة الاستاذ المساعد الدكتور (فارس حمود محمد العشاوي) الذي تشرفت برعايته الابوية الذي كانت مواقفه المتميزة وتعاونه معي في معالجة الكثير من المشكلات العلمية التي واجهتني، والذي لم ييخل علي بجهده او وقته الثمينين فقد كان ابا" واحاً ومشرفاً فجزاه الله عني خير الجزاء. كما لا يسعني في هذا المقام الا ان اتقدم بالشكر والثناء الى رئاسة قسم الكيمياء كافة واخص منهم بالذكر السيد رئيس قسم الكيمياء الاستاذ الدكتور (عباس جاسم عطية) وكذلك الاستاذ الدكتور (خضير جواد كاظم) وأتقدم بالشكر الجزيل والامتنان والتقدير والامتنان الى الاستاذ الدكتور (سعدون عبد الله عودة) والاستاذ الدكتور (مهند موسى كريم)، الذين قدموا إسهامهم العلمي وملاحظاتهم القيمة في بلورة البحث، فكانوا مثلاً للأساتذة المرين، فلهم مني كل الشكر والامتنان. داعياً من الله أن يوفقهم جميعاً في حياتهم العلمية والعملية. والى كل من قدم لي يد العون والمساعدة وبالخصوص الاستاذ (حيدر اسماعيل نجم) والاستاذ (حسين عبد الكاظم حسن) وجميع الاخوة والاخوات في قسم الكيمياء والزملاء طلبة الدراسات العليا والى الاخ السيد الاستاذ (احمد الشريف) مع فائق الشكر والامتنان والى كل من فاتني ذكر اسمه أرجو قبول اعتذاري وجزاهم الله عني خير الجزاء. واعتزازي وشكري لأفراد عائلتي جميعاً لشدهم أزرني ومساعدتي أثناء الدراسة.

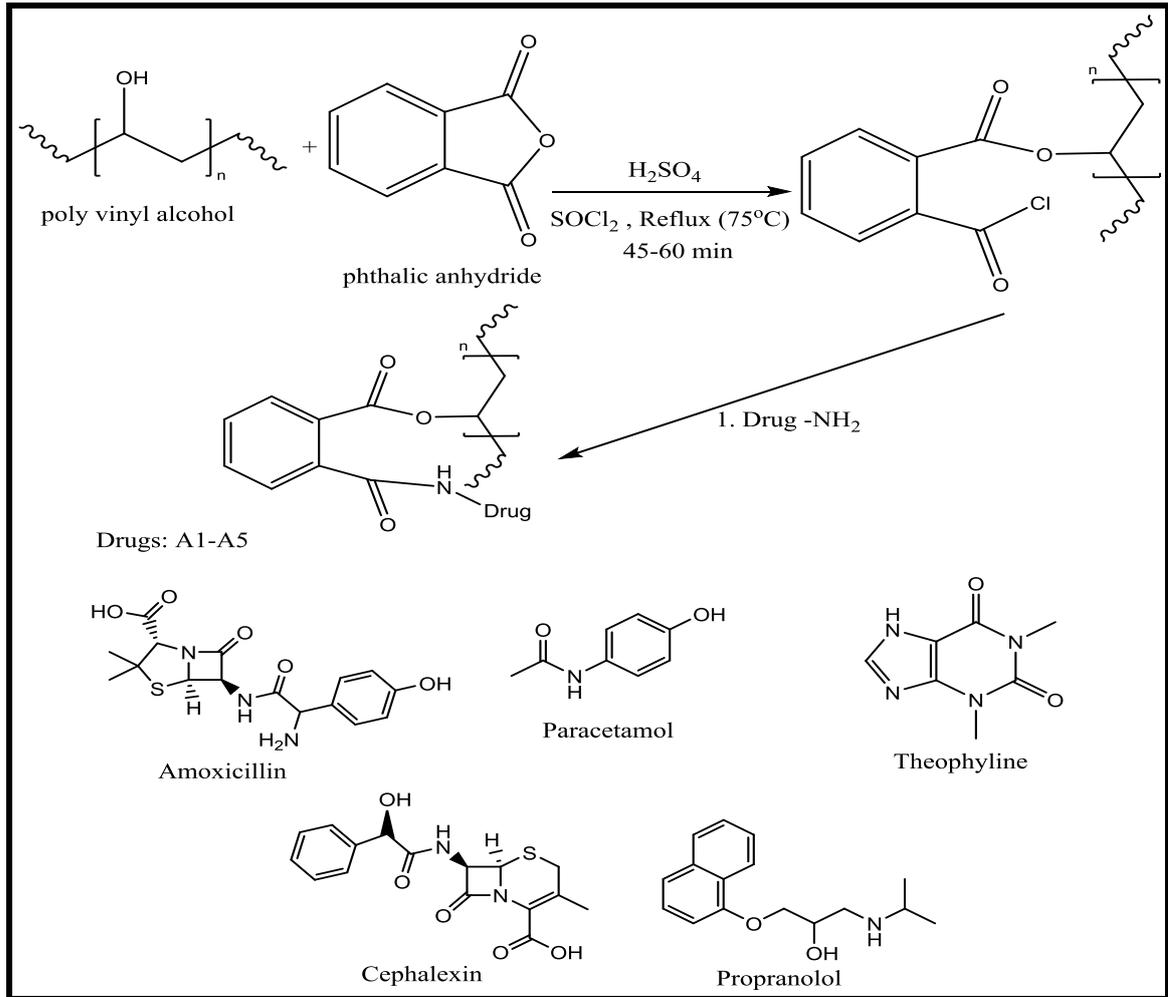
وسام

الخلاصة:

تم تحضير البوليمرات الدوائية من خلال تفاعلات الاسترة وبوجود ظروف مناسبة لاجراء التفاعل مناسبة وحسب المسارات التالية:

المسار الاول :

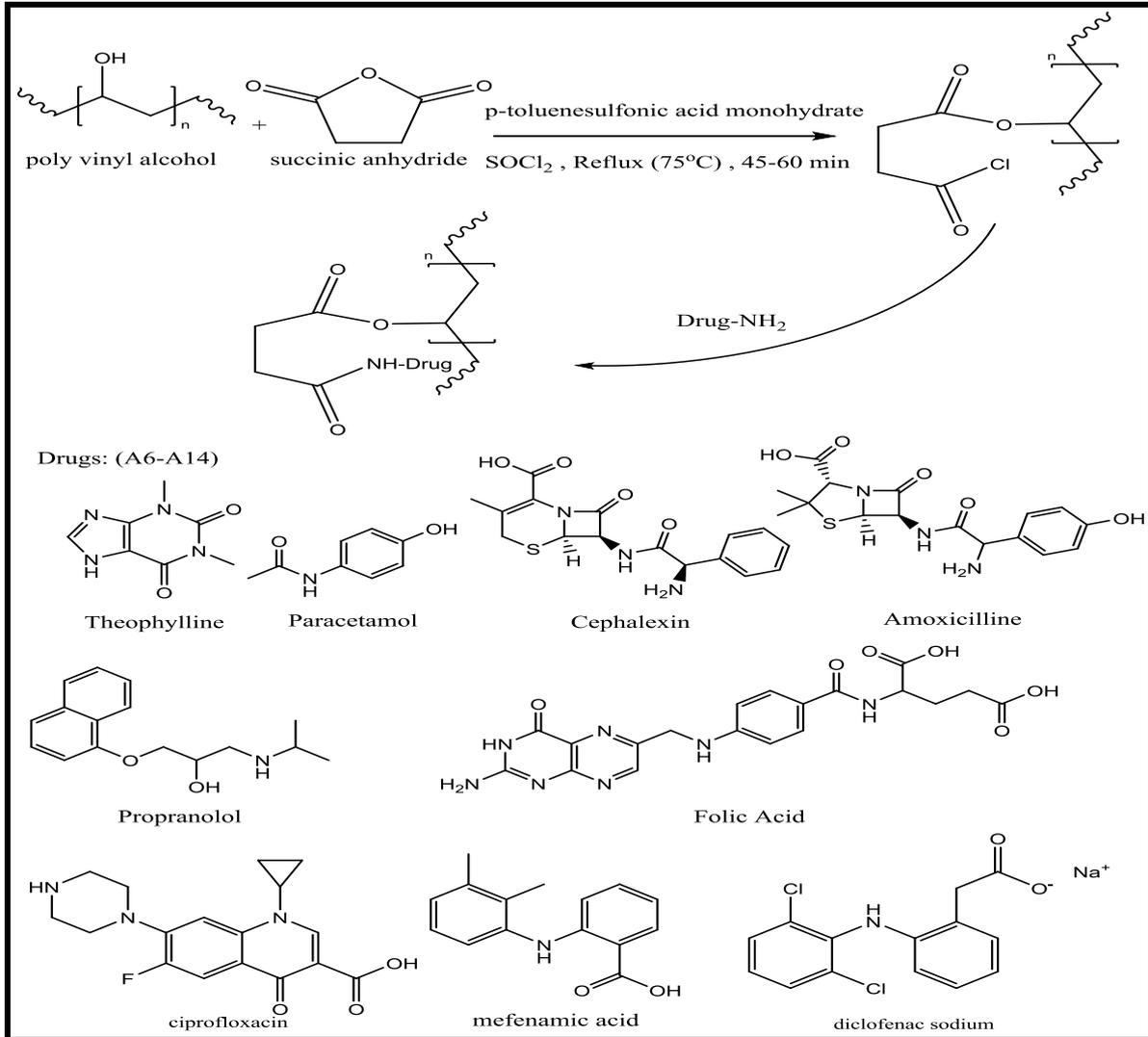
حضرت البوليمرات (A1-A5) من خلال التفاعل بين بولي فنايل الكحول مع انهديد الفثاليك باستخدام الظروف المناسبة: (حامض الكبرتيك المركز، درجة حرارة 75°C) ومن ثم صعد المزيج لمدة ساعة بعدها حول الناتج الى كلوريد المشتق من خلال اضافة كلوريد الثايونيل ومن ثم تم التعويض بالادوية الامينية (الاموكسيسيلين، الباراسيتامول، ثايوفيلين، سلفاكسين، بروبونالول) كما في المخطط (1).



مخطط (1) تحضير البوليمرات A1-A5

المسار الثاني:

حضرت البوليمرات (A6-A14) من خلال التفاعل الكيميائي بين بولي فنائل الكحول مع انهيدريد السكسينيك خلال وجود ظروف مناسبة (بارا تولوين حامض السلفونيك، ودرجة حرارة (75 °C)، وزمن (45-60) دقيقة وكلوريد الثاينول) للحصول على كلوريد المشتقات وبعدها عوضت المشتقات بالادوية الامينية (الاموكسيسيلين، باراسيتامول، سلفاكسين، ثايوفيلين، بروبونالول، حامض الفولك، سيبروفلوكساسين، حامض الميفانميك، دايلوفيناك الصوديوم). كما في المخطط (2).

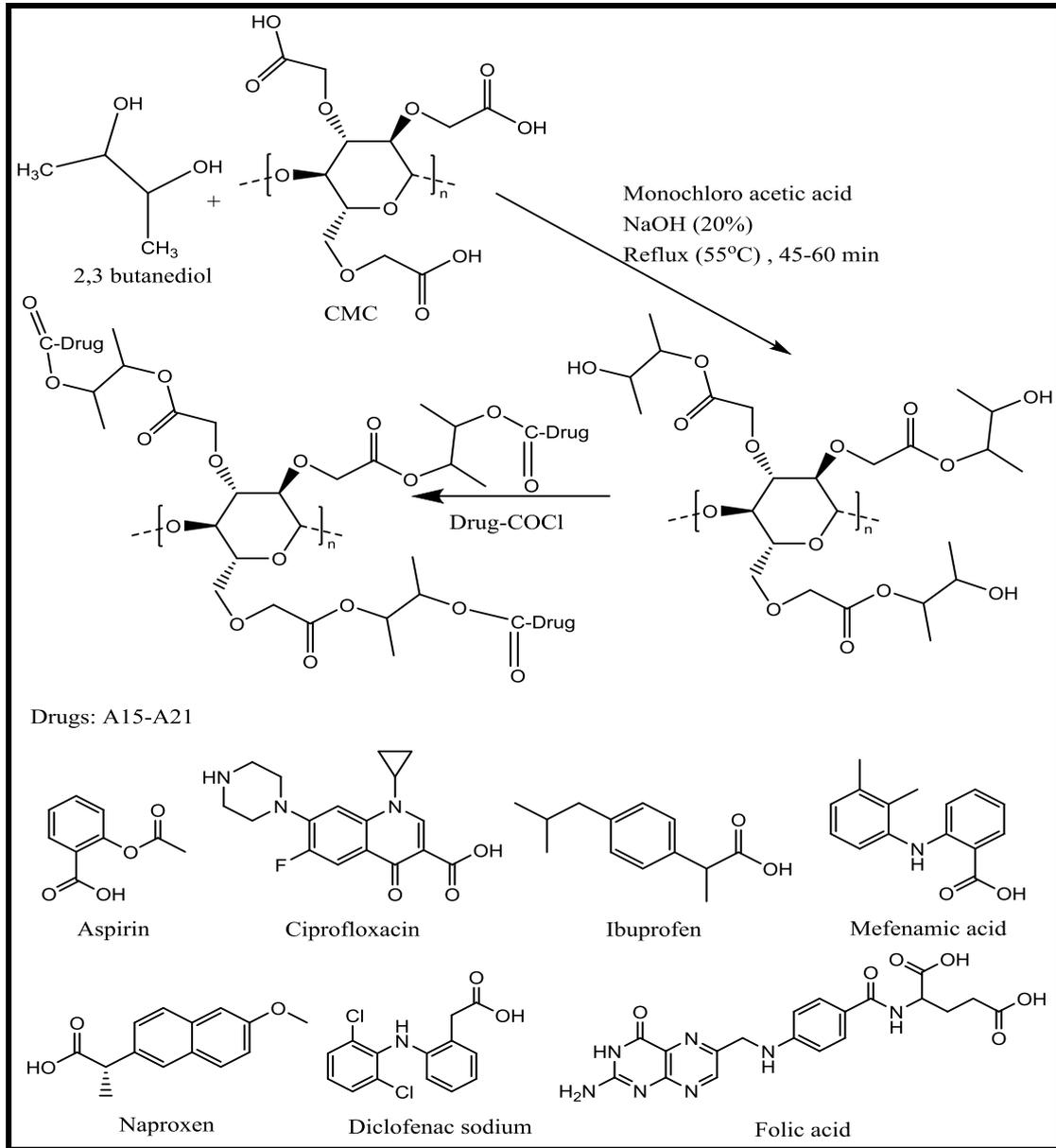


مخطط (2) تحضير البوليمرات A6-A14

المسار الثالث:

حضرت (A15-A21) من خلال اجراء التفاعل بين كاربوكسي مثيل سليولوز و 2,3 بيوتاندايول وبوجود الظروف المناسبة للتفاعل (احادي كلورو حامض الخليك، ودرجة الحرارة (55 °C)، وبزمن (45-60) دقيقة، وللحصول على كلوريد المشتق وبعدها عوضت المشتقات بالادوية التالية (حامض الفولك، حامض الميفانميك، الايبوبروفين، السيبروفلوكسين، ديكلوفنايك صوديوم، نابروكسين، اسبرين). كما في

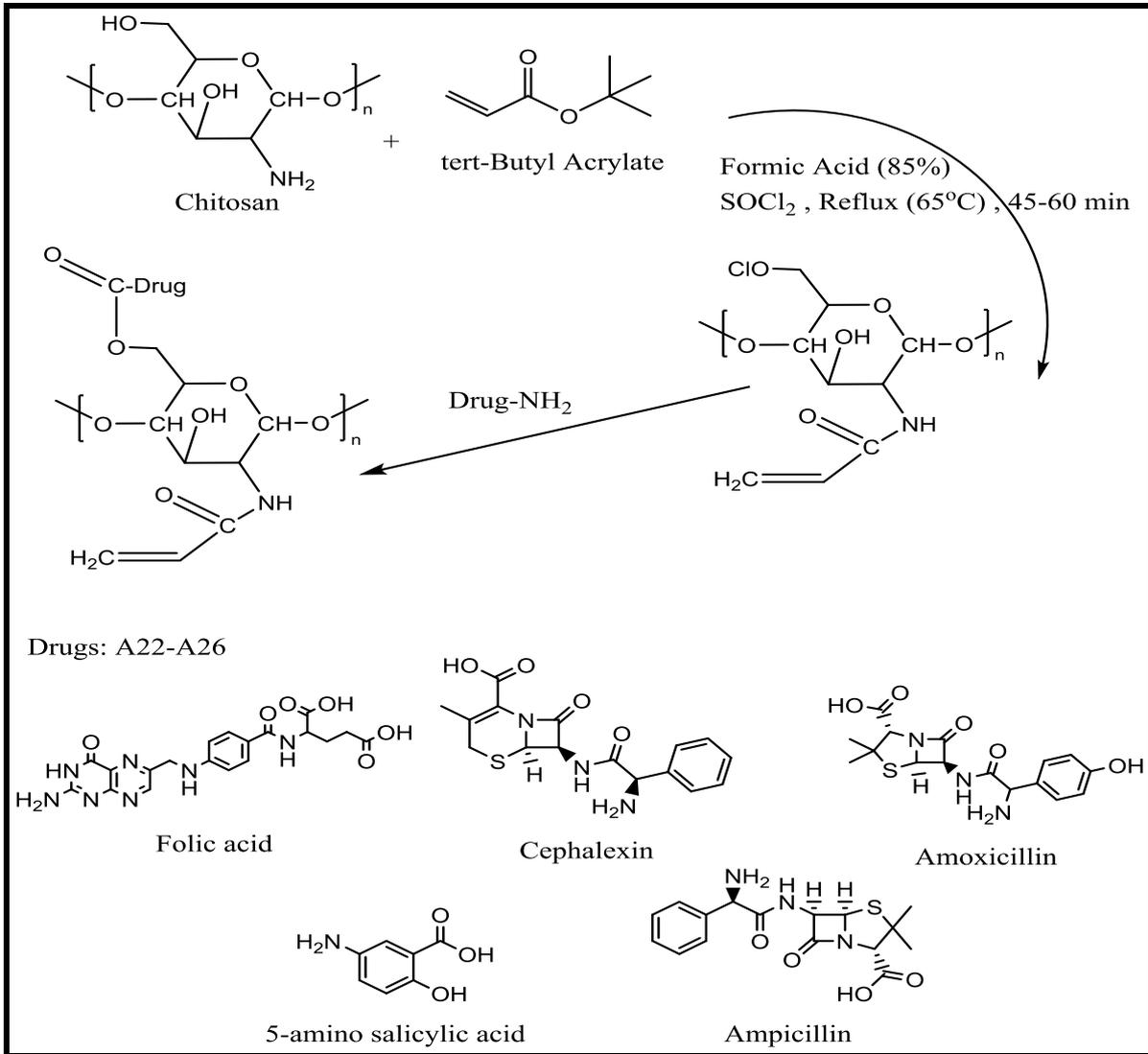
المخطط (3)



مخطط (3) تحضير البوليمرات A15-A21

المسار الرابع:

حضرت (A22-29) من خلال التفاعلات بين الكيتوسان وثلاثي بيوتاييل اكريلات وبوجود الظروف المناسبة (حامض الفورميك 85%، ودرجة حرارة (65 °C)، وبزمن (45-60) دقيقة، كلوريد الثاينول للحصول على كلوريد المشتقات وبعدها تم تعويض المشتقات بالادوية الفعالة (دايكولوفيناك صوديوم، سيبروفلوكسين، حامض الفولك، سيلفاكسين، امبسيلين، 5-امينو حامض الساليسليك، الاموكسيسيلين). كما في المخطط (4) .



مخطط (4) تحضير البوليمرات (A22-A29)

وبعد تحضير البوليمرات الدوائية تم تشخيصها طيفيا من خلال استخدام تقنيات طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) ، طيف الرنين النووي المغناطيسي (^1H -NMR) وكذلك تم دراسة الخواص الفيزيائية لهذه البوليمرات المحضرة مثل اللزوجة، والانتفاخ البوليمري، الذوبانية، والتحرر الدوائي المحكم بدرجة 37 وفي الدوال الحامضية (pH= 2,7,8) ومن ثم اجريت دراسة التحاليل الحرارية لنماذج من البوليمرات المحضرة وكذلك تم دراسة مضاد سرطان الرئة لنماذج من البوليمرات المحضرة.

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
I	الآية
II	الاهداء
III	الشكر والتقدير
IV	الخلاصة
IX	قائمة المحتويات
XII	قائمة الاشكال
XV	قائمة المخططات
XVI	قائمة الجداول
XVII	قائمة المختصرات
27-1	الفصل الاول: المقدمة
1	1-1 البوليمرات
3	2-1 الناقل الدوائي: Drug Carriers
5	3-1 مساعد الدواء: Prodrug
8	4-1 التحرر الدوائي المحكم Controlled Drug Release
9	5-1 الاساس المنطقي لاستخدام مساعد الدواء Rational for the use of prodrug
12	6-1 الامتصاص عن طريق الفم Oral Absorption
13	7-1 اخفاء الطعم والرائحة Masking of taste and Odor
14	8-1 ذوبانية الادوية (Solubility of Drugs)
14	9-1 الكيتوسان Chitosan
17	10-1 β -Lactam Antibiotic المضادات الحيوية
17	11-1 3-2 بيوتاندايول: 2,3: Butandiol
18	12-1 انهدريد الفثاليك Phthalic anhydride
18	13-1 انهدريد السكسنيك Succinic Anhydride
19	14-1 البولي فينايل الكحول Poly Vinyl Alcohol
21	15-1 ثلاثي بيوتيل اكريلات Tertiary Butyl Acrylate
22	16-1 كاربوكسي مثيل سليلوز: Carboxy Methyl Cellulose
25	17-1 مضاد السرطان الرئوي Lung Anticancer

27	الهدف من البحث
41-28	الفصل الثاني: الجزء العملي
28	1-2 الاجهزة المستخدمة
29	2-2 المواد الكيميائية المستخدمة
31	3-2 تفاعل تحضير بوليمرات دوائية (A1-A5) من بولي فنايل الكحول مع انهدريد الفثاليك
33	4-2 تحضير البوليمرات (A6-A14) من تفاعل بولي فنايل الكحول مع انهدريد السكسنيك
36	5-2 تحضير البوليمرات (A15-A21) من تفاعل بولي فنايل الكحول مع الادوية الكربوكسيلية
38	6-2 تحضير البوليمرات (A22-A29) من تفاعل كربوكسي مثيل سليلوز (CMC) مع الادوية الكربوكسيلية
40	7-2 تعيين انتفاخ البوليمرات Determination of swelling of polymers
40	8-2 قياس سرعة التحرر الدوائي المحكم Controlled Drug Release Rate
40	9-2 ذوبانية البوليمرات المحضرة في المذيبات العضوية المختلفة:
41	10-2 تطبيقات مضاد سرطان الرئة
111-42	الفصل الثالث: النتائج والمناقشة
42	1-3 تحضير وتشخيص البوليمرات الدوائية (A1-A5)
51	2-3 اللزوجة والانتفاخ البوليمري Viscosity and Swelling
52	3-3 تحضير وتشخيص البوليمرات الدوائية (A6-A14)
67	4-3 اللزوجة والانتفاخ البوليمري Viscosity and Swelling
68	5-3 تحضير وتشخيص البوليمرات الدوائية (A15-A21)
80	6-3 اللزوجة والانتفاخ البوليمري Viscosity and Swelling
81	7-3 تحضير وتشخيص البوليمرات الدوائية (A22-A26)
90	8-3 اللزوجة والانتفاخ البوليمري Viscosity and Swelling
91	9-3 التحرر الدوائي المحكم: Controlled Drug Release
101	11-3 ذوبانية البوليمرات المحضرة
103	12-3 التحاليل الحرارية
105	13-3 اختبار سمية البوليمرات الدوائية على الخلايا السرطانية للرئة

109	14-3 الاستنتاجات
110	15-3 التوصيات
127-111	المصادر

قائمة الاشكال

رقم الصفحة	الشكل
5	الشكل (1-1) الناقل البوليمري الدوائي
7	الشكل (2-1) المجاميع الوظيفية الشائعة للادوية والمحملة على الادوية المساعدة
9	الشكل (3-1) مستويات الدواء في الدم a- جرعات الادوية التقليدية، b- التحرر الدوائي المحكم
10	شكل (4-1) النموذج الحركي الدوائي لمساعد الدواء
13	شكل (5-1) معادلة تحول Levodopa الى L-Dopamine
16	شكل رقم (6-1) ارتباط الكيتوسان مع الدواء
16	شكل رقم (7-1) التركيب الكيميائي للكيتوسان
18	شكل (8-1) التركيب الكيميائي 2-3 بيوتاندايول
18	شكل (9-1) التركيب الكيميائي لانهريد الفثاليك
19	الشكل (10-1) التركيب الكيميائي لانهريد السكسينيك
21	شكل (11-1) التركيب الكيميائي للبولي فينايل الكحول (PVA)
21	شكل (12-1) التركيب الكيميائي لثلاثي بيوتيل اكريلات
23	شكل (13-1) ارتباط CMC مع البوليمرات المختلفة
24	شكل (14-1) التركيب الكيميائي للكربوكسي مثيل سليوز CMC
46	شكل (1-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A1
46	شكل (2-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A1
47	شكل (3-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A2
47	شكل (4-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A2
48	شكل (5-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A3
48	شكل (6-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A3
49	شكل (7-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A4
49	شكل (8-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A4
50	شكل (9-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A5
50	شكل (10-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A5
58	شكل (11-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A6
58	شكل (12-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A6
59	شكل (13-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A7
59	شكل (14-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A7
60	شكل (15-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A8
60	شكل (16-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A8
61	شكل (17-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A9

61	شكل (18-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A9
62	شكل (19-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A10
62	شكل (20-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A10
63	شكل (21-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A11
63	شكل (22-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A11
64	شكل (23-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A12
64	شكل (24-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A12
65	شكل (25-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A13
65	شكل (26-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A13
66	شكل (27-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A14
66	شكل (28-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A14
73	شكل (29-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A15
73	شكل (30-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A15
74	شكل (31-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A16
74	شكل (32-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A16
75	شكل (33-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A17
75	شكل (34-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A17
76	شكل (35-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A18
76	شكل (36-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A18
77	شكل (37-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A19
77	شكل (38-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A19
78	شكل (39-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A20
78	شكل (40-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A20
79	شكل (41-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A21
79	شكل (42-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A21
85	شكل (43-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A22
85	شكل (44-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A22
86	شكل (45-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A23
86	شكل (46-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A23
87	شكل (47-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A24
87	شكل (48-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A24
88	شكل (49-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A25
88	شكل (50-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A25
89	شكل (51-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A26
89	شكل (52-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A26
93	شكل (53-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A1-A5) في الوسط

	الحامضي (pH=2)
93	شكل (54-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A1-A5) في الوسط المتعادل (pH=7)
94	شكل (55-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A1-A5) في الوسط القاعدي (pH=8)
96	شكل (56-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A11-A14) في الوسط الحامضي (pH=2)
96	شكل (57-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A11-A14) في الوسط المتعادل (pH=7)
97	شكل (58-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A11-A14) في الوسط القاعدي (pH=8)
99	شكل (59-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A24-A26) في الوسط الحامضي (pH=2)
99	شكل (60-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A24-A26) في الوسط المتعادل (pH=7)
100	شكل (61-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A24-A26) في الوسط القاعدي (pH=8)
103	شكل (62-3) التحاليل الحرارية للبوليمر (A2)
104	شكل (63-3) التحاليل الحرارية للبوليمر (A24)
106	شكل (64-3) تأثير البوليمر الدوائي السيفالكسين على خلايا سرطان الرئة والخلايا
107	شكل (65-3) تأثير البوليمر الدوائي السبروفلوكساسين على خلايا سرطان الرئة والخلايا السليمة
108	شكل (66-3) تأثير البوليمر الدوائي الديكلوفيناك صوديوم على خلايا سرطان الرئة والخلايا السليمة

قائمة المخططات

رقم الصفحة	المخطط
42	مخطط (1-3) تحضير بوليمرات (A1-A5)
43	مخطط (2-3) ميكانيكية تحضير البوليمرات الدوائية
52	مخطط (3-3) تحضير البوليمرات A6-A14
68	مخطط (4-3) تحضير البوليمرات A15-A21
81	مخطط (5-3) تحضير البوليمرات A22-A26
91	مخطط (6-3) ميكانيكية التحرر الدوائي المحكم في الوسط الحامضي
92	مخطط (7-3) ميكانيكية التحرر الدوائي المحكم في الوسط القاعدي

قائمة الجداول

رقم الصفحة	الجدول
29	جدول (1-2) المواد الكيميائية المستخدمة
32	جدول (2-2) الصفات الفيزيائية للبوليمرات المحضرة (-A1 (A5
34	جدول (3-2) الصفات الفيزيائية للبوليمرات المحضرة (-A6 (A14
37	جدول (4-2) الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة (-A15 (A21
39	جدول (5-2) الصفات الفيزيائية للبوليمرات المحضرة (-A22 (A29
51	جدول (1-3) اللزوجة الجوهرية والنسبة المئوية للانتفاخ البوليمري
67	جدول (2-3) اللزوجة الجوهرية والنسبة المئوية للانتفاخ البوليمري
80	جدول (3-3) اللزوجة الجوهرية والنسبة المئوية للانتفاخ البوليمري
90	جدول (4-3) اللزوجة الجوهرية والنسبة المئوية للانتفاخ البوليمري
92	جدول (5-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A1-A5)
95	جدول (6-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A11-A14)
98	جدول (7-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A24-A26)
101	جدول (8-3) إذابة البوليمرات الدوائية في المذيبات العضوية المختلفة
106	جدول (9-3) تأثير السمية سيفالكسين على خط خلايا سرطان الرئة والخلايا السليمة
107	جدول (10-3) تأثير السمية السبروفلوكسين على خط خلايا سرطان الرئة والخلايا السليمة
108	جدول (11-3) تأثير السمية للدايكولوفيناك صوديوم على خط خلايا سرطان الرئة والخلايا السليمة

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
CS	Chitosan
2,3 BD	2,3-Butanediol
PA	Phathalic anhydride
SA	Succinic Anhydride
PVA	Polyvinyl Alcohol
TBA	Tertiary Butyl Acrylate
CMC	Carboxymethyl Cellulose
DDS	Drug Delivery System
MTT	3(4,5 thizol 2-yl) 2,5 diphenyl tetra zolium bromide
¹ HNMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance
FT-IR	Fourier Transform Infrared
DMSO	Dimethyl Sulfoxide
°C	Celsius
UV-VIS	Ultraviolet-visible
IC50	Inhibition - Concentration
δ	Delta
ppm	Parts per million
PGA	Poly Glycolic Acid
PLA	Poly Lactic Acid
PLGA	poly(lactic-co-glycolic acid)

الفصل الأول

المقدمة

1-1 البوليمرات : Polymers

تعرف البوليمرات على انها جزيئات ضخمة ذات وزن جزيئي عالٍ متكونة من العديد من الوحدات الصغيرة تدعى المونمرات (Monomer) والتي ترتبط بعضها مع بعض بأواصر تساهمية مكونة بذلك سلاسل جزيئية طويلة ومتخذة بذلك اشكال متعددة فأما ان تكون خطية ويكون البوليمر الناتج آنذاك بوليمراً خطياً (Linear polymer) مثل بولي فينايل الكلوريد او بوليمرات متفرعة (Branched Polymer) مثل البولي ستايرين او قد تكون على شكل بوليمر متشابك (Cross-linked polymer) مثل راتنج فورمالديهايد- يوريا (1).

وتمتاز البوليمرات بخصائص متعددة منها: القوة، المرونة، الصلابة وقلة الوزن والشفافية في آن واحد مما يجعلها صالحة للعديد من الاستخدامات، وانها تعد رخيصة الثمن ومتعددة الالوان (2). وتصنف البوليمرات الى ثلاثة انواع اساسية اعتمادا على مصادر البوليمرات:

1. البوليمرات الطبيعية (Natural Polymers) مثل (السليولوز، النشأ، الكيتوسان)
2. البوليمرات الصناعية (المحضرة مخبرياً) (Synthetic Polymers) مثل (بولي فينايل الكحول، بولي اثيلين، تفلون)
3. البوليمرات الطبيعية المحورة (Modified Natural Polymers) مثل (خلات السليولوز، نترات السليولوز)

اما بالنسبة للبوليمرات الدوائية فهي تتألف من العديد من الجزيئات الكبيرة والمكونة من الاف الذرات والمستخدمه كعوامل علاجية كونها ذات خصائص دوائية مثل: الفعالية، السمية القليلة، الانتقائية العالية، لذا فقد ازداد الاهتمام باستخدام البوليمرات الدوائية في الآونة الاخيرة لغرض معالجة المشاكل المتطورة على مستوى الابحاث العالمية والحديثة وذلك بسبب التطور الحاصل على الادوية، لذا امتازت البوليمرات الدوائية بفائدة في العديد من الجوانب منها التوزيع والتسليم المسيطر عليه

في الوقت المناسب كالأدوية المضادة للالتهابات وأدوية العلاج الكيميائي واللقاحات⁽³⁾.

لذا اعتمد العلماء على التطبيق النمطي للبوليمرات لكونها وسيلة مريحة إضافة إلى أن البوليمرات تمتاز بكونها ذات خصائص استثنائية منها قابليتها للهندسة، وفرتها في الطبيعة، حيث في عام 1950 في صناعة أول قلب صناعي (Artificial Heart) وهكذا في عام 1954 استطاع العالم وليام صناعة أول كلية صناعية والتي اعتمدت على استخدام الخضروات من أجل فصل الأغشية بين سوائل الجسم ثم لإزالة غير المرغوب بها. وقد سمح التحوير الكيميائي للبوليمرات (بولي حامض الكلايكول (PGA)، بولي حامض اللاكتيك (PLA)، بولي لاكتايد مشترك كلايكولايد (PLGA)) باستخدام متنوع للعديد من التطبيقات ضمن جسم الإنسان وبالتالي في أنظمة إيصال الدواء، وفي عام 1960 استخدم البولي يورثان في تطبيق أجهزة مساعدة البطين (Ventricular Assist Devices) لكونه الأكثر أماناً في التطبيق وكذلك لتقليل الكلفة وزيادة التوافر الحيوي، ومن جانب آخر اعتمد السيلوفان (Cellophane) كمادة حساسة لمعالجة خلل وظائف الكلية (Kidney Malfunctions) حيث يصنع السيلوفان (Cellophane) من السليلوز بشكل فيلم على العكس من الرايون الصناعي والذي يمتلك نفس صفات النسيج (Fiber)⁽⁴⁾.

إن الحاجة إلى وجود بوليمرات حيوية ذات خصائص متعددة كونها ذات تعقيد وتنوع واسع في البيئة الحيوية، لذا وفي الوقت الحاضر أصبح التركيز على البوليمرات الحيوية الصناعية بدلاً عن البوليمرات الحيوية الطبية الأكثر انتشاراً لعدة أسباب منها: صعوبة إجراء التعديلات الكيميائية للبوليمرات المشتقة بايولوجياً والقابلية على التحلل، رغم أن البوليمرات الحيوية قابلة للتحلل وذات توافق بايولوجي إلا أن بعضاً منها يترك لمناعة الجسم من حيث الاستجابة ثم يتم تجنبها عن طريق البوليمر الصناعي المناسب⁽⁵⁾.

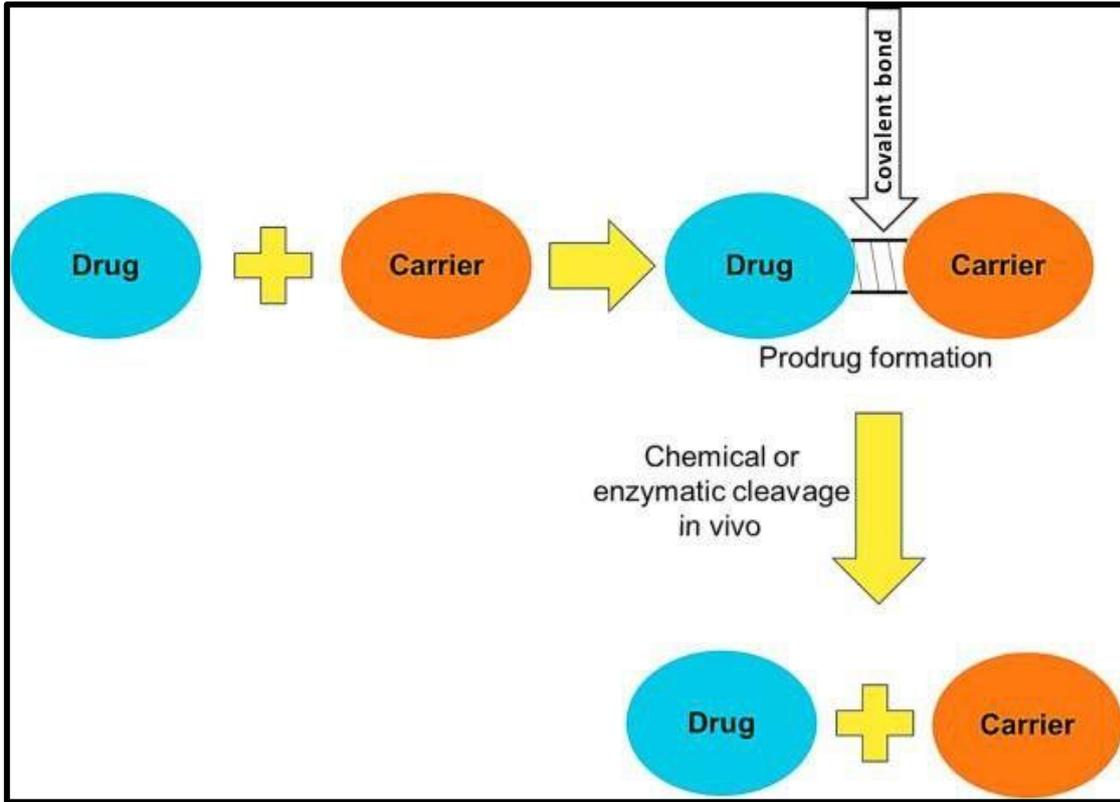
لذا فإن البوليمرات الدوائية يكون عملها بالجسم خاضعا وبشكل مستمر لتحلل الانقسامات الانزيمية للدواء المحور من البوليمرات وقد يؤدي ذلك الى فائدة من حيث تأخير او استمرار تحرر الدواء لمدة اطول وذلك يقلل من الآثار الجانبية للدواء والبوليمر، وان هذه الظروف هي التي تمثل التحرر البطيء للادوية عالية الذوبان في الماء والتحرر السريع للادوية القليلة الذوبان بالماء⁽⁶⁾، ولقد استعملت البوليمرات مثل بولي فنائيل كلورايد في صناعة معدات غسيل الكلى، اقنعة الاستنشاق والمحاقن الطبية البلاستيكية المصنوعة من البولي بروبيلين او الاكريليك اضافة الى البولي ستايرين، ومؤخراً ركزت البوليمرات الدوائية على الجيلاتين كبوليمر طبيعي⁽⁷⁾، إذ تمتاز العديد من البوليمرات الصناعية بكونها خاملة بايولوجياً والآخرى تمتاز بفعاليتها البايولوجية. وتمثل البوليمرات موقعاً كبيراً ومهماً في تركيب الادوية مما يعزز زمن متطلبات عمل تصاميم جديدة من الادوية المحورة كما في البوليمر الطبيعي، شبه الطبيعي والاصطناعي والممثل بالانواع المختلفة (الخطية، المتفرعة، المتشابكة، القالبية والمطعمة)⁽⁸⁾. وقد استعملت البوليمرات في مجال الطب الحيوي بحيث نلاحظ ان هذه البوليمرات لها خصائص مميزة وليست البوليمرات ذات تطبيقات عامة من اجل الوصول الى تلك الخصائص المرغوبة بها في التطبيقات الصيدلانية، الطلاء، التبلور، قابلية الذوبان في المذيبات العضوية، التحرر الدوائي المحكم ولتحسين قابلية الذوبان والتعبئة والتغليف من اجل الحصول على تطبيقات مميزة للبوليمرات^(7,9).

1-2 الناقل الدوائي: Drug Carriers

تم ادخال مفهوم الرابطة التساهمية بين البوليمر والدواء من قبل، رانجستر في عام 1975 عن طريق وجود سمات لناقلات الادوية البوليمرية: التوزيع داخل الجسم، الفعالية الدوائية إذ ان اغلب الادوية لا تؤدي الى اطالة النظام البايولوجي، استمرار العلاج التحرر البطيء⁽¹⁰⁾،⁽¹¹⁾. تمثل المذيلات البوليمرية ناقلاً دوائياً غاية في الاهمية فهي تمتاز أي المذيلات البوليمرية باحتوائها على سطح محور يحتوي على

بوليمرات ذات انطباقية بايولوجية وتعد الرابطة (Linker) بين الدواء والبوليمر مهمة للغاية لكون الرابط غير مستقر وان التحلل سوف يحصل قبل وصول الدواء الى الهدف المحدد ضمن جسم الكائن الحي⁽¹²⁾.

يعد نظام المذيلات البوليمرية بكونه ذا ثباتية عالية، قابلية عالية لايصال الدواء وازضافة الى كون حجم الجسم الناقل صغيراً جداً. ويكون الهدف الاعم من استخدام نظام نانوي في اصال الدواء لكون الكلفة تكون واطئة، وكذلك الكفاءة العالية⁽¹³⁾. تصنف الناقلات الدوائية حسب اشكالها الى الكروية، الاسطوانية وكذلك القرص (Disc) او على شكل معقدات الفيلم الرقيق وهنا تشير الى اهمية المسار والزمن في التحرر الدوائي، ويعد الهدف الاساسي من استخدام ناقلات الادوية هو لتحقيق تحطيم الدواء، تحسين اصال الدواء بحيث يكون الارتباط بين البوليمر والدواء تساهمي⁽¹⁴⁾. كذلك عدم وجود ناقل دوائي يكون سبباً لوصول الجزيئة الدواء الى الهدف بسهولة وبالتالي الى المستوى السام بسبب وجود تأثيرات جانبية مثل تعطيل الانتشار اثناء التحرر الدوائي المحكم. وحاليا يعد استخدام ناقلات الدواء في التطبيقات الصيدلانية والمميزة بشكلها الكروي مثل الكليسترول، الدهون، السكريات، الاحماض الامينية، ويعد نوع الدواء هو الاخر عاملاً مهماً في تحديد نوع الناقل الدوائي المستخدم فقد تكون الادوية (كارهة للماء، ذائبة في الدهون) حيث يتوقع صعوبة الظروف امام الناقل الدوائي لايصال الدواء وبالتالي فإن التحرر الدوائي يكون بطيئاً⁽¹⁵⁾. كما في الشكل (1-1) .



الشكل (1-1) الناقل البوليمري الدوائي

3-1 مساعد الدواء: Prodrug

ادخل مفهوم مساعد الدواء من قبل العالم البريت في عام 1958 وهو عبارة عن مشتقات كيميائية غير فعالة دوائياً تستخدم من اجل تغير خصائص الادوية الفيزيائية لتقليل السمية⁽¹⁶⁾، ويتضمن مساعد الدواء وجود الاصرة التساهمية بين الدواء والبوليمر مستقرة وان كانت استرية او امايدية بغية منع تحرر الدواء اثناء انتقاله قبل الوصول الى موقع الخلية⁽¹⁷⁾،⁽¹⁸⁾. ويعد مساعد الدواء من حيث وجهة النظر دواء يمتلك مجاميع حماية غير سامة مستخدمة في ازالة او تغير الخواص غير المرغوب بها في جزيئة الدواء الاصلية، وبشكل عام فأن عملية التحول الايضية تعد مهمة في تحويل مساعد الدواء الى الدواء والتي يتم تحفيزها عن طريق الانزيمات المتخصصة انزيمات (التحلل) بحيث تختار هذه الانزيمات الانسجة لمنعها من التأثيرات الجانبية غير المرغوب بها⁽¹⁹⁾.

يتم تصنيف مساعد الدواء الى نوعين اساسيين اعتماداً على المشتق وانواع الناقلات للدوية:

1. مساعد الدواء المرتبط بالناقل:

تمتاز هذه الادوية بكون الجزيئة مرتبطة تساهمياً مع الدواء الفعال ولكنها من السهل جداً ان تتحلل الى الدواء الفعال بواسطة الانزيمات او بدون وجود الانزيمات⁽²⁰⁾ ⁽²¹⁾. وتقسم مساعد الدواء المرتبطة بالناقل الى :

(a) مساعد الدواء ثنائي الارتباط (**Bipartite Prodrug**): وفي هذا النوع يوجد ناقل واحد مرتبط بشكل مباشر مع الدواء.

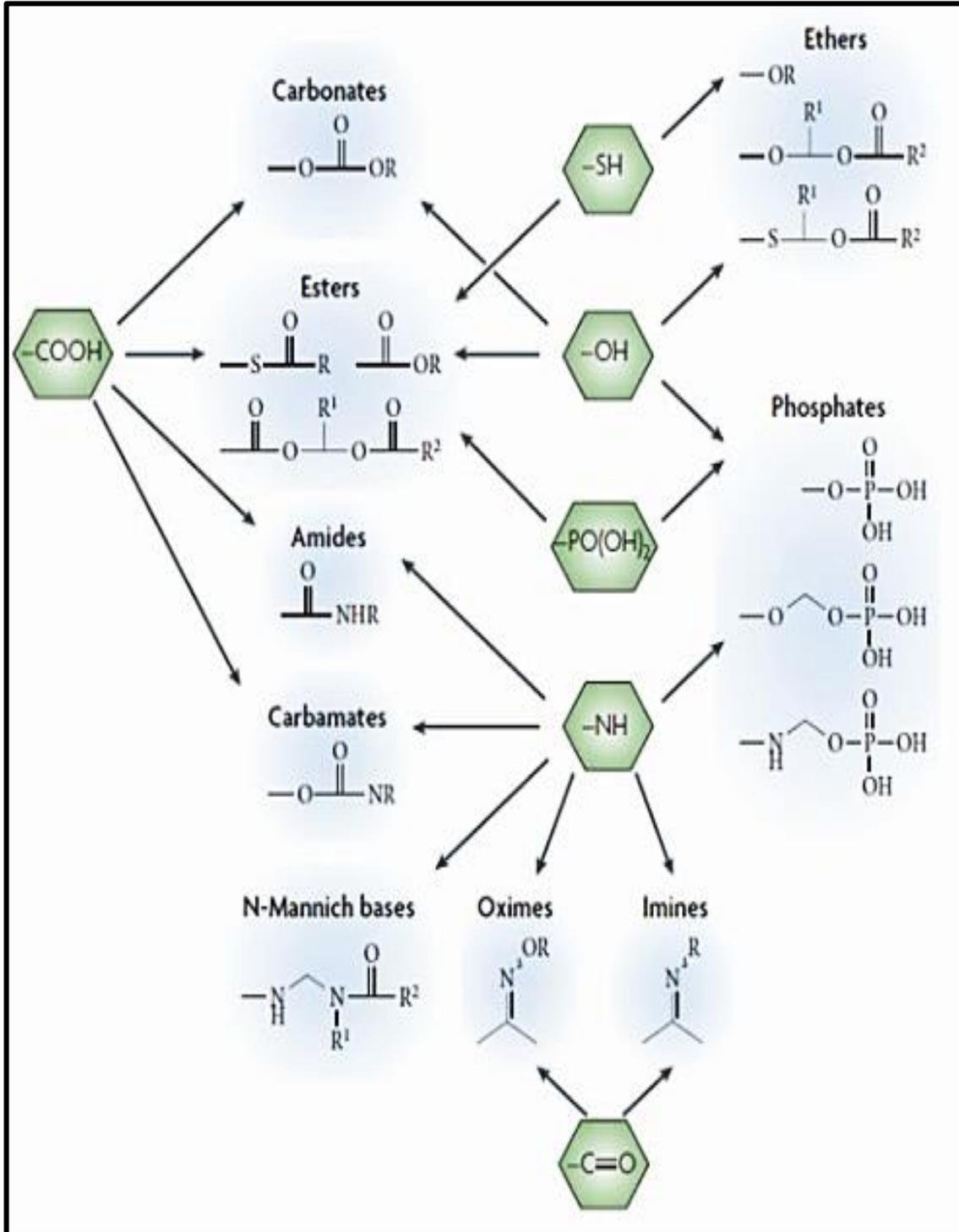
(b) مساعد الدواء ثلاثي الارتباط (**Tripartite Prodrug**): يتم استخدام spacer من اجل ارتباط المجموعة من الدواء البوليمر.

(c) مساعد الدواء مشترك الارتباط (**Mutual Prodrug**): يتكون من نوعين من الادوية مرتبطان مع بعضهما البعض.

2. مساعد الدواء المنشطر حياً (**Bioprecursors Prodrug**): ويعد ناتج من التحويل الجزيئي للمركب الفعال الاساسي، وينجم من هذا التحويل مركباً جديداً يكون قادراً على ان يمثل المادة الاساس (**Substrate**) والذي يخضع للتأثير الايضي بفعل الانزيمات⁽²²⁾، ⁽²³⁾.

والشكل (1-1) يوضح ارتباط الدواء بواسطة المجاميع القابلة للتحلل مع المادة الحاملة للدواء، وبشكل عام يعد الاساس المنطقي لاستخدام الدواء المساعد هو التحسين والتمثيل الغذائي، الافراز، تقليل السمية غير المرغوب بها من الادوية الام⁽²⁴⁾، ⁽²⁵⁾. حيث اصبحت فيما بعد البوليمرات الدوائية غير الستيرويدية (المسكنات) المضادة للالتهابات ذات اهمية كدواء بوليمري مثل الايبوبروفين⁽²⁶⁾، ⁽²⁷⁾. ومن اجل تقليل المشاكل وتجنب الاثار الجانبية المعوية عن طريق التحكم في معدل التركيز والمدة والمكان الذي يتحرر منه الدواء المساعد

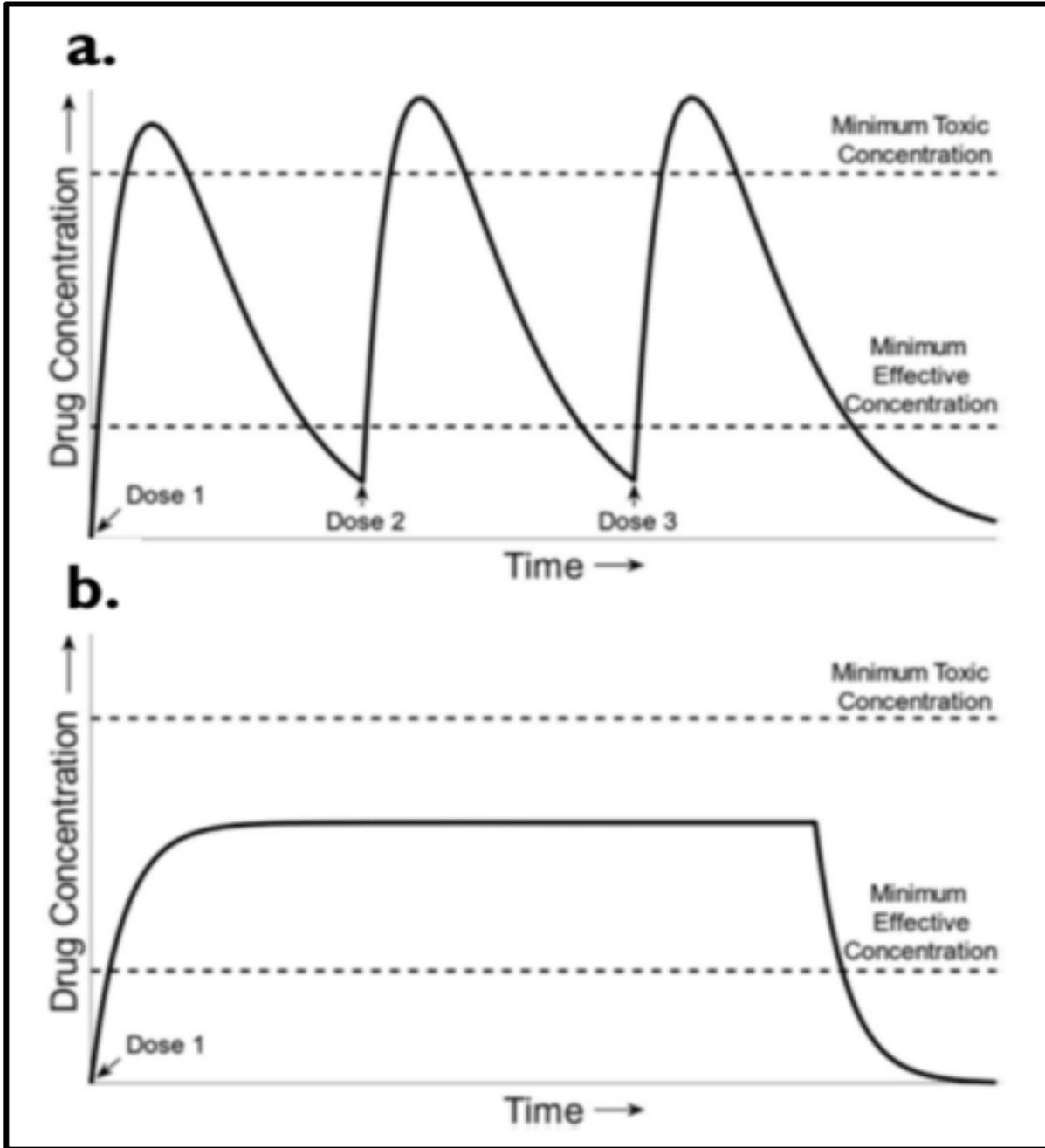
البوليمري والذي يعمل لمدة طويلة بواسطة الحقن⁽²⁸⁾. وكذلك على شكل دواء مساعد تحت الجلد⁽²⁹⁾. ويوضح الشكل (1-2) المجاميع الوظيفية للأدوية شائعة الاستخدام والمحتملة على الدواء المساعد. كما في الشكل (1-2).



الشكل (1-2) المجاميع الوظيفية الشائعة للأدوية والمحتملة على الدواء المساعد

1-4 التحرر الدوائي المحكم Controlled Drug Release

وهي طريقة تتضمن الحفاظ على مستويات الادوية ضمن المدى المطلوب لغرض تقليل تقديم الدواء لمرات متكررة وبالتالي الاستفادة من العلاج وزيادة الراحة للمريض نظراً لتقبله العلاج للوهلة الاولى⁽³⁰⁾. وتعد العوامل المؤثرة على التحرر الدوائي مهمة للغاية: قابلية ذوبان الدواء، امتصاص الدواء المرتبط بالسطح، انتشار الدواء في الجسم⁽³¹⁾، حيوية تجنب الآثار الجانبية كما تساعد في تنظيم مستوى عالٍ وثابت من الدواء في الدم ولمدة طويلة من الزمن مقارنة بالنظام التقليدي للجرعات الذي ترتفع فيه مستويات الدواء بعد كل جرعة ثم يعود ليقل مرة اخرى قبل موعد الجرعة الثانية⁽³²⁾، وكمثال poly anhydride polymer يساعد في معالجة سرطان الدماغ بحيث يتوقع بقاءه في الجسم للمدة من اسبوعين الى ثلاثة اسابيع (2-3 اسابيع)⁽³³⁾. وكما يعزز نظام التحرر الدوائي المحكم السيطرة على مدة ومعدل تحرر الدواء والسيطرة على المواقع المستهدفة ولتقليل مستويات العلاج اثناء مدة المعالجة⁽³⁴⁾. وقد تؤثر العوامل البيئية مثل الضوء، الاشعاع، الدالة الحامضية (pH)، درجة الحرارة والمجال الكهربائي، على دراسة التحرر الدوائي المحكم⁽³⁵⁾. وكذلك يتضمن نظام التحرر الدوائي اقتران البوليمر-الدواء (Drug-polymer conjugation) بالاعتماد على ميكانيكية للاهداف غير المؤثرة مما يواجه قيود على الموقع التخصصي⁽³⁶⁾، وتتخلص الاهمية من دراسة نظام التحرر الدوائي المحكم من حيث النقاط التالية: الحفاظ على ثباتية الدواء المستخدم، استمرارية التحرر الدوائي وتقليل معدل التحرر الدوائي بالاعتماد على خصائص الدواء⁽³⁷⁾. والشكل (1-3) يوضح اهمية التحرر الدوائي المحكم



الشكل (1-3) مستويات الدواء في الدم -a جرعات الادوية التقليدية،

b- التحرر الدوائي المحكم

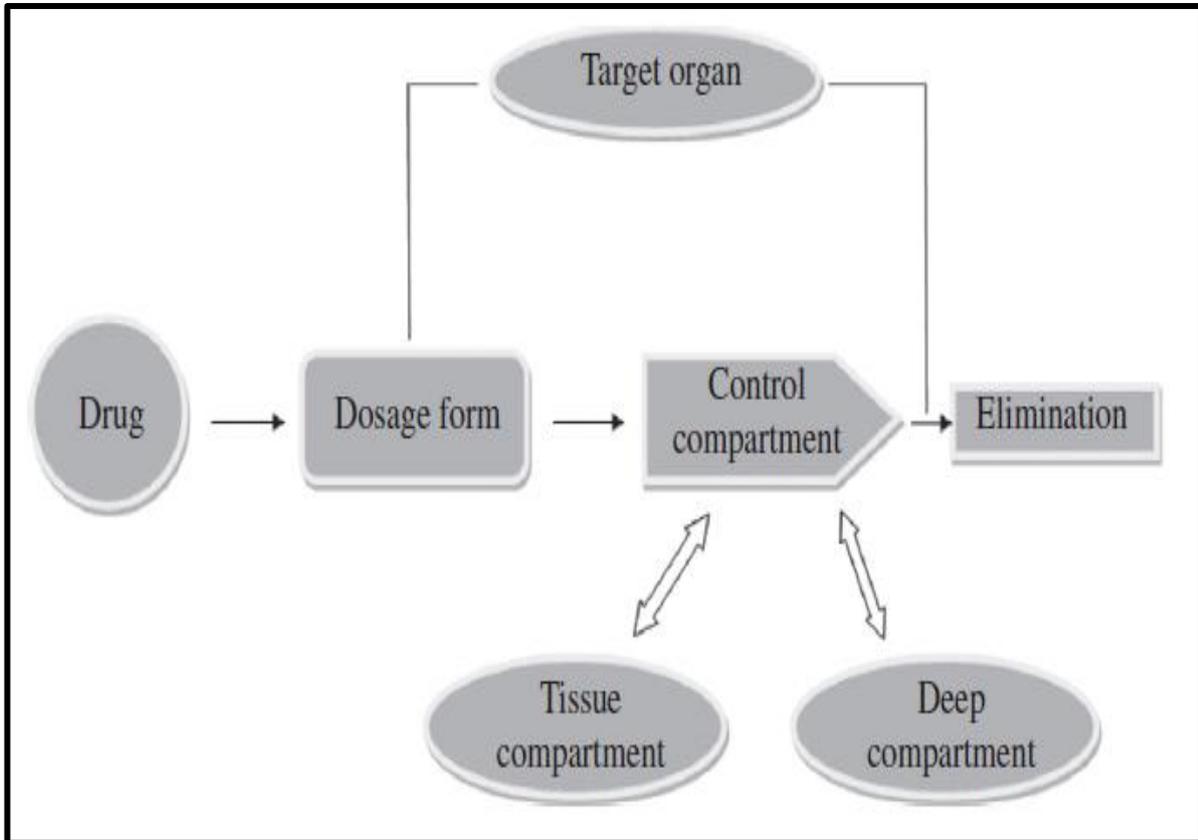
5-1 الاساس المنطقي لاستخدام مساعد الدواء:

Rational for the use of prodrug

يعد الهدف الاساسي المنطقي من استخدام مساعد الدواء هو الحصول على ظروف مثالية للدواء مثل (الامتصاص (Adsorption)، التوزيع (Distribution)، الايض (Metabolism)، والافراز (Excretion) ((ADME)

وذلك بسبب المشاكل الحاصلة في تطويرات الدواء او الخصائص السمية وكذلك مدة بقاء الدواء الاطول واطول واطول واطول الى استراتيجيات الدواء المساعد المتضمنة زيادة استخدام انتقائية الادوية تجاه الهدف المقصود بالتالي يؤدي الى زيادة كفاءة الدواء بل ويساعد في تقليل النظامية لسمية العضو المستهدف.

وتعد الحواجز (pharmacokinetic , pharmaco dynamic) محددة من وصول الدواء الى العضو المستهدف حيث يعرف الحاجز (pharmacokinetic) على انه دراسة حركة الدواء في جسم الانسان ويعني ذلك الانتقالات والتغيرات الحاصلة على الدواء منذ دخوله الى لحظة خروجه من الجسم. اما الحاجز (pharmaco dynamic) فإنه يهتم بدراسة الاثار البايوكيميائية والفسولوجية للأدوية على الجسم او باقي الكائنات الحية في داخل الجسم ودراسة آلية عمل الدواء، اما الحاجز (pharmaceutical) فإنه يعمل على تحديد عدم الثباتية الكيميائية للنواتج. والشكل (1-4) يوضح النموذج الحركي الدوائي لمساعد الدواء.



شكل (1-4) النموذج الحركي الدوائي لمساعد الدواء⁽⁴⁾

وبعد اجتيازه (اي الدواء) هذه الحواجز يتحول سريعاً الى الصيغة الفعالة بعد وصوله الى الموقع (الهدف) وهنا يجب ان يكون تصميم الدواء ثابت، أمين، مقبول وكذلك طريقة اوصول الدواء نحو (الهدف)، وبينما يكون التركيز الاكبر من استخدام (polymer) هو التغلب على الخواص الكيميائية، الفيزيائية وكذلك الخواص الذاتية (Social Barriers). وتبرز الاهداف من تصميم مساعد الدواء وهي:

1-تحسين قابلية ذوبانية الدواء في الماء

improving drug solubility in water

يعد تحسين قابلية ذوبان الدواء من خلال وجود بعض المجاميع القابلة للتأين مثل الفوسفات، الاسترات، الاحماض الامينية ومن خلال الارتباط مع الجزيئات الكبيرة متعادلة الشحنة مثل بولي اثيلين كليكول⁽³⁸⁾.

2-تحسين الامتصاص والنفاذية

improving absorption and Permeability

يلعب نوع الدواء دوراً هاماً من حيث كونه ذائباً في الدهون او غير ذائب في الدهون مما يسهل العمل على اختراق الدواء لغشاء الخلية، وعموماً تكون المجاميع القطبية غاية الاهمية من حيث قابلية الارتباط وطبيعة الاعاقة للدواء الماء بالغشاء الخلوي، فعلى سبيل المثال تكون الادوية ذات المجاميع الكاربوكسيلية والمكونة للاثر القطبي وبالتالي فان الاثر يسهل اختراق الغشاء الدهني للخلية ومن ثم يدخل الى مجرى الدم ويتحلل بعد ذلك ليعود الى جزيئة الدواء الاصلية⁽³⁹⁾.

3-خصوصية الموقع: Specificity of Site

تعد الطريقة المناسبة لمساعد الدواء ليصل الهدف الاساس ويكون الدواء غير فعال اثناء النقل ثم ينشط عندما يتحرر فقط الى موقع النسيج المحدد بدون تأثيرات سامة وتتضح هنا عدة تقنيات منها تحسين انتقائية الادوية ذات الوزن الجزيئي الواطئ وكذلك زيادة التركيز للعامل الفعال في النسيج المطلوب بينما

يقلل التركيز هنا من التأثيرات الجانبية⁽⁴⁰⁾.

4- تقليل الايض والاثار الجانبية

Reducing metabolism and side effects

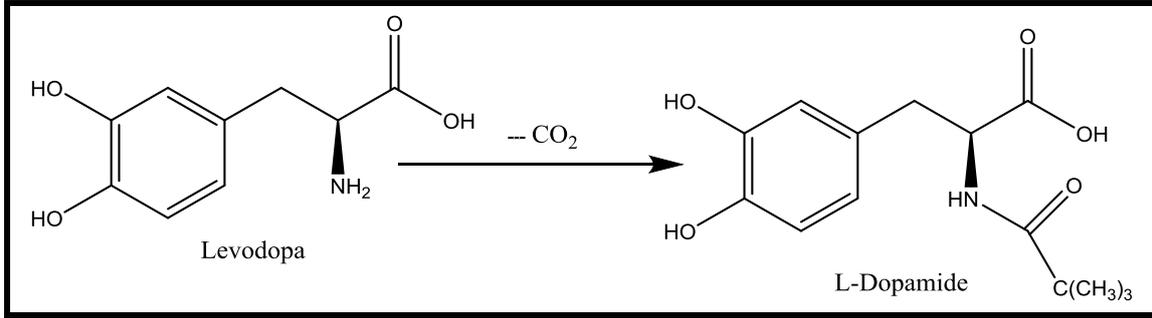
تعاني العديد من الادوية من الايض الشديد والذي يؤدي الى عدم تنشيط الدواء وبشكل مطلق ونتيجة لوجود المجاميع الكيميائية القابلة للايض، وكذلك فإن بعض الادوية تخضع للايض من اجل تنشيط الجزيئات الكيميائية السامة وهذه السمية ترتبط بمفهوم مستويات البلازما الاولية⁽⁴¹⁾.

1-6 تناول عن طريق الفم: Oral Intake

يعد التأثير البايولوجي خلال الفم بسبب الذوبانية المحدودة ذا تأثير سلبي وان المشكلة يتم السيطرة عليها من خلال استخدام الدواء المناسب الذي يسبب الزيادة في امتصاص الماء⁽⁴²⁾. وان المجاميع الفعالة في الادوية يجب ان تكون لها قابلية ذوبان في الماء مثل (Ampicillin, Carbicillin) مما يؤدي الى امتصاص ضعيف وبسبب وجود عوامل قطبية مسببة بذلك ايضا الفة ضعيفة نحو الامتصاص⁽⁴³⁾. بحيث نلاحظ على سبيل المثال (sulindac) كمساعد الدواء (sulindac sulfide) الدواء الاصلي يعد الاكثر ذوباناً في الماء مع وجود (lipo philicity) تجعل من الدواء مناسباً لاعطائه عن طريق الفم، وهنا فان استخدام الدواء المساعد يعمل على زيادة او تقليل ذوبانية الدواء بالاعتماد على استخدامه.

هنالك العديد من العوامل علاجية مثل الفيتامينات الذائبة في الماء، البورينات والبريميندات المتعادلة النيوكليوتيدية الدوبامين، والمضادات مثل امبيسيلين، كارينسيلين والفينيوبين والتي تمتاز بكونها ضعيفة الامتصاص في المعدة، ويعود السبب في ذلك كون هذه العوامل العلاجية ذات قطبية عالية، ضعيفة القابلية تجاه الدهون او ضعيفة الايض عند حدوث عملية الامتصاص⁽⁴⁴⁾، وكمثال Dopamine يعد الاكثر فائدة ويعتمد كمتطلب اولي L-dopa، حيث ان L-dopa يمتاز بكونه ذو قطبية عالية وينتقل بسهولة من خلال ميكانيكية النقل الفعال للاحماض الامينية

نوع (L) والتي يتم اعادة التوليد لها من خلال الدوبامين عن طريق ازالة مجموعة الكاربوكسيل. وكما موضح في الشكل رقم (5-1) .



شكل (5-1) معادلة تحول Levodopa الى L-Dopamine .

7-1 اخفاء الطعم والرائحة: Masking taste and odor

عندما يكون طعم مساعد الدواء غير مقبول بسبب تداخل ذوبانية الدواء مع مستقبلات الطعم، لذا يجب ان تقلل ذوبانية الدواء او مساعد الدواء في اللعاب، وعلى سبيل المثال: (Chloramphenicol) ينجم عنه طعم غير مقبول فأن مجموعة بالميت الاسترية الكارهة للماء لا تذوب في الفم وبالتالي تكون فرصة تداخل الدواء مع المستقبلات الطعم ضعيفة جدا، بحيث نلاحظ ان الجزيئة الاسترية تتحلل في معدة الانسان وبالتالي تمتص الجزيئة على شكل Chloramphenicol وفيما يخص طعم الدواء فأن السوائل والصلبة بشكل عام تكونه متطايرة وبضغط بخاري محدد مما يجعل صعوبة في تحضير الدواء وعلى سبيل المثال المركبتانات المتطايرة والمستخدمة في معالجة مرض السل ولمعالجة الجذام⁽⁴⁵⁾، ويعد الطعم عاملا مهما في تطوير صيغ الجرعة الدوائية المستخدمة ولذا فأن حجب الطعم غير المقبول اثناء تناول الدواء تعد مسألة ذات الحساسية في ارتياح المريض ما فوق عمر (18 سنة) وكبار السن، وقد اعتمد كذلك التحوير الكيميائي لازالة التداخل مع مستقبلات الطعم من خلال استخدام مساعد الدواء.

8-1 ذوبانية الادوية (Solubility of Drugs):

تعد الزيادة او النقصان في ذوبانية الدواء بالاعتماد على نوع الدواء، وتمثل الثباتية الكيميائية للدواء ميزة هامة لاثبات فعالية الدواء لمدة طويلة، وعدم الثباتية يمكن ان تحل بواسطة متطلب الدواء الاساس وبعد هذا التعديل في الحقيقة متركزاً على تحويل المجموعة الفعالة، والمسؤولة عن عدم ثباتية او التغير في الخواص الفيزيائية للدواء وكما قد يؤدي الى تطوير الاواصر بين الناقل ومجموعة الامين في دواء الامبيسيلين لتخليق انواع من الامبيسيلين⁽⁴⁶⁾،⁽⁴⁷⁾، وتعتمد ذوبانية الدواء على العوامل التالية: التركيب الكيميائي، ظروف المحلول، التأصر الهيدروجيني، الايونية في المحلول، الدالة الحامضي، وكذلك فإن اذابة الدواء تتأثر بالامتصاص والنفاذية⁽⁴⁸⁾، وبعد التحوير الكيميائي مهماً في تعزيز الاذابة نسبة لتعديل الدالة الحامضية (pH) ، ونتيجة لوجود (C-N) , (N-H) dipoles فإن ذرة النايتروجين تعد اكثر سالبية كهربائية من ذرة الكربون وتكون بذلك ذائبة بالماء كونه الأصرة N-H ضعيفة القطبية نسبياً وكذلك يسبب المزوج الالكتروني على ذرة النايتروجين زيادة في قابلية الذوبان نتيجة لتكوين الأصرة الهيدروجينية⁽⁴⁹⁾، وكما تستخدم المضافات لزيادة او لتقليل ذوبانية الادوية بالاعتماد على نوع الدواء وكذلك على ثباتيته الكيميائية كعامل علاجي مهم، وبعد تعديل الدواء معتمداً على تحوير المجاميع الفعالة المسؤولة عن عدم ثباتيته او احداث التغيرات في الخصائص الفيزيائية للدواء والمؤدي الى تطور الاواصر بين النقل والعلاج كما في الامبسيلين الحاوي على مجموعة امينية (NH₂). اثناء مهاجمة حلقة بيتا-لاكتام مع الجزيئة الثانية للامبيسيلين وبالتالي يولد انواع جديدة من الامبيسيلين⁽⁵⁰⁾،⁽⁵¹⁾.

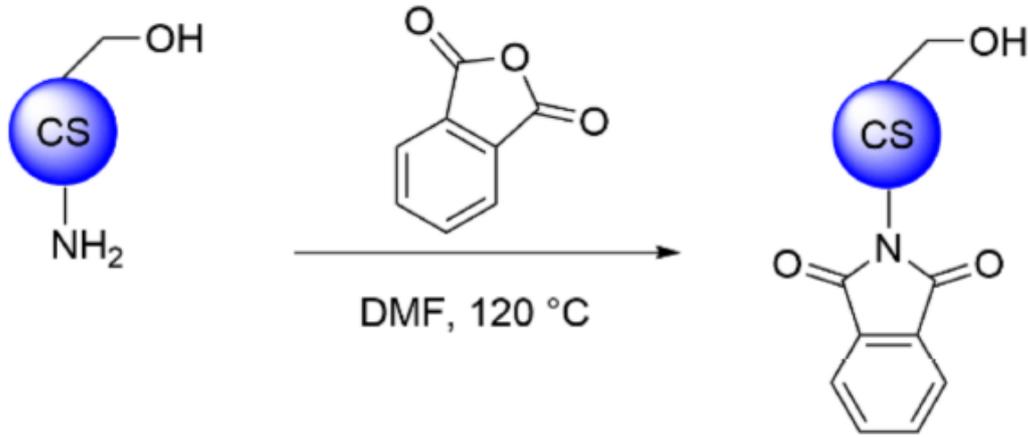
9-1 الكيتوسان Chitosan:

الكيتوسان (CS) عبارة عن سكر متعدد خطي يتكون من 4 → 1) β بقايا D-glucosamine) ذا صيغة كيميائية (C₉H₁₇NO₇) المرتبط مع عدد متغير من مجموعات (N-acetyl-glucosamine) والموجود بشكل عشوائي وبالتالي يشترك

في بعض الخصائص مع الجليكوزامينوكلاكان (GAGs) وحامض الهالورونيك الموجود في الغضروف المفصلي من حيث التبلور، ويعتبر الكيتوسان شبه بلوري حيث يتم تحديد درجة تبلوره من خلال درجة نزع الأسيتيل⁽²²⁾ ومقارنة مع الكيتين، الذي يتكون من وحدات الكليكوزامين مع مجموعة أمينية حرة على الكربون الثاني وله $(P_{ka}=6.3-7)^{(52)}$. حيث يمكن استخدام المجموعة الأمينية النادرة في السكريات كموقع تفاعلي على شكل ملح وتكون البوليمرات الكاتيونية الطبيعية أقل وفرة من الأنيونية لذا يجذب الكيتوسان الانتباه في مختلف مجالات الاستخدام.

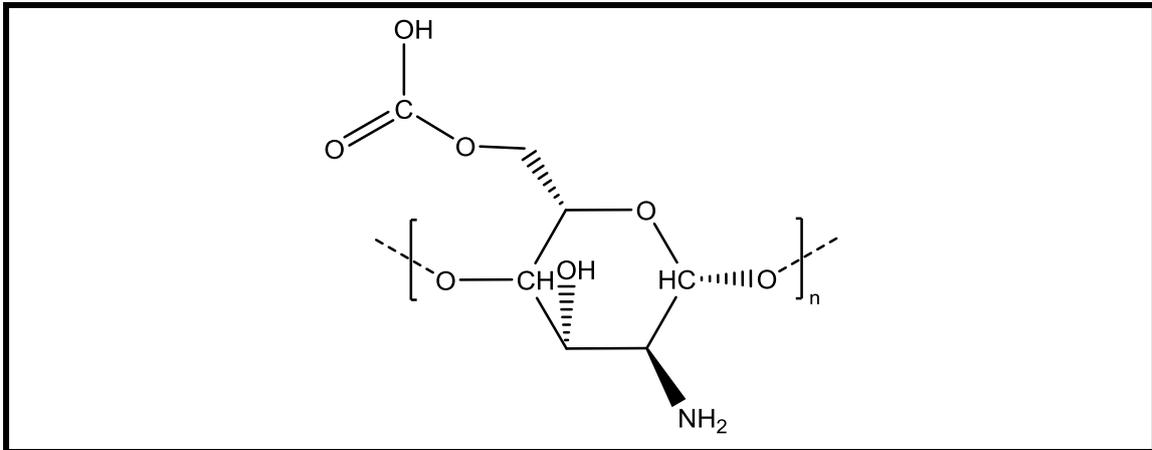
ويعد الكيتوسان، (بولي-د-جلوكوزامين) بوليمراً طبيعياً مشتقاً من الكيتين ويعد ثاني أكثر سكر متعدد وفرة بعد السليلوز لذا يتم إنتاج الكيتوسان عن طريق نزع الأسيتيل القلوي من الكيتين عن طريق المعالجة بـ 50% هيدروكسيد لعدة ساعات أو عن طريق التحلل المائي لإنزيم N-deacetylase، يمثل الكيتوسان عاملاً نشطاً بيولوجياً ومفيداً في الفروع الصيدلانية والطبية الحيوية^{(53)،(54)}، وكذلك يمكن أن يكون الكيتوسان مفيداً بشكل خاص باعتباره داعمًا أو ناقلاً لأنواع الفعالة بيولوجياً مع التحكم في تحرر الدواء في الخلية أو الأنسجة المستهدفة^{(55)،(56)}، وقد تمت دراسة الكيتوسان وهو متعدد السكريات الموجب المشتق من الكيتين سكر طبيعي متعدد، باعتباره مادة حيوية لأكثر من عقدين ونظرًا لكونه بوليمر متعدد التكوينات فقد تم استخدامه على نطاق واسع لتشكيل تكتلات متعددة الإلكتروليت مع الأيونات المتعددة لتطبيقات مختلفة في مجالات توصيل الأدوية، ويعتبر الكيتوسان قادراً على الذوبان في المحاليل الحامضية ليصبح بوليمراً متعدد الكريات وذا كثافة عالية من الشحنات الموجبة (مجموعات $-NH_3^+$)، وله خصائص بيولوجية مميزة مثل عدم السمية أو التوافق مع المخاط والتوافق الحيوي والأهم من ذلك هو القابلية على التحلل البيولوجي مما يعني أنه يمكن هضمه بواسطة البكتيريا الموجودة في القولون البشري^{(57)،(58)}، ولقد امتاز الكيتوسان كونه يحتوي على مجموعتين فعالة

(zwitterion) و (oligomers) بسبب قابليتهما للذوبان في الماء^{(59)،(60)}. كما في الشكل (6-1) .



شكل رقم (6-1) ارتباط الكيتوسان مع الدواء⁽⁶¹⁾

ومع ذلك يذوب الكيتوسان في المحاليل المائية المختلفة الحاوية على أحماض عضوية ولا عضوية لانه بوليمر أساسي موجود بشكل طبيعي، وبعد استخدام محاليل الكيتوسان اساسياً في إعداد الأغشية أو الألياف عن طريق تبخير الماء رغم ان هذه الأغشية أو الألياف حاوية على أحماض قابلة للذوبان في الماء⁽⁶²⁾، وكما تعد هذه الخاصية غير المرغوب بها من حيث وجهة النظر مهمة في إنتاج المنسوجات بحيث تتم المعالجة بالمحلول القلوي لإزالة الأحماض من سطح المنتجات المطلوبة. كما في الشكل (7-1) .



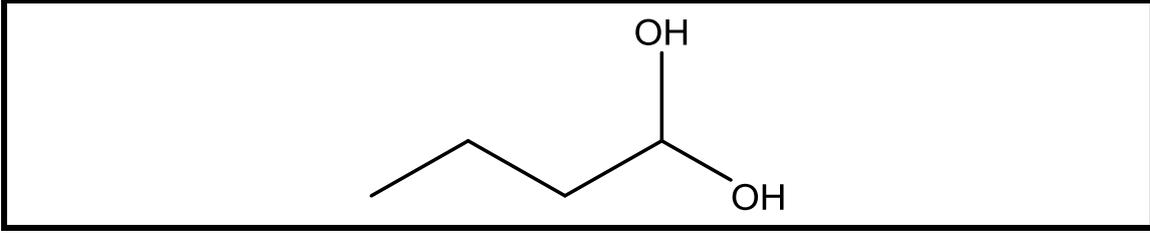
شكل رقم (7-1) التركيب الكيميائي للكيتوسان

10-1 β - لاكتام المضادات الحيوية β -Lactam Antibiotic :

تحتوي جزيئات المضادات الحيوية (بيتا لاكتام) على نويات (بيتا لاكتام)، وهي عبارة (6-amino penicillanic acid (6-APA)) أو (7-amino cephalosporinic (7-APA)) بعد التحويل الكيميائي على مضادات (بيتا لاكتام) اساساً في تحضير المركبات، ومثال على ذلك فأن الاملاح والاسترات للبنسلين مثل البروكائين (Procaine) وبنزاثين (benzathine) المحضرة والمستخدمه على شكل حقن تمتاز بكونها ضعيفة الذوبان في الماء. وتعد حلقة (بيتا لاكتام) الفعالة في هذا النوع من المضادات الحيوية وان التنوع في التحويل الحاصل على النويات والمؤدي الى تغييرات في خصائصها الكيميائية مثل زيادة الثباتية في الاوساط الحامضية والقاعدية وكذلك نقصان الحاصل في تكسرها بواسطة الانزيمات ومدى الفعالية الطيفي. ويكون معظم التحويل الحاصل في التركيب الكيميائي متركزاً على مجموعة (R) بسبب كون حلقة (بيتا لاكتام) ذات فعالية وثباتية بالاعتماد على جانب السلسلة والتعويض عليها وهذا هو الاساس في دور مضادات (بيتا لاكتام) لتكون مضادة للبكتريا⁽⁶³⁾.

11-1 3-2 بوتانديول: 2,3: Butandiol

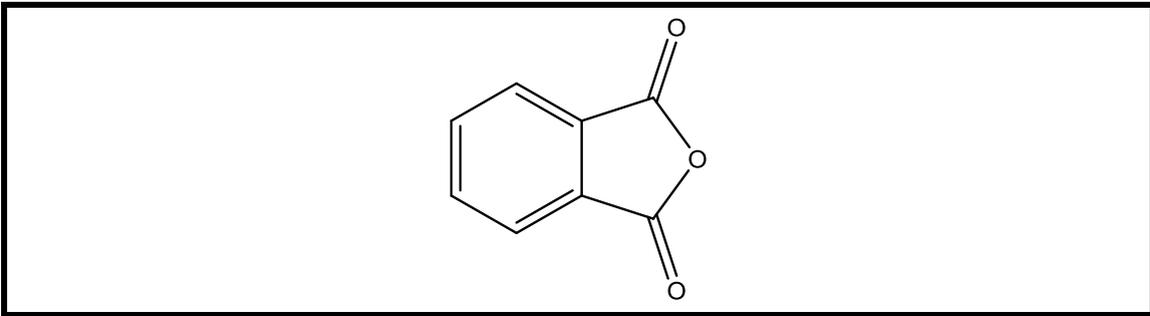
مركب كيميائي وسطي عديم اللون والرائحة وله صيغة تركيبية (C₄H₁₀O₂) يدخل في العديد من التطبيقات صناعة الادوية، الاغذية، الكيميائية وتستعمل مشتقاته (2,3 BD) من خلال الكائنات المجهرية والذي يعد محدوداً في مجال الهندسة الجينية. له تسميات متعددة (dimethyl glycol). يعد مركبا (BD) مركبا متناظر ويوجد له ثلاثة ايزومرات (يمين، يسار، مزيج راسمي) وله ثلاثة درجات غليان عالية بعض الشي وتكون درجة انجماده قليلة⁽⁶⁴⁾. كما في الشكل (1-8) .



شكل (8-1) التركيب الكيميائي بوتانديول

12-1 انهدريد الفثاليك Phthalic Anhydride

يعد انهدريد الفثاليك (PA) مركباً عضوياً صيغته الكيميائية $(C_8H_4O_3)$ ويدخل العديد من التطبيقات النقل، التجارة وبسبب دخوله في العديد من الصناعات فإنه يستهلك بنسبة كبيرة فصل حوال 60% من المنسوج العالمي، لكن في المدة الحالية منع او محدد استعماله واستبدال بمركبات اكثر امانا. انهدريد الحلقي يعد اداة للاقتزان البايولوجي (Bioconjugation) وبالتالي فإنه يستخدم بمدى واسع للجزيئات البايولوجية كنواقل للادوية، ومن الممكن وانه يتأثر تركيب انهدريد الفثاليك (الحلقي) بمدى الدالة الحامضية، الثباتية وكذلك الفعالية وازافة الى الخصائص الفيزيائية⁽⁶⁵⁾. كما موضح في الشكل (9-1) .

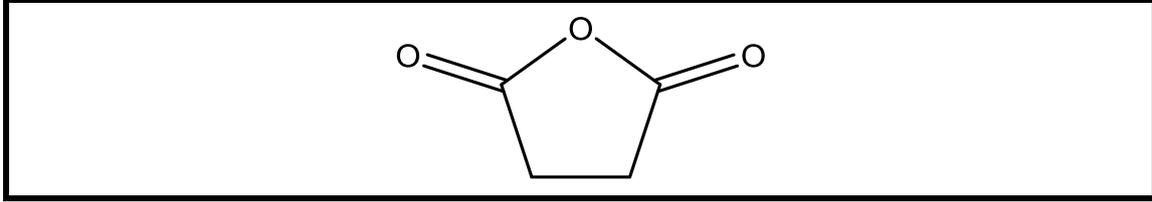


شكل (9-1) التركيب الكيميائي لانهدريد الفثاليك

13-1 انهدريد السكسنيك (Succinic Anhydride)

يعد انهدريد السكسنيك (SA) مادة عضوية تكون بشكل ابري عديمة اللون او صلبة بلورية بيضاء، وصيغته الكيميائية $(C_4H_4O_3)$ والمستخدم بشكل هلاميات مائية عالية الاداء والمستعملة كمنظم اطلاق الادوية الحساسة للقوة الايونية⁽⁶⁶⁾. لكي تعتمد كبوليمرات لتوصيل الدواء عن طريق الفم^(67,68). وكذلك كمادة خام في الطلاء

والاصباغ ومبيدات الفطريات والحشرات وازضافة الى ذلك في الصناعات البترولية والمنتجات الصيدلانية والمنشطات والادوية المضادة للزنف. كما في الشكل (10-1) .



الشكل (10-1) التركيب الكيميائي لانهدريد السكسينيك

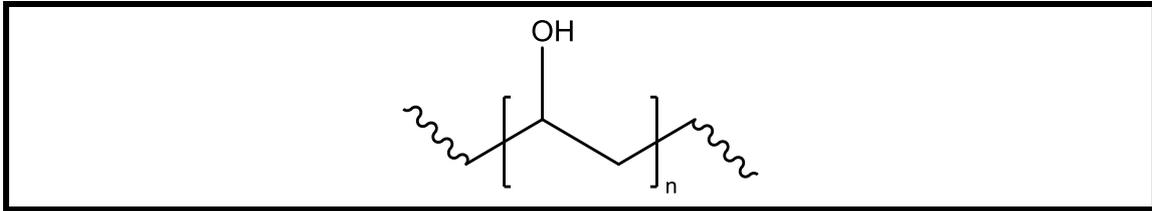
14-1 بولي فينايل الكحول (PVA)

هو عبارة عن بوليمر صناعي شبه بلوري، والقابل للذوبان في الماء، له صيغة تركيبية $((C_2H_4O)_n)$ وقليل الذوبان في الإيثانول، وغير قابل للذوبان في المذيبات العضوية الأخرى^{(69)،(70)}، وله توافق جيد وقابلية للتحلل البيولوجي في الأنسجة والسوائل البشرية^{(71)،(72)}.

وتشير الدراسات الأخرى إلى ان استخدام بولي فينايل الكحول (PVA) كغضروف مفصلي كبديل للتخفيف من الألم أو لتصحيح تشوه المفصل بسبب المحتوى المائي العالٍ والمقاومة العالية للزحف، وفي التبلور العالي، والقوة والصلابة، وفي هذه الدراسات أدى الذوبان بالتجميد إلى جانب إضافة البولي (الإيثيلين كلايكول) والبولي (الأكريل اميد) إلى تقليل فقدان الماء وزيادة تزييت الهيدروجيل^{(73)،(74)}، وتشمل التطبيقات الصيدلانية للبولي فينايل الكحول تثبيط التحول البلوري للأدوية مثل الكاربامازيبين والكافيين والذي يحدث أثناء التحبيب الرطب حيث لا يتم تحضير بولي فينايل الكحول (PVA) الا عن طريق بلمرة المونومر المقابل، او بالطرق غير المباشرة، ويعود السبب في ذلك يعود إلى طبيعة بولي فينايل الكحول غير المستقرة والذي يتحول إلى أسيتالديهيد ومن ثم يكون بشكل حر، ويتم إنتاج بولي فينايل الكحول (PVA) بطرق مختلفة⁽⁷⁵⁾ وهي الأكثر استخدامًا، بحيث يتم تصنيف بولي فينايل الكحول (PVA) إلى درجات مختلفة من

حيث التحلل المائي ويلعب مسار تخليق بولي فينايل الكحول (PVA) دورًا أساسيا في توزيع الوزن الجزيئي، وقد تؤثر الانحرافات عن خصائصه على التبلور والالتصاق والقوة الميكانيكية والانتشار⁽⁷⁶⁾ وقد سمحت الفعالية العالية بولي فينايل الكحول (PVA) بتوسيع تطبيقاتها في العديد من المجالات العلمية، ومن بينها الطب الحيوي والصيدلاني، ويعتبر بولي فينايل الكحول (PVA) البوليمرات الاصطناعية كمية التي يتم انتاجها في العالم والقابلة للذوبان في الماء⁽⁷⁷⁾ ويمتاز بولي فينايل الكحول (PVA) بالعديد من الخصائص كالمقاومة الكيميائية المستمرة، الخاصية الميكانيكية الجيدة، القدرة الجيدة على تشكيل الافلام والتوافق الحيوي المميز إضافة إلى ذلك يكون بولي فينايل الكحول (PVA) قابلاً للتحلل البيولوجي لكونه موجوداً في الكائنات الحية الدقيقة المناسبة، والخصائص العديدة والمفيدة لبولي فينايل الكحول (PVA) تؤدي إلى استخدام صناعي واسع النطاق وتجعل منه مادة أساسية في تطوير المواد الصديقة للبيئة^{(78)،(79)}، ومع ذلك يمكن اعتبار (PVA) مادة خاملة، بحيث يتم إدخال الوظائف الكيميائية الضرورية لتحسين تفاعلاته والتعديلات الكيميائية لبولي فينايل الكحول (PVA) والتي يمكن إجراؤها من خلال مجموعات الهيدروكسيل الخاصة بها. وان تفاعلات وتعديلات بولي فينايل الكحول (PVA) المميزة والتي هي الأكثر شيوعاً: الأسترة، الأستلة لمجموعات الهيدروكسيل⁽⁸⁰⁾، بحيث كرس اهتماماً خاصاً في المدة الاخيرة للتعديل الكيميائي للبوليمرات الطبيعية او الصناعية من خلال استخدام مذيب مناسب للتأثيرات البيئية، ومن الواضح أن الماء هو أكثر المذيبات الصديقة للبيئة المتاحة وغير المكلفة⁽⁸¹⁻⁸²⁾. ويصف هذا البحث دمج المجموعة الكيميائية في سلسلة بوليمر (PVA) باستخدام الماء كمذيب، كما يمثل بولي فينايل الكحول (PVA) بوليمر صناعي غير أيوني نموذجي قابل للذوبان في الماء يحتوي على فينيل^{(83)،(84)}. وهو بوليمر غير ضار، وبالتالي يعتبر آمناً وصديقاً للبيئة نسبياً⁽⁸⁵⁾. وكذلك يمتاز بولي فينايل الكحول (PVA) بقابلية ذوبانه في الماء الساخن، وخصائصه في تشكيل فيلم

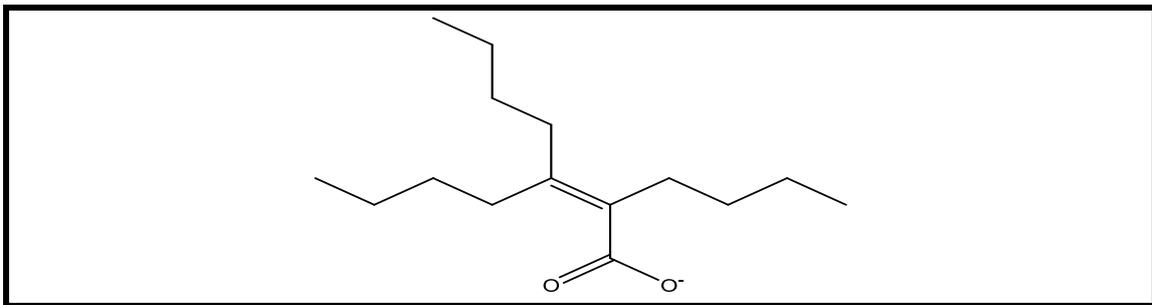
جيد ويكون الفيلم المشكل غير قابل للذوبان في الماء وذو درجة منخفضة والخصائص التصاق جيدة⁽⁸⁶⁾، وكذلك يتمتع بولي فينايل الكحول بعد تشكيل الفيلم بخصائص تشوه جيدة، وصلابة ومقاومة للتآكل⁽⁸⁷⁾،⁽⁸⁸⁾، ويعد استخدام بوليمر البولي فينايل الكحول (PVA) الاكثر في العديد من التطبيقات التكنولوجية الحيوية، ومنها توصيل الأدوية او الاستشعار الحيوي نظراً لخصائصه الميكانيكية، الطبية الحيوية الجيدة، الاستقرار الكيميائي، الفيزيائي العالي، التوافق الحيوي الجيد، التحلل البيولوجي الكلي، وأنواع التحلل غير السامة⁽⁸⁹⁻⁹⁰⁾. كما في الشكل (11-1) .



شكل (11-1) التركيب الكيميائي للبولي فينايل الكحول (PVA)

15-1 ثلاثي بيوتيل اكريلات Tertiary Butyl Acrylate

عبارة عن استر لحامض الاكريك ذا الصيغة الكيميائية الشائعة (C₇H₁₂O₂) ويعتمد في صناعة مكونات المستخدمة في تحضير البوليمرات، ويعد مونمر احادي المجموعة الفعالة ذا فعالية عالية للاكربلات مع مجموعة غير محبة للماء. ويستخدم (TBA) ثلاثي بيوتيل اكريلات تحضير الامايدات، الاسترات ويمثل مادة بدء التفاعل لكثير من التفاعلات لكونه يخضع لتفاعلات الاضافة بمدى واسع من المركبات العضوية واللاعضوية، يزيد من صلادة البوليمرات، ويعتمد ثلاثي بيوتيل اكريلات البوليمرات الصلبة. كما في الشكل (12-1) .



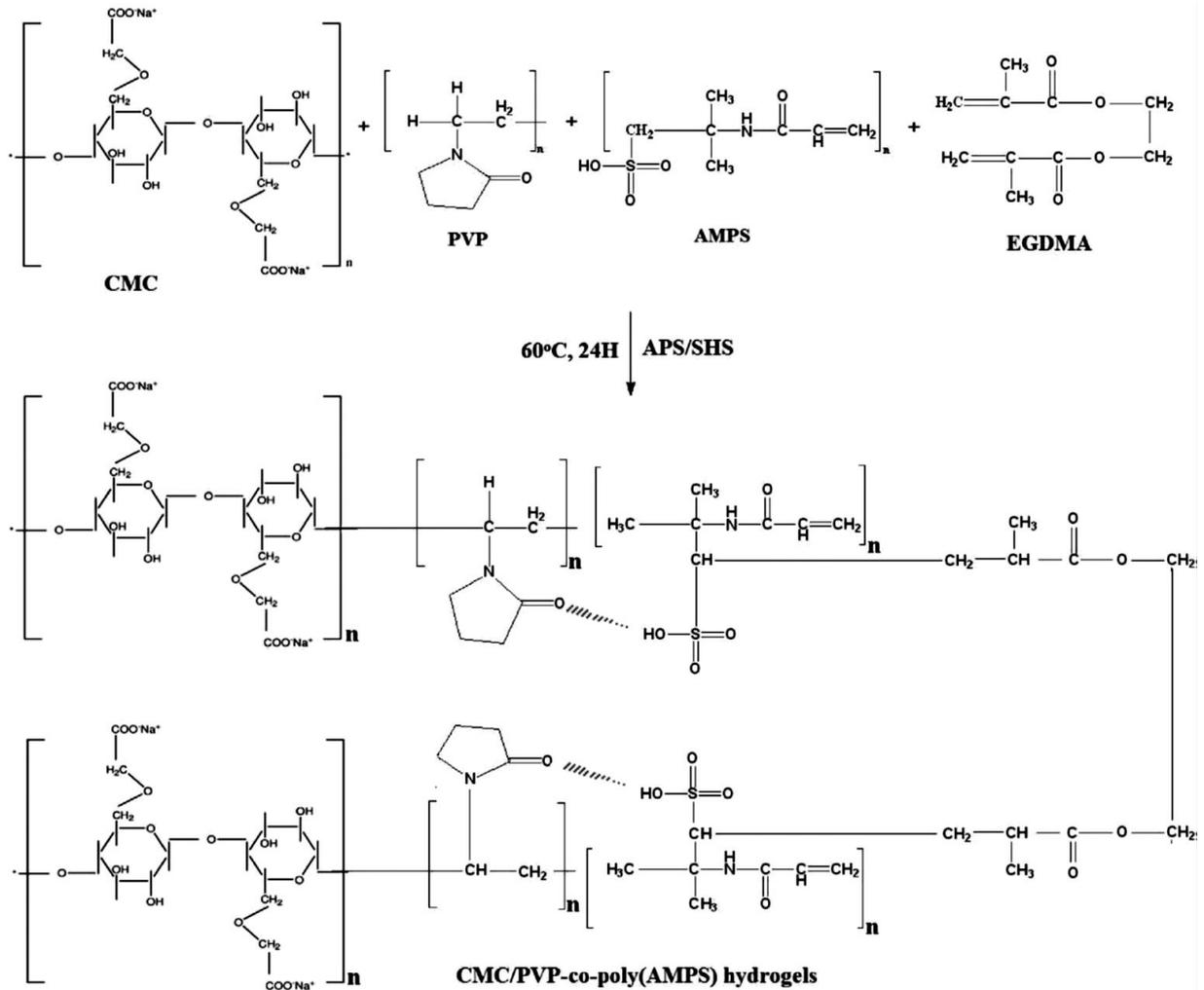
شكل (12-1) التركيب الكيميائي لثلاثي بيوتيل اكريلات

16-1 كاربوكسي مثيل سليلوز : Carboxy Methyl Cellulose

يمتاز كاربوكسي مثيل سليلوز (CMC) كبوليمر طبيعي بصيغة كيميائية معروفة ($C_{14}H_{22}O_{11}$) وبإمكانيات كبيرة نظرا لوجود مجموعة واسعة من الخصائص الوظيفية المهمة ويمتلك العديد من المزايا التي تجعله مادة متميزة للاستخدام الصناعي والطب الحيوي ومنها لأنه غير سام، ومتجدد وله قابلية للتحلل والتعديل⁽⁹¹⁻⁹²⁾. وخلال العقود الماضية، فقد استطاعت (ريزان وجماعتها) من دراسة كاربوكسي مثيل سليلوز مع العديد من الادوية⁽⁹³⁾. شهد مجال توصيل الأدوية والتحرر الدوائي تطورا هائلا بحيث يقوم نظام توصيل الدواء المثالي (DDS) بإيصال الدواء إلى موقع معين في وقت محدد ونمط الإطلاق، في العصور المبكرة كان الترتيب الأساسي هو الحصول على ثابت (حركي من الدرجة الصفرية) أو إطلاق دواء مستدام من أجل تجنب المشاكل المرتبطة بالإعطاء التقليدي المتعدد في العلاجات المزمّنة، وعلاوة على ذلك تغطي تكنولوجيا توصيل الأدوية احتياجات محددة أخرى مثل: الحصول على إطلاق بطيء للأدوية القابلة للذوبان في الماء، تحسين التوافر البيولوجي للأدوية منخفضة الذوبان في الماء، تقديم عاملين أو أكثر في نفس الصيغة، تطوير الناقلين بسهولة، تحسين التوزيع الحيوي للأدوية ذات معدل التمثيل الغذائي العالٍ أو التصفية السريعة، التحكم بإطلاق الادوية شديدة السمية، وتحسين الاستهداف للأنسجة أو الخلايا المستهدفة.

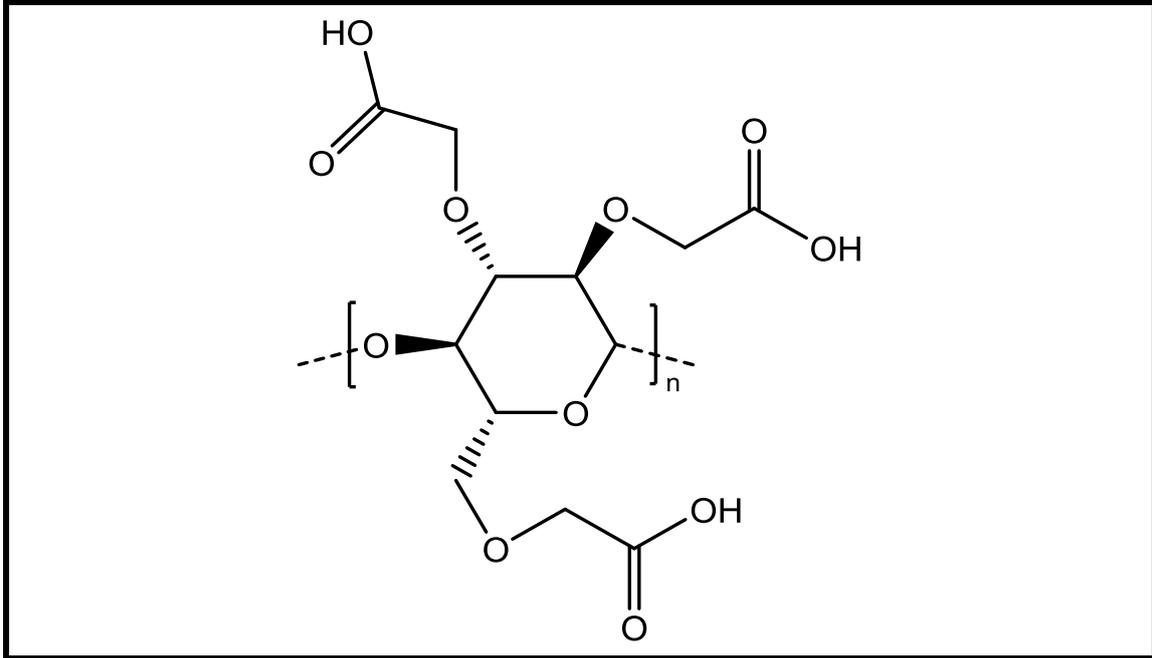
وتعد الهلاميات المائية واحدة من الفئات القادمة لأنظمة توصيل الدواء القائمة على البوليمر ذا التحرر الدوائي اضافة، إلى جانب إظهار إفراز الدواء الذي يتم التحكم فيه عن طريق التورم، وكذلك تُظهر الهلاميات المائية أيضاً تغيرات تحفيزية في شبكتها الهيكلية وبالتالي في إطلاق الدواء ونظراً للاختلافات الكبيرة في درجة الحموضة الفسيولوجية في مواقع مختلفة من الجسم في الظروف العادية، فضلاً عن الظروف المرضية فقد تم فحص الهلاميات المائية الحساسة لدرجة الحموضة على نطاق واسع. ويعد كاربوكسي مثيل سليلوز (CMC) احد مشتقات

السليولوز المستخدم في العديد من الصناعات مثل الصناعات الغذائية والأدوية، والمنظفات، والمنسوجات ومستحضرات التجميل والسيراميك⁽⁹⁴⁾. وتظهر دراسة Technavio London أن احتياجات كاربوكسي مثيل سليلوز في العالم ستزداد بسرعة بنسبة 5%⁽⁹⁵⁾، وقد يشجع التنوع المتزايد لاستخدام كاربوكسي مثيل سليلوز (CMC) على إنتاج توليف كاربوكسي مثيل سليلوز (CMC) على إنتاج توليف كاربوكسي مثيل سليلوز (CMC) عالٍ الجودة، ويتضمن تخليق كاربوكسي مثيل سليلوز (CMC) تحويل السليلوز إلى سليلوز قلوي والذي يتم بعد ذلك من خلال استبدال مجموعات الهيدروكسيل في السليلوز بمجموعات كاربوكسي ميثيل عن طريق تفاعلها مع احاد كلورو اسيتات الصوديوم⁽⁹⁶⁾. كما في الشكل (13-1).



شكل (13-1) ارتباط CMC مع البوليمرات المختلفة⁽⁹⁷⁾

وتتكون عملية تخليق كاربوكسي مثيل سليلوز (CMC) من عدة خطوات، وهي القلوية، تكوين الكاربوكسي مثيل، التنقية، التفاعلات القلوية وهي خطوات محددة لقيمة DS، وتهدف العملية القلوية إلى تمديد روابط الهيدروجين داخل الجزيئات وبين جزيئات السليلوز بحيث يمكن استبدالها بسهولة في مجموعات الكاربوكسي مثيل سليلوز باستخدام هيدروكسيد الصوديوم في مذيب مناسب، وبالتالي، يمكن أن يكون للكاربوكسي مثيل سليلوز (CMC) استخدامات متعددة في مجالات مختلفة مثل حامل توصيل الدواء⁽⁹⁸⁾. وتطبيق التثام الجروح⁽⁹⁹⁾، والحماية النشطة من التآكل⁽¹⁰⁰⁾، كمادة الرابطة في السيراميك⁽¹⁰¹⁾، كمادة المركبة في فيلم هيدروجيل⁽¹⁰²⁾ وكغذاء لهيدروجيل التعبئة والتغليف⁽¹⁰³⁾ في أغلفة الفواكه والخضروات الطازجة⁽¹⁰⁴⁾،⁽¹⁰⁵⁾ والغروي المائي في المعكرونة ومنتجات المخازن والأطعمة الأخرى⁽¹⁰⁶⁾،⁽¹⁰⁷⁾. كما في الشكل (14-1).



شكل (14-1) التركيب الكيميائي للكاربوكسي مثيل سليلوز CMC

17-1 مضاد السرطان الرئوي Lung Anticancer :

كان وما زال السرطان من اخطر المشاكل الصحية في العالم لذا فإن العديد من الدراسات عنيت بالتركيز عليه. يمثل السرطان مرضاً يكون فيه نمو الخلايا بشكل غير طبيعي وغير مسيطر عليه بالمرّة لذا يكون واسع الانتشار. يعد التغيير في دورة حياة الخلايا مسيطراً على النمو الجيني، الاورام والمؤدي بالتالي الى وجود البروتين غير الطبيعي اثناء انقسامات الخلايا⁽¹⁰⁸⁾.

اكتشفت خلية (A549) من قبل العالم جيارد (Giard) في عام 1972 من خلال زراعة انسجة الرئة السرطانية لرجال باعمار (58) سنة. وتعد خلايا (A549) خلاياظهارية القاعدية العددية، إذ ان خط الخلايا السرطانية يمتاز بكونه ذا خلايا غير صغيرة (NSCLC) إذ تعد خلايا الـ (A549) الاكثر انتشارا واستخداما لنموذج الخلايا السرطانية للرئة. وتعد هذه الخلايا (A549) من إذ الطبيعة حرشفية وهي مسؤولة عن الانتشار للمواد مثل الماء، والالكتروليت المارة بجانب الحويصلات الهوائية للرئتين.

يرتبط الاجهاد التأكسدي ارتباطاً وثيقاً بالعديد من الامراض منها تسمم الكبد وكذلك مرض السرطان فغالبا ما يتعرض الجسم البشري الى الجذور الحرة من مصادر خارجية وداخلية مسببة بذلك الاجهاد التأكسدي وبسبب حدوث الاجهاد طفرات في المادة الوراثية وبما فيها الجينات المسؤولة عن نقل الاشارات وعوامل الاستساخ داخل الخلية وبالتالي مؤدية الى السرطان⁽¹⁰⁹⁾.

هنالك العديد من انواع السرطان مثل سرطان القولون، البروستات، الثدي، وكذلك سرطان الرئة، وان سرطان الرئة الاكثر شيوعا في الرجال كذلك يعد سرطان الرئة من الامراض العدوانية والشديدة والتي تؤثر في احداث الانقسامات المتعددة للعوائل في النرويج، وعالمياً هو النوع الاكثر على الاطلاق من حيث الاعداد والاصابات المسببة للموت. يعد المصابين في متوسط العمر بمرض سرطان الرئة المتقدم قصير وكذلك يكون التوقع نوعاً ما الاقل اليوم مقارنة بالفترات السابقة. لذا فإن الادوية ذات

السمية تمتاز بانتقائيتها للاهداف المحددة وبشكل تستهدف بنشاط تكاثر الخلايا ومثل عوامل الخثرة الدموية، الانقسام، حامض النووي منقوص الاوكسجين (DNA) وكذلك التحكم في الايض⁽¹¹⁰⁾.

ويعد اختبار السمية الخلوية فحص لوني غير مشع يستخدم لقياس حيوية الخلية استجابة للمحفزات ذات السمية الخلوية المتنوعة بحيث يتغير لون الصيغة MTT من الاصفر الى الفورمازان البنفسجي (Purple Formazan) في الخلايا الحية بواسطة انزيم NADH وقد تم تحديد سمية البوليمرات المحضرة والمذابة في الماء المقطر لمتابعة تأثيرها على خط الخلايا السرطانية للرئة A549.

الهدف من البحث:

- 1-تحضير العديد من البوليمرات الدوائية الجديدة.
- 2-تشخيص البوليمرات الدوائية طيفياً باستخدام تقنيات (FT-IR ، ^1H -NMR).
- 3-دراسة الانتفاخ البوليمري، اللزوجة وكذلك الذوبانية للبوليمرات الدوائية المحضرة.
- 4-دراسة التحرر الدوائي المحكم في الاوساط الثلاثة (pH=2,7,8).
- 5-دراسة التحاليل الحرارية كنماذج من البوليمرات الدوائية المحضرة.
- 6-دراسة تطبيق مضاد سرطان الرئة لبعض النماذج من البوليمرات الدوائية المحضرة.

الفصل الثاني

الجزء العملي

الجزء العملي

1-2 الاجهزة المستخدمة:

(1 سجلت درجات الانصهار للمركبات المحضرة باستعمال Stuart Scientific

Melting Point في كلية العلوم/ جامعة بابل/ العراق

(2 قياسات الاشعة تحت الحمراء (FT-IR)

Measurement of Fourier Infrared Spectrophotometer

تم قياس طيف الاشعة تحت الحمراء باستخدام جهاز (Brucker) في كلية العلوم/ جامعة بابل/ العراق.

(3 قياسات الاطيف الالكترونية Electronics spectro measurements

سجلت جميع الاطيف للاشعة المرئية- فوق البنفسجية في كلية العلوم/ جامعة بابل من خلال جهاز 160 A UV-Visible spectrophotometer

(4 قياسات اطياف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$):

Measurements of Proton-Nuclear magnetic Resonance

تم اجراء القياس لجميع اطياف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) باستخدام جهاز Bruker 400MHz Switzerland في جامعة البصرة/ العراق.

(5 قياسات اللزوجة: Viscosity Measurements

قياس اللزوجة Viscosity Measurement قيست لزوجة المحاليل البوليمرية باستعمال مقياس اللزوجة من نوع استوالد Capillary Viscometer type Ostwald Viscometer

(6 التحاليل الحرارية: تم اجراء التحاليل الحرارية Taban Lab في ايران TGA

: DSC,

TGA-Thermo Gravimetric Analysis, TGA, Differential Scanning Calorimeter (DSC)

وهما كلا من تقنية التحاليل الحرارية الوزنية وتحليل المسح الحراري التفاضلي من خلال جهاز (BAHAR, Germany).

2-2 المواد الكيميائية المستخدمة:

جدول (1-2) المواد الكيميائية المستخدمة

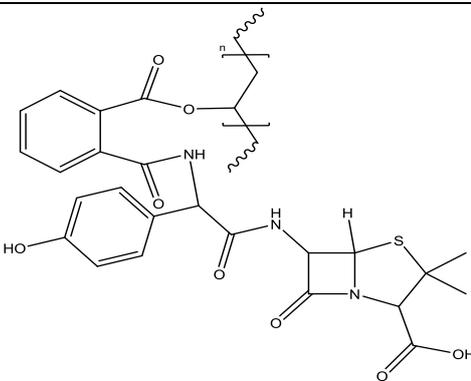
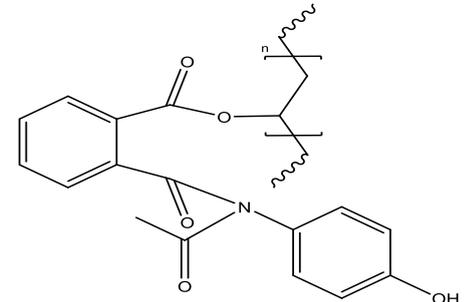
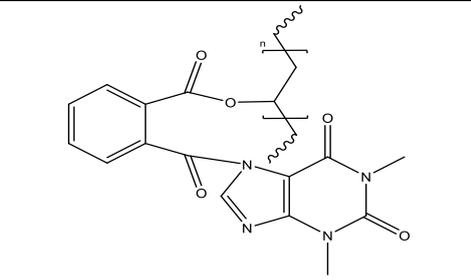
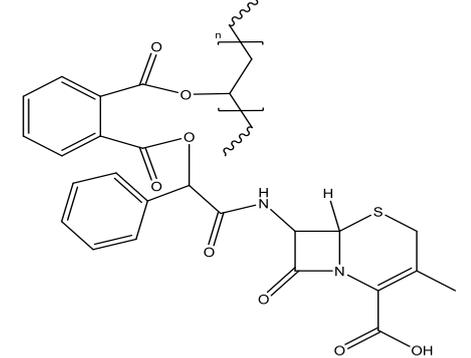
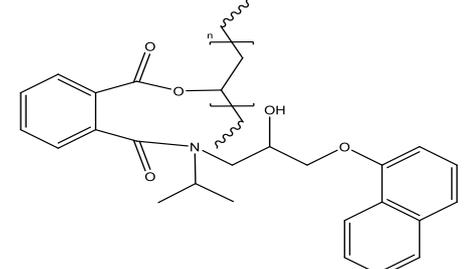
الاسم الكيميائي	الشركة	الصيغة الكيميائية	الوزن الجزيئي gram/mole	النقاوة %
5- Amino salicylic acid	CDH	C ₇ H ₇ NO ₃	153.135	99.8
Amoxicillin	Samarra company	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	365.4	99.9
Ampicillin	Samarra company	C ₁₆ H ₁₈ N ₃ NaO ₄ S	349.406	99.9
Aspirin	Samarra company	C ₉ H ₈ O ₄	180.158	99.9
Borax	BDH	B ₄ H ₂₀ Na ₂ O ₁₇	381.36	99
Carboxy Methyl Cellulose	CDH	C ₈ H ₁₆ O ₈	259.01	99.5
Cephalexin	Samarra company	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	347.39	99
Chitosan	CDH	C ₅₆ H ₁₀₃ N ₉ O ₃₉	500	98
Ciprofloxacin	Samarra company	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃	331.346	99.9
Diclofenac Sodium	Samarra company	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NNaO ₂	318.130	99.9
Folic Acid	Samarra company	C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₆	441.4	99.9
Formic Acid	BDH	CH ₂ O ₂	43.025	85
Glacial Acetic Acid	BDH	CH ₃ CO ₂ H	102.09	99
Hydrochloric acid	Fluka	HCl	36.5	99.9
Ibuprofen	Samarra company	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	206.29	99.9
Mefenamic Acid	Samarra company	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	241.285	99.9
Monochloroacetic Acid	Fluka	C ₂ H ₃ ClO ₂	94.49	97
Sodium Hydroxide	Alfa	NaOH	40	98
Naproxen	Samarra company	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	230.26	99.9
Paracetamol	Samarra company	C ₈ H ₉ NO ₂	151.163	99.9

الاسم الكيميائي	الشركة	الصيغة الكيميائية	الوزن الجزيئي gram/mole	النقاوة %
Phthalic Anhydride	Fluka	C ₈ H ₄ O ₃	148.12	99.5
Poly Vinyl Alcohol	Merck	C ₂ H ₄ O	44.05	99
Propranolol	Samarra company	C ₁₆ H ₂₁ NO ₂	259.34	99.9
<i>P</i> -toulene Sulfonic Acid mono hydrate	BDH	C ₇ H ₈ O ₃ S	172.2	99.9
Succinic Anhydride	CDH	C ₄ H ₄ O ₃	100.07	99.9
Sulpheric acid	Alfa	H ₂ SO ₄	98	98
Tertiary- Butyl Acrylate	Merck	C ₇ H ₁₂ O ₂	128.17	98
Theophylline	Samarra company	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂	180.164	99.9
Thinoyl Chloride	Alfa	SOCl ₂	118.97	98
Monochloro Acetic Acid	BDH	C ₂ H ₃ ClO ₂	94.49	98
2,3- Butanediol	Sigma	C ₄ H ₁₀ O ₂	90.121	99
EDTA	Sigma	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₈	292.243	97
DMSO	Sigma	C ₂ H ₆ OS	78.13	99.5
Trypsin	Sigma	Unspecified		
Phosphate Buffer Saline	Sigma	C ₁₂ H ₃ K ₂ Na ₃ O ₈ P ₂	94.971	
Fetal bovine Serum	Sigma	Serum		
Sodium bicarbonate	Sigma	NaHCO ₃	84.007	99
Absolute Ethanol	Hemadia	C ₂ H ₅ OH	46.08	99
Benzyl Penicillin	Ajenta Pharm	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	334.4	99.87
Streptomycin	Ajenta Pharm	C ₂₁ H ₃₉ N ₇ O ₁₂	581.574	98

2-3 تحضير بولييمرات دوائية (A1-A5) من تفاعل بولي فينايل الكحول مع انهدرايد الفثاليك⁽¹¹¹⁾:

- 1- وضع (1 mmole) من بولي فينايل الكحول المذاب في حجم (10 ml) من الماء المقطر في دورق دائري ذا سعة (50 ml) مزود بفتحة واحدة ومكثف والذي تم مزجه بعد ذلك مع المحلول الثاني والمتكون من (3 mmole) من انهدريد فثالك والمذاب في حجم (10 ml) من الماء المقطر.
- 2- اضيف بعد ذلك (3-5) قطرات من العامل المساعد (H_2SO_4) حامض الكبريتيك المركز ، ثم اضيفت (10) قطرات من كلوريد الثايونيل .
- 3- اجري التصعيد للمرة الاولى لمدة (45 min) دقيقة وبدرجة حرارة ($75\text{ }^\circ\text{C}$) وبوجود محرك مغناطيسي.
- 4- وبعد ذلك اضيف (1 gram) من الدواء الاميني (اموكسيسيلين، باراسيتامول، ثايوفيلين، سيفالكسين ، بروبونالول) على التوالي مع الرج والتصعيد ولمدة ساعة كاملة وبدرجة حرارة ($75\text{ }^\circ\text{C}$) للحصول على البوليمرات من (A1-A5) .
- 5- بعد اكمال التصعيد، وضع الناتج في زجاجة ساعة وترك ليحفظ وكررت عملية الغسل بالمذيب المناسب (ثنائي اثيل ايثر) عدة مرات لغرض التنقية.

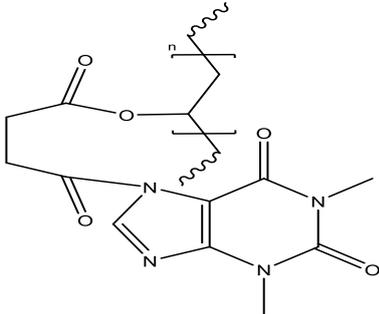
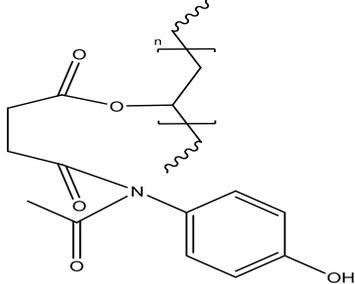
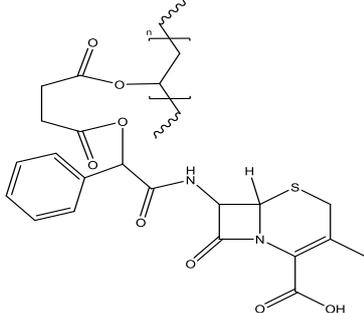
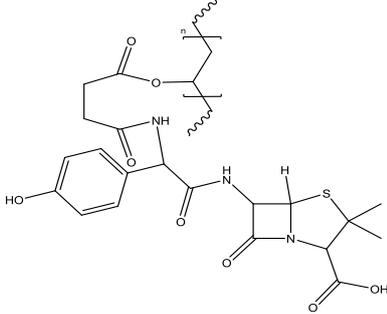
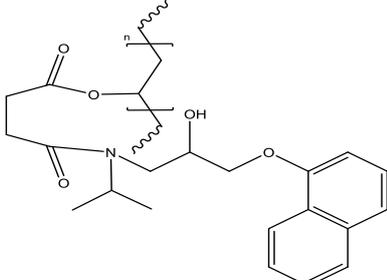
جدول (2-2) الصفات الفيزيائية للبوليمرات المحضرة (A1-A5)

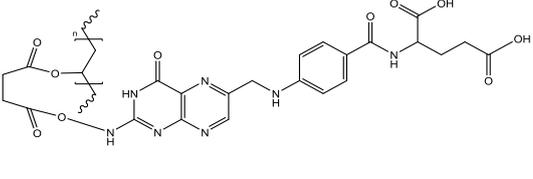
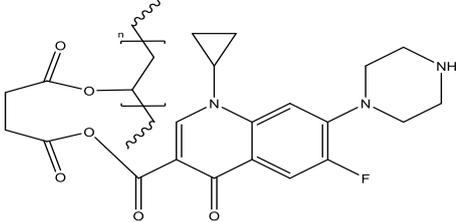
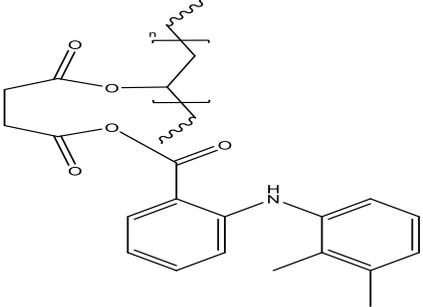
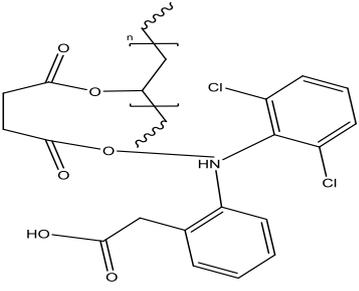
Comp. No.	Drug	Color	Polymeric Prodrug	Melting Point °C
A1	Amoxicillin	Yellow		123-125
A2	Paracetamol	White		130-133
A3	Theophylline	White		150-153
A4	Cephalexin	Yellow		140-143
A5	Propranolol	Off-white		145-148

4-2 تحضير البوليمرات (A6-A14) من تفاعل بولي فنايل الكحول مع انهدريد السكسنيك⁽¹¹²⁾ :

1. تم اذابة كل من (1 mmole) من بولي فنايل الكحول و (4 mmole) من انهدرايد السكسنيك كل على حدة بحجم (10ml) من المذيب (الماء المقطر) وبعدها تم نقل مزيج التفاعل الى دورق دائري مقعر سعة (50 ml) .
2. بعد ذلك اضيف (0.1 gram) من بارا تولوين حامض السلفونيك (P-toulene sulphonic acid) الى دورق التفاعل وبعدها اضيفت (10) قطرات من كلوريد الثايونيل تدريجيا، لاجراء التصعيد لمدة (45 min) دقيقة وبدرجة حرارة (75°C) وبوجود المحرك المغناطيسي .
3. تم اضافة (1 gram) من الدواء الاميني (الاموكسيسيلين، الباراسيتامول، السيلفاكسين، الثايوفيلين، البروبونالول، حامض الفولك، سيبروفلوكساسين، حامض الميفيناميك، داي كلوفيناك صوديوم) الى كل دورق دائري على التوالي.
4. كررت عملية التصعيد لمرّة اخرى بعد اضافة الدواء الاميني لمدة ساعة بنفس الدرجة الحرارية (75 °C) .
5. وضع بعدها الناتج في زجاجة الساعة وترك ليحفظ ثم غسل الناتج عدة مرات باستخدام المذيب (ثنائي اثيل ايثر) لغرض التنقية جيداً.

جدول (3-2) الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة (A6-A14)

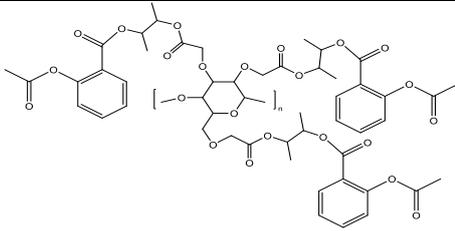
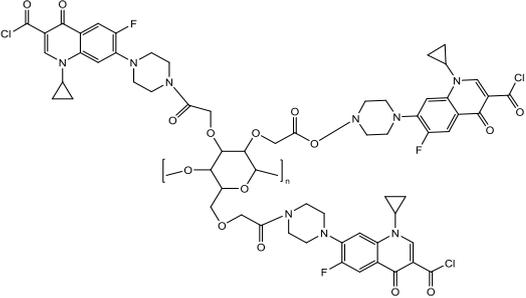
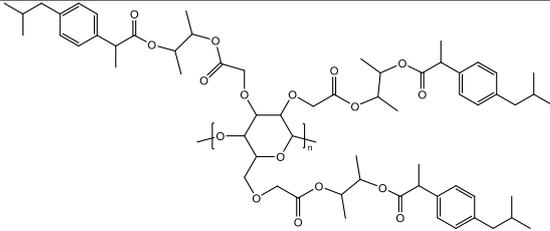
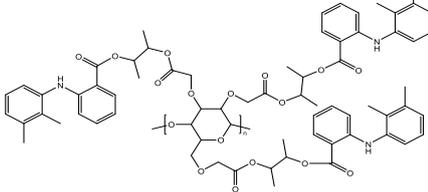
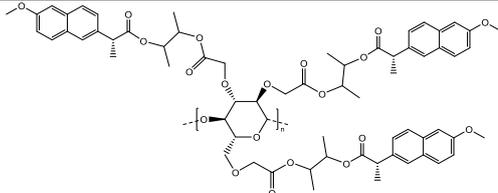
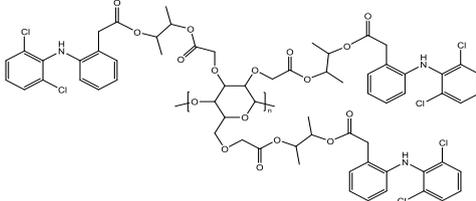
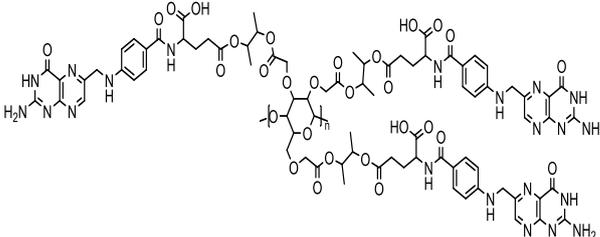
Comp. No.	Drug	Color	Polymeric Prodrug	Melting Point°C
A6	Theophylline	White		163-166
A7	Paracetamol	White		144-147
A8	Cephalexin	Yellow		152-155
A9	Amoxicillin	Yellow		134-137
A10	Propranolol	White		127-130

A11	Folic acid	Yellow	 <p>The structure shows a pteridine ring system connected to a para-aminobenzoic acid moiety, which is further linked to a glutamic acid residue. The glutamic acid part is shown as a zwitterion with a positive charge on the nitrogen and a negative charge on the carboxylate group.</p>	162-165
A12	Ciprofloxacin	White	 <p>The structure features a quinolone core with a piperazine ring at the 7-position, a cyclopropylmethyl group at the 8-position, and a fluorine atom at the 6-position. The 4-position is substituted with a piperazine ring. The glutamic acid part is shown as a zwitterion.</p>	152-155
A13	Mefenamic acid	White	 <p>The structure shows a benzene ring with a methyl group at the 2-position and a methylene group at the 3-position. The methylene group is attached to a nitrogen atom, which is further attached to a benzene ring. The other end of the nitrogen is attached to a propionic acid moiety. The glutamic acid part is shown as a zwitterion.</p>	140-143
A14	Diclofenac Sodium	White	 <p>The structure shows a benzene ring with two chlorine atoms at the 2 and 4 positions. The 1-position is attached to a nitrogen atom, which is further attached to a propionic acid moiety. The other end of the nitrogen is attached to a benzene ring. The glutamic acid part is shown as a zwitterion.</p>	135-138

5-2 تحضير البوليمرات (A15-A21) من تفاعل كاربوكسي مثيل سليولوز (CMC) مع الادوية الكاربوكسيلية⁽¹¹³⁾:

1. اخذ (1 mmole) من كاربوكسي مثيل سليولوز في ورق دائري بعد اذابته في (10ml) من الماء المقطر جيداً ومزجه جيداً مع (3 mmole) من بيوتانودايول والمذاب في (10ml) من الماء المقطر.
2. أُضيف بعدها (0.1 gram) من (monochloro acetic acid) كعامل مساعد وبعدها اضيفت (15) قطرة من محلول هيدروكسيد الصوديوم بتركيز (20%)، ومن ثم اضيفت (20) قطرة من كلوريد الثايونيل تدريجياً.
3. أُجري التصعيد لمدة 45 دقيقة وبدرجة حرارة لا تتجاوز (55°C) مع وجود محرك مغناطيسي في ورق دائري مزود بمكثف.
4. أُعيد التصعيد بعد ذلك من خلال اضافة (1 gram) من الادوية الكاربوكسيلية التالية: (الاسبرين، سبروفلوكساسين، ايبوبروفين، حامض الميفيناميك، نابروكسين، داكلوفيناك صوديوم، حامض الفولك) الى المزيج السابق واجري التصعيد لمدة ساعة للحصول على البوليمرات من (A15-A21).
5. ترك الناتج بعد اكمال التصعيد ليحفظ في زجاجة الساعة وبدرجة حرارة الغرفة واجريت بعدها عملية التنقية من خلال الغسل المتكرر بالمذيب (ثنائي اثيل ايثر).

جدول (2-4) الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة (A15-A21)

Comp. No.	Drug	Color	Polymeric Prodrug	Melting Point°C
A15	Aspirin	White		Viscos
A16	Ciprofloxacin	Brown		150-153
A17	Ibuprofen	White		159-162
A18	Mefenamic acid	White		Viscos
A19	Naproxen	White		Viscos
A20	Diclofenac sodium	White		149-152
A21	Folic acid	Yellow		160-163

2-6 تحضير البوليمرات الدوائية (A22-A26) من تفاعل الكيتوسان مع الادوية المختلفة⁽¹¹⁴⁾:

1) تم اذابة الكيتوسان (1mmole) من المحلول (1 ml) من حامض الخليك الثلجي المركز (Glacial acetic acid) والذي تم تخفيفه الى حجم (25 ml) من خلال الماء المقطر مع التحريك المستمر بوجود المحرك المغناطيسي لاكمال الاذابة.

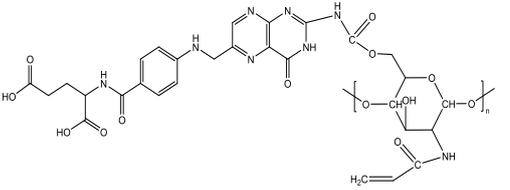
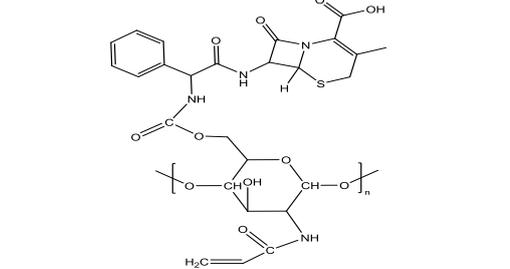
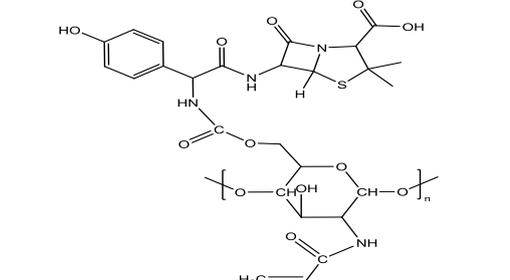
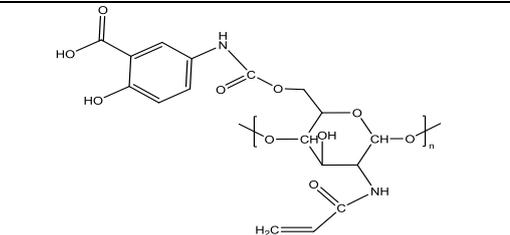
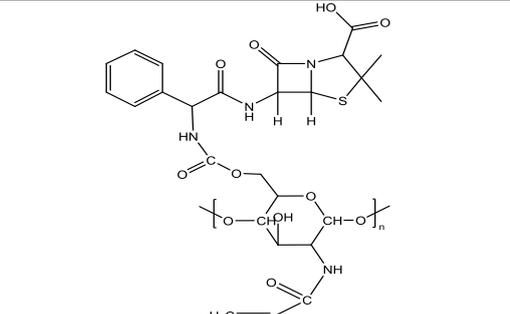
2) مزج المحلول في خطوة رقم (1) مع (1 mmole) من ثلاثي بيوتاييل اكريلات والمذاب في الماء المقطر بحجم (25ml) ثم اضيف العامل المساعد (Formic Acid 85%) بواقع (3-5) قطرات، اضيف بعدها الى دورق التفاعل (10) قطرات من كلوريد الثانيول.

3) تم تصعيد محتويات التفاعل في دورق دائري سعة (50 ml) لمدة (45 min) دقيقة بدرجة حرارة (65°C) .

4) بعدها اجريت عملية التصعيد مرة اخرى بعد اضافة (1 gram) من الادوية الامينية التالية: (حامض الفولك، سيفالكسين، اموكسيسيلين، 5-امينو حامض السالسيلك، امبسلين) على التوالي لمدة ساعة بدرجة حرارة (65°C) للحصول على البوليمرات (A22-A26) .

5) ترك الناتج بعد ذلك ليحفظ في زجاجة الساعة، وتم اعادة بلورته باستخدام (ثنائي اثيل ايثر).

جدول (5-2) الصفات الفيزيائية للبوليمرات الدوائية المحضرة (A22-A26)

Comp. No.	Drug	Color	Polymeric Prodrug	Melting Point°C
A22	Folic acid	Yellow		140-143
A23	Cephalexin	Yellow		170-173
A24	Amoxicillin	Orange		133-136
A25	5-amino salicylic acid	Brown		139-142
A26	Ampicillin	Yellow		145-148

2-7 تعيين انتفاخ البوليمرات Determination of swelling of polymers

أخذت نماذج من البوليمرات المحضرة وزنها (0.2 gm) وتمت بعد ذلك دراسة الانتفاخ البوليمري للبوليمرات الدوائية المحضرة باستخدام الماء كمذيب مناسب وبدرجة حرارة (37°C) وبعدها تركت النماذج لمدة (48 ساعة) وبعدها تم إجراء عمليات الوزن الدقيق للنماذج المحضرة قبل وبعد الانتفاخ⁽¹¹⁵⁾.

$$\text{swelling \%} = \frac{m_t - m_o}{m_o} \times 100\%$$

حيث m_o هي وزن البوليمر قبل الانتفاخ

m_t وزن البوليمر بعد الانتفاخ

2-8 قياس سرعة التحرر الدوائي المحكم: Controlled Drug Release Rate

أجريت قياسات سرعة التحرر الدوائي للبوليمر المحضر من خلال أخذ وزن للبوليمر مقداره (0.1 gram) وتم وضعه في (100 ml) من المحاليل باختلاف الدالة الحامضية (pH=2, 7, 8) وبعدها تم قياس الامتصاصية لمدة (4 أيام) باستخدام جهاز (160 A UV-Visible recording spectrophotometer) باستخدام خلايا الكوارتز ذات المسار الضوئي (1 cm) وبطول موجي معين لكل نموذج⁽¹¹⁶⁾.

2-9 ذوبانية البوليمرات المحضرة في المذيبات العضوية المختلفة:

تم دراسة ذوبانية البوليمرات الدوائية المحضرة من (A1-A26) في العديد من المذيبات العضوية (ثنائي مثيل فورمايد، ثنائي مثيل سلفوكسايد، الماء المقطر، الهكسان، اسيتون، الاسيتونايترايل) .

2-10 تطبيقات مضاد سرطان الرئة:

طريقة العمل:

1. وضعت الخلايا السرطانية في صفيحة ذات 96 حفرة مسطحة القاعدة وحضنت باستخدام الحاضنة CO_2 5% وبدرجة حرارة $37^{\circ}C$ لمدة 24 ساعة.
2. اضافة 100 مايكرو لتر من المعلق الخلوي لكل حفرة.
3. اضيفت التراكيز المحضرة من البوليمرات الدوائية المحضرة وبعده تراكيز. (3) حفر $\mu g/ml$ (12.50, 25, 50, 100, 200, 400) الى كل حفرة وبواقع (3) حفر لكل تركيز .
4. استخدمت الحاضنة لوضع الصفيحة داخلها ولمدة 24 ساعة وبدرجة $37^{\circ}C$.
5. بعدها تمت اضافة 10 مايكرو لتر من محلول MTT لكل حفرة بتركيز 0.45 ملي غرام/ مل .
6. حضنت بعد ذلك الصفيحة لمدة 4 ساعات بدرجة حرارة $37^{\circ}C$.
7. اضيفت 100 مايكرو لتر من محلول الاذابة (DMSO) لكل حفرة لتذويبه Formazan Crystals .
8. تمت قراءة الامتصاصيات لكل عينة بطول موجي 570 نانوميتر باستخدام تقنية الامتزاز المناعي المرتبط بالانزيم (جهاز الاليزا Elisa) .

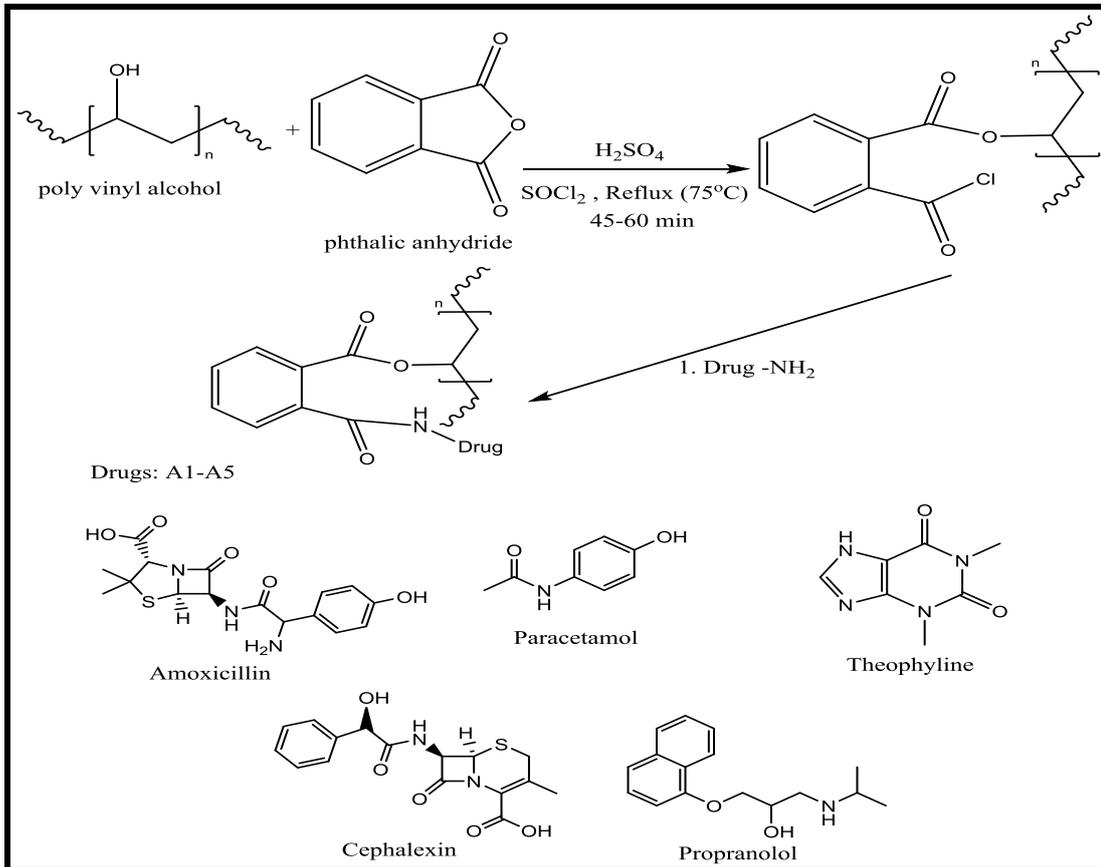
الفصل الثالث

النتائج والمناقشة

الفصل الثالث:

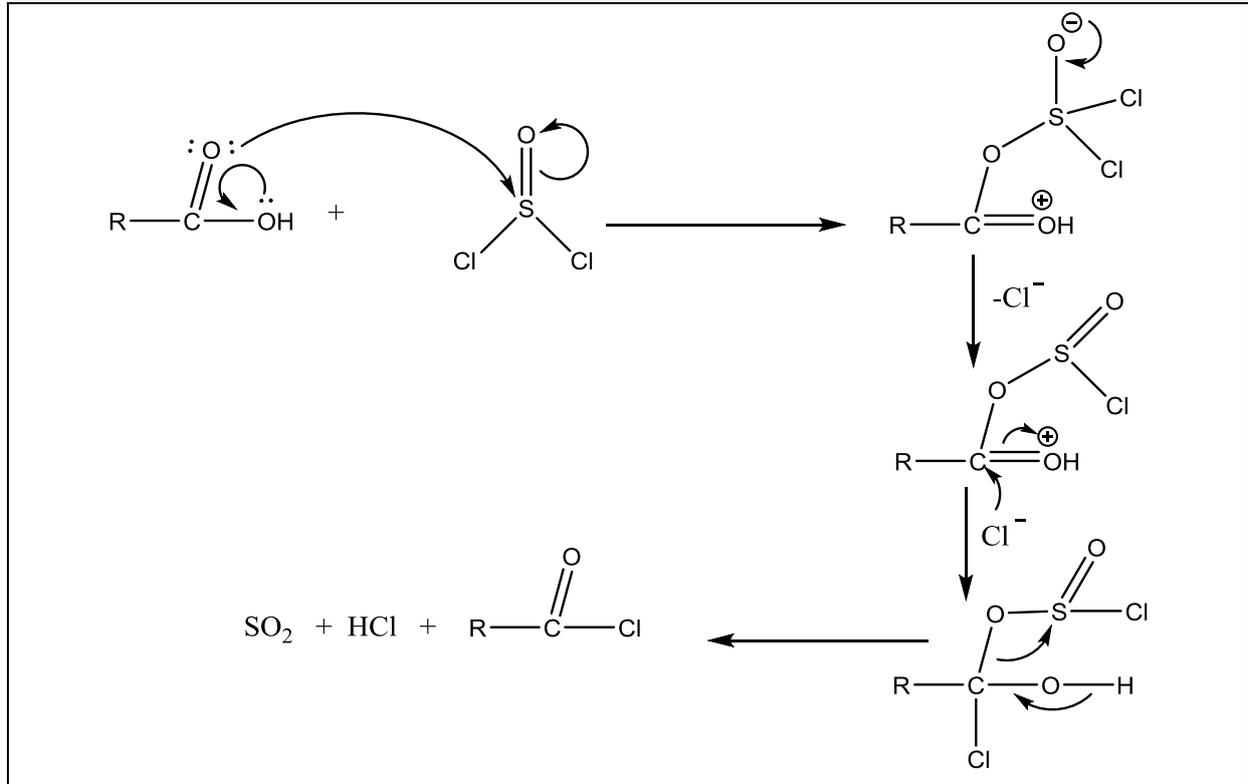
1-3 تحضير وتشخيص البوليمرات الدوائية (A1-A5)

تم تحضير بوليمرات (A1-A5) من خلال مفاعلة (1mmole) من بولي فينايل الكحول مع (3 mmole) من انهدريد الفثاليك بعد اذابتهما بشكل كامل في الماء المقطر كمذيب مناسب ثم اضيف كلوريد الثايونيل للحصول على مشتقات الكلوريد الدوائي بعدها اضيفت الأدوية التالية: (اموكسيسلين، باراسيتامول، ثايوفيلين، سيفالكسين، بروبونالول) على التوالي ثم شخّصت جميع البوليمرات المحضرة بتقنية مطيافية الاشعة تحت الحمراء وكذلك باستخدام مطيافية البروتون- الرنين النووي المغناطيسي.



مخطط (1-3) البوليمرات الدوائية (A1-A5)

والميكانيكية المقترحة لتحضير البوليمرات الدوائية تكون بالشكل التالي:



مخطط (2-3) ميكانيكية تحضير البوليمرات الدوائية

تم تشخيص البوليمر (A1) من خلال (FT-IR) وظهرت الحزم التالية في الشكل رقم (1-3) وهي حزمة (3475) سم⁻¹ الدالة على وجود حزمة (OH)، وكذلك الحزمة عند (3349) سم⁻¹ فهي تدل على اهتزاز المط لمجموعة (NH) والحزمة عند (3121, 3064) سم⁻¹ تدل على (CH) الاروماتية، والحزمة عند (2989) سم⁻¹ تدل على (CH) الاليفاتية والحزمة عند (1745) سم⁻¹ تدل على مجموعة الكاربونيل في البيتا لاكتام اما الحزمة (1716) سم⁻¹ تدل على اهتزاز المط للكربونيل الاسترية، وكذلك الحزمة عند (1667) سم⁻¹ والدالة على كاربينيل مجموعة الامايد، وان الحزمة عند (1350) سم⁻¹ فهي تشير الى مجموعة (CH₂).

اما الشكل رقم (2-3) فقد اظهر طيف ¹H-NMR للبوليمر A₁ الاشارة عند 0.9-1.9 ppm للدلالة على وجود بروتونات (CH,CH₂) والاشارة عند 2.5 ppm للدلالة على

المذيب المستخدم $DMSO - d_6$ ، اما الإشارة عند 3.5 ppm فهي تشير الى وجود بروتونات CH_3 اما الإشارة عند 5 ppm فانها تشير الى بروتون مجموعة NH وكذلك وجود إشارة عند 6.5-8.0 ppm فانها تشير الى بروتونات الحلقة الاروماتية، اما الإشارة 8 ppm فهي للدلالة على وجود بروتونات OH الفينولية والإشارة عند 10 ppm هي للدلالة على بروتون مجموعة الكاربوكسيل.

تم تشخيص البوليمر (A₂) من خلال (FT-IR) وتبين ظهور حزم امتصاص متعددة مختلفة في الشكل رقم (3-3) الدلالة حيث تشير الحزمة عند (3310) سم⁻¹ الى وجود مجموعة (OH)، والحزمة (3011) سم⁻¹ فهي للدلالة على CH الاروماتية اما الحزمة عند (1742) سم⁻¹ فهي للدلالة على كاربونيل الاسترية اما الحزمة عند (1650) سم⁻¹ فهي للدلالة على (N-C=O) الامايدية.

كما يوضح الشكل رقم (3-4) طيف ¹H-NMR للبوليمر (A₂) وجود إشارة عند 1.3-1.9 ppm للدلالة على بروتونات CH_2 , CH ، اما الإشارة عند 2.5 ppm فهي للمذيب $DMSO - d_6$ ، والإشارة عند 3.3 ppm فهي للدلالة على بروتونات CH_3 والإشارة عند (8 ppm) للدلالة على بروتونات الحلقة الاروماتية.

ولقد اثبت التركيب الكيماوي للبوليمر (A₃) من خلال (FT-IR) بالشكل رقم (3-5) والذي اظهر حزم الامتصاص (3165-3127) سم⁻¹ الدالة على مجموعة CH الاروماتية اما الحزمة عند (2953) سم⁻¹ فهي تشير الى مجموعة CH الاليفاتية والحزمة عند (1707) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة الكاربونيل الاسترية اما الحزمة (1660) سم⁻¹ فهي للدلالة على مجموعة الكاربونيل الامايدية.

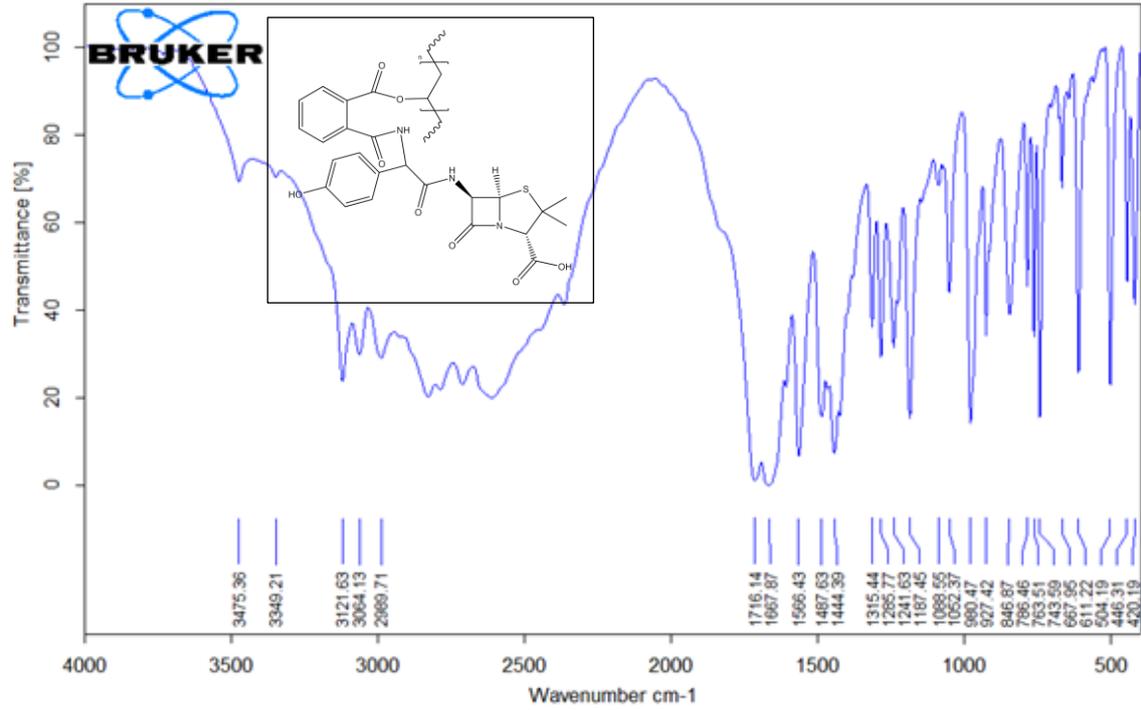
يتضح من خلال الشكل رقم (3-6) ¹H-NMR للبوليمر (A₃) إشارة عند (1.9 ppm) للدلالة على بروتونات (CH_2 , CH) والإشارة عند 2.5 ppm دلالة على المذيب $DMSO - d_6$ ، وكذلك الإشارة عند 3.9 ppm للدلالة على بروتونات CH_3 ، الإشارة عند 6.5 ppm للدلالة على بروتونات الحلقة الاروماتية.

وقد اثبت الشكل رقم (7-3) للبوليمر (A4) من خلال (FT-IR) ظهور العديد من الحزم وهي الحزمة عند 3329 سم^{-1} الدالة على (OH) المتأصرة والحزمة عند 3090 سم^{-1} الدالة على مجموعة (CH) الاروماتية، اما الحزمة عند $(2942, 2889) \text{ سم}^{-1}$ للدلالة على مجموعة CH الاليفاتية اما الحزمة عند 1753 سم^{-1} للدلالة على وجود مجموعة الكاربونيل الاسترية، اما الحزمة عند 1690 سم^{-1} للدلالة على وجود مجموعة الكاربونيل الامايدية.

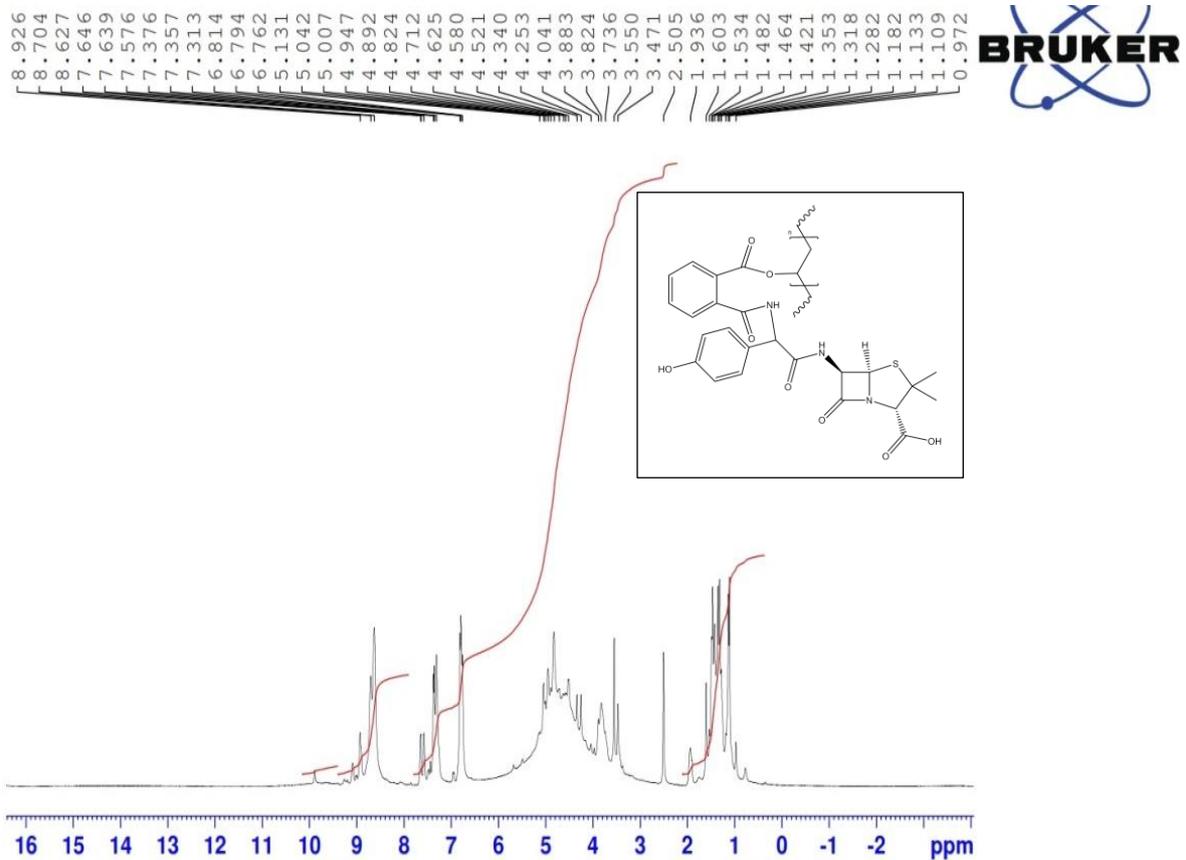
اما الشكل رقم (8-3) $^1\text{H-NMR}$ للبوليمر A_4 يظهر اشارة عند $1.9-2.0 \text{ ppm}$ للدلالة على بروتونات CH, CH_2 ، والاشارة عند 2.5 ppm لمذيب $\text{DMSO}-d_6$ ، اما الاشارة عند $3.5-4.0 \text{ ppm}$ فهي للدلالة على بروتونات CH_3 ، والاشارة عند 5.0 ppm للدلالة على بروتونات CH بيتا لاكتام اما الاشارة عند 5.5 ppm للدلالة على بروتونات NH والاشارة عند $7-8 \text{ ppm}$ للدلالة على بروتونات الحلقة الاروماتية والاشارة عند 9.5 ppm للدلالة على بروتون مجموعة الكاربوكسيل.

ويبدل الشكل رقم (9-3) للبوليمر (A5) من خلال (FT-IR) ظهور العديد من الحزم وهي الحزمة عند 3528 سم^{-1} للدلالة على وجود مجموعة OH اما الحزمة عند 3100 سم^{-1} للدلالة على وجود مجموعة CH الاروماتية اما الحزمة عند 1709 سم^{-1} للدلالة على وجود مجموعة الكاربونيل الاسترية والحزمة عند 1625 سم^{-1} للدلالة على وجود N-C=O الامايدية.

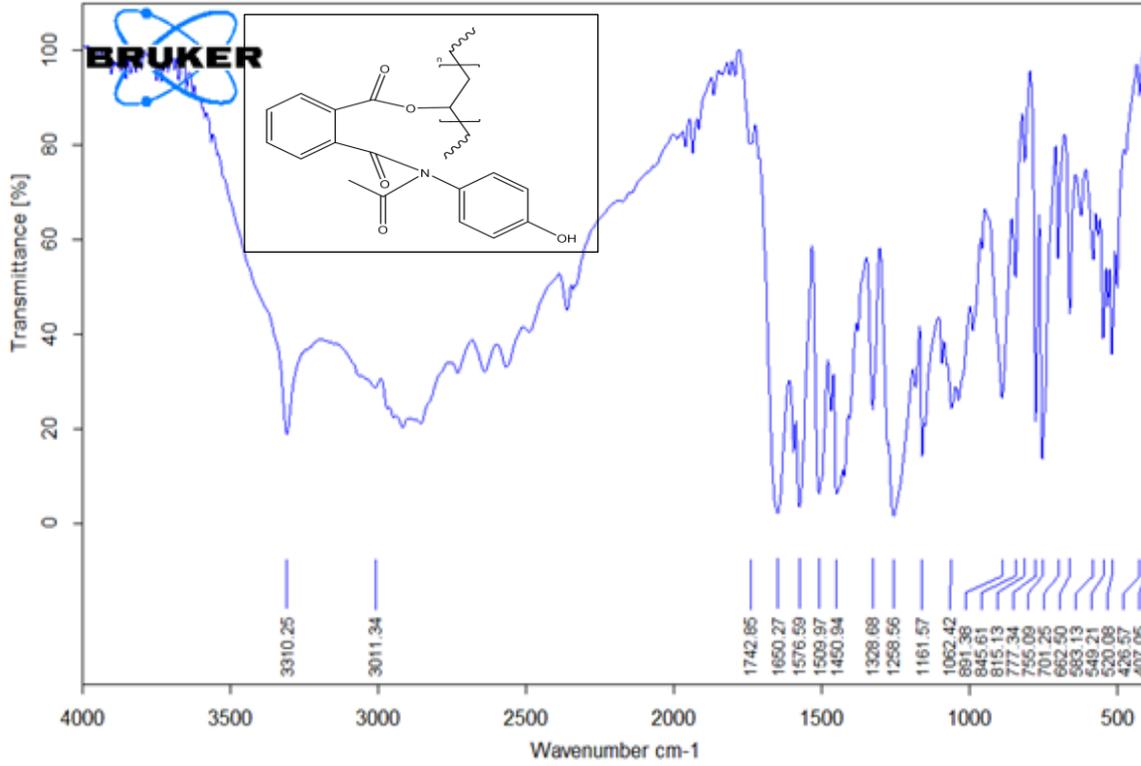
اظهر الشكل رقم (10-3) طيف $^1\text{H-NMR}$ للبوليمر A_5 اشارة عند $1.2-1.7 \text{ ppm}$ للدلالة على وجود بروتونات CH, CH_2 ، اما الاشارة عند 2.5 ppm فهي لمذيب $\text{DMSO}-d_6$ ، وكذلك الاشارة عند 3.5 ppm للدلالة على بروتونات CH_3 اما الاشارة عند 4.2 ppm للدلالة على بروتونات OH وكذلك اشارة $7.0-8.0 \text{ ppm}$ للدلالة على وجود بروتونات الحلقة الاروماتية.



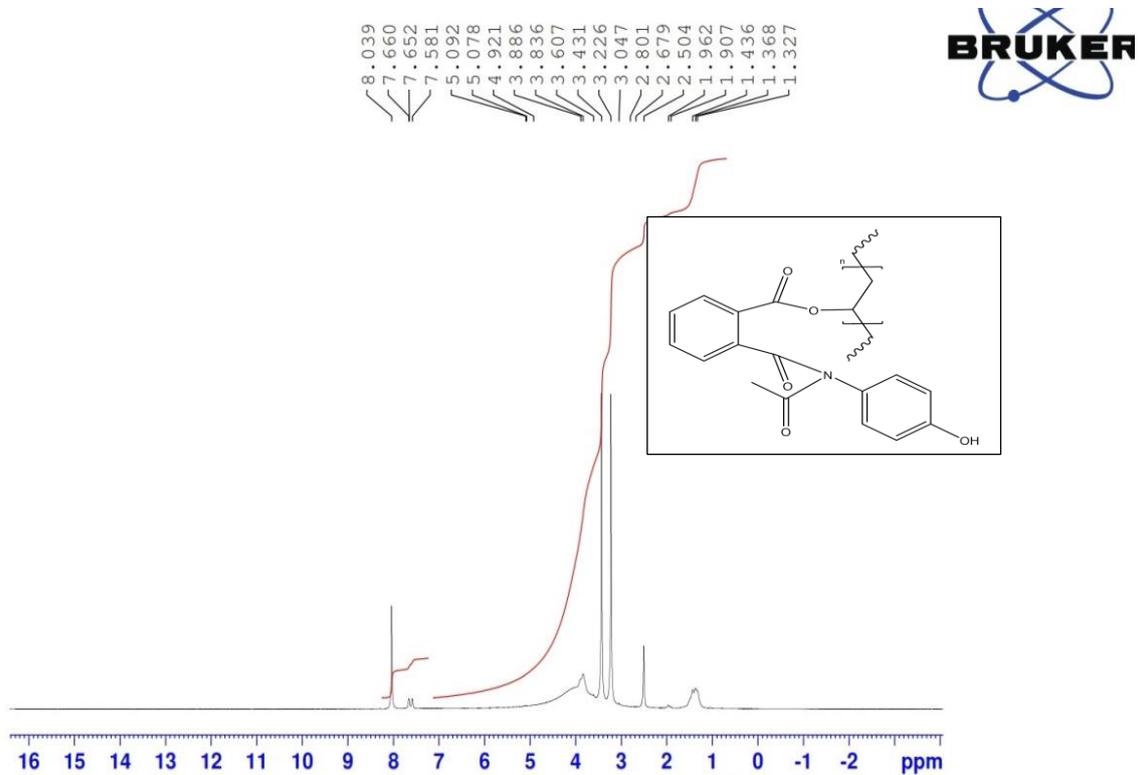
شكل (1-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A1



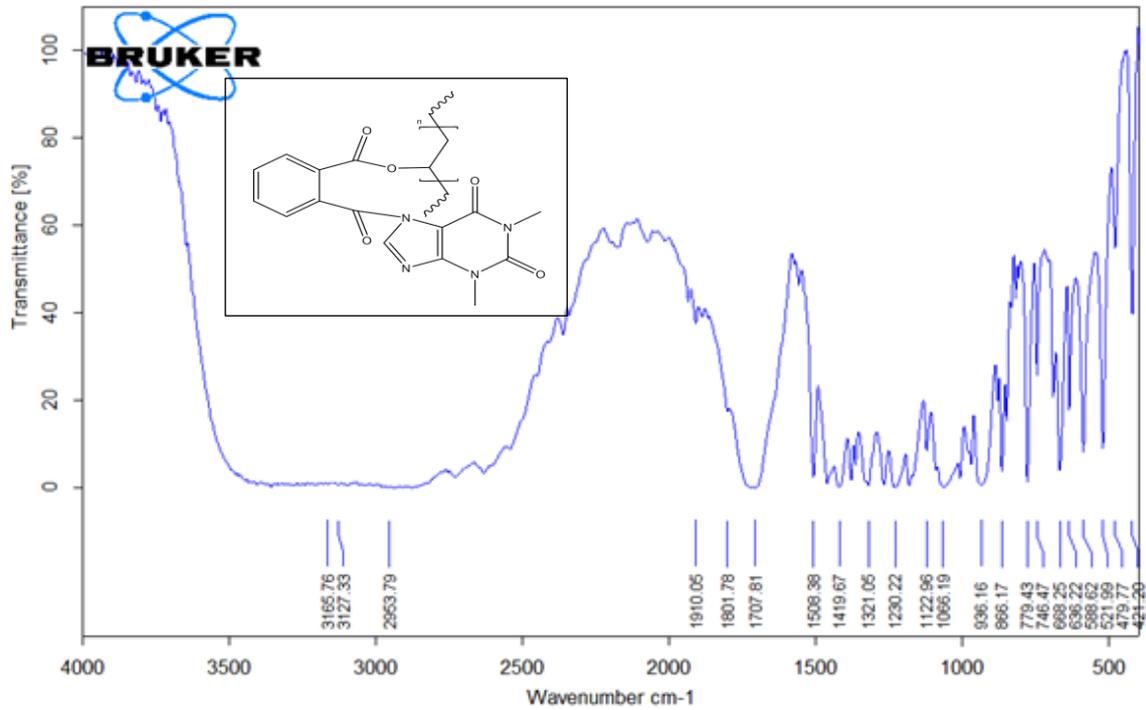
شكل (2-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A1



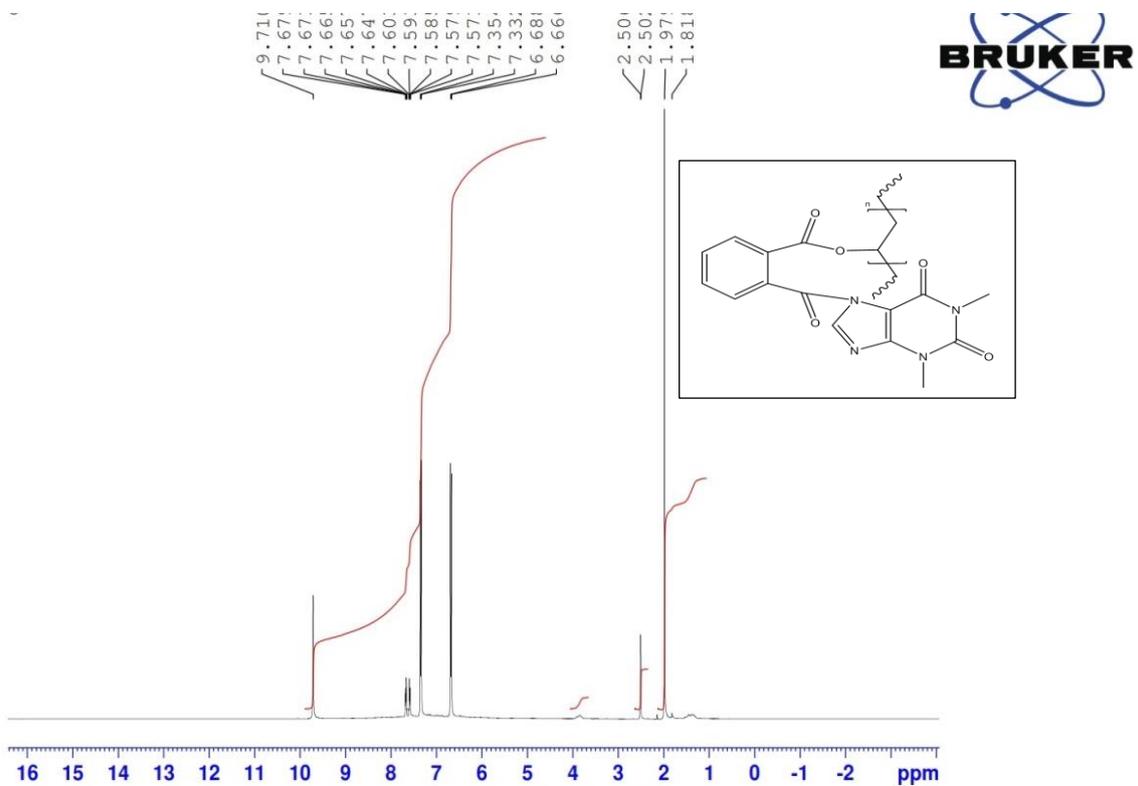
شكل (3-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A2



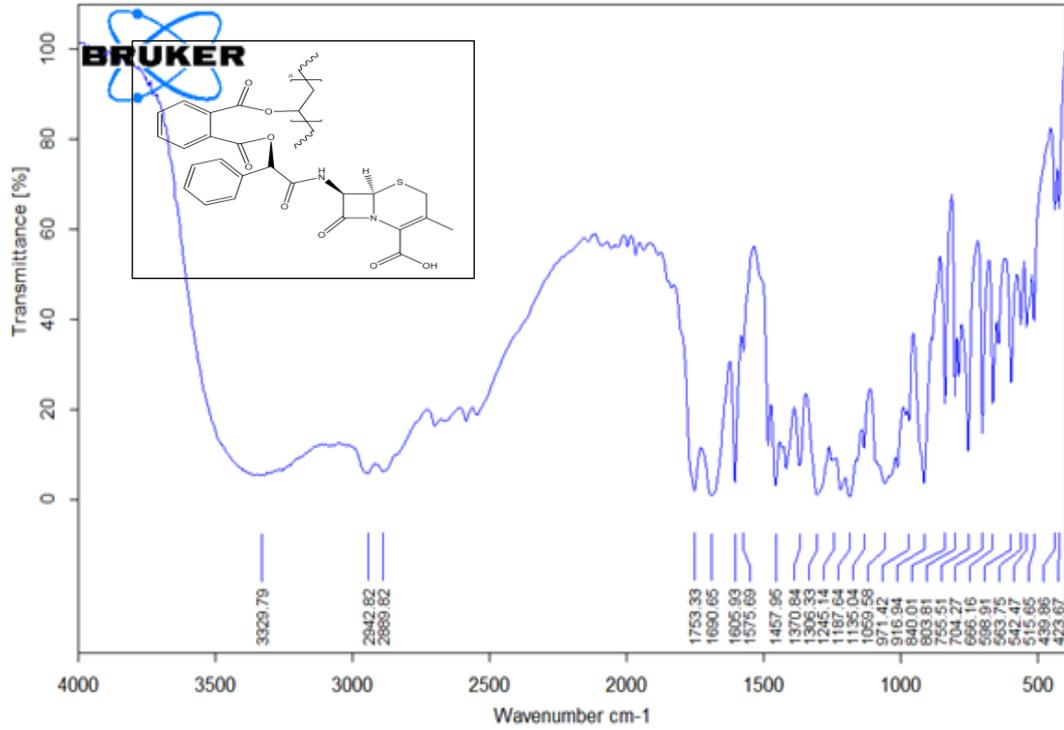
شكل (4-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A2



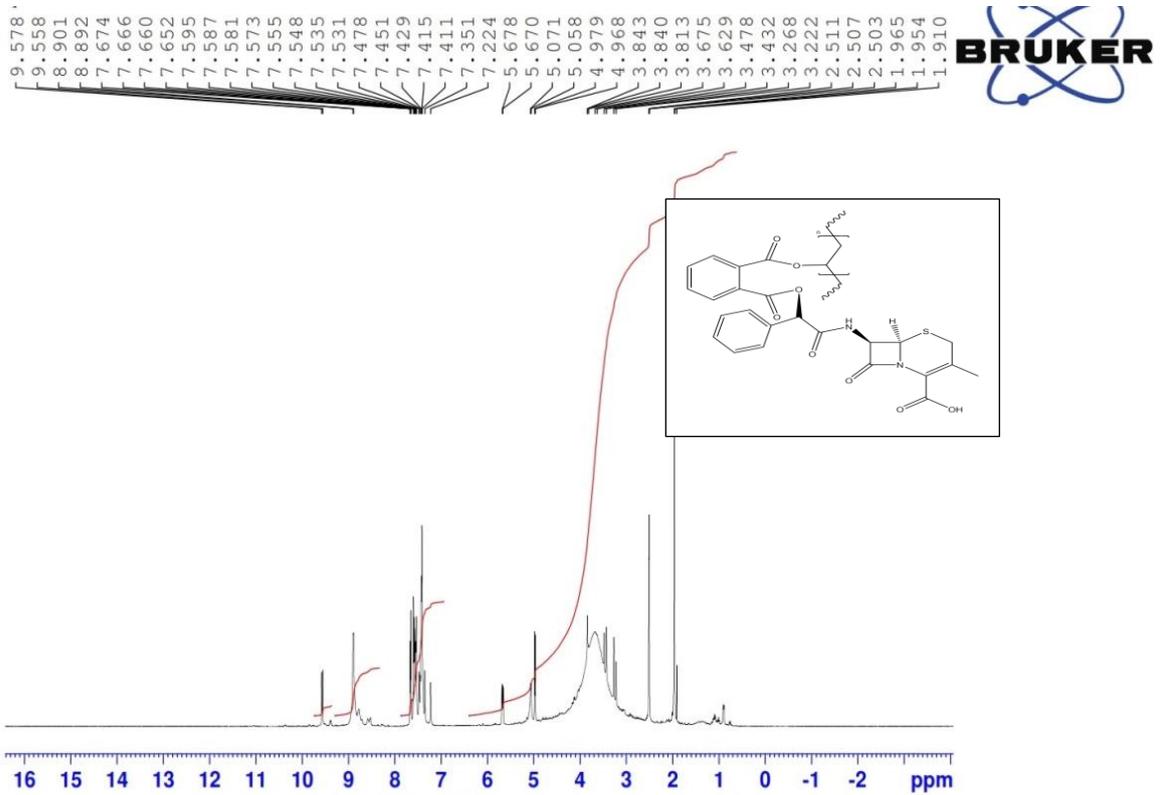
شكل (3-5) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A3



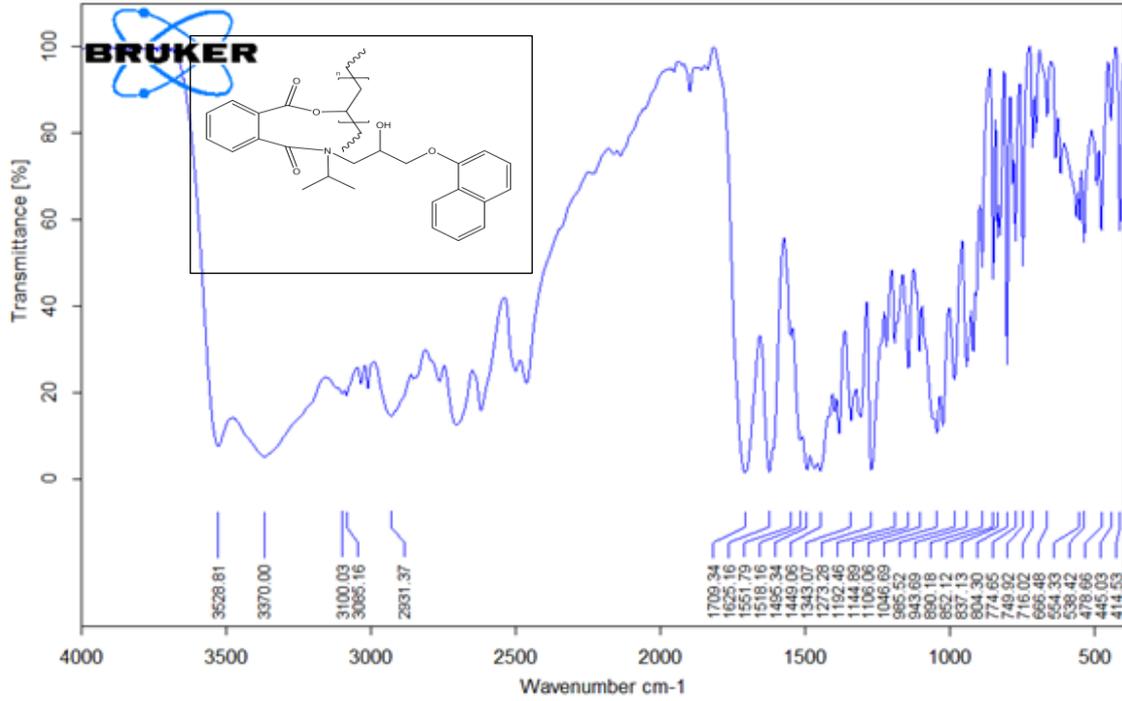
شكل (3-6) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A3



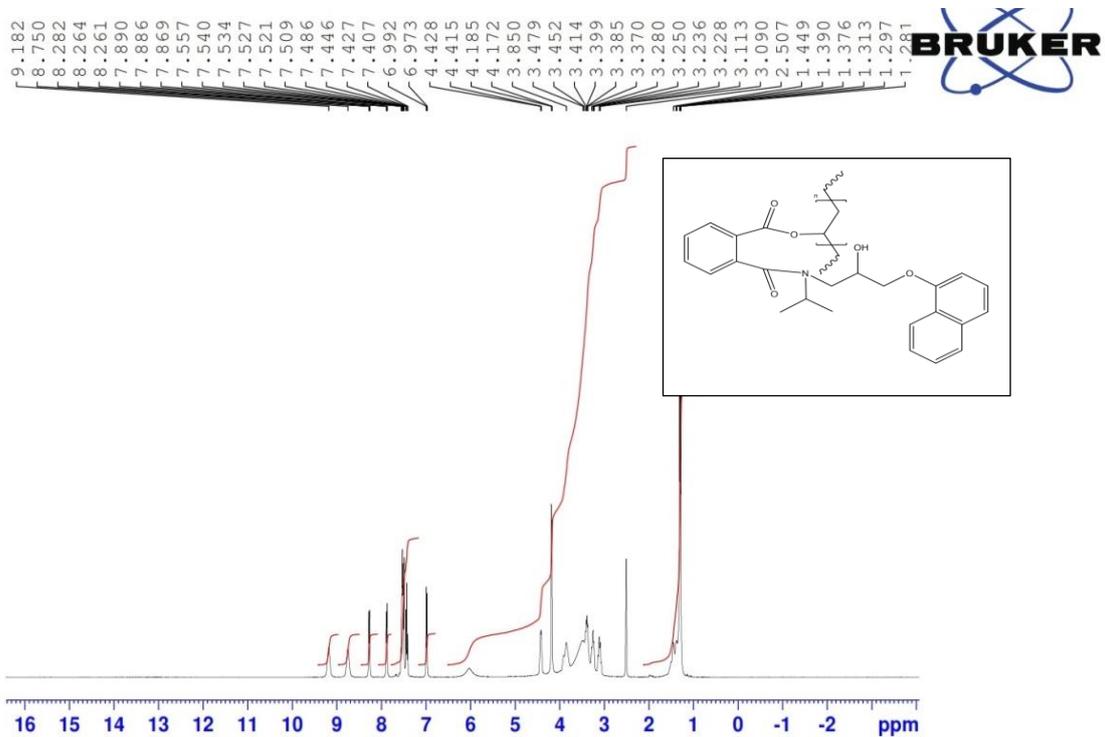
شكل (7-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A4



شكل (8-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A4



شكل (9-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A5



شكل (10-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A5

2-3 اللزوجة والانتفاخ البوليمري Viscosity and Swelling

تم قياس اللزوجة للبوليمرات الدوائية المحضرة (A1-A5) في درجة حرارة الغرفة (37°C) درجة مئوية باستخدام جهاز Ostwald Viscometer، وكذلك تم قياس نسبة الانتفاخ البوليمري لنفس البوليمرات اعلاه لمدة (24) ساعة وباستخدام الماء بدرجة حرارة الغرفة وكما موضح في الجدول (1-3) .

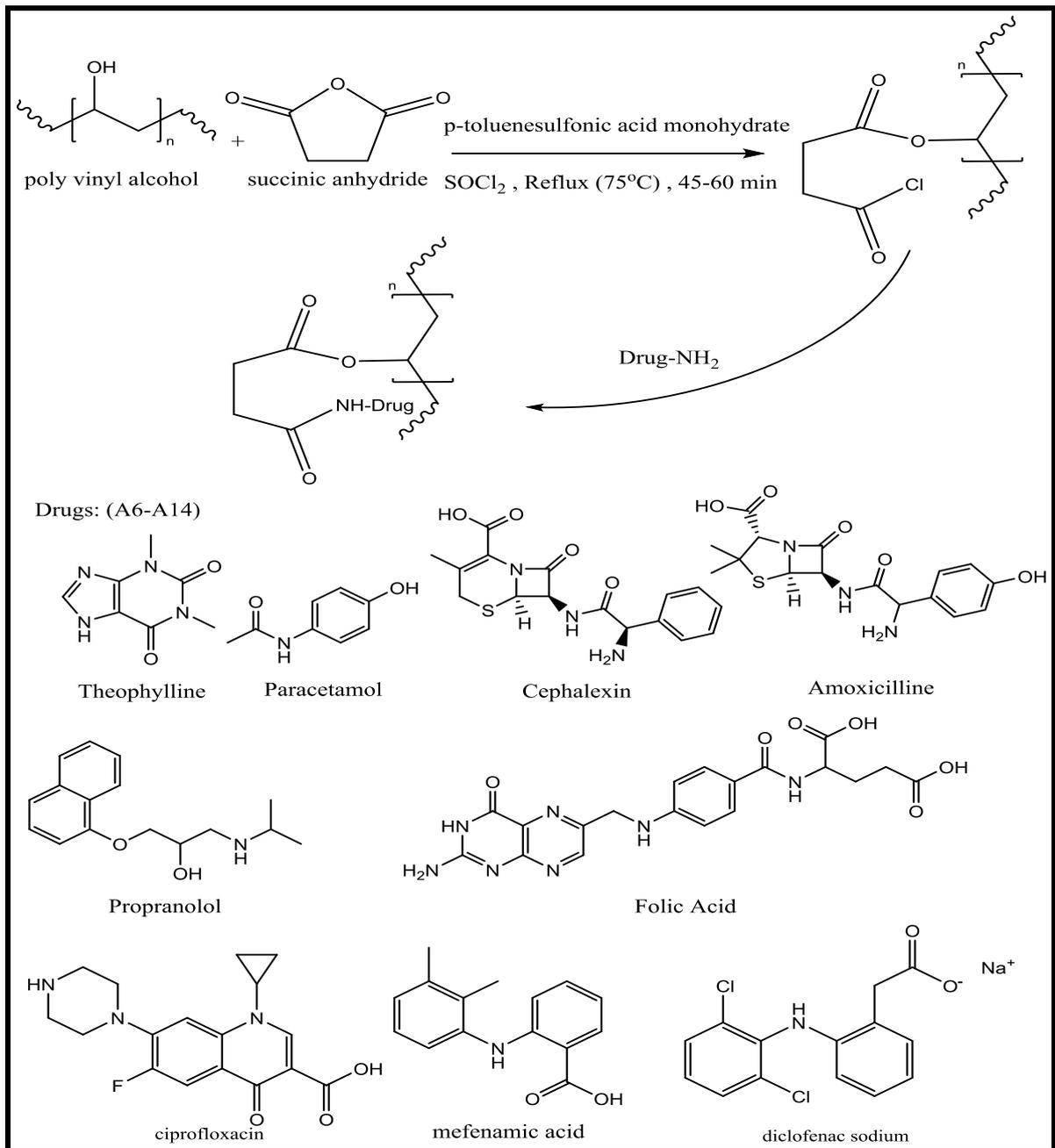
جدول (1-3) يمثل اللزوجة الجوهرية والنسبة المئوية للانتفاخ للبوليمري

Polymers	Intrinsic viscosity η dl/g	Swelling %
A1	0.71	10
A2	0.78	12
A3	0.81	14
A4	0.68	10.6
A5	0.75	15

يتضح ان اللزوجة تكون للبوليمر (A1=0.71) هي اقل قيمة وذلك لكونها تعمل على تسهيل عملية تداخل المذيب بين السلاسل البوليمرية مما يسهل التفاعل⁽¹¹⁷⁾. اما فيما يتعلق بالانتفاخ البوليمري يكون الاكبر قيمة هو للبوليمر (A5=15) وذلك بسبب تباعد الجزيئات في السلسلة البوليمرية مما يؤدي الى انفصال الدواء بشكل اكبر نتيجة نقصان الاعاقة الفراغية بسبب ذلك التباعد⁽¹¹⁸⁾.

3-3 تحضير وتشخيص البوليمرات الدوائية (A6-A14)

حضرت البوليمرات الدوائية من خلال تفاعل البولي فينايل الكحول (1 mmole) وانهدريد السكسينيك (4 mmole) ثم تم تحويل المشتقات الى الاسيل كلورايد المقابل عن طريق التفاعل مع كلوريد الثايونيل وبعدها اجريت عملية التعويض بالادوية الامينية وكما في المخطط (3-3) ادناه:



مخطط (3-3) تحضير البوليمرات A6-A14

وبدل الشكل رقم (3-11) للبوليمر (A6) من خلال (FT-IR) ظهور حزمة عند (3545) سم⁻¹ للدلالة على وجود (NH)، واما الحزمة عند (2922) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة (CH) الاليفاتية، وان الحزمة عند (1696) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة الكاربونيل (C=O) الامايدية.

ويظهر الشكل رقم (3-12) طيف ¹H-NMR للبوليمر A6 اشارة عند 1.8-1.9 ppm للدلالة على وجود بروتونات CH, CH₂، اما الاشارة عند 2.5 ppm دلالة على المذيب المستخدم DMSO- d₆، واشارة عند 6.5-8.0 ppm للدلالة على وجود بروتونات الحلقة الاروماتية.

وقد اوضح الشكل بالرقم (3-13) للبوليمر (A7) من خلال (FT-IR) وجود العديد من حزم الامتصاص وهي الحزمة (3376 , 3530) سم⁻¹ العائدة الى مجموعة (OH)، وكذلك الحزمة (3085) سم⁻¹ للدلالة على وجود (CH) الاروماتية، وان الحزمة عند (3034) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة (C-H) الاليفاتية، والحزمة عند (1707) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة الكاربونيل الاسترية اما الحزمة عند (1625) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة الكاربونيل الامايدية.

اما الشكل رقم (3-14) اوضح ¹H-NMR للبوليمر (A7) اشارة 0.8-1.9 ppm للدلالة على بروتونات CH, CH₂، كذلك الاشارة عند 2.0 ppm للدلالة على بروتونات CH₂- لانهدريد السكسينيك اما الاشارة عند 2.5 ppm للدلالة على المذيب المستخدم DMSO-d₆، اما الاشارة عند 3.6 ppm للدلالة على بروتونات CH₃ اما الاشارة عند 7-8 ppm للدلالة على وجود بروتونات الحلقة الاروماتية.

كما اوضح الشكل رقم (3-15) للبوليمر (A8) من خلال (FT-IR) العديد من حزم الامتصاص فالحزمة عند (3566) سم⁻¹ والتي تشير الى وجود مجموعة (NH)، والحزمة

(3100) سم⁻¹ دلالة على (CH) الاروماتية اما الحزمة (2838) سم⁻¹ والعائدة الى مجموعة (C-H) الاليفاتية، وكذلك الحزمة عند (1665) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة الكاربونيل الامايدية.

وقد اظهر الشكل رقم (3-16) طيف ¹H-NMR للبوليمر (A8) اشارة عند 1.2-1.3 ppm للدلالة على وجود بروتونات CH, CH₂، وكذلك الاشارة عند 2.5 ppm والدالة على المذيب المستخدم DMSO-d₆، اما الاشارة عند 4.3 ppm للدلالة على وجود بروتونات CH₃، والاشارة عند 4.5-6.0 ppm للدلالة على بروتونات CH بيتا لاكتام، والاشارة عند 7-8 ppm للدلالة على وجود بروتونات الحلقة الاروماتية اما الاشارة عند 9.5 ppm للدلالة على بروتون مجموعة الامايد.

اما الشكل رقم (3-17) للبوليمر (A9) من خلال (FT-IR) اوضح ظهور حزمة امتصاص (3311) سم⁻¹ الى وجود مجموعة (OH) الامايد، وكذلك (3011) سم⁻¹ العائدة الى مجموعة (CH) الاروماتية وكذلك الحزمة عند (2974, 2913, 2860) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة CH الاليفاتية، اما الحزمة عند (1650) سم⁻¹ فهو يشير الى مجموعة الكاربونيل الامايدية.

الشكل رقم (3-18) طيف ¹H-NMR للبوليمر (A9) اظهر الاشارة 1.1-1.6 ppm لبروتونات CH, CH₂، كما ان الاشارة عند 2.5 ppm هي للمذيب المستخدم (DMSO-d₆)، اما الاشارة عند 3.5 ppm فهي للدلالة على بروتونات CH₂-CH₂ وكذلك الاشارة عند 3.8 ppm للدلالة على بروتونات CH₂، والاشارة عند 4.5 ppm تدل على وجود بروتونات CH₃ اما الاشارة عند 4.8 ppm فهي للدلالة على بروتونات CH بيتا لاكتام اما الاشارة عند 6.5-7.5 فهي للدلالة على بروتونات الحلقة الاروماتية، اما الاشارة عند 8.5 ppm فهي للدلالة على بروتونات OH الفينولية اما الاشارة عند 9 ppm فهي للدلالة على بروتونات NH، والاشارة عند 10 ppm للدلالة على بروتونات OH .

وقد اظهر الشكل بالرغم (3-19) للبوليمر (A10) من خلال (FT-IR) حزم الامتصاص التالية حزمة الامتصاص (3490) سم⁻¹ الدالة على وجود (OH) الامايد، وكذلك الحزمة عند (3023) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة (C-H) الاروماتية وكذلك حزمة عند (2872) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة CH الالفاتية اما الحزمة عند (1700) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة الكاربونيل الاسترية اما الحزمة عند (1682) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة الكاربونيل الامايدية.

والشكل رقم (3-20) ¹H-NMR للبوليمر (A10) يظهر الاشارة 1.2-1.5 ppm لبروتونات CH , CH₂، اما الاشارة عند 2.5 ppm والعائدة للمذيب المستخدم DMSO-*d*₆، اما الاشارة عند 3.3 ppm تعود الى بروتونات CH₂-CH₂ اما الاشارة عند 4 ppm فهي للدلالة على بروتونات CH₃ والاشارة عند 6.5 ppm للدلالة على بروتونات الحلقة الاروماتية وكذلك الاشارة عند 8 ppm فهي للدلالة على بروتونات OH الالفاتية.

اما الشكل رقم (3-21) للبوليمر (A11) من خلال (FT-IR) اوضح ظهور حزمة امتصاص (3326) سم⁻¹ الى وجود مجموعة (NH) الامايد، وكذلك (3161) سم⁻¹ العائدة الى مجموعة (CH) الاروماتية والحزمة عند (3059) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة CH الالفاتية، اما الحزمة عند (1707) سم⁻¹ فهو يشير الى مجموعة الكاربونيل الاسترية وكذلك (1654) سم⁻¹ فهي للدلالة على وجود مجموعة الكاربونيل الامايدية .

الشكل رقم (3-22) طيف ¹H-NMR للبوليمر (A11) اظهر الاشارة 1.3-1.4 ppm لبروتونات CH , CH₂، كما ان الاشارة عند 2.5 ppm هي للمذيب المستخدم (DMSO-*d*₆)، اما الاشارة عند 3.5 ppm فهي للدلالة على بروتونات CH وكذلك الاشارة عند 6.5-7.5 ppm للدلالة على بروتونات الحلقة الاروماتية، والاشارة عند 7.5-7.7 ppm تدل على وجود بروتونات OH اما الاشارة عند 12.5 ppm فهي للدلالة على بروتونات NH .

كما اوضح الشكل رقم (3-23) للبوليمر (A12) من خلال (FT-IR) العديد من حزم الامتصاص فالحزمة عند (3436) سم⁻¹ والتي تشير الى وجود مجموعة (NH)، والحزمة (3124) سم⁻¹ دلالة على وجود (CH) الاروماتية، اما الحزمة (2941) سم⁻¹ والعائدة الى مجموعة (C-H) الاليفاتية، وكذلك الحزمة عند (1716) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة الكاربونيل الاسترية اما الحزمة عند 1695 سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة الكاربونيل الامايدية.

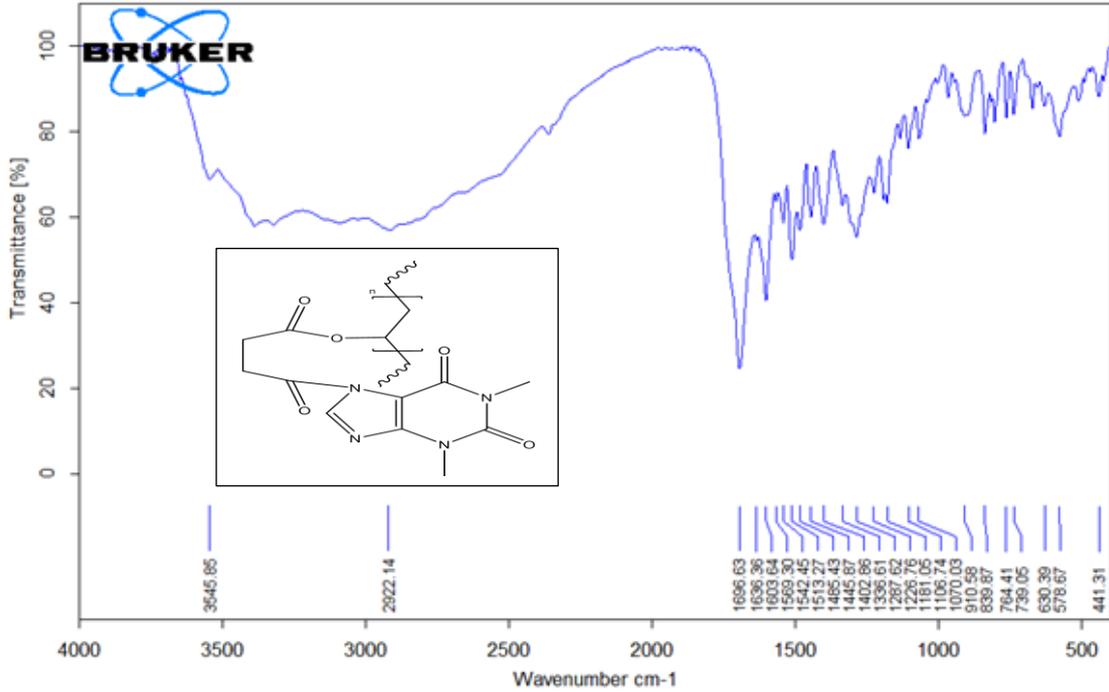
وقد اظهر الشكل رقم (3-24) طيف ¹H-NMR للبوليمر (A12) اشارة عند 1.8-1.9 ppm للدلالة على وجود بروتونات CH, CH₂، وكذلك الاشارة عند 2.5 ppm والدالة على المذيب المستخدم DMSO-d₆، اما الاشارة عند 4.5 ppm للدلالة على وجود بروتونات CH₂-CH₂، والاشارة عند 6.5-8.8 ppm للدلالة على بروتونات الحلقة الاروماتية، والاشارة عند 8.9 ppm للدلالة على وجود بروتونات NH .

وقد اوضح الشكل بالرقم (3-25) للبوليمر (A13) من خلال (FT-IR) وجود العديد من حزم الامتصاص وهي الحزمة (3320) سم⁻¹ العائدة الى مجموعة (NH)، وكذلك الحزمة (3111) سم⁻¹ للدلالة على وجود (CH) الاروماتية، وان الحزمة عند (2965) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة (C-H) الاليفاتية، والحزمة عند (1717) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة الكاربونيل الاسترية، اما الحزمة عند (1629) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة الكاربونيل الامايدية.

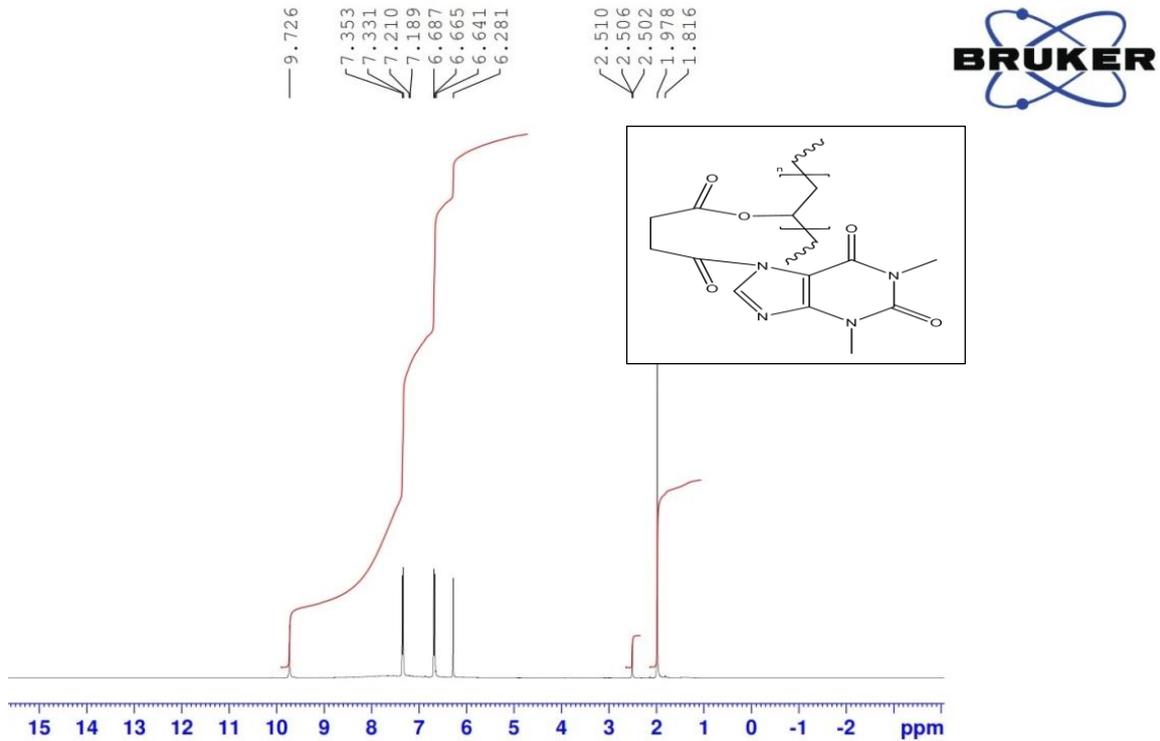
اما الشكل رقم (3-26) اوضح ¹H-NMR للبوليمر (A13) اشارة 1.3-1.4 ppm للدلالة على بروتونات CH, CH₂، كذلك الاشارة عند 2.5 ppm للدلالة على المذيب المستخدم DMSO-d₆، اما الاشارة عند 3.5 ppm للدلالة على بروتونات CH₂-CH₂ اما الاشارة عند 6.1-8 ppm للدلالة على وجود بروتونات الحلقة الاروماتية اما الاشارة عند 12 ppm فهي للدلالة على وجود بروتونات NH .

وقد اظهر الشكل بالرقم (3-27) للبوليمر (A14) من خلال (FT-IR) حزم الامتصاص التالية حزمة الامتصاص (3475) سم⁻¹ الدالة على وجود (NH) الامايد، وكذلك الحزمة عند (3121) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة (C-H) الاروماتية وكذلك حزمة عند (2988) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة CH الاليفاتية اما الحزمة عند (1706) للدلالة على وجود الكاربونيل الاسترية.

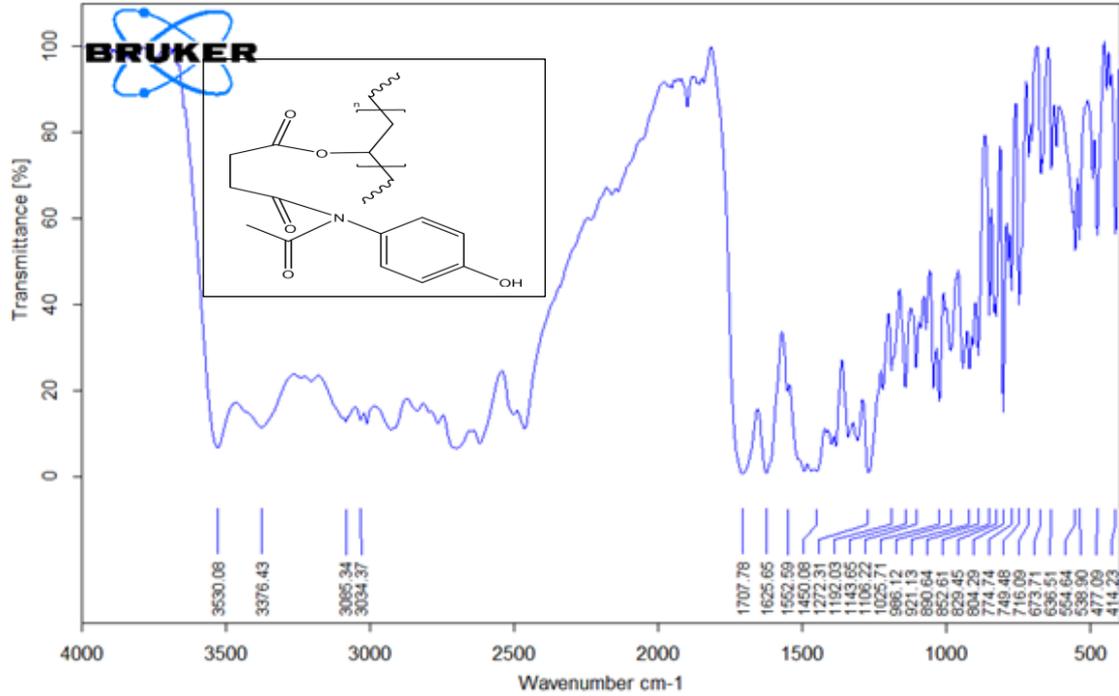
والشكل رقم (3-28) ¹H-NMR للبوليمر (A14) يظهر الاشارة 1.3-1.9 ppm لبروتونات CH₂ , CH، اما الاشارة عند 2.2 ppm فهي للدلالة على بروتونات CH₃ , CH₂ المعوضة على الحلقة، اما الاشارة عند 2.5 ppm والعايدة للمذيب المستخدم DMSO-d₆، اما الاشارة عند 4.0 ppm تعود الى بروتونات CH₂-CH₂ اما الاشارة عند 6.5-8 ppm فهي للدلالة على بروتونات الحلقة الاروماتية وكذلك الاشارة عند 9.5 ppm فهي للدلالة على بروتونات NH.



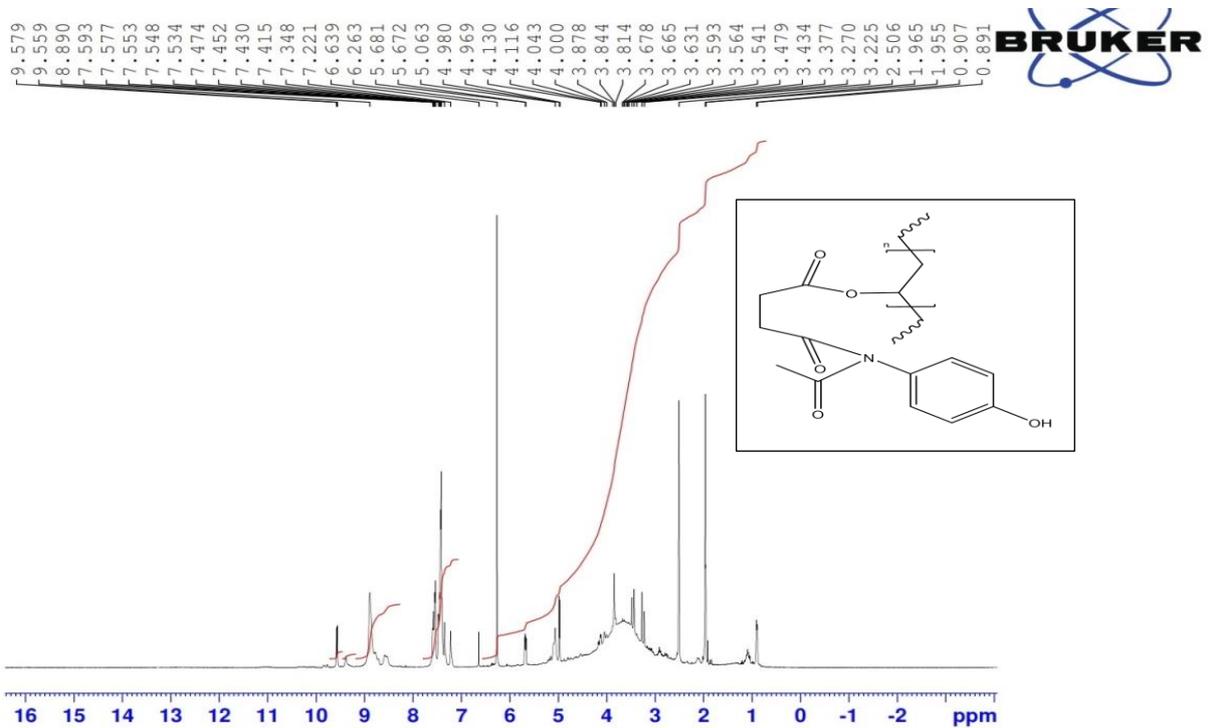
شكل (3-11) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A6



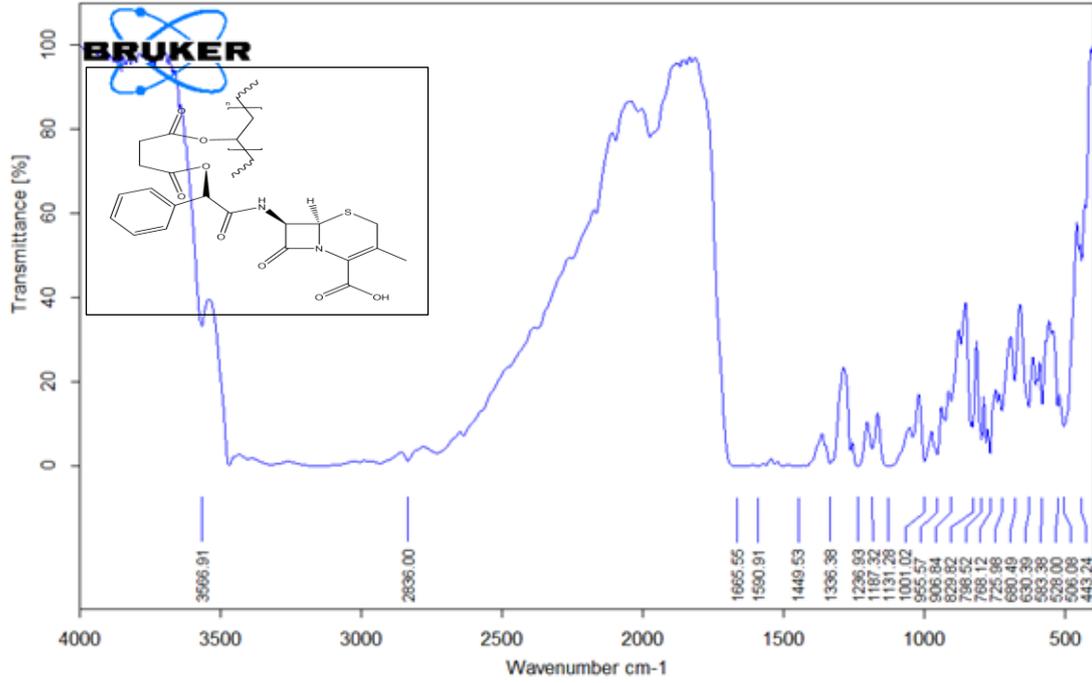
شكل (3-12) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A6



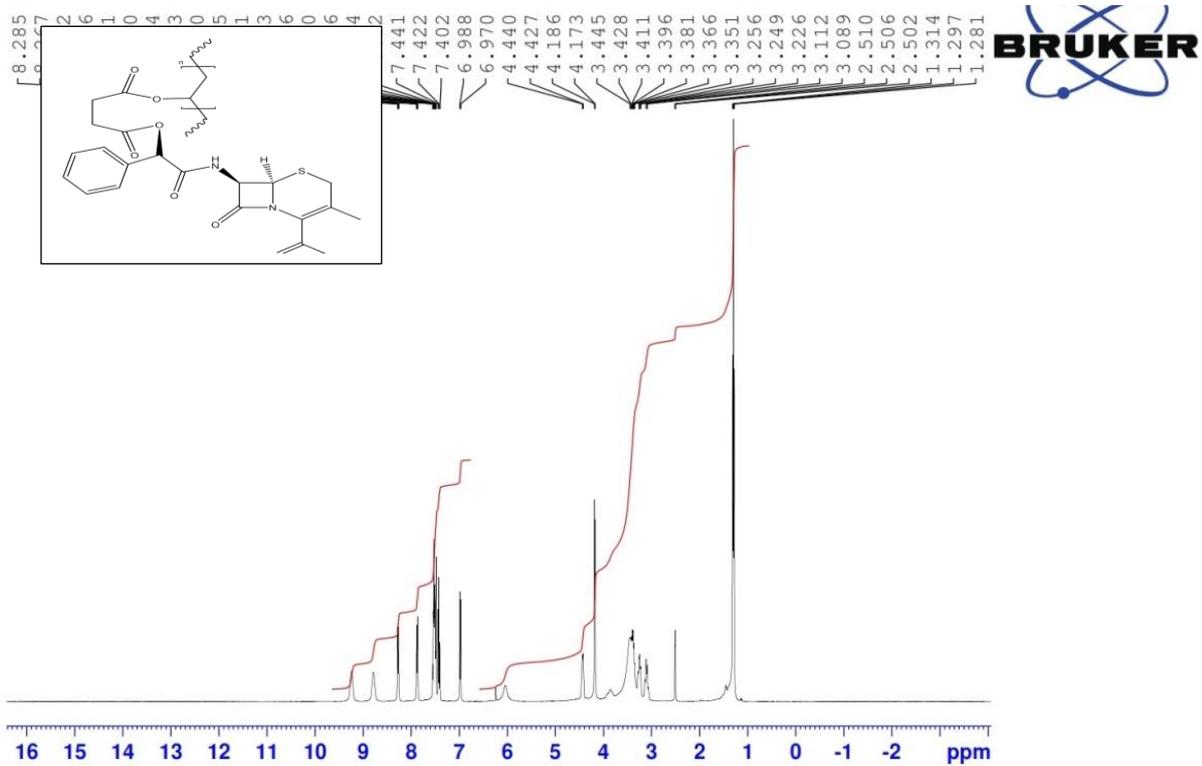
شكل (3-13) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A7



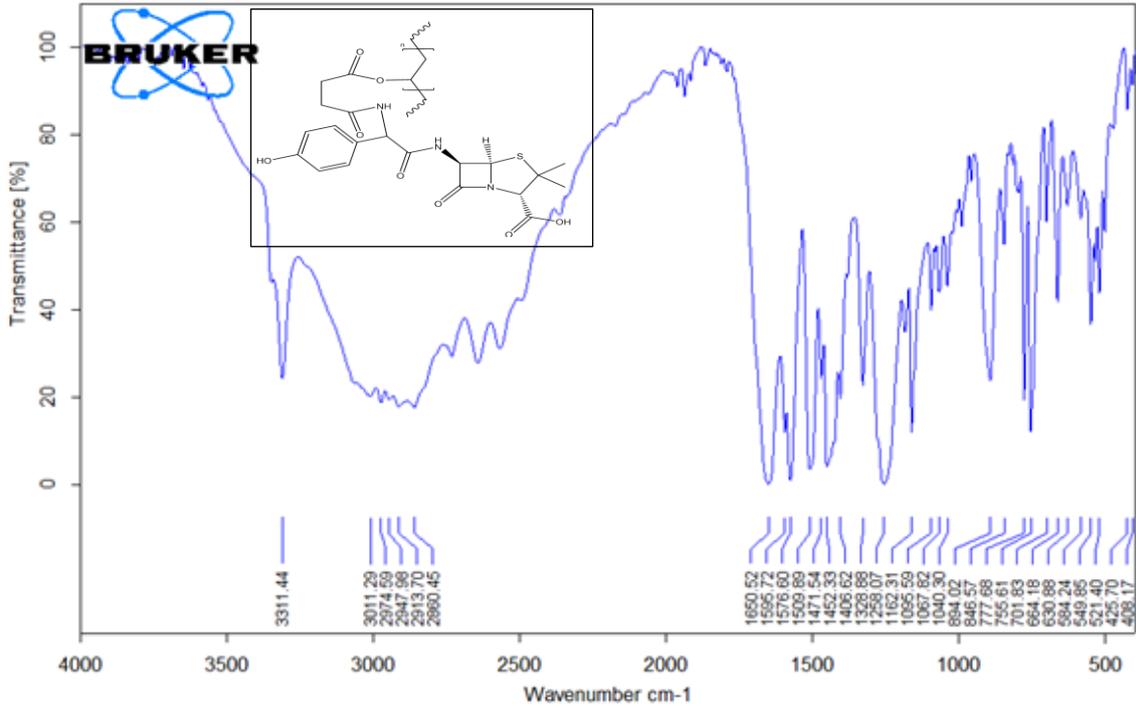
شكل (3-14) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A7



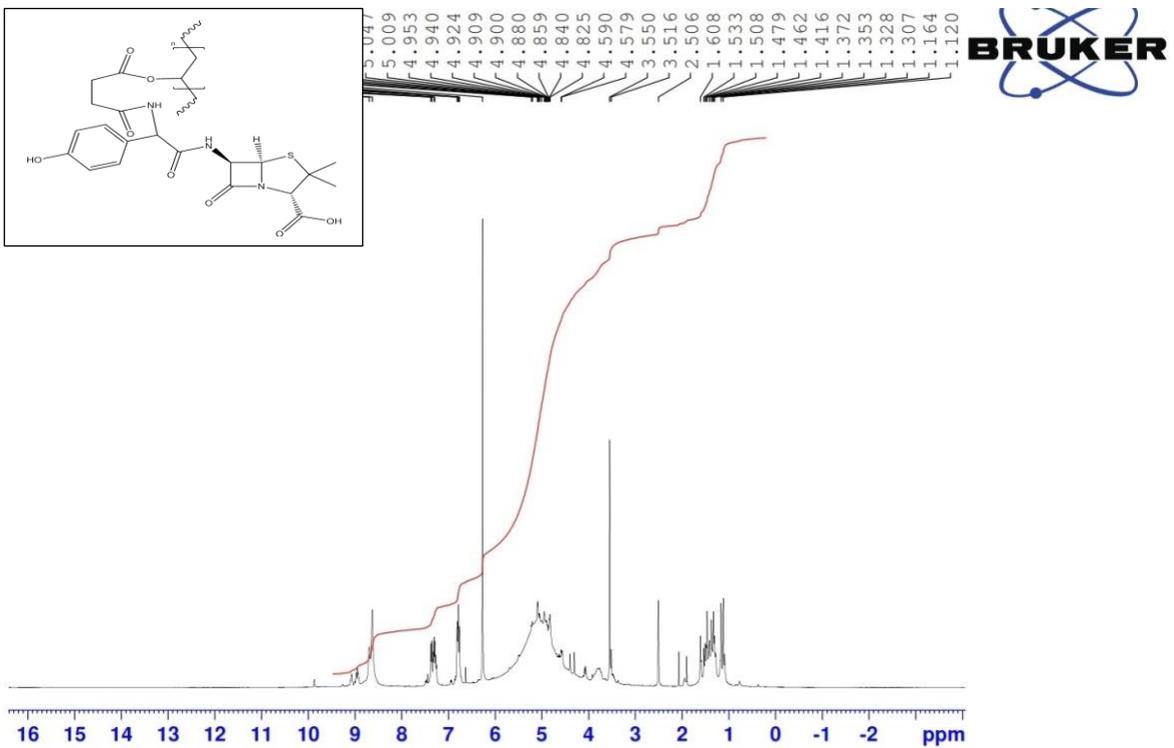
شكل (3-15) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A8



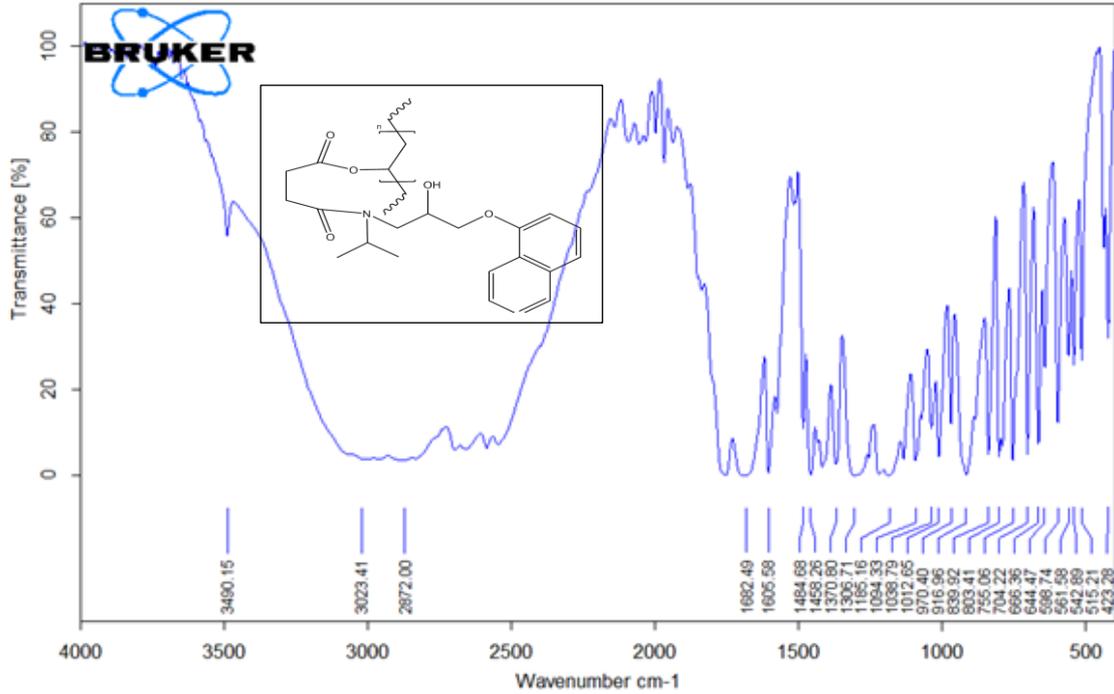
شكل (3-16) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A8



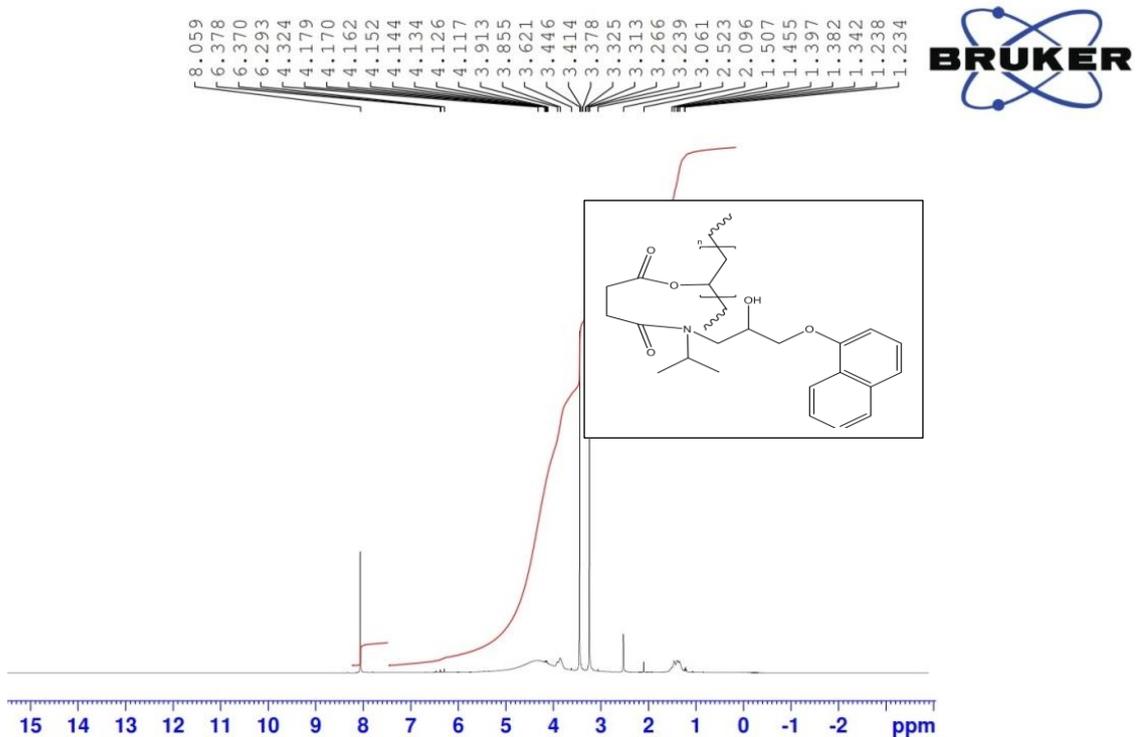
شكل (3-17) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A9



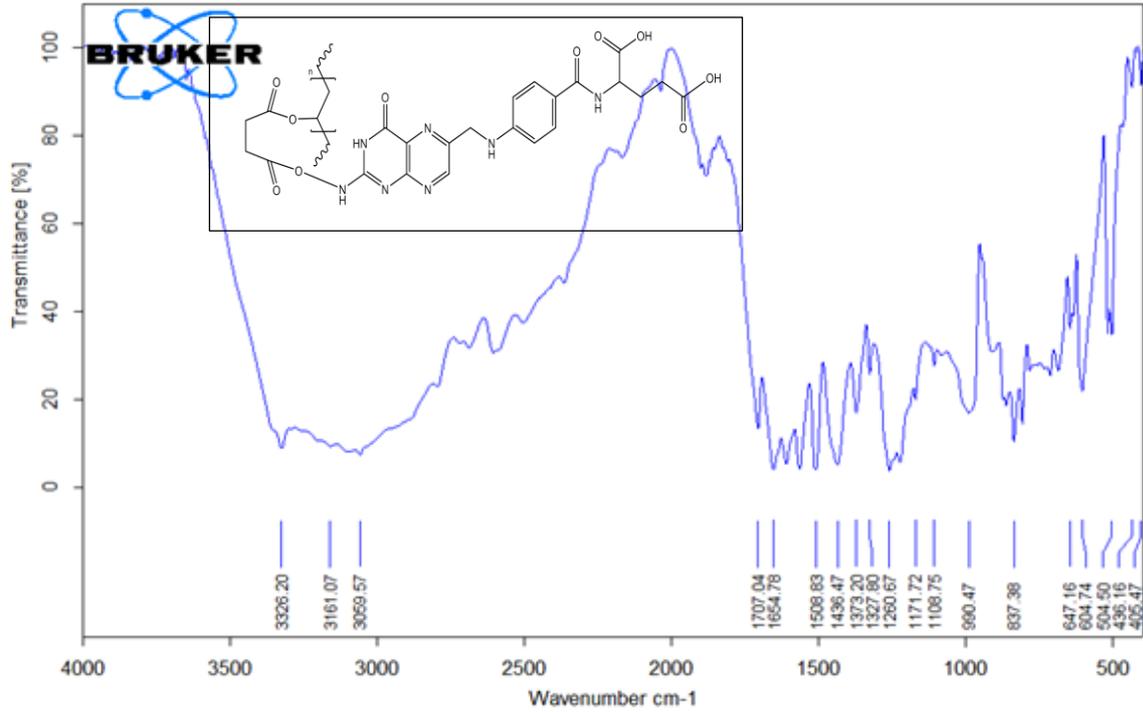
شكل (3-18) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A9



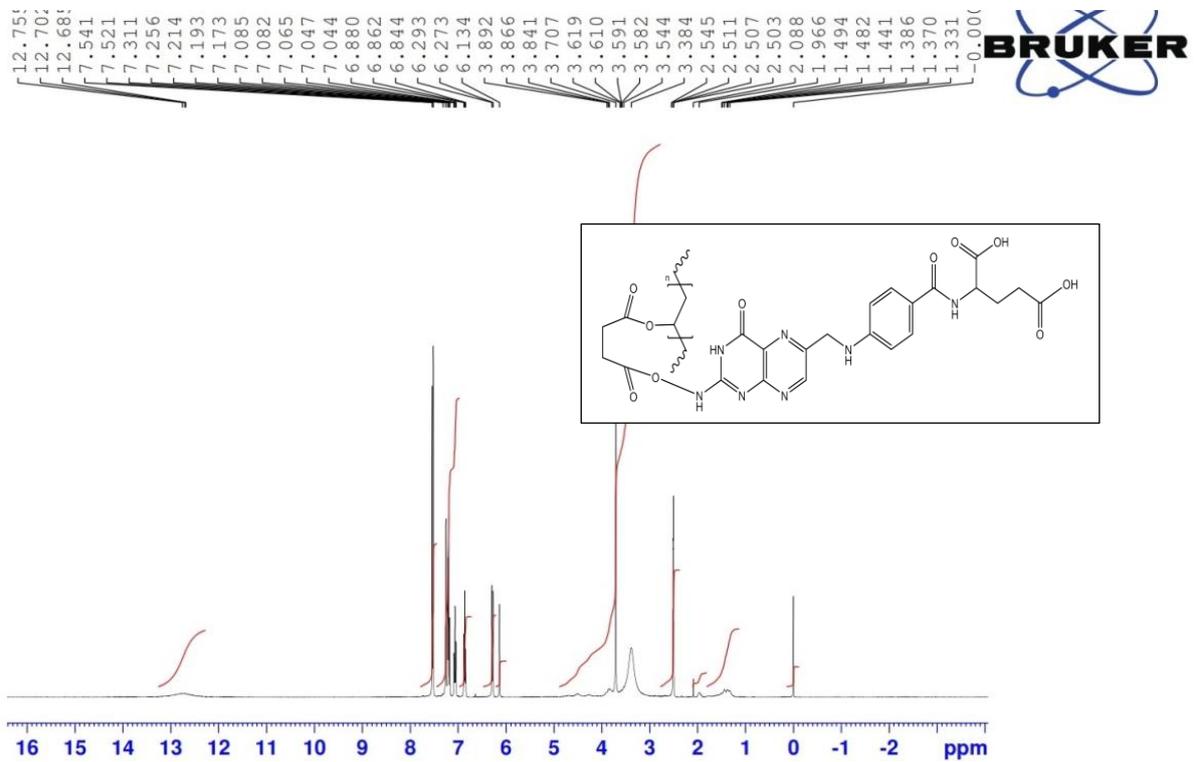
شكل (3-19) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A10



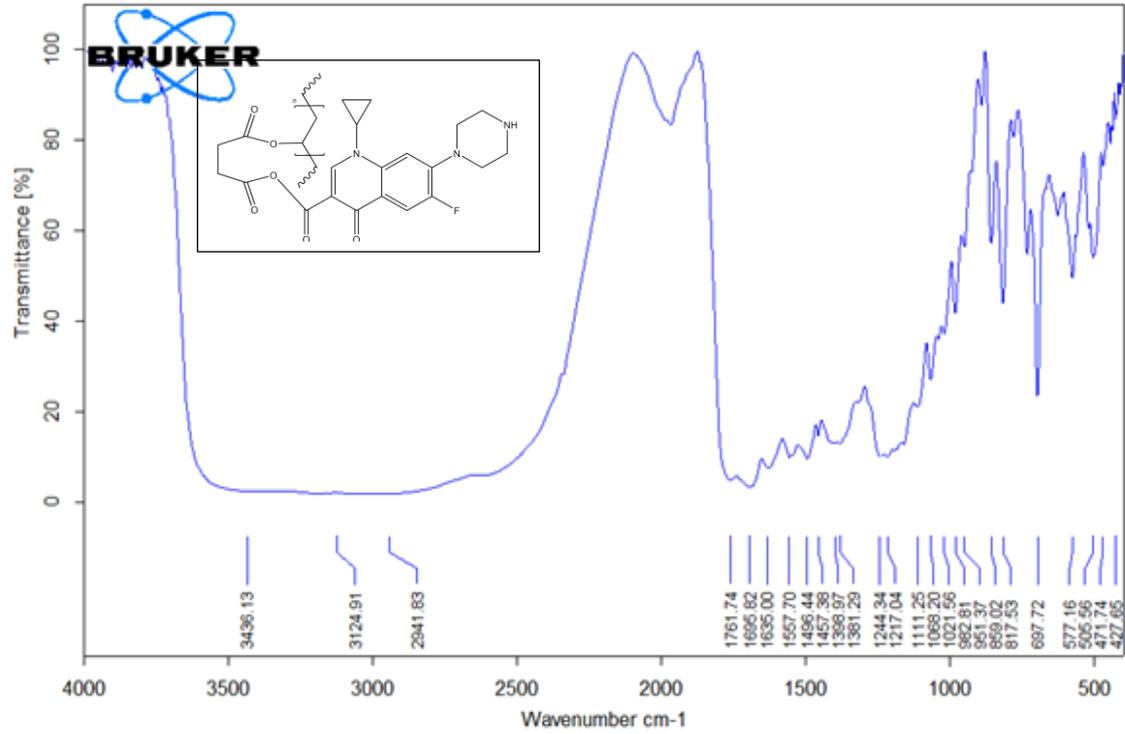
شكل (3-20) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A10



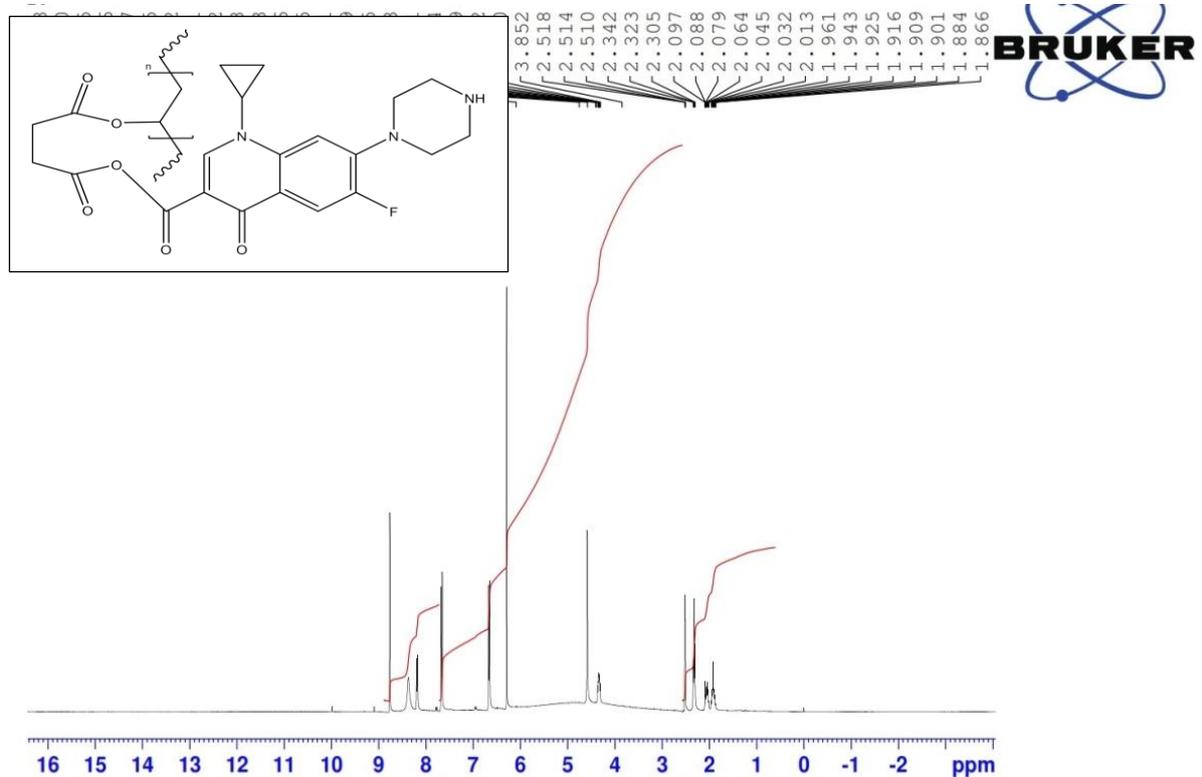
شكل (3-21) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A11



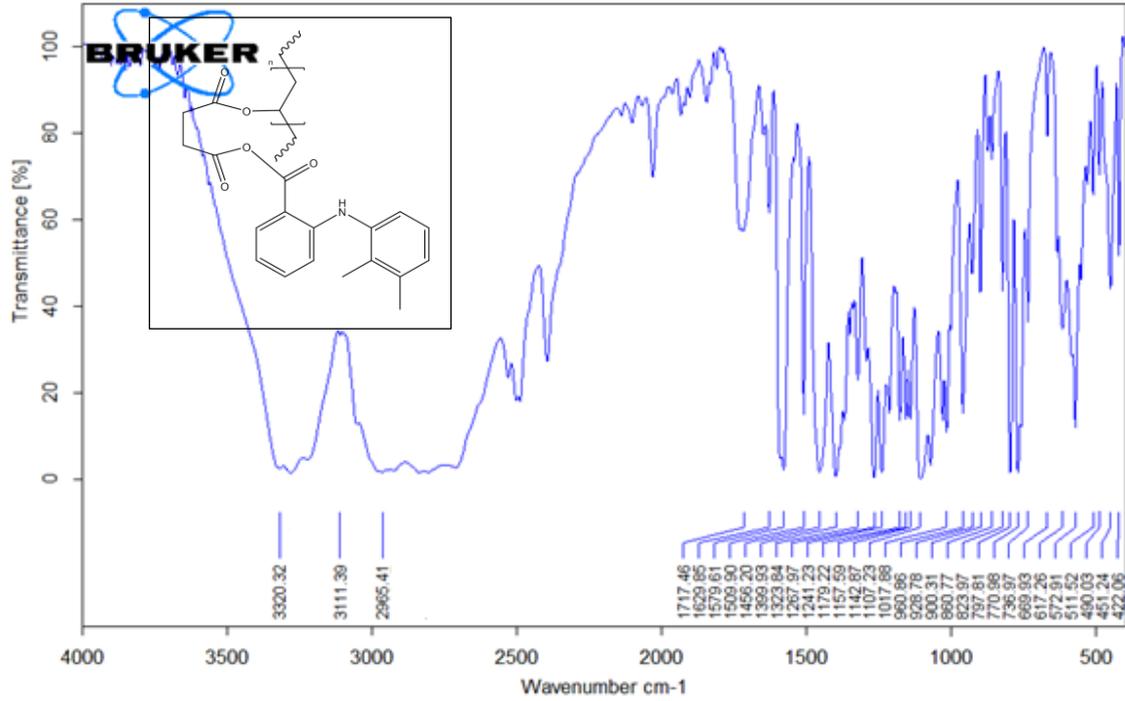
شكل (3-22) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A11



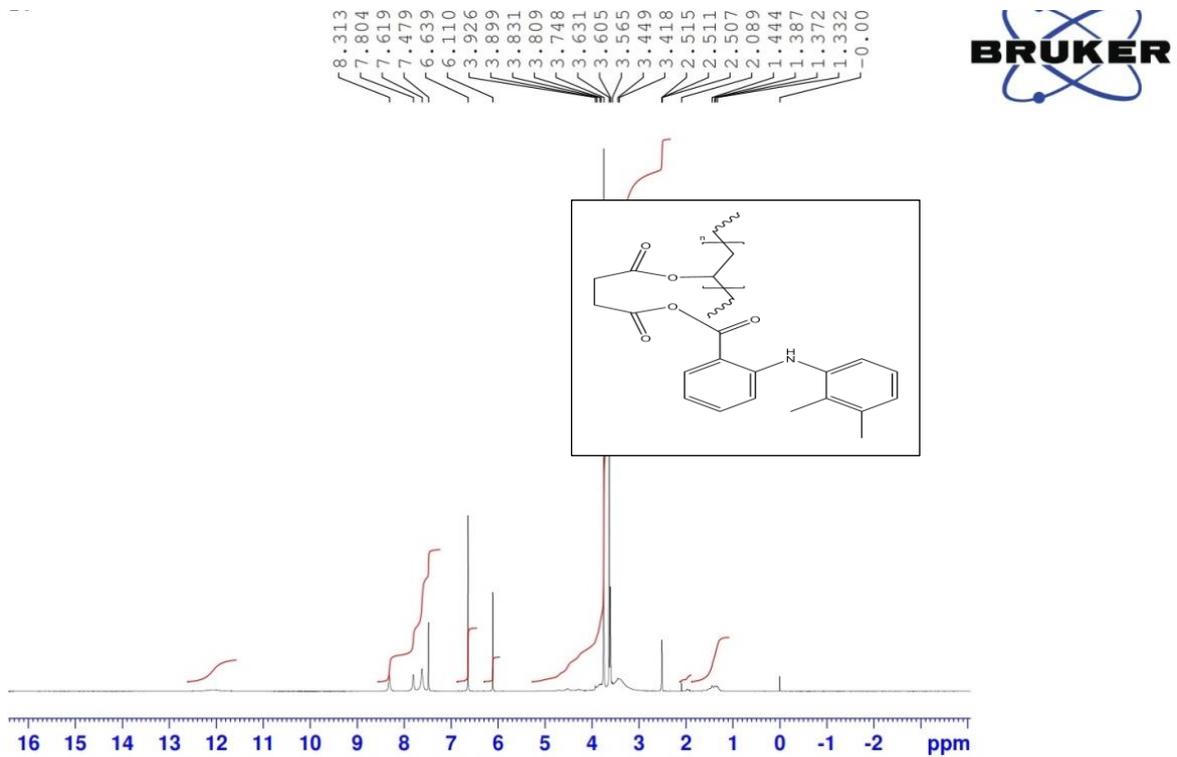
شكل (3-23) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A12



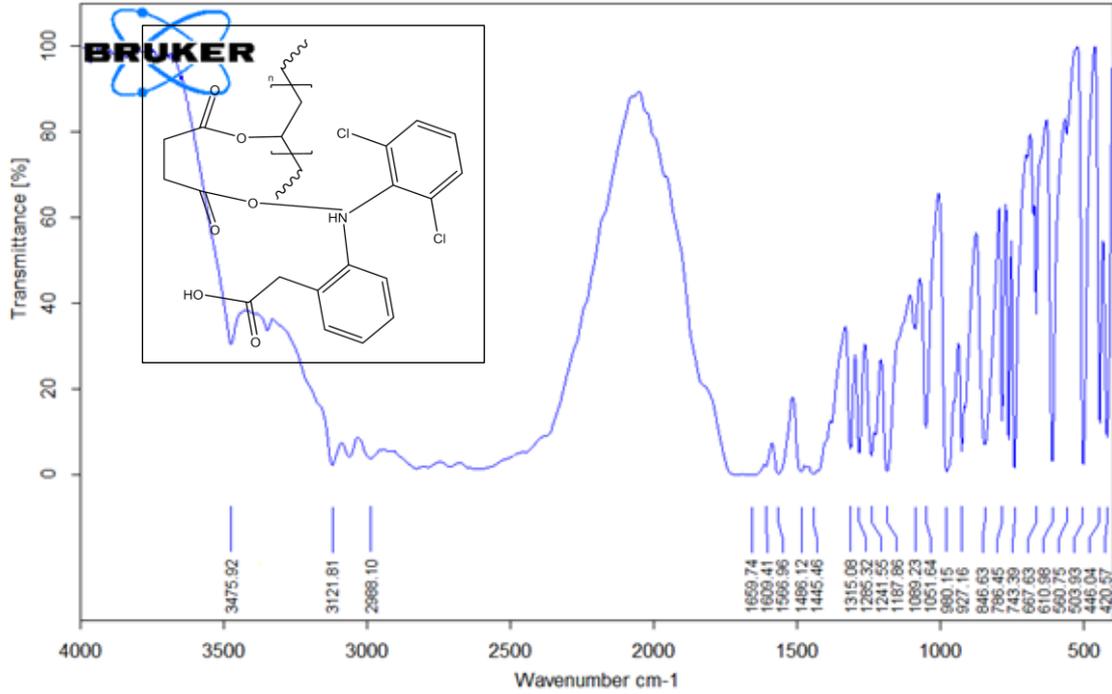
شكل (3-24) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A12



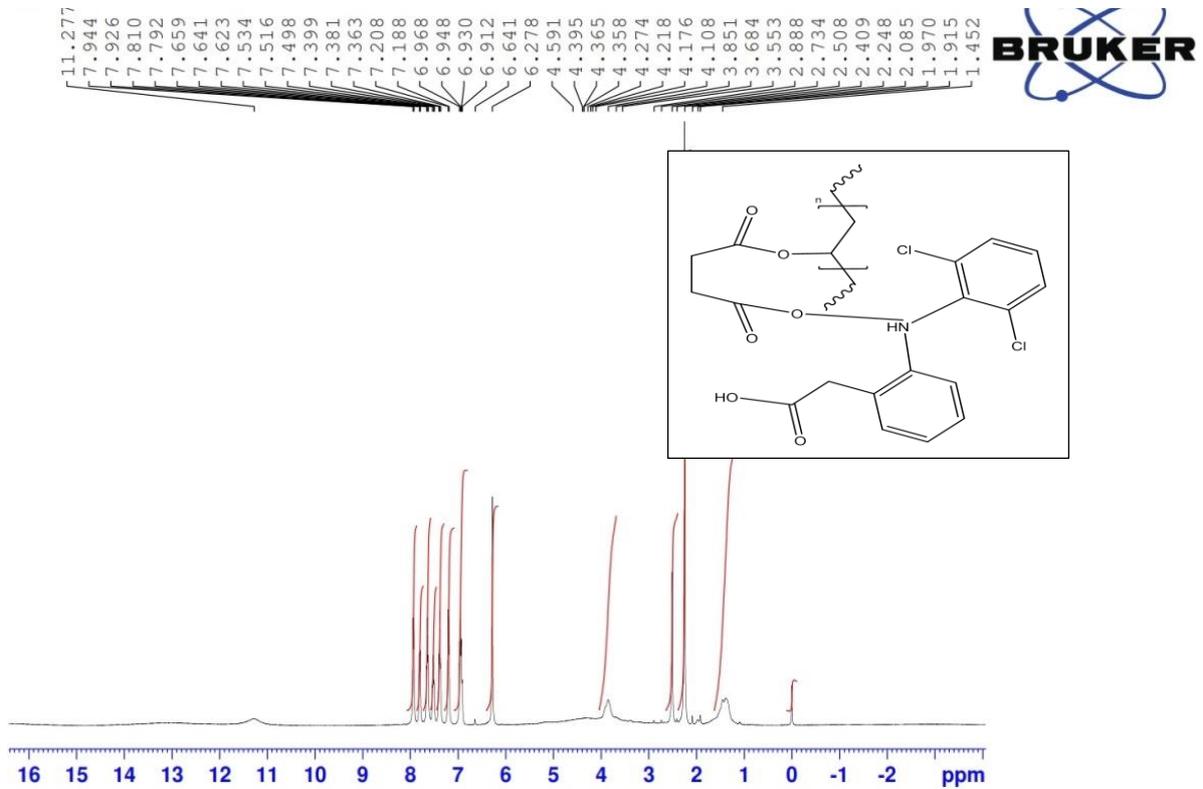
شكل (3-25) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A13



شكل (3-26) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A13



شكل (3-27) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A14



شكل (3-28) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A14

3-4 اللزوجة والانتفاخ البوليمري Viscosity and Swelling

تم قياس اللزوجة والنسبة المئوية للانتفاخ للبوليمرات الدوائية (A6-14) بدرجة حرارة (37°C) حسب الجدول (2-3) ادناه:

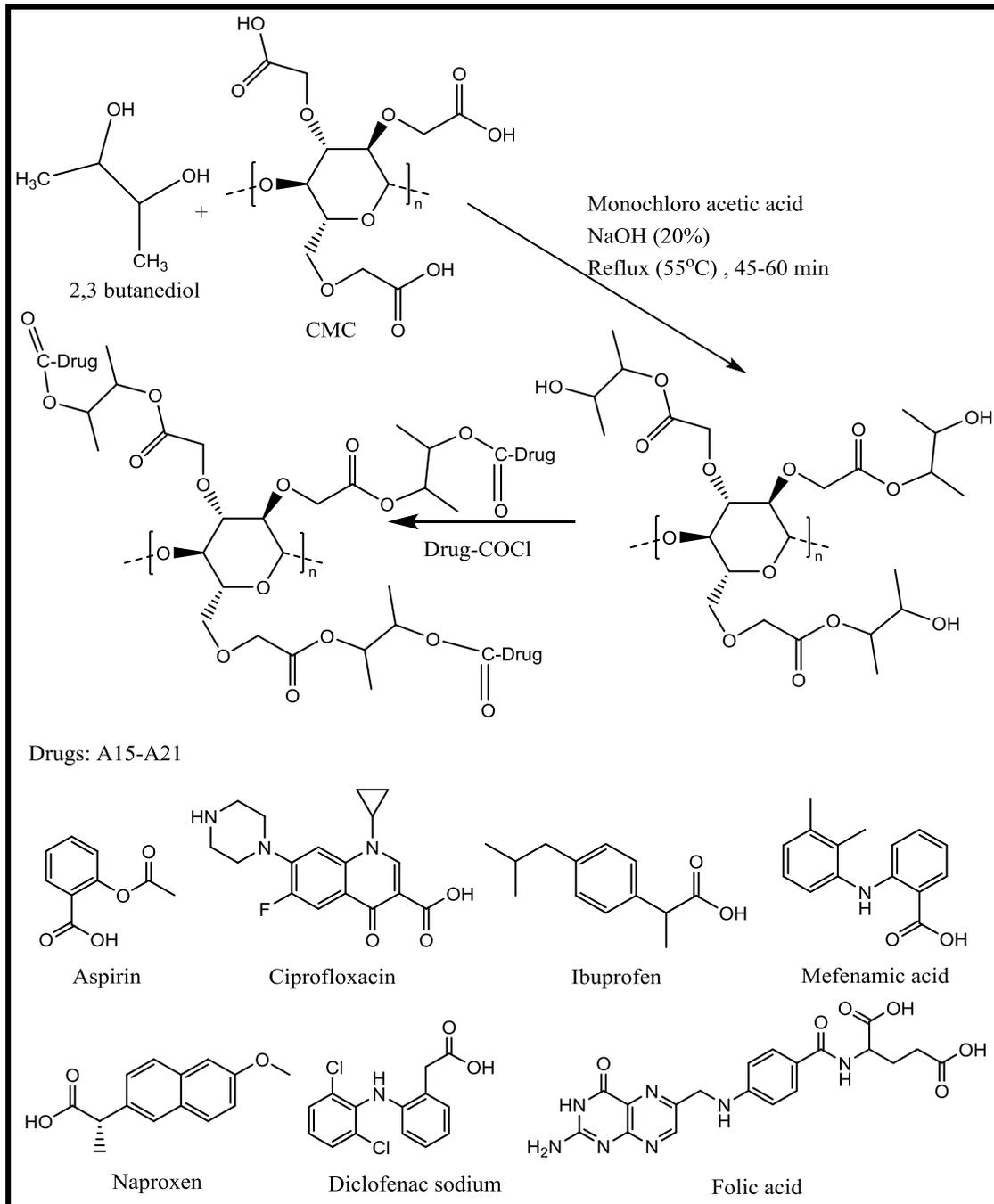
جدول (2-3) يمثل اللزوجة الجوهرية والنسبة المئوية للانتفاخ البوليمري

Polymers	Intrinsic viscosity η dl/g	Swelling %
A6	0.72	10.4
A7	0.89	14
A8	0.90	17
A9	0.85	14.5
A10	0.88	16.2
A11	0.68	11.0
A12	0.71	14.0
A13	0.63	10.0
A14	0.76	12.6

نلاحظ في الجدول (2-3) ان زيادة قيمة اللزوجة الداخلية للبوليمر (A8=0.90) والتي تعزى الى عدة عوامل منها طبيعة البوليمر وطبيعة المذيب المستخدم في الاذابة وكذلك الوزن الجزيئي للبوليمر⁽¹¹⁹⁾. اما بالنسبة للانتفاخ البوليمري يتضح ان (A8=17) هو الاعلى في الانتفاخ البوليمري الحاصل والذي يشير مرة اخرى الى زيادة المساحة السطحية للبوليمر وكذلك تباعد الجزيئات في السلسلة البوليمرية مؤديا بذلك الى زيادة التحرر الدوائي⁽¹²⁰⁾.

5-3 تحضير وتشخيص البوليمرات الدوائية (A15-A21)

حضرت البوليمرات الدوائية من (A15-A21) عن طريق تفاعل مشتق كلوريد الاستيل عن طريق تفاعل كلوريد الثايونيل مع الادوية الكربوكسيلية للحصول على البوليمرات ووفق المخطط ادناه :



مخطط (4-3) تحضير البوليمرات A15-A21

اما الشكل رقم (3-29) للبوليمر (A15) من خلال طيف (FT-IR) يدل على وجود حزمة امتصاص عند 3557 سم^{-1} والعائدة لمجموعة (NH)، اما الحزمة 3085 سم^{-1} للدلالة على وجود (CH) الاروماتية، وكذلك الحزمة عند 2931 سم^{-1} للدلالة على وجود (CH) الاليفاتية وكذا الحال مع الحزمة 1703 سم^{-1} لمجموعة (C=O) الكاربونيل الاسترية، واما الحزمة 1600 سم^{-1} فتدل على مجموعة الكاربونيل الامايدية.

اظهر الشكل رقم (3-30) اظهر طيف $^1\text{H-NMR}$ للبوليمر (A15) اشارة عند 1.1-1.4 ppm العائدة لبروتونات CH, CH₂، وكذلك اشارة عند 2.5 ppm للدلالة على المذيب المستخدم DMSO-*d*₆، والاشارة عند 3.5 ppm للدلالة على وجود بروتونات OCH₃، اما الاشارة عند 4 ppm العائدة الى بروتونات CH₂-CH₂، والاشارة عند 6.2-7.4 ppm للدلالة على بروتونات الحلقة الاروماتية.

ويمثل الشكل رقم (3-31) للبوليمر (A16) من خلال طيف (FT-IR) وقد تبين الحزم التالية حيث تكون الحزمة 3531 سم^{-1} للدلالة على مجموعة (NH)، اما الحزمة عند 3092 سم^{-1} للدلالة على وجود (C-H) الاروماتية، وكذلك الحزمة $2938, 2844 \text{ سم}^{-1}$ للدلالة على وجود (CH) الاليفاتية، واما الحزمة 1725 سم^{-1} للدلالة على وجود مجموعة الكاربونيل الاسترية اما الحزمة 1626 سم^{-1} للدلالة على وجود الكاربونيل الامايدية.

اظهر الشكل رقم (3-32) اظهر طيف $^1\text{H-NMR}$ للبوليمر (A16) اشارة عند 1.1-1.9 ppm العائدة لبروتونات CH, CH₂، والاشارة عند 2-2.2 ppm للدلالة على CH₃-C=O والاشارة عند 2.5 ppm للدلالة على DMSO-*d*₆ المذيب المستخدم، اما الاشارة عند 4.0 ppm الدالة على بروتونات CH₂CH₂، واشارة عند 6-8 ppm للدلالة على بروتونات الحلقة الاروماتية.

اما الشكل رقم (3-33) للبوليمر (A17) من خلال طيف (FT-IR) فهو يدل على حزمة امتصاص (3475) سم⁻¹ العائدة لمجموعة (NH)، اما الحزمة عند (3065) سم⁻¹ الدالة على مجموعة (CH) الاروماتية، وكذلك فإن (2953) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة CH الاليفاتية، والحزمة عند (1715) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة الكربونيل الاسترية والحزمة (1659) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة الكربونيل الامايدية.

الطيف الشكل رقم (3-34) ¹H-NMR للبوليمر (A17) يوضح وجود اشارة عند 1.4-1.9 ppm للدلالة على بروتونات CH, CH₂، وكذلك اشارة عند 2.3 ppm فهي للدلالة على CH₂-C=O والاشارة عند 2.5 ppm العائدة للمذيب DMSO-d₆، واشارة عند 3.8 ppm للدلالة على بروتونات CH₂-CH₂ والاشارة عند 6-8 ppm دالة على بروتونات الحلقة الاروماتية.

وقد اشار الشكل رقم (3-35) للبوليمر (A18) من خلال طيف (FT-IR) وجود حزمة للامتصاص عند (3528) سم⁻¹ والدالة على مجموعة (OH)، اما الحزمة (3100) سم⁻¹ التي تدل على مجموعة (C-H) الاروماتية، وكذلك فإن الحزمة (2931, 2853) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة (CH) الاليفاتية، وفيما يتعلق بالحزمة (1709) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة الكربونيل الاسترية.

اظهر الشكل (3-36) طيف ¹H-NMR للبوليمر (A18) اشارة عند 1.2-1.6 ppm الدالة على وجود بروتونات CH, CH₂، اما الاشارة عند 2.5 ppm فهي دالة على المذيب المستخدم DMSO-d₆، والاشارة عند 3.5-4.0 ppm فهي تدل على وجود بروتونات CH₃ وكذلك الاشارة عند 7-8 ppm للدلالة على وجود بروتونات الحلقة الاروماتية وكذلك الاشارة عند 9.5 ppm للاشارة الى وجود بروتون مجموعة الكربوكسيل.

وقد اظهر الشكل رقم (3-37) للبوليمر (A19) من خلال طيف (FT-IR) حزمة امتصاص عند 3329 سم^{-1} للدلالة على مجموعة (OH)، الحزمة $(2942, 2889) \text{ سم}^{-1}$ للدلالة على وجود مجموعة (CH) الاليفاتية، وفيما يتعلق بالحزمة $(1753) \text{ سم}^{-1}$ للدلالة على وجود مجموعة الكاربونيل الاسترية.

واظهر الشكل رقم (3-38) طيف $^1\text{H-NMR}$ للبوليمر (A19) اشارة عند $1.5-1.7 \text{ ppm}$ الدالة على وجود بروتونات CH , CH_2 ، اما الاشارة عند 2.5 ppm فهي دلالة على المذيب المستخدم $\text{DMSO-}d_6$ ، والاشارة عند 3.8 ppm فهي تدل على وجود بروتونات CH_3 والاشارة عند $6.9-7.5 \text{ ppm}$ للدلالة على وجود بروتونات الحلقة الاروماتية.

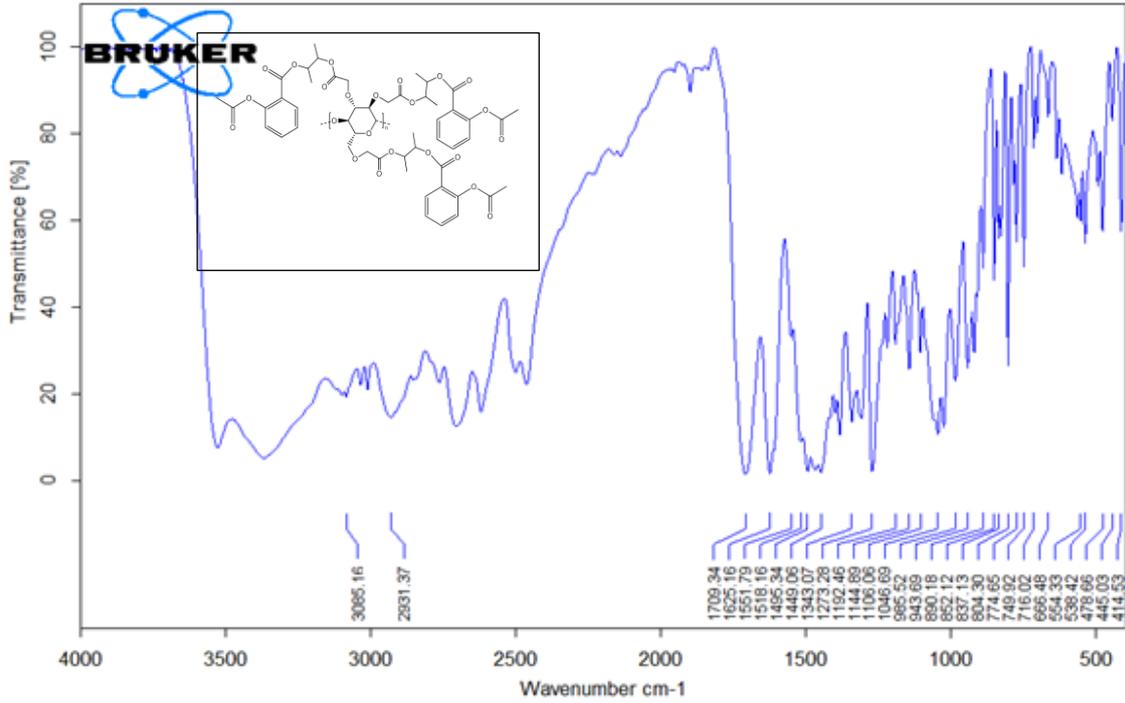
اما الشكل رقم (3-39) للبوليمر (A20) من خلال طيف (FT-IR) يدل على وجود حزمة $(3357) \text{ سم}^{-1}$ للدلالة على مجموعة (OH)، اما الحزمة $(2953) \text{ سم}^{-1}$ للدلالة على مجموعة CH الاليفاتية واما الحزم $(1707) \text{ سم}^{-1}$ للدلالة على وجود مجموعة الكاربونيل الاسترية.

كما واظهر الشكل رقم (3-40) طيف $^1\text{H-NMR}$ للبوليمر (A20) يؤكد ان الاشارة عند 1.5 ppm لبروتونات CH, CH_2 ، والاشارة عند $2-2.3 \text{ ppm}$ للدلالة على وجود بروتونات CH_3 وكذلك الاشارة عند 2.5 ppm للدلالة على المذيب المستخدم $\text{DMSO-}d_6$ ، والاشارة عند $7.5-8.2 \text{ ppm}$ للدلالة على بروتونات الحلقة الاروماتية، كذلك الاشارة عند $8.3-9 \text{ ppm}$ للدلالة على بروتون المجموعة الكاربوكسيلية.

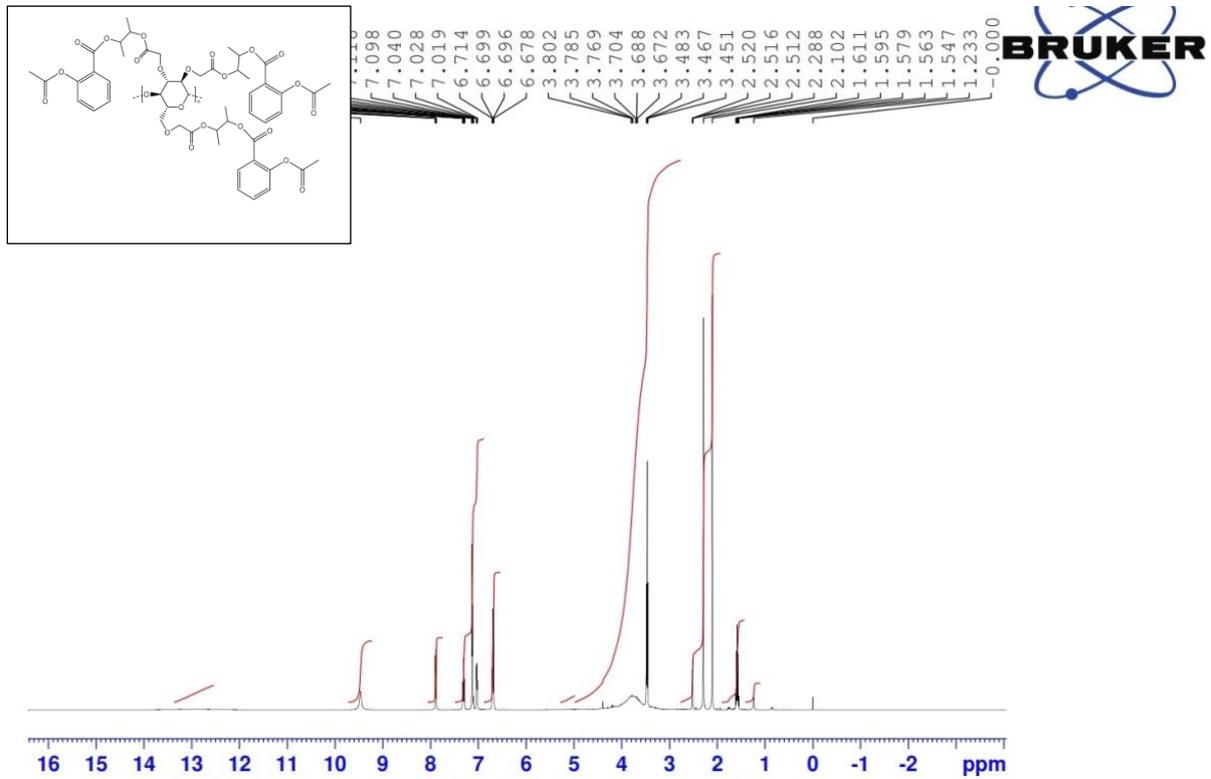
اما الشكل رقم (3-41) للبوليمر (A21) من خلال طيف (FT-IR) فهو يدل على وجود حزمة عند $(3310) \text{ سم}^{-1}$ للدلالة على مجموعة (OH)، والحزمة $(3011) \text{ سم}^{-1}$ للدلالة على وجود مجموعة CH الاروماتية، وكذلك الحزمة $(2918, 2856) \text{ سم}^{-1}$ للدلالة على

وجود مجموعة CH الاليفاتية وكذلك الحزمة عند (1742) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة الكربونيل الاسترية.

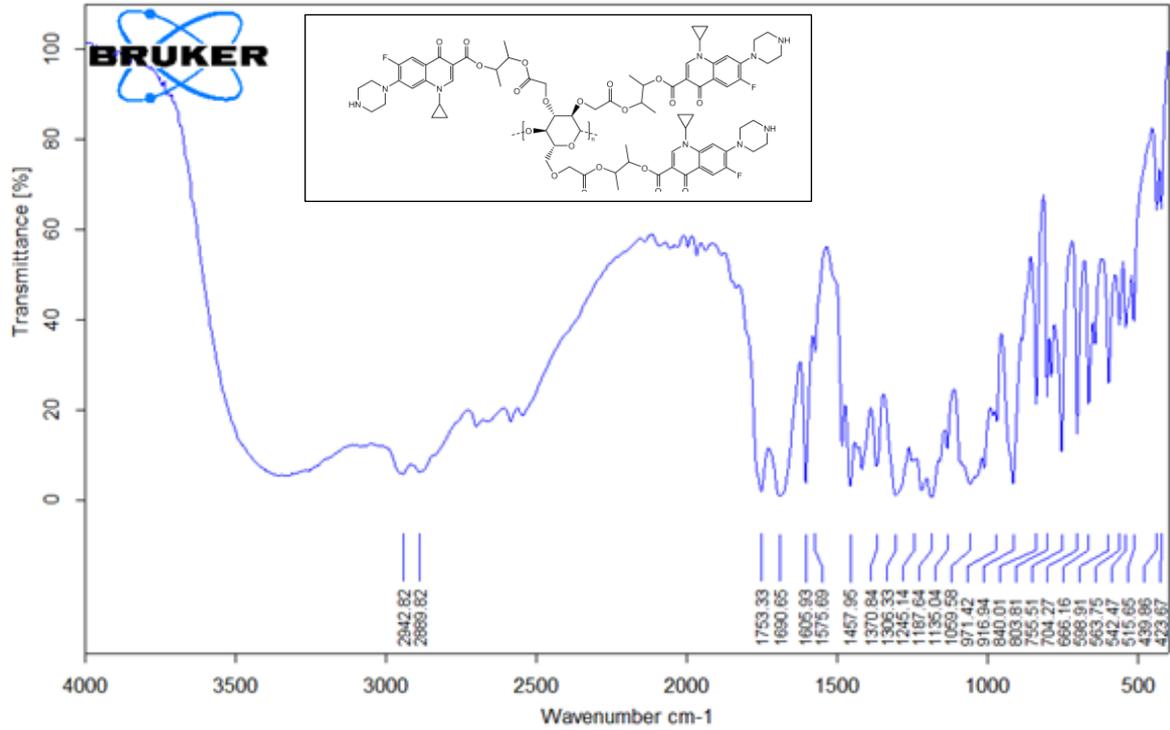
يشير طيف ¹H-NMR للبوليمر (A21) برقم (3-42) لوجود اشارة عند 0.8-1.8 ppm العائدة لبروتونات CH,CH₂، و اشارة عند 2.5 ppm للدلالة على المذيب المستخدم DMSO-d₆، والاشارة عند 3.3-4 ppm للدلالة على وجود بروتونات CH₃ ، اما الاشارة عند 7 ppm فهي تدل على وجود بروتونات الحلقة الاروماتية، والاشارة عند 11.3 ppm للدلالة على وجود بروتونات المجموعة الكربوكسيلية.



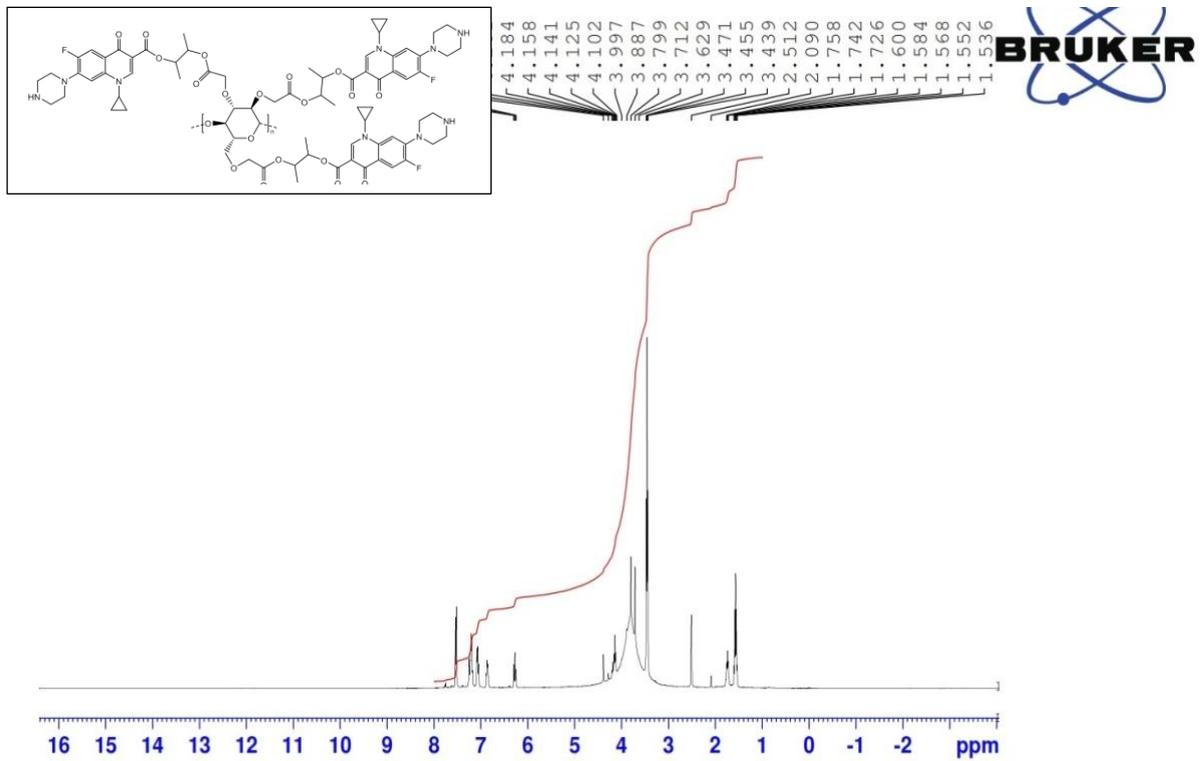
شكل (3-29) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A15



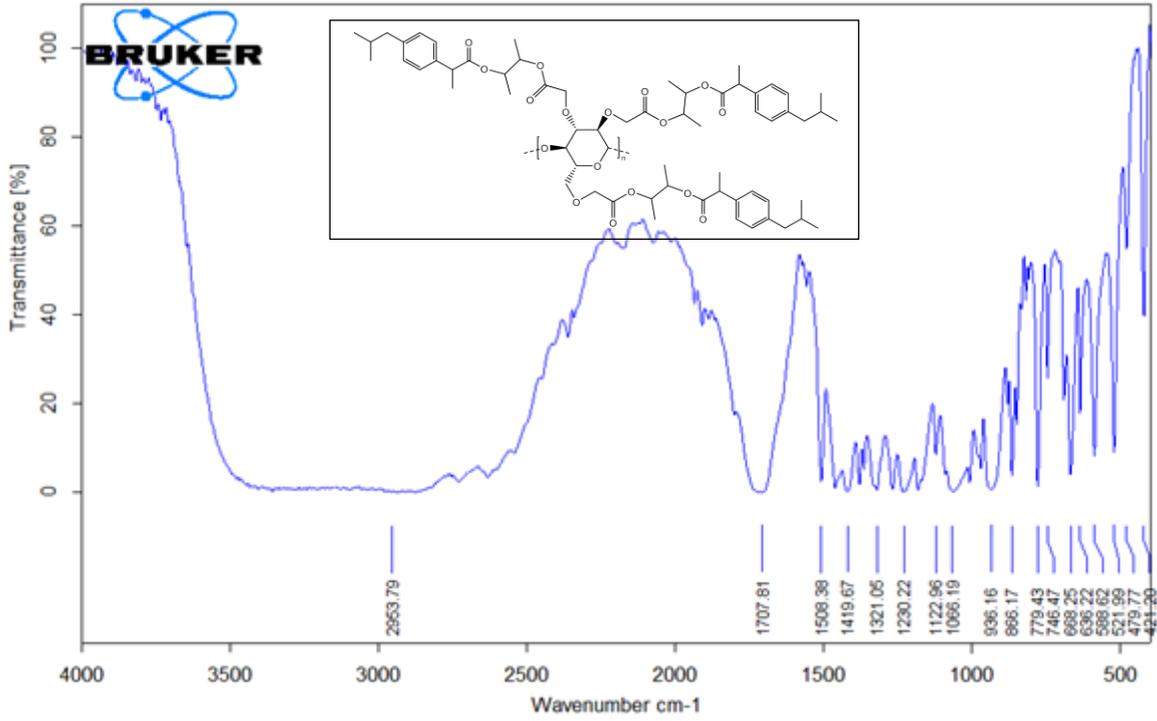
شكل (3-30) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A15



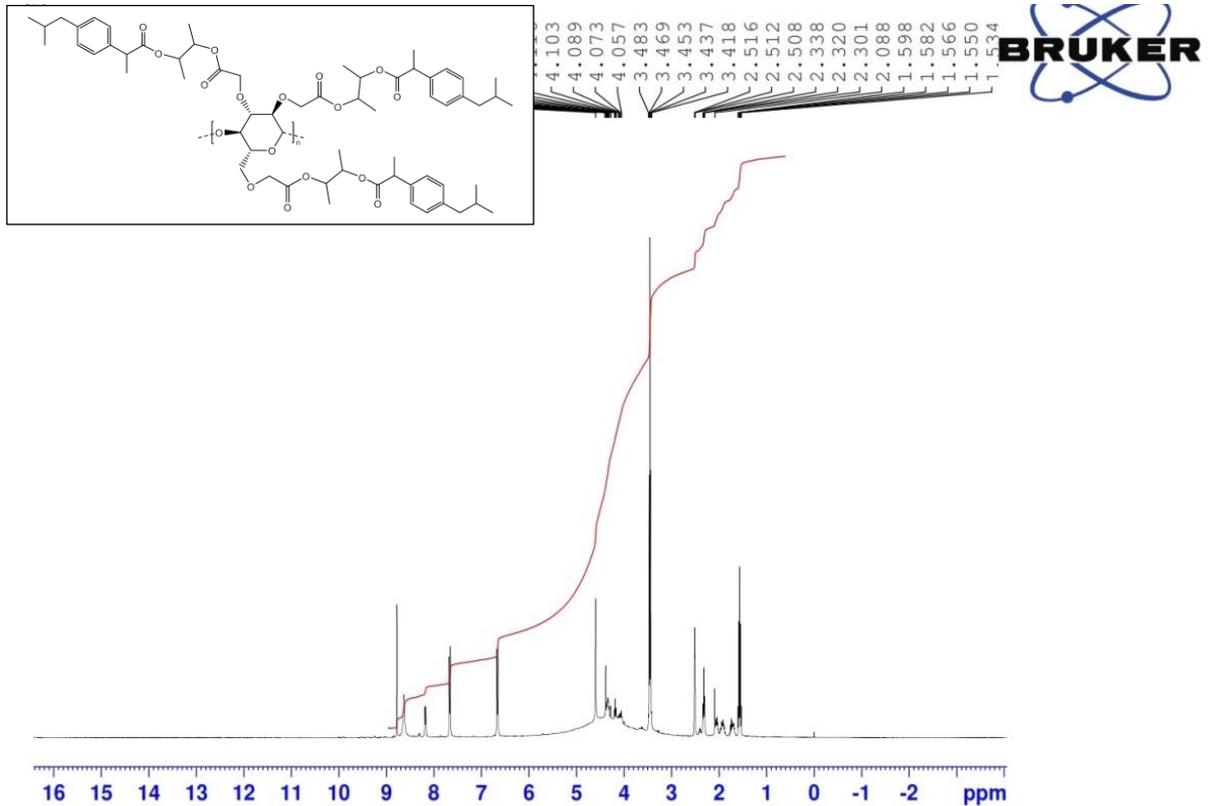
شكل (31-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A16



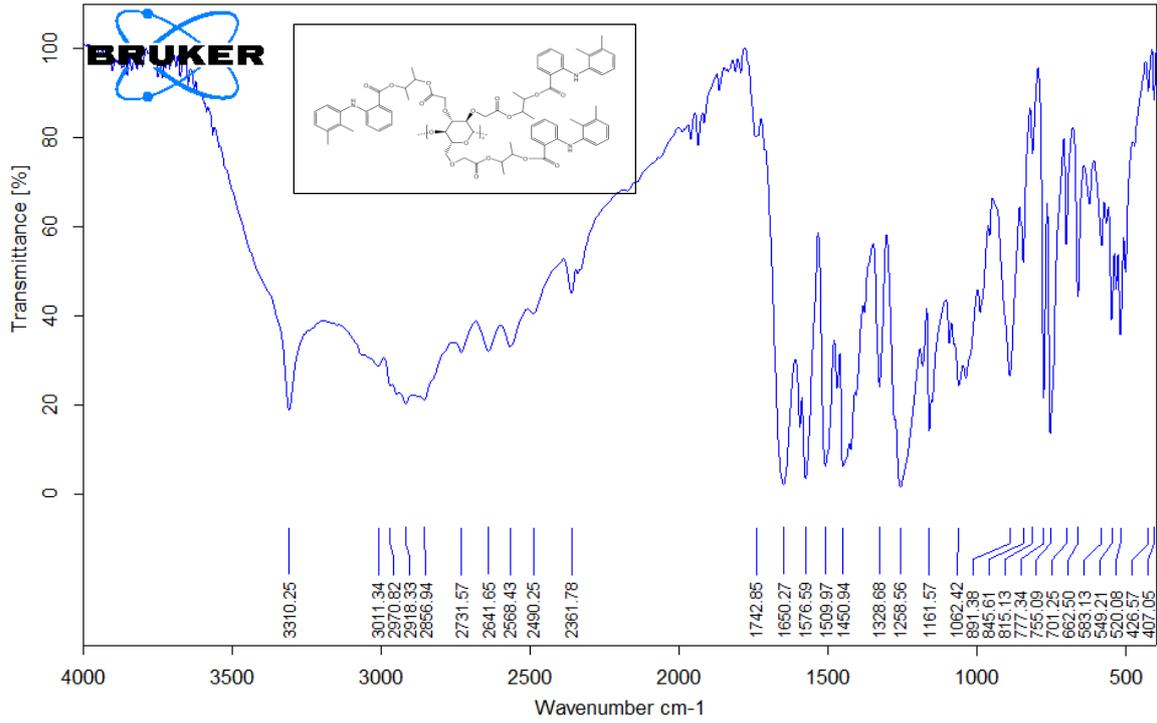
شكل (32-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A16



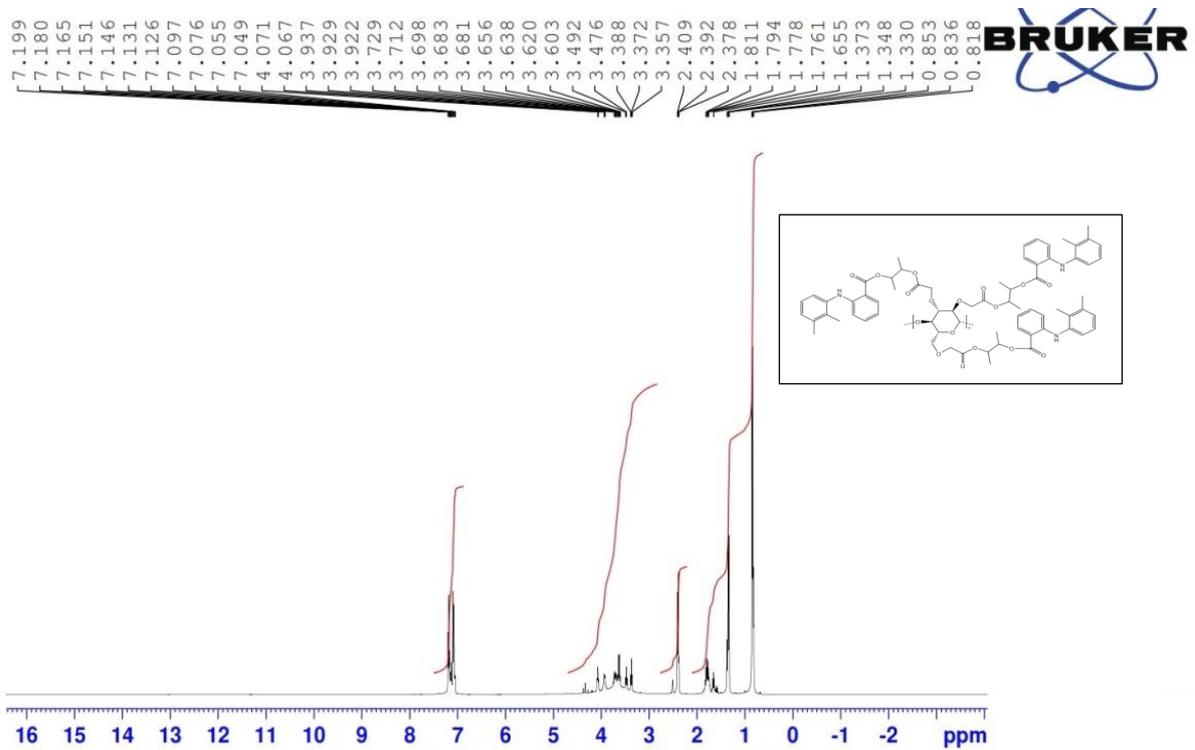
شكل (3-33) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A17



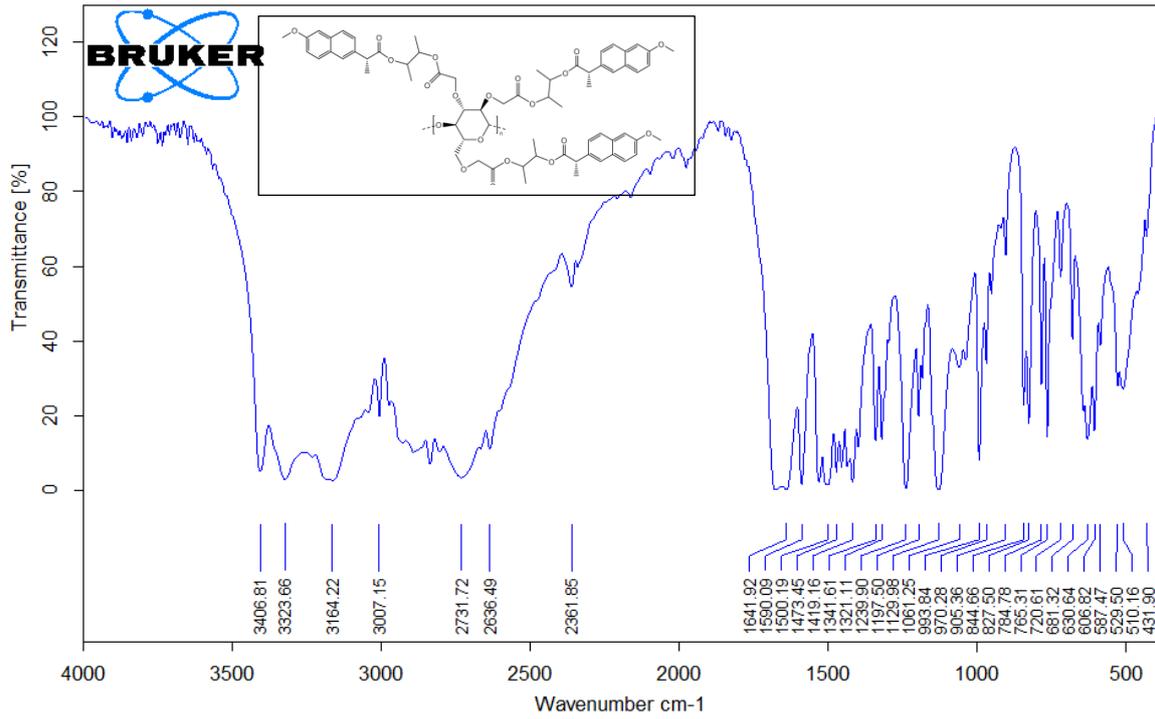
شكل (3-34) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A17



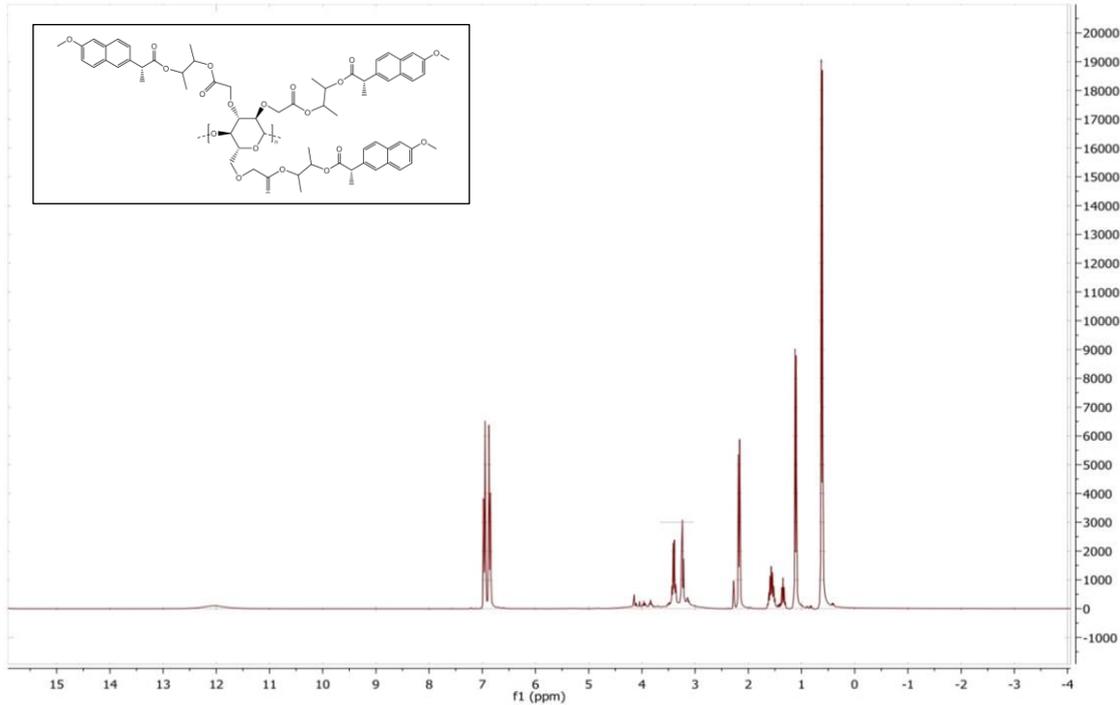
شكل (35-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A18



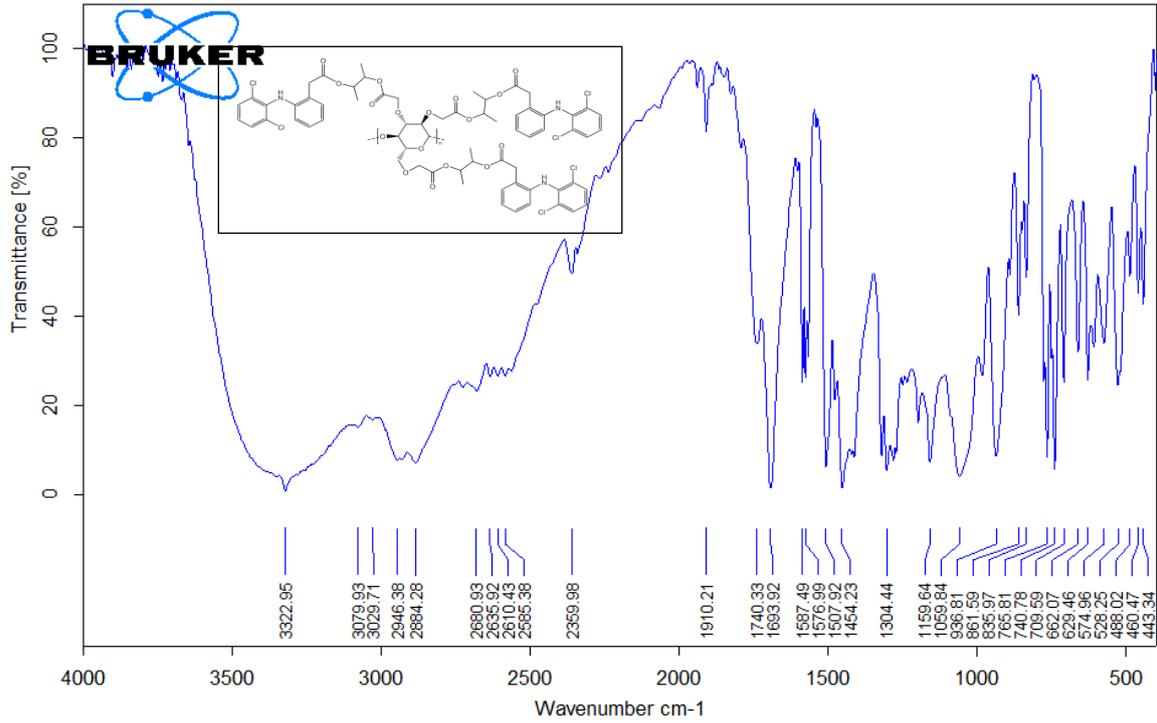
شكل (36-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A18



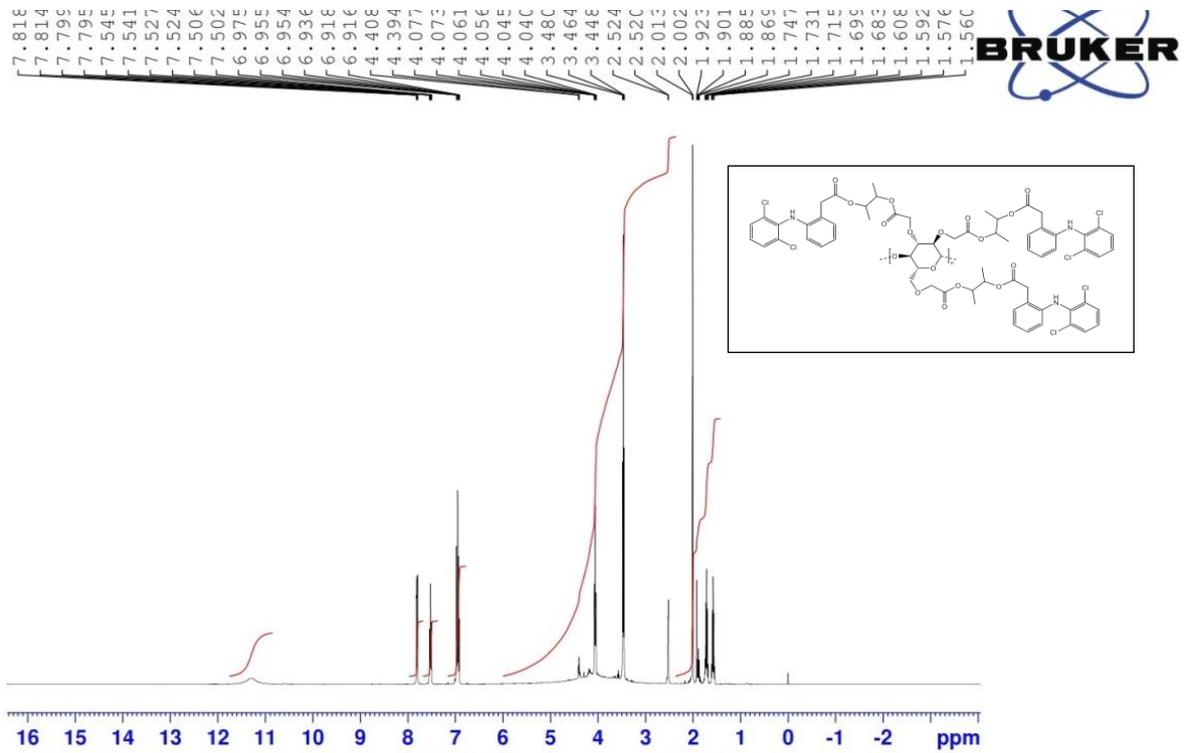
شكل (37-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A19



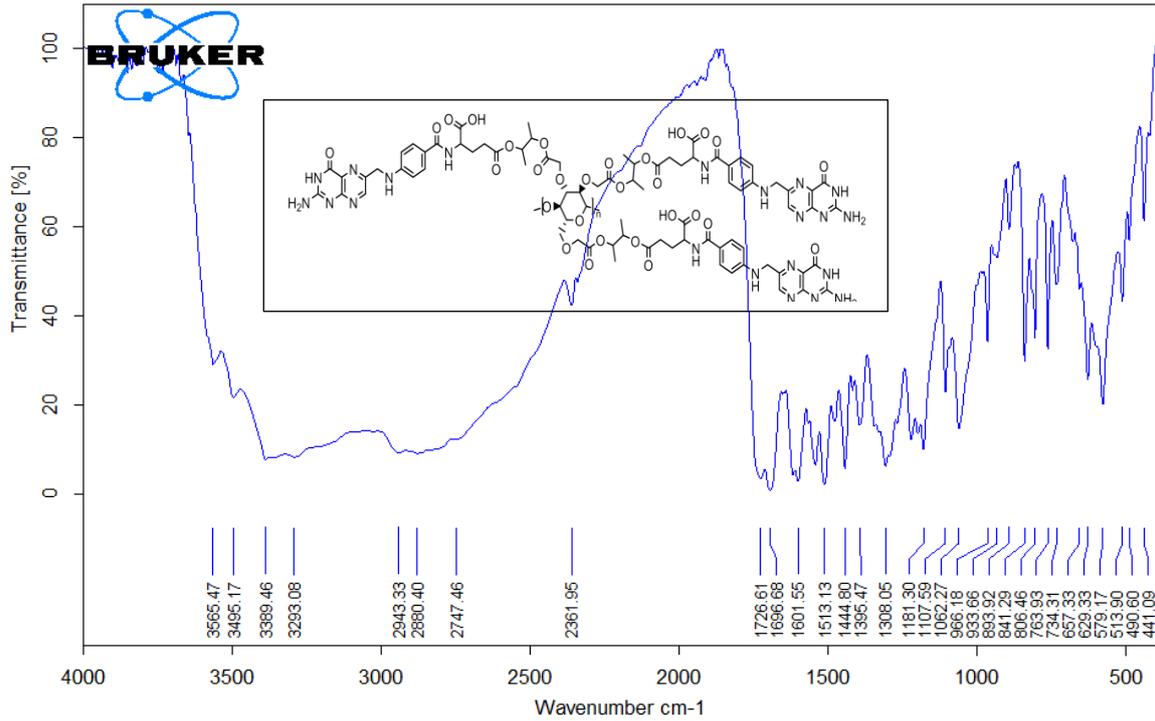
شكل (38-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A19



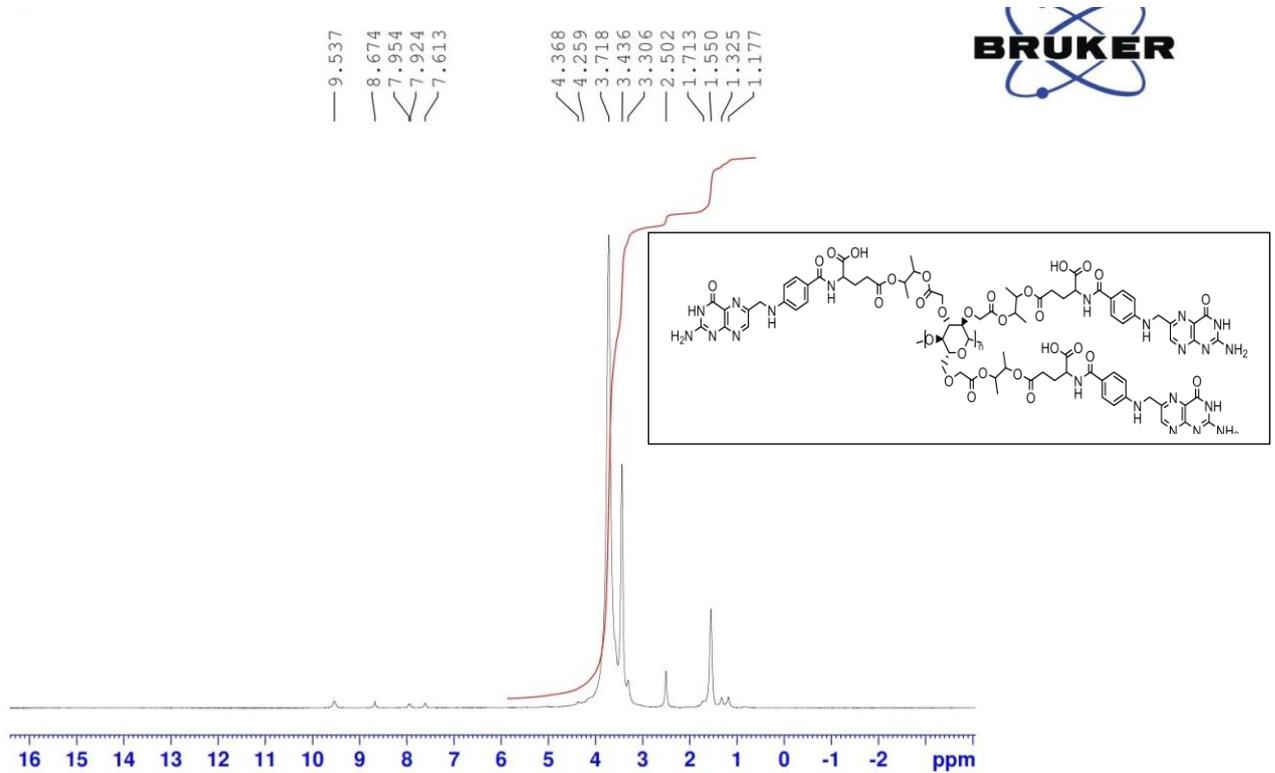
شكل (3-39) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A20



شكل (3-40) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A20



شكل (3-41) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A21



شكل (3-42) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A21

3-6 اللزوجة والانتفاخ البوليمري Viscosity and Swelling

تم قياس اللزوجة للبوليمرات الدوائية المحضرة (A15-A21) في درجة حرارة الغرفة (37°C) درجة مئوية باستخدام جهاز Ostwald Viscometer، وكذلك تم قياس نسبة الانتفاخ البوليمري لنفس البوليمرات اعلاه لمدة (24) ساعة وباستخدام الماء بدرجة حرارة الغرفة وكما موضح في الجدول (3-3) .

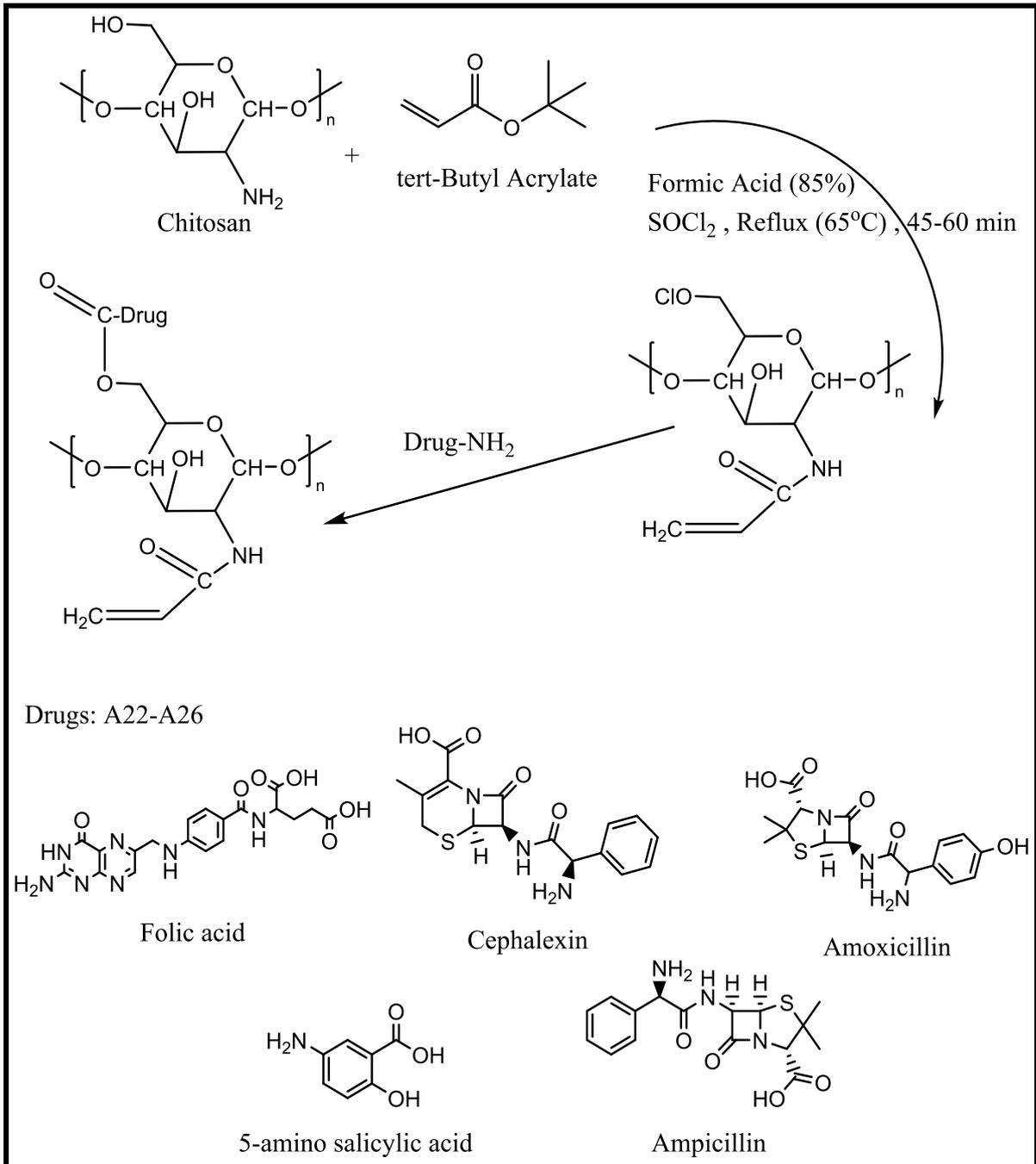
جدول (3-3) يمثل اللزوجة الجوهرية والنسبة المئوية للانتفاخ للبوليمري

Polymers	Intrinsic viscosity η dl/g	Swelling %
A15	0.79	10.0
A16	0.83	11.6
A17	0.76	12.2
A18	0.68	13.1
A19	0.92	8.6
A20	0.78	12.0
A21	0.62	19

يتضح اختلاف قيم اللزوجة عن الانتفاخ البوليمري حيث يكون البوليمر (A22=0.92) ذو لزوجة عالية⁽¹²¹⁾. اما الانتفاخ البوليمري فيكون للبوليمر (A24=19) هو الاعلى والذي يؤكد سهولة حصول التفاعل وبالتالي زيادة المساحة السطحية وزيادة سرعة التحرر الدوائي⁽¹²²⁾.

7-3 تحضير وتشخيص البوليمرات الدوائية (A22-A26)

حضرت البوليمرات الدوائية من خلال تفاعل كيتوسان مع ثلاثي بيوتيل اكريلات بعدها اضيف كلوريد الثاينيل مع الادوية الامينية بغية الحصول على البوليمرات من (A22-A26) حسب المخطط التالي:



مخطط (5-3) تحضير البوليمرات (A22-A26)

والشكل رقم (3-43) يوضح طيف FT-IR للبوليمر (A22) له حزمة تقع عند (3420) سم⁻¹ الدالة على وجود مجموعة (OH) وكذا الحال فان الحزمة الواقعة عند (2928) سم⁻¹ تدل على وجود مجموعة (CH) الاليفاتية ولذا فان الحزمة (1697) سم⁻¹ تشير الى الكربونيل الاسترية.

اظهر الشكل رقم (3-44) ¹H-NMR للبوليمر (A22) اشارة عند 1.3-1.9 ppm العائدة لبروتونات CH,CH₂، اشارة عند 2.5 ppm للدلالة على DMSO-d₆ المذيب المستخدم، والاشارة عند 3.5-3.9 ppm دلالة على وجود بروتونات CH₃، اما الاشارة عند 6.5-8 ppm للدلالة على بروتونات الحلقة الاروماتية.

وقد اظهر الشكل رقم (3-45) طيف FT-IR للبوليمر (A23) حزمة عند (3478) سم⁻¹ دلالة على مجموعة (NH)، اما الحزمة (3062) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة CH الاروماتية، وكذلك الحزمة (2988,2828) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة CH الاليفاتية، وكذلك حزمة (1716) سم⁻¹ للدلالة على وجود الكربونيل الاسترية اما الحزمة عند (1674) سم⁻¹ للدلالة على وجود الكربونيل الامايدية.

اما طيف ¹H-NMR للبوليمر (A23) بالشكل رقم (3-46) يوضح وجود اشارة عند 1.9 ppm العائدة لبروتونات CH,CH₂، وكذلك اشارة عند 2.5 ppm العائدة للمذيب DMSO-d₆، واشارة عند 3.5 ppm للدلالة على بروتونات CH₃، والاشارة عند 7.3-7.9 ppm للدلالة على بروتونات الحلقة الاروماتية، اما الاشارة عند 12 ppm فهي للدلالة على بروتون مجموعة الكربوكسيل.

ولقد اظهر الشكل رقم (3-47) طيف FT-IR للبوليمر (A24) حزمة واقعة عند (3326) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة (NH) والحزمة عند (3035) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة (CH) الاروماتية، اما فيما يتعلق بالحزمة الواقعة عند (2929,2880) فهي

للدلالة على مجموعة CH الاليفاتية، وحزمة (1655) سم⁻¹ فهي للدلالة على مجموعة الكاربونيل الامايدية.

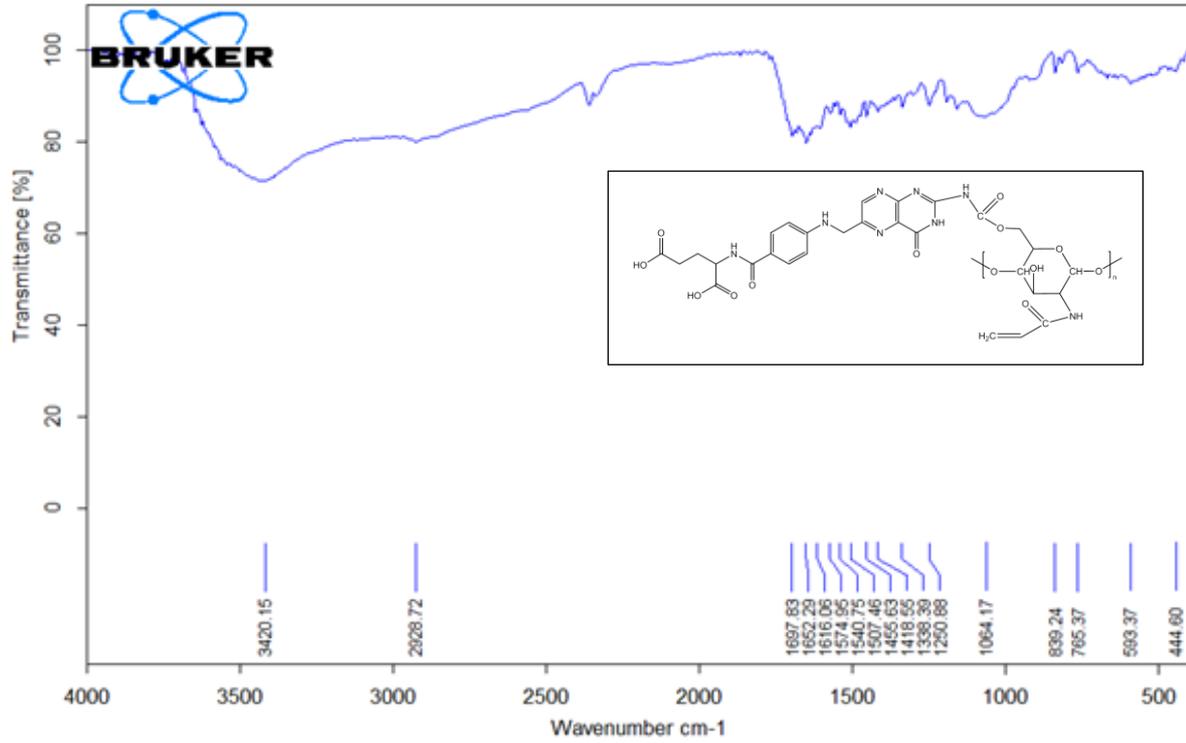
ويشير الشكل رقم (3-48) طيف ¹H-NMR للبوليمر (A24) وجود اشارة عند 1.1-1.3 ppm للدلالة على وجود بروتونات CH,CH₂ ، اما الاشارة عند 2.5 ppm فهي دلالة على المذيب المستخدم DMSO-d₆، والاشارة عند 3.3-3.9 ppm فهي تدل على بروتونات CH₃ ، والاشارة عند 7.6-8.6 ppm فهي تدل على بروتونات الحلقة الاروماتية، والاشارة عند 9.5 ppm للدلالة على بروتونات المجموعة الكاربوكسيلية اما الاشارة عند 15.1 ppm فهي للدلالة على بروتون مجموعة الكاربوكسيل.

اوضح طيف FT-IR للبوليمر (A25) حسب الشكل رقم (3-49) حزمة امتصاص عند (3349) سم⁻¹ الدالة على مجموعة (NH)، والحزمة (3066) سم⁻¹ للدلالة على وجود مجموعة (CH) الاروماتية، والحزمة (2900,2849) سم⁻¹ دلالة على وجود مجموعة CH الاليفاتية، اما (1667) سم⁻¹ فهي تعزى الى مجموعة الكاربونيل الامايدية.

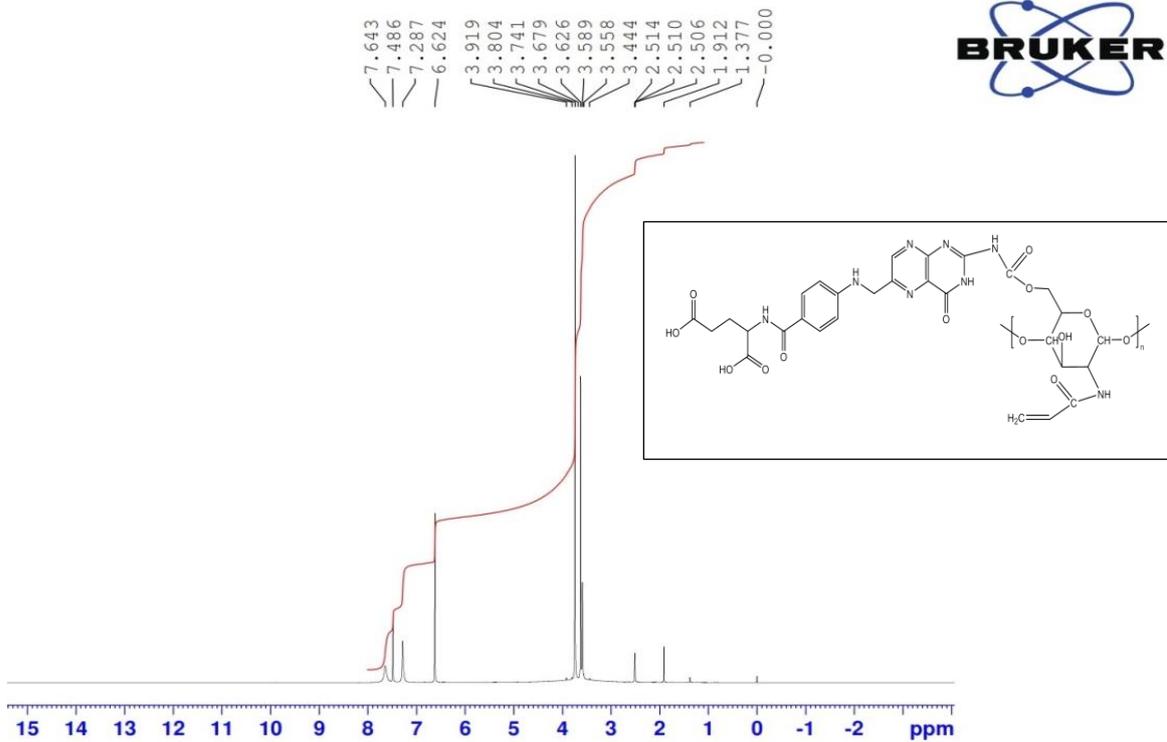
اظهر الشكل رقم (3-50) طيف ¹H-NMR للبوليمر (A25) الاشارة عند 1.9 ppm فهي تدل على بروتونات CH,CH₂، وكذلك الاشارة عند 2.5 ppm للمذيب المستخدم DMSO-d₆، واشارة عند 8 ppm للدلالة على وجود بروتونات الحلقة الاروماتية، والاشارة عند 14 ppm فهي للدلالة على بروتون مجموعة الكاربوكسيل.

واظهر الشكل رقم (3-51) طيف FT-IR للبوليمر (A26) حزمة عند (3445) سم⁻¹ دلالة على مجموعة (NH)، وكذلك حزمة عند (3039) سم⁻¹ للدلالة على مجموعة (CH) الاروماتية، والحزمة الواقعة عند (2931) سم⁻¹ فأنها تدل على مجموعة (C-H) الاليفاتية، اما الحزمة الواقعة (1774) سم⁻¹ تدل على وجود مجموعة الكاربونيل الاسترية، اما الحزمة عند (1688) سم⁻¹ فهي للدلالة على مجموعة الكاربونيل الامايدية.

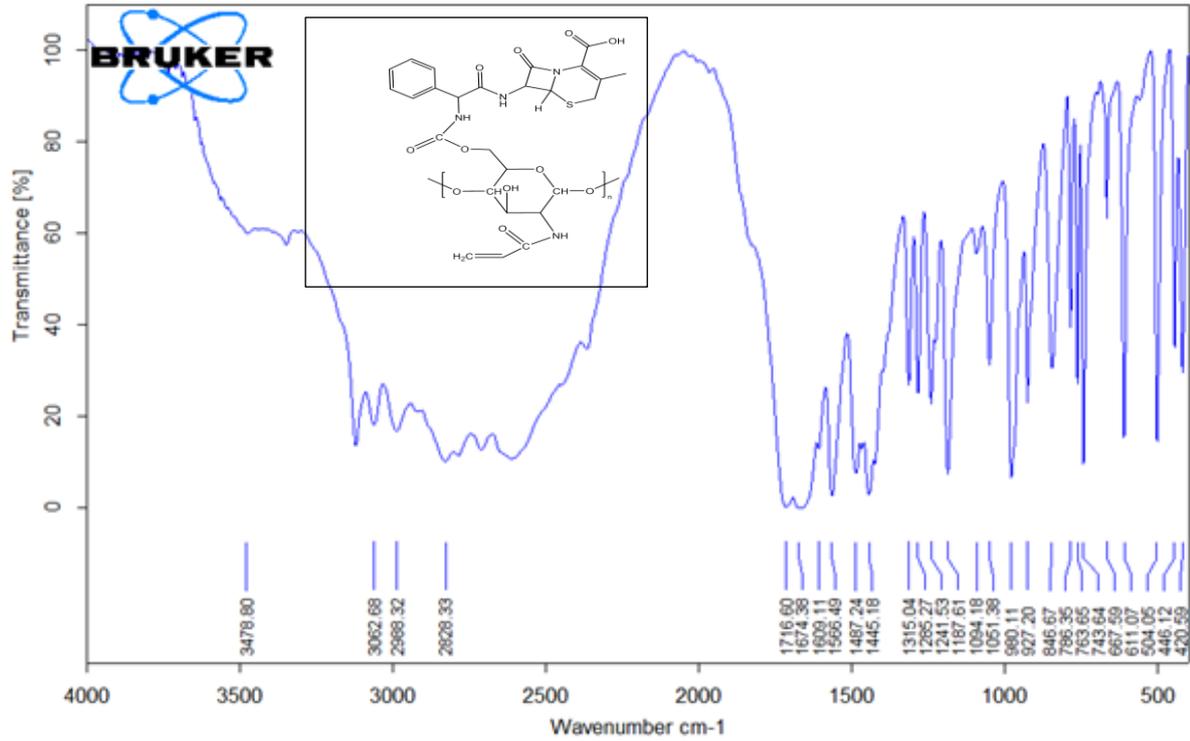
الشكل رقم (3-52) طيف $^1\text{H-NMR}$ للبوليمر (A26) يؤكد ان الاشارة عند 1.3-1.5 ppm فهي عائدة لبروتونات CH , CH_2 ، وكذلك الاشارة عند 2.5 ppm للمذيب المستخدم $\text{DMSO-}d_6$ ، والاشارة عند 3.5-4.8 ppm للدلالة على بروتونات CH_3 ، وكذلك الاشارة عند 4.8-5 ppm للدلالة على بروتونات NH وكذلك الاشارة عند 7.3-8 ppm للدلالة على بروتونات الحلقة الاروماتية وكذلك الاشارة عند 10 ppm للدلالة على بروتون مجموعة الكاربوكسيل.



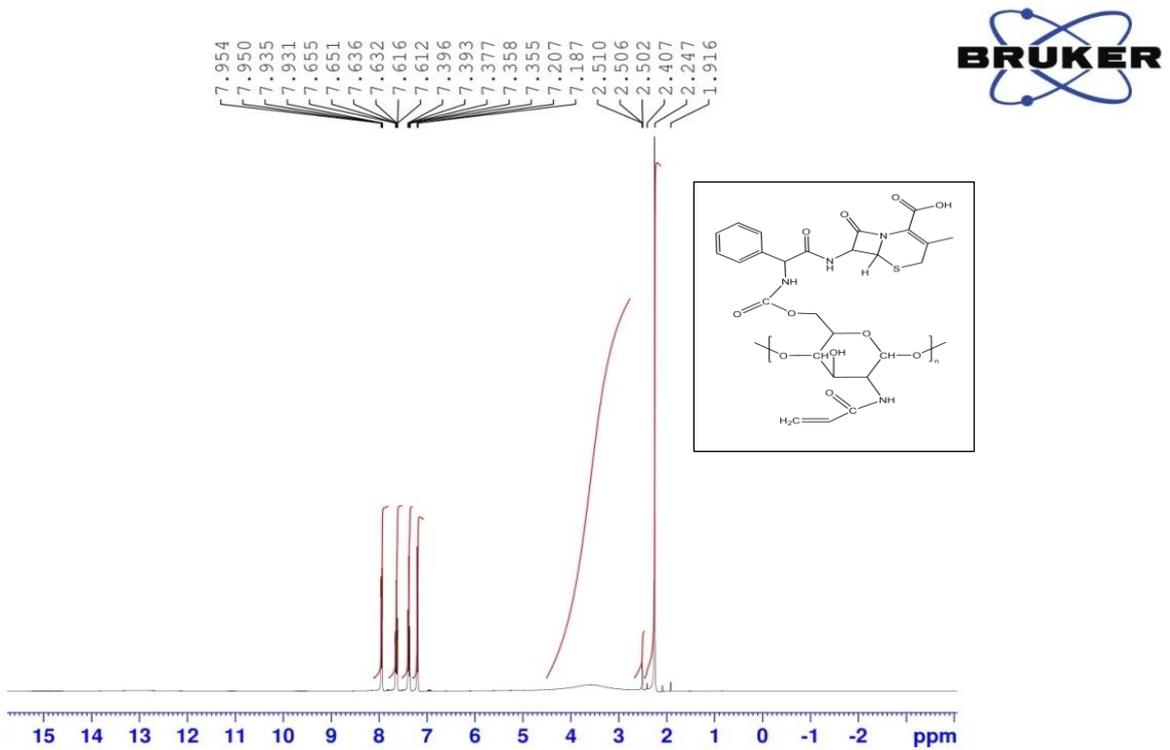
شكل (3-43) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A22



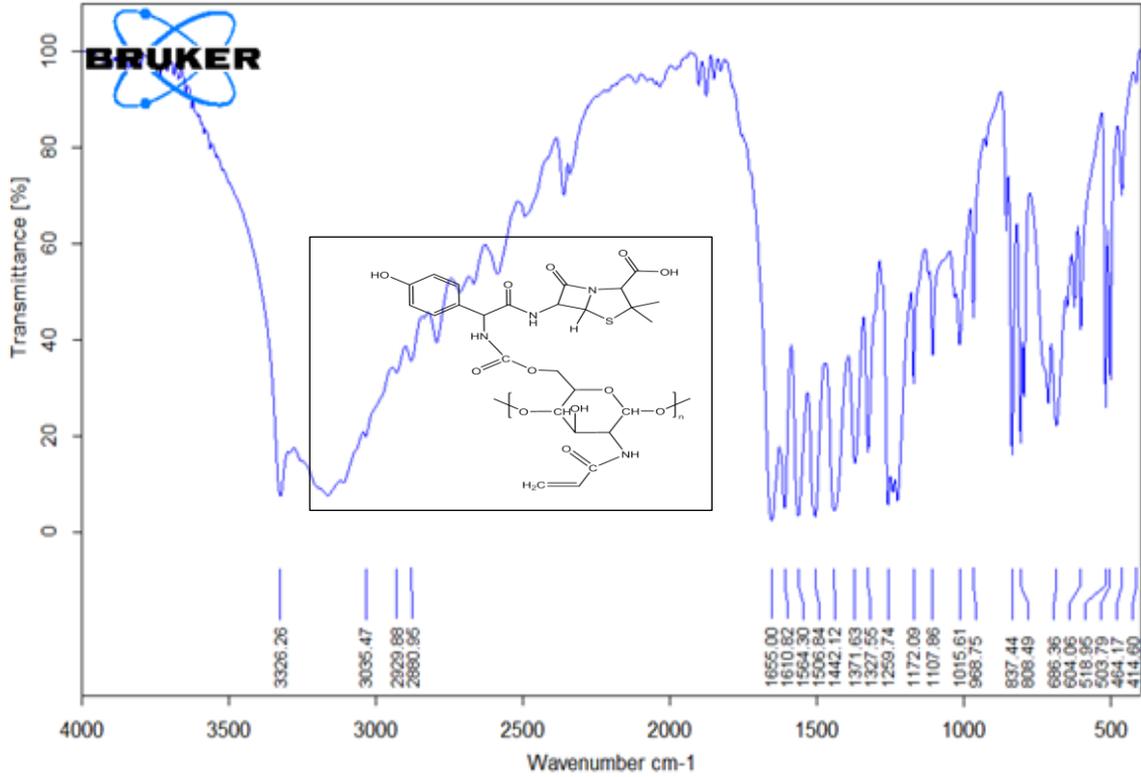
شكل (3-44) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A22



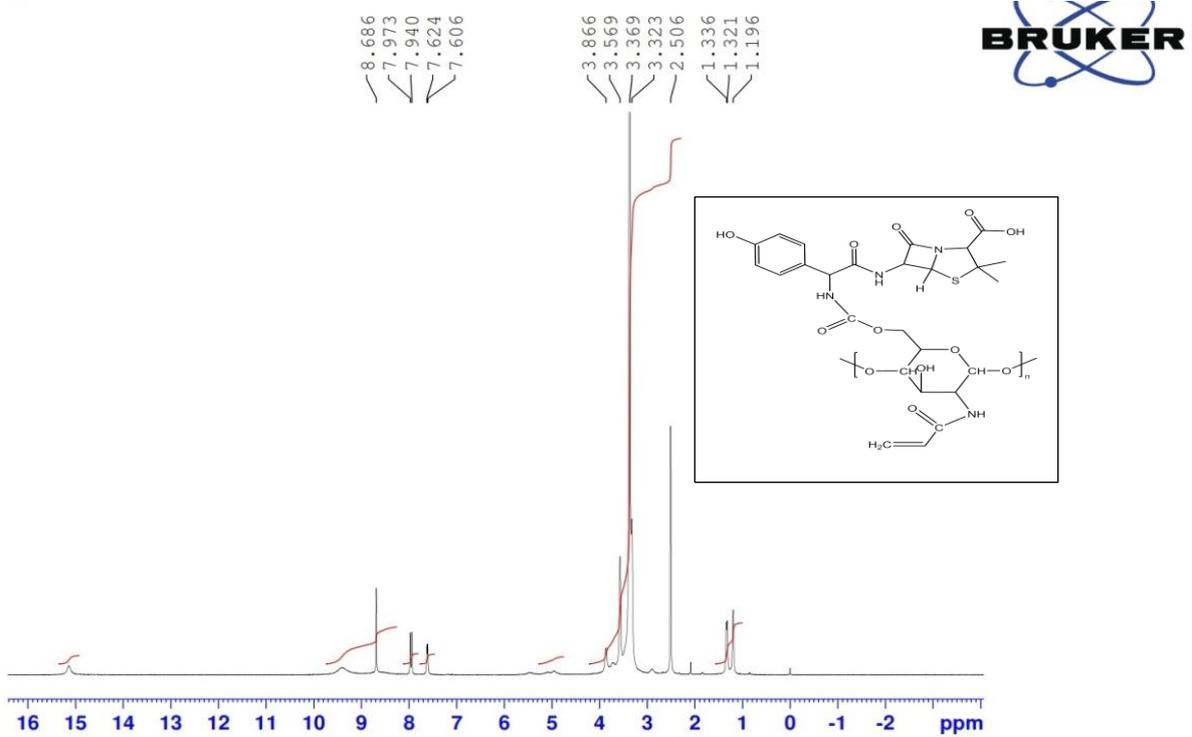
شكل (3-45) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A23



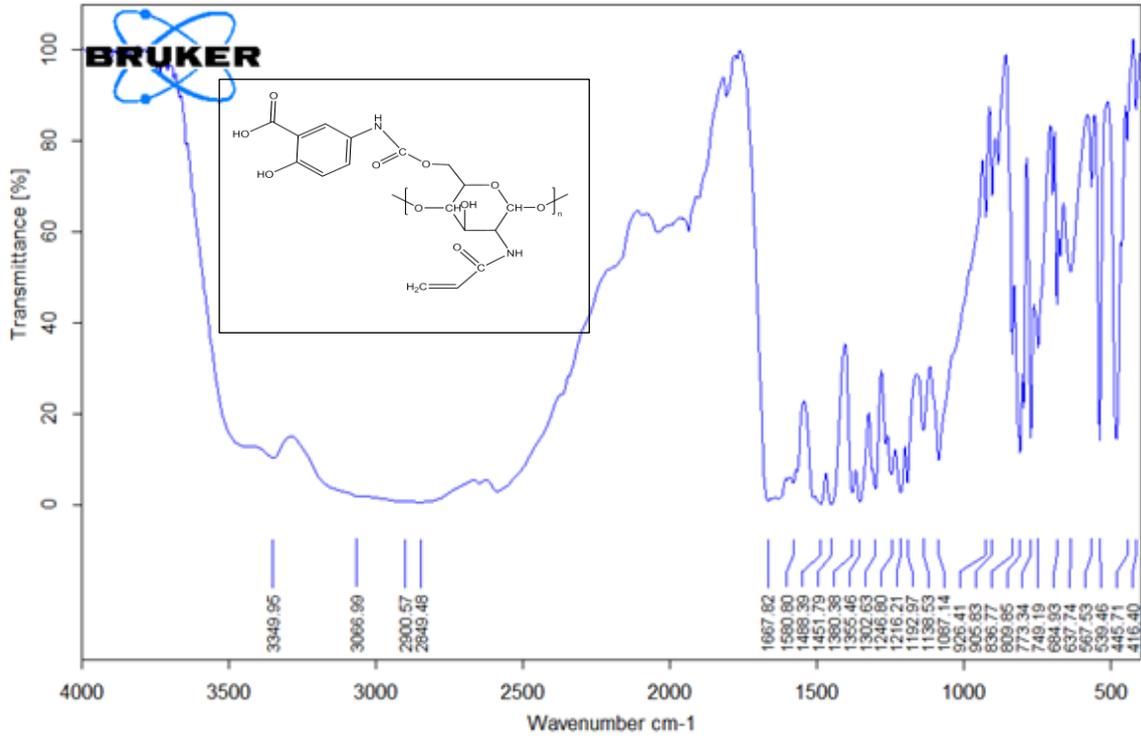
شكل (3-46) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A23



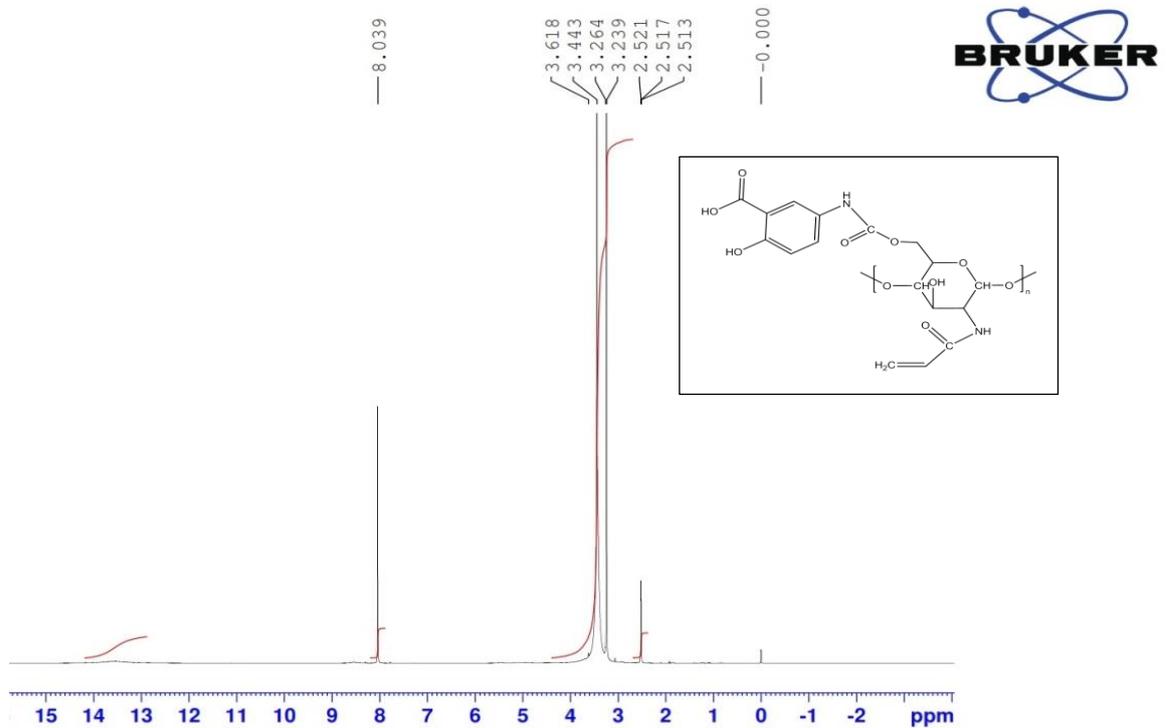
شكل (3-47) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A24



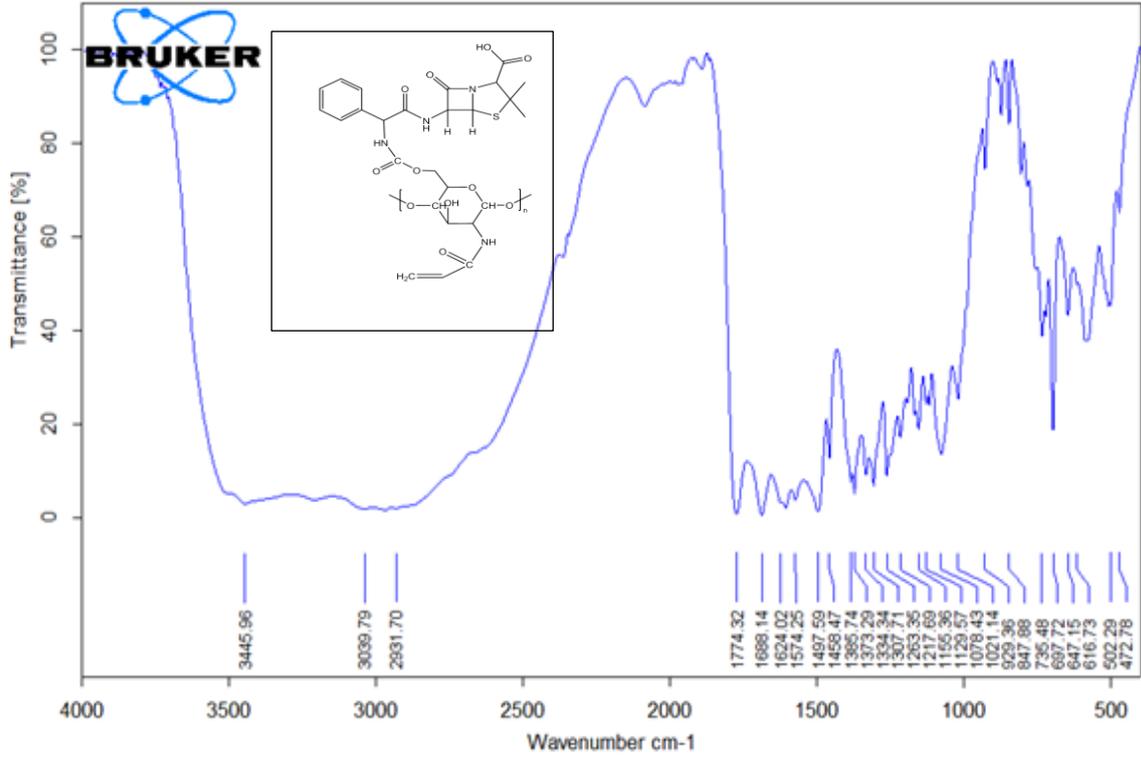
شكل (3-48) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A24



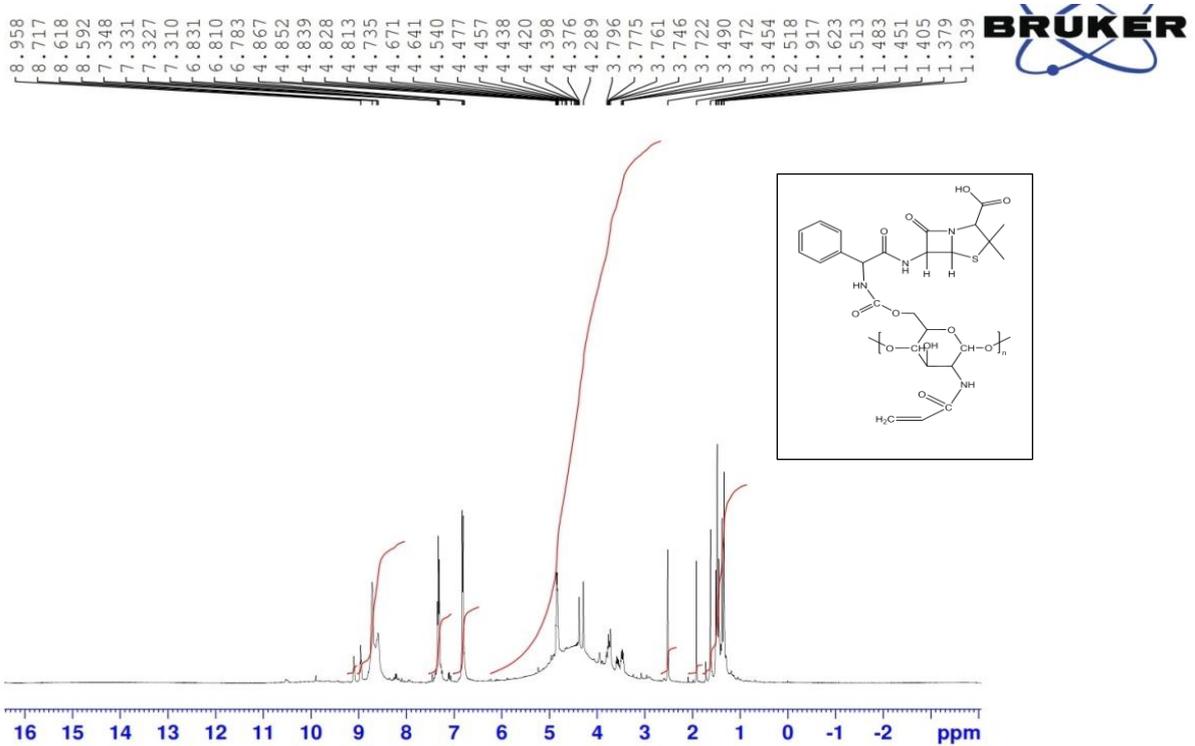
شكل (3-49) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A25



شكل (3-50) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A25



شكل (3-51) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر A26



شكل (3-52) طيف الرنين النووي المغناطيسي للبوليمر A26

8-3 اللزوجة والانتفاخ البوليمري Viscosity and Swelling

تم قياس اللزوجة للبوليمرات الدوائية المحضرة (A22-A26) في درجة حرارة الغرفة (37°C) درجة مئوية باستخدام جهاز Ostwald Viscometer، وكذلك تم قياس نسبة الانتفاخ البوليمري لنفس البوليمرات اعلاه لمدة (24) ساعة وباستخدام الماء بدرجة حرارة الغرفة وكما موضح في الجدول (4-3) .

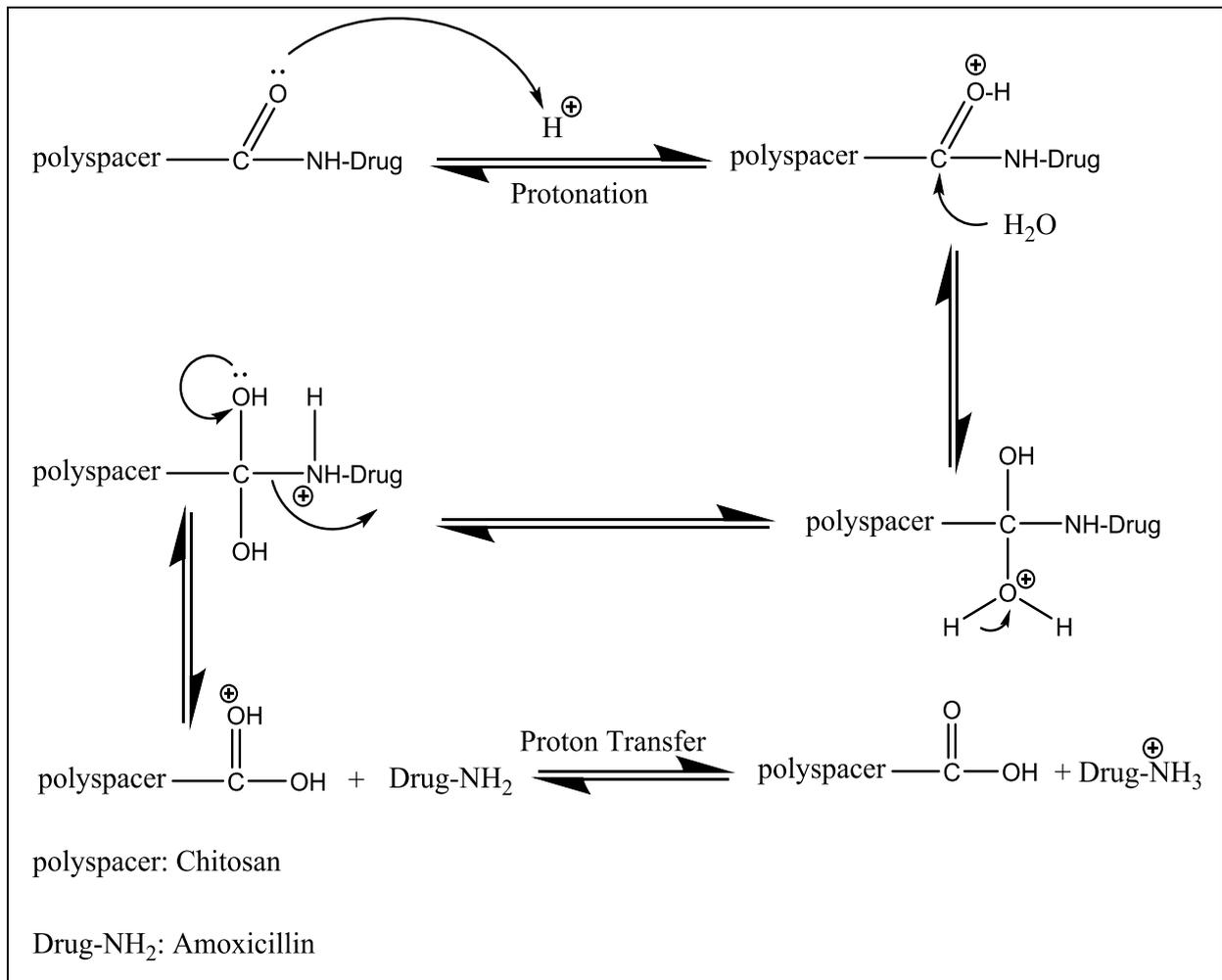
جدول (4-3) يمثل اللزوجة الجوهرية والنسبة المئوية للانتفاخ البوليمري

Polymers	Intrinsic viscosity η dl/g	Swelling %
A22	0.86	14.5
A23	0.96	13.6
A24	0.72	12
A25	0.69	12
A26	0.72	11

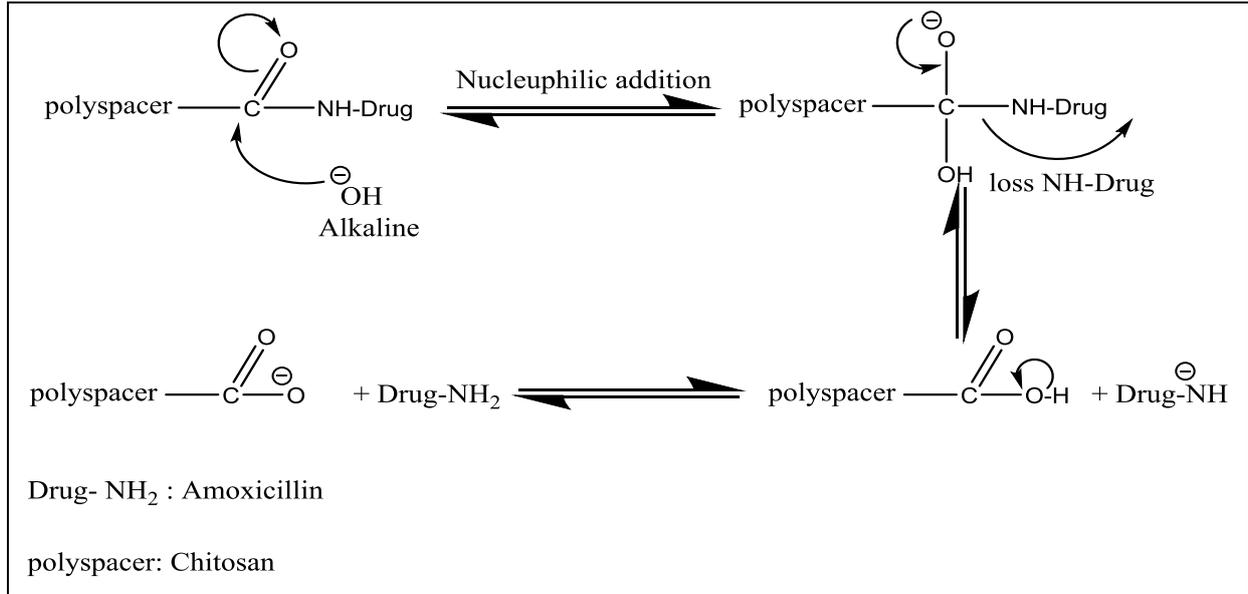
يشير الجدول اعلاه الى تباين قيم اللزوجة الداخلية للبوليمرات المحضرة من (A23) اشارة الى تغلغل جزيئات المذيب (الماء) الى جزيئات السلسلة البوليمرية⁽¹²³⁾. اما فيما يتعلق بالانتفاخ البوليمري فانه يعد الاكبر قيمة للبوليمر (A22=18) اشارة الى تباعد الجزيئات وزيادة المساحة السطحية للبوليمر المحضر مما ينعكس تأثيره على زيادة سرعة التحرر الدوائي للبوليمر⁽¹²⁴⁾.

9-3 التحرر الدوائي المحكم: Controlled drug release

تم دراسة سرعة التحرر الدوائي للبوليمرات (A1,A2,A3,A4,A5) من خلال اجراء التجارب للحصول على سرعة تحرر البوليمرات بأوساط حامضية، متعادلة وقاعدية ومن خلال ذلك نستدل على ان انتهاء عملية التحرر الدوائي تمت بعد اربعة ايام، ويعود السبب في ذلك الى ان التحرر الدوائي المحكم يحصل في الوسط القاعدي اسرع منه في الوسط الحامضي وسبب ذلك يعود الى التفاعل والذي يمتاز بكونه باحث عن النواة لأيون الهيدروكسيد OH^- على ذرة الكاربون مجموعة الكاربونيل الاكثر من البروتون او جزيئة الماء.



مخطط (6-3) ميكانيكية التحرر الدوائي المحكم في الوسط الحامضي

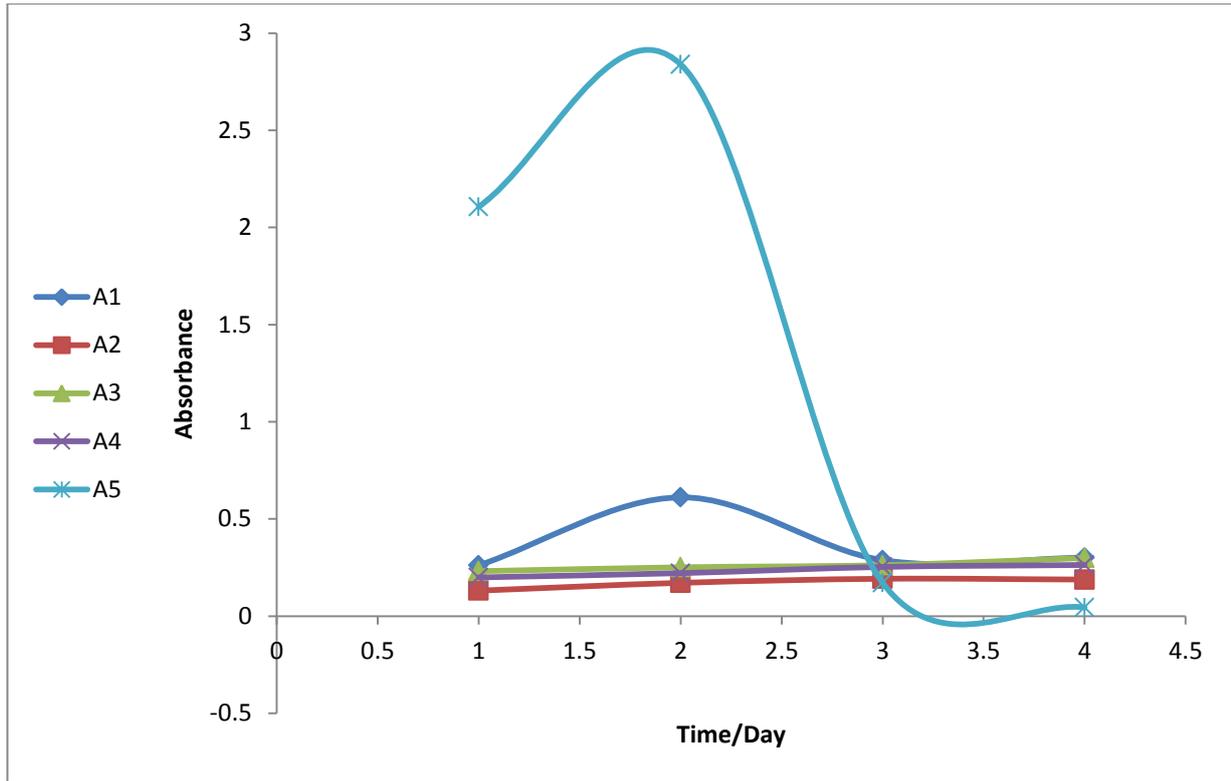


مخطط (7-3) ميكانيكية التحرر الدوائي المحكم في الوسط القاعدي

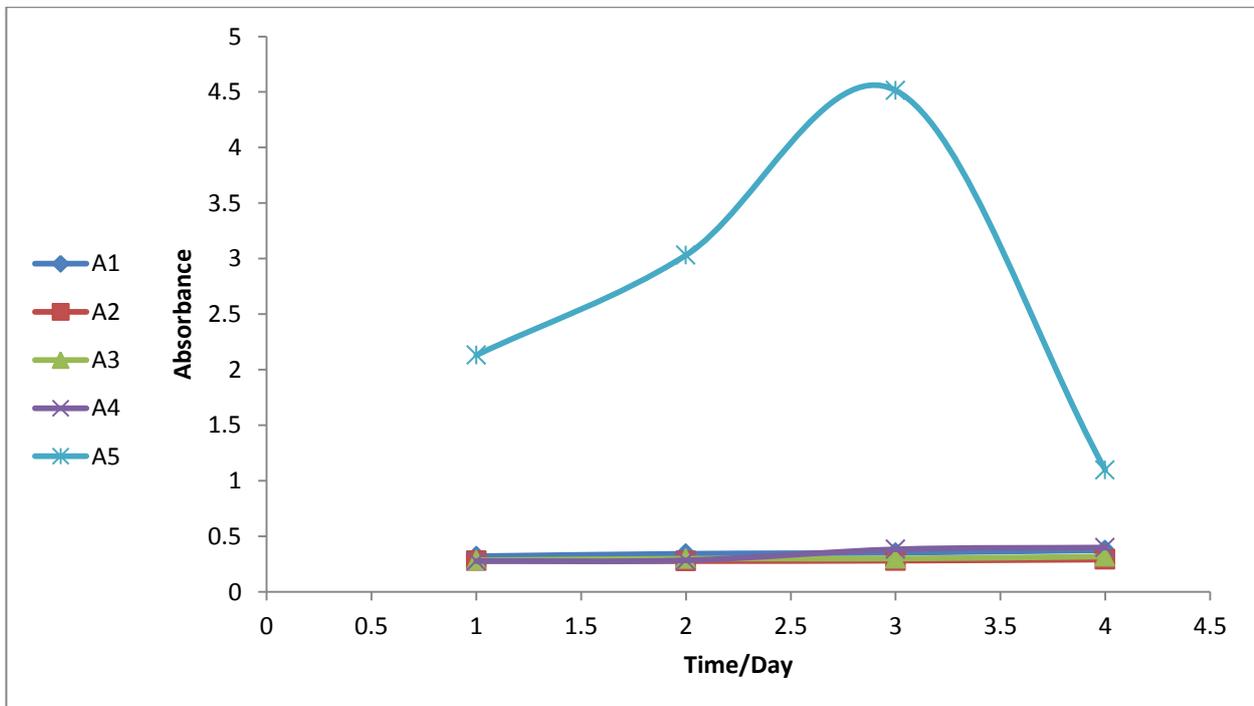
حيث نلاحظ ظهور اختلاف في قيم الامتصاصات للبوليمرات المحضرة من A1-A5 وحسب الجدول رقم (3-5)

جدول (3-5) التحرر الدوائي للبوليمرات (A1-A5)

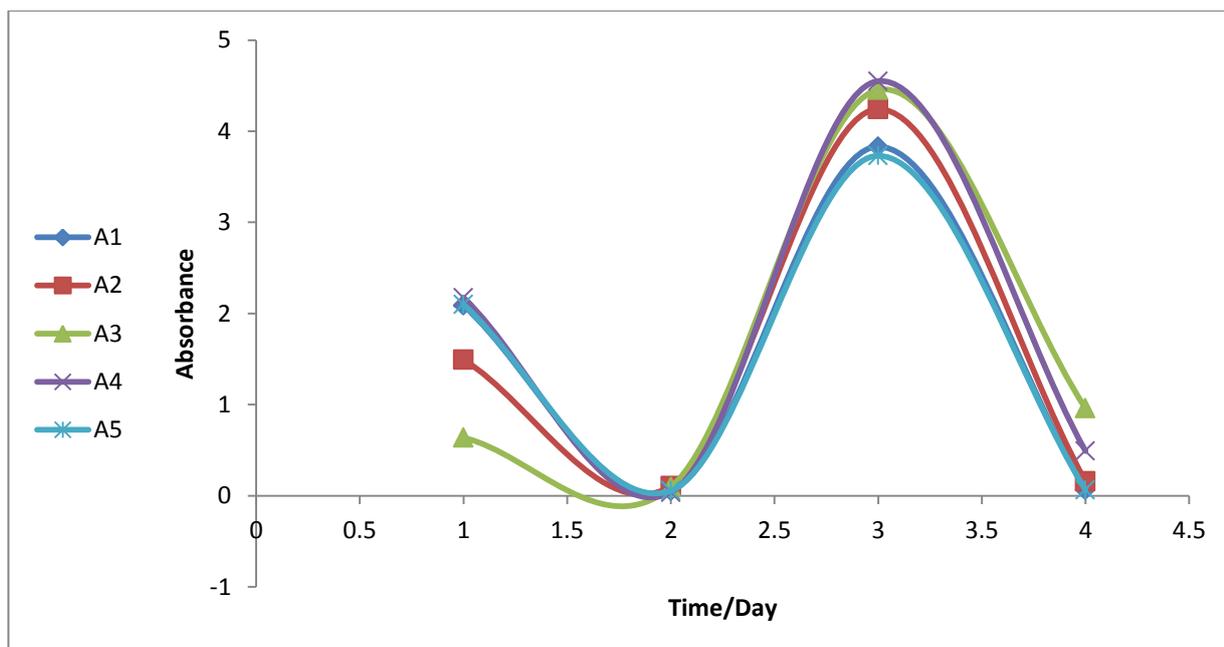
pH= 2.0					
time/day	A1(nm)	A2 (nm)	A3 (nm)	A4 (nm)	A5 (nm)
1	0.261	0.131	0.231	0.199	2.106
2	0.611	0.171	0.251	0.221	2.839
3	0.288	0.192	0.262	0.253	0.171
4	0.301	0.188	0.299	0.263	0.0447
pH= 7.0					
time/day	A1(nm)	A2 (nm)	A3 (nm)	A4 (nm)	A5 (nm)
1	0.321	0.28	0.284	0.277	2.131
2	0.343	0.277	0.299	0.284	3.0310
3	0.352	0.281	0.3	0.383	4.5149
4	0.375	0.291	0.318	0.399	1.0980
pH= 8.0					
time/day	A1(nm)	A2 (nm)	A3 (nm)	A4 (nm)	A5 (nm)
1	2.088	1.494	0.638	2.174	2.099
2	0.0553	0.106	0.0945	0.0373	0.0559
3	3.8304	4.243	4.454	4.5497	3.7305
4	0.0657	0.1595	0.96	0.4911	0.0657



شكل (3-53) التحرر الدوائي للبوليمرات (A1-A5) في الوسط الحامضي (pH=2)



شكل (3-54) التحرر الدوائي للبوليمرات (A1-A5) في الوسط المتعادل (pH=7)



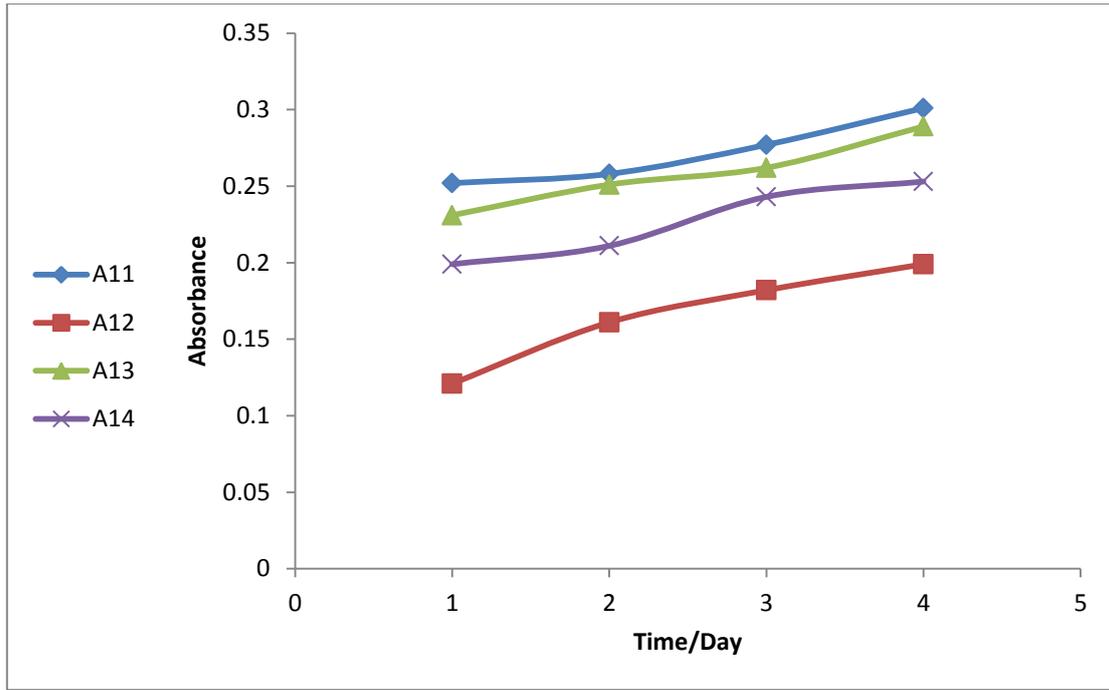
شكل (3-55) التحرر الدوائي للبوليمرات (A1-A5) في الوسط القاعدي (pH=8)

وكذا الحال للبوليمرات المحضرة وهي (A11,A12,A13,A14) وجد كذلك ان الوسط القاعدي هو الاسرع والاكثر ملائمة للتحرر الدوائي لهذه للبوليمرات في اعلاه. وسبب ذلك يعود الى ان التفاعل يعد باحث عن النواة لأيون الهيدروكسيد OH^- على ذرة الكربون مجموعة الكربونيل الاكثر من البروتون او جزيئة الماء.

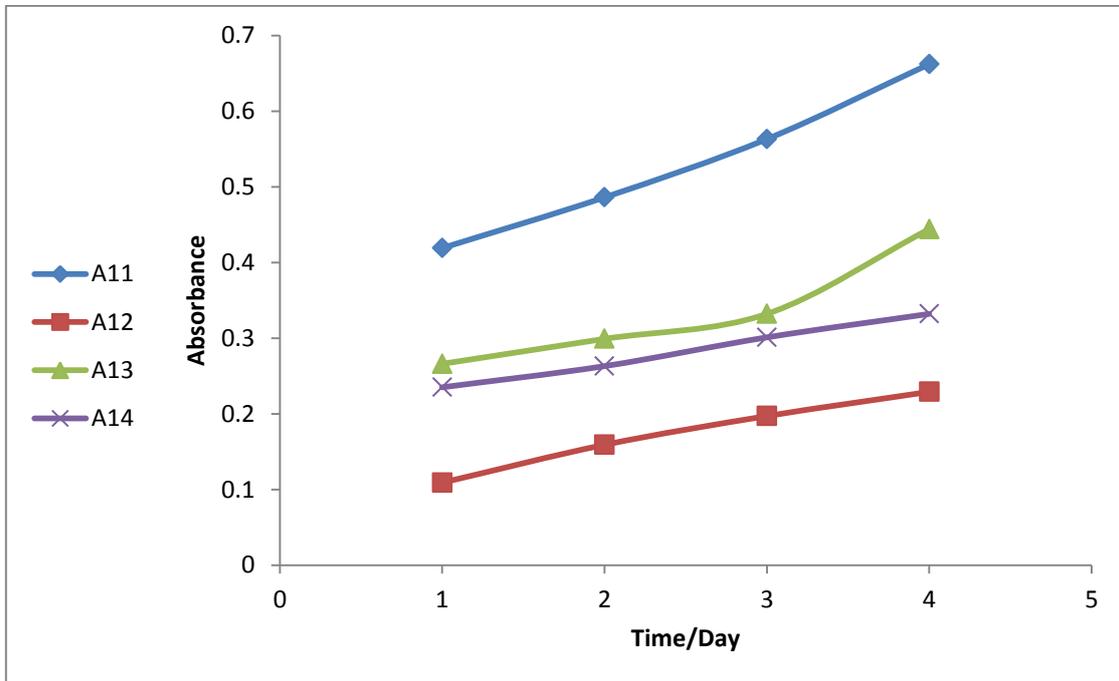
حيث نلاحظ ظهور تباين في قيم الامتصاصات للبوليمرات المحضرة من A11-A14 وحسب الجدول رقم (6-3)

جدول (6-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A11-A14)

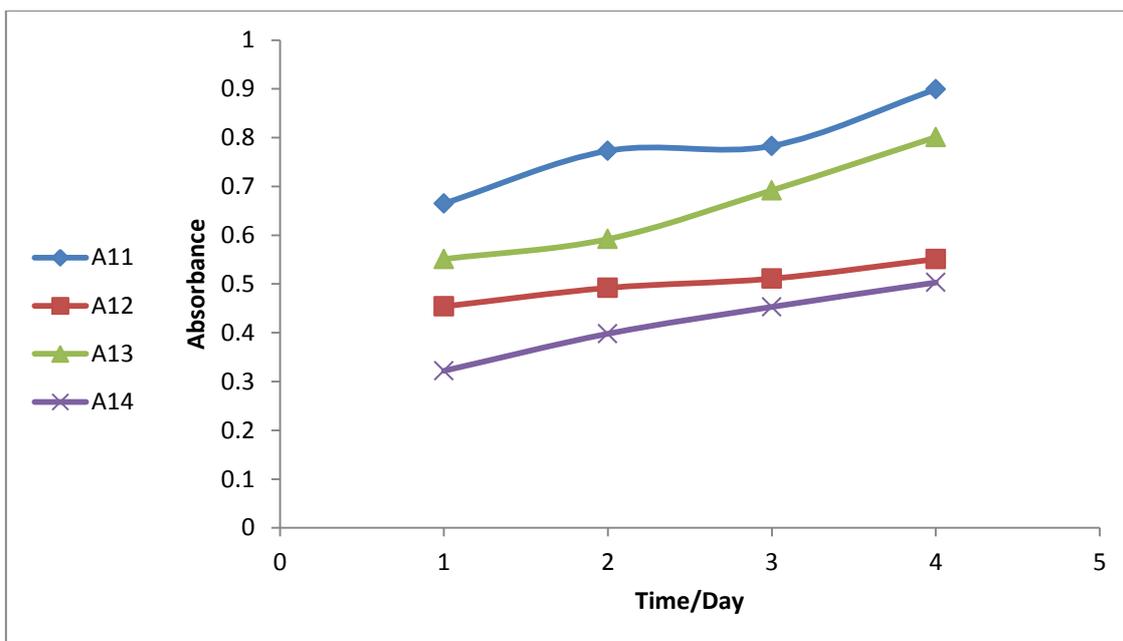
pH= 2.0				
time/day	A11 (nm)	A12 (nm)	A13 (nm)	A14 (nm)
1	0.252	0.121	0.231	0.199
2	0.258	0.161	0.251	0.211
3	0.277	0.182	0.262	0.243
4	0.301	0.199	0.289	0.253
pH= 7.0				
time/day	A11 (nm)	A12 (nm)	A13 (nm)	A14 (nm)
1	0.419	0.109	0.266	0.235
2	0.486	0.159	0.299	0.263
3	0.563	0.197	0.332	0.301
4	0.662	0.229	0.444	0.332
pH= 8.0				
time/day	A11 (nm)	A12 (nm)	A13 (nm)	A14 (nm)
1	0.665	0.454	0.551	0.322
2	0.773	0.492	0.592	0.398
3	0.783	0.511	0.692	0.453
4	0.899	0.551	0.801	0.503



شكل (56-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A11-A14) في الوسط الحامضي (pH=2)



شكل (57-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A11-A14) في الوسط المتعادل (pH=7)

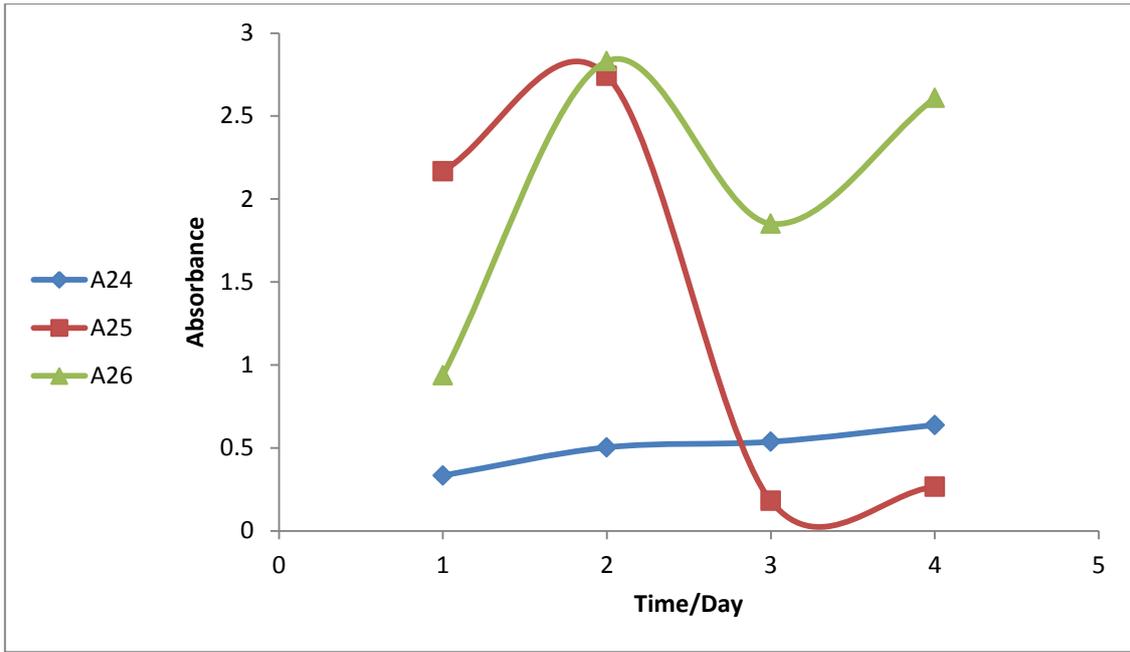


شكل (3-58) التحرر الدوائي للبوليمرات (A11-A14) في الوسط القاعدي (pH=8)

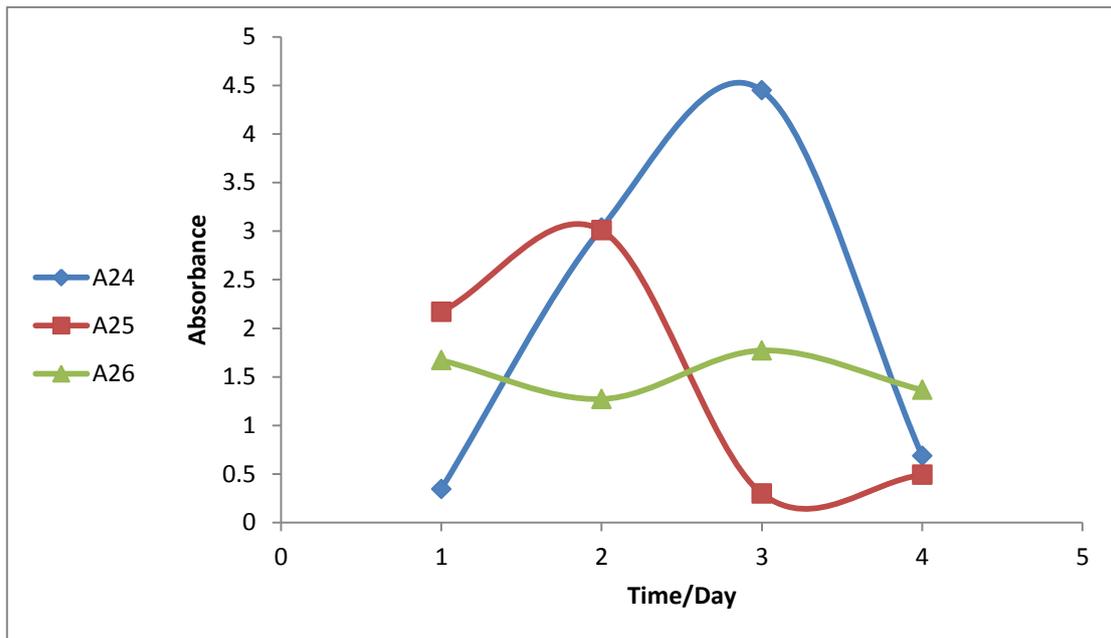
كما وتعد البوليمرات المحضرة (A24,A25,A26) والتي تمت دراستها بأسلوب مماثل من حيث الظروف المختبرية كدرجة حرارة ودالة حامضية والمشييرة الى ان الوسط القاعدي هو الاكثر والاسرع في التحرر الدوائي مقارنة بالاوساط الاخرى في مجال الدراسة. كون التفاعل يعد باحث عن النواة لأيون الهيدروكسيد OH^- على ذرة الكربون حيث نلاحظ ظهور اختلافات في قيم الامتصاصات للبوليمرات المحضرة من A24-A26 وحسب الجدول رقم (7-3)

جدول (7-3) التحرر الدوائي للبوليمرات (A24-A26)

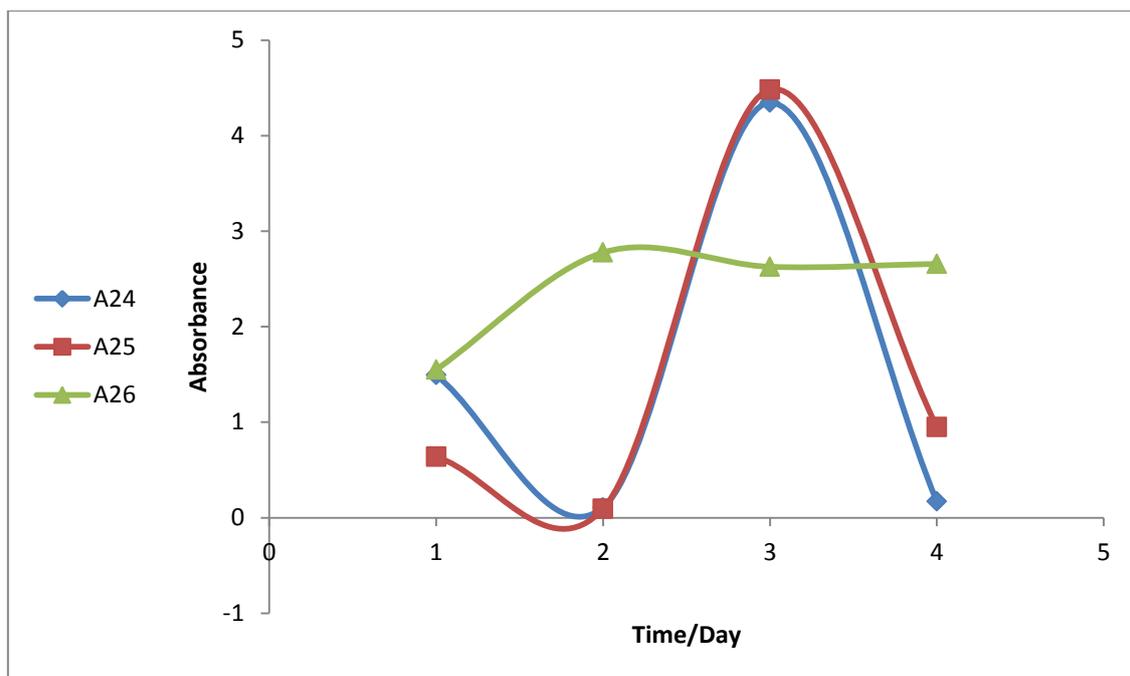
pH= 2.0			
time/day	A24 (nm)	A25 (nm)	A26 (nm)
1	0.334	2.167	0.938
2	0.5031	2.743	2.83
3	0.537	0.1803	1.8511
4	0.638	0.265	2.609
pH= 7.0			
time/day	A24 (nm)	A25 (nm)	A26 (nm)
1	0.345	2.169	1.67
2	3.0336	3.0072	1.272
3	4.447	0.2982	1.7716
4	0.6851	0.4906	1.365
pH= 8.0			
time/day	A24 (nm)	A25 (nm)	A26 (nm)
1	1.493	0.638	1.55
2	0.107	0.0946	2.7761
3	4.3449	4.481	2.627
4	0.1697	0.95	2.6574



شكل (3-59) التحرر الدوائي للبوليمرات (A24-A26) في الوسط الحامضي (pH=2)



شكل (3-60) التحرر الدوائي للبوليمرات (A24-A26) في الوسط المتعادل (pH=7)



شكل (3-61) التحرر الدوائي للبوليمرات (A24-A26) في الوسط القاعدي (pH=8)

11-3 ذوبانية البوليمرات المحضرة

تم اجراء تجارب الذوبانية للبوليمرات الدوائية المحضرة (A1-A26) في المذيبات العضوية المختلفة حيث تم ملاحظة نتائج الاذابة بتلك المذيبات وحسب الجدول (8-3)

جدول (8-3) ذوبانية البوليمرات الدوائية في المذيبات العضوية المختلفة

Prodrug polymer	DMF	DMSO	H ₂ O	Acetone	Hexane	Acetonitrile
A1	+	+	+	-	-	+
A2	+	+	+	+	Partially	+
A3	+	+	+	Partially	Partially	+
A4	+	+	+	+	-	+
A5	+	+	+	-	-	+
A6	+	+	+	+	+	+
A7	+	+	+	+	Partially	+
A8	+	+	+	+	+	+
A9	+	+	+	+	+	+
A10	+	+	+	+	+	+
A11	+	+	+	+	+	+
A12	+	+	+	+	+	+
A13	+	+	+	-	-	+
A14	+	+	+	+	+	+
A15	+	+	+	+	+	+
A16	+	+	+	+	+	+

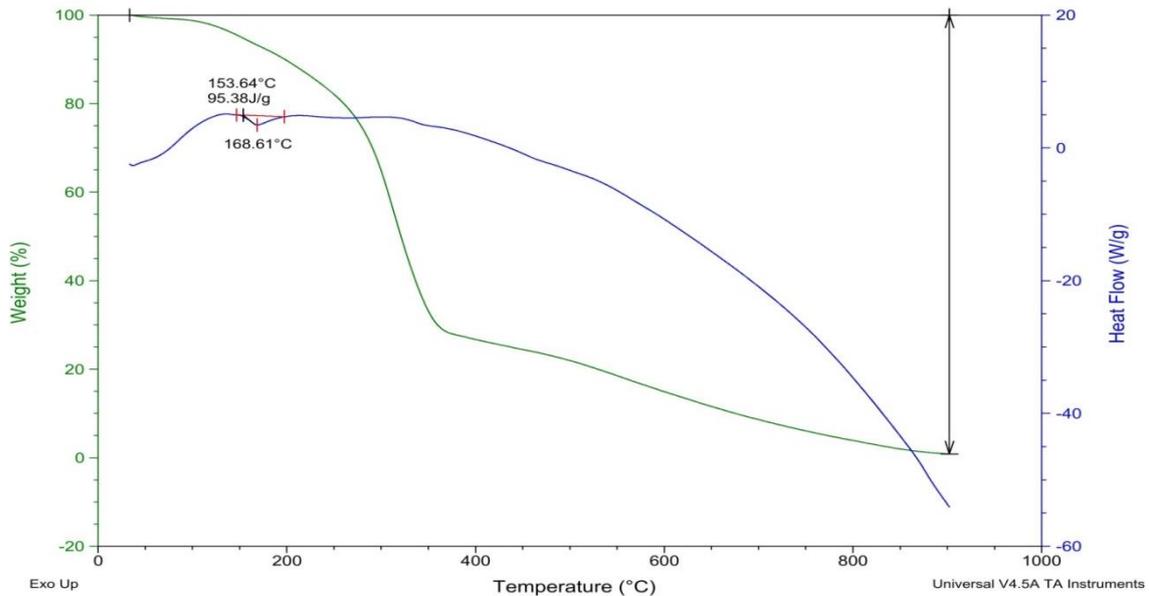
A17	+	+	+	+	+	+
A18	+	+	+	+	+	-
A19	+	+	+	+	+	+
A20	+	+	+	+	+	+
A21	+	+	+	+	+	+
A22	+	+	+	+	+	+
A23	+	+	+	+	+	+
A24	+	+	+	+	+	+
A25	+	+	+	+	+	+
A26	+	+	+	+	+	+

تشير نتائج الاذابة بشكل عام للمركبات المختلفة باختلاف المسارات والتفاعلات التحضيرية في المذيب الماء المقطر (Distilled Water) ويعود السبب في ذلك الى كونه يمتاز بثابت عزل كهربائي عالي يساعد على تفكك البوليمر الى ايوناته وبالتالي سهولة الاذابة. ذوبانية البوليمرات الدوائية ذات الاصرة الامايدية يتوقع ان يكون تحلل الاصرة الامايدية في البوليمرات الدوائية يؤدي الى تكسر اصرة كاربون- نيتروجين والذي بالتالي يؤدي الى تكون حامض كاربوكسيلي وامونيا او الامين ويلاحظ ان تحلل الاستر اسهل بكثير من الامايد الذي يقاوم التحلل. ويتضح ان الامايدات ذات الاوزان الجزيئية الصغيرة تعد اقل ذوباناً في الماء لقابليتها على تكوين الاصرة الهيدروجينية مع جزيئات الماء. وكذا الحال فان الذوبانية تزداد مع زيادة تفرعات السلسلة البوليمرية ويعود السبب في ذلك الى انه زيادة التفرعات تؤدي الى نقصان المساحة السطحية لجزء من الهيدروكاربون غير القطبي وبالتالي تزداد الذوبانية⁽¹²⁵⁾.

3-12 التحاليل الحرارية:

تعد التحاليل الحرارية للبوليمرات من الطرق الشائعة لتشخيص المواد البوليمرية ذات التطبيقات الواسعة في المجال الطبي، حيث من الممكن تحديد الخصائص الأساسية لتلك البوليمرات وتمثل هذه التقنيات بتقنية المسح الحراري التفاضلي (DSC) ، وتقنية التحليل الوزني الحراري (TGA)، حيث يمثل تقنية TGA تقنية القياس لتغيرات وزن النموذج كدالة للزمن او لدرجة الحرارة، وتستخدم التقنية TGA في تحديد الثباتية الحرارية لذلك النموذج. اما تقنية المسح الحراري التفاضلي فهي تستخدم لمعرفة التغيرات الحرارية للنموذج كدالة لدرجة الحرارة⁽¹²⁶⁾.

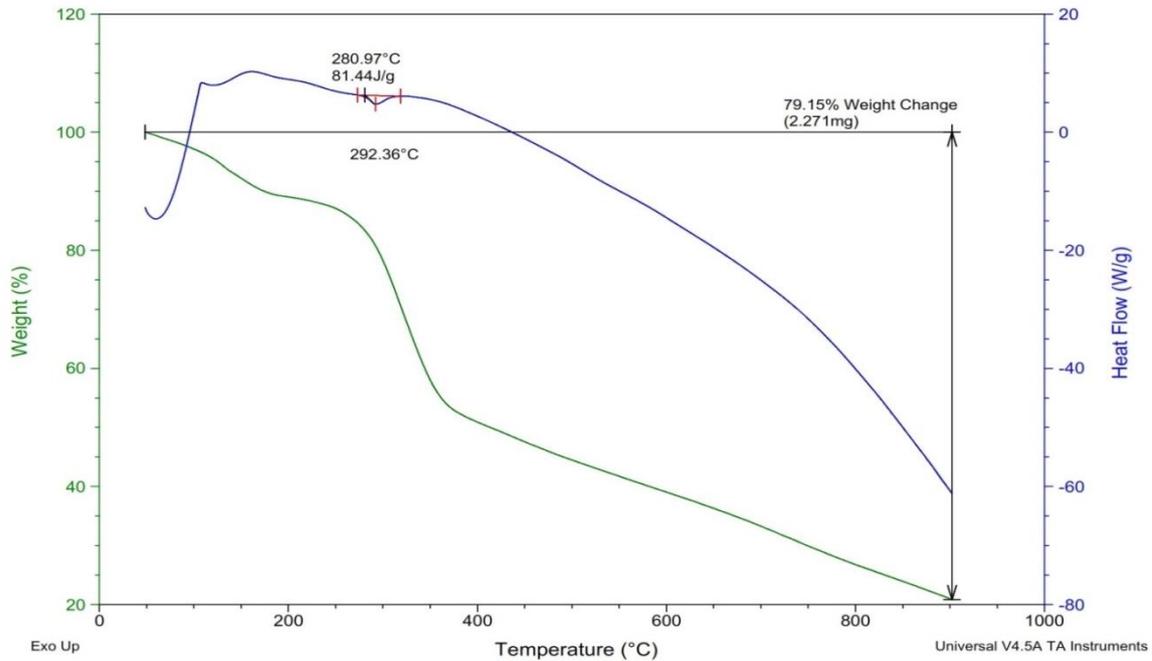
يتم اعتماد التحاليل الحرارية للتحطم البوليمري خلال تفاعل الاسترة وهي التحاليل الحرارية التفاضلية (DSC) والتحليل الحرارية الوزنية (TGA) تعد هذه الطرق ايزوثرمية، ثابتة في معدل التسخين، ثابتة من حيث السيطرة على درجة الحرارة، نلاحظ اختلاف درجات الحرارة لاستقرارية البوليمرات المحضرة وحسب المسارات المعتمدة في التحضير. ففي المسار الاول تم تحضير والباراسيتامول (A2)، حيث نلاحظ تقارب درجة الحرارة لاستقرار البوليمرات هي (360°C).



شكل (3-62) التحاليل الحرارية للبوليمر (A2)

وكما في المسار الرابع كان الاموكسيلين (A24) بدرجة حرارة استقرار (400°C) وقد تنعكس الاستقرار الحرارية بدرجات الحرارة العالية للبوليمرات الدوائية المحضرة للمفاهيم التالية: (127)

1. التغيرات الميكانيكية في الخواص للبوليمرات المحضرة دوائياً.
2. التفاعلات الكيميائية المستخدمة في تحضير البوليمرات الدوائية (التكسر الحراري، سحب جزيء الماء، الأكسدة الحرارية).
3. التغيرات الفيزيائية للبوليمرات (مثل تشوه الشكل، انسياب البلاستيك، النعومة) مع تغير درجات الحرارة.



شكل (3-63) التحاليل الحرارية للبوليمر (A24)

3-13 اختبار سمية البوليمرات الدوائية على الخلايا السرطانية للرئة:

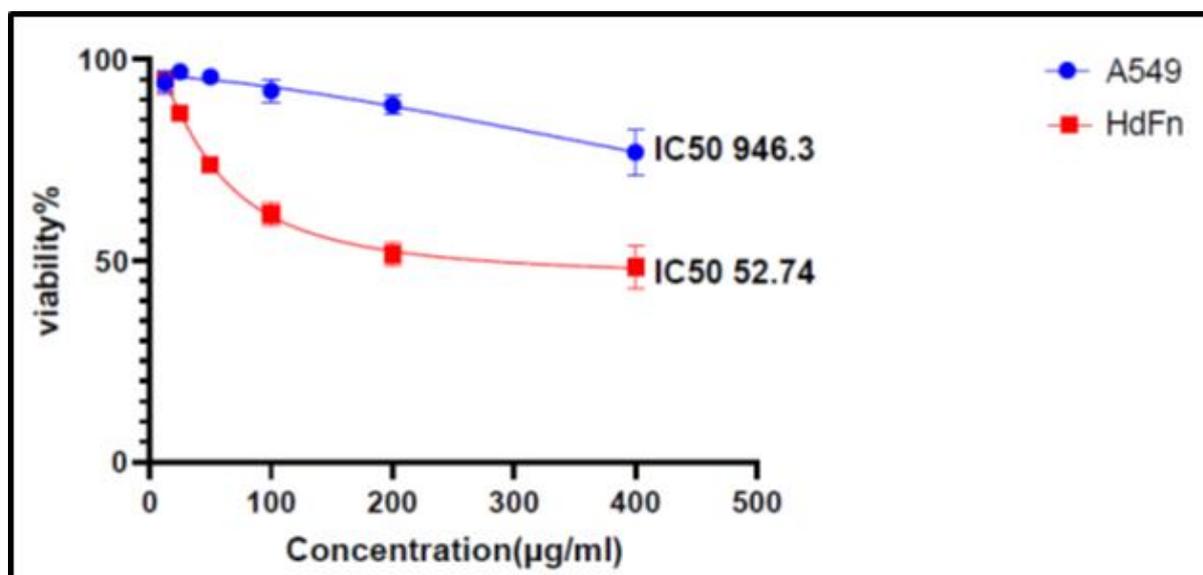
تم اختبار قابلية البوليمرات الدوائية الثلاثة في تثبيط نمو الخلايا السرطانية خارج جسم الكائن الحي وقد اجري الاختبار على خط الخلايا السرطانية البشرية للرئة (A549)، عوامل الخط بستة تراكيز وبقوات ثلاثة مكررات لكل تركيز من البوليمر الواحد والمذاب في الماء المقطر لمدة 24 ساعة وبدرجة حرارة 37 مئوية باستخدام تراكيز مختلفة تتراوح بين (12.5, 25, 50, 100, 200, 400) مايكروغرام/مل. وقد اعتمد اختبار السمية الخلوية (MTT) لتقويم تأثير تراكيز المستخلصات في نمو الخلايا بدلالة النسبة المئوية لمعدل تثبيط النمو. حيث تتعلق الدراسة باستخدام الدواء المحمل كمضاد للخلايا السرطانية في الرئة بالاعتماد على السمية لتلك الادوية المستخدمة في نطاق الدراسة :

C16 > C17 > C14
cephalexin *ciprofloxacin* *diclofenac sodium*

بحيث تكون قيم (IC 50) اعلى في بوليمر ذو C₁₆ السلفاكسين (946.3) مقارنة بقيمة (IC 50) للبوليمرين الاخرين (165.5 , 130.4) على التوالي، ويعود السبب في ذلك كون الخلايا السرطانية سببها نقصان مصادر الكاربون، النايتروجين والاكسجين الجزيئي في التغذية، وبشكل عام فأن مصادر الاوكسجين الجزيئي والكاربون مهمة جدا في انتاج ATP كوحادات بنائية وكذلك في الحفاظ على الاكسدة والاختزال داخل الخلايا.

جدول (3-9) تأثير السمية سيفالكسين على خط خلايا سرطان الرئة والخلايا السليمة

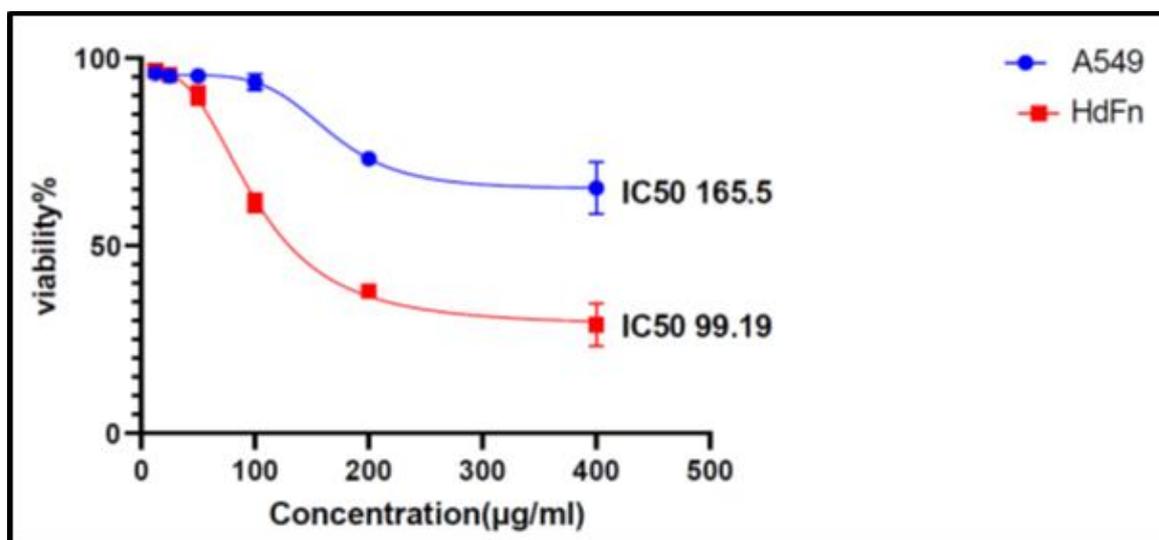
Concentration $\mu\text{g mL}^{-1}$	Mean availability (%) \pm SD	
	HdFn (الخلايا السليمة)	A549 (الخلايا المصابة)
400	76.96 \pm 5.64	48.495 \pm 5.38
200	88.696 \pm 2.24	51.65 \pm 2.98
100	92.207 \pm 2.7	61.61 \pm 2.78
50	95.71 \pm 1.51	73.95 \pm 1.72
25	96.952 \pm 1.14	86.72 \pm 1.3
12.5	94.29 \pm 2.97	94.71 \pm 2.54



شكل (3-64) تأثير البوليمر الدوائي سيفالكسين على خلايا سرطان الرئة والخلايا السليمة

جدول (10-3) تأثير السمية السيبروفلوكساسين على خط خلايا سرطان الرئة والخلايا السليمة

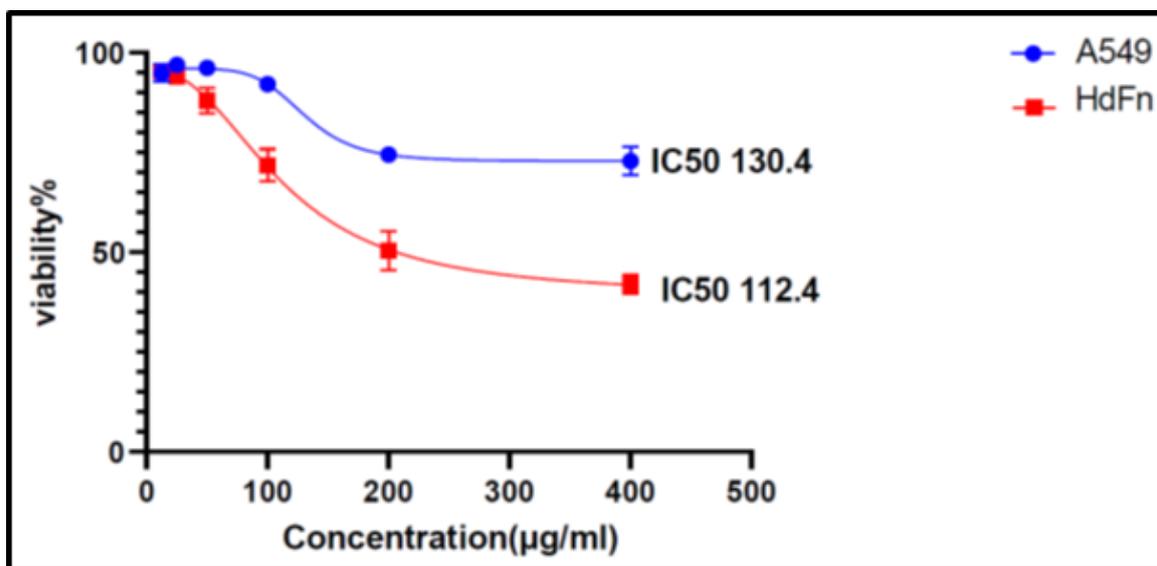
Concentration $\mu\text{g mL}^{-1}$	Mean availability (%) \pm SD	
	HdFn (الخلايا السليمة)	A549 (الخلايا المصابة)
400	65.3 \pm 6.90	28.935 \pm 5.67
200	73.22 \pm 1.2	37.84 \pm 1.73
100	93.59 \pm 2.10	61.49 \pm 2.48
50	95.33 \pm 1.18	90.04 \pm 2.42
25	95.216 \pm 0.82	95.44 \pm 0.67
12.5	95.949 \pm 1.02	96.64 \pm 1.36



شكل (65-3) تأثير البوليمر الدوائي السيبروفلوكساسين على خلايا سرطان الرئة والخلايا السليمة

جدول (3-11) تأثير السمية للديكلوفيناك صوديوم على خط خلايا سرطان الرئة والخلايا السليمة

Concentration $\mu\text{g mL}^{-1}$	Mean availability (%) \pm SD	
	HdFn (الخلايا السليمة)	A549 (الخلايا المصابة)
400	72.8 \pm 3.51	42.014 \pm 2.44
200	74.46 \pm 0.85	50.38 \pm 4.84
100	92.12 \pm 1.5	71.759 \pm 4.11
50	96.18 \pm 1.25	88.078 \pm 3.2
25	96.95 \pm 1.14	94.599 \pm 2.16
12.5	94.90 \pm 2.19	95.37 \pm 1.8



شكل (3-66) تأثير البوليمر الدوائي الديكلوفيناك صوديوم على خلايا سرطان الرئة والخلايا السليمة

3-14 الاستنتاجات:

1. تمت دراسة الخصائص الفيزيائية لجميع البوليمرات المحضرة (الانتفاخ البوليمري والزوجة الداخلية) وقد وجد ان البوليمرات تختلف في قيم اللزوجة والانتفاخ البوليمري ويعود السبب في ذلك الى تباعد الجزيئات في السلسلة البوليمرية وكذلك زيادة المساحة السطحية للبوليمر المحضر.
2. تم اجراء كشف الازابة لجميع البوليمرات الدوائية المحضرة في المذيبات العضوية المختلفة وقد اشارت النتائج الى وجود اذابة كاملة لجميع تلك البوليمرات في المذيبات المذكورة سابقاً.
3. اجريت تجارب التحرر الدوائي المحكم في الاوساط الثلاثة المحضرة مختبرياً (الحامضي، المتعادل، القاعدي) لمعرفة اي الاوساط المناسبة لإجراء التحرر الدوائي. وقد وجد ان المركب (A13) يمتاز بسرعة تحرر في كافة الاوساط الثلاثة (الحامضي، المتعادل، القاعدي) وقد يعزى ذلك لتكوين البوليمر المحضر، طبيعة الاصرة المحضرة، نوع الاصرة الموجودة في داخل تركيب البوليمر الدوائي.
4. تم قياس التحاليل الحرارية للبوليمرات الدوائية باستخدام تقنيات (DSC) و (TGA) وقد لوحظ وجود تباين واضح في درجات استقرار البوليمرات المحضرة.
5. تم اجراء دراسة الفعالية البيولوجية (مضاد سرطان الرئة) (A549) للبوليمرات السلفاكسين (A8) تكون اكثر تركيزاً للشبيط ($IC_{50} = 946$) مقارنة بالبوليمرات الاخرى (A16 ، A20) .

3-16 التوصيات:

1. تحضير وتشخيص انواع جديدة من البوليمرات الدوائية باستخدام ادوية ذات مجاميع مختلفة.
2. دراسة الفعالية البيولوجية والمضادة للسرطان لهذه البوليمرات الدوائية المحضرة.
3. دراسة امكانية تحديد قياسات الكثافة للبوليمرات المحضرة.
4. التركيز على تحميل الادوية على بوليمرات طبيعية اكثر من البوليمرات الصناعية واستخدام الانواع المناسبة من البوليمرات.
5. اعتماد البوليمرات الدوائية المحضرة في مجال الصناعات الطبية المتعددة كتعقيم، قوالب للاسنان، سماعات الاذن لكبار السن، خيوط جراحية.

المصادر

المصادر:

1. Dr.. Thenun Muhammad Aziz, d. Korkis Abdul Al-Adam: The Updated Book of Chemistry of Large Molecules, 1st Edition, (Iraq, University of Baghdad, House of Wisdom, 1989), pp. 13-14.
2. Dr. Corgis Abdullah Adam and Dr. Hussein Kashif Al-Ghitaa, Technology and Chemistry of Polymers (University of Basra, 1983), p.10.
3. Professor Dr. Ferial Muhammad Ali: Pharmaceutical Polymers, (Baghdad, Al-Mustansiriya University, 2019), p. 2
4. Jeremy Robinson, Pierre M. Saint Louis, Anoop Padmaraju: polymer in medicine "introduction to polymers department of chemical engineering university at buffalo suny. Submitted: 04-03-01 PP.6
5. Tian, H., Tang, Z., zhuang, x., chen, x., and jing, x.. Biodegradable synthetic polymers: preparation, functionalization and biomedical application. Progress in polymer science, 37 (2), 237-280. (2012)
6. Ali F. M and Ali S. M; Methionine as a Spacer between Poly Acrylic acid and Ampicillin; Baghdad Science Journal; 12(3);563-571; (2015).
7. Kathryn E.U., Scott M.C., and Robert S.L., (Polymeric Systems for controlled drug release), Chem. Rev, Vol. 99, P. 3181-3198, (1999).
8. Li Y.Q., and You H.B., (Polymer architecture and drug delivery), Pharmaceutical Research, Vol. 23, No. 1, January (2006).

9. Reja M., Quadir MA., and Haider SS., (comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled release drug delivery), J. Pharm Sci., Vol. 692, P. 274-291, (2003).
10. cheung, R. Ng., T., Wong, J., and chan, W.. Chitosan: an update on potential biomedical and pharmaceutical applications. Marine drugs, 13 (8), 5156-5186. (2015)
11. Beck, B. H., Yildirim aksoy, M., Shoemaker, C. A., fuller, S. A., and peatman, E. (2019) antimicrobial activity of the biopolymer chitosan against streptococcus iniae. Journal of fish diseases, 422 (3), 371-377.
12. Sonke Svenson, carrier based drug delivery., american chemical society, Washington DC. , endritic Nanotechnologies, Inc. sponsored by the ACS Division of colloid and surface Chemistry, PP. 11. (2004)
13. Ying Du & Baoan Chen, Combination of drugs and carriers in drug delivery technology and its development, P. 14022022
14. Paolo Trucillo, Drug Carriers: A Review on the Most Used Mathematical Models for Drug Release Department of Chemical, Material and Industrial Production Engineering, University of Naples Federico II, Piazzale Tecchio, 80; [https://doi.org/ 10.3390/pr10061094](https://doi.org/10.3390/pr10061094), . P.3. 2022
15. Paolo Trucillo, Drug Carriers: A Review on the Most Used Mathematical Models for Drug Release Department of Chemical, Material and Industrial Production Engineering, University of Naples Federico II, Piazzale Tecchio, 80; <https://doi.org/10.3390/pr10061094>. P.4,6. (2022)

16. khandare, J., and Minko, T. (2006). Polymer-Drug conjugates: progress in polymeric prodrugs. Progress in polymer science, 31 (4), 359-397.
17. Albert A., (Chemical aspects of selective toxicity), Nature, Vol. 182, P. 421–423, **(1958)**
18. Vivekkumar K. Redasani, Sanjay B. Bari, Prodrug Design, Perspectives, Approaches and Applications in Medicinal Chemistry, Academic Press is an imprint of Elsevier, , P.10 **(2015)**
19. R.B. Silverman, Prodrugs and drug delivery systems in J. Hayhurst (Ed.). The organic chemistry of drug design and drug action, Elsevier Academic press, San Diego, , PP. 497-544. **(2004)**
20. Jana, S.; Mandlekar, S. & Marathe, P. Prodrug design to improve pharmacokinetic and drug delivery properties: challenges to the discovery scientists. Curr. Med. Chem. 17 (32), 3874-908. **(2010)**
21. Stella, V. pro drugs: an overview and definition. Pro drugs as Novel drug delivery systems, ACS Symposium series. 14: American chemical society;. P. 1-115. **(1975)**
22. C.G. wermuth, designing prodrug and bioprecursors, in C.G. wermuth (Ed.) the practice of medicinal chemistry, third ed. Elsevier academic press. Amsterdam, , PP. 561e585**(2008)**.
23. G.R. Kokil, P.V. Rewatkar, Bioprecursor prodrugs: molecular modification of the active principle, mini rev. med. Chem. 10 1316e1330. **(2010)**

24. Testa B., (Prodrugs, bridging pharmacodynamics/ pharmacokinetic gaps), *Curr Opin Chem Biol*, Vol. 13, P. 338-344, (2009).
25. Kristina M., and Jarkko R., (Prodrug- an Efficient way to breach delivery and targeting barriers), *J. of Current Topics in Medicinal Chemistry*, Vol. 11, P. 2265-287, (2011).
26. Cecchi R., Rusconi L., Tanzi M. C., Danusso F., and Ferruti P., (Synthesis and Pharmacological Evaluation of poly (Oxy-ethylene) Derivatives of 4-Isobutylphenyl-2-propionic acid "Ibuprofen"). *J. Med. Chem.*, Vol. 24(5), P. 622-628, (1981).
27. Giammuna G., and Carlici B., *J. Bioarl. Compar. Polym.*, Vol. 6.2, P. 129-134, (1991).
28. Iarsen C., and Johansen Acia M., *Pharm. Nordica*, Vol. 2, P. 57-65, (1989).
29. Bonina F. P., Motenegro L., De caprariis P., Palagiano F., Trapani G., and Liso G., (In vitro and in vivo evaluation of polyoxyethylene indomethacin esters as dermal prodrugs), *J. Control Release*, Vol. 34, P. 223-232, (1995).
30. J. Oxford, Oseltamivir in the management of influenza, expert opin. *Pharmacol.* 6 2493, 2500. (2005)
31. Yang, L., & Fassihi, R., Zero-order release kinetics from a self-correcting floatable asymmetric configuration drug delivery system. *Journal of pharmaceutical sciences*, 85(2), 170-173. (1996).
32. Torchilin V.P., (structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems), *J. of controlled Release*, Vol. 73, P. 37-72, (2001).

33. Debjit Bhowmik, Itarish Gopinath, B. pragati Kumar, S. Duraivel, K.P. Sampath Kumar, "Controlled drug delivery systems", Journal. The pharma innovation, Vol. 1 No. 10. P. 24 (2012).
34. Kumar M. N. R, Kumar N , Domb A. J and Arora M;; Pharmaceutical polymeric controlled drug delivery systems; In Filled elastomers drug delivery systems. Springer, Berlin, Heidelberg ;160(15); 45-117. (2002)
35. Chung M. F, Liu H. Y, Lin K. J, Chia W. T and Sung H. W;; A pH-Responsive Carrier System that Generates NO Bubbles to Trigger Drug Release and Reverse PGlycoprotein-Mediated Multidrug Resistance; Angewandte Chemie International Edition; 54(34); 9890-9893(2015)
36. Tan L. L, Li, H Zhou Y, Zhang Y, Feng X., Wang B and Yang Y. W; Zn²⁺- Triggered Drug Release from Biocompatible Zirconium MOFs Equipped with Supramolecular Gates; Small; 11(31); 3807-3813. ; (2015)
37. Cho K, Wang X. U, Nie S and Shin D. M;; Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer; Clinical cancer research; 14(5); 1310-1316(2008)
38. A. Albert, Selective toxicity with special reference to chemotherapy, John wiley & Sons, New York, 1951, B. A. Albert, chemical aspects of selective toxicity, Nature 182 (1958) 421e423; C. J. Rautio, prodrug strategies and drug design, in methods and principles in medicinal chemistry, prodrugs and Targeted delivery, Wiley VCH, Weinheim, , PP. 3e26. (2011)

39. J. Oxford, oseltamivir in the management of influenza, expert opin pharmacol . 6 2493-2500. **(2005)**
40. S.B. Hanauer, Review article: high dose aminosalicylates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis, Aliment, pharm. Ther. 24 37-40. **(2006)**
41. C. Schneider, O.N. Gordon, R.L. Edwards, P.B. Luis, Degradation of curcumin: from mechanism to biological implications, J. Agric. Food Chem. 63 7606-7614. **(2015)**
42. Boetker J, Water J. J, Aho J, Arnfast L, Bohr A and Rantanen J;; Modifying release characteristics from 3D printed drug-eluting products; European Journal of Pharmaceutical Sciences; 90(8); 47-52. **(2016)**
43. Kumari A, Yadav S. K and Yadav S. C;; Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems; Colloids and surfaces B: Biointerfaces; 75(1);1-18. **(2010)**
44. Testa B., (prodrug bringing pharmacodynamics/ pharmacokinetic gaps), curr opin chem boil, vol. 13, P. 338-344, **(2009)**
45. Vivekkumar K. Redasani, Sanjay B. Bari, Prodrug Design, Perspectives, Approaches and Applications in Medicinal Chemistry, amsterdam boston heidelberg london, new york, Academic Press is an imprint of Elsevier, P. 51-52, **(2015)**.
46. Torchilin V. P;; Structure and design of polymeric surfactantbased drug delivery systems; Journal of controlled release; 73(2-3); 137- 172. **(2001)**
47. Khandare J and Minko T;; Polymer–drug conjugates: progress in polymeric prodrugs; Progress in polymer science; 31(4);359-397. **(2006)**

48. Dixit V. Bhalani 1,2, Bhingaradiya Nutan 3 , Avinash Kumar, Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics, Biomedicines, 10, 2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>, P. 4,5. **(2022)**
49. J. Deruiter, Principles Of Drug Action 1 , Spring 2005 , Resonance and Induction Resonance and Inductive Effects of Various Functional Groups Inductive Effects : Electron-Withdrawing Inductive Effects : Electron-Donating Resonance Effects Electron Withdrawing Resonance Effects Electron Donating, , P. 1,2. **(2005)**
50. Khandare J. and Minko T; Polymer drug conjugates progress in polymeric prodrugs progress in polymer science; 31 (4); 359-397. ; **(2006)**.
51. Firyal M. A., Saadoon A. A. and Faris H. A. M; Synthesis and characterization of Novel prodrug polymers and their controlled Release; Journal of University of Babylon; 24(9); 2527-2543.; **(2016)**
52. Schulz P, Rodriguez M, Del Blanco L, Pistonesi M, Agullo E. Emulsification properties of chitosan. Colloid Polym Sci; 276: 1159-65. **(1998)**
53. Dodane V, Vilivalam V. Pharmaceutical applications of chitosan. Pharm Sci Technol Today; 1: 246-53. **(1998)**.
54. Kato Y, Onishi H, Machida Y. Application of chitin and chitosan derivatives in the pharmaceutical field. Curr Pharm Biotechno; 4:303-9, **(2003)**.
55. Kumar M, Hudson S. In: Wnek G, Bowlin G, Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering. New York, Marcel Dekker, Inc.; 310-23. **(2004)**

56. Felt, B, et al. Chitosan: a unique polysaccharide for drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm* - - (1998)
57. Wurzburg, O.B. *Modified Starches: Properties and Uses*; CRC Press: Boca Raton, p. 277,. (1986)
58. Suo, A., Qian Yao, J.Y. and Zhang, W. *J. Appl. Polym. Sci.*, 103(3), 1382–1388 (2007)
59. Onishi, H.; Machida, Y. Biodegradation and distribution of water-soluble chitosan in mice. *Biomaterials*, 20, 175–182. (1999)
60. Zhang, H.; Alsarra, I.A.; Neau, S.H. An in vitro evaluation of a chitosan-containing multiparticulate system for macromolecule delivery to the colon. *Int. J. Pharm.*, 239, 197–205. (2002)
61. Laura Nicolle, Céline M. A. Journot and Sandrine Gerber-Lemaire, Chitosan Functionalization: Covalent and Non-Covalent Interactions and Their Characterization, Institute of Chemical Sciences and Engineering Ecole Polytechnique, DOI: <https://doi.org/10.3390/polym13234118>, Published: 26 November 2021, P. 1, (2021).
62. Zhang, Y.Q.; Niu, Y.G.; Luo, Y.C.; Ge, M.; Yang, T.; Yu, L.L.; Wang, Q. Fabrication, characterization and antimicrobial activities of thymol-loaded zein nanoparticles stabilized by sodium caseinate-chitosan hydrochloride double layers. *Food Chem.*, 142, 269–275. (2014)
63. Rafik Karaman, Samia Al-Kurd, Reem Yaghmour, Ahmad Amro, Donia Karaman, Antibacterial Activity of Novel Prodrugs of Amoxicillin and Cephalexin, *World Journal of Pharmaceutical Research*, <https://dspace.alquds.edu/handle/20.500.12213/855>, Vol 4, Issue 09,., P336-337. (2015)
64. Sofia Maina, Ashish A. Prabhu, et. al., Prospects on Bio-based 2,3-butanediol and acetoin production: recent

- progress and advances, *Biotechnology advances*, doi: 10.1016/j.biotechadv.2021.107783, P. 1-2, (2021)
65. Abdallah S Elgharbawy, A Review on Phthalic Anhydride Industry and Uses, *Annals of Petroleum and Petrochemical Engineering*, Ann Petro Petrochem eng, P. 1 (2021)
66. Aiedeh, K., & Taha, M. O. Synthesis of chitosan succinate and chitosan phthalate and their evaluation as suggested matrices in orally administered, colon-specific drug delivery systems. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 332(3), 103-107. (1999).
67. Seeli, D. S., & Prabakaran, M. Guar gum succinate as a carrier for colon-specific drug delivery. *International journal of biological macromolecules*, 84, 10-15. (2016).
68. Campoli-Richards, D. M., & Brogden, R. N. Sulbactam/ampicillin. *Drugs*, 33(6), 577-609. (1987).
69. Kadajji V, Betagari G. Water soluble polymers for pharmaceutical applications. *Polymer* 3:1972-2009. (2011)
70. Song S, Kim B . Characteristic rheological features of (PVA) solutions in water-containing solvents with different hydration states. *Polymer*, 45:2381-2386. (2004)
71. Tsujiyama S, Nitta T, Maoka T. Biodegradation of polyvinyl alcohol by *flammulina velutipes* in an unsubmerged culture. *J. Biosci. Bioeng* 112:58–62.(2011).
72. Moore G, Saunders M . Advances in biodegradable polymers. *Rapra Technol. Rev. Report*, 98(9):20-25. (1997)
73. Bodugoz H, Macias C, Kung J, Muratoglu O . Poly(vinyl alcohol)– acrylamide hydrogels as load-bearing cartilage

- substitute. *Biomaterials*, 30:589-596. (2009)
74. Bodugoz H, Choi J, Oral E, Kung J, Macias C, Braithwaite G, Muratoglu O . The effect of polyethylene glycol on the stability of pores in polyvinyl alcohol hydrogels during annealing. *Biomaterials*, 29:141- 149 (2008).
75. Haweel C, Ammar SH. Preparation of Polyvinyl Alcohol from Local Raw Material. *Iraqi J. Chem. Petrol. Eng.*, 9:15-21. (2008)
76. Hassan CM, Peppas NA. Structure and Applications of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods. *Adv. Polym. Sci.*, 153:37-65. (2000)
77. Ding, B.; Kim, H.Y.; Lee, S.C.; Shao, C.L.; Lee, D.R.; Park, S.J.; Kwag, G.B.; Choi, K.J. Preparation and characterization of a nanoscale poly(vinyl alcohol) fiber aggregate produced by an electrospinning method. *J. Polym. Sci. Part B*, 40, 1261–1268. (2002)
78. Shi, R.; Bi, J.; Zhang, Z.; Zhu, A.; Chen, D.; Zhou, X.; Zhang, L.; Tian, W. The effect of citric acid on the structural properties and cytotoxicity of the polyvinyl alcohol/starch films when molding at high temperature. *Carbohydr. Polym.*, 74, 763–770. (2008)
79. Chiellini, E.; Corti, A.; D'Antone, S.; Solaro, R. Biodegradation of poly(vinyl alcohol) based materials. *Prog. Polym. Sci.*, 28, 963–1014.(2008)
80. Rescignanoa, N.; Fortunati, E.; Montesano, S.; Emiliani, C.; Kenny, J.M.; Martino, S.; Armentano, I. (PVA) bio-nanocomposites: A new take-off using cellulose nanocrystals and PLGA nanoparticles. *Carbohydr. Polym.*, 99, 47–58. (2014)

81. Gaina, C.; Ursache, O.; Gaina, V.; Ionita, D. Study on the Chemical Modification of Poly(Vinyl Alcohol) with 4-Maleimidophenyl Isocyanate. *Polym. Plast. Technol. Eng.*, 51, 65–70. (2012)
82. Erdmenger, T.; Sanchez, C.G.; Vitz, J.; Hoogenboom, R.; Schubert, U.S. Recent developments in the utilization of green solvents in polymer chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, 39, 3317–3333. (2010)
83. Yahya, G.O.; Ali, S.A.; Al-Naafa, M.A.; Hamad, E.Z. Preparation and viscosity behavior of hydrophobically modified poly(vinyl alcohol) (PVA). *J. Appl. Polym. Sci.*, 57, 343–352. (2010)
84. Rim, I.W.; Robertson, R.E.; Robert, Z. Effects of Some Nonionic Polymeric Additives on the Crystallization of Calcium Carbonate. *Cryst. Growth Des.*, 5, 513–522. (2005)
85. Wang, S.; Ren, J.; Li, W.; Sun, R.; Liu, S. Properties of polyvinyl alcohol/xylan composite films with citric acid. *Carbohydr. Polym.*, 103, 94–99. (2014)
86. Sahoo, S.K.; Panyam, J.; Prabha, S.; Labhasetwar, V. Residual polyvinyl alcohol associated with poly (d,l-lactide-co-glycolide) nanoparticles affects their physical properties and cellular uptake. *J. Control. Release*, 82, 105–114. (2002)
87. Zhang, Y.; Ye, L.; Cui, M.; Yang, B.; Li, J.; Sun, H.; Yao, F. Physically crosslinked poly(vinyl alcohol)–carrageenan composite hydrogels: Pore structure stability and cell adhesive ability. *RSC Adv.*, 5, 78180–78191. (2015)
88. Chopra, P.; Nayak, D.; Nanda, A.; Ashe, S.; Rauta, P.R.; Nayak, B. Fabrication of poly(vinyl alcohol)-Carrageenan scaffolds for cryopreservation: Effect of composition on cell viability. *Carbohydr. Polym.*, 147, 509–516. (2016)

89. Wali A, Zhang Y, Sengupta P, Higaki Y, Takahara A, Badiger MV. Electrospinning of non-ionic cellulose ethers/polyvinyl alcohol nanofibers: characterization and applications. *Carbohydr. Polym.*; 181(1):175-182. **(2018)**
90. Agrawal SL, Rai N. DMA and conductivity studies in PVA: NH₄SCN: DMSO: MWNT nanocomposite polymer dried gel electrolytes. *J. Nanomater.*; 16(1):1-7. doi:10.1155/2015/435625. **(2015)**
91. Čalija, B.; Cekić, N.; Savić, S.; Daniels, R.; Marković, B.; Milić, J. pH-sensitive microparticles for oral drug delivery based on alginate/oligochitosan/Eudragit® L100–55 “sandwich” polyelectrolyte complex. *Colloid. Surf. B*, 110, 395–402. **(2013)**
92. Yasuo SAKAI, Koichi HAYANO, Hiroe YOSHIOKA, and Hisashi YOSHIOKA, A Novel Method of Dissolving Chitosan in Water for Industrial Application, *Polymer Journal*, , Vol. 33, No. 8, pp 640—642 **(2001)**
93. Rizan Hazem Abbas: Preparation and modification of some new pharmaceutical polymers of carboxymethyl cellulose and a study of some of its applications, a letter submitted to the Council of the College of Science, University of Babylon to obtain a master's degree, pg. 14, 2005.
94. Koh, M., H., Preparation and characterization of carboxymethyl cellulose from sugarcane bagasse (Doctoral dissertation, UTAR). **(2013)**.
95. Maida, J., *Global Carboxymethyl Cellulose Market-Drivers and Forecasts by Technavio* (London: Bussiness Wire). **(2017)**
96. Heinze, T., Pfeiiffer, K., Studies on the synthesis and characterization of carboxymethylcellulose. *Die*

- Angewandte Makromolekulare Chemie., 266 (1), 37-45
(1999)
97. Akram Ashames, Fahad Pervaiz, Moawia Al-Tabakha, Kanza Khalid, Synthesis of cross-linked carboxymethyl cellulose and poly (2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid) hydrogel for sustained drug release optimized by Box-Behnken Design, Received 1 April 2022; revised 28 July 2022; accepted 27 August 2022, Available online 5 September 2022, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2022.101541.>, Available online 5 September 2022, P. 1, (2022).
 98. Inphonlek, S.; Sunintaboon, P.; Leonard, M.; Durand, A. Chitosan/carboxymethylcellulose-stabilized poly(lactide-co-glycolide) particles as bio-based drug delivery carriers. Carbohydr. Polym., 242, 116417. (2020)
 99. Koneru, A.; Dharmalingam, K.; Anandalaksh, R. Cellulose based nanocomposite hydrogel films consisting of sodium carboxymethylcellulose–grapefruit seed extract nanoparticles for potential wound healing applications. Int. J. Biol. Macromol., 148, 833–842. (2020)
 100. Calegari, F.; Da Silva, B.C.; Tedim, J.; Ferreira, M.; Berton, M.A.; Marino, C.E. Benzotriazole encapsulation in spray-dried carboxymethylcellulose microspheres for active corrosion protection of carbon steel. Prog. Org. Coatings, 138, 105329. (2020)
 101. Rachtanapun, P.; Eitssayeam, S.; Pengpat, K. Study of Carboxymethyl Cellulose from Papaya Peels Binder in Ceramics. Adv. Mater. Res., 93–94, 17–21. (2010)
 102. Ghorpade, V.S.; Yadav, A.V.; Dias, R.J. Citric acid cross linked β -cyclodextrin/carboxymethyl cellulose hydrogel films for controlled delivery of poorly soluble drugs. Carbohydr. Polym., 164, 339–348. (2017)
 103. Gregorova, A.; Saha, N.; Kitano, T.; Saha, P. Hydrothermal effect and mechanical stress properties of carboxymethylcellulose based hydrogel food packaging. Carbohydr. Polym., 117, 559–568. (2015)

104. Kowalczyk, D.; Kordowska-Wiater, M.; Złotek, U.; Skrzypek, T. Antifungal resistance and physicochemical attributes of apricots coated with potassium sorbate added carboxymethyl cellulose-based emulsion. *Int. J. Food Sci. Technol.*, 53, 728–734. **(2018)**
105. Kowalczyk, K.; Kordowska-Wiater, M.; Kałwa, K.; Skrzypek, T.; Sikora, M.; Łupina, K. Physiological, qualitative, and microbiological changes of minimally processed Brussels sprouts in response to coating with carboxymethyl cellulose/candelilla wax emulsion. *J. Food Process. Preserv.*, 43, e14004. **(2019)**
106. Tang, Y.; Yang, Y.; Wang, Q.; Tang, Y.; Li, F.; Zhao, J.; Zhang, Y.; Ming, J. Combined effect of carboxymethylcellulose and salt on structural properties of wheat gluten proteins. *Food Hydrocoll.*, 97, 105189. **(2019)**
107. Yuliarti, O.; Mei, K.H.; Ting, Z.K.X.; Yi, K.Y. Influence of combination carboxymethylcellulose and pectin on the stability of acidified milk drinks. *Food Hydrocoll.*, 89, 216–223 **(2019)**
108. Saja Ali Ahmed, Anti-Proliferative and cell cycle arrest potentials of 3-O-acetyl-11-keto- β -boswellic acid against tumor cell lines in vitro, P. 1 **(2021)**
109. Shaima Abdel-Hussein Nehme, Study of the chemical content and anti-growth activity of some types of cancerous lines of papyrus pollen extract *Typha Domigensis pers* and evaluation of its protective role against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats, Master's thesis, Al-Mustansiriya University, College of Basic Education, p. 2, (2021)
110. Nina Helbekkmo, Advanced non-small cell lung cancer effects of chemotherapy and impact on health related

- quality of life, university of tromso institute of clinical medicine, P. 9 (2009)
111. Gan B. Bajracharya , Rashmi Koju, et. al., Plasticizers: Synthesis of phthalate esters via FeCl₃-Catalyzed nucleophilic addition of alcohols to phthalic anhydride, science direct, <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2021.100190>, P. 2 (2021)
112. Zheng-Fa Zhou, Wei-bing Xu, Dian He, Ji-xian Fan, Feng Yu, Feng-Mei Ren, Solid-State Grafting of Succinic Anhydride onto Poly(vinyl alcohol) , 2006, Hefei University of Technology, Hefei, Anhui 230009, China Received 6 May 2006; accepted 16 July 2006 DOI 10.1002/app.25190 Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).
113. Warinporn Klunklin 1, Kittisak Jantanasakulwong 1 2 3, Yuthana Phimolsiripol, 2020, Synthesis, Characterization, and Application of Carboxymethyl Cellulose from Asparagus Stalk End, PMID: 33379203 PMCID: PMC7795991 DOI: 10.3390/polym13010081
114. Carmen P. Jiménez-Gómez, Juan Antonio Cecilia, Chitosan: A Natural Biopolymer with a Wide and Varied Range of Applications, Molecules, 25, 3981; doi:10.3390/molecules25173981, www.mdpi.com/journal/molecules, P.3 (2020)
115. Tamara Falah Hassan Haleem, Synthesis and characterization of some new prodrug derivations based on chitosan and study of some their applications, master of science in chemistry, P.30 (2016)
116. Faris Hammod Mohammed, Synthesis and Modification of some new prodrug polymers, Ph.D. thesis in organic chemistry ,university of Babylon, college of science, P. 38 , (2015)

117. "Lactel absorbable polymers - Inherent Viscosity vs. Molecular Weight", <http://www.absorbables.com/inherentviscosity.htm>.
118. Bonina F. P., Motenegro L., De caprariis P., Palagiano F., Trapani G., and Liso G., (In vitro and in vivo evaluation of polyoxyethylene indomethacin esters as dermal prodrugs), *J. Control Release*, Vol. 34, P. 223-232, (1995)
119. Cowie, J.M.G., "Polymer Chemistry and polymer science of Modern Materials", New York, P.4, (1973).
120. Juergen Siepmann, Ronald A. Seigel, Michael J. Rathbone, *Fundamentals and applications of control release drug delivery*, Springer New York Dordrecht Heidelberg London, Doi: 10.1007/978-1-4614-0881-9, P. 155, (2012)
121. Yuyuan Lu, Lijia An. and Zhen-Gang Wang, *Intrinsic Viscosity of Polymers: General Theory Based on a Partially Permeable Sphere Model*, *Macromolecules* 2013, 46, 14, 5731–5740, Publication Date: July 2, 2013, <https://doi.org/10.1021/ma400872s>, P.13, (2013)
122. Yuanhang Yang, Hong Zhao, *Water-induced polymer swelling and its application in soft electronics*, Volume 577, 1 March 2022, 151895, <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2021.151895>, P.3, (2022)
123. Fox, T. G., JR, and P. J. Flory, "Intrinsic Viscosity – Temperature Relationships for Polyisobutylene in Various solvents", *J. Applied Phys.*, 1951.
124. Nathan R. Richbourg, Nicholas A. Peppas, *The Swollen Polymer Network Hypothesis: Quantitative Models of Hydrogel Swelling, Stiffness, and Solute Transport*, Elsevier, <https://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0>, P.8 (2020)
125. Joseph Kern, Shruti Venkatram, Manali Banerjee, Blair Brettmann and Rampi Ramprasad, *Solvent selection for polymers enabled by generalized chemical fingerprinting and machine learning*, *Physical Chemistry Chemical Physics journal*, Issue 43, <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2022/cp/d2cp03735a>, P.2, (2022)

-
126. Ali Cem Recber, Thermal analysis of poly(desamino arylates), *New Jersey Institute of Technology, Theses*. 584. <https://digitalcommons.njit.edu/theses/584>, (2004).
127. Martin Malmsten, *Biopolymers at Interfaces*, Second Edition, CRC Press, ISBN: 0-8247-0863-6,9780824708634 ,P. 525, (2003)

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
And Scientific Research
University of Babylon
College of Science
Department of Chemistry



*Synthesis and Modification of Some
New Prodrug Polymers and Study of
Some of Their Applications*

Submitted to the Council of College of Science
University of Babylon

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of
Doctor for Philosophy in Organic Chemistry

A Ph.D. By

Wisam Abdul Jaleel Jawad Kadhim

(B.Sc in Science of Chemistry / Babylon University 1998)

(M.Sc. in Science of Chemistry / Babylon University 2001)

Supervised by

Assist. Prof. Dr. Faris Hammud Mohammed

2023 A.D.

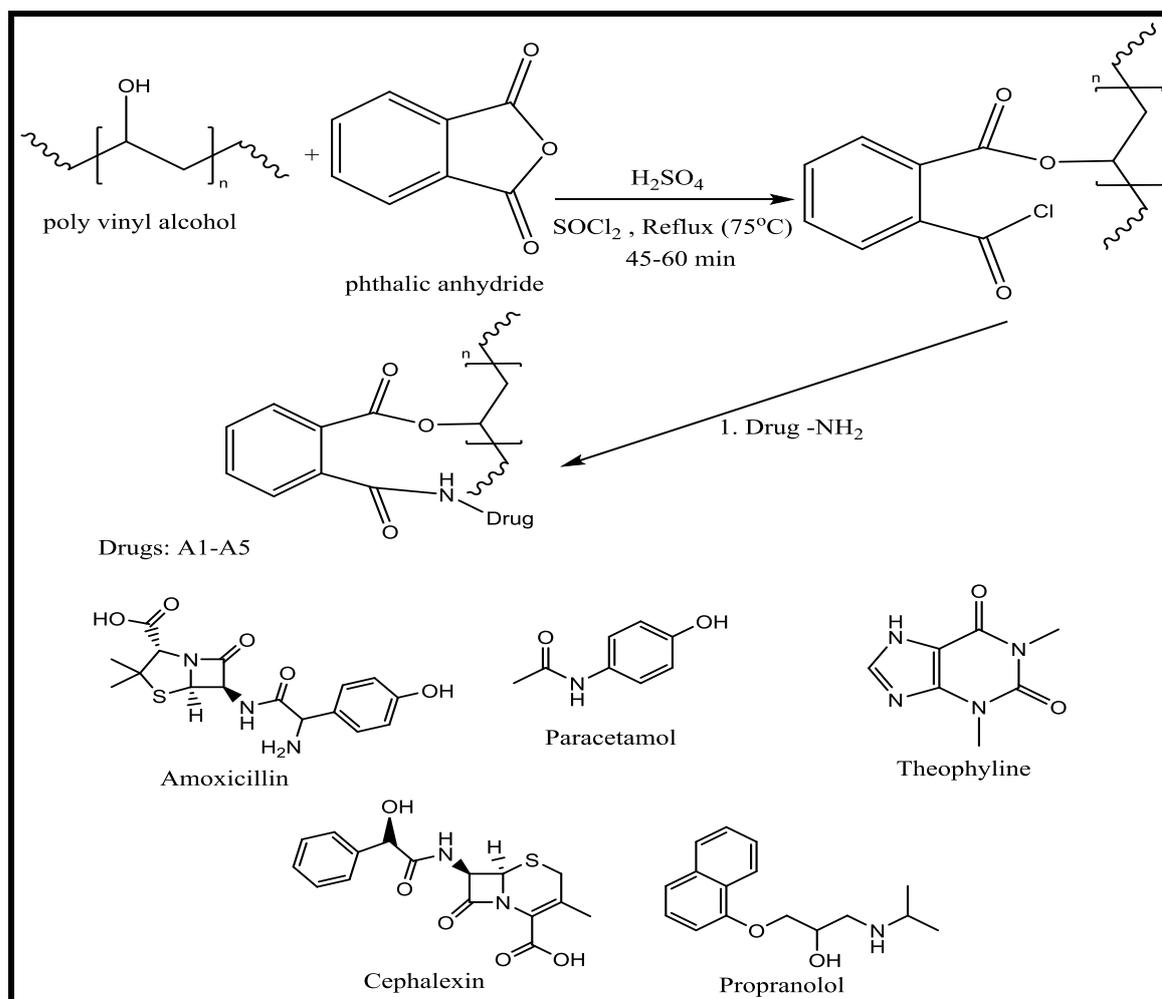
1444 A.H.

Abstract:

Both of Amide and Carboxylic prodrug polymers were prepared through esterification reaction in a suitable conditions according to their lines:

First Route:

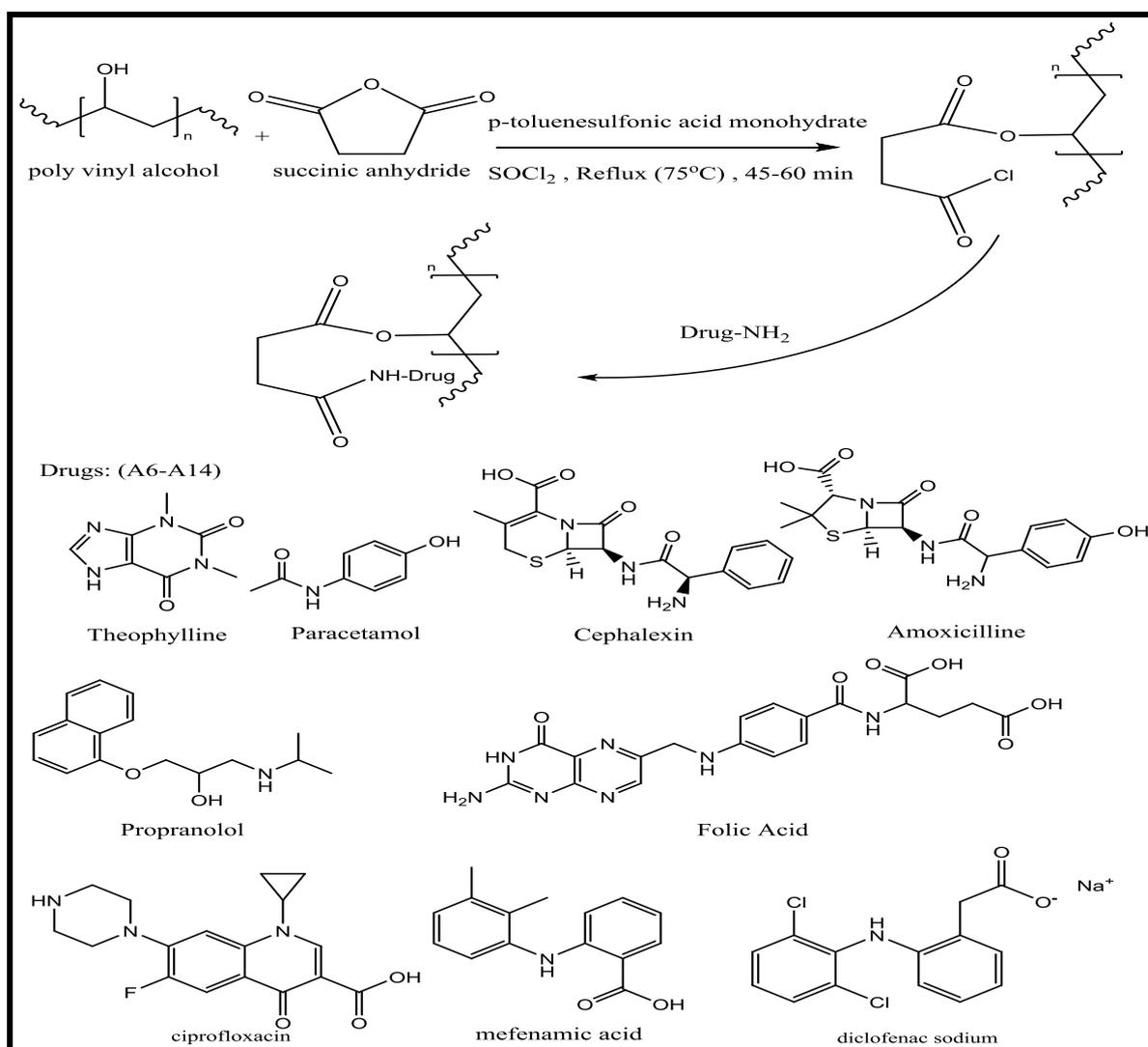
The polymers (A1-A5) were prepared through the reaction between poly vinyl alcohol and phthalic anhydride then the product will be converted to chloride derivative by addition thionyl chloride (SOCl_2) then substituted with amine drugs (Amoxicillin, Paracetamol, theophylline, cephalixin, propranolol).



Scheme (1) Synthesis of Prodrug polymers (A1-A5)

Second Route:

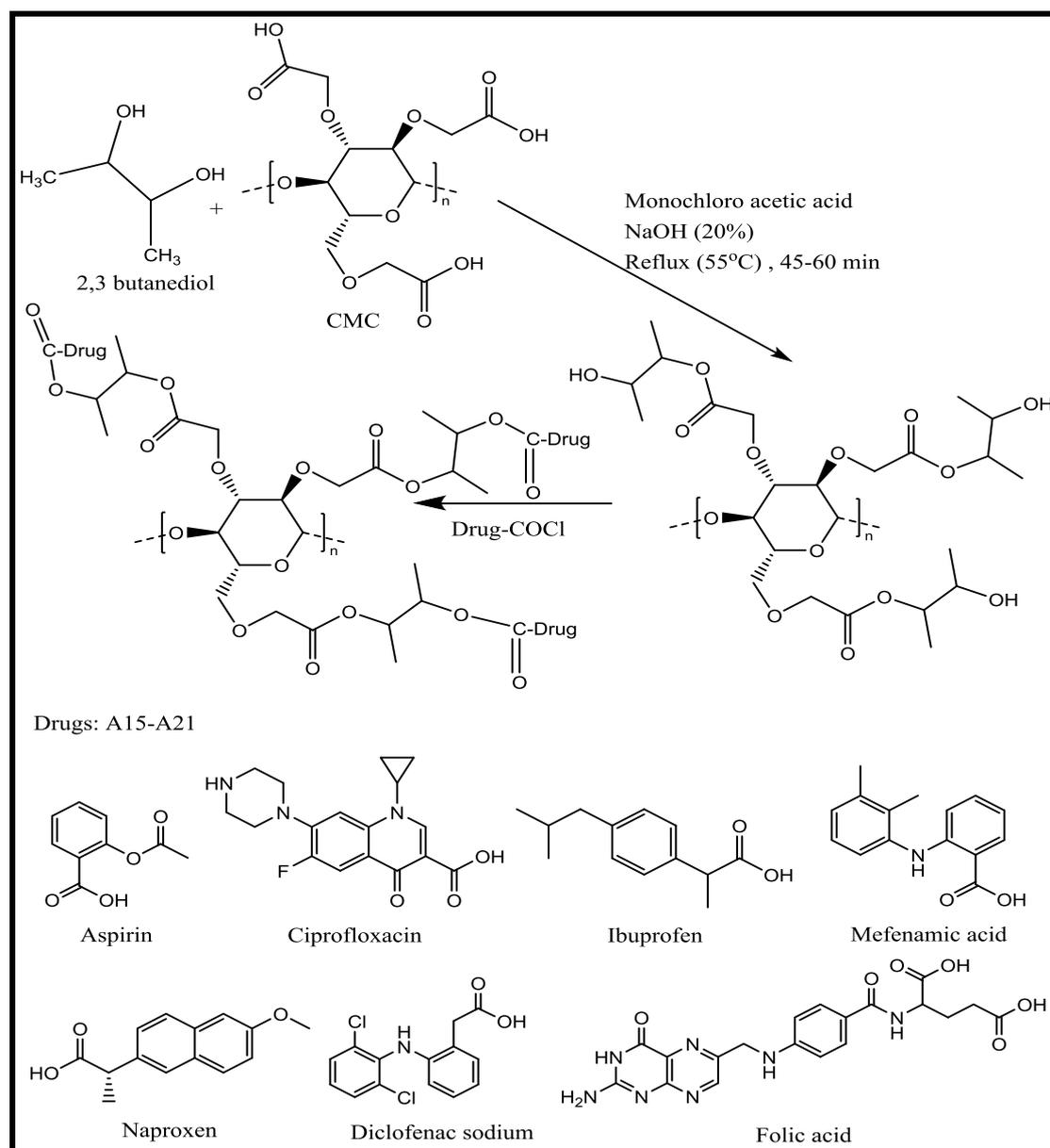
The polymers (A6-A14) were prepared by the chemical reaction between poly vinyl alcohol and succinic anhydride through finding a suitable catalyst and temperature, also the thionyl chloride was added to the product to form chloride derivatives and then substituted by amine drugs (theophylline, Paracetamol, cephalixin, Amoxicillin, propranolol, folic acid, ciprofloxacin, mefenamic acid, diclofenac sodium).



Scheme (2) Synthesis of Prodrug polymers (A6-A14)

Third Route:

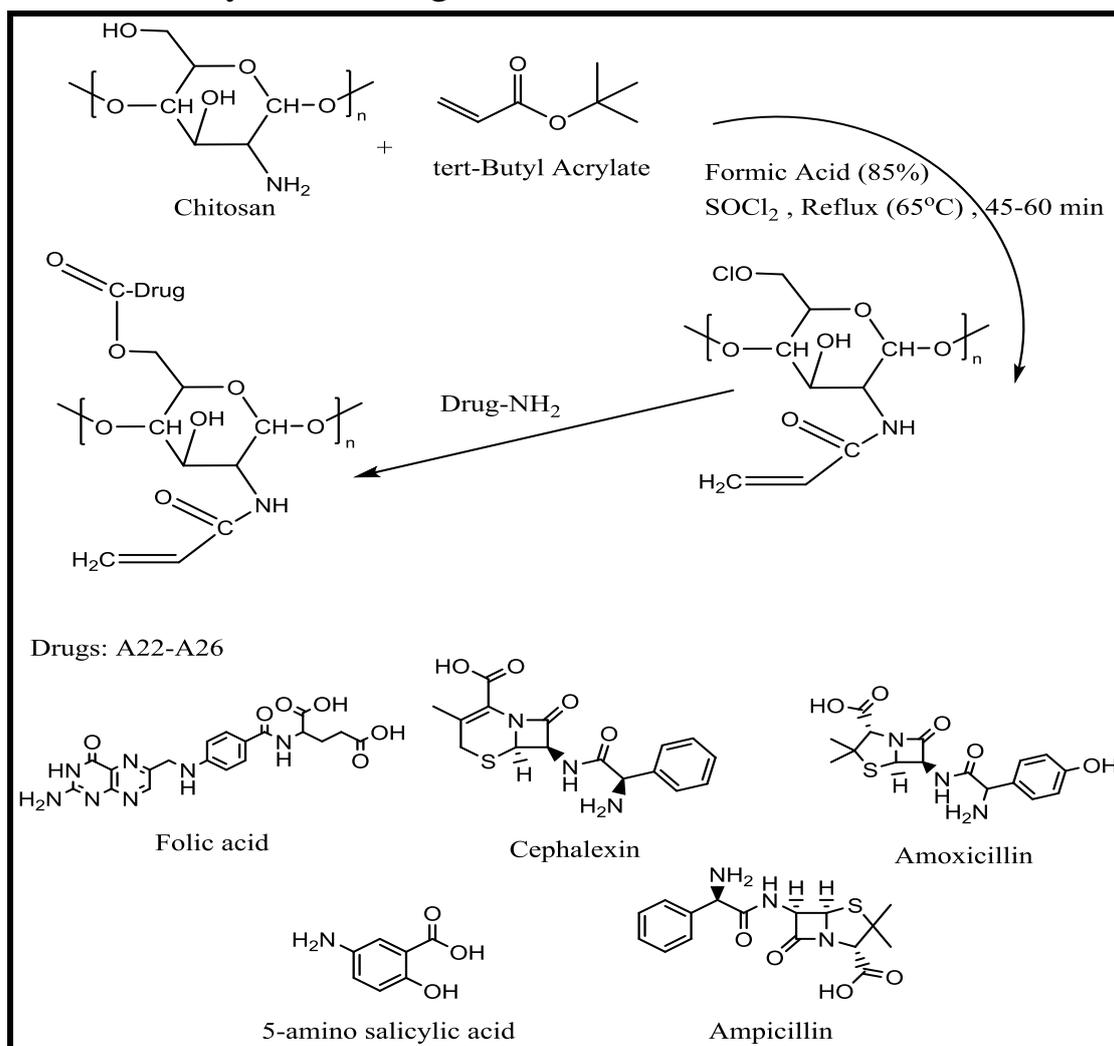
Through the reaction between carboxy methyl cellulose and 2,3-butandiol and addition of thionyl chloride (SOCl_2), then substituted by different carboxylic drugs separately to produce polymers (A15-A21).



Scheme (3) Synthesis of Prodrug polymers (A15-A21)

Fourth Route:

The reactions of this route were carried through chemical reaction of chitosan and tertiary butyl acrylate by finding a suitable temperature and catalyst to get the polymers (A22-A26) through addition thionyl chloride and these polymers were substituted by amine drugs.



Scheme (4) Synthesis of Prodrug polymers (A22-A26)

All these polymers were identified spectrophotometric techniques such as FT-IR and ¹H-NMR, also the physical properties of these polymers were studied (viscosity, solubility, swelling) and controlled drug release at (37°C) in different pH (2,7,8), were studied too, lastly thermal analysis and anticancer application were studied for samples of prodrug polymers.