المحاضرة السابعة

المتماثرات

Polymers

بنية المتماثرات Polymer structure

تتألف المتماثرات (البوليميرات) من ارتباط مونوميرات monomer units مع بعضها البعض لتشكيل سلسلة طويلة، وتكون المتماثرات ذات وزن جزيئي مرتفع. فمثلاً يتألف البولي إيتيلين من ارتباط وحدات الإتيلين مع بعضها البعض:

$$CH_2=CH_2 \rightarrow -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$$

أنواع المتماثرات

عندما تكون كامل الوحدات المرتبطة مع بعضها البعض متشابهة نحصل على ما يعرف البوليميرات المتجانسة **homopolymers** مثل polyethylene، polyvinyl alcohol، polyacrylamide، polyvinylpyrrolidone.

يتراوح عدد الوحدات المرتبطة مع بعضها البعض في السلسلة حوالي 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 قصير السلسلة oligomers.

يمكن أن تكون السلاسل متفرعة side chains أو متبادلة بمشتقات R مرتبطة مع الوحدات المتسلسلة مثل في حالة المتماثرات الفينيلية vinyl polymers من نمط $-H_2C-CH(R)-$ ونميز هنا ثلاث أنواع من الارتباط:

- ارتباط isotactic حيث تكون كافة المتبادلات R من نفس جهة المتماثر.
- تناوب منتظم للمتبادلات R على جانبي المتماثر ويسمى عندها syndiotactic.
- توزع عشوائي للمتبادلات R على جانبي المتماثر ويسمى عندها atactic.

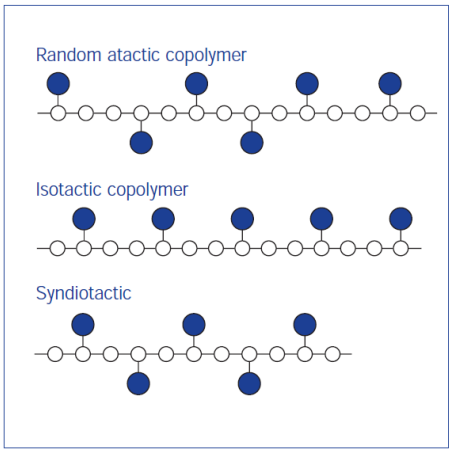


Figure 6.1 Representation of isotactic, syndiotactic and atactic polymers showing the position of the substituent group ● in relation to the polymer backbone –o–o–o–o–.

عندما تتشكل المتماثرات من أكثر من نوع واحد من المونوميرات تسمى عندها copolymers. ومنها عدة أنواع وفق الشكل التالي:

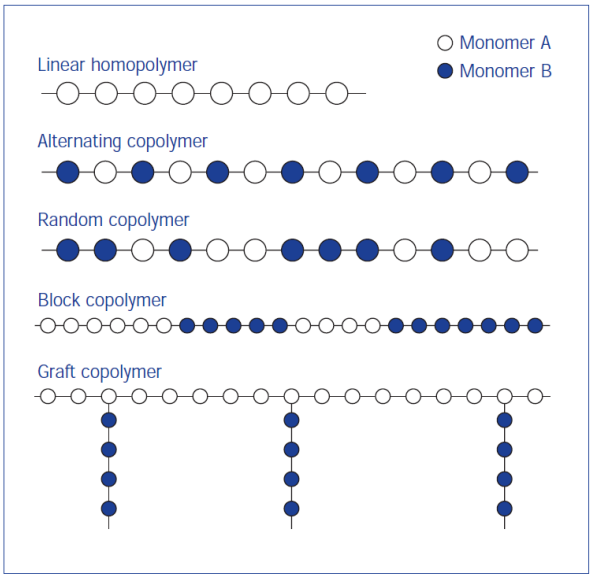


Figure 6.2 Varieties of copolymer structure attainable through the polymerisation of two different monomers represented by ● and ○.

يمكن للوحدات monomers أن تجتمع مع بعضها البعض بشكل خطي linear بشكل عشوائي random أو منتظم alternating.

عندما ترتبط الوحدات الخطية مع بعضها البعض بشكل تكتلات متناوبة تسمى عندها block copolymers وذلك يشمل عدة أنواع:

- Diblock وذلك عندما ترتبط سلسلة من وحدات A مع سلسلة مع وحدات B لنحصل على التكتل الثنائي AB.
- Triblock وهي مؤلفة من ارتباط سلسلة لوحدات A ومن ثم سلسلة لوحدات B ومن ثم سلسلة لوحدات A لنحصل على تكتل ثلاثي ABA. ومن أمثلتها المعروفة poloxamers حيث تكون السلسلة A هي عبارة عن polyoxyethylene والسلسلة B هي polyoxypropylene لنحصل على تكتل ثلاثي ABA على الشكل التالي:

$$\text{i.e. } HO(CH_2CH_2O)_x\ (CH(CH_3)CH_2O)_y\ (CH_2CH_2O)_x\ H$$

حيث تعبر x و y عن عدد وحدات المونومير.

كما يمكن أن نحصل على copolymers من خلال ارتباط نفس الوحدات بشكل متسلسل ومن ثم ارتباط سلاسل من وحدات أخرى بشكل جانبي على السلسلة الأولى، مما يؤلف ما يعرف باسم graft copolymers.

يمكن أن تكون سلاسل المتماثرات خطية linear (تلتف على بعضها البعض في المحاليل المختلفة) أو قد تكون متفرعة branched.

كما يمكن أن تجتمع على بعضها البعض لتشكل بنية ثلاثية الأبعاد three-dimensional networks. أما المتماثرات شديدة التفرع (dendrimers) فيمكن تصنيعها بعدة أحجام.

لا يمكن للمتماثرات أن تشكل بنية بلورية مثالية بل تتألف عادةً من مناطق بلورية crystalline regions ومناطق عديمة الشكل amorphous regions.

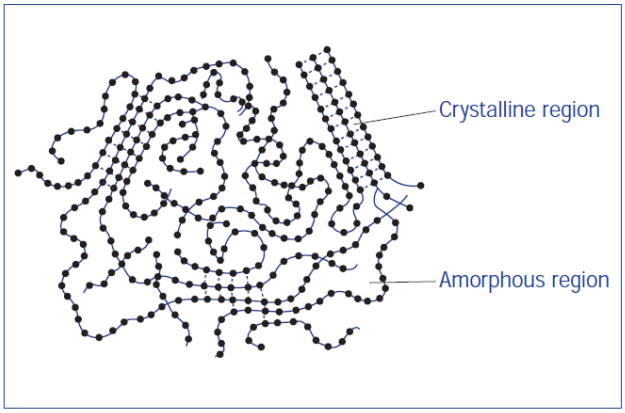


Figure 6.3 Diagrammatic representation of a solid polymer showing regions of crystallinity and regions which are amorphous.

لا يمكن تحديد درجة انصهار المتماثرات كما هو الحال مع بقية المواد الصلبة منخفضة الوزن الجزيئي، إذ تملك المتماثرات ما يعرف بنقطة التحول الزجاجي المطاطي glass transition temperature ويرمز لها T_g حيث أنه في درجات الحرارة الأدنى من T_g تكون المتماثرات متجمدة ومنظرها زجاجي براق، أما في درجات الحرارة الأعلى من T_g فتصبح السلاسل حرة الحركة وتصبح المتماثرات أكثر مرونة.

انحلالية المتماثرات Polymer solubility

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 thin film حيث تستعمل كمواد للتلبيس filmcoating لضبط تحرر المواد الدوائية وتستعمل لتحضير أغشية التحال الدموي أو الترشيح membranes for dialysis or filtration أو كمواد تغليف packaging material.

المتماثرات المنحلة بالماء Water-soluble polymers

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 المتمثرات هما طبقة الارتشاح infiltration layer وطبقة الهلام gel layer.

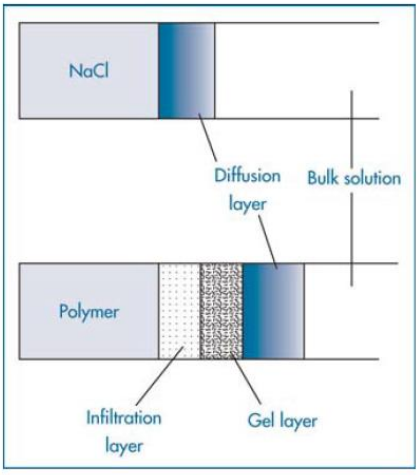


Figure 7.7 Penetration of solvent into (top) soluble crystalline material and (bottom) polymer compared.

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.

خواص محاليل المتماثرات properties of polymer solutions

لزوجة المحاليل

إن وجود جزيئات كبيرة الحجم macromolecules في المحاليل سوف يؤثر بشكل كبير في لزوجتها، وتعتمد اللزوجة على تركيز المتماثر المستعمل. وتقاس لزوجة محاليل المتماثرات باللزوجة النسبية relative viscosity والتي تعطى بالعلاقة:

$$\eta_{rel} = \frac{\eta}{\eta_0}$$

حيث n تعبر عن لزوجة المحلول و n_0 تعبر عن لزوجة المحل النقي.

يؤثر شكل المواد المتماثرة على خواصها الانسيابية وعلى لزوجتها، وبالتالي فإن أي تغير في الشكل قد يكون ناتج عن تغير في طبيعة التداخل بين المتماثر والمحل polymer–solvent interaction أو تغير في طبيعة المواد صغيرة الحجم المرتبطة مع المتماثرات سوف يؤثر في لزوجة المحلول.

كذلك فإن طبيعة المحل تؤثر في خواص المحلول الناتج. ففي المحلات الجيدة good solvents تتبعثر المتماثرات بشكل خطي بسبب انحلال المجموعات القطبية، أما في المحلات الضعيفة Poor solvents فتكون القوى الداخلية بين الجزيئات أقوى من ألفة هذه الجزيئات للمحل مما يؤدي إلى التفاف الجزيئات على بعضها البعض.

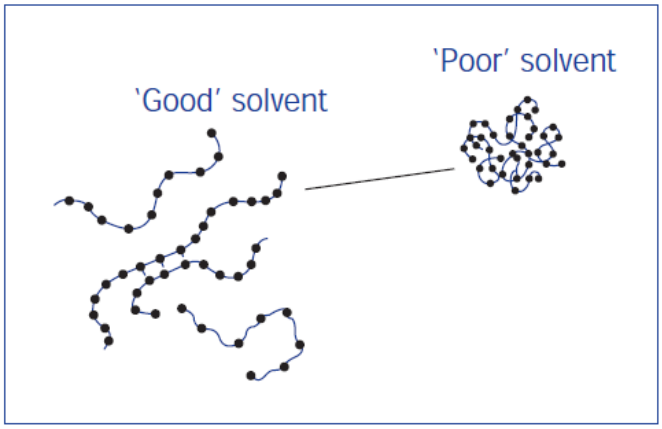


Figure 6.4 Representation of the conformation of a polymer in 'good' and 'poor' solvents.

أما لزوجة المحلول الناتجة عن استعمال المتماثرات المتشردة فهي أكثر تعقيداً نتيجة التغيرات التي تطرأ على الشحنات الكهربائية بتغير تركيز المتماثر المستعمل وتركيز وشحنة المواد المضافة الأخرى.

يتغير شكل المتماثرات المرنة المشحونة بتغير درجة التشرد. فعند التشرد الأعظمي تزداد قوى التنافر ولزوجة الوسط مما يؤدي إلى تمدد جزيئات المتماثرات. أما عند إضافة كميات صغيرة من الشوارد المعدلة للشحنة counterions إلى الوسط تنخفض شحنة الجزيئات وتتقلص الجزيئات وتنخفض لزوجة الوسط.

التهلم Gel formation

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 والذي يتم تحديده من خلال:

- التوازن الزيتي المائي للمتماثر hydrophile–lipophile balance
- درجة انتظام بنية المتماثر
- التداخل بين المتماثر والمحل
- الوزن الجزيئي للمتماثر
- مرونة السلاسل المشكلة للمتماثر، فكلما ازدادت مرونة هذه السلاسل كلما ازداد التركيز الحدي للتهلم.

تصنف الهلامات إلى نوعين بالاعتماد على الروابط بين السلاسل المختلفة:

- الهلامات من النمط الأول Gels of type I: تكون الروابط بين السلاسل غير قابلة للعكس مع بنية ثلاثية الأبعاد تتشكل نتيجة روابط تساهمية بين المتماثرات. ويشمل ذلك بلمرة المونوميرات مع بعض العوامل الرابطة مثل الهلامات المتشكلة باستعمال poly(hydroxyethyl methacrylate (poly[HEMA]) مع ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) حيث أن المتماثرات المتشكلة لا تنحل في الماء وتكون الروابط المتشكلة ثابتة.

- الهلامات من النمط الثاني Gels of type II: وهي قابلة للعكس بالحرارة لكونها ترتبط مع بعضها البعض بروابط داخلية مثل الروابط الهيدروجينية. تسمى درجة الحرارة التي يحدث فيها التهلم بدرجة التهلم gel point ويمكن تحريض التهلم إما بالبرودة مثل لدى استعمال polyvinyl alcohol أو بالحرارة مثل المتيل سليلوز المنحل بالماء.

كذلك يمكن تحريض التهلم بإضافة بعض المواد التي تعمل على ربط الجزيئات مع بعضها البعض فمثلاً يستعمل البوراكس مع polyvinyl alcohol. كما يمكن زيادة أو تخفيض درجة التهلم بإضافة بعض المحلات التي تغير من ألفة المتماثرات إلى المحل المستخدم.

Table 7.3 Gel points of 10% poly(vinyl alcohol)[a]

Solvent	Gel point (°C)
Water	14
Glycerol	64
Ethylene glycol	102

[a] Reproduced from Pritchard JG, *Poly(vinyl alcohol): Basic Properties and Uses*, London: Macdonald; 1970.

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 ممايسمح 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 القطرات العينية على مر السنوات الماضية بإضافة بعض المواد الرافعة للزوجة (المتماثرات) مثل hydroxypropylmethylcellulose, poly(vinyl alcohol) and silicones مما يسمح بإطالة الفعالية العلاجية.

<u>الهلامات غير المتجانسة Heterogels</u>

تتشكل الهلامات أيضاً باستعمال block copolymers.

فمثلاً في حالة di- and triblock copolymers والذي يكون فيها الجزء A هو عبارة عن poly(oxyethylene) والجزء B هو عبارة عن poly(oxypropylene) فهي عبارة عن متماثرات مذبذبة amphiphilic لأن الأجزاء A محبة للماء hydrophilic والأجزاء B كارهة للماء hydrophobic. تتميز هذه المتماثرات بأنها تكون فعالة على السطح وقد تؤدي إلى تشكل المسيلات في المحاليل المائية، تتجمع هذه المسيلات على بعضها البعض بشدة بالتراكيز المرتفعة إلى

درجة تصبح فيها غير قادرة على الحركة مما يؤدي إلى حدوث التهلم. كما قد يحدث التهلم بتسخين المحاليل المركزة بسبب انخفاض انحلالية مجموعات poly(oxyethylene) بارتفاع درجة الحرارة لأنها تصبح أكثر كرهاً للماء.

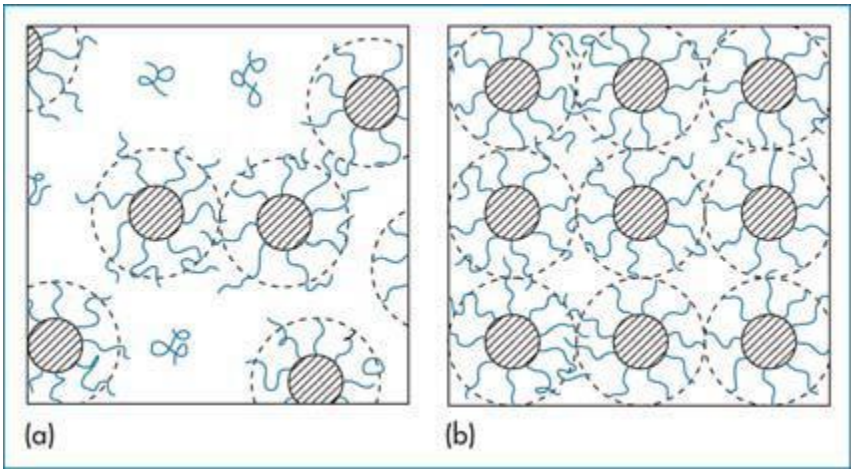


Figure. ABA-type copolymers: (a)micelles in dilute solution; (b) formation of a cubic-phase gel, by packing of micelles.

انفصال الهلامة Synersis

وهو مصطلح يعبر عن انفصال السائل عن الهلامة المنتفخة. وبالتالي فهو شكلمن عدم الثبات في الهلامات المائية واللامائية. يفسر ذلك كمايلي:

- خلال مرحلة تشكل الهلامة، تتمدد المتماثرات وتنتفخ نتيجة احتجازها للمحل.
- عند الوصول إلى مرحلة التوزان فإن قوى التقلص تتوازن مع قوى التمدد بتأثير الضغط الحلولي osmotic pressure. فعندما ينخفض الضغط الحلولي داخل الهلامة المتشكلة نتيجة التبريد أو تغير تشرد جزيئات المتماثر فإن الماء سوف يخرج من الهلامة المتشكلة لتبدو وكأن السائل يرتشح من الهلامة.

يمكن التخفيف من ظاهرة انفصال الهلامات بإضافة بعض الالكتروليتات أو الغلوكوز أو السكروز أو بزيادة تركيز المتماثرات المستعملة.

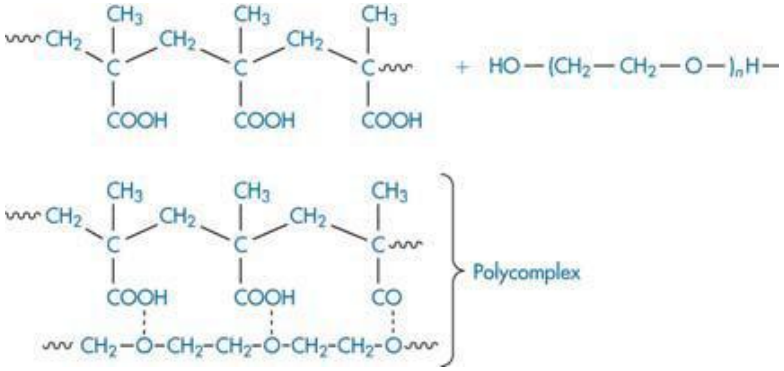
يمكن للمتماثرات والجزيئات الضخمة Macromolecules في المحاليل أن:

- تشكيل معقدات form complexes.
- ربط الشوارد bind ions الموجودة في الهلامات مثل شوارد الكالسيوم التي ترتبط مع جزيئات الألجينات.
- الادمصاص على السطوح adsorb at interfaces، مثل الأنسولين في محاليله. حيث يقوم الأنسولين بالادمصاص على السطح الداخلي للزجاج وأوعية التسريب الوريدي الحاوية على poly(vinyl chloride) والأنابيب البلاستيكية مما يؤدي إلى انخفاض تركيزه في المحلول. كذلك يدمص الجيلاتين والأكاسيا poly(vinyl chloride) على السطح الفاصل بين الزيت والماء في المستحلبات أو على سطح الجزيئات الصلبة المتبعثرة في المعلقات مما يؤدي إلى ثبات هذه الجمل الغرويدية.
- تشرب كميات كبيرة من الماء imbibe large quantities of water، وهذا يستعمل في تصنيع الورق والحفاضات وبعض الأدوات الجراحية، كما يستعمل في علاج حالات الإمساك وخافضات الشهية.

معقدات المواد المتماثرة polymer complexes

إن بنية والتركيب الكيميائي للمواد المتماثرة يمنحها ميزة إمكانية تشكيل معقدات في المحاليل المختلفة.

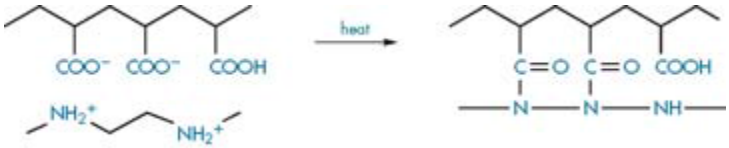
كمثال لدينا تشكل معقد بين high–molecular–weight polyacids وبين polyglycols كما في الشكل:



خلال عملية المزج قد ترتبط بعض الجزيئات مع بعضها البعض لتشكل المعقد بينما قد تبقى بعض الجزيئات الأخرى حرة.

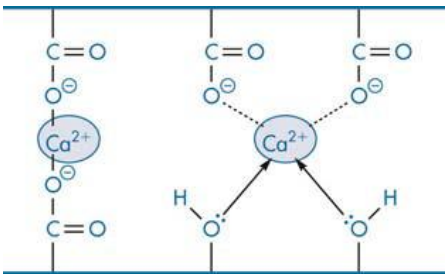
قد تحدث هذه المعقدات أثناء التصنيع الدوائي ومن الممكن الاستفادة من هذه المعقدات لاصطناع مركبات جديدة.

مثلاً ترتبط جزيئات Polyethyleneimine مع جزيئات poly(acrylic acid) لتشكل معقد بروابط شاردية، تتحول إلى روابط أميدية داخلية بالتسخين.



ربط الشوارد binding of ions

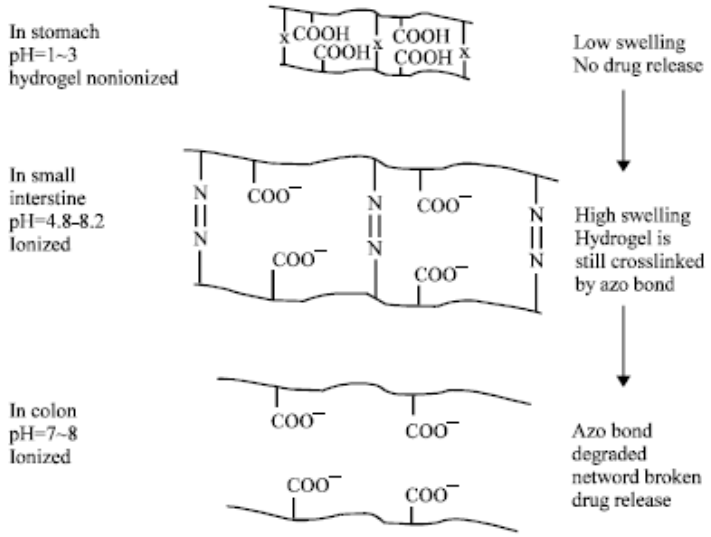
يرتبط الكالسيوم مع uronic acid الموجود في بعض السكريات المتعددة polysaccharides مما يفسر الارتباط الشديد للكالسيوم وبقية الشوارد متعددة الشحنات ببنية السكريات المتعددة، كما يفسر قدرة الشوارد الثنائية على تشكيل الهلامات في محاليل السكريات المتعددة الحمضية مثل محاليل حمض الألجنيك alginic acid.



Structure V. Calcium complexed in polysaccharides

ترتبط الألياف الغذائية مع شوارد الكالسيوم لاحتوائها على uronic acid، حيث يؤدي هذا الارتباط إلى انخفاض كمية الكالسيوم المتوافرة للامتصاص في الأمعاء الدقيقة على الرغم من أن الهضم في الأمعاء الغليظة يقوم بتحرير الكالسيوم من المعقد المتشكل.

تداخل المتماثرات مع المحلات المختلفة أهمها الماء interaction of polymers with solvents including water



استعمال المتماثرات المائية كمليانات hydrophilic polymers as bulk laxatives

تم الاستفادة من قابلية المواد السكرية والجزيئات الضخمة الأخرى على امتصاص كميات كبيرة من الماء في الصناعة بشكل عام والصناعة الدوائية بشكل خاص. فمثلاً يتم الاستفادة من هذه الخواص في تحضير المحارم والحفاضات والأدوات الجراحية. أما في المجال الدوائي فتستعمل 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 كمليانات قادرة على الانتباج في الأجزاء الأخيرة من الأمعاء الدقيقة وفي الأمعاء الغليظة وأن لا يكون قادراً على الانتباج في المعدة والإثنى عشر أي أن تكون قادرة على الانتباج في الأوساط المعتدلة وليس في الأوساد 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-vivo أن 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.

ادمصاص الجزيئات الكبيرة adsorption of macromolecules

يتم الاستفادة من قابلية الجزيئات الكبيرة على الادمصاص على السطوح الفاصلة في زياة ثباتية المعلقات والمستحلبات. تدمص الجيلاتين والأكاسيا و polyvinyl alcohol والبروتينات على السطوح الفاصلة.

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 5-3.1% 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 سريعة 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.

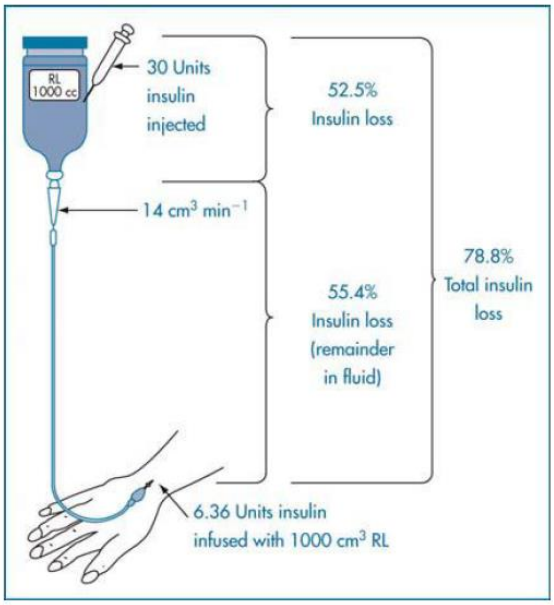


Figure 7.14 Amounts of insulin lost by adsorption to glass bottles and plastic intravenous tubing, following injection of 30 units of insulin. The patient receives only 6.36 units.

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 0.5 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.