# المحاضرة الثانية

## المتماثرات (البوليميرات) Polymers

### ➢ تعريف البوليميرات

هي مواد مرتفعة الوزن الجزيئي تنتج عن تكرار وحدات مفردة تسمى مونوميرات، ترتبط مع بعضها مشكلة سلسلة طويلة قد تكون خطية أو متشعبة، فمثلاً يتألف البولي ايتيلين من تكرار وحدة الايتيلين $CH_2=CH_2 \leftrightarrow CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2$

### ➢ أنواع المتماثرات:

### حسب البنية:

1. المتماثرات المتجانسة Homopolymers

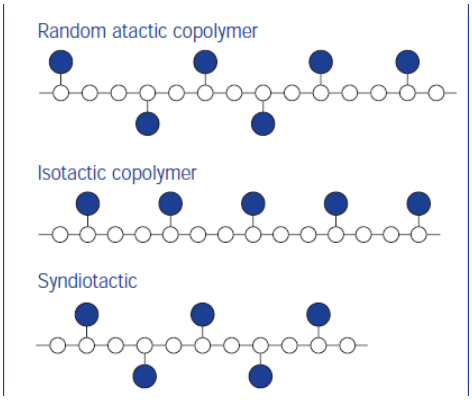
تتطابق فيها جميع الوحدات المرتبطة مع بعضها مثل polyethylene, polystyrene ,poly(vinyl alcohol) polyacrylamide و polyvinylpyrrolidone ، يتراوح عدد الوحدات المرتبطة في السلسلة بين 100 إلى 10000 وحدة.

كما تتشكل في بعض الأحيان بوليميرات متجانسة قصيرة السلسلة تحوي على وحدتين فقط لتشكل ما يعرف باسم dimers ، أو ثلاث وحدات trimers،أو أربع وحدات tetramers، تسمى المتماثرات قصيرة السلسلة oligomers.

يمكن أن تكون السلاسل متشعبة أو مرتبطة بجذر R كما في المتماثرات الفينيلية من نمط -H2C-CH(R)

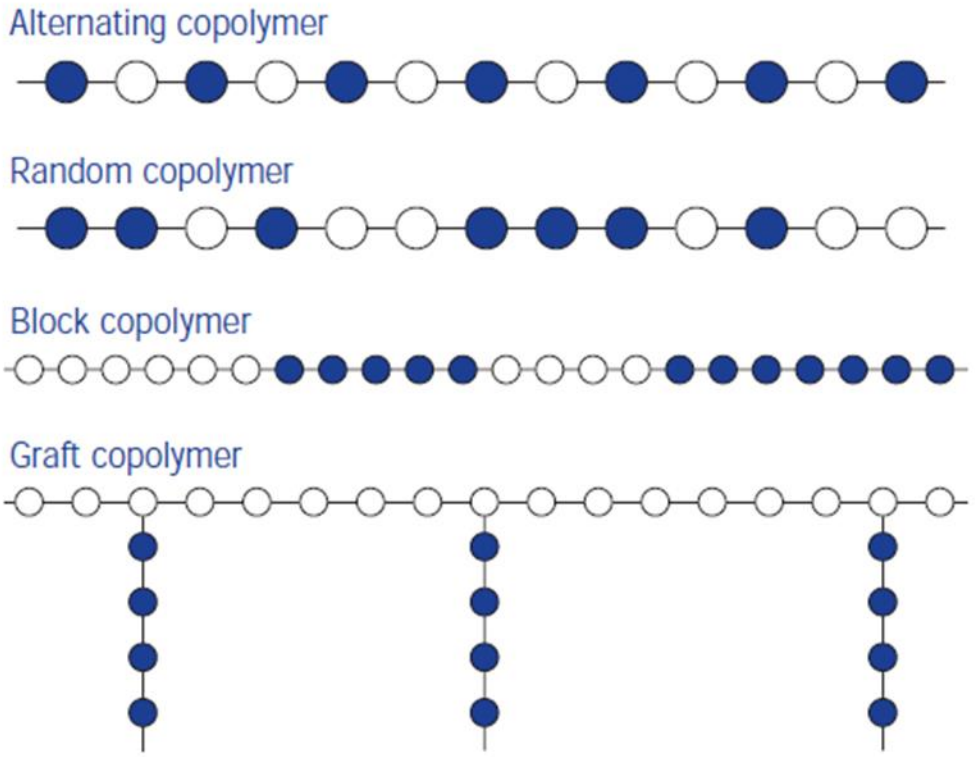
ونميز ثلاث حالات لارتباط R على السلسلة:

- Isotcatic حيث تكون جميع المتبادلات في جهة واحدة بالنسبة للسلسلة.
- تناوب ارتباط منتظم للحذر R على طرفي السلسلة وتدعىsyndiotactic .
- توزع عشوائي للجذر R على جانبي السلسلة وتدعى atactic .



2. المتماثرات غير المتجانسة

عندما تتشكل المتماثرات من أكثر من نوع واحد من المونوميرات تسمى عندهاcopopolymers ، ومنها عدة أنواع كما في الشكل




- **<u>حسب المنشأ:</u>**

1. طبيعية: المطاط (وحدة الإيزوبيرين هي التي يتم تكرارها) والسيللوز.
2. صنعية: جميع أنواع البلاستيك.
3. نصف صنعية: عبارة عن بوليمير طبيعي مضافاً إلى بعض التعديلات، مثال: مشتقات السيللوز(كاربوكسي ميتيل سيللوز CMC ، كاربوكسي إيتيل سيللوز CEC ، هيدروكسي إيتيل بروبيل سيللوزHEPC

✓ **خواص المتماثرات:**

تختلف خواص المتماثرات بحسب:

- وزنها الجزيئي.

- درجة التماثر.

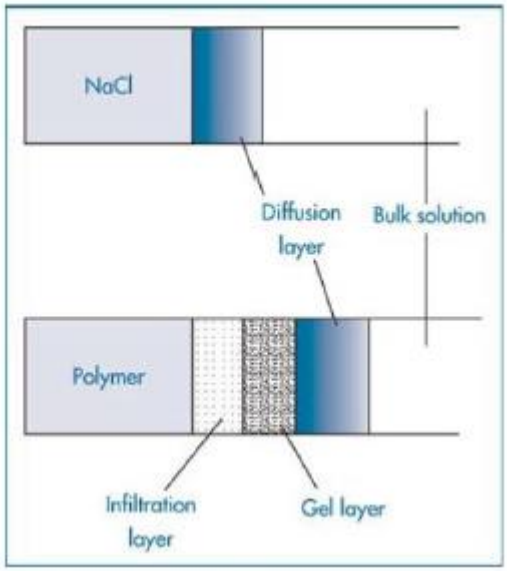
تحدد انحلالية المتماثرات تماماً كما تحدد انحلالية الجزيئات الأصغر حجماً، حيث تنحل المتماثرات القطبية في الماء، ويؤدي هذا الانحلال إلى زيادة لزوجة المحلول حتى بالتراكيز المنخفضة، كما تتميز المتماثرات بقدرتها على الادمصاص على السطوح.

بينما تستعمل المتماثرات غير المنحلة أو قليلة الانحلال من أجل تشكيل ما يعرف بالفيلم الرقيق حيث تستعمل كمواد للتلبيس لضبط تحرر المواد الدوائية وتستعمل لتحضير أغشية التحال الدموي أو الترشيح أو كمواد تغليف.

**المتماثرات المنحلة بالماءsoluble polymers-Water**

تعتمد سرعة انحلال المتماثر على وزنه الجزيئي، فكلما ازداد الوزن الجزيئي للمتماثر كلما ازدادت قوى الروابط بين سلاسله، وبالتالي كلما كان انحلاله أصعب .كما أنه كلما ازدادت درجة تبلور المتماثر crystallinity كلما انخفضت سرعة الانحلال.

إلا أن انحلال المتماثرات ليس بنفس سهولة انحلال المواد البسيطة، حيث نلاحظ تشكل طبقتين إضافيتين حول المتماثرات هما طبقة الارتشاح infiltration layer وطبقة الهلام. gel layer




وبالتالي في حال تغليف الدواء باستعمال مادة متماثرة، فإن تحرر هذا الدواء يعتمد على عبور المادة الدوائية عبر كافة هذه الطبقات .وبالتالي فإن اختيار المتماثر الأمثل يعتمد على وزنه

الجزيئي وبالتالي سرعة انحلاله ولزوجة الوسط الناتجة عن انحلاله، فمثلاً يؤدي استعمال متماثرات بطيئة الانحلال إلى إطالة زمن تحرر الدواء .كما يمكن انتقاء متماثرات ذات لزوجة مناسبة لتحضير المعلقات وتجنب ترسب المواد الدوائية الصلبة المتبعثرة.

تبدي المحاليل عالية التركيز من المتماثرات لزوجة مرتفعة جداً نظراً لتوضع سلاسل المتماثرات ببنية فراغية ثلاثية الأبعاد لتعطي جملة تعرف باسم الهلام .من أجل تشكل الهلامات لابد من تركيز حدي للتهلم critical concentration of gelation حيث لا تتشكل الهلامات عند استعمال المتماثرات بتراكيز أقل من هذا التركيز .

- **<u>استخدام المتماثرات في الصيدلة</u>**

تستخدم المتماثرات في الصيدلة :

- <u>استخدام صيدلاني</u> :
  - ✓ استخدام خارجي:

تستخدم في في مجال التعبئة والتغليف الصيدلي (كل العبوات البلاستيكية عبارة عن متماثرات) ، وكذلك في صناعة الكبسولات: حيث تكون الكبسولات مصنوعة من البوليمرات المدروسة بدقة وذو لزوجة محددة، وفي الأدوية مديدة التأثير فالمادة الدوائية ملبسة ببوليمرات تنحل تدريجياً ومن ثم يبقى تأثيرها في الجسم مدة أطول.

وكما تستخدم في التلبيس، وذلك من أجل:

1. الحماية من التخرب الخارجي.
2. حماية المعدة من الدواء.
3. حماية الدواء من التخرب في المعدة.
4. التحكم في مكان التأثير والانحلال (معوي، معدي)
5. إخفاء الطعم السيء.
6. وجود بعض الأدوية بشكل أملس يعود لوجود ظاهرة التلبيس

✓ استخدام داخلي:

يتم إضافة البوليمرات أحياناً إلى داخل الدواء لغايات معينة مثل:

1) لتحسين الانحلالية:
يتم إضافة البوليمير للمادة الدوائية (يكون انحلالها ضعيف مثلاً) فالبوليمير يعمل على تشكيل معقد مع المادة الدوائية، ويكون البوليمير بالشكل. Amorphous
مثال: لدّي مركب إيتراكونازول وهو مضاد فطور قليل الانحلال جداً فعندما يتم تصنيع منه مضغوطات لا يوجد له تأثير دوائي.
فيتم إضافة 1 مل من المادة الدوائية والتي هي الإيتراكونازول إلى 1 مل من هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز ) HPMC ( وهو متماثر نصف صنعي مشتق من السيللوز، مما يؤدي إلى تحسين انحلاليتها بمقدار 30%
2) لتحسين الثباتية:
من الممكن أن يكون الدواء يتخرب بسرعة فإذا تمت إضافة البوليمير يؤدي إلى زيادة الثباتية أي التقليل من تخرب المادة الدوائية
3) منع إعادة البلورة:
إن الشكل Amorphous يتحول إلى الشكل البلوري في أوساط المعدة الحامضية مما يؤدي إلى ضعف الانحلالية وزيادة ثباتية المادة لذلك نضيف بعض أنواع المتماثرات التي تمنع إعادة البلورة
من الممكن أثناء التخزين أن يتحول الشكل Amorphous إلى شكل بلوري فبهذه الحالة نكون قد خسرنا الشكل الصيدلاني الذي نريده فالحل هو إضافة بعض البوليمرات التي تمنع إعادة البلورة
4) تُستخدم كعوامل مُثخنة أو مُثبتة أو مُعلقة:
عامل مُثخن : Thickening Agent هي مواد ذوّابة في الماء عادة، تؤدي عند إضافتها إلى مزيج مائي إلى زيادة لزوجة هذا المزيج دون تغيير أساسي في خصائصه الأخرى.
عامل مثبت Stabilizer Agent.
حيث تدمص البوليميرا ت على سطح الجزيئات الصلبة المتبعثرة في المعلقات مما يؤدي إلى ثبات هذه الجمل الغرويدية
عامل مُعلق. Agent Suspending

توضيح بسيط: يوجد لدينا أدوية اسمها معلقات مكتوب عليها رج جيداً قبل الاستعمال، المادة فيها تكون غير منحلة وإنما معلقة فإذا تُرِكَت مع الوقت تترسب فيتم إضافة مواد معينة تجعل المادة معلقة أي تصبح المادة متوزعة في المحلول ولا تترسب

- **<u>استخدام دوائي</u>**

تستعمل محاليل polyvinyl alcohol لتحضير الجل المستعمل لتطبيق المواد الدوائية على الجلد وتتميز بجفافها السريع بعد تطبيقها على الجلد تاركة طبقة رقيقة بلاستيكية plastic film مما يسمح بإطالة فترة تماس الدواء مع الجلد.

تستعمل الهلامات أيضاً كحوامل للصادات الحيوية مما يسمح بإطالة فترة تحرر المادة الدوائية، فمثلاً تستعمل هلامات الصادات الحيوية لعلاج التهاب الأذن الوسطى وهي أحد المناطق التي يصعب علاجها بالأشكال الصيدلانية التقليدية.

تستعمل العدسات اللاصقة المحبة للماء hydrophilic contact lenses المصنعة باستعمال poly(2-hydroxyethyl methacrylates)لتسمح بنفاذية الأكسجين .كما تستعمل هذه العدسات كمخزن للمواد الدوائية لتحررها على سطح القرنية .حيث تم تعديل صيغ القطورات العينية على مر السنوات الماضية بإضافة بعض المواد الرافعة للزوجة( المتماثرات) مثل hydroxypropylmethylcellulose, poly(vinyl alcohol) and siliconesمما يسمح بإطالة الفعالية العلاجية.

<u>استعمال المتماثرات المائية كمليناتhydrophilic polymers as bulk laxatives</u>

تم الاستفادة من قابلية المواد السكرية والجزيئات الضخمة الأخرى على امتصاص كميات كبيرة من الماء في الصناعة الدوائية .ة .حيث تستعمل هذه الخاصية لتصنيع أدوية الإمساك وخافضات الشهية .لابد من التأكد من ثلاث خواص رئيسية لدى تحضير أدوية الإمساك وهي:

- حجم الماء الذي يتم ادمصاصه في مختلف الأوساط.
- لزوجة وقوام الهلامة المتشكلة.
- قدرة الهلامة المتشكلة على الاحتفاظ بالماء.

- بشكل عام يفضل أن تكون المتماثرات المستعملة كملينات قادرة على الانتباج في الأجزاء الأخيرة من الأمعاء الدقيقة وفي الأمعاء الغليظة وأن لا يكون قاد راً على الانتباج في المعدة والإثنى عشر أي أن تكون قادرة على الانتباج في الأوساط المعتدلة وليس في الأوساط الحامضية .فمثلاً بينت الدراسات التي أجريت في الزجاج in-vitro باستعمال العصارات المعوية أن حجم صمغ الخرنوب يزداد 5- 10 مرات ويزداد حجم المتيل سليلوز 16-30 مرة بعد 24 ساعة.

- وبينت الدراسات التي أجريت في الأوساط الحيوية in-vivoأن المتيل سليلوز والكربوكسي متيل سليلوز تملك ميزتين بالمقارنة مع الصموغ الطبيعية، أحدها هي قدرة المتيل سليلوز على امتصاص كميات أكبر من الماء بالمقارنة مع الصموغ الطبيعية، كما أن الكربوكسي متيل سليلوز تتوزع بشكل متجانس في كافة أنحاء الأمعاء.
- إن خاصية ادمصاص الجزيئات الضخمة على السطوح هي ما يفسر أن بعض المواد مثل حمض الهيالورونيك hyaluronic acid تعمل كمزلقات حيوية في السوائل المفصلية. فعند الأشخاص السليمين صحياً تكون كمية 1.5 مل كافية لتحقيق خاصية الانزلاق، وفي الحالات المرضية تكون هذه الكمية غير متوفرة مما يؤدي إلى العديد من الاضطرابات الصحية، وتسعى الأبحاث إلى اصطناع هذه السوائل.
- بينما تكون هذه الخاصية غير مرغوبة في بعض الحالات الأخرى فمثلاً يدمص الأنسولين على العبوات الزجاجية وعلى الأوعية الحاوية على Polyvinyl chloride- وعلى أنابيب التسريب الوريدي. تتراوح نسبة الادمصاص بين 5و 3.1 % عند إضافة 20 وحدة او 40 وحدة على التوالي إلى 500 مل من محلول متوازن الضغط الحلولي، أما أنابيب التسريب الوريدي البلاستيكية فتدمص 30 % من 20 وحدة المضافة أو 26 % من 40 وحدة المضافة، ويكون الادمصاص سريعاً لا يتجاوز 15 ثانية. ويعتبر إضافة الألبومين أحد الإجراءات الشائعة حالياً للوقاية من هذه الظاهرة، حيث يدمص الألبومين على السطوح الزجاجية أو البلاستيكية ويشكل سطحاً أكثر قطبيةً مما يخفض من ادمصاص الأنسولين.