

تحضير لاصق بايولوجي بوليمري دوائي لعلاج الجروح والالتهابات

Synthesis of Drug Bio Adhesive Polymer For Treatment of Wounds and Infections

ا.د. فريال محمد علي

قسم الكيمياء، كلية العلوم، الجامعة المستنصرية

محمد علوان فرحان

مريم عبد الغفور أحمد

قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة ديالى، العراق

الخلاصة :-

تحضير لاصق بايولوجي بوليمري دوائي جديد لعلاج الجروح والالتهابات البكتيرية من تطعيم حامض الاكريليك على الجيلاتين بطريقة البلمرة بالجذور الحرة بدرجة حرارة (٧٠ مئوي) باستخدام بيرسلفات الصوديوم كبادئ، ثم تعويض الدواء الاميني (الاموكسيلين) على اللاصق البوليمري عن طريق التصعيد بدرجة (٩٠ مئوي). شُخص البوليمر البايولوجي الدوائي اللاصق المحضر (AZ) بواسطة مطيافية الاشعة تحت الحمراء FTIR وطيف الرنين النووي المغناطيسي HNMR وقد طبقت الدراسات البايولوجية على الفئران وظهرت نتائج العلاج الجيد والتميز في تأثيره على الفئران في البيت الحيواني .

Abstract:-

New drug adhesive bio polymer was prepared to treatment the wounds and inflammations, this new polymer was prepared from grafting of acrylic acid on to gelatin as spacers by free radical method using sodium per sulfate (sps) as an initiator at (70 °C), then substitution the amino drugs on the new polymer such as (Amoxicillin) by reflux at (90 °C) (AZ). The prepared adhesive drug polymer was characterized by FTIR, ¹H-NMR spectroscopes

المقدمة :-

1-البوليمرات الطبية الحيوية :-

البوليمرات الطبية الحيوية هي التي ليس لها تأثير سلبي بطبيعة البيئة الفسيولوجية. حيث انها لا تتحلل ولا تؤثر على أي وظيفة حيوية على المدى الزمني. ويجب ان لا تحدث عملية اطلاق نواتج سامة عند الاستعمال. وان أي تغير يحدث في البوليمر من شأنه ان يحدث تغير في الخصائص الميكانيكية. مثلا قد يؤدي التبلور ، الهشاشة ، او التلين من الاكسدة وامتصاص المركبات البيولوجية (مثل البروتينات والدهون). وترسب المواد غير العضوية في الانسجة يؤدي الى اخلال الوظائف هذا مهم بشكل خاص في الظروف العملية كما هو الحال في طبيعة الدم. ودرجة الحرارة الجسم ٣٧ درجة مئوية. ^(١) البوليمرات الطبية لا ينبغي ان تحمل صفات سامة او مهيجة ولا يحصل لها استجابة فسيولوجية سمية او سلبية بعد التحرر الدوائي والمعالجة البيولوجية ويجب ان تمتاز بالانطباقية البيولوجية والتحلل البيولوجي Bio compatibility

(2)(and biodegradable)

النظام الهلامي اشكال كلاسيكية تستخدم للاعطاء الموضوعي لعدة ادوية. تعرض فوائدها مختلفة سهلة التطبيق مثل قابلية الانتشار وقابلية على الاقتران الاحيائي وايضا تظهر عدد من الخصائص الكيميائية و الفيزيائية المسجلة التي تجعل الانظمة تاخذ بنظر الاعتبار لتطبيقات. ^(٣)

٢- تصنيف البوليمرات الطبيعية
(Classification of natural Polymers):-

نباتي الاصل مثل السليلوز ، هيمسيلولوز، النشا ، البكتين ، سكري ، الصنوبري ، صمغ الغوار ، الجراد الصمغ الفول. والحيواني الاصل مثل الجيلاتين، كيتين، املاح الجينية، كار كرجينين، السليليوم. البوليمرات المشتقة من النباتات المستخدمة في المستحضرات الصيدلانية حيث تستخدم في تصنيع انظمة صلبة متجانسة مصفوفة واستعمالها في انظمة حقن وتركيبات سائل لزج. ^(٤-٦)

وقد ادت المواد البوليميرية ادوارا مختلفة مثل المواد اللاصقة وفي تغليف الحبوب الدوائية بالبوليمرات التي لها طلاء والقدرة

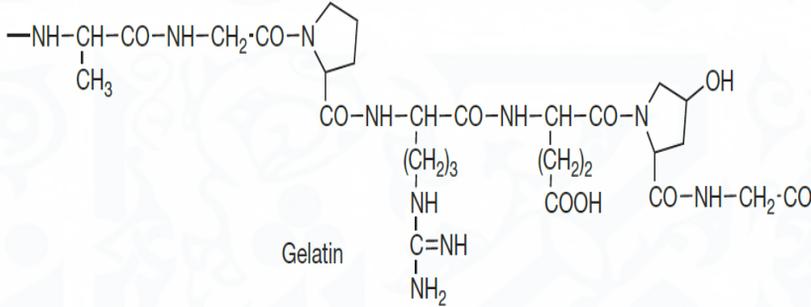
وهو بوليمر حيوي^(٩)، يستخدم بشكل واسع في الصناعات الغذائية والطبية^(١٠)، وكذلك في الصناعات التجميلية بسبب خاصيته اللزجة، يعمل كمثخن ومثبت. الجيلاتين مادة صلبة، قابل للذوبان في الماء^(١١)، شفاف، عديم اللون، يتكون من الأحماض الامينية حيث يستخلص من الكولاجين المستخرج من الأنسجة مثل العظام وجلود الحيوانات من خلال التحلل الحراري باستخدام إما أحماض أو قلويات، المجاميع الوظيفية للجيلاتين هي الأمين (NH2)

على اللزوجة، والتي لها القابلية الذوبانية وعوامل التبلور والمواد الاصقة بايولوجيا^(٧) واخيراً ركزت البوليمرات الدوائية على البوليمرات الطبيعية كالجيلاتين^(٨).

ومن البوليمرات الطبيعية التي تم استخدامها في بحثنا هذا هو الجيلاتين حيث تم تطعيمه بحامض الاكريليك ومن ثم تعويضه بالدواء الاميني مثل (أموكسيلين)

١-٢ الجيلاتين (Gelatin):-

والكاربو كسيل (COOH) والأمايد (CONH2) والمبينة في الشكل (١)



شكل (١) تركيب الجيلاتين

سيرين، % ليوسين، % فالين، % فيل ألينين (١٥-١٢)

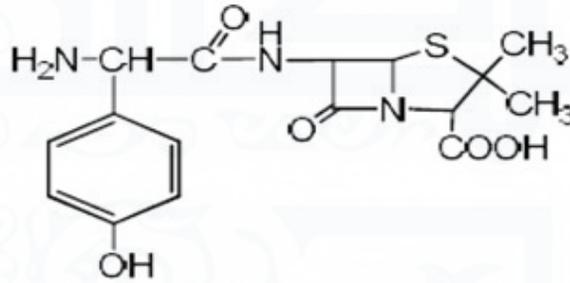
٣- β -لاكتام المضادات الحيوية (- β Lactam antibiotic):-

الاحماض امينية المكونة لتركيب الجيلاتين هي كل من ٢٧% كلايسين، ٢٥% بروكلين وهيدروكسي بروتين، ١٠% حامض الكلوتامك، ٩% الينين، ٨% أرجنين، ٤% حامض الاسبارتك، ٤% لايسين،

٣-١ الاموكسيسيلين
:**(Amoxicillin)**

هو من مشتقات β -لاكتام للمضادات الحيوية المستخدمة في علاج الالتهابات البكتيرية الناجمة عن التعرض للكائنات الحية الدقيقة المستقرة في القناة الهضمية وله امتصاص اعلى من البنسلين. وهو المضاد الحيوي الذي يوصف للأطفال بشكل واسع. واحيانا يستخدم لمعالجة حب الشباب.
 $C_{16}H_{19}N_3O_5S^{(19)}$

β -لاكتام من المضادات الحيوية الحاوية على حامل الخاصة الدوائية وهي ذرة الكربون الثنائية الالفاتية لحامض الكاربوكسيل حيث ان بيتا الكاربون واللاكتام هو اميد حلقي.^(١٦-١٧) من هذه المضادات البنسلين، الامبيسيلين، الاموكسيلين، وهي تعتبر اقدم المضادات الحيوية لعلاج العديد من الالتهابات بسبب قوتها، نشاطها، انخفاض معدل التفاعل العكسي، توافر مشتقاتها.^(١٨)



شكل (٢) التركيب الكيميائي الاموكسيلين

الحرارة على الهيكل البنائي للجيلاتين، ثم أضيف المزيج في دورق دائري وسخن على حمام مائي بدرجة (٧٠ مئوية) لمدة (١٥ دقيقة) مع التحريك المستمر، بعدها أضيف (٢٥،٠ غرام) من حامض الاكريك الى محلول الجيلاتين الساخن وصعد المزيج لمدة ساعة واحدة بدرجة (٧٠ مئوية) مع التحريك المستمر بمحرك مغناطيسي، جُمع الاصق البوليمري الناتج

٤- الجزء العملي Experimental:-

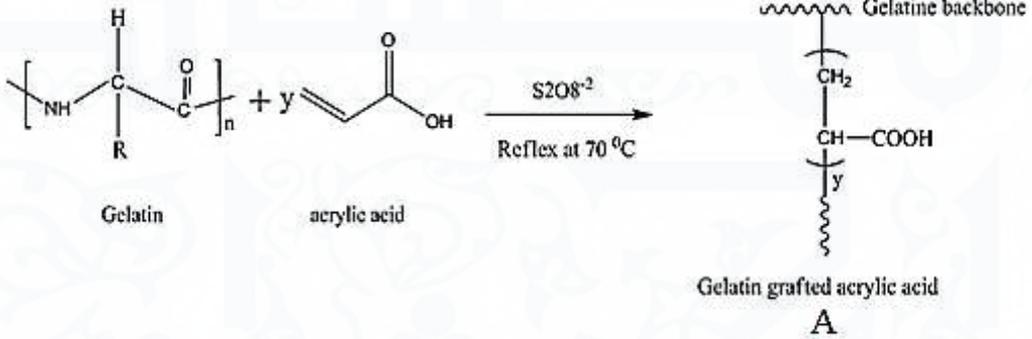
تحضير الادوية البوليميرية اللاصقة:-

٤-١ تحضير بوليمر لاصق مطعم بحامض الأكرليك ، للبوليمر الطبيعي الجيلاتين
-(A):-

أذيب (١ غرام) جيلاتين في (٥ مل) استون و (٥ مل) ماء مقطر، ثم أضيفت كميته قليلة من ثنائي كبريتات الصوديوم (SPS) كبادئ مولد للجذور

(Oven) وكانت من (١١٤-١٢٠ درجة مئوية). كما في المخطط أدناه:

(A). وقيست درجة انصهاره بعد تجفيفه بدرجة (٤٥ مئوي) في فرن التجفيف



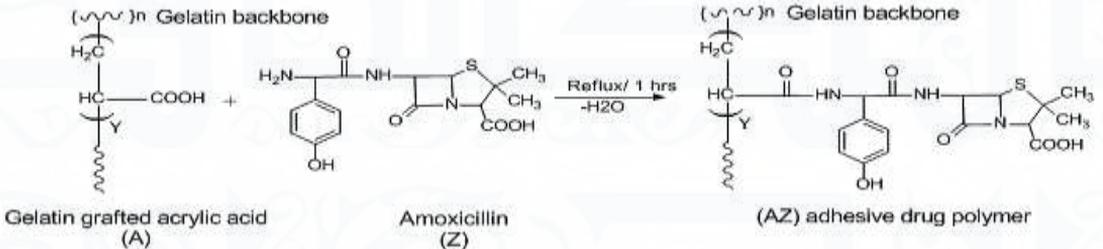
مخطط رقم (١) تكوين جيلاتين مطعم بحامض الاكريلك

DMF، صُعد المزيج مع التحريك المستمر لمدة ساعة واحدة بدرجة (٩٠ مئوي)، جُمع الناتج (الدواء البوليميري الاصق) (AZ) وقيست درجة انصهاره بعد تجفيفه بدرجة (٤٥ مئوي) في فرن التجفيف، وكانت من (٩٠ - ١١٥ مئوي). كما في المخطط ادناه:

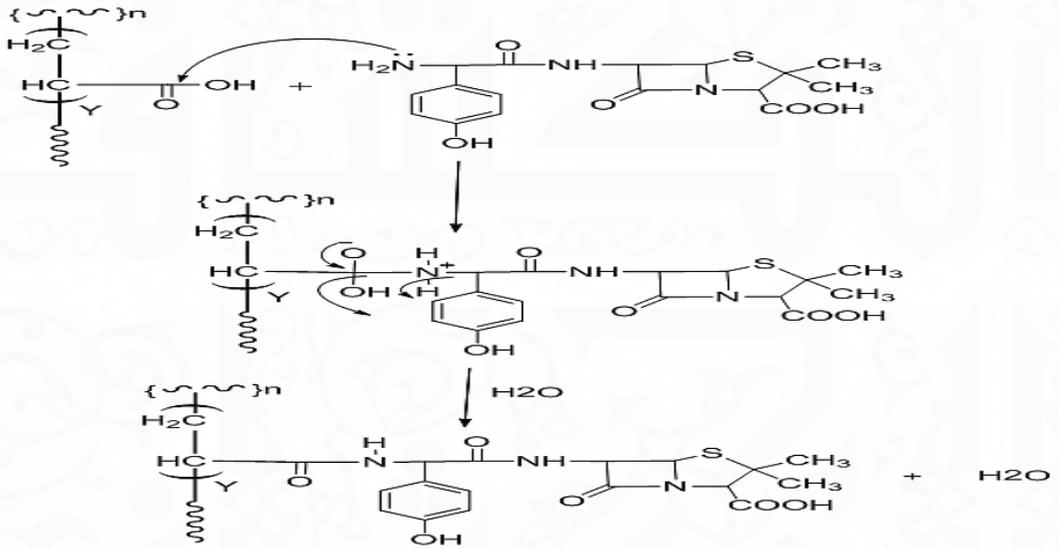
٤-٢- تحضير دواء بوليميري لاصق

(جيلاتين مطعم ب-N أموكسيلين ايلأكريلأمايد) (AZ)

أذيب (٠,٨ غرام) أموكسيلين في (١٠ مل) دايوكسان، وأضيف الى محلول (A) المحضر في الخطوة (١)، ثم أضيف الى المزيج (٠,٥ مل) داي مثل فورمايد



مخطط رقم (٢) تفاعل المركب (A) مع الاموكسيلين (Z)



مخطط رقم (٣) ميكانيكية تفاعل المركب (A) مع الأموكسيلين (Z)

جميع الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة أدرجت في جدول رقم (١)

جدول رقم (١) الصفات الفيزيائية للبوليمرات المحضرة

رمز البوليمر	الصيغة البنائية	اللون	درجة الانصهار بالمتوي
A	<p>Gelatin backbone</p>	اصفر فاتح	١٢٠ - ١١٤
AZ	<p>Gelatin backbone</p>	حليبي	١١٥ - ٩٠

5- النتائج والمناقشة:-

٥-١- تشخيص المركبات المحضرة بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR:- (٢٠)

اثبت التركيب الكيميائي للجيلاتين من خلال طيف الأشعة تحت الحمراء شكل (3) والذي اظهر حزم الامتصاص (٣٢٩٤) سم⁻¹ تعود الى اهتزاز مط اصرة-NH أميد للجيلاتين، و(٢٩٢٦-٢٨٥٠) سم⁻¹ تعود الى مط اصرة (C-H) الاليفاتية، و (١٥٤٨ - ١٥٣٩) سم⁻¹ تعود الى الاهتزازات الانحنائية (COO⁻) (للكاربوكسيليت، الحزمة عند (١٦٢٧) سم⁻¹ تعود الى مط الاصرة (C=O) للأمايد.

اما طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A) (جيلاتين مطعم بحامض الاكريليك)، شكل (4) فقد أظهر حزمة امتصاص عريضة عند (٣٥٠٠ - ٢٤٠٠) سم⁻¹ تعود

الى مط الاصرة OH-الكاربوكسيلية لحامض الاكريليك، حزمة عند (٢٩٧٠) سم⁻¹ تعود الى مط الاصرة CH- الألفاتية، قمة عند (١٦٣٣) سم⁻¹ تعود الى مط الاصرة C=O الأمايد للجيلاتين، حزمة عند (١٧١٢) سم⁻¹ تعود الى مط مجموعة الكاربونيل C=O لحامض الاكريليك.

طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (AZ) جيلاتين مطعم ب (N- أموكسيلينايل أكري أميد) شكل (5) أظهر حزمة امتصاص عند (٣٢٢٥) سم⁻¹ تعود الى مط الاصرة NH-أمايد، حزمة عند (١٦٤٩) سم⁻¹ تعود الى مط اصرة (C=O) مجموعة الامايد، حزمة عن (١٦١٤) سم⁻¹ تعود الى الاهتزاز الانحنائي للأصرة NH-الامتصاصات الأخرى وضحت في جدول رقم (٢) و(٣)

جدول رقم (٢)

Comp No.	v(N-H) cm ⁻¹ amide	v(C=O) cm ⁻¹ amide	v(C-O) cm ⁻¹ acid	v(C=O) cm ⁻¹ carboxylic	v(O-H) cm ⁻¹ carboxylic	v(C-N) cm ⁻¹	v(C-H) aliphatic cm ⁻¹	v other band cm ⁻¹
Gelatin	3294	1627	-	-	-	1334	2850-2926	1539-1548 (C=O) Carboxylate For gelatin
A	3151	1633	1296	1712	2400 - 3500 Very broad	1348	2970	1531 (C=O) Carboxylate For gelatin

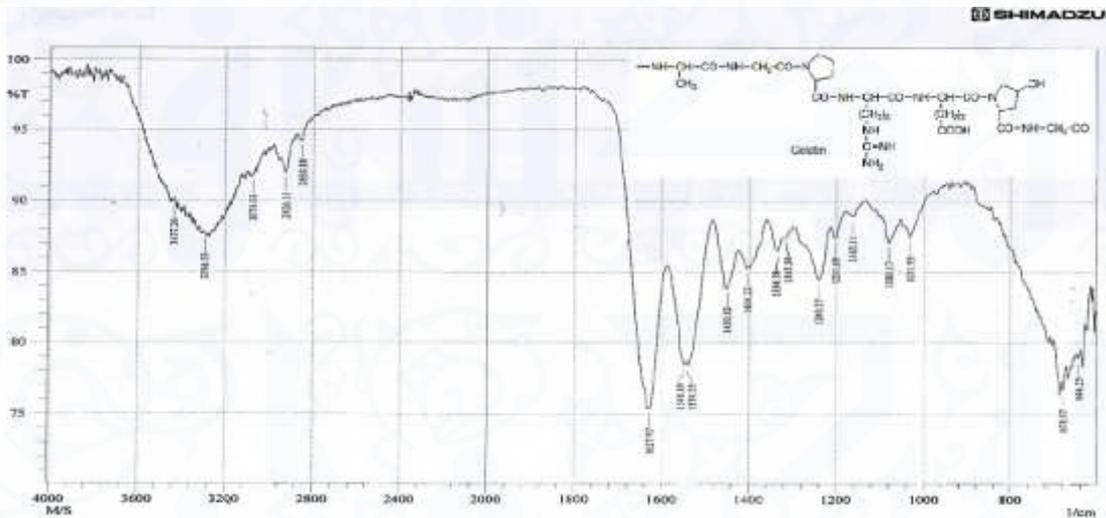
جدول رقم (٣)

Comp No.	$\nu(\text{N-H})$ cm^{-1} amide	$\nu(\text{C=O})$ cm^{-1} amide	$\nu(\text{C=C})$ cm^{-1} Aromatic	$\nu(\text{C-H})$ cm^{-1} Aromatic	$\nu(\text{C-N})$ cm^{-1}	$\nu(\text{C-H})$ aliphatic cm^{-1}	NH- bending for amid
AZ	3225	1649	1516-1545	3101	1369	2910-2964	1614

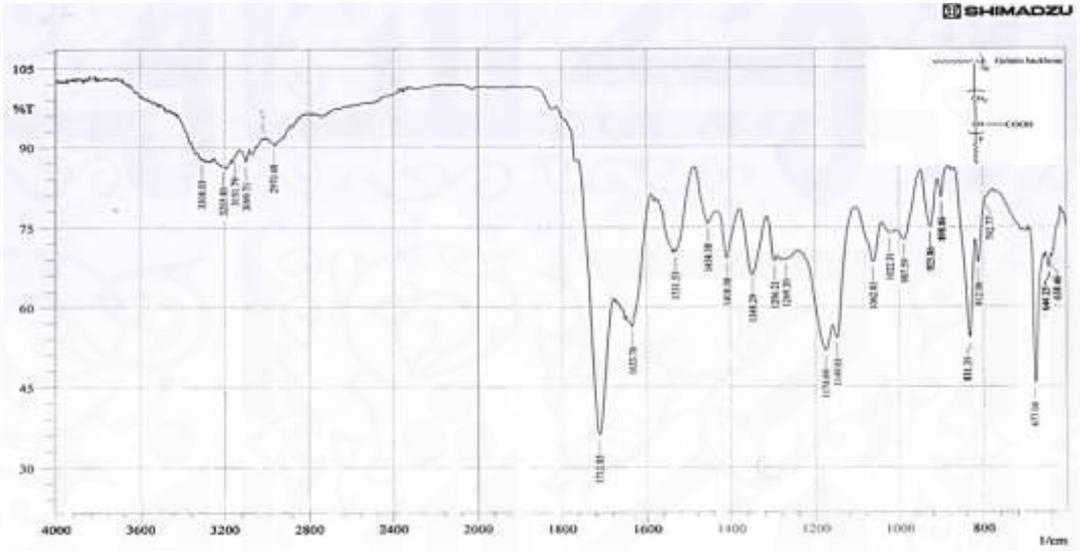
واشارة عند 2.64 ppm تعود لبروتون
Ar-CH، واطارة احادية عند 4.2
ppm تعود الى مجموعة الهيدروكسيل
Ar-OH، واطارة متعددة عند 2.54
ppm تعود ل CH الالفاتية-CH2-
المرتبطة CH-CH2- بمجموعة
الكاربوني للحامض الاكريلك، واطارة عند
7.2 – 7.3 ppm تعود لبروتون الحلقة
الاروماتية واطارة متعددة عند 7.1-7.7
ppm تعود لبروتونات CH الاروماتية.

٥-٢- تشخيص المركبات المحضرة بواسطة
طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$
شخص الاصق البايولوجي البوليمري
للمركب (AZ) بواسطة طيف الرنين
النووي المغناطيسي، الشكل (6) واعطى
الاشارات التاليه، اشارة احادية عند 1.55
ppm تعود لبروتون -CH₃ واطارة ثنائية
عند 2.1 ppm تعود لبروتون -NH-
CH-CH، واطارة احادية عند 6.7
ppm تعود لبروتون CO-NH الامايد،

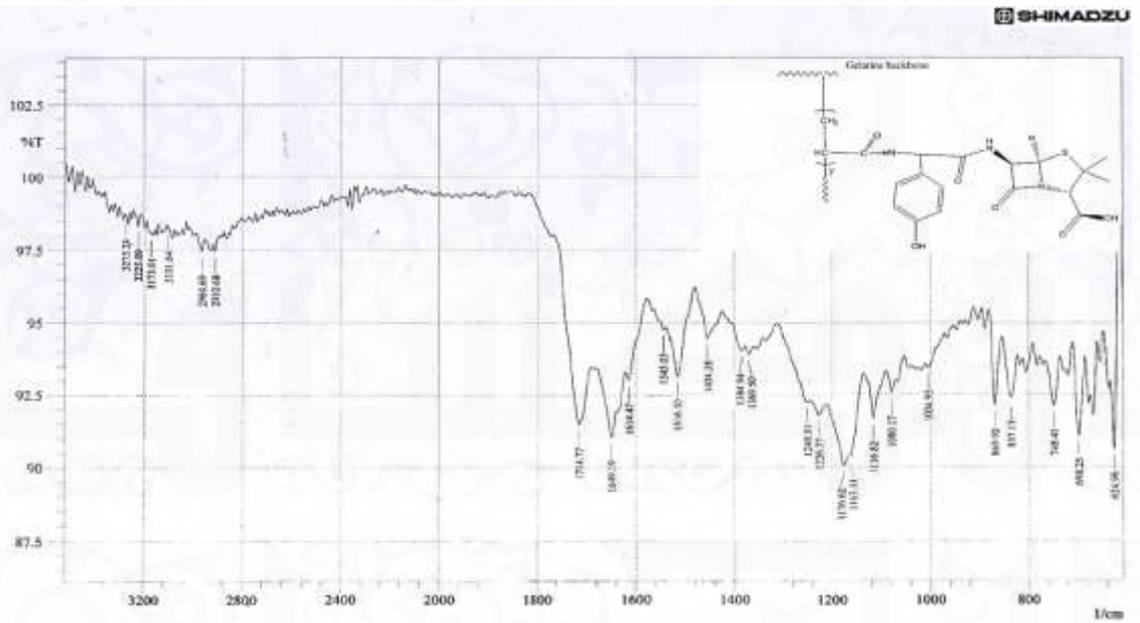
شكل رقم (3) طيف الاشعة تحت الحمراء للجيلاتين



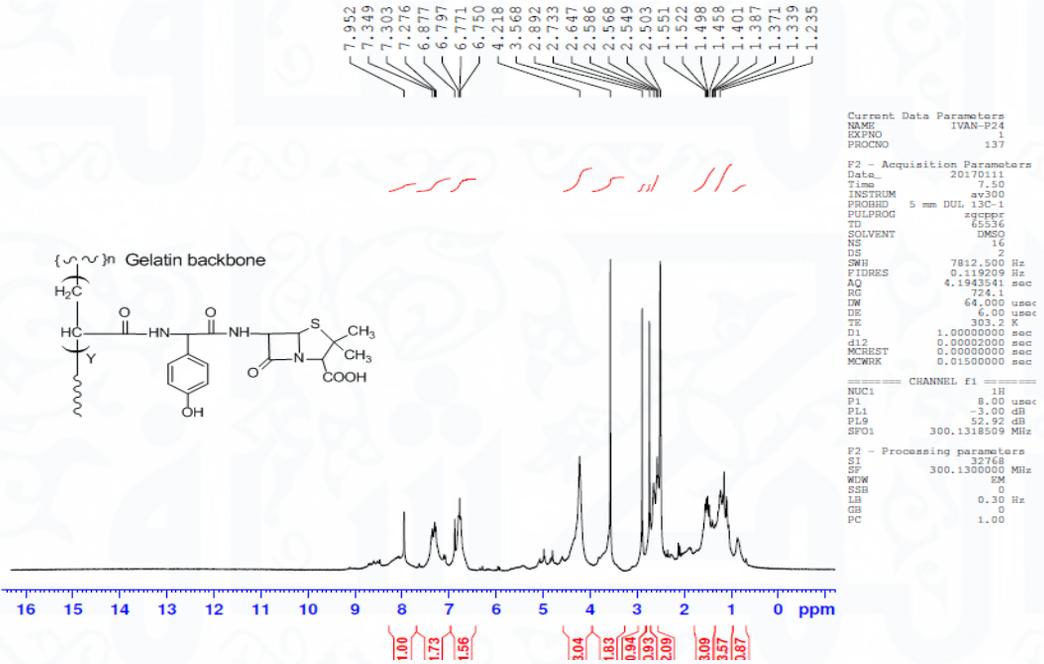
شكل رقم (4) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A)



شكل رقم (5) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (AZ)



شكل رقم (6) طيف الرنين النووي المغناطيسي للمركب (AZ)



الاستنتاجات:-

وقد تم تطبيق الاصق البايولوجي البوليمري على فئران مختبريه مصابه بجروح والتهابات بكتيريه وقد امتثلت للشفاء التام وبفتره زمنيه قصيره والصور ادناه توضح في شكل رقم (٨)

قبل المعالجة

بعد المعالجة



المصادر

References

- 1- Lyman D.J., and Ann. N.Y., Acad. Sci., Vol.146, P. 30, (1968).
- 2- Lu S., Anseth K.S., (Release behaviour of high molecular weight solutes from poly "ethylene glycol" -based degradable networks), *Macromolecules*, Vol. 33, P.2509-15, (2000).
- 3-Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60(15): 1638-1649.
- 4- Pandey R., and Khuller G.K., (Polymer based drug delivery systems for mycobacterial infections), *Curr. Drug Deliv*, Vol. 1, P. 195-201, (2004).
- 5- Chamarthy S.P., and Pinal R., (Plasticizer concentration and the performance of a diffusion-controlled polymeric drug delivery system), *Colloids Surf. A. Physio chem. Eng. Asp*, Vol. 33, P. 25-30, (2008).
- 6- Alonso-Sande M., Teijeiro D., Remuñán- López C., and Alonso M.J., (Glucomanan a promising polysaccharide for biopharmaceutical purposes), *Eur. J. Pharm. Bio pharm.*, Vol. 72 Suppl. 2, P. 453-62, (2009).
- 7- Guo J., Skinner G.W., Harcum W.W., and Barnum P.E., (Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers), *PSTT.*, Vol. 1, P. 254-261, (1998).
- 8- Kathryn E.U., Scott M.C., and Robert S.L., (Polymeric systems for controlled drug release), *Chem. Rev*, Vol. 99, P. 3181-3198, (1999).
- 9-Bergo R. A. ,Carvalho A. C. , Vadala V. C. , Guevara P. J., (Physical properties of gelatin films plasticized with glycerol, studied spectroscopic methods), *Materials Science Forum*, 663-637(1) : 753-758, (2010).
- 10- Mohammad ShafiurRahman *, Ghalib Said Al-Saidi, NejjibGuizani, Thermal characterisation of gelatin extracted from yellowfin tuna skin and commercial mammalian gelatin, *Food Chemistry* 108 472-481, (2008)
- 11- Dr Jane Tiedtke and Dr Olaf Marks, *Cosmetochem International*, Switzerland
Dr Jacques Morel, *Cosmetochem*, France,
Stimulation of Collagen Production in Human Fibroblasts, *Natural ingredients* , p. 15-18, (2007)
- 12- 1Chancharern, P.,
2Laohakunjit, N.,
2Kerdchoechuen, O. and

- 1*Thumthanaruk, B., Extraction of type A and type B gelatin from jellyfish (Lobonemasmithii), International Food Research Journal 23(1): 419-424 (2016)
- 13- GABRIELA BUHUS, CATALINA PEPTU, MARCEL POPA and JACQUES DESBRIÈRES, controlled release of water soluble antibiotics by carboxymethyl cellulose- and gelatin-based hydrogels cross linked with epichlorohydrin, Cellulose chemistry and technology, 43 (4-6), 141-151 (2009)
- 14- JanaS ,Gandhi A , Sen KK , BasuSk , Natural Polymers and their Application in Drug Delivery and Biomedical Field, Journal of PharmaSciTech 1(1):16-27, (2011)
- 15-OloladeOlatunji, Natural Polymers Industry Techniques and Applications, University of Lagos,Akoka, Lagos Nigeria,2016, ISBN 978-3-319-26412-7, DOI 10.1007/978-3-319-26414-1
- 16- Lanca A.S., de Sousa KP., Atouquia J, Prazeres DM., Monteiro GA., and Silva MS., (Trypanosomabrucei: immunisation with plasmid DNA encoding invariant surface glycoprotein gene is able to induce partial protection in experimental African trypanosomiasis), Exp. Parasitol., Vol. 127(1), P. 18-24, (2011).
- 17- Dassanavake R.P.,Shanthalingam S., and Herndon C. N. et al., (Mannheimiahaemolytica s erotype A1 exhibits differential pathogenicity in two related species, Oviscanadensis and Ovisaries), Veterinary Microbiology, Vol. 133(4), P. 366-371, (2009).
- 18- Silva M.S., Prazeres D.M., Lanca A., Atouquia J., and Monteiro G.A., (Trans-sialidase from Trypanosomabrucei as a potential target for DNA vaccine development against African trypanosomiasis), Parasitology Res., Vol. 105, P. 1223-1229, (2009).
- 19- Omudhome O., and Marks W., (Amoxicillin, amoxil, dispermox, trimox), In. Jay W. Marks, editor, (2010).
- 20- Silverstein R.M., Webster F.X., Kiemle D.J., (Spectrometric identification of organic compounds), 7th ed., state university, new york, John Wiley and Sons Inc., (2005).