Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

تحضير احد مشتقات الكودائين كدواء مصاحب ودراسة تأثيره على بعض المتغيرات الكيموحيوية في امصال دم الأرانب

فراس شوقي عبد الرزاق[1] ، قيس عدنان ندا[2]

[1,2]جامعة تكريت / كلية التربية للعلوم الصرفة

Firasshawki@yahoo.com[1]

kiase-adnan@yahoo.com[2]

تاريخ استلام البحث: 5 / 3 / 2015 تاريخ قبول البحث: 13 / 5 / 2015

الملخص

تم تحضير دواء مصاحب أستري بأستخدم الكودائين . كحامل لدواء الاسبرين عن طريق تفاعل الاسترة لمجموعة الهيدروكسي في مركب الكودائين مع كلوريد الحامض للأسبرين لينتج استر الأسبرين . تم تنقية المركب المحضرة من خلال استخدام تقنية كروماتوغرافيا العمود باستخدام السيليكا جيل كطور ثابت ومزيج (الميثانول والبنزين) كطور متحرك ومتابعة نزول المادة بواسطة تقنية الورقه الرقيقه (TLC) . وتم التأكد من الصيغ التركيبية لهذه المركبات باستخدام الطرق الطيفية المتاحة (FTIR ، $^{1}H-NMR$، $^{13}C-NMR$) وقد دلت النتائج المستحصلة على صحة التركيب. تم اخذ 30 أرنبا ذات أوزان متقاربة وتقسيمهم الى ثلاثة مجاميع .كل مجموعة متكونة من عشرة أرانب تركت المجموعة الأولى (مجموعة سيطرة) وأعطيت المجموعة الثانية جرعة من الأسبرين بمقدار(0.099gm/kg)والكودائين بمقدار(0.07gm/kg) ،اما المجموعة الثالثة فأعطيت جرعة مكافئة لجرعة المجموعة الثانية مقدارها (0.159gm/kg) من المركب المحضر . وبعد مرور ثلاث ساعات من إعطائهم الجرعة تم سحب عينة (5ml) دم من كل أرنب وفصل المصل منها وأجريت عليها دراسة بايوكيميائية وإنزيمية للمتغيرات وكما ياتي:

وشملت المتغيرات المقاسة :فعالية انزيمات(اللاكتيت ديهيدروجنيز وكولين أيستريز وكرياتين كاينيز والفوسفاتيز القاعدي وكلوتاميت-بايروفيت ترانس امينيز وكلوتاميت-اوكزالواستيت ترانس امينيز) وقياس تركيز كل من (الكوليسترول والكليسريدات الثلاثية والالبومين والبروتين الكلي) وكذلك تم قياس تركيز اللأيبوبروتينات الدهنية

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

(vLDL،LDL،HDL). وكذالك تم قياس تركيز الفيوكوز الكلي والفيوكوز المرتبط بالبروتين والفيوكوز المرتبط بالسكريات السداسية .

وللتأكد من حدوث عملية تحلل للدواء المصاحب الاستري للأسبرين والكودائين تم إجراء دراسة تحلل هذه الأدوية في أوساط مختلفة من الدوال الحامضية (pH) عند (2، 4، 8، 10) حيث وجد أن سرعة التحلل في الوسط القاعدي أسرع من الوسط الحامضي وهذا يعني أن معظم التحلل سوف يحدث في الأمعاء الدقيقة وليس المعدة.

الكلمات الدالة : الكودائين ,دواء مصاحب ،المتغيرات الكيموحيوية.

Synthesis of codeine derivative as –a prod rug and study its effect on some biochemical parameters on rabbits

Firas S. Abdul-Razzak[1] , Kais A. Nada[2]

[1,2]Tikrit University / College of Education Pure Sciences

Firasshawki@yahoo.com[1]

kiase–adnan@yahoo.com[2]

Received date : 5 / 3 / 2015 **Accepted date : 13 / 5 / 2015**

ABSTRACT

The codeine was used as carrier of alcohol to attach with non-steroidal anti-inflammatory Drug (aspirin). The present work is aimed to synthesize the esterification reaction of (OH) group of codeine with aspirin as (acid chloride) which yielded the corresponding aspirin ester .

The purity of the synthesized compounds were established by (TLC) and column chromatography , while the structures of their mutual prod rug was confirmed by (FTIR, ^{1}HNMR,^{13}CNMR) The results obtained give a good evidence for proposed structures to their compounds. The study included 30 rabbits with the same weights thy divided into three groups(ten rabbits for each group). First was a control group which did not have any dose, the second group has aspirin (0.099gm/kg) and codiene (0.07 gm/kg) dose ,and the third group contained the prepared derivative (0.159gm/kg)dose that equivalent with the dose of the second group.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

samples of blood have been takes from each rabbit, after three hours and serum has been separated to use in the study of the following parameter .

The measured parameters include :the activity of (Lactate dehydrogenase(LDH) , Cholenestrase, creatinkinase (MB) ,Alkaline phosphatase(ALP) , alamine amino transaminase (ALT) , aspartae amino transaminase (AST) , cholinesterase and peroxidase) , and the concentrations of (Cholestrol ,try clysride (T.G) , albumin and total protein) and in addition to lipoproteins (HDL , LDL, vLDL) .and the concentration of total focus ,protein bounding focus and protein bounding hexsose.

To ensure the release of pro drugs (Aspirin, codiene) a hydrolytic study of their esters were done at different pH [2 , 4 , 8 ,10] at constant temperature (25 C^0) ,The results indicated that the hydrolysis at basic pH were faster than acidic pH which means that the most hydrolysis will be obtained at intestine and not in the stomach.

Keyword : *codeine , prod rug ,biochemical parameters*

1.المقدمة (Introduction)

الأدوية المصاحبة (Prod rug)

عبارة عن مركبات علاجية غير فعالة (خاملة دوائياً) تتحول إلى شكل فعال أيضياً . و هي بذلك تختلف عن الأدوية الأخرى (soft drugs) التي تكون فعالة بحد ذاتها لكنها تتحول إلى شكل غير فعال أيضياً [1]. تتلخص فكرة المركبات المحملة دوائياً في كون استخدام المركب الدوائي المكون لها يؤدي إلى مشكلات ايضية تمنع من الاستخدام الآمن لهذا الدواء مثل تفكك المركب الدوائي قبل وصوله الى منطقة الاستجابة أو عدم قدرته على عبور بعض الأغشية أو الاضرار الجانبية التي يسببها ، لذلك يعمد إلى ربط هذه المركبات الدوائية مع بعض المركبات الخاصة لتعمل هذه المركبات كواسطة لنقل الدواء الى المنطقة المراد علاجها مجتازاً بذلك العقبات التي تعيق استخدام هذا المركب. حيث تهدف المركبات المحملة دوائياً إلى الاستخدام الآمن للدواء [2].

الأسبرين (Aspirin)

لقد اخذ هذا العقار شهرته تحت مسمى Aspirinأما الاسم العلمي له 2- اسيتوكي حامض البنزويك أو أسيتال حامض السلسليك ويمتلك الأسبرين صيغة جزيئية وهي $C_9H_8O_4$أما الوزن الجزيئي ودرجة الانصهار فهما

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

180.16و159.56C^0 على التوالي ، يوجد الأسبرين على شكل حبوب (300mg) او حبوب (75–100mg)كمانع تخثر ، ويعطى الأسبرين بجرع Dose متفاوتة حسب العمر والحالة المرضية حيث يوصف (300–900 mg)كل 4–6 ساعة كمسكن للألم وخافض للحرارة أو(75–300 mg) كل يوم كمانع للتخثر ، ولا يعطى للأطفال دون سن 12 وكذلك المصابين بالقرحة [3].

الأسبرين كدواء مصاحب (Aspirin a prod rug)

إن تحويل استر الأسبرين إلى دواء مصاحب تخضع إلى العديد من الاعتبارات منها الفعالية الإنزيمية وتأثيراتها في تحلل هذه المركبات ولكن على أية حال فان مشتقات الأسبرين من أسترات او اميدات هي اقل سمية للأمعاء من الأسبرين مع الأخذ بنظر الاعتبار مقدار الجرعة الفموية المأخوذة [4]. وقد ظهرت العديد من الدراسات في مجال تصنيع الادوية المصاحبة من الاسبرين حيث قام (Robertson) بتحضير البينوريليت وهذا المركب له قدرة تحميلية جيدة في المنطقة المعوية لذلك يستعمل من قبل الاطفال والشيوخ ولأنه سريع الذوبان في الماء وبطيء الانحلال في المنطقة المعوية وهو يمتص اقل سرعة من الاسبرين او البراسيتمول [5] .

الكودائين (Codeine)

يعتبر الكودائين من الأميونات المستخدمة على نطاق واسع كمواد مسكنة لمختلف الفئات العمرية وهو عقار مساعد وتعود الية التأثير المسكن على الاغلب للمواد الأيضية الأساسية للمورفين[7]. يقوم السايتوكروم(CYP 2D6) p450 2D6 بتحويل الكودائين الى المورفين في الكبد وهذة العملية تختلف من شخص لأخر[6].

وفي تشرين الأول 2012 قامت الوكالة الطبية EMA الأوربية بأجراء مراجعة على المخاطر والفوائد من المنتجات التي تحتوي على الكودائين المستخدمة للسيطرة على الألم في المرضى الصغار [12] .وفي نهاية هذا الأستعراض الذي تم إنجازه في منتصف 2013قامت EMA بحضر استخدام العقاقير الحاوية على الكودائين للمرضى دون سن 12 سنة وكذالك الى عمر 18سنة في حالة المرضى الخاضعين لعملية أستئصال اللوزتين او الحمية .لتوقف او انقطاع التنفس اثناء النوم لديهم .ولقد اوصت ايضآ بأنه عند استخدام هدة العقاقير يجب ان تكون الجرع الموصوفة بأقل كمية فعالة ولأقصر فتره زمنية ممكنة مع المراقبة المستمرة لفعالية الدواء والأثار الجانبية [8] .

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

2. الجزء العملي (Expermental)

تحضير أستر الاسبرين والكودائين (Synthesis of ester prod rug of Aspirin)

يتم تحضير الدواء المصاحب الاستري للأسبرين والكودائين من أذابة (6.5gm,0.021mol) من الكودائين في دورق دائري بأقل كمية من البريدين ثم وضع المزيج في حمام ثلجي (−12 درجة مئوية) بعدها تم اضافة (3.5ml) من كلوريد الحامض الكاربوكسيلي المحضر سابقا الى محتويات الدورق بشكل قطرات مع التحريك المستمر لمدة 24ساعة ليعطي المركب الأستري على شكل (Semisolid) وبنسبة منتوج (78.856%).تم أستخلاص ناتج التفاعل بطريقة الفصل حيث تم أستخدام الماء المقطر(100مل) والكلوروفورم(100مل) ومن ثم فصلت الطبقة العضوية عن الطبقة المائية وأعيدت العملية ثلاث مرات أخذت الطبقة العضوية وتم غسلها بالماء المقطر ثلاث مرات (50مل لكل مرة) جففت المادة بأستخدام كبريتات المغنيسيوم الامائية وبعد الترشيح والتبخير تم تنقية الناتج بأستخدام تقنية كروموتوغرافا العمود وأستخدم مزيج من البنزين والميثانول بنسبة (1:9 مل) على التوالي كطور متحرك والسليكا جل كطور ثابت وتم التأكد من نزول المادة بواسطة أستخدام تقنية كوموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) والحصول على قيمة R_F=0.75 باستخدام مزيج من البنزين والميثانول بنسبة (1:9) .

الحيوانات المستخدمة (Used Animals)

تم اخذ ثلاث مجاميع من الارانب المنزلية كل مجموعة مكونه من عشرة ارانب متقاربة في العمر (الوزن≤ 2 kg) إذ تركت لمدة اسبوع في الاقفاص لتستقر، وطبق عليها نفس النظام الغذائي خلال هذه الفترة ،ثم تركت بدون إطعام لمدة يوم كامل وقسمت الى ثلاثة مجاميع، المجموعة الاولى مجموعة سيطرة والثانية اعطيت المركبين الأسبرين والكودائين وبجرعة (0.099gm/kg) و , (0.07gm/kg) والمجموعة الثالثة أعطيت جرعة مقدارها (0.159 gm/kg) من المركب المحضر لكل أرنب.

جدول (1): تقسيم مجاميع حيوانات التجربة.

المجموعة (A)	عينة السيطرة والمكونة من عشرة أرانب (لم تعط جرعة)
المجموعة (B)	عينة من عشرة أرانب أعطيت المركبات Asprine, Codeine
المجموعة (C)	عينة من عشرة أرانب أعطيت المركب الدوائي

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

جمع وحفظ النماذج (Samples collection and preservation)

تم سحب (5mL) دم بمحقنة ذات استخدام واحد فقط (Disposable syringe)من الأرانب ثم وضع الدم في أنابيب بلاستيكية نظيفة ومعقمة وتركت في درجة حرارة الغرفة لحين تخثر الدم تم فصل المصل باستخدام جهاز الطرد المركزي (1786 G) لمدة (15 دقيقة) لضمان الحصول على قدر كاف من المصل الخالي من أثار كريات الدم الحمر ، بعد ذلك تم سحب مصل الدم (الراشح) باستخدام ماصة دقيقة (Micro pipette) ، وحفظت في حالة التجميد عند درجة حرارة ($-20C^0$) لحين إجراء الفحوصات الإنزيمية والكيموحيوية.

3. تقدير المتغيرات الكيموحيوية

تقدير فعالية انزيم لاكتيتديهايدروجينيز (Estimation of Lactate Dehydrogenises in Serum)

تم تقدير فعالية إنزيم كلوتاميت–بايروفيت ترانس أمينيز من عدة التحليل(kits) المجهزة من شركة (Biomaghreb) [9].

يتم تقدير إنزيم (LDH) بطريقة (Hennery) وحسب التفاعل الآتي :–

$$\text{بايروفيت} + NADH + H^+ \longleftarrow \text{لاكتيت} + NAD^+$$

إن النقصان الناتج في الامتصاصية يكون بسبب تحول NADH إلى NAD^+ وتقاس الفعالية النسبية المباشرة لLDH في المصل عند 340 نانوميتر[9].

تقدير مستوى فعالية انزيم كرياتين كاينيز (Estimation of creatinkinase (MB) level activity)

ان الكرياتين كاينيز كاشف معدل يحتوي على Polyclonal antibody خاص للمونمر CK–M لذلك يتم التثبيط التام لفعالية CK–MM ونصف من فعالية CK–MB ، فقط تقاس فعالية الوحدات الثانوية للمونمر B غير المثبط والتي تمثل النصف. وهذه الطريقة تفترض ان فعالية CK–BB في المصل تساوي صفرا ، ومخطط التفاعلات توضح ذلك.

يسبب تحول $NADP^+$ الى NADPH الى زيادة في الامتصاصية والتي تقاس عند 340 nm [9].

1)Creatine phosphate+ Mg-ADP	B monomer subunit of CK-MB →	Creatine+ ATP
2)D-Glucose + ATP	HK →	ADP+ G-6-Phosphate
3)G-6-Phosphate + $NADP^+$	G6-PDH →	6-Phosphogluconate + NADPH +H

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

تقدير فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي ((Estimation of alkaline phosphatase activity(ALP))

تم استخدام طريقة العالمين (Kind and King) لتقدير فعالية إنزيم (ALP) المحتوية على فوسفات الفنيل وهي المادة الأساسية التي يعمل عليها إنزيم (ALP)،إذ تتضمن الطريقة إضافة فوسفات الفنيل إلى مصل الدم وبتوفير الظروف المثلى لعمل الإنزيم فأنه يقوم بتحويل المادة الأساسية إلى الفينول .وفقاً للمعادلة الأتية [10].

$$\text{p-Nitrophenylphosphate} + H_2O \xrightleftharpoons{ALP} \text{phosphate} + \text{p-nitrophenol}$$

تقدير مستوى فعالية انزيم الأنين امنو ترانسفيريز في مصل الدم

(Estimation of alamine amino transaminase (ALT) activity in serum)

اكتشفت الطريقة اللونية لقياس الفعالية للأنزيم من قبل كل من Tonhanzy ، White وصممت لأجل قياس فعالية الانزيم في المصل من قبل كل من Reitman و Frankel، وحسب التفاعلات الاتية [10].

$$\text{L-Alanine} + \text{2-Oxoglutarate} \xrightleftharpoons{ALT} \text{Pyruvate} + \text{L-Glutamate}$$

$$\text{pyruvate} + \text{NADH} + \text{H} \xrightleftharpoons{LDH} \text{L-lactate} + \text{NAD}^+$$

تقدير مستوى فعالية انزيم أسبارتيت امينوترانسفيريز في مصل الدم

(Estimation of aspartate amino transaminase (AST) activity in serum)

اكتشفت الطريقة اللونية لقياس الفعالية للانزيم من قبل كل من Tonhanzy ، White وصممت لاجل قياس فعالية الانزيم في المصل من قبل كل من Reitman و Frankel، وحسب التفاعلات الأتية [10].

$$\text{L-Aspartate} + \text{2-Oxoglutarate} \xrightleftharpoons{AST} \text{Oxaloacetate} + \text{L-Glutamate}$$

$$\text{Oxalocetato} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightleftharpoons{MDH} \text{L-malato} + \text{NAD}^+$$

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

تقدير مستوى الكولستيرول في مصل الدم (Estimation of Cholesterol level in serum)

تم تقدير مستوى الكولستيرول في مصل الدم باستخدام الطريقة الإنزيمية بواسطة عدة التحليل (kit) المجهزة من شركة (Biolabo–France). تعتمد هذه الطريقة على أساس تحويل الكولسترول واسترات الكولستيرول إلى صبغة (Quinoneimine) الوردية اللون بموجب التفاعلات الآتية [11].

$$\text{cholesterol esters} \xrightarrow[\text{esterase}]{\text{chelesterol}} \text{cholesterol + free fatty acids}$$

$$\text{cholesterol} + O_2 \xrightarrow[\text{oxidase}]{\text{chelesterol}} \text{cholest -4-en-3-one} + H_2O$$

$$2H_2O_2 + \text{phenol} + \text{4-amino antipyrine} \xrightarrow{\text{peroxidase}} \text{quinoneimine} + 4H_2O$$

تقدير مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم Estimation of Triglyceride level in Blood serum

تم تقدير مستوى الكليسيريدات الثلاثية باستخدام الطريقة الإنزيمية بواسطة عدة التحليل (kit) المجهزة من شركة (Biolabo–France). تتحلل الكليسيريدات الثلاثية إلى أحماض دهنية وكليسرول بواسطة إنزيم اللايبيز Lipase، إن الكليسيرول الناتج يتفسفر بواسطة ادينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) وإنزيم كليسيرولكاينيز (Glycerol Kinas) إلى كليسيرول –3– فوسفيت الذي يتأكسد بواسطة إنزيم كليسيرول –3– فوسفيت أوكسيديز (Glycerol–3– phosphate oxidase) إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفيت وبيرو كسيد الهيدروجين ، وعن طريق إنزيم البيروكسديز (Peroxidase)و 4– امينو أنتي بايرين يتكون لون وردي ناتج عن مركب كوينون أيمين(Quinone emine) تتناسب شدة لونه مع تركيز (TG) في مصل الدم [12].

$$\text{Triglyceride} \xrightarrow{\text{lipase}} \text{Glycerol + free fatty acids}$$

$$\text{Glycerol} + \text{ATP} \xrightarrow[\text{Kinase}]{\text{Glycerol}} \text{Glycerol -3- phosphate} + \text{ADP}$$

$$\text{glycerol -3-phosphate} + O_2 \xrightarrow[\text{phosphate oxidase}]{\text{Glycerol -3-}} \text{Dihydrox Acetone phosphate} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{p-chlorophenol} + \text{4- aminoantipyrine} \xrightarrow{\text{peroxidase}} \text{quinoneimine} + H_2O$$

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

تقدير مستوى (HDL–C) في مصل الدم (Estimation of HDL– Cholesterol in serum)

تم استخدام عدة التحليل الجاهزة من شركة (Biolabo–France) لقياس HDL–C .اعتمدت طريقة تقدير (HDL–C) على عملية الترسيب إذ تم فصل كل من الكايلومايكرونات (Chylomicros) والبروتين الدهني واطئ الكثافة (LDL) والبروتين الدهني الواطئ الكثافة جداً (VLDL) بإضافة حامض الفوسفوتنكستنك (phosphotungstic acid) وبوجود ايون المغنسيوم ، ويحتوي الراشح الذي يتم الحصول عليه بعد عملية الطرد المركزي على البروتين الدهني ذي الكثافة العالية الذي يتم تقدير الكولستيرول المرتبط بهذه الأجزاء ،إذ يقدر باستخدام كاشف المحلول الإنزيمي للكولسترول [13].

تقدير مستوى (LDL–C) في مصل الدم (Estimation of LDL–C in serum)

تم تقدير مستوى (LDL–C) حسابيا باستخدام المعادلة الآتية [14].

LDL–Cholesterol = total Cholesterol – (HDLC + VLDLC)

تقدير مستوى (VLDL–C) في مصل الدم (Estimation of VLDL–C in serum)

استعملت المعادلة الحسابية الآتية في استخراج قيمة (VLDL–C) [15].

$$\text{VLDL –Cholesterol(mg/dl)} = \frac{\text{TG}}{5}$$

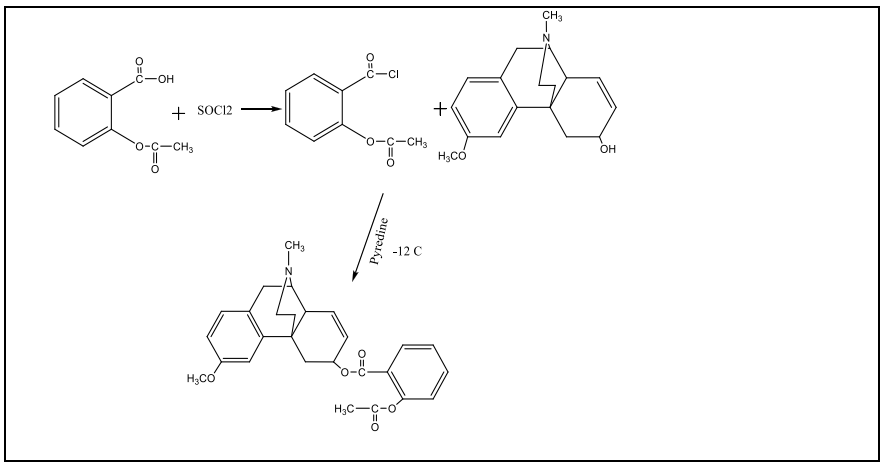
4. النتائج والمناقشة (Results and Discussion)

تحضير الدواء المصاحب الاستري للاسبرين (Synthesis of ester prod rug of Aspirin)

يتم تحضير الدواء المصاحب الاستري للأسبرين من تفاعل الكودائين مع كلوريد (2–اسيتوكسي) بنزويل، بوجود البيريدين عند درجة حرارة (12–) درجة مئوية مع التحريك المستمر لمدة 24 ساعة ليعطي المركب الأستري على شكل (Semisolid) وبنسبة منتوج (78.856%) وحسب الشكل (1).

– لقد تضمنت خطة العمل في هذا الجزء تحضير مركب الدواء الاستري المصاحبة للحامض الدوائي (الأسبرين) وحسب المخطط التالي:

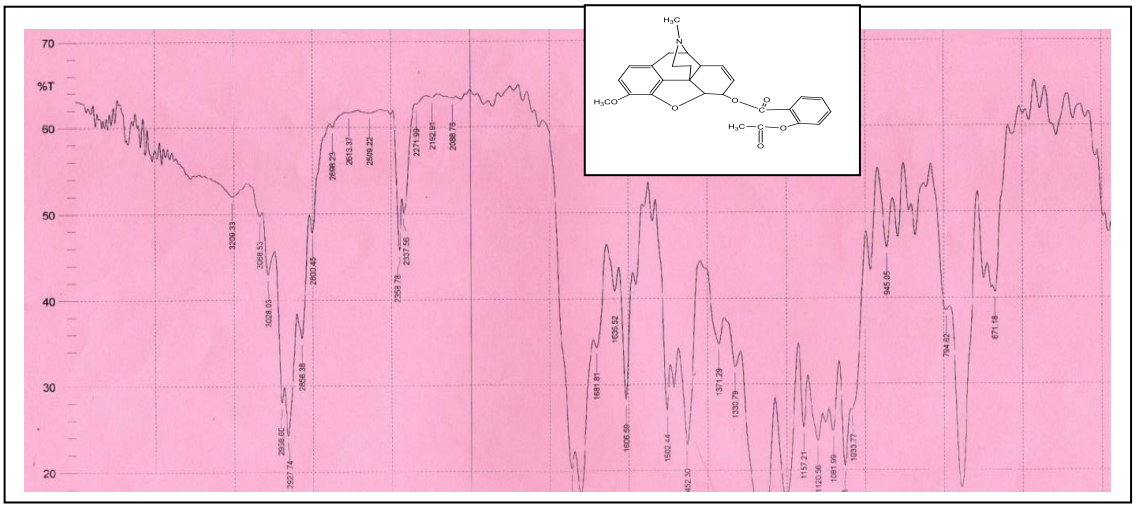
Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849



شكل (1): طريقة تحضير المركب الدوائي

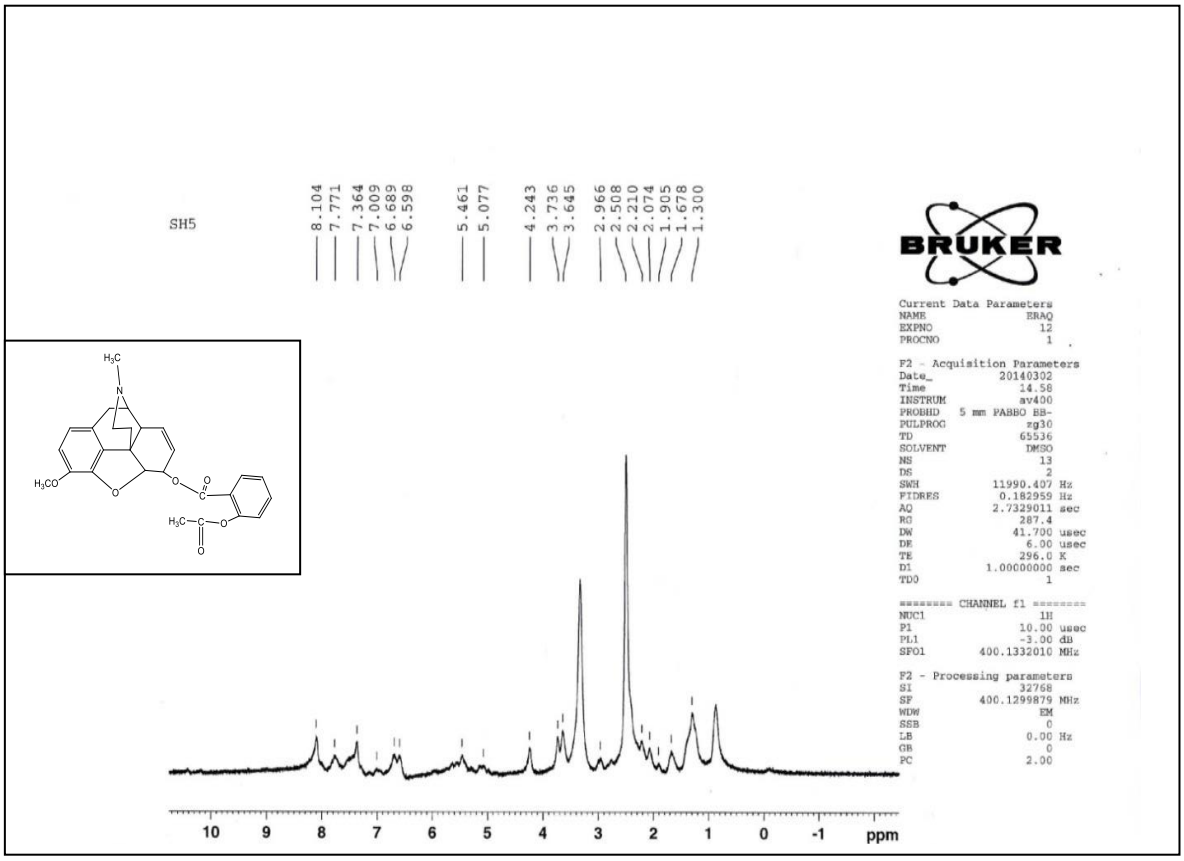
وقد تم تشخيص المركب بالطرق الطيفية المتاحة (FTIR, ^{1}H–NMR , ^{13}C–NMR) حيث يلاحظ من طيف الأشعة تحت الحمراء اختفاء امتصاص الاهتزاز المطي لمجموعة (O–H) عند($3431cm^{-1}$) وظهور حزمتين لمجموعتي عند ($1722\ cm^{-1}$و1745) على التوالي التابعتان للأسبرين المرتبط،بالإضافة إلى ظهور الحزم العائدة لحلقة البنزين عند ($1606\ cm^{-1}$ و,1502) لـ (C=C) aromatic وعند ($3028\ cm^{-1}$) لمجموعة (C–H) aromatic وعند($2958–2927\ cm^{-1}$) لمجموعة (C–H)اليفاتية دليل واضح وقوي لحدوث عملية الاسترة وبالتالي نجاح تحضير الاستر الدوائي للأسبرين كما في الشكل (2)

وتم إثبات الصيغة التركيبية باستخدام طيف(^{13}C–NMR)كما في الشكل رقم(3). وطيف (^{1}HNMR) كما في الشكل رقم(4)

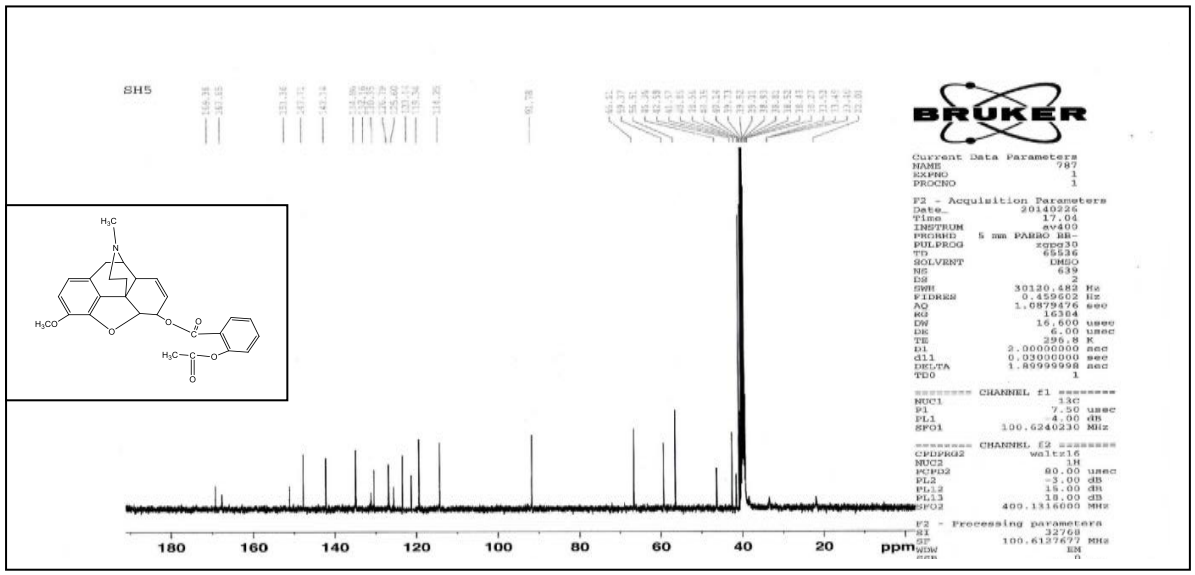


شكل (2): طيف IR للمركب المحضر

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849



شكل (3): طيف(^{13}C-NMR) للمركب المحضر



شكل (4): طيف (^{1}HNMR) للمركب المحضر

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

تقدير مستوى فعالية المتغيرات الكيموحيوية (AL،AST،LDL,vLDL,ALP,LDH,CK,T.G,CHOL,HDL,)

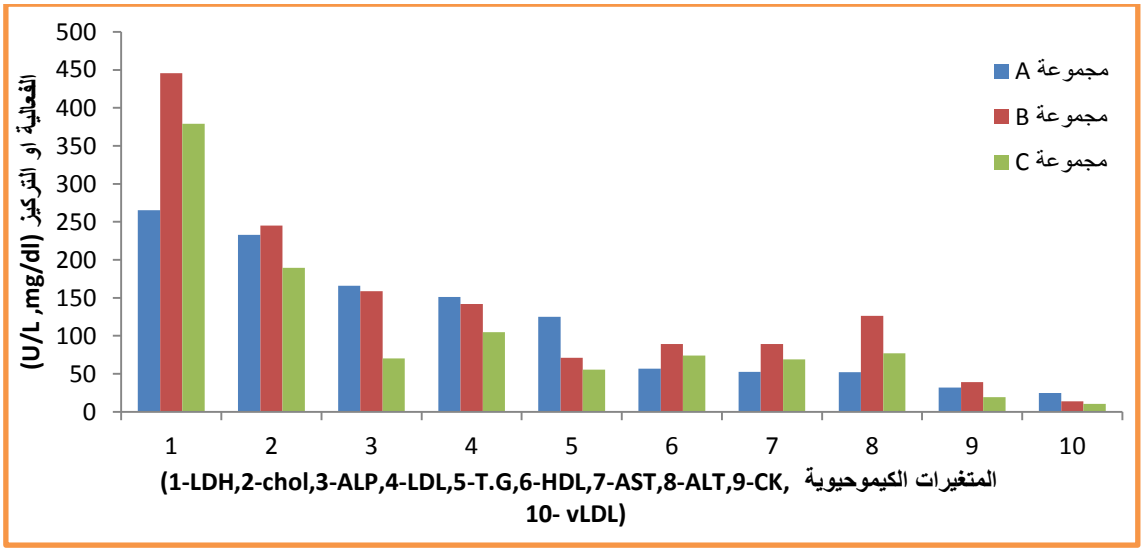
تم أذابة المركب المحضر والأدوية في المذيب العضوي DMSO وطرحت نسبة الخطأ من القراءات المقاسة .

جدول (2): المعدل والأنحراف القياسي للمتغيرات الكيموحيوية المقاسة .

المعاملات	N	Group	Mean ±S.D	المعاملات	N	Group	Mean ±S.D
ALP	10	group A	265.80 ±[a] 28.37	HDL	10	group A	57.000 ±[c] 10.424
		group B	158.90 ±[b] 30.58			group B	89.400 ±[a] 5.739
		group C	70.30 ±[c] 4.76			group C	73.900 ±[b] 3.635
AST	10	group A	52.800 ±[c] 4.442	LDL	10	group A	151.10 ±[a] 16.47
		group B	89.400 ±[a] 7.011			group B	141.70 ±[b] 9.44
		group C	69.200 ±[b] 7.627			group C	104.90 ±[c] 11.64
ALT	10	group A	52.30 ±[c] 4.40	vLDL	10	group A	24.600 ±[a] 7.260
		group B	126.20 ±[a] 13.36			group B	13.900 ±[b] 2.387
		group C	77.00 ±[b] 14.82			group C	10.600 ±[c] 3.026
L.D.H	10	group A	295.50 ±[c] 45.89	Chol	10	group A	232.70 ±[b] 10.53
		group B	445.40 ±[a]106.92			group B	245.00 ±[a] 6.16
		group C	379.10 ±[b] 105.38			group C	189.40 ±[c] 10.10
C.K (MB)	10	group A	19.200 ±[c]3.360	T.G	10	group A	124.90 ±[c] 36.39
		group B	39.200 ±[a] 2.936			group B	71.20 ±[b] 11.53
		group C	32.100 ±[b]3.035			group C	55.60 ±[c]14.74

أن الأختلاف بالأحرف (a,b,c) عمودياً في الجدول يدل على وجود فروق معنوية بمقدار ($p \leq 0.05$) بين المجاميع الثلاثة (A,B,C)

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849



شكل (5): الفروق المعنوية بين المجاميع الثلاثة للمتغيرات الكيموحيوية

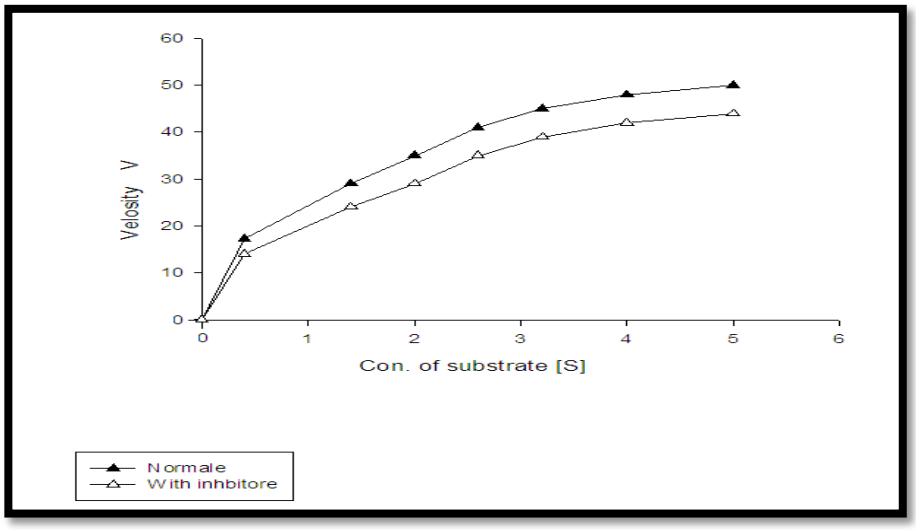
تقدير فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي(ALP) في مصل الدم Estimation of alkaline phosphatase (ALP) activity in serum

يلاحظ من الجدول (2) انخفاض معنوي في فعالية انزيم ALP للمجموعة (C) بتأثير المركب المحضر اكثر من المجموعة (B) بتأثير الأدوية المنفصلة ، مقارنة مع مجموعة السيطرة (A) . ونلاحظ ان التثبيط الذي حصل بتأثير المشتق المحضر اقوى من التثبيط الحاصل بتأثير أعطاء الأدوية منفصلة .قد يكون سبب التثبيط ارتباط الدواء المصاحب بجزء من الموقع الفعال مما قد يؤثر على شكل الموقع الفعال وتقليل ارتباط المادة الأساس به .

دراسة نوع التثبيط لأنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP

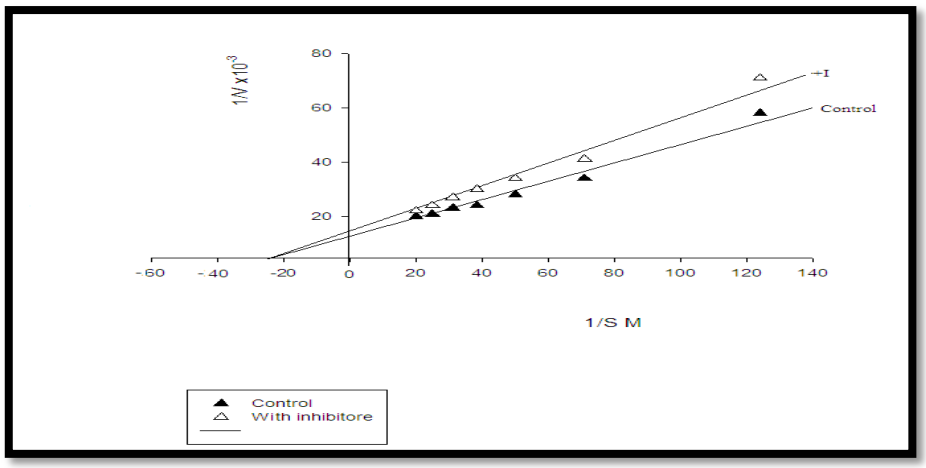
تم دراسة نوع التثبيط من خلال أستخدام نفس طريقة العمل المستخدمة لتقدير فعالة انزيم ALP ولكن بأستخدام تراكيز مختلفة من المادة الاساس بالنسبة للانزيم . ويتم تحديد نوع التثبيط من خلال دراسة معادلة لاينفر–بيرك اذ كان التثبيط من خلال المعادلة من النوع الغير تنافسي .

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849



شكل (6): معادلة ميكالس – منتن

قد يكون سبب التثبيط ارتباط الدواء المصاحب بجزء من الموقع الفعال مما قد يؤثر على شكل الموقع الفعال وتقليل ارتباط المادة الأساس به .



شكل (7): معادلة لاينفرك – بيرك

تقدير مستوى فعالية انزيم أسبارتيت امينو ترانسفيريز في مصل الدم

(Estimation of asprtate amino transaminase (AST) activity in serum)

يلاحظ من الجدول (2) ارتفاع معنوي ملحوظ في فعالية انزيم AST للمجموعة (C) بتأثير المركب المحضر ولكن اقل من المجموعة (B) بتأثير الأدوية المنفصلة، مقارنة مع مجموعة السيطرة (A). ومن هذا نستنتج بأن المركب المحضر كان تأثيره على خلايا الكبد اقل من تأثير مجموعة الأدوية المنفصلة التي قد تكون سببت تضرر الأنسجة وخلايا الكبد

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

وخروج الأنزيم الى الخارج وسبب زيادة فعاليته . ويعطي مقدار أنزيمات أسبارتيت امينو ترانسفيريز مؤشرا واضحا لفعالية المركب حيث إن الارتفاع الذي ظهر عندنا في قيمة هذه الإنزيم بعد اخذ جرعة المركب قد يكون دليل على تضرر الأنسجة وخلايا الكبد مما يؤدي الى زيادة افراز هذا الانزيم في الاوعية الدموية [16,17].

تقدير مستوى فعالية انزيم الأمين امينو ترانسفيريز في مصل الدم

(Estimation of alamine amino transaminase (ALT) activity in serum)

يلاحظ من الجدول (2) ارتفاع معنوي ملحوظ في فعالية انزيم ALT للمجموعة (C) بتأثير المركب المحضر ولكن اقل من تأثير المجموعة (B) مجموعة الأدوية المنفصلة مقارنة مع مجموعة السيطرة(A). ومن هذا نستنتج بأن المركب المحضر كان تأثيره على خلايا الكبد اقل من تأثير مجموعة الأدوية المنفصلة التي قد تكون سببت تضرر الأنسجة وخلايا الكبد وخروج الأنزيم الى الخارج وسبب زيادة فعاليته ويعطي مقدار أنزيمات الأنين امينو ترانسفيريز مؤشرا واضحا لفعالية المركب حيث إن الارتفاع الذي ظهر عندنا في قيمة هذا الإنزيم بعد اخذ جرعة المركب قد يكون دليل على تضرر الأنسجة وخلايا الكبد مما يؤدي الى الى زيادة افراز هذا الانزيم في الاوعية الدموية[16,17].

تقدير مستوى فعالية انزيم لاكتيت ديهايدروجين (LDH) في مصل الدم

(Estimation of Laktetehaydrogin (LDH) Activity in serum)

يلاحظ من الجدول(2) ارتفاع معنوي ملحوظ في فعالية انزيم (LDH) للمجموعة (C) بتأثير المركب المحضر ولكن اقل من تأثير المجموعة (B) بتأثير الأدوية المنفصلة (الأسبرين والكودائين) ، مقارنتآ بمجموعة السيطرة (A) . وكذلك يلاحظ وجود انخفاض معنوية بين الادوية المصاحبة المحتملة (المحضرة) وبين الادوية الاصلية. وهذا يتطابق مع ما أشار إليه (Riansford K.D)[18]. غير إن الأسبرين والأدوية ذات العلاقة (مضادات الالتهاب غير الستيرويدية) لا تؤثر في انزيم لاكتيت ديهيدروجنيز (المصل) ولكنها تثبط إنزيم لاكتيت ديهيدروجنيز المايتوكوندريا حيث تثبط مسار الفسفرة التأكسدية لذلك فان (NISADs) يخفض من الايض التأكسدي وفي الوظائف الايضية للكبد[19] .

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

يلاحظ من الجدول(2) ارتفاع معنوي ملحوظ في فعالية الأنزيم (CKmb) للمجموعة (C) بتأثير المركب المحظر ولكن اقل من تأثير المجموعة (B) مجموعة الأدوية المنفصلة ، مقارنتآ بمجموعة السيطرة (A) . وهذا يعني ان المركب المحضر له تأثير تنشيطي اقل من الدواء الاصلي. حيث في حالة تضرر العضلة القلبية يتحرر الكرياتين كاينيزالى الدم وترتفع فعالية هذا الانزيم بعد فترة زمنية معينة من تضرر العضلات القلبية، وان الزيادة في فعالية MB تستخدم لتشخيص الضرر في العضلات القلبية ،لذا فأن المركب المحضر أقل ضرر من أعطاء الأدوية منفرده [20].

تقدير تركيز الأيبوبروتينات عالية الكثافة(HDL)

يلاحظ من الجدول (2) أرتفاع معنوي ملحوظ بتركيز الأيبوبروتينات عالية الكثافة (HDL) للمجموعة (C) بتأثير المركب المحظر ولكن بتأثير اقل من تأثير المجموعة (B) مجموعة الأدوية المنفصلة ، مقارنتآ بمجموعة السيطرة (A) .

تقدير تركيز الأيبوبروتينات واطئة الكثافة(LDL)

يلاحظ من الجدول(2) أنخفاض معنوي عالي بتركيز الأيبوبروتينات واطئة الكثافة (LDL) للمجموعة (C) بتأثير المركب المحظر اعلى من تأثير المجموعة (B) مجموعة الأدوية المنفصلة .بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (A) ، وهذه نتيجة ايجابية حيث ان الأنخفاض في تركيز الأيبوبروتينات الواطئة الكثافة في الجسم يقلل من تأثير الأصابة بأرتفاع الضغط والجلطات القلبية [21].

تقدير تركيز الأبوبروتينات واطئة الكثافة جداً(vLDL)

يلاحظ من الجدول(2) أنخفاض معنوي عالي بتركيز الأيبوبروتينات واطئة الكثافة جداً(vLDL) للمجموعة (C) بتأثير المركب المحظراعلى من تأثير المجموعة (B) مجموعة الأدوية المنفصلة بالمقارنة مع مجموعة .

تقدير تركيز الكوليسترول

يلاحظ من الجدول (2) أنخفاض معنوي عالي في تركيز الكوليسترول للمجموعة (C) بتأثير المركب المحضر اعلى من تأثير المجموعة (B) مجموعة الأدوية المنفصلة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (A). وهذه نتيجة ايجابية حيث ان الأنخفاض في تركيز الكوليسترول في الجسم يقلل من تأثير الأصابة بأرتفاع ضغط الدم وأمراض القلب الأخرى[21].

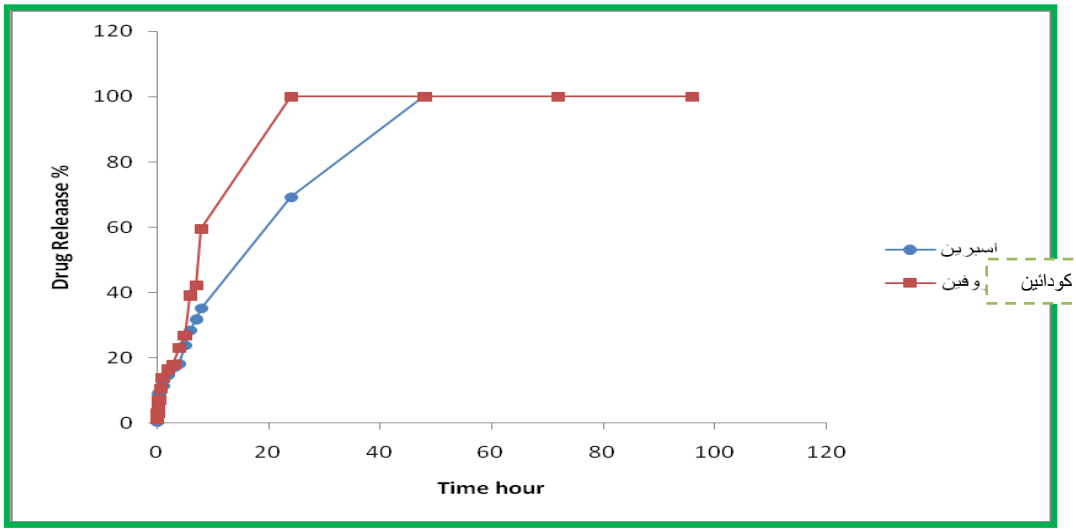
Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

تقدير تركيز الكليسريدات الثلاثية

يلاحظ من الجدول (2) أنخفاض معنوي عالي في تركيز الكليسريدات الثلاثية (T.G) للمجموعة (C) بتأثير المركب المحضر أعلى من تأثير المجموعة (B) مجموعة الأدوية على التوالي بالمقارنة بمجموعة السيطرة (A) .وهذه النتيجة تعد أيجابية حيث أن انخفاض تركيز الدهون الثلاثية في الجسم يقلل كذالك من تأثير الأصابة بأرتفاع ضغط الدم وأمراض القلب لدى الأنسان [21].

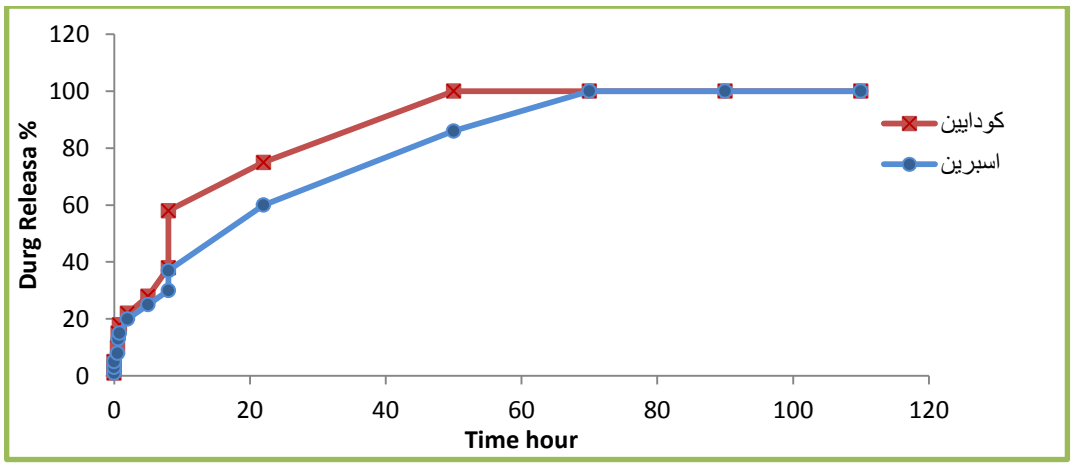
5. دراسة تحلل الادوية (الاسبرين والكودائين) من المشتق المحضر

ان المجموعة الفعالة الموجودة في المشتق المحضر في هذه الدراسة هي مجموعة الاستر وهذه الاصرة يمكن ان تتحلل داخل جسم الكائن الحي عن طريق الانزيمات او التحلل المائي في الاوساط المختلفة ،لقد تم في هذه الدراسة اجراء عملية اطلاق لهذا الدواء من المركب المحضر في اوساط مائية حامضية وقاعدية.

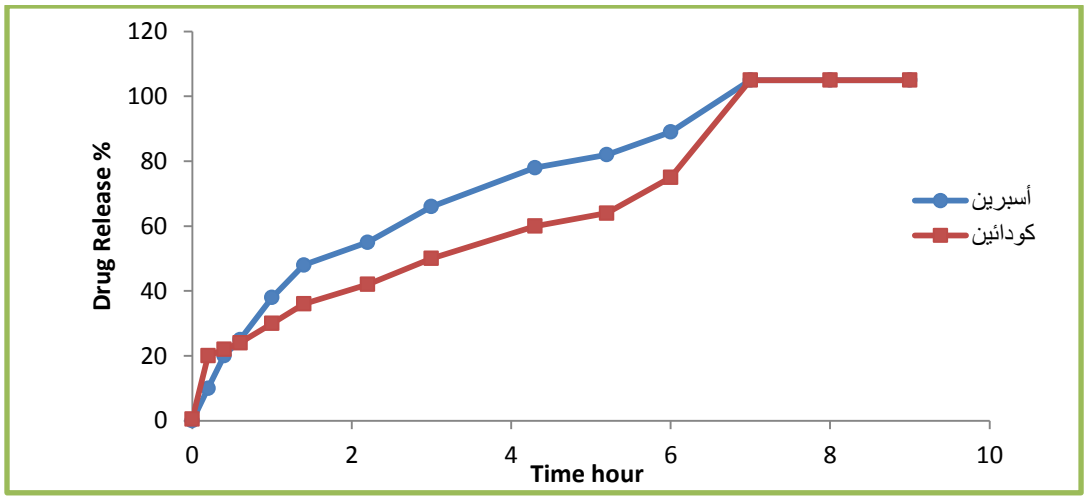


شكل(8): النسبة المئوية لإطلاق الاسبرين والكودائين من المركب المحضر في الوسط المائي pH =2

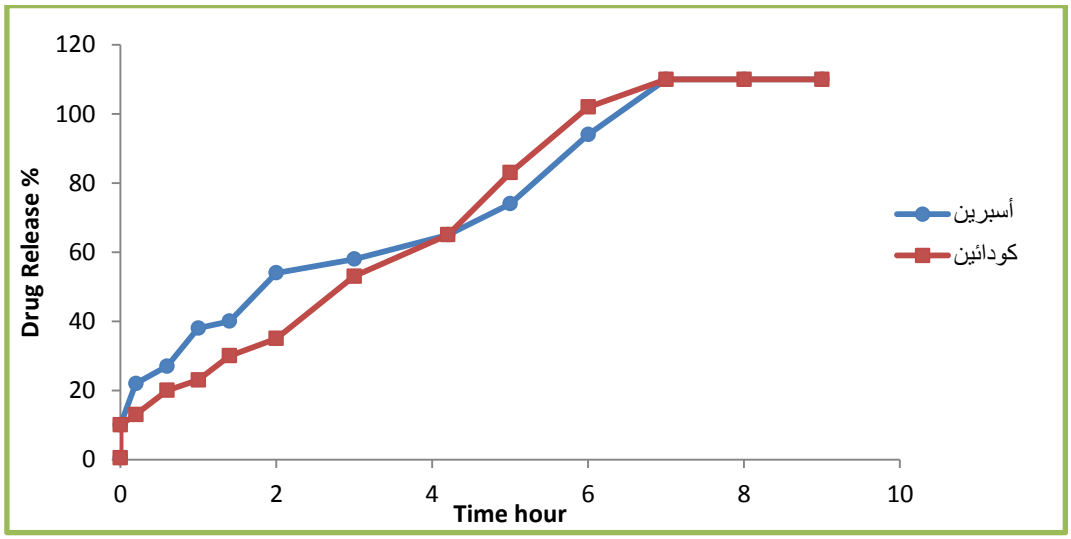
Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849



شكل(9): النسبة المئوية لإطلاق الاسبرين والكودائين من المركب المحضر في الوسط المائي pH =4



شكل(10) : النسبة المئوية لإطلاق الاسبرين والكودائين من المركب المحضر في الوسط المائي pH =8



شكل(11): النسبة المئوية لإطلاق الاسبرين والكودائين من المركب المحضر في الوسط المائي pH =10

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

6. العلاقات الأحصائية بين كل المتغيرات الكيموحيوية للمجاميع الثلاثة

(Control (A) / Asperin–Codeine(B)/ Prodrug (C))

جدول (3): يوضح العلاقات الأحصائية بين المتغيرات الكيموحيوية لمجموعة السيطرة

المعاملات	ALP	CK	CHOL	GOT	GPT	HDL	LDH	LDL	T.G
CK	−0.206								
CHOL	0.107	0.442							
GOT	0.651	−0.153	−0.218						
GPT	0.371	0.071	0.386	−0.230					
HDL	−0.529	0.346	−0.178	0.019	−0.560				
LDH	0.394	−0.386	−0.013	0.471	0.197	−0.374			
LDL	0.451	−0.177	0.476	−0.089	0.555	−0.909	0.376		
T.G	−0.118	0.535	0.605	−0.148	0.102	0.363	−0.333	−0.283	
vLDL	−0.108	0.546	0.626	−0.141	0.105	0.367	−0.333	−0.273	0.999

جدول (4): يوضح العلاقات الأحصائية بين كل المتغيرات الكيموحيوية لمجموعة الأدوية المنفصلة(Asperin – Codeine)

المعاملات	ALP	CK	CHOL	GOT	GPT	HDL	LDH	LDL	T.G
CK	−0.300								
CHOL	−0.283	0.092							
GOT	−0.043	0.395	0.247						
GPT	−0.363	0.560	0.452	0.008					
HDL	−0.452	0.463	0.013	0.451	0.198				
LDH	0.097	−0.760	0.059	−0.282	−0.163	−0.230			
LDL	0.157	−0.374	0.678	−0.115	0.165	−0.689	0.338		
T.G	−0.271	0.570	−0.105	0.011	−0.009	0.330	−0.644	−0.519	
vLDL	−0.299	0.608	−0.129	0.009	0.038	0.353	−0.633	−0.551	0.994

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

جدول(5): يوضح العلاقات الأحصائية بين كل المتغيرات لمجموعة المركب المحضر (Prodruge)

المعاملات	ALP	CK	CHOL	GOT	GPT	HDL	LDH	LDL	T.G
CK	−0.356								
CHOL	0.591	0.104							
GOT	−0.552	−0.059	−0.181						
GPT	−0.428	0.635	−0.189	−0.199					
HDL	0.162	0.152	−0.041	−0.248	−0.043				
LDH	0.256	−0.849	−0.119	−0.011	−0.425	0.186			
LDL	0.538	−0.122	0.887	−0.034	−0.170	−0.426	−0.005		
T.G	−0.291	0.637	−0.011	−0.200	0.102	0.300	−0.607	−0.363	
vLDL	−0.291	0.634	−0.023	−0.179	0.074	0.299	−0.603	−0.374	0.997

المصادر (References)

[1] M. Erassi,G.Grassi,(Collagen-Based Drug Delivery Systems for Tissue Engineering),(2010) , "***current Drug Delivery***":(21)97- 116.

[2]J. siepmann, N.A. Peppas (Trausdermal Drug Delivery System.A Review B.Venkateswara reddy S.Satyanadam),(2009), "***Advanced Drug Delivery***":(48) 139-157.

[3] A. Kydonieus ,(Estimation of salicylic acid in eucalyptus leaves using spectrophtometric methods),(2009),"***Controlled released technologies , methood theory and Application*** :(1) 2-6 .

[4] R.M.Botting Comparative Biochemistry and physiology-part toxicology and phormacology),(2011), "***Journal of physiology and pharmacology***", :(57) 113-124.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

[5] Huttunen, Kristiina M. and Jarkko, Rautio.(2011). *"Prodrugs – An Efficient Way to Breach Delivery and Targeting Barriers"*.Current Topics in Medicinal Chemistry, :(11) 2265-2287.

[6]V.Subr, Kopecek, J.Pohl, J.Baudys, M.Kostka,V.(2010). *"Cleavage of opligopeptide side-chains in N-(2-hydroxypropyl)meth-acrylamide copolymers by mixtures of lysosomal enzymes"*. J. Control Rel. : (8) 133-140.

[7] Makhija, Dinesh. T. and Rakesh, R. Somani. (2010). *" Improvement of GI" tolerance of NSAIDs using oral prodrug approach"*. Der Pharmacia Lettre , : (2)300-309.

[8] C.G.Wermuth(2003) **"***The practice of medical chemistry* **"** ,2nd Ed ,Elsevier .England ,:567-562.

[9] J.G.Meechan and R.A. Seymour (2002). ***"Drug dictionary for dentistry"***, Oxford University press, :367-375.

[10] F.O.Gerald and D.O.Malley (2007) ,**"***Emerge Med Clin North Americ"a* ,:(25) 333 - 346.

[11] C.Wiart (2006), ***"Ethnopharmacology of clinical plant (Asia and the pacific)"***, Human press. New jersey ,:223-2228.

[12] M.G.Khan (2009),**"***Cardiac drug therapy***"**,7thEd,Human press. New jersey ,:333-343.

[13] J.R.Vane and M.R.Botting(2003),**"***Thrombosis Research***"**,:110,255-258.

[14] Benedito N.A.C.,(1998),**"***Brazilian journal of medical and biological research***"** ,:(31) 1113-1118.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 10, Issue 4, December 2015 , p.p(257-278)
ISSN 1992 – 0849

[15] Lehninger, Nelson D.L. and Cox M.M,(2004),***"Principle of biochemistry"*** ,4th Ed ,:802-815.

[16] M.P.Adms and R.W.Kocn (2010)**"** ***Pharmacology",*** person .USA, :725-734.

[17] P.K.Halen ,Murumkar, P.R. Giridhar, R. and Yadav, M.R.(2009). *"**Prodrug Designing of NSAIDs*** **Mini**-review in medical chemistry,: (9)124-139.

[18] K.D.Rainsford (2004)**"*Aspirin and related drugs*"**, Taylor and Francis group ,USA,:233-245.

[19] Bruce A. Worden , Alona M. Willmam and Craig. D. Williams C.D,(2010), **"*C.D.Nat.Rev.Endocrinol*"**,:(6) 619-628.

[20] B.S.Lee, Yoo, C.W. Osipov, A. Moghaven, N. Nwachokor, D. Amatya, R.Pantoja, L.J.Pham, M.D. Black,K.L and Ya,J.S.S.(Advanced Drug Delivery Reviews:Adrancing science,improving)(2011). *"**Drug Delivery*** **:1-13.**

[21] J.R. Paterson , Baxter G , Dreyer J.S , Halket J.M , Flynn .R and Lawrence R.J, (The identification of salicylates normal constituents of serum:a link between diet and health) ,(2005),***"J.Agric.Foodchem"*** ,:(56)11648-11652.

المؤلف

فراس شوقي عبد الرزاق: دكتوراه ، اللقب العلمي : استاذ مساعد دكتور ، الأختصاص الدقيق: الكيمياء الحياتية ، مكان العمل : جامعة تكريت / كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم الكيمياء ، عدد الرسائل المشرف عليها : عشرة رسائل