



تحضير بعض أنظمة نقل الدواء البوليمرية المرتبطة من خلال مجموعة الايمين ودراسة تحريرها المنتظم خارج الجسم

علي طه علي ***

أياد سعدي حميد **

هالة إدريس ابراهيم *

* كلية الصيدلة - جامعة تكريت

** كلية التربية - جامعة تكريت

*** كلية العلوم - جامعة تكريت

الخلاصة:

ثلاث بوليمرات [A, B, C] محورة للفينول- فورمالديهايد حاوية على مجموعة الفورميل قد تم تحضيرها من خلال البلمرة التكثيفية لـ [بارا، ميتا، اورثو] -هيدروكسي بنزالديهايد مع الفورمالين وبوجود قاعدة هيدروكسيد الصوديوم، تم ربط البوليمرات الثلاثة أعلاه بالأدوية الأربعة [حامض الفوليك، الأيزونيازيد، الألدوميت، السلفاميثوكسازول] من خلال تفاعل تكاثف مجموعة كاربونيل البوليمر مع مجموعة الأمين الموجودة في الدواء لينتج اثنا عشر بوليمرا "محملا" بالدواء، تم التأكد من صحة التراكيب المقترحة للبوليمرات أعلاه باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء ومطيافية الأشعة فوق البنفسجية وقد دلت النتائج المستحصلة على صحة التراكيب المقترحة. وأخيرا تم دراسة إطلاق (تحرر) الدواء المرتبط بالبوليمرات من خلال تحلل قواعد شف وضمن الدالة الحامضية pH=9.4 (pH =7.3 , pH =1.2 ,) وباستخدام تقنية الأشعة فوق البنفسجية، وقد بينت النتائج بأن الصيغة التركيبية للبوليمر والدالة الحامضية له تأثير واضح على سرعة التحلل (تحرير الدواء).

معلومات البحث:

تاريخ التسليم: 2010/4/22

تاريخ القبول: 2010/11/14

تاريخ النشر: 2012 / 6 /14

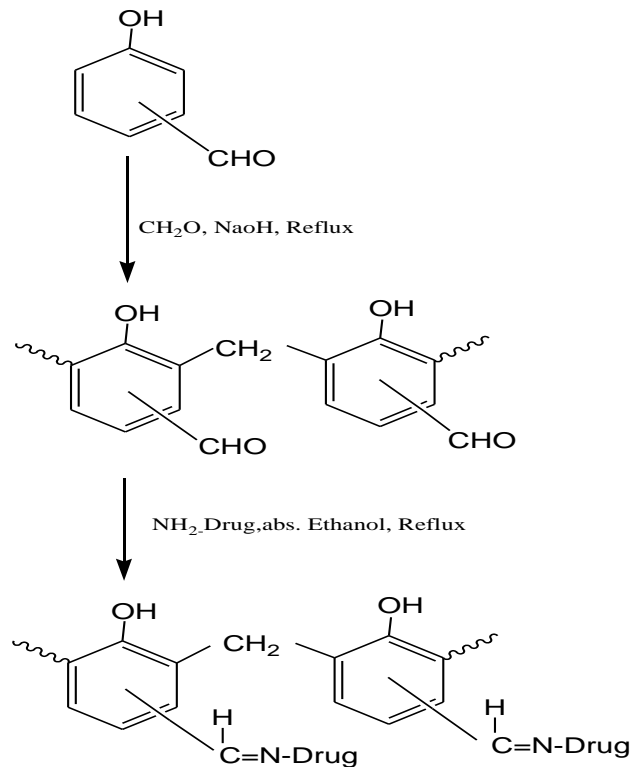
DOI: 10.37652/juaps.2010.15570

الكلمات المفتاحية:

phenol-formaldehyde resins,
Drug delivery system,
polymeric prodrugs.

المقدمة

إن التطورات الكبيرة والواسعة في تحسين طرق تحضير الأدوية (1) كالتطورات الحاصلة في الهندسة الوراثية والكيمياء قادت الى تطور كبير في العوامل العلاجية والغالبية العظمى من هذه التطورات استخدمت حاملات للأدوية (2) وخصوصا بالنسبة للأدوية ذات الامتصاص الواطيء إذ أدت إلى زيادة كفاءة الأدوية (3)، فقد استخدمت بوليمرات السليكون (4) للسيطرة على سرعة انحلال الدواء الذي يستمر لمدة أيام أو سنين ولم يقتصر ذلك على بوليمرات السليكون بل امتد العمل ليشمل البولي أنيلين، والبولي أميد، والبولي ستارين، والبوليمرات المشتركة (5)، واستمرارا لهذا التوجه تم اختيار راتنجات الفينول- فورمالديهايد (6) التي تعتبر من أقدم البوليمرات الصناعية المحضرة كحاملات للأدوية . وبناء على ما تقدم المخطط أدناه يوضح خطوات العمل المتبعة لتحضير البوليمرات الثلاثة المحملة دوائيا.



مخطط (1) الخطوات المتبعة لتحضير البوليمرات المحملة دوائيا

* Corresponding author at:, College of Education - University of Tikrit Iraq;
ORCID:
E-mail address: ayad_hameed@yahoo.com

م) لمدة ساعتين ثم طحن، بعدها تم أخذ وزن (500 ملغم) من المادة المحضرة وتم كبسها بمكبس تحت ضغط (9.5 طن/سم²) لمدة دقيقتين على شكل (قرص دائري). تم تحميل الألدوميت، آيزونيازيد، سلفاميثوكسازول، حامض الفوليك⁽⁸⁻⁹⁾ على البوليمر [A] و [B] وكذلك على البوليمر [C]. باستعمال طريقة التحميل المذكورة أعلاه . والجدول (I) يوضح الخواص الفيزيائية للبوليمرات المشتركة المحملة بالمواد الدوائية الأربعة.

جدول (I) : الخواص الفيزيائية للبوليمرات المشتركة المحملة بالمواد الدوائية الأربعة

رمز البوليمر	التركيب الكيميائي	اللون	درجة التفكك م°	% الناتج
A1		بيج	196 - 194	81.1
B1		بيج	200-198	85.7
C1		بيج	213-210	87.2
A2		أصفر	183-181	77.8
B2		بيج	189-187	78.5
C2		بيج	195-192	73.1

الجزء العملي

تحضير البوليمرات⁽⁷⁾ [C, B, A]

استعمل ورق دائري سعة (100 ملتر) في تحضير البوليمرات إذ أضيف (0.01 مول) من بارا أو ميتا أو أورثو هيدروكسي بنزالديهايد إلى زيادة (0.12 مول) من 37% فورمالديهايد مع إضافة قطرات من محلول NaOH (5%) لغرض ضبط دالة الحامضية في حدود (pH = 9.5-10)، ثم أجريت عملية التصعيد للمزيج لمدة (3-4) ساعات وبدرجة حرارة (100م°)، نقل مزيج التفاعل إلى بيكر وجرى تركيز المزيج إلى نصف حجمه بتسخينه على مسخن حراري (Hot Plate) بعدها برد المزيج وتم قياس الدالة الحامضية له، إذ كانت في حدود (pH=7.6) ثم أضيف له قطرة من محلول حامض الفسفوريك المخفف (5%) البارد حتى تم الوصول إلى pH تساوي (7.2)، رشح البوليمر الناتج وغسل بالأيثانول المطلق ووضع في فرن كهربائي لغرض تجفيفه بدرجة (100-120 م°) ولمدة ساعتين، وتم طحن الراسب وسجل له طيف الـ (IR) وأصبح جاهزا للتفاعلات اللاحقة.

لقد تكون راسب أصفر في حالة البولي (بارا هيدروكسي بنزالديهايد-كو- فورمالديهايد)، وراسب بني في حالة البولي (ميتا هيدروكسي بنزالديهايد-كو - فورمالديهايد) في حين تكون راسب أصفر فاتح في حالة البولي (أورثو هيدروكسي بنزالديهايد -كو- فورمالديهايد).

تحميل المواد الدوائية الأربعة على البوليمرات الثلاثة [C, B, A]

في ورق دائري سعة (100 ملتر) تم وضع (0.01 مول) من المادة الدوائية مع (0.01 مول) من البوليمر [A] وأضيف له (20 مل) من الأيثانول المطلق ، ثم أجريت عملية التصعيد للمزيج لمدة (4 ساعات) ، ثم رشح الراسب وغسل بالأيثانول المطلق بجفف بدرجة (78

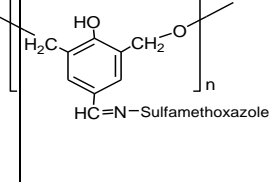
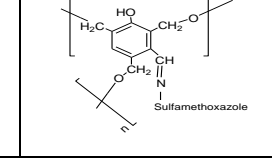
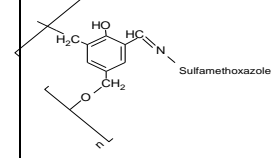
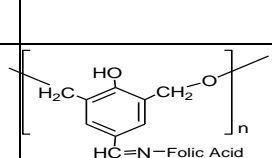
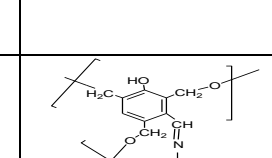
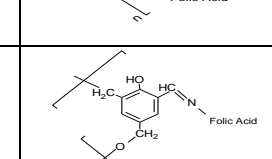
خلية من الكوارتز سمكها (1 سم) إذ وجد أن λ_{max} تساوي (224 نانوميتر) للدوميت ووجد أن λ_{max} تساوي (264 نانوميتر) للأيرونيازيد ووجد أن λ_{max} تساوي (272 نانوميتر) للسلفاميثوكسازول وإذ وجد أن λ_{max} (تساوي 286 نانوميتر) لحمض الفوليك.

إيجاد منحنى المعايرة للعقاقير المستخدمة:

تم تحديد منحنى المعايرة لعقاقير المستخدمة إذ جرى رسم العلاقة بين التركيز المولاري للأدوية الأربعة والامتصاصية لغرض تحديد منحنى المعايرة القياسي إذ تم تحضير محاليل ذات تراكيز مختلفة من المواد الدوائية الأربعة كل على حدى باستخدام الإيثانول المطلق.

المناقشة:

لقد تم تشخيص البوليمرات الثلاثة (C,B,A) المحضرة بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء، فقد أظهرت أطياف الأشعة تحت الحمراء كما مبين في الأشكال الثلاثة (3،2،1) بحزمة عريضة في المنطقة (3346-3400) سم⁻¹ تعود إلى تردد مط مجموعة الـ (OH) الفينولية، كما ظهرت حزمة مط (C-H) سم⁻¹ الأليفاتية العائدة لمجموعة CH₂ المثلولية ما بين (2935-2927) سم⁻¹ أما حزم الامتصاص العائدة لتردد (C=O) سم⁻¹ الأليدهايدية فقد ظهرت في المنطقة (1629-1640) سم⁻¹. علاوة على ذلك فقد أظهرت أطياف الأشعة تحت الحمراء للبوليمرات المحضرة حزم امتصاص أخرى فقد ظهرت حزمة امتصاص ضمن المدى (1595-1593) سم⁻¹ وهي تعود إلى تردد مط الأصرة (C=C) الأروماتية، بينما ظهرت حزم الامتصاص عند المدى (1114-990) سم⁻¹ عائدة لتردد المط المتماثل والغير متماثل للأصرة (C-O-C) وأخيراً يلاحظ في الأطياف ظهور امتصاص عند المدى (1396-1380) سم⁻¹ وهو عائد للتردد الانحنائي

A3		أزرق	180-178	84.34
B3		أزرق فاتح	192-190	86.04
C3		بنفسجى	243 -240	72.8
A4		أصفر فاتح	222-220	78.5
B4		أصفر	240-238	73.5
C4		أصفر فاتح	250-247	70.5

تحضير المحاليل المنظمة (10):

تم تحضير المحلول المنظم pH = 7.3 والمعادل لدالة الحامضية لبلازما الدم، كذلك تم تحضير المحلول المنظم pH = 1.2 والمعادل لدالة حامضية المعدة بالإضافة الى ذلك تم تحضير المحلول المنظم pH = 9.4 والمعادل لدالة الحامضية لمحلول الأمعاء.

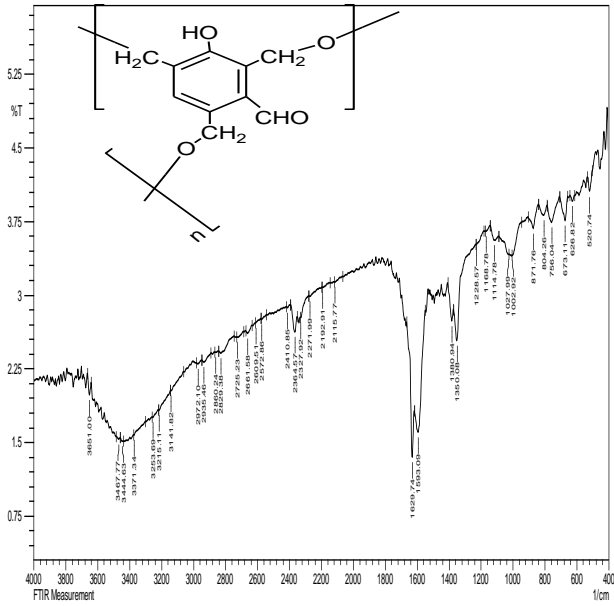
تحديد الطول الموجي λ_{max} لمحاليل العقاقير المستخدمة

تم تسجيل طيف الـ V.U للمواد الدوائية الأربعة وذلك عن طريق تسجيل طيف الأشعة فوق البنفسجية لمحلول ذي تركيز (1 × 10⁻⁴) مولاري من المادة الدوائية المذابة في الإيثانول المطلق باستخدام

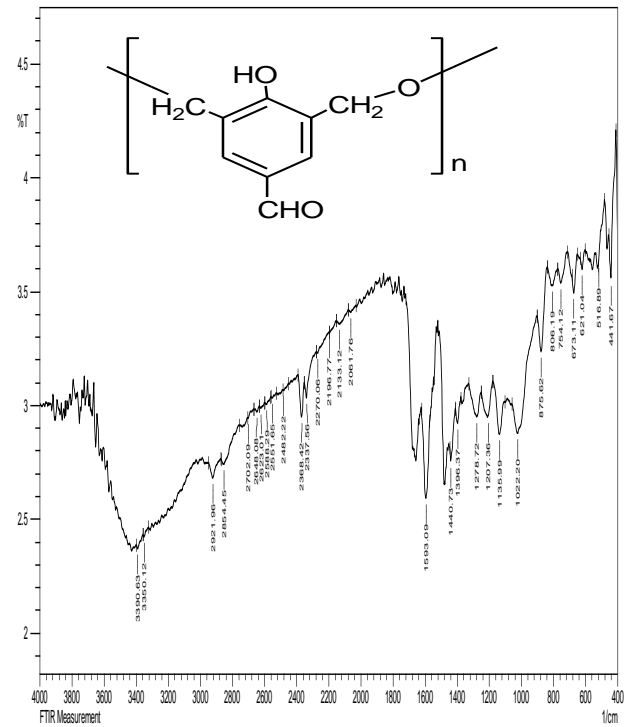
داخل المستوى للأصرة (O-H) الفينولية والجدول (2) يوضح أهم حزم الامتصاص للبوليمرات الثلاثة المحضرة.

الجدول (2) يوضح أهم حزم الامتصاص العائدة للبوليمرات الثلاثة

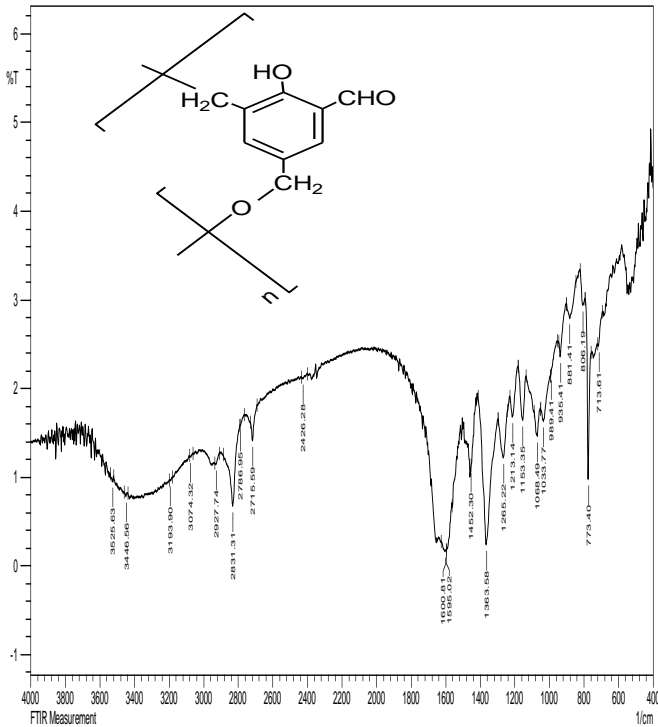
رمز البوليمر	O-H ν فينولية	-CH ₂ - ν اليقاتي	ν C=O	C=C ν	O-H δ	ν C-O-C متناظر وغير متناظر	Ar- δ H
A	3400	2921	1666	1593	1396	1022-990	875
B	3444	2935	1629	1533	1380	1114-1027	756
C	3346	2927	1640	1595	1363	1068-1033	773



الشكل (2) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [B]



الشكل (1) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [A]



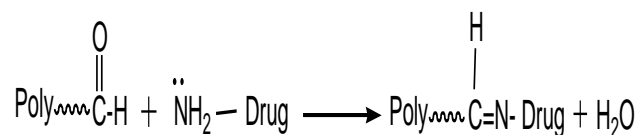
الشكل (3) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [C]

تم تحميل الدواء الحامل لمجموعة الأمين (Drug - NH₂) على البوليمرات الثلاثة الحاملة لمجموعة الفورميل من خلال تكوين مجموعة الايمين أي تكوين (قواعد شف Schiff Bases) وفق المعادلة العامة التالية :-

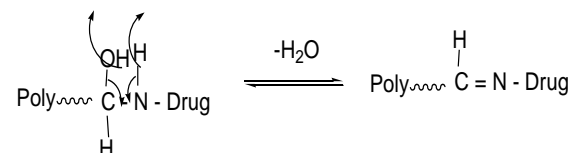
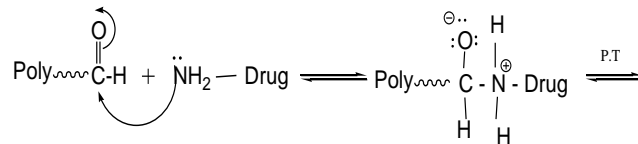
الامتصاصات في منطقة الـ (IR) للعقاقير الأربعة المحملة بالبوليمرات
المشتركة الثلاثة.

جدول (3) أهم حزم الامتصاص (سم⁻¹) العائدة للبوليمرات الثلاثة المحملة
بالعقاقير الأربعة

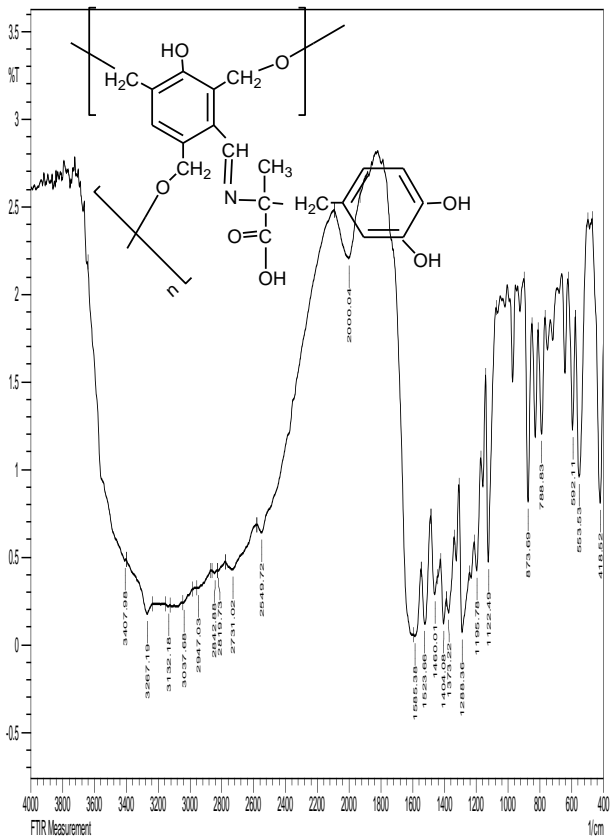
رمز البوليمر	فيولينية ν O-H	البياتي ν -CH ₂ -	ν C=N	ν C=C	δ O-H	متناظر وغير ν C-O-C
A1	3346	2947	1598	1523	1288	1103-1018
B1	3407	2947	1585	1523	1288	1122-960
C1	3340	2948	1596	1519	1288	1103-990
A2	3400	2921	1654	1473	1286	1062-964
B2	3400	2914	1598	1490	1270	1103-1004
C2	3419	2939	1591	1458	1288	1070-990
A3	3446	2921	1650	1595	1272	1091-1029
B3	3440	2923	1593	1530	1265	1070-990
C3	3440	2923	1593	1530	1269	1091-945



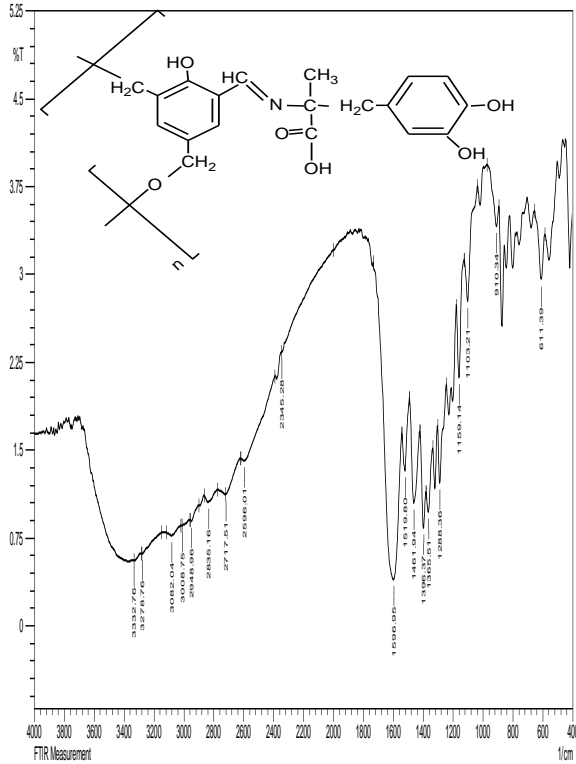
والميكانيكية المقترحة لهذا التفاعل تتضمن خطوتان



حيث أن الخطوة الأولى تتضمن الهجوم النيوكوليفي لمجموعة
الأمين الموجودة في الدواء على مجموعة الفورميل الموجودة في البوليمر
, والخطوة الثانية تتضمن فقدان جزيئة ماء وتكوين مجموعة الأيزوميثين
(قواعد شف) . وقد تم تحضير اثنا عشر بوليمرا "محملا" بالأدوية
والمثبتة صيغتها التركيبية المقترحة في الجزء العملي . حيث تم التأكد
من الصيغ التركيبية المقترحة من خلال استخدام تقنية الأشعة تحت
الحمراء ومن خلال قياس درجات التفكك والتغيرات الفيزيائية الحاصلة
من خلال تكوين بوليمرات ذات ألوان صفراء ,برتقالي و بني و لها
درجات تفكك عالية نسبيا" . حيث عند مقارنة أطياف الـ IR للمركبات
المحملة بالدواء والبوليمرات غير المحملة وفي منطقة المجاميع الوظيفية
نجد أن اختفاء الامتصاص العائد لمجموعة الكاربونيل أو ضعف شدته
عند المنطقة 1680 سم⁻¹ واختفاء الامتصاص ذو القمتين عند
المنطقة 3300 سم⁻¹ أو ضعفه والعائد للاهتزاز الاتساعي لمجموعة
NH₂ وظهور امتصاص عند المنطقة 1600 سم⁻¹ والعائد لمجموعة
C=N- للبوليمر المحمل بالدواء يعتبر دليل واضح لحدوث عملية
التحميل .والأشكال(4-15) تبين طيف الـ IR للعقاقير المحملة
بالبوليمرات المشتركة الثلاثة (C,B,A) . الجدول (3) يبين أهم

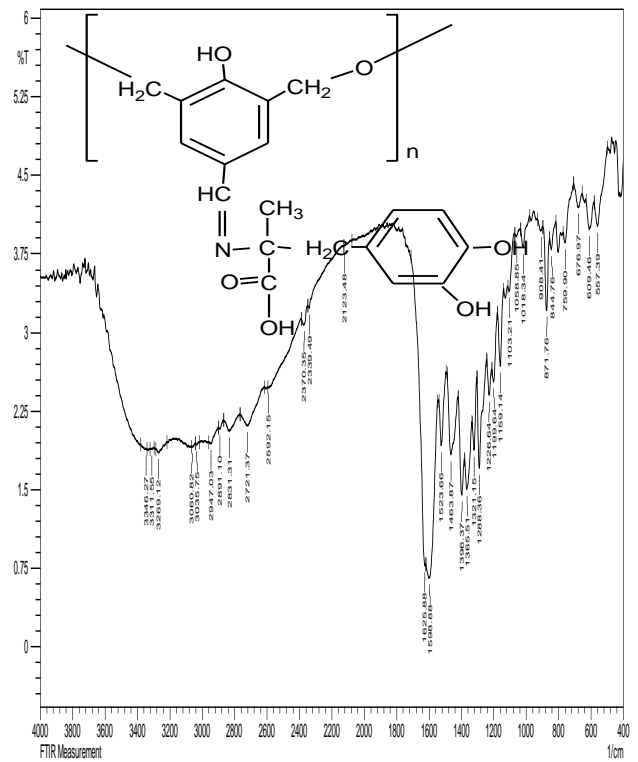


الشكل (5) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [B1]

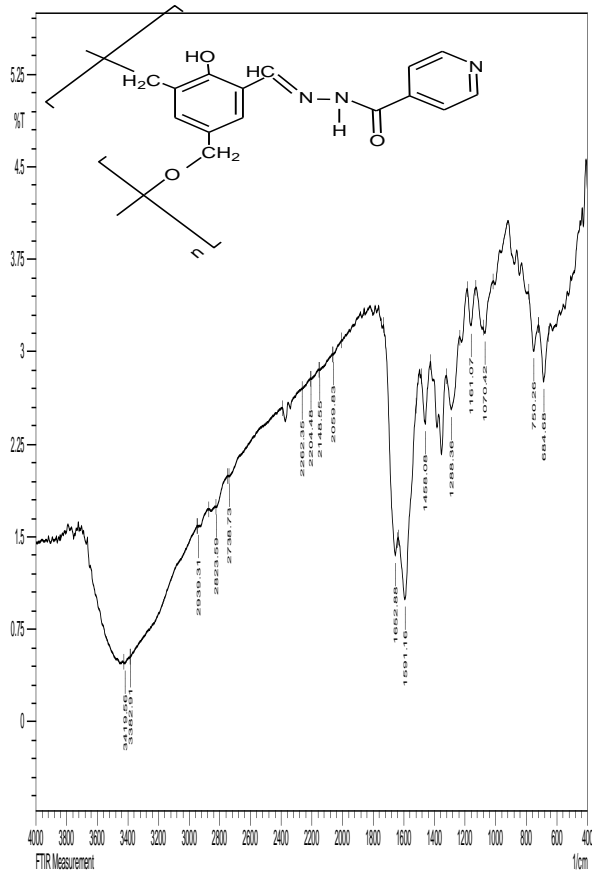


الشكل (6) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [C1]

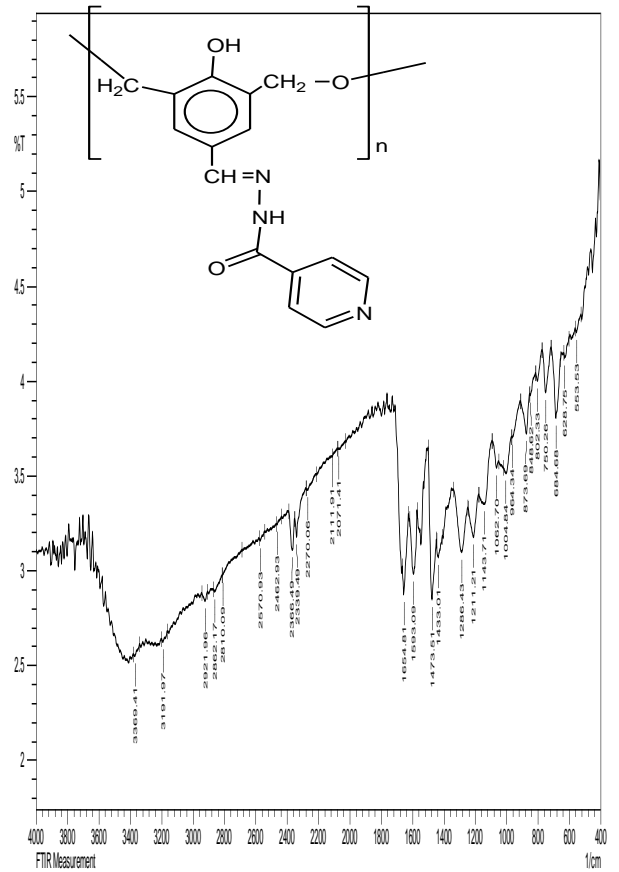
A4	3406	2977	1606	1510	1242	1022-990
B4	3348	2952	1604	1508	1244	1114-1027
C4	3348	2954	1604	1508	1240	1068-1033



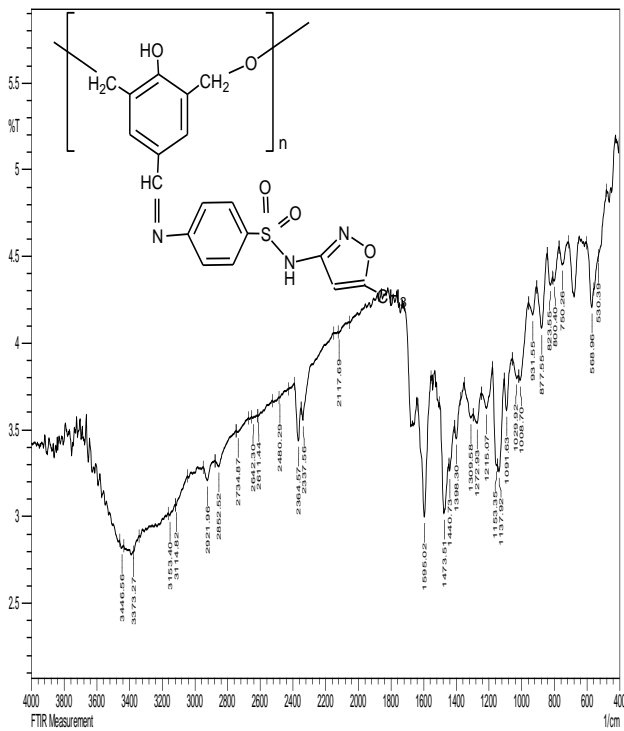
الشكل (4) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [A1]



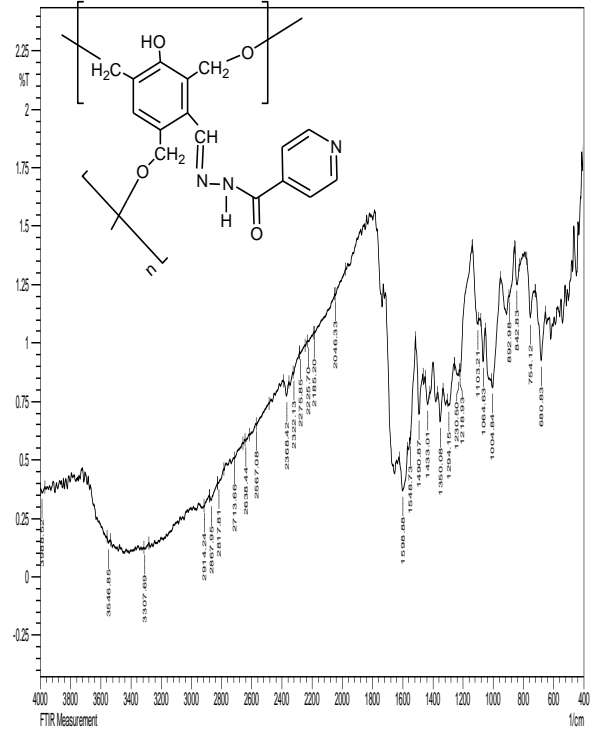
الشكل (9) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [C2]



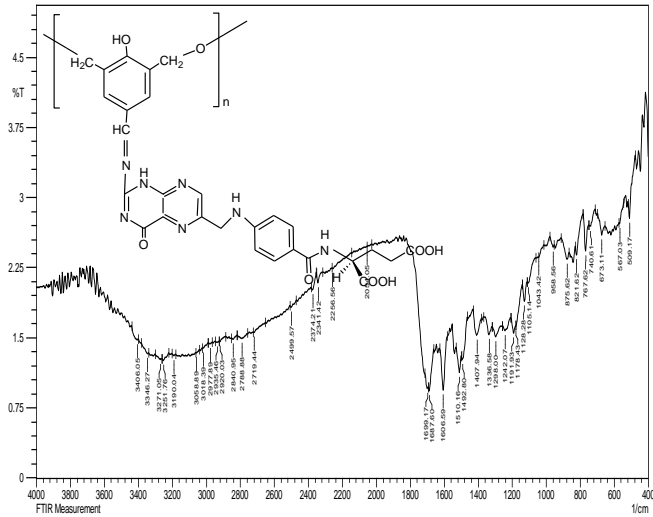
الشكل (7) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [A2]



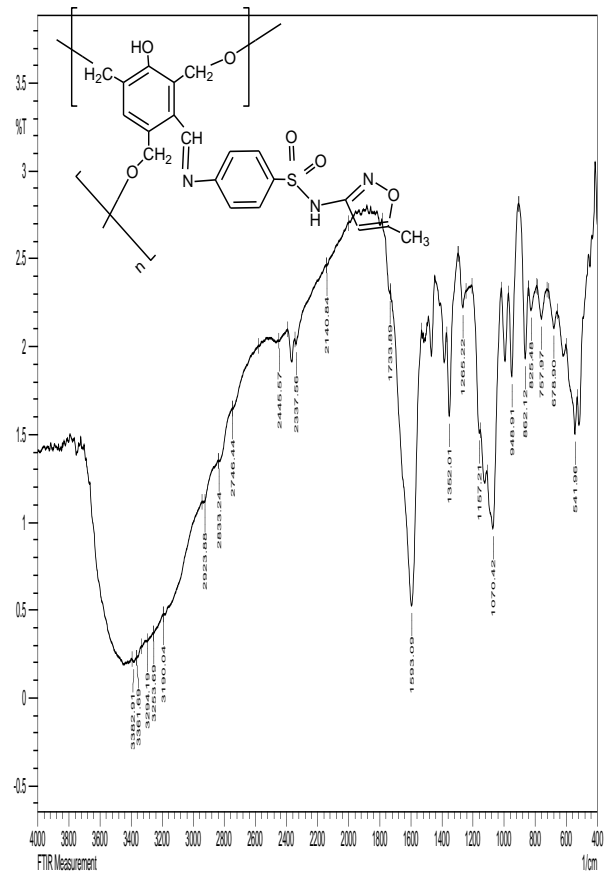
الشكل (10) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [A3]



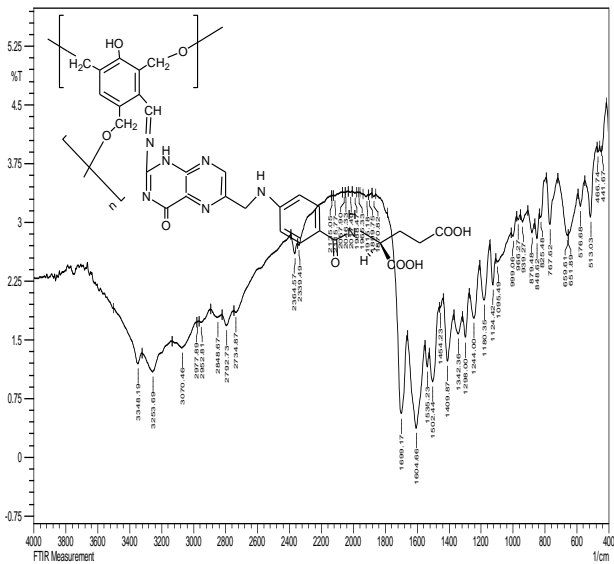
الشكل (8) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [B2]



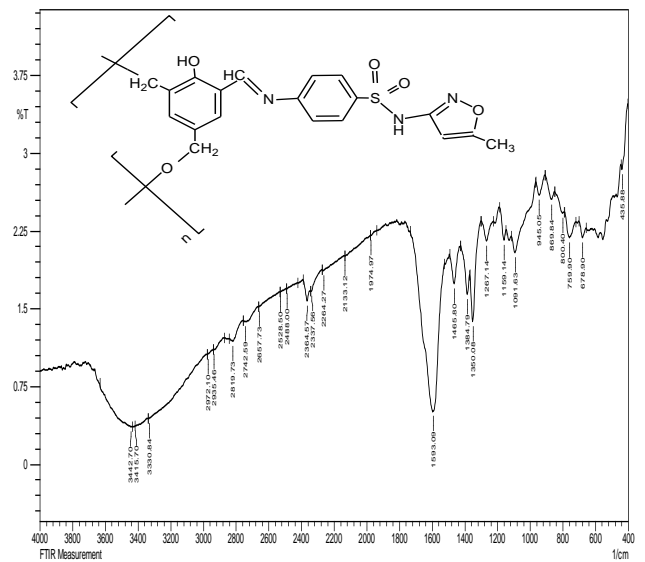
الشكل (13) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [A4]



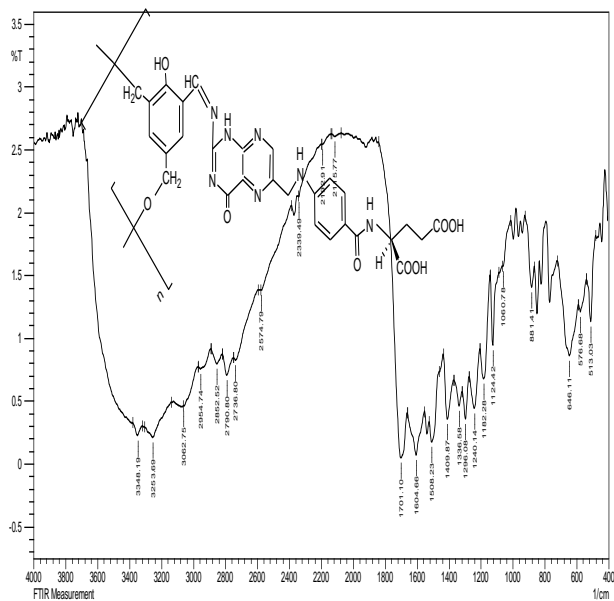
الشكل (11) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [B3]

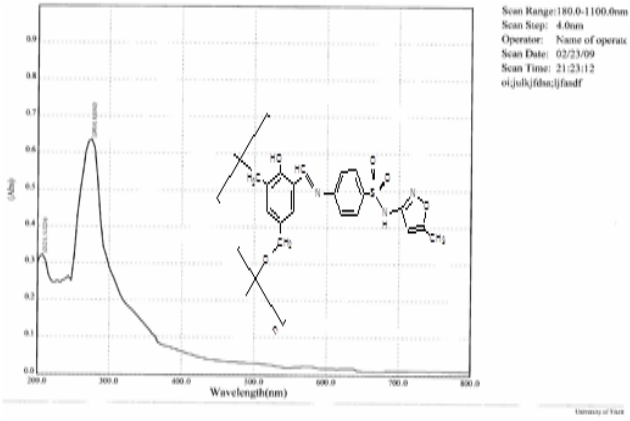


الشكل (14) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [B4]



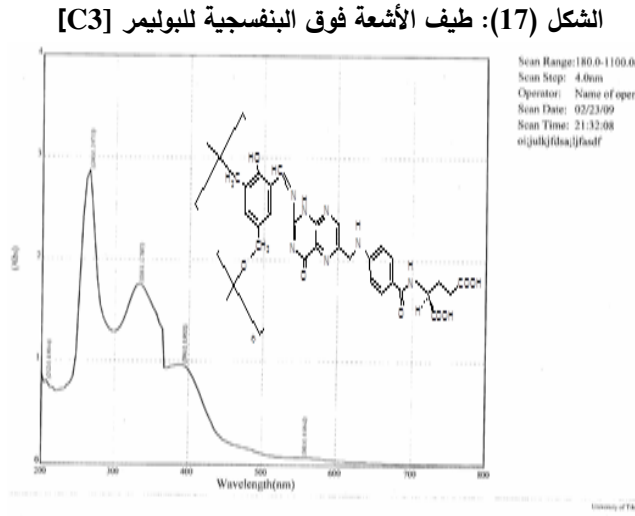
الشكل (12) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [C3]





الشكل (15) طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر [C4]

وتم تدعيم تشخيص البوليمرات المحملة بالأدوية باستخدام تقنية الأشعة فوق البنفسجية إذ أظهرت الأطياف الألكترونية للبوليمرات المحملة بالأدوية [A1, C3, B4, C4], كما في الأشكال (16,17,18), والجدول (4) أعظم امتصاص عند الأطوال الموجية (212 , 396) امتصاص للانتقالات الألكترونية وتعزى هذه القيم إلى وجود انتقالات من نوع $\pi - \pi^*$ و ($n - \pi^*$) والتي تؤكد وجود كروموفورات من نوع حلقة البنزين ومجاميع الهيدروكسي المعقدة للون والمزدوجات الألكترونية غير المشاركة الموجودة على الذرات غير المتجانسة (N, O, S).

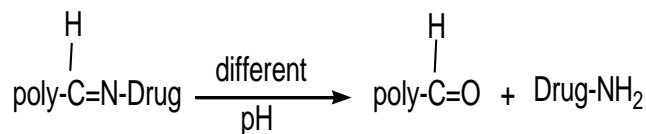


الشكل (17): طيف الأشعة فوق البنفسجية للبوليمر [C3]

جدول (4): الخواص الطيفية للأشعة فوق البنفسجية للبوليمرات المحملة بالأدوية	
رمز البوليمر	λ_{max} نانوميتر
A1	244, 284
C3	212, 280
C4	212, 268, 336, 396

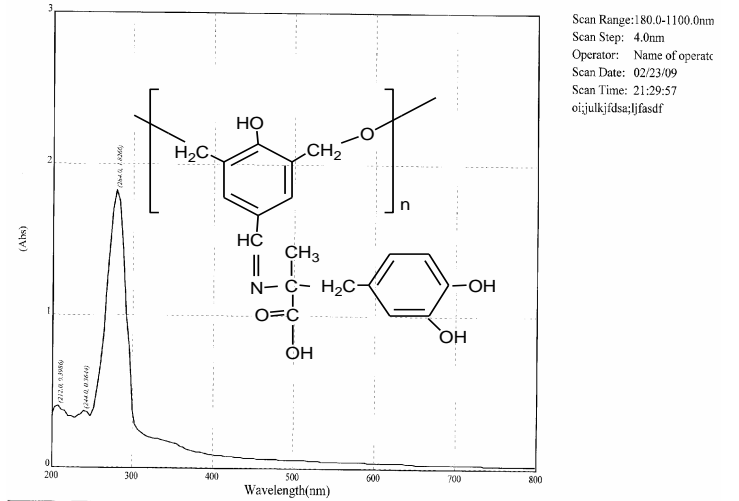
الشكل (18): طيف الأشعة فوق البنفسجية للبوليمر [C4]

دراسة انحلال الادوية (ألوميت , آيزونيازيد , سلفاميثوكسازول , حامض الفوليك) المحملة على البوليمرات المشتركة الثلاثة إن المجموعة الفعالة الموجودة على طول سلسلة البوليمرات المشتركة المحضرة في هذه الدراسة هي مجموعة الأيزوميثين (قواعد شف) وهذه الأصرة ممكن أن تتحلل داخل جسم الكائن الحي عن طريق الأنزيمات أو التحلل المائي , لقد تم في هذه الدراسة إجراء عملية تحرير الدواء المحمل على البوليمرات (C,B,A) في أوساط مائية حامضية , قاعدية , متعادلة ووفق المعادلة العامة التالية :-

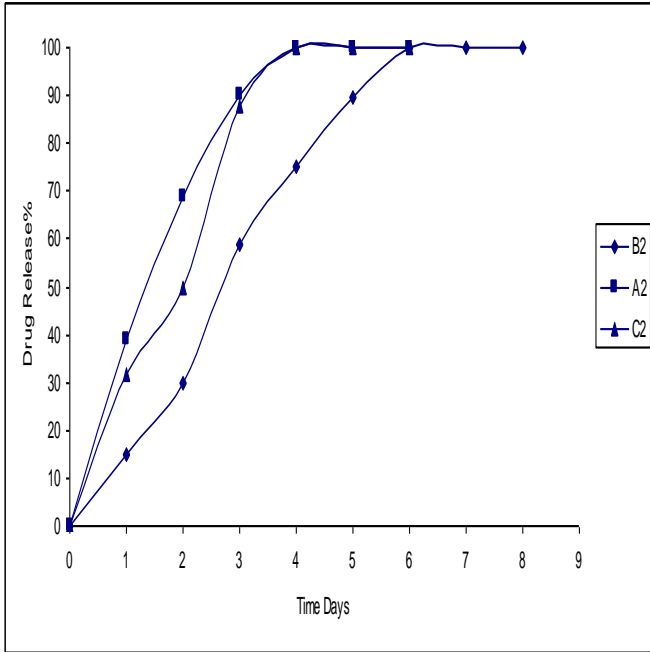


وفيما يلي أدناه الميكانيكية المقترحة للتحلل في الوسط

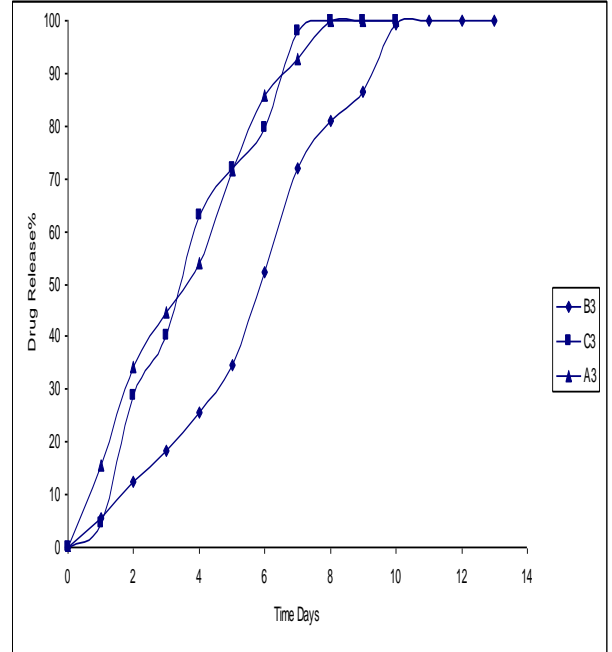
الحامضي, المتعادل والقاعدي.



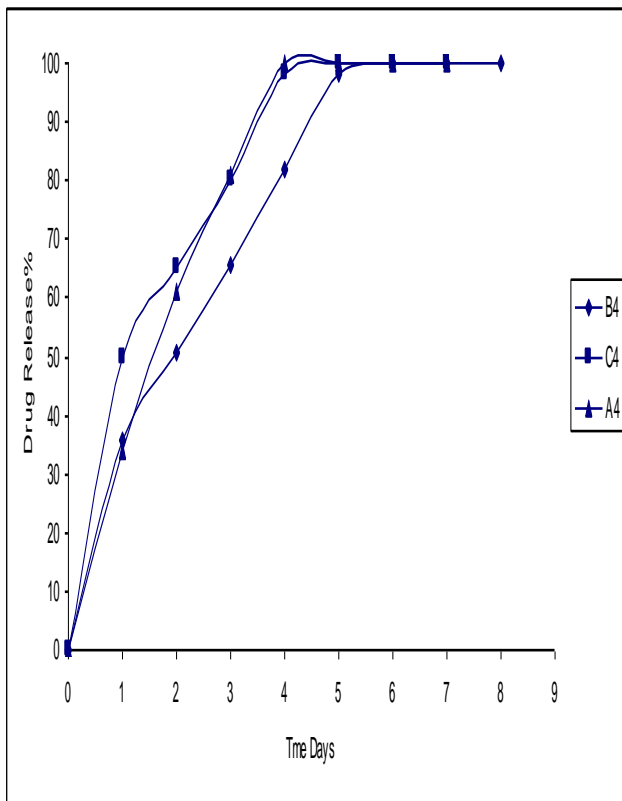
الشكل (16): طيف الأشعة فوق البنفسجية للبوليمر [A1]



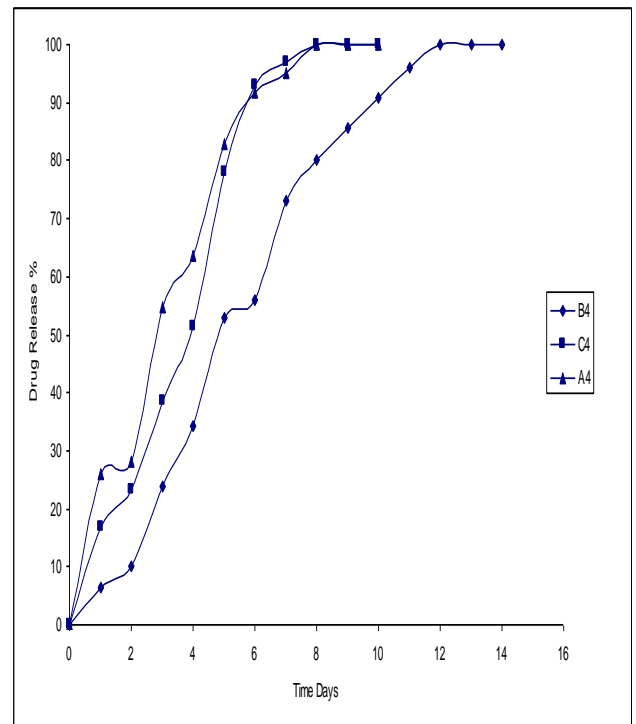
شكل (23) النسبة المئوية لتحرير الدواء من البوليمرات [C2,B2,A2] في الوسط المائي pH=9.4



شكل (21) النسبة المئوية لتحرير الدواء من البوليمرات [C3,B3,A3] في الوسط المائي pH=7.3



شكل (24) النسبة المئوية لتحرير الدواء من البوليمرات [C4,B4,A4] في الوسط المائي pH=9.4

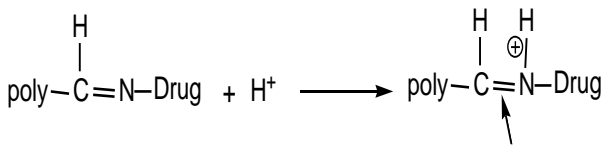


شكل (22) النسبة المئوية لتحرير الدواء من البوليمرات [C4,B4,A4] في الثلاثة في الوسط المائي pH=7.3

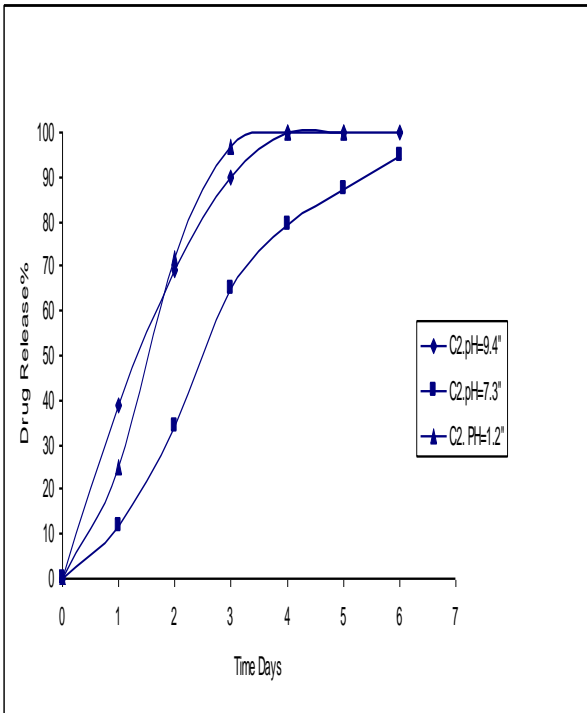
ويمكن أن نستنتج من الأشكال (19-26) أعلاه مايلي :-
1- تبين أن سرعة تحرير الدواء تختلف باختلاف الوسط المائي إذ لوحظ أنه عند ثبات الدواء والبوليمر تزداد سرعة تحرير الدواء في الوسط الحامضي أكثر مما هو عليه في الوسط القاعدي والمتعادل ويمكن أن يفسر ذلك أنه في الوسط الحامضي تحدث عملية برتة لذرة نيتروجين مجموعة الأيزوميثين هذه بالتالي يزيد من الكهروسلبية لذرة نيتروجين مجموعة الأيزوميثين مما يزيد من استقطابية الأصرة التساهمية وبالتالي سهولة انكسارها.

والأشكال (27-29) توضح عملية إطلاق الدواء عند ثبات

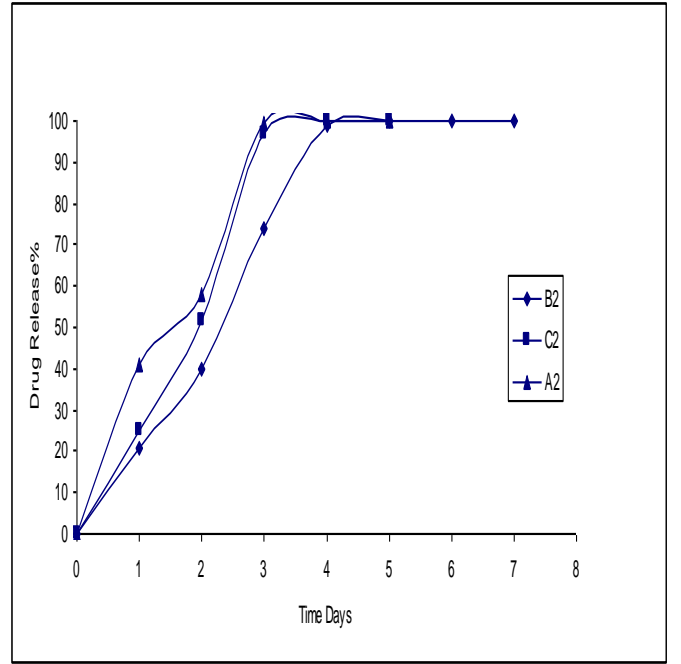
الدواء والبوليمر واختلاف الدالة الحامضية (pH).



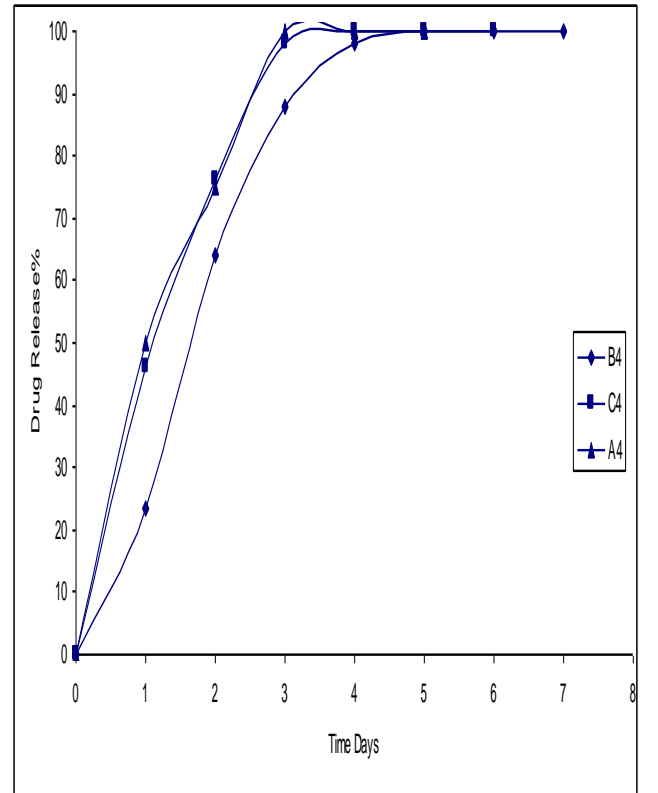
سهولة أنكسار الأصرة



شكل (27) النسبة المئوية لتحرير الدواء من البوليمر [C2] في الأوساط المائية الثلاثة



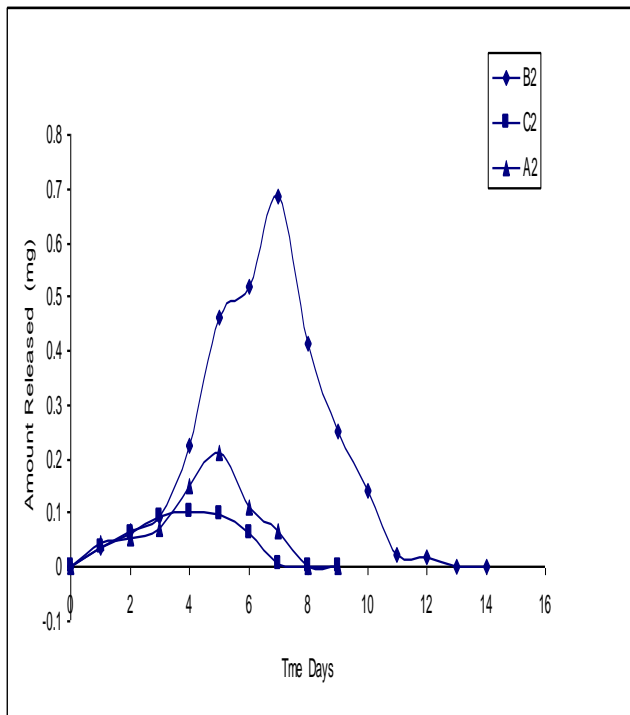
شكل (25) النسبة المئوية لتحرير الدواء من البوليمرات [C2,B2,A2] في الوسط المائي pH=1.2



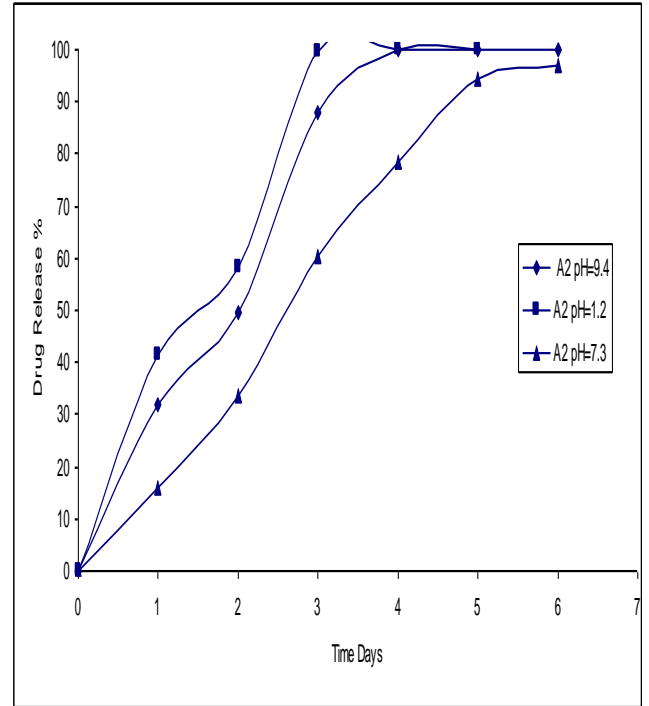
شكل (26) النسبة لتحرير الدواء من البوليمرات [C4,B4,A4] في الوسط المائي pH= 1.2

يلاحظ عند ثبات نوع العقار المحمل و الدالة الحامضية (pH) واختلاف نوع البوليمر (اختلاف موقع مجموعة الهيدروكسي بالنسبة للأيزوميثين) يلاحظ أن سرعة تحرير الدواء تكون أبطأ بالنسبة للبوليمر عندما تكون مجموعة الهيدروكسي في موقع ميتا كما في الأشكال (19-26). ويمكن تفسير ذلك من خلال زيادة التشابك الحاصل في هذا البوليمر (B) إذ يكون البوليمر من النوع المتشابك بينما البوليمرين (C,A) يكونان خطيان وهذا يدل على أن العقاقير المحملة على البوليمر (B) يمكن أن تستخدم لفترة أطول من تلك المحملة على البوليمرات (C,A) وهذا يتفق مع نتائج بوليمرات متشابكة محملة بالأدوية جرت دراستها في بحوث سابقة (11).

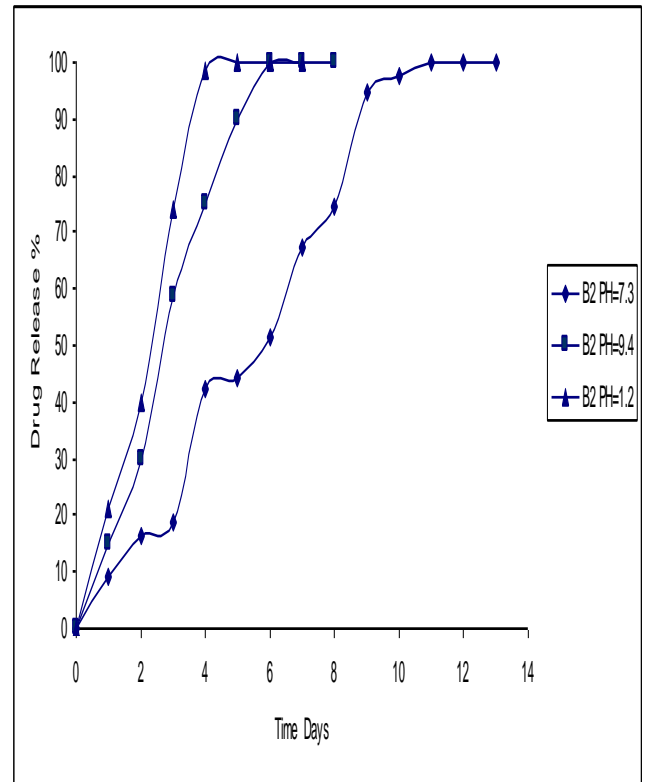
كما تم في البحث تقدير مقدار التحرر اليومي لكافة الادوية المحملة على البوليمرات المدروسة والشكل (30) يوضح نموذجاً لتحرر اليومي للعقار ايزونيازيد من البوليمرات [C2,B2,A2] في الوسط المائي عند دالة حامضية $pH=7.3$.



شكل (30) التحرر اليومي للدواء من البوليمرات [C2,B2,A2] في الوسط المائي $pH=7.3$



شكل (28) النسبة المئوية لتحرير الدواء من البوليمر [A2] في الأوساط المائية الثلاثة



شكل (29) النسبة المئوية لتحرير الدواء من البوليمر [B2] في الأوساط المائية الثلاثة

المصادر

7. ذنون محمد عزيز بريادي, كوركيس عبد آل آدم (كيمياء الجزيئات الكبيرة المحدث), مطبعة جامعة بغداد, 1989.
8. G.Bertram Katzuny. Basic & Clinical pharmacology 8th Ed., McGraw-Hill Companies, USA, 162, 2001.
9. الوجيز في علم الدواء, الصيدلاني عبد الرؤوف الروابدة دار المستقبل للنشر والتوزيع عمان, الأردن, 45, 1988.
10. D.D. Perrin buffers for pH and metal ion control (1974) .
11. K. C. Gupta and Fawzi Habeeb Jabrail, Carbohydrate Research 341,744-756, 2006.
1. Dimitrios Misirlis Thesis Ecole Polytechnique Federale de Lausanne, Lausanne 2005.
2. L. Brannon Peppas Med. Plast. And Biomater. 6, 34-46, 1995.
3. F.mary gilchrist, Ph.D. thesis, Aston University, Birmingham, September, 2002.
4. A. Knop and L. Pilato, (Phenolic Resins) springer-verlage, New York 1979.
5. R. L Juliano, Drug delivery system: ch. Bio. Applications, Oxford University of Toronto, Canada, 1997.
6. H.S.Ralph, G. H. Dietz, Encyclopedia of polymer science and engineering, 11, 1988

SYNTHESIS OF SOME NEW DRUG DELIVERY POLYMERS THROUGH IMINE GROUP AND STUDYING THEIR IN VITRO RELEASE.

HALA E. EBRAHIM AYAD S. HAMEED ALI T. ALI

ABSTRACT:

[A,B and C] Contains formyl group were synthesized through the condensation polymerization of [Ortho, Meta, Para]- hydroxyl Benz aldehyde with formalin in basic medium. The prepared polymers were reacted with different drugs containing amino groups [Aldomet, Isonizide, Sulfamethoxazole, Folic acid] through condensation reaction to gives twelfth new polymers. The structures of these polymers were characterized using [IR, U.V] spectral data, the result obtained are compared with their assigned structures. The prepared polymer conjugated supported drugs were studied for controlled drug release in- vitro at following pH [7.3, 9.4, 1.2] and at constant temperature [25C°]. The obtained result indicate that the polymer structure and pH media have a significant effects on controlled drug release .