

اصطناع البوليمر التشاركي بولي (غليسرول-حمض الكهرياء) المطعم ببولي (L-حمض اللبن) وتوصيفه بنيوياً وتحديد درجة التفرع له بتقانة (NMR-COSY)

سامر كيلاني (1) سحر الحريري (2)

1. طالب دكتوراه في جامعة دمشق - كلية العلوم - قسم الكيمياء

2. أستاذ مساعد في جامعة دمشق - كلية العلوم

الملخص

يتناول هذا البحث تحضير بوليمر تشاركي هو بولي (غليسرول-حمض الكهرياء) (P(GSA) المتفرع ببولي (L-حمض اللبن) PLLA، انطلاقاً من بولي (غليسرول-حمض الكهرياء) وبولي (L-حمض اللبن)، والذي يعتبر من المواد الأساسية في التطبيقات الدوائية والصيدلانية.

تملك هذه البوليمرات زمر وظيفية طرفية تستطيع أن ترتبط كيميائياً مع زمرة وظيفية مناسبة في الدواء وتشكيل منظومات (دواء-بوليمر) المترافقة.

أجري هذا الاصطناع باستخدام تقانة البلمرة بالكتلة وبدون استخدام مذيبات أو وسائط، وذلك للحصول على منتج ذي نقاوة عالية يصلح للتطبيقات الطبية والصيدلانية، وقد تم ذلك في وحدة اصطناع مخبرية مزودة بمكثف مرتد وعند درجة الحرارة (140°C) لمدة ست ساعات وبجو خامل من غاز الآزوت وتفرغ يبلغ (30 Kpa).

أخذت نسب وزنية مختلفة من الأوليغوميرين المستخدمين PLLA وPGSA، وذلك بعد إجراء الاصطناع لكل أوليغومير على حده بغية الحصول على بوليمرات تشاركية متفرعة ذات الطبيعة الثنائية المناسبة لتطبيقات النقل والتوصيل الدوائي، ويتم ذلك من خلال تشكيل بنية ديندريميرية (نجمية) تقود بالنهاية إلى تشكيل المذيبات الحاملة للدواء ذات الأبعاد النانوية. وُصفت البنية الكيميائية لكل من الأوليغوميرين والبوليمرات التشاركية الناتجة بواسطة مطيافيتي IR و ¹H NMR و NMR-COSY، كما تم تعيين درجة التفرع (DB) بواسطة مطيافية NMR-COSY أيضاً.

الكلمات المفتاحية: بولي غليسرول-حمض الكهرياء، بولي L-حمض اللبن، درجة التفرع، الرنيني النووي المغناطيسي ثنائي البعد، البوليمرات التشاركية المتفرعة، المركبات ذات الطبيعة الثنائية.

تاريخ الإيداع: 2022/06/16

تاريخ الموافقة: 2022/09/11



حقوق النشر: جامعة دمشق -

سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق

النشر بموجب الترخيص

CC BY-NC-SA 04

Synthesis and characterization of poly (Glycerol-Succinic acid) PGSA grafted with poly (L-lactic acid) PLLA and determination of the degree of branching (DB) by NMR-COSY technique

S. Kelani⁽¹⁾ S. Alhariri⁽²⁾

1. Doctoral student at Damascus University - Faculty of Science - Department of Chemistry
2. Assistant Professor at Damascus University - Faculty of Science

Abstract

This research include synthesis of graft copolymer poly (Glycerol-Succinic acid) PGSA branched by poly (L-lactic acid) PLLA from PGSA and PLLA oligomers. This copolymer is considered a main material in drugs and pharmaceuticals applications

This copolymer also has terminal functional groups that can be chemically attached with suitable functional group in the drug and forms polymer-drug conjugate that was known (pro drugs) system.

The synthesis was done by bulk polymerization technique without any solvent and catalyst to obtain high pure copolymer that suitable for medical and pharmaceutical applications. The reaction carried out at reflux condenser and at temperature 140°C for 6 hours under inert atmosphere by using nitrogen gas and reduced pressure (30 KPa).

We have used different weight ratio from precursor oligomers PGSA and PLLA, in order to obtain branched copolymer PGSA-PLLA. The synthesis was done for each oligomer in separated stage to obtain branched copolymer with amphiphilic behavior that suitable with transfer and delivery of drugs. This aim was done by formation a dendrimetric structure, that guiding to form nano micelles. The chemical structure of the precursor oligomers and produced copolymers were characterized by IR, ¹H NMR, and NMR-COSY spectrum. In addition, the degree of branching (DB) was determined by NMR-COSY spectra also.

Received :2022/06/16

Accepted:2022/09/11



Copyright: Damascus University- Syria, The authors retain the copyright under a CC BY- NC-SA

Key words: Poly glycerol-succinic acid, poly L-Lactic acid, branching degree, NMR-COSY, branching copolymer, Amphiphilic materials.

المقدمة:

تعتمد عملية اصطناع وتركيب الأدوية على مجموعة من الخطوات المتسلسلة والمعقدة، تبدأ من تصميم الدواء ثم اصطناعه بالاعتماد على كيمياء الاصطناع العضوي، بالإضافة إلى دراسة الخصائص الحيوية والصيدلانية. الأمر الذي يتطلب جهداً ووقتاً كبيراً لا يتناسب مع التطور السريع الطارئ على أنواع الميكروبات المرضية المختلفة.

لذلك توجهت الأبحاث الحالية بشكلٍ كبير نحو تطوير المنظومات الحاملة للأدوية والتي تعطي الدواء مجالاً أوسع للتطبيق العلاجي كماً من حيث تقليل الجرعة الفعالة، ونوعاً من خلال إدخال هذه الأدوية في علاج أمراض مختلفة.

تعتمد هذه المنظومات بشكلٍ رئيس على البوليمرات التشاركية القابلة للتفكك البيولوجي، والتي تحتل مكانة مرموقة في الأبحاث المتعلقة بالتطبيقات الطبية والصيدلانية، كتطوير منظومات نقل وتوصيل الدواء، لما تحمله من خصائص وظيفية متنوعة، حيث تغير هذه المنظومات من الخصائص الفيزيائية والكيميائية للدواء مثل الانحلالية (solubility) والذوبانية (dissolution) وتحريره من المستحضر الصيدلاني وامتصاصه.

ركزت معظم الأبحاث التطبيقية في الآونة الأخيرة بدايةً على البوليمرات القابلة للتفكك البيولوجي المتجانسة (homopolymers)، مثل بولي (L-حمض اللين) PLLA وبولي حمض الغليكوليك PGA، والبوليمر التشاركي منهما بولي (حمض الغليكوليك -حمض اللين) PLGA وبولي هيدروكسي الألكانوات PHA وبولي كابورولاكتون PCL حيث تمتاز هذه البوليمرات بتفككها الحيوي المناسب وانخفاض كل من السمية والتأثيرات المناعية، وقد تمت المصادقة على استخدام كلاً من PLLA و PGA والبوليمر التشاركي PLGA من قبل منظمة الغذاء والدواء العالمية (FDA) وذلك في التطبيقات المتعلقة بالمواد الطبية المختلفة والمنظومات الحاملة للدواء [1].

ونظراً إلى محدودية استخدام البوليمرات السابقة في التطبيقات المختلفة، والتي تعود إلى ضعف الخاصية الهيدروفيلية وأزمة التفكك الطويلة بالإضافة إلى قدرتها المنخفضة على حمل الأدوية ذات الطبيعة القطبية، توجهت الأبحاث نحو البوليمرات التشاركية بنوعها القالبية والمتفرعة لميزاتها الواسعة، حيث تمّ تحضير البوليمر التشاركي العشوائي بولي (L-حمض اللين) مع حمض الغليكوليك PLGA [2].

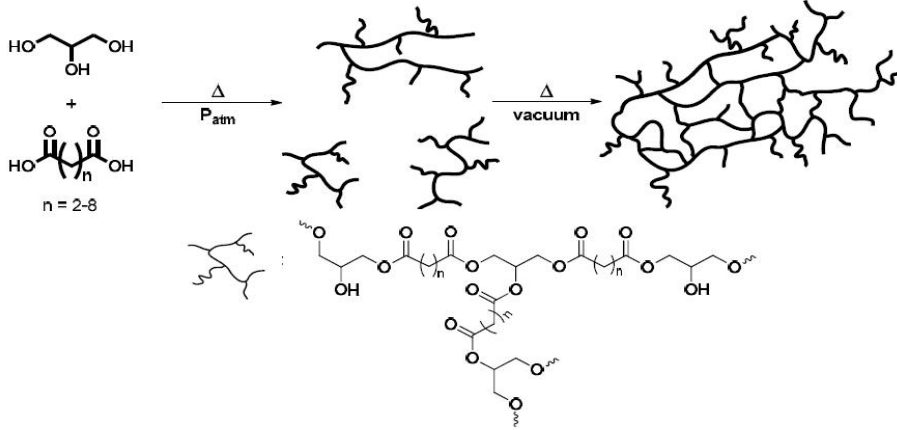
حالياً يتم التركيز على تطوير البوليمرات التشاركية المطعمة المكونة من البولي استيرات الأليفاتية والتي تدخل بشكلٍ واسع في التطبيقات الطبية الحيوية والصيدلانية والبيئية، وذلك يعود إلى عدم استقرارها في الأوساط المائية أي قابليتها للحلمة بالإضافة إلى قابليتها للتفكك البيولوجي بشكلٍ كبير، علاوة على ذلك الكلفة الإنتاجية المنخفضة [3].

يتم اصطناع البولي استيرات الأليفاتية المتفرعة عادةً انطلاقاً من العديد من المونوميرات ذات الوظائف الغولية المتعددة مثل الغليسول، بنتا أريتول، كزليبتول، أريتريتول، مع المونوميرات ذات الوظائف الكربوكسيلية المتعددة مثل حمض السيباسيك، وحمض السكسونيك (الكهرياء)، وحمض الأديبيك، بالإضافة إلى حمض الغلوتاريك. ويعتبر البولي استر المحضر من الغليسول والحموض متعددة الوظائف هو الأكثر خصوصية [4].

يقود وجود الغليسول كمونومير في هذا النوع من البوليمرات إلى تشكل بوليمرات فائقة التفرع وهي الديندريميرات (dendrimers)، وتملك هذه البوليمرات خصائص فريدة تجعلها في مقدمة المواد المستخدمة في المجالات الطبية، ومن أهم هذه الخصائص حجمها النانومتري واحتوائها على كثافة عالية من الزمر الوظيفية السطحية، فعلى سبيل المثال يستخدم هذا النوع من البوليمرات في أنظمة نقل وتوصيل الدواء، وذلك وفق آليتين الأولى هي في تشكيل حجات هيدروفوبية ضمن بنية البوليمر تغلف جزيئات المركبات الدوائية، والثانية هي ارتباط الدواء كيميائياً بالزمر الوظيفية الطرفية وتشكيل منظومة دواء - بوليمر (pro-drug) [3].

تعتبر تقانة البلمرة بالكتلة أو الصهارة من أكثر الطرائق شيوعاً في اصطناع PGSA وذلك وفق آلية البلمرة الوظيفية (بالتكاثف) كونها طريقة لا تحتاج إلى مذيبات أو وسائط وتندرج ضمن قواعد الكيمياء الخضراء، ونظراً إلى الشروط الصعبة لإجراء هذا النوع

من تفاعلات البلمرة مثل الأزمنة الطويلة والأوزان الجزيئية المختلفة تم التوجه حديثاً نحو استخدام الوسائط الحيوية (الأنزيمات) للمحافظة على قواعد الكيمياء الخضراء في الاصطناع [5].
يظهر الشكل (1) مخطط اصطناع البولي استر المشتق من الغليسرول والحموض الكربوكسيلية ثنائية الوظيفة بما فيها حمض السكسونيك (الكهرياء).



الشكل (1): مخطط اصطناع بولي غليسرول-حمض الكهرياء وفق آلية البلمرة بالتكاثف (PGSA) [3].

بالإضافة إلى ذلك تعتبر بوليمرات α -هيدروكسي الحموض الكربوكسيلية مثل بولي L-حمض اللبن من البوليمرات الأساسية المستخدمة في المجال الطبي والصيدلاني [6]. حيث يعتبر بولي L-حمض اللبن من أهم البوليمرات المستخدمة في هذا المجال لما له من خصائص مفضلة وواسعة على رأسها استخدامه في المنظومات الدوائية، وكدعائم لترميم الخلايا والنسج التالفة، بالإضافة إلى ذلك الجدوى الاقتصادية لتصنيع هذا البوليمر كون المادة البادئة رخيصة الثمن نسبياً ويمكن اصطناعها بالطرائق الحيوية.

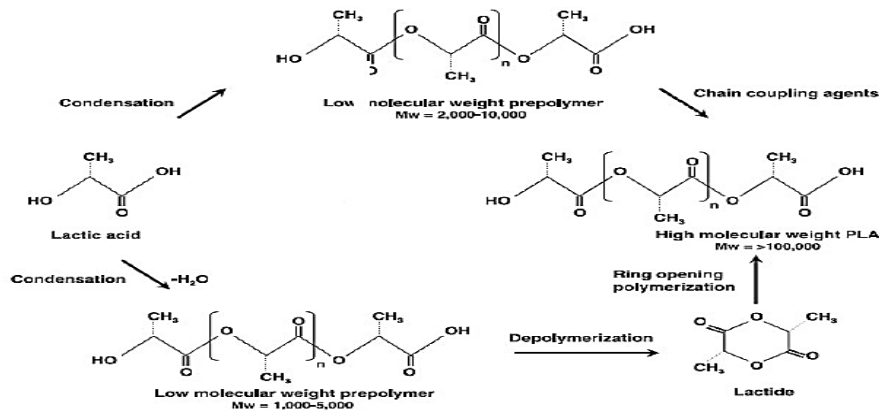
يتيح إنتاج منظومات دوائية جديدة المجال أمام اكتشاف اتجاهات نوعية في التطبيقات العلاجية المختلفة نذكر منها الخيوط الجراحية وزراعة الأسنان وعمليات التجميل بالإضافة إلى الأعضاء الاصطناعية المؤقتة أو الدائمة [7].
يجدر الإشارة هنا إلى البوليمرات القابلة للتفكك البيولوجي والتي يمكن تصنيفها ضمن عائلتين هما: البوليمرات القابلة للتفكك البيولوجي ذات المنشأ الطبيعي ومن أهمها النشاء والسكريات المتعددة والبروتينات، والبولي إسترات المشتقة من المونوميرات ذات المنشأ النباتي مثل حمض اللبن وحمض الليمون وهو موضوع البحث.

يتم إنتاج ما يقارب 300 ألف طن سنوياً من البوليمرات القابلة للتفكك البيولوجي وطرحها في الأسواق العالمية، ويعتبر هذا الرقم مرتفعاً نسبياً ويشير إلى أهمية صناعية واضحة. وبالمقارنة مع كمية المواد البوليمرية البلاستيكية المنتجة عالمياً والتي تبلغ 181 مليون طن سنوياً، حيث يستهلك ما يقارب 40% منها في مجال التغليف (Packaging) مازالت البوليمرات القابلة للتفكك البيولوجي قليلة التوافر في الأسواق نظراً لهذا الكم الهائل من الكميات المطلوبة [8].

يزداد إنتاج البوليمرات القابلة للتفكك البيولوجي بمعدل (20-30)% سنوياً ويعتبر بولي حمض اللبن (PLA) من أهم هذه البوليمرات [9]. وقد بدأت العديد من الشركات الصناعية في عام 1954 بإنتاج بولي حمض اللبن بعد الحصول على براءة اختراع في هذا العام، ولكن لم يدخل هذا البوليمر حيز التطبيق حتى أواخر الثمانينات عام 1989 حيث قامت شركة (Cagri) بمشروع إنتاج PLA كمادة أولية في الصناعات والاستعمالات المختلفة وتم ذلك بدعم من شركة (DOW Chemicals)، حيث أنتج هذا البوليمر تجارياً لأول مرة عام 2005 بالتعاون بين الشركتين [10].

كرست العديد من المؤسسات الأكاديمية والصناعية جهودها نحو تطوير طريقة لإنتاج بوليمرات حمض اللبن المختلفة بطرائق منخفضة التكلفة [12,11]، فعلى سبيل المثال طورت شركة (Cagril DOW) طريقة لبلمرة حمض اللبن بدون استخدام المذيبات تعتمد على اصطناع اللاكتيد (Lactide) أولاً انطلاقاً من حمض اللبن ومن ثم إجراء تفاعل بلمرة بفتح الحلقة [13]. تكمن الكلفة العالية نسبياً لهذه الطريقة في عملية تنقية اللاكتيد الناتج في المرحلة الأولى للاصطناع، لذلك تتوجه الدراسات الحديثة نحو البلمرة بالتكاثف وفق تقانة البلمرة بالكتلة كونها طريقة منخفضة الكلفة وتعطي بوليمرات نقية، حيث لا تحتاج إلى وسائط ولكنها تحتاج إلى مذيبات [14].

ويمكن تلخيص الطريقتين الرئيسيتين لاصطناع بولي L-حمض اللبن (PLA) وهما، البلمرة بالتكاثف المباشر لحمض اللبن، والبلمرة بفتح الحلقة للديمير الحلقي لحمض اللبن (اللاكتيد)، من خلال المخطط الذي يظهره الشكل (2).



الشكل (2): تفاعلات اصطناع بولي L-حمض اللبن بطريقتي البلمرة بالتكاثف المباشر والبلمرة بفتح الحلقة.

تمّ التوجه في الأبحاث الأخيرة نحو تحسين خصائص كل من البوليمرين PGSA ذو الطبيعة الهيدروفيلية والانحلالية العالية والتفرع الكبير، والبوليمر PLLA ذو الطبيعة الهيدروفوبية والانحلالية الضعيفة والبنية الخطية وذلك من خلال تشكيل مزائج فيزيائية بطريقة الصهر من كلا البوليمرين من قبل (Oscar Valerio) وزملائه، حيث تمّ اصطناع بولي غليسرول - حمض الكهرياء PGSA وفق نسب مولية مختلفة. وتبين من خلال النتائج أن النسبة المولية (1:1) من كلا المونوميرين تعطي بوليمراً ذا تأثير مرتفع كعميل تقسية في بولي حمض اللبن PLLA.

إنّ تطوير بوليمرات الغليسرول - حمض الكهرياء المستخدمة كعملاء تقسية لبولي حمض اللبن PLLA يفتح المجال أمام ابتكار مزائج حيوية مقساة من PLLA، والتي تكون بكلفة منخفضة، وتوافقية حيوية عالية بالمقارنة مع المزائج المحضرة من PLLA مع البوليمرات ذات المنشأ البترولي.

مازالت طريقة المزائج (الخلائط) فعالة في التطبيقات التي تعتمد على الخصائص الهندسية للبوليمرات فقط مثل القساوة والاستطالة ومعامل يونغ وغيرها، في حين تصبح هذه المزائج غير فعالة في التطبيقات الطبية والصيدلانية التي يكون تطبيقها في الأوساط المائية والتي يمكن أن تنفصل وذلك نتيجة عدم وجود ارتباط كيميائي بين قالبى البوليمرين [15].

هدف البحث:

يهدف البحث إلى تحضير بوليمر حيوي قابل للتطبيق في المجالات الطبية والصيدلانية وهو البوليمر التشاركي المطعم (-) PLLA (g-PGSA) وفق نسب مولية مختلفة من الأوليغوميرين PLLA و PGSA، وذلك بهدف الحصول على بوليمرات بخصائص تطبيقية مختلفة، حيث تعتبر هذه البوليمرات من أهم المواد ذات الطبيعة الثنائية (الهيدروفيلية - الهيدروفوبية) التي تدخل في تحضير

منظومات الجسيمات النانومترية ذات التطبيقات المختلفة وفي مقدمتها المنظومات الحاملة للأدوية منظومات (دواء-بوليمر) المختلفة.

يعتبر هذا الاصطناع توجهاً جديداً نحو تطوير بوليمرات تشاركية مطعمة جديدة، فقد اقتصرَت الأبحاث السابقة على تحضير خلائط بوليمرية من كلا البوليمرين لتحسين الخصائص الهندسية فقط، في حين يتوجه هذا البحث نحو إجراء تفاعل ربط كيميائي ما بين البوليمرين لتصبح منظومة واحدة نستطيع من خلالها تحسين الخصائص الوظيفية التي تدخل في التطبيقات الطبية بشكلٍ خاص.

أظهر هذا البحث إمكانية اصطناع هذا البوليمر بطريقة بسيطة تعتمد على طريقة البلمرة بالتكاثف المباشرة دون الحاجة لاستخدام المذيبات والوسائط المختلفة التي يصعب فصلها فيما بعد، الأمر الذي ينعكس سلباً على التطبيقات المختلفة وبشكلٍ خاص التطبيقات الطبية والصيدلانية، وتعتبر هذه الطريقة ضمن قواعد الكيمياء الخضراء في الاصطناع.

تم الاعتماد في إجراء الاصطناع على تطبيق التفرغ المتوسط، بالإضافة إلى برنامج حراري وخلال مدة 6 ساعات وفق ثلاث مراحل الأولى اصطناع البوليمر المرحلي PLLA وتوصيفه، والثانية اصطناع البوليمر المرحلي PGSA وتوصيفه، والثالثة اصطناع البوليمر التشاركي PLLA-PGSA ثم فصل البوليمر الناتج وتنقيته وتجهيزه لإجراء التوصيف البنوي وقياس درجة التفرغ (DB) كونه معياراً أساسياً في تطبيق هذه البوليمرات في المنظومات دواء-بوليمر، وقد تم الاعتماد في التوصيف على كلٍ من مطيافية ما تحت الأحمر (IR) ومطيافية الرنين النووي المغناطيسي (¹HNMR) أحادي البعد وثنائي البعد (COSY).

مواد البحث وطرائقه:

1-المواد المستخدمة:

L- حمض اللبن (88-92)% انتاج شركة (SIGMA-ALDRICH)، الميثانول المطلق (99.5)% انتاج شركة (Panreac)، ثنائي كلور الميثان انتاج شركة (Riedel-deHaën)، حمض الكهرياء (99)% انتاج شركة (Riedel-deHaën)، الغليسرول (99.5)% انتاج شركة (TEKIM).

2-طرائق تحضير العينات:

القسم الأول (الاصطناع):

يتضمن هذا الاصطناع ثلاث مراحل أساسية وهي:

(1) اصطناع البوليمر المرحلي الأول وهو بولي غليسرول-حمض الكهرياء PGSA.

(2) اصطناع البوليمر المرحلي الثاني وهو بولي L-حمض اللبن PLLA.

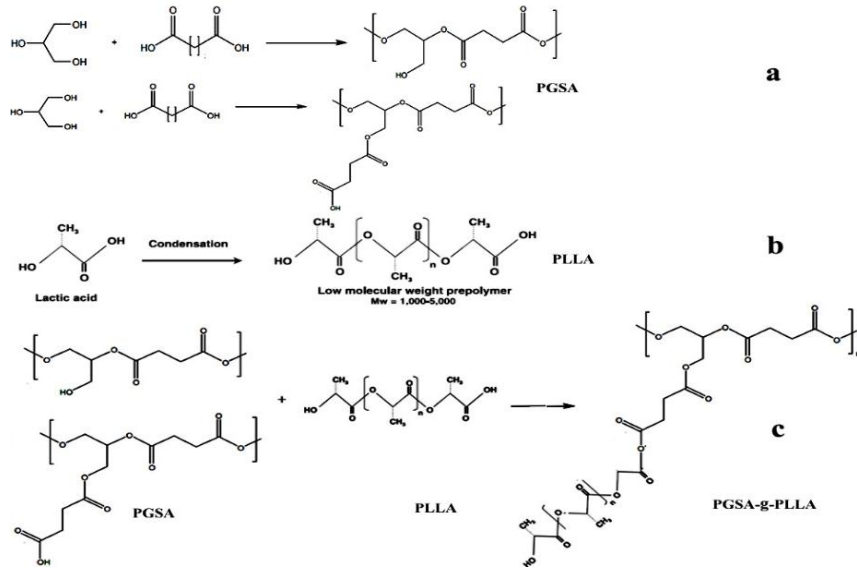
(3) اصطناع البوليمر التشاركي المطعم PGSA-g-PLLA من البوليمرين المرحليين السابقين.

ويبين الشكل (3) تفاعلات اصطناع البوليمرات التشاركية المذكورة.

أولاً: تم اصطناع البوليمر المرحلي الأول PGSA وفق ثلاث نسب مولية مختلفة والموضحة في الجدول (1)، وذلك في وحدة اصطناع مخبرية [16].

الجدول (1): النسب المولية لمونوميرات البوليمر المرحلي الأول PGSA.

رقم التجربة (N ₀)	الغليسرول	حمض الكهرياء	النسبة المولية (غليسرول/ حمض الكهرياء)
1	1 mole	0.6 mole	G/SA = 1.67
2	1 mole	1 mole	G/SA = 1
3	0.6 mole	1 mole	G/SA = 0.6



الشكل (3): تفاعلات اصطناع البوليمرات -a- بولي (غليسرول-حمض الكهرياء) -b- بولي (L-حمض اللين) [16] -c- البوليمر التشاركي المطعم PGSA-g-PLLA.

تتكون وحدة الاصطناع المخبرية المستعملة من دورق تفاعل ثلاثي العنق، حيث يوصل العنق الأيسر بمقياس درجة الحرارة والعنق الأوسط مغلق وهو لتزويد المنظومة بمواد التفاعل والعنق الأيمن يوصل مع دورق آخر ثنائي العنق موصول مع مكثف مرتد في نهايته صمام موصول مع وحدة التفريغ والغاز الخامل (N₂)، ويبين الشكل (4) وحدة الاصطناع المستخدمة وأجزائها الرئيسية:



الشكل (4): منظومة الاصطناع المستخدمة في تحضير البوليمرات المرحلية والتشاركية وأجزائها الرئيسية.

وُضعت الكميات المذكورة في الجدول (1) من كلا المونوميرين الغليسيرول وحمض السكسونيك في دورق التفاعل ثلاثي العنق والمزود بمحرك مغناطيسي، تم وصل العنق اليميني عبر وصلة زجاجية إلى دورق آخر ثنائي العنق مزود بصمام للفتح والإغلاق، ومزود بمكثف مرتد يوصل في نهايته بصمام لتزويد الجملة بالغاز الخامل (N₂) أو إجراء عملية التفريغ (vacuum). كما يغلق العنق الأوسط في الدورق بسدة زجاجية وهي فتحة لتزويد المفاعل بالمواد اللازمة، في حين يوضع في العنق اليساري ميزان الحرارة.

رُفعت درجة الحرارة حتى (160 °C) بواسطة حمام زيتي من زيت السيليكون وذلك في جو خامل من غاز النتروجين (N₂) وبتطبيق التفريغ (30 KPa) لمدة ثلاث ساعات، وقد تمّ تتبع سير التفاعل من خلال تحديد العدد الحمضي للبوليمر وذلك بأخذ عينة كل 15

دقيقة ومعايرتها بمحلول هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي المقيس (0.01N) بعد حل العينة بالإيتانول المعدل. تم صب مزيج التفاعل وهو ساخن في بيشر سعة (200 ml)، تم تبريد وترسيب حمض الكهرياء غير المتفاعل في ثنائي كلور الميثان، وفصل البوليمر الناتج بواسطة الترشيح. تم الحصول في هذه المرحلة من الاصطناع على بوليمر مرحلي (أوليغومير) هو PGSA وهو عبارة عن سائل لزج ذو لون أصفر فاتح والذي له الصيغة الموضحة في الشكل (3). تم سجلت أطياف IR و ¹HNMR و COSY-NMR له.

ثانياً: أُجري الاصطناع للبوليمر المرحلي الثاني PLLA، [17] وذلك بوضع 50.4 غ من حمض اللاكتيك (L-Lactic acid) ذو التركيز (92-88) % في دورق التفاعل (250 ml)، ورفعت درجة الحرارة حتى (100°C) مع تطبيق التفريغ (30 KPa) وغاز الآزوت (N₂) لمدة ساعة للتخلص من الماء الموجود في الحمض والحصول على اللاكتيد كمنتج وسطي. تم التأكد من وزن المنتج بعد التبخير وتعيين تركيزه بأخذ عينة وزنها (0.2 غ) وحلها بالماء المقطر ثم معايرتها بواسطة محلول هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي المقيس (0.1N)، وذلك للتأكد من أن معظم الماء قد تم التخلص منه، وكانت القيم كما في الجدول (2):

الجدول (2): حساب كمية حمض اللبن بعد فصل الماء بالتقطير.

كمية حمض اللبن	كمية الماء الناتج بعد التقطير	كمية حمض اللبن النقية	تركيز حمض اللبن الأساسي	تركيز حمض اللبن النقي
50.4 g	10 g	40.4 g	80 %	98 %

تُرْفَع درجة الحرارة بعد ذلك إلى (140°C) لمدة (ساعتين) مع تطبيق التفريغ (30 KPa) طول فترة التفاعل، ثم تُرْفَع درجة الحرارة حتى (160°C) لمدة ساعتين مع تطبيق التفريغ أيضاً. تم صب البوليمر الناتج وهو ساخن في بيشر سعة (200 ml)، ومن ثم التبريد، ويُرسب بولي حمض اللبن الناتج لفصله عن المونومير بواسطة الميثانول البارد ويفصل البوليمر المترسب بواسطة الترشيح تحت الفراغ (Vacuum Filtration). ثم يغسل البوليمر الناتج بالماء المقطر عدة مرات ويفصل بالترشيح، ويجفف تحت الفراغ لمدة 24 ساعة.

تم الحصول على البوليمر الناتج على شكل مسحوق أبيض اللون، ويوضح صيغته الشكل (3)، تم سجلت أطياف IR و ¹HNMR للبوليمر المرحلي الناتج PLLA.

ثالثاً: أُجري اصطناع البوليمر التشاركي المطعم PGSA-g-PLLA وفق ثلاث نسب وزنية مختلفة والموضحة في الجدول (3)، وذلك في وحدة الاصطناع المخبرية السابقة.

الجدول (3): النسب الوزنية للبوليمرات التشاركية PGSA-g-PLLA المحضرة.

رمز البوليمر التشاركي PGSA-g-PLLA	PGSA/PLLA w/w%	كمية PLLA ($\bar{M}_n = 1300$)	كمية PGSA ($\bar{M}_n = 1100$)	رقم التجربة (N ₀)
PGSA1-PLLA1	50/50 %	10 g	10 g	1
PGSA1-PLLA2	35/65 %	20 g	10 g	2
PGSA2-PLLA1	65/35 %	10 g	20 g	3

أُنجز الاصطناع بوضع الكميات المذكورة في الجدول (3) في كل تجربة في دورق التفاعل ورفع درجة الحرارة حتى (140 °C) بواسطة الحمام الزيتي، وذلك لمدة ست ساعات، تمت متابعة سير التفاعل من خلال اختبار انحلالية البوليمر في الماء المقطر عند درجة حرارة المخبر وذلك بأخذ عينة من مزيج التفاعل ووضعها في بيشر سعة (900 ml) ومراقبة الانحلالية، تم صب البوليمر التشاركي الناتج وهو ساخن في بيشر سعة (200 ml) ومن ثم بُرد وجُف تحت الفراغ لمدة 24 ساعة.

استُحصل على مادة شفافة عجيبة القوام تمثلها الصيغة الموضحة في الشكل (3)، وسُجلت أطياف IR و ¹HNMR و COSY-NMR له، ويجدر الإشارة هنا إلى أن الأوزان الجزيئية الوسطية العددية (\bar{M}_n) المذكورة في الجدول، حُددت بطريقة المعايرة.

القسم الثاني (التوصيف والقياس):

1-طرائق القياس:

حساب الأوزان الجزيئية:

1-طريقة المعايرة:

يحسب الوزن الجزيئي الوسطي العددي للبوليمرات المحضرة (M_n) بطريقة المعايرة، وفق المعادلة التالية:

$$\bar{M}_n = \frac{10^3 \times W}{N(V - V_0)}$$

حيث W هي وزن البوليمر المحضر، N نظامية محلول هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي، V حجم محلول (KOH) اللازم لمعايرة عينة البوليمر، V_0 حجم محلول (KOH) اللازم لمعايرة العينة الشاهدة. وقد تم استنتاج العلاقة السابقة انطلاقاً من المعادلتين التاليتين:

$$\bar{M}_n = \frac{1000 \times 56}{K_a}$$

$$K_a = \frac{N(V - V_0) \times 56}{W}$$

حيث K_a هو العدد الحمضي للبوليمر الناتج، W هي وزن البوليمر المحضر، N نظامية محلول هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي، V حجم محلول (KOH) اللازم لمعايرة عينة البوليمر، V_0 حجم محلول (KOH) اللازم لمعايرة العينة الشاهدة [18].
ويحسب الوزن الجزيئي العددي (\bar{M}_n) والوزن الجزيئي الوزني (\bar{M}_w) من معادلات فلوري (Flory) الإحصائية كما يلي:

$$\bar{M}_n = M_0 \left(\frac{1}{1-P} \right) \quad \bar{M}_w = M_0 \left(\frac{1+P}{1-P} \right)$$

حيث M_0 الوزن الجزيئي لوحدة التكرار، P درجة التحول.

ويحسب دليل درجة التشتت (PDI) (Poly dispersion index) من العلاقة:

$$PDI = \frac{\bar{M}_w}{\bar{M}_n} = (1 + P)$$

2-طريقة مطيافية (HNMR):

يحسب الوزن الجزيئي العددي (\bar{M}_n) للبوليمر (PGSA) بطريقة (NMR) من المعادلة التالية:

$$M_{NMR} = M_0 \frac{\int B}{2 \int A} + 18$$

حيث M_0 الوزن الجزيئي لوحدة التكرار، وتعبّر ($\int A$) عن تكامل القمة الخاصة ببروتونات حمض السكسونيك (الكهرياء) الطرفية عند الانزياح الكيميائي (2.62 ppm)، في حين تعبّر ($\int B$) عن تكامل القمة الخاصة ببروتونات حمض السكسونيك ضمن بنية البوليمر (البولي استر) عند الانزياح الكيميائي (2.68 ppm) [19].

كما يحسب الوزن الجزيئي العددي (\bar{M}_n) للبوليمر (PLLA) بطريقة (HNMR) وفق المعادلتين التاليتين [21]:

$$\overline{DP} = \frac{I(-CH-)\delta=5.13}{I(-CH-)\delta=4.96}$$

$$\bar{M}_n = M_0 \overline{DP} + M_{eg}$$

حيث M_0 الوزن الجزيئي لوحددة التكرار، M_{eg} الوزن الجزيئي للزمر الوظيفية الطرفية [22].
يحسب الوزن الجزيئي الوسطي العددي (\bar{M}_n) للبوليمر التشاركي (PLLA-g-PGSA) من طيف (HNMR) باستخدام المعادلة التالية:

$$\bar{M}_n(NMR) = \frac{\frac{I_1}{4} + \frac{I_2}{1} + \frac{I_3}{4}}{3} \times 174 + 56 + (2 \times 200)$$

حيث (I_1) تمثل تكامل القمة عند الانزياح الكيميائي (3.5-3.72 ppm) والتي تعبر عن بروتونات الغليسرول الأولية، وتمثل (I_2) مجموع تكامل القمتين عند الانزياحين الكيميائيين (3.83 ppm) و (5.07 ppm) والتي تعبر عن بروتونات الغليسرول الثانوية، في حين تمثل (I_3) تكامل القمة عند الانزياح الكيميائي (2.56-2.69 ppm) والتي تعبر عن بروتونات حمض الكهرياء.
تدل الأرقام (174) و (56) و (200) على الأوزان الجزيئية لكل من وحدة تكرر (الغليسرول مع حمض الكهرياء) و (حمض اللبن) و (حمض الكهرياء مع حمض اللبن) على التوالي وذلك ضمن السلاسل البوليمرية وعند أطرافها [5].
حساب درجة التفرع (DB):

تحسب درجة التفرع (DB) من خلال معادلات فيري (Fery)، حيث يتم تقسيم عدد الوحدات المتفرعة (dendritic units) على العدد الأعظمي الممكن من الوحدات المتفرعة والخطية، وتشمل هذه المعادلات البوليمرات ذات الأوزان الجزيئية المرتفعة والمنخفضة، وتعطى بالعلاقة:

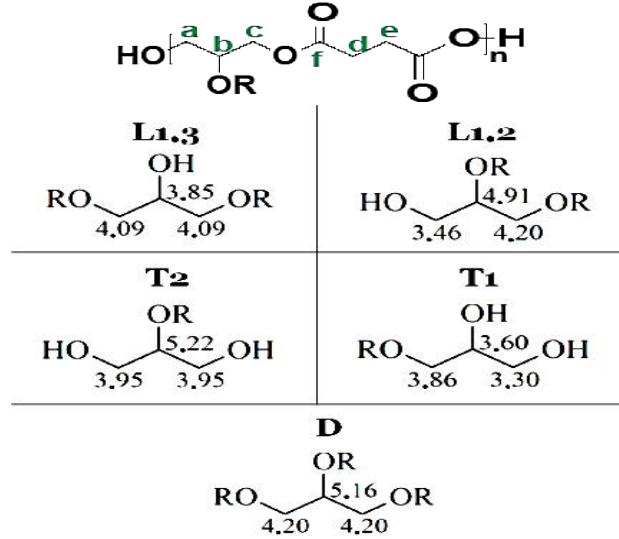
$$DB = \frac{2D}{2D + L} \times 100$$

حيث أن D تمثل الوحدات المتفرعة، L تمثل الوحدات الخطية.
كما يمكن حساب درجة التفرع من العلاقة التالية:

$$DB = \frac{4 \int D}{2 \int A} \times 100$$

حيث تعبر ($\int D$) عن تكامل القمم الخاصة بالقسم الديندريميري (D) في البوليمر المتفرع والذي يظهره طيف (HNMR) عند كلٍ من الانزياح الكيميائي (4.07 ppm) والانزياح الكيميائي (4.83 ppm)، في حين تعبر ($\int A$) عن مساحة القمة الخاصة ببروتونات حمض السكسونيك (الكهرياء) الطرفية عند الانزياح الكيميائي (2.62 ppm) [19].
تستخدم هذه المعادلة للبوليمرات التي تكون مونوميراتها من النمط (A_2+B_3)، ويلاحظ في البوليمرات فائقة التفرع وجود وحدات مختلفة في العمود الفقري للبوليمر والتي يمكن اختصارها بوحدات التفرع (D) والوحدات الخطية بنوعيهما (L) و (T).

يحدث التفرع عند اصطناع البوليمر PGSA من خلال وحدات الغليسرول (B₃)، وتوضح الصيغة التالية البوليمر المحضر والبروتونات المختلفة في سلاسل البوليمر:



الشكل (5): البنية الكيميائية المختلفة لسلاسل الأوليغومير (PGSA) والانزياحات الكيميائية الموافقة وفق (HNMR)[20].

تتجه وحدة الغليسرول بعدة اتجاهات من خلال تفاعل البلمرة، الاتجاه الأول نحو البنية الخطية والتي تحدث على مواقع البروتونات (H_a) و (H_b)، أو مواقع البروتونات (H_c) و (H_a) في الغليسرول وفق الصيغة الموضحة، ويمكن اصطلاح هذين الاحتمالين بالرمزين (L_{a,b}) و (L_{a,c}) أو (L_{1,2}) و (L_{1,3}) على التوالي.

يبين الشكل (5) جميع احتمالات تفاعلات البلمرة الحاصلة والانزياحات الكيميائية الموافقة وفق أطياف (HNMR¹).

حساب نسبة البوليمر (PLLA) المرتبط بالبوليمر (PGSA):

تحسب نسبة بولي (L-حمض اللين) المرتبط بسلاسل البوليمر بولي (غليسرول-حمض الكهرياء) بمواقعها المختلفة من خلال مطيافية (HNMR) وفق المعادلة التالية:

$$PGSA/PLLA_{\%NMR} = \frac{\frac{I_1}{4} + \frac{I_2}{1} + \frac{I_3}{4}}{\frac{I_4}{1} + \frac{I_5}{3}} \times 100$$

حيث (I₁) تمثل تكامل القمة عند الانزياح الكيميائي (3.5-3.72 ppm) والتي تعبر عن بروتونات الغليسرول الأولية، وتمثل (I₂) مجموع تكامل القمتين عند الانزياحين الكيميائيين (3.83 ppm) و (5.07 ppm) والتي تعبر عن بروتونات الغليسرول الثانوية، في حين تمثل (I₃) تكامل القمة عند الانزياح الكيميائي (2.56-2.69 ppm) والتي تعبر عن بروتونات حمض الكهرياء.

في حين تمثل (I₄) تكامل القمة عند الانزياح الكيميائي (5.13 ppm) والتي تعبر عن بروتونات L-حمض اللين الثانوية ضمن سلسلة البوليمر، وتمثل (I₅) تكامل القمة عند الانزياح الكيميائي (1.53 ppm) والتي تعبر عن بروتونات زمرة المثل (CH₃) في سلسلة بولي (L- حمض اللين).

2-التوصيف البنوي:

تم إجراء التوصيف البنوي للبوليمرات المحضرة بواسطة مطيافية (IR) باستعمال جهاز (FTIR Spectroscopy) وباستخدام طريقة (KBr) والمسح الطيفي ضمن مجال العدد الموجي (400-4000 cm⁻¹) ولمرتين متتاليتين وهو من طراز (Jasco-300E)، ومطيافية

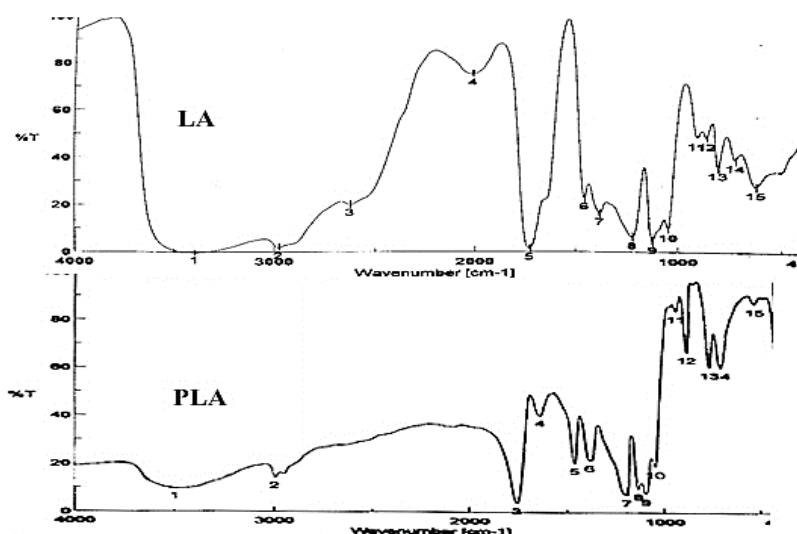
(¹HNMR) ومطيافية (NMR-COSY) باستعمال جهاز من طراز (Bruker AC) وبتطبيق تواتر (400MHz)، وذلك باستعمال محل الكلوروفورم المديتر (CDCl₃) لكل من البوليمرين (PLLA) و (PGSA-g-PLLA) والميتانول المديتر (CD₃OH) للبوليمر (PGSA)

النتائج والمناقشة:

1-توصيف البنية الكيميائية:

مطيافية ما تحت الأحمر (FTIR):

يبين الشكل (6) طيف ما تحت الأحمر (IR) لحمض اللين والبوليمر الأول المحضر بولي (L-حمض اللين)، ويبين الجدول (4) مواقع عصابات الامتصاص الموافقة.



الشكل (6) طيف ماتحت الأحمر (IR) لكل من L-حمض اللين LA وبولي (L-حمض اللين) PLLA.

الجدول (4): مواقع عصابات الامتصاص في طيف (IR) الخاصة بكل من LA و PLLA.

بولي (L-حمض اللين) (PLLA)				L-حمض اللين (LA)			
العدد الموجي ν (cm ⁻¹)	N ₀	العدد الموجي ν (cm ⁻¹)	N ₀	العدد الموجي ν (cm ⁻¹)	N ₀	العدد الموجي ν (cm ⁻¹)	N ₀
1094	9	3501	1	1125	9	3396	1
1045	10	2997	2	1049	10	2981	2
921	11	1757	3	919	11	2631	3
870.	12	1630	4	879	12	2009	4
752	13	1456	5	820	13	1732	5
694	14	1377	6	742	14	1455	6
508	15	1193	7	641	15	1380	7
		1132	8			1223	8

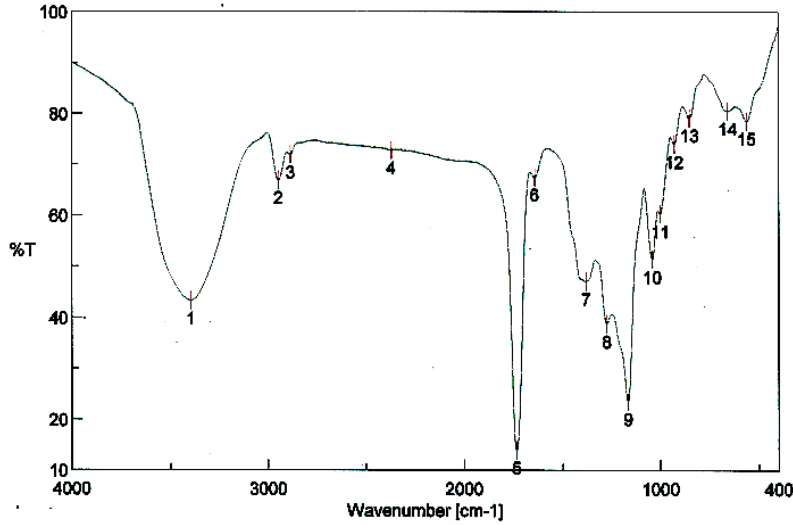
الجدول (5): المقارنة بين طيف (IR) للبوليمر المحضر (PLLA) مخبرياً والطيف المرجعي لهذا البوليمر.

العدد الموجي ν (المرجعي) (cm^{-1})	العدد الموجي ν (التجريبي) (cm^{-1})	الزمرة الوظيفية
3571	3501 (Peak1)	-OH stretch (free)
2995 (asym), 2944 (sym)	2997 (Peak2)	-CH- stretch
1759	1757 (Peak3)	-C=O carbonyl stretch
1453	1456 (Peak5)	-CH ₃ bend
1382, 1362	1377 (Peak6)	-CH- deformation including Sym, and asym. bend
1268	-----	-C=O bend
1194, 1130, 1093	1193 (Peak7), 1132 (Peak8), 1094 (Peak9).	-C-O- stretch
1047	1045 (Peak10)	-OH bend
926, 868	921 (Peak11), 870 (Peak12)	-C-C- stretch

يبين الجدول (5) المقارنة بين النتائج التجريبية والقيم المرجعية للمجموعات الوظيفية المميزة للبوليمر المحضر. تُشير عُصابتَي الامتصاص عند (2997 cm^{-1}) و (2944 cm^{-1}) المتجاورتين والتي تمثلها القمة (2) في طيف (IR) إلى امتطاط الرابطة (C-H) لكل من زمرة المثل (CH₃) وزمرة المثلين (methyne group) (-CH-) بشكل متجاور وعلى التوالي.

كما تشير عُصابة الامتصاص عند (1757 cm^{-1}) إلى زمرة الكربونيل (C=O) الخاصة بالإستر، بينما تشير العُصابة العريضة عند (3501 cm^{-1}) إلى زمرة الهيدروكسيل (OH) الطرفية في سلاسل البوليمر، ويمكن اعتبار شدة امتصاص هذه العُصابة دليلاً على انخفاض الوزن الجزيئي للبوليمر أو ارتفاعه حيث تتناقص شدة هذه العُصابة عند ارتفاع الوزن الجزيئي للبوليمر ويوضح الشكل (7) التناقص الكبير في شدة امتصاص هذه الزمرة وهذا دليل دخولها في تفاعل الأستر اللازم لتحضير البوليمر [25,24,23]. كما يُلاحظ بشكل واضح إزاحة عُصابة الامتصاص المميزة لزمرة الكربونيل (C=O) ما بين المونومير (L-حمض اللين) عند (1732 cm^{-1}) والتي توافق قيمتها في الحموض الكربوكسيلية، والبوليمر بولي (L-حمض اللين) عند (1757 cm^{-1}) والتي توافق قيمتها في الاسترات.

تشير عُصابة الامتصاص عند (3396 cm^{-1}) والتي تمثلها القمة (1) في طيف (IR) الخاص بالمونومير الشكل (6) إلى زمرة الهيدروكسيل الطرفية (OH) لحمض اللين، كما تشير عُصابة الامتصاص عند (1125 cm^{-1}) إلى امتطاط الرابطة (C-O) الخاصة بالأغوال وتمثلها القمة (9). يظهر انحناء الرابطة (C-H) عُصابة امتصاص عند (1455 cm^{-1}) والتي تمثلها القمة (6)، ويبين الامتصاص الحاد عند (1732 cm^{-1}) إلى زمرة الكربونيل (C=O) الخاصة بالحموض الكربوكسيلية وتظهرها القمة (5). يبين الشكل (7) طيف ما تحت الأحمر (IR) للبوليمر المرطبي الثاني المحضر بولي (غليسرو-حمض الكهرياء) (PGSA)، ويبين الجدول (6) مواقع عصابات الامتصاص الموافقة.



الشكل (7): طيف ماتحت الأحمر (IR) للبوليمر المرحلي الثاني PGSA.

الجدول (6): مواقع عصابات الامتصاص في طيف (IR) الخاصة بالبوليمر PGSA.

بولي (غليسرول-حمض الكهرياء) (PGSA)			
العدد الموجي ν (cm ⁻¹)	N ₀	العدد الموجي ν (cm ⁻¹)	N ₀
1164	9	3440	1
1042	10	2948	2
1000	11	2886	3
930	12	2373	4
854	13	1735	5
661	14	1644	6
566	15	1380	7
		1272	8

يُلاحظ من طيف (IR) الموجود في الشكل (7)، وجود عصابة امتصاص عريضة عند (3440 cm⁻¹) والتي تمثلها القمة (1)، وتعود هذه القمة إلى امتطاط زمرة الهيدروكسيل الثانوية (-OH) الموجودة في وحدة الغليسرول ضمن سلاسل الأوليغومير المحضر، كما تشير عصابة الامتصاص الثنائية عند كل من (2948 cm⁻¹) و (2886 cm⁻¹) والتي تمثلها القمتين (2) و (3) على التوالي إلى امتطاط زمرة (C-H) ذات نمط التهجين (sp³). تشير عصابة الامتصاص الحادة عند (1735 cm⁻¹) والتي تمثلها القمة (5) إلى زمرة الكربونيل (C=O) ضمن الروابط الإستيرية، كما تشير عصابة الامتصاص عند (1164 cm⁻¹) والتي تمثلها القمة (9) إلى امتطاط الرابطة (C-O) الخاصة بالاستر، وبالتالي تؤكد عصابتي الامتصاص السابقتين وجود الروابط الاستيرية في البوليمر المرحلي الناتج.

تجدر الإشارة إلى وجود الروابط الهيدروجينية في البوليمر الناتج والذي يوضحه عصابة الامتصاص العريضة عند (3440 cm⁻¹) والتي تمثلها القمة (1)، حيث تتشكل هذه الروابط نتيجة وجود زمرة الهيدروكسيل الثانوية في وحدة الغليسرول ضمن سلاسل البوليمر الناتج بالإضافة إلى زمرة الكربوكسيل الطرفية. كما أنّ طيف (IR) لا يظهر أي عصابات امتصاص تعود إلى المونومير (حمض الكهرياء) [19,20].

مطيافية الرنين النووي المغناطيسي البروتوني (¹HNMR):

تبين من خلال طيف (¹HNMR) لبولي (L-حمض اللبن) المحضر وذلك باستخدام الكلوروفورم المديتر (CDCl₃) كمحل، وجود ثلاث قمم رئيسية، تشير القمة الأولى (a) عند الإنزياح الكيميائي (1.56 ppm) إلى زمرة الميثيل (-CH₃)، والقمة الثانية (b) عند

الإنزياح الكيميائي (4.34 ppm) إلى مجموعة (-CH-) الطرفية، في حين تشير القمة الثالثة (c) عند الإنزياح الكيميائي (5.13 ppm) إلى مجموعة (-CH-) ضمن سلاسل البوليمر، ويستدل على ذلك من خلال التكاملات البروتونية الموضحة في الشكل (9) [25]. تم توصيف المجموعات البروتونية المتنوعة للبوليمر المرحلي الأول (PGSA) والبنى البوليمرية عالية التفرع (hyperbranching)، وتحديد درجة التفرع (DB) بالإضافة إلى تحديد الوزن الجزيئي العددي الوسطي (\overline{M}_n) بواسطة طيف ($^1\text{HNMR}$) وذلك باستخدام الميثانول المديتر (CD_3OH) ويمكن توضيح الانزياحات الكيميائية والمجموعات البروتونية التي تعود لها من خلال الجدول (7) والشكل (8).

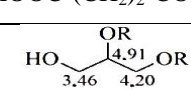
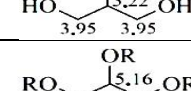
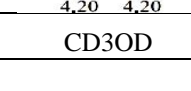
تم الاعتماد على أطياف HNMR في حساب درجة البلمرة (\overline{DP}) والوزن الجزيئي العددي الوسطي (\overline{M}_n) للبوليمرين المرحليين (PGSA) و(PLLA)، بالإضافة إلى حساب درجة التفرع (DB) للبوليمر المرحلي (PGSA). ويبين الجدول (8) هذه القيم للبوليمرات المحضرة.

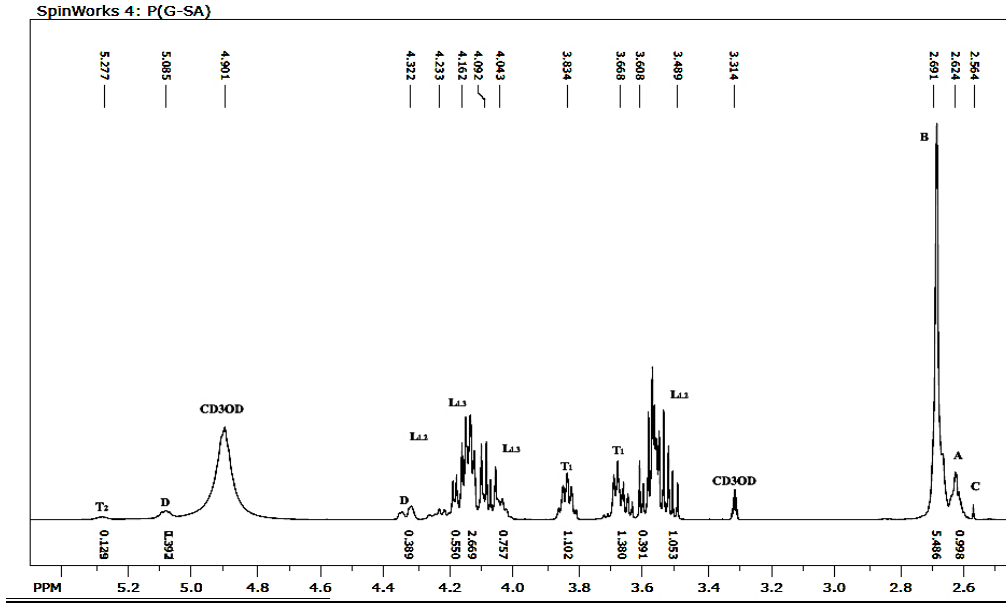
تبين نتائج دراسة طيف ($^1\text{HNMR}$) للبوليمر التشاركي (PLLA-PGSA) غياب القمم الدالة على الأشكال الخطية والطرفية وبقاء القمم التي تعود إلى الأشكال المتفرعة (الدينديمرية) والتي تم التأكد منها من خلال حساب التكاملات النسبية ودرجة التفرع، وهذا دليل على ارتباط سلاسل البوليمر (PLLA) بسلاسل البوليمر (PGSA) والحصول على البوليمر المطلوب ويبين الشكل (10) طيف ($^1\text{HNMR}$) الذي يوضح هذه النتائج.

الجدول (8): قيم درجة البلمرة (\overline{DP}) والوزن الجزيئي الوسطي العددي (\overline{M}_n) والوزني (\overline{M}_w) ودرجة التفرع (DB) للبوليمرات المحضرة.

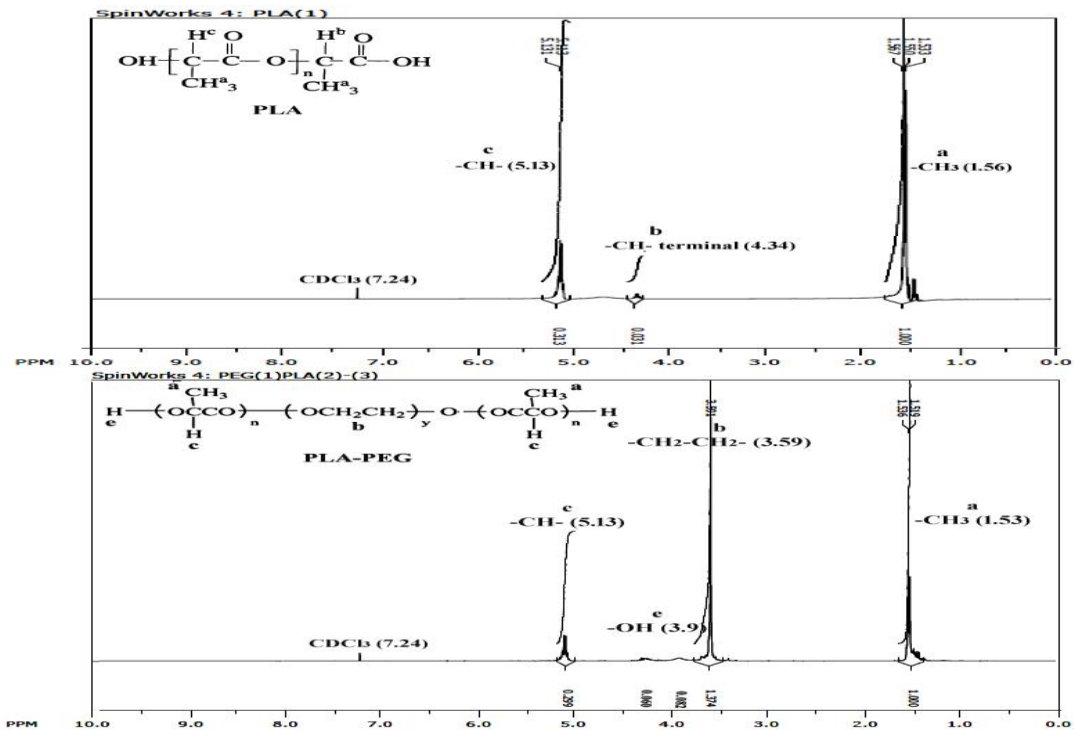
PLLA:PGSA (NMR)	PDI	DB%	\overline{M}_w (FLORY)	\overline{M}_n (NMR)	D_p	نوع البوليمر	N_o
-----	1.12	----	620	560	10	PLLA	1
-----	1.77	21.5%	960	540	3	PGSA	2
1:0.75	1.34	98%	1072	800	1.5	PLLA-PGSA	3

الجدول (7): الانزياحات الكيميائية البروتونية المتنوعة في البوليمر المرحلي الأول (PGSA) [20,19].

الرمز	الرمز البنوي	الانزياح الكيميائي δ (ppm)	دلالة الانزياح الكيميائي
A	-CH ₂ -COOR	2.62 ppm	بروتونات حمض الكهرياء الطرفية.
B	-OOC-(CH ₂) ₂ -COO-	2.68 ppm	بروتونات حمض الكهرياء ضمن سلاسل البولي استر.
C	HOOC-(CH ₂) ₂ -COOH	2.56 ppm	بروتونات حمض الكهرياء غير المتفاعل.
L _{1,2}		(3.46-4.2-4.91) ppm	الشكل الخطي الثنائي (1,2) لسلاسل البولي استر.
L _{1,3}		(3.85-4.09) ppm	الشكل الخطي الثنائي (1,3) لسلاسل البولي استر.
T ₁		(3.30-3.6-3.86) ppm	الشكل الطرفي الأحادي (الهيدروكسيل الأولي).
T ₂		(3.95-5.22) ppm	الشكل الطرفي الأحادي (الهيدروكسيل الثانوي).
D		(4.2-5.16) ppm	الشكل المتفرع الدينديميري.
S	CD ₃ OD	(3.31-4.91) ppm	الميثانول المديتر.

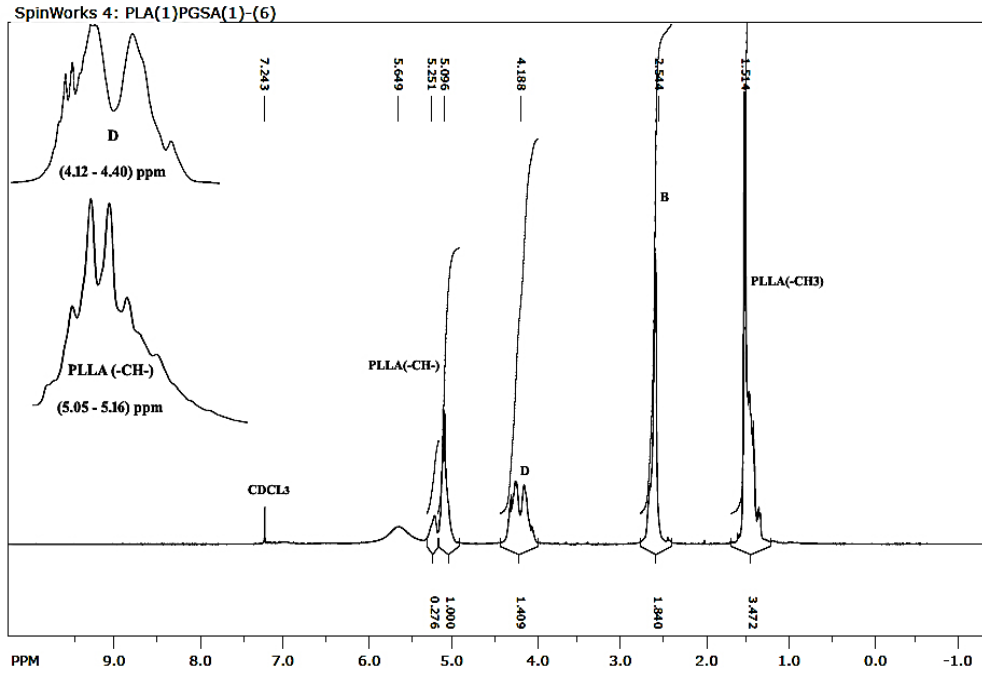


الشكل (8): طيف (¹HNMR) للبوليمر المرحلي PGSA باستعمال (CD₃OD) كمذيب.

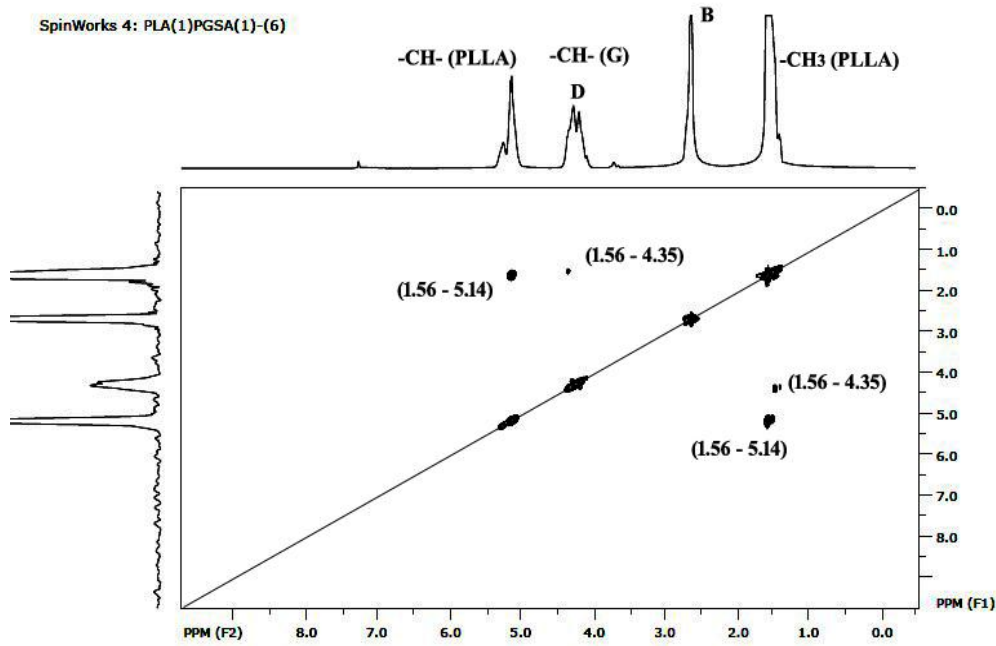


الشكل (9) طيف (¹HNMR) للبوليمر المرحلي PLLA باستعمال (CDCl₃) كمذيب.

تشير نتائج حسابات أطيف (NMR) إلى الحصول على بوليمرات بأوزان جزيئية منخفضة نسبياً والتي تتناسب مع التطبيقات المزمع إجراؤها لاحقاً في المجالات الطبية والصيدلانية، بالإضافة إلى تغير واضح في درجة التفرع ما بين البوليمر (PGSA) والبوليمر (PLLA-PGSA) والتي زادت بنسبة 70% تقريباً، الأمر الذي يشير بوضوح إلى ارتباط سلاسل (PLLA) بالبوليمر (PGSA) وتشكيل البنية الديندريميرية (النجمية) أي تحول الأشكال الخطية إلى الشكل النجمي المتفرع (الديندريميري) ولتحديد أماكن ارتباط سلاسل (PLLA) على طول سلاسل (PGSA) تم دراسة طيف الرنين النووي المغناطيسي ثنائي البعد (COSY-NMR)، والتي يظهرها الشكل (11).



الشكل(10): طيف ($^1\text{H NMR}$) للبوليمر التشاركي PLLA-PGSA باستخدام CDCl_3 كمذيب.



الشكل(11): طيف ($^1\text{H NMR-COSY}$) للبوليمر التشاركي PLLA-PGSA باستخدام CDCl_3 كمذيب.

يظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي ثنائي البعد ($^1\text{H NMR-COSY}$) حدوث نوعين من التزاوج بين البروتونات هما (-1.56 و 4.35) و (1.56-5.14)، حيث يحدث التزاوج الأول ما بين بروتونات زمرة الميثيل ($-\text{CH}_3$) العائدة إلى الوحدات المتكررة للبوليمر (PLLA) وبروتونات الغليسول الثانوية والتي تصبح بالشكل الديلديميري بعد الارتباط. في حين يحدث التزاوج الثاني ما بين بروتونات زمرة الميثيل ($-\text{CH}_3$) العائدة إلى الوحدات المتكررة للبوليمر (PLLA) أيضاً والبروتونات ($-\text{CH}-$) المجاورة لها والعائدة إلى سلاسل (PLLA). الأمر الذي يشير إلى ارتباط سلاسل (PLLA) بمعظمها من خلال زمرة (OH) الثانوية في سلاسل البوليمر (PGSA) وتحول البوليمر إلى بوليمر ذي طبيعة ثنائية (هيدروفيلية-هيدروفوبية).

الاستنتاجات:

- 1- حضرت في هذا العمل مجموعة من البوليمرات التشاركية المتفرعة الهامة جداً في المجالات الطبية والصيدلانية والتي تتكون من البوليمرين بولي (غليسول-حمض الكهرياء) PGSA وبولي (L-حمض اللين) PLLA بطريقة بسيطة تندرج ضمن قواعد الكيمياء الخضراء.
- 2- وُصفت البوليمرات المحضرة بنيوياً بواسطة مطيافيتي ما تحت الأحمر (IR) والرنين النووي المغناطيسي البروتوني ($^1\text{H-NMR}$)، حيث بينت النتائج الحصول على البوليمر التشاركي (PLLA-PGSA) المطلوب، كما تمّ تحديد درجة التفرع التي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بارتباط الدواء وتحرره من هذه المنظومات والتي بلغت حوالي 98%.
- 3- أظهرت نتائج البحث بواسطة تقانة ($^1\text{H-NMR-COSY}$) أماكن ارتباط سلاسل البوليمر (PLLA) بالبوليمر الأساسي (PGSA) والتي كانت بمعظمها من خلال زمرة الهيدروكسيل الثانوية لوحدة الغليسول.
- 4- تبين من خلال إجراء حسابات الأوزان الجزيئية الوسطية للبوليمرات المحضرة أنها ضمن المجال (500-1200 Da) وهي بالتالي أوليغوميرات قابلة للتفكك البيولوجي بسهولة كونها منخفضة الوزن الجزيئي من جهة وذات منشأ طبيعي من جهة ثانية الأمر الذي يجعلها في مقدمة المواد ذات التوافقية الحيوية العالية.
- 5- من الناحية الاقتصادية، يمكن الإشارة إلى التكلفة المنخفضة للمونوميرات المستخدمة إضافة إلى الطريقة المستخدمة في تحضير هذه البوليمرات التشاركية، الأمر الذي يجعل إمكانية تطوير العمل من مخبري إلى صناعي ممكناً بسبب توفر المواد الأولية ورخص ثمنها من جهة وسهولة تطوير طرائق التحضير وتقاناتها من جهة ثانية.
- 6- يعتبر إجراء الارتباط الكيميائي ما بين البوليمرين المحضرين (PGSA) و(PLLA) خطوة جديدة في تطوير البوليمرات التشاركية ذات التطبيقات الطبية والصيدلانية، حيث اقتصرت الدراسات السابقة على اصطناع وتوصيف وتطبيق كل بوليمر لوحده بالإضافة إلى تحسين بعض الخصائص الهندسية لكلا البوليمرين بتشكيل مزائج من كليهما.

معلومات التمويل :

هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

المراجع:

- [1] Lee WC, Li YC, Chu IM, 2006, Amphiphilic poly (D,L-lactic acid)/poly(ethylene glycol) / poly(D,L-lactic acid) nanogels for controlled release of hydrophobic drugs. *Macromol Biosci*; Vol 6. P846–854.
- [2] Reis, L., Roman, J.S, 2004, *Biodegradable Systems in Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. CRC Press/Taylor & Francis.
- [3] Alexandra Zamboulis, Eirini A. Nakiou, Evi Christodoulou, Dimitrios N. Bikiaris, Eleana Kontonasaki, Liliana Liverani and Aldo R. Boccaccini, 2019, Polyglycerol Hyperbranched Polyesters: Synthesis, Properties, Pharmaceutical and Biomedical Applications, *International Journal of Molecular Sciences*, Review.
- [4] Benarbia Abderrahim¹, Elidrissi Abderrahman, Aqil Mohamed, Amyay Aicha¹, Bellaouchi Reda, Asehrou Abdeslam, Jalal Isaad, Tahani abdeslam, 2016, Synthesis and Characterization of Branched Polyester: Thermal and Microbial Degradation Studies, *Journal of Polymer and Biopolymer Physics Chemistry*, Vol. 4, No. 1, 16-27.
- [5] Mariana d’Almeida Gameiro, Amy Goddard, Vincenzo Taresco, Steven M. Howdle, 2020, Enzymatic One-Pot Synthesis of Renewable and Biodegradable Surfactants in Supercritical Carbon Dioxide (scCO₂), *The Royal Society of Chemistry*.
- [6] LUNELLI, B. H, LASPRILLA, A. J. R, MARTINEZ G. A. R, JARDINI A. L. and MACIEL FILHO R 2010 Poly-Lactic Acid Production from Brazilian Renewable Feedstock for Application in Biomedical Devices, In: *Latin American Congress of Artificial Organs and Biomaterials*, v. 216-2.3.
- [7] CHENG, Y. DENG, S. CHEN, P. and RUAN, R, 2009 Poly lactic acid (PLA) synthesis and modifications: a review. *Frontiers of Chemistry in China*, vol .4. 259-264.
- [8] HERMANN, B.G. BLOK, K. PATEL, M.K, 2010 Twisting biomaterials around your little finger: environmental impacts of bio-based wrappings. *International Journal of Life Cycle Assessments*, vol. 15. 346-358.
- [9] NAIR, L.S. LAURENCIN, C.T. 2007 Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science*, vol .32. 762-798.
- [10] VINK, E.T.H. RABAGO, K.R. GLASSNER, D.A. GRUBER, P.R. 2003 Applications of life cycle assessment to NatureWorks™ polylactide (PLA) production. *Polymer Degradation and Stability*, vol .80. 403-419.
- [11] TUOMINEN, K. SEPPALA, J. V- 2000 *Macromolecules*. vol .33. 3530–3535.
- [12] AJIOKA, M. SUIZU, H. HIGUCHI, C. KASHIMA, T, 1998, *Polym Degrad Stat*, vol .59. 37–43.
- [13] LUNT, J. 1998 - *Polym Degrad Stab*, vol. 59. 145–52.
- [14] SODERGARD, A. STOLT, M. 2002, *Prog Polym Sci*, vol .27. 1123–63.
- [15] Valerio, O. Mathieu Pin, J. Misra, M. Mohanty, A., 2016, Synthesis of Glycerol-Based Biopolyesters as Toughness Enhancers for Polylactic Acid Bioplastic through Reactive Extrusion, vol .1, P1284-1295.
- [16] Jatuporn Theerakul, Somchintana Puttamat, Chuenkamol Khongphow and Jirada Singkhonrat, 2014, Characterization of poly(glycerol-succinate) oligomers as bio-based non-ionic surfactants by nuclear magnetic resonance and mass spectrometry, *Colloids and Surfaces*.
- [17] S. kelani, S. ALHariri, 2021, Synthesis of poly (L-Lactic acid) from L-Lactic acid by bulk polymerization technique and characterization of its structural and thermal properties, *Journal of ALBaath University*, folder 42.
- [18] Soni R.K., Soam S., Dutt K. 2009, *Polymer Degradation and Stability Vol94*, P 432.
- [19] Dorota Kolbuk, Oliwia Jeznach, MichałWrzecionek and Agnieszka Gadomska-Gajadur, 2020 Poly (Glycerol Succinate) as an Eco-Friendly Component of PLLA and PLCL Fibres towards Medical Applications, *POLYMERS*.
- [20] Piotr Denis, MichałWrzecionek , Agnieszka Gadomska-Gajadur and Paweł Sajkiewicz, 2019 Poly(Glycerol Sebacate)–Poly(l-Lactide) Nonwovens. Towards Attractive Electrospun Material for Tissue Engineering, *POLYMERS*.
- [21] Pauline Sanglard, Vincent Adamo, J.-Pascal Bourgeois, Thierry Chappuis, and Ennio Vanoli, 2012, *Universities of Applied Sciences, CHIMIA*, VOL66, No. 12, P951.
- [22] G. ODIAN, 2004, *PRINCIPLES OF POLYMERIZATION* book, Fourth Edition; P139-140.

- [23] D.Cohn, H. Younes, 1998 Biomed. Master. Res, Vol 22, P 993.
- [24] R.D. Karande, V.K. Abitha, A.V. Rane, R.K. Mishra, 2015 Preparation of poly lactide from synthesized Lactic acid and effect of Reaction Parameters on Conversion, Journal of Materials Science and Engineering. Vol 12, P 1-37.
- [25] H. Fukuzaki, M. Yoshida, M. Asano, M. Kumakura, T. Mashimo, H. Yuasa, K. Imai, H. Yamanaka, 2006 Polymer, 31.