

تحضير دواء مصاحب من الاندوميثاسين وحامض الاسكوربيك ودراسة تأثيره

على انزيم اسباراتيت امينو ترانسفيريز المنقى جزئيا من امصال مرضى داء

السكر من النوع الثاني

امنة فاروق يحيى¹ ، فراس ظاهر ماهر² ، هناء كائن صالح³

^{1,2,3} جامعة تكريت / كلية العلوم / قسم الكيمياء

omer_farook 2002@ yahoo.com¹ , dr.firas_maher@ yahoo.com²

تاريخ قبول البحث: ٢٠١٥ / ٦ / ٢

تاريخ استلام البحث: ٢٠١٤ / ١٠ / ١٦

الملخص

هدفت الدراسة الى تحضير دواء مصاحب استري جديد واستخدم لهذا الغرض حامض الاسكوربيك فيتامين C كحامل كحولي لدواء الاندوميثاسين عن طريق تفاعل الاسترة ، و التنقية الجزئية لإنزيم الاسباراتيت امينو ترانسفيريز من أمصال دم المصابين بداء السكر النوع الثاني ، وتمثل الخطوات الآتية :

1- تحضير كلوريد حامض الاندوميثاسين من تفاعل الاندوميثاسين مع كلوريد الثايونيل . وتفاعل الأسترة لمجموعة الهيدروكسي في المركب الحامل فيتامين C مع كلوريد حامض الاندوميثاسين لينتج استر الاندوميثاسين . وقد تم تأكيد الصيغة التركيبية للمركب المحضر باستخدام الطرق الطيفية (FTIR) .

2- قياس فعالية إنزيم اسباراتيت امينو ترانسفيريز في مصل دم المصابين بداء السكر و مصل دم الأصحاء . شملت الدراسة (35) عينة لمصل المصابين بداء السكر النوع الثاني و (25) عينة لمصل الأصحاء مجموعة السيطرة فلو حظ ارتفاع معنوي عالي عند مستوى احتمالية ($p<0.001$) في فعالية إنزيم الاسباراتيت امينو ترانسفيريز في الأشخاص المصابين بداء السكر النوع الثاني مقارنة بما هو عليه في الأشخاص الأصحاء .

- 3- استخدمت تقنية الترشيح الهلامي باستعمال عمود الهلام Sephadex G100، لغرض تنقية إنزيم الاسباراتيت امينو ترانسفيريز من أمصال الأشخاص المصابين بداء السكر النوع الثاني واستخدام محلول منظم من الـ (phosphate buffer) ذي الأس الهيدروجيني (7.4) لفصل الإنزيم .
- 4- درست حركية إنزيم اسباراتيت امينو ترانسفيريز ، حيث درس تأثير التراكيز المختلفة من المادة الأساس L_asparatate وكذلك درس تأثير الأس الهيدروجيني pH. و درجة الحرارة المثلى لعمل الإنزيم كانت 37 م° ودرس تأثير زمن التفاعل على فعالية الإنزيم .
- 5- حضرت سبعة تراكيز مختلفة من المركب المحضر (Prodrug) وأجريت عليها دراسة إنزيمية شملت تقدير فعالية إنزيم اسبارتيت امينو ترانسفيريز بوجود وعدم وجود المركب المحضر خارج الخلية الحية فكان هناك انخفاض في فعالية إنزيم اسبارتيت امينو ترانسفيريز مع زيادة تركيز المركب المحضر . ودرس نوع التنشيط للمركب المحضر على فعالية إنزيم الاسبارتيت امينو ترانسفيريز وكان التنشيط من النوع اللاتنافسي .
- 6- للتأكد من حدوث عملية تحلل للدواء المصاحب الاستري للاندوميثاسين ، تم إجراء دراسة تحلل الدواء في أوساط مختلفة من الدوال الحامضية pH عند (٢ ، ٤) ودوال قاعدية pH عند (٨ ، ١٠) .
- الكلمات الدالة: اسبارتيت امينو ترانسفيريز (AST) ، طيف الاشعة تحت الحمراء (FTIR) ، ثابت ميكاليس- منتن (km)



Preparation of Prodrug from Indomethacine and Ascorbic acid and study of It's Effect on Asparatate amino transferase Enzyme Partially Purified from Blood of Diabetic Patients Type two.

Amina F. Yahya¹ , Firas T. Maher² , Hanaa K. Salih³

^{1,2,3}University of Tikrit / College of Science / Chemistry Department

omer_farook 2002@ yahoo.com¹ , dr.firas_maher@ yahoo.com²

Received date: 16 / 10 / 2014

Accepted date: 2 / 6 / 2015

ABSTRACT

The aim of this study is to prepare a new ester prodrug. used for this purpose ascorbic acid vitamin C and indomethacin by esterification reaction, and partial purification of the AST from blood serum with diabetes type II, and we following steps:

1-preparation of indomethacin chloride by reaction of indomethacin with thionyl chloride.esterification reaction of the hydroxy group in vitamin C with Indomethacin chloride to produce ester indomethacin. And Identification of Structural formula using spectroscopic methods (FTIR.)

2-measuring the AST activity in the blood serum of people with diabetes and blood serum of healthy people. The study included 35 patients serum sample for Type II diabetes and (25) of the serum sample healthy.

The control group was observed high level of probability ($p < 0.001$) in ASTactivity in persons with type II diabetes compared to what it is in healthy people

3-gel filtration technique using Sephadex column G100, purifying the AST from diabetes Type II the buffer solution (phosphate buffer) with pH (7.4) for the separation of the enzyme.

4-enzyme kinetics AST was studied , where studied the effect of different concentrations of the substrate of L_asparatate, also studied the effect of pH

The optimum temperature for the action of the enzyme was 37 ° C and studied the effect of reaction time on the activity of the enzyme.

5-seven different concentrations was preparation of the compound (Prodrug) assay in enzyme activity with and without the prodrug in vitro Assess the . There is a decrease in the activity of AST with increasing the concentration of the prodrug.

6-studied the type of inhibition of the prodrugshow The inhibition of non-competitive type.

6-study of drug released : used different pH (2-4) and pH (8-10)

Keyword: Asparatate Amino Transferase(AST),Infra-Red(IR),mechalis mentin constant(KM)

1. المقدمة (Introduction)

ان مصطلح الدواء المصاحب يشير الى المركبات التي تتحول الى ادوية ذات فعالية طبية وصيدلانية بواسطة التحول الحيوي لها داخل جسم الكائن الحي بعد امتصاصها من قبل الجزيئة الهدف ، وحسب نظام الاتحاد الدولي للكيمياء التطبيقية فانه يعرف الدواء المصاحب بانه المركب الذي يعاني تحولا حياتيا قبل ان يظهر تأثيره الصيدلاني [1].

انواع الادوية المصاحبة Type of prodrugs

اولا: الادوية المصاحبة المرتبطة بحامل Carrier linked prodrug

ثانيا: الادوية المصاحبة المنشطرة حياتيا Bioprecursorprodrug [2] وحسب ما ورد في الادبيات هناك بعض الدراسات تضمنت تحضير بعض الادوية المصاحبة ودراسة تأثيره على انزيمات معينة وامراض معينة ومنها تحضير دواء مصاحب من الايبوبروفين والكلوكوز ودراسة تأثيره على انزيم الفوسفاتيز القاعدي المنقى جزئيا من مرضى داء السكر النوع الثاني [2] ودراسة تأثير النابروكسين المحمل على جزيئه الكلاكتور على فعالية عدد من الإنزيمات والمتغيرات الكيموحيوية [4] وفي الدراسة الحالية تم تحضير دواء مصاحب من الاندوميثاسين ودراسة تأثيره على انزيم اسباراتيت امينو ترانسفيريز المنقى جزئيا من امصال مرضى داء السكر من النوع الثاني.

فيتامين C (حامض الاسكوريك)

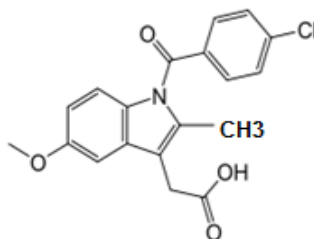
يعرف فيتامين C بشكل عام على انه المادة التي تحافظ على الوظائف الايضية في الجسم ،لذلك لا يتم تخليق هذا الفيتامين في جسم الإنسان ويتم الحصول عليه من مصادر خارجية [٥] حيث يعتبر فيتامين C من الفيتامينات الذائبة في الماء [6] ويسمى أيضا بحامض الاسكوريك لان لديه لصفة الحامضية [7] . والعائدة الى وجود مجموعتي الهيدروكسيد الاينولية [8 , 9] في الموقعين ٣,٢. وسمي حامض الاسكوريك من قبل منظمة IUPAC-IUB والاسم الشائع لحامض الاسكوريك هو فيتامين C وتم تحديد تركيبه الكيميائي في الحالة الصلبة بواسطة حيود الاشعة السينية [10] إذ يعد الفيتامين من مضادات الأكسدة الذائبة في الماء ويتكسر بسهولة بواسطة الضوء والحرارة والتعرض للقواعد والإنزيمات وخاصة عند وجود أيونات الحديد والنحاس وكذلك يتحطم بسهولة عند الخزن الطويل. تعد المصادر الغذائية ذات الأصل النباتي وخاصة الفواكه والخضروات الطازجة من المصادر الغنية به، كما يوجد الفيتامين في بعض المصادر الحيوانية مثل الكبد والكلية التي تعد مصدراً مهماً به [11] وهو شديد الذوبان في الماء ويمتص بسهولة ولكنه لا يخزن في الجسم ،إذ أن معظم الثدييات والنباتات تصنع فيتامين C من الكلوكوز (D-glucose) في الكبد ولكن القليل من الثدييات ومن ضمنها الإنسان لا تستطيع أن تصنع فيتامين C ،لأنها تفتقر إلى إنزيم (L-Gulonolactone oxidase) الذي يحفز الخطوة الأولى في عملية تصنيع فيتامين C من الكلوكوز عن طريق مسار (Uronic acid pathyway) لهذا يجب على الإنسان أن يكمل حاجته لفيتامين C من خلال الغذاء [12] .

الاندوميثاسين

الاسم العلمي : 2-{1-[(4-chlorophenyl)carbonyl]-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl}acetic acid

الصيغة الجزيئية: $C_{19}H_{16}ClNO_4$

الصيغة التركيبية:



الشكل (1): الصيغة التركيبية للاندوميثاسين

وزنه الجزيئي $357.787 \text{ g.mol}^{-1}$ وله درجة انصهار الاندوميثاسين من الادوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات

Non-steroidal anti inflammatory drug (NSAID)

وشائعا يوصف كعلاج يقلل من الحمى والالام والتورم. انه يعمل بواسطة تثبيط جزيئات البروستاغلاندين المعروفة والتي

تسبب هذه الاعراض ويتم تسويقه تحت سبعين من الاسماء التجارية [13]

الاندوميثاسين مثبط غير انتقائي لانزيمات cyclo oxygenase land2(COX2) حيث يشارك في تخليق

البروستاغلاندينات من حامض الراكيدونيك

البروستاغلاندينات هي هرمونات توجد في الجسم ولها تأثيرات واسعة ومتنوعة والبعض منها تفقد الى الم وحمى والتهابات.

البروستاغلاندينات تسبب تقلصات الرحم في النساء الحوامل [14] وقادرة على تأخير الولادة المبكرة بواسطة تقليل

التقلصات الرحمية خلال تثبيط تخليق البروستاغلاندينات في الرحم وكذلك من خلال حصر قناة الكالسيوم .

الدواء المصاحب للاندوميثاسين: (prodrug for indomethacine)

ان التهيج الذي يحصل في بطانة المعدة سببه مجموعة الكاربوكسيل الحرة للاندوميثاسين والذي يعتبر العامل

الاساسي في تقرح وتآكل المعدة [15] وبذلك فان الازالة المؤقتة لمجموعة الكاربوكسيل تقلل من تهيج القناة الهضمية وبذلك

فان الدواء المصاحب هو الطريقة الاكثر ملائمة لهذا الغرض حيث يتم فيها مفاعلة نوعين من الدواء لها نفس الفعالية

العلاجية وفي السنوات الاخيرة تهتم الدراسات بالتحويرات المختلفة للاندوميثاسين للتقليل من التأثيرات الجانبية على المعدة

[16] توجد العديد من الادوية المصاحبة للاندوميثاسين حيث استطاع Ogisto , وجماعته عام 1996 بتكوين دواء

مصاحب من الاندوميثاسين ايضا وهو Octyle ester وكذلك الدواء المصاحب butyle ester الذي قام بتكوينه

Tanino عام 1996 وايضا الدواء المصاحب للاندوميثاسين مع البراسيتامول الذي استطاع تكوينه moorth و gupta

عام 2007 [17] وايضا استطاع Kotha و Andrew عام 2004 بتكوين دواء مصاحب للاندوميثاسين indomethacin

heptyl ester وكذلك N-(4-acetylphenyl)-indomethacin amide [18] وكذلك استطاع

Mishima وجماعته عام 1990 تكوين الدواء المصاحب للاندوميثاسين indomethacin farnesil a prodrug [19]

وبعض من الادوية المصاحبة الاخرى.

داء السكر Diabetes mellitus

يمثل داء السكر Diabetes Mellitus مجموعة من الاضطرابات المتباينة سريريا ووراثيا تتميز بارتفاع مستوى الكلوكرز في الدم Hyperglycemia نتيجة نقص في افراز الانسولين او مقاومة خلايا الجسم لعمل الانسولين او كلاهما [20] والاعراض الملحوظة لارتفاع السكر كثرة التبول Polyuria، وشدة العطش Polydipsia، ونقصان الوزن Wight loss وفي بعض الاحيان كثرة الاكل Polyphagia، وضعف الرؤيا . يرتبط ارتفاع السكر المزمن chronic hyperglycemia على المدى البعيد بتلف وعجز لمختلف الاعضاء وخاصة العيون ، والكلى ، والاعصاب ، والقلب ، والاعوية الدموية [21,22] ويصنف الى نوعين :

1. داء السكر المعتمد على الانسولين (النوع الاول)

Type1 :Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)

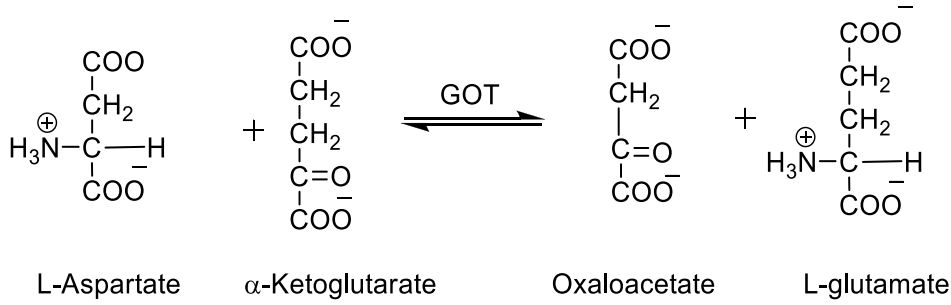
2. داء السكر غير المعتمد على الانسولين (النوع الثاني)

Type2 :Non-Insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)

أسبارتيت امينوترانسفيريز

Aspartate Aminotransferas (AST) (EC:2.6.1.1)

ويسمى ايضا كلوتاميت-اوكلالواسيتيت ترانس امينيز (GOT) يتواجد هذا الأنزيم داخل الخلية في المايوتوكندريا والساييتوسول، وفي الحالات الطبيعية للجسم يحتوي مصل الدم على كميات قليلة من الأنزيم [23] ويتواجد هذا الأنزيم في مختلف أنسجة الجسم ، لكن أعلى التراكيز لهذا الأنزيم تتواجد في الكبد والكلى والدماغ والقلب والعضلات الهيكلية [24] وكريات الدم الحمر تحتوي على عشرة أضعاف الكمية الموجودة في مصل الدم [25]، يعمل هذا الأنزيم على نقل مجموعة الأمين من الحامض الأميني Aspartic Acid إلى أحماض ألفا-كيتونية ويحتاج هذا التفاعل إلى المرافق الإنزيمي (Coenzyme) البيرودوكسال فوسفيت Pyridoxal phosphate وكما مبين في التفاعل التالي :



إن من علامات تضرر النسيج القلبي هو تسرب البروتين الى الدم ومن ثم ارتفاع مقدار AST فهو يعد من العلامات المهمة لمتابعة نشاط الخلايا وإفرازها [26] ترتفع فعالية الأنزيم في أمراض الكبد مثل التهاب الكبد الفيروسي ، وتزداد نسبة هذا الأنزيم في بعض الحالات إلى 100 مرة عن الحد الطبيعي[27]

6.1. العلاقة بين داء السكري وانزيم اسباراتيت امينو ترانسفيريز

يلعب الكبد دور كبير ورئيسي في تنظيم ايض الكربوهيدرات ويستخدم الكلوكوز كوقود. وله القدرة على خزن الكلوكوز على شكل كلايكونين وايضا له القدرة على تخليق الكلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية. وظيفة الكبد هذه تجعله عرضة للمرض وخاصة مرض السكري (travii وجماعته عام 1999). زيادة فعالية انزيمات اسباراتيت امينو ترانسفيريز والانين امينو ترانسفيريز وكاما-كلوتاميل ترانس ببتيديز هي مؤشرات لأصابة الكبد.وان زيادة فعالية هذه المؤشرات تقترن مع مقاومة الانسولين ومتلازمة الايض ومرض السكري من النوع الثاني (marchesini وجماعته عام 2011). (wannaamethee وجماعته عام 2005) (marchesini&sattar عام 2005). واثبتت دراسات اجريت في اليابان وكوريا وجود علاقة بين امراض الكبد ومرض السكري (Erbej وجماعته عام 2005).امراض الكبد بين مرض السكر يكون مماثلة لامراض الكبد الكحولية ومن ضمنها تشحم الكبد والتهاب الكبد المصاحب للتدهن وتليف الكبد (Erbej وجماعته عام 2000) ارتفاع فعالية انزيمي الامينو ترانسفيريز في مصل الدم مؤشر على اصابة الكبد بمرض معين. ويحدث لمرضى السكري اكثر من بقية المرضى (Erbej وجماعته عام 1995) وان العلاقة بين مرضى السكري وامراض الكبد بدون تأثير عوامل خارجية مثل استهلاك الكحول وزيادة الوزن كان غير معروف (Erbej وجماعته عام 2000).وان 70%-80% من مرضى السكري يكون لديهم تراكم للدهون في الكبد[28].

2. طرق العمل (procedure)

الجزء العملي العضوي: (organic part)

تحضير كلوريد الاندوميثاسين

اخذ (2.00 غم)(5.5) ملي مول من كلوريد الحامض الكاربوكسيلي الاندوميثاسين في دورق دائري واضيف اليه (2.00) مل من كلوريد التايونيل واجريت له عملية تصعيد حراري ولمدة ثلاث ساعات بواسطة حمام مائي بوجود وسط نتروجيني. وبعدها ترك الناتج معرضا للهواء للتخلص من كلوريد التايونيل الزائد. وجفف الناتج في فرن كهربائي تحت ضغط مخلخل وعند درجة حرارة (20 م) وتم الحصول على مادة ذي لون بني بشكل باودر. لها درجة تقحم (100-98 م) ووزن (2.5غم).

تحميل المادة الدوائية

اذيب (0.299غم)(1.7) ملي مول من حامض الاسكوريك (فيتامين C) في كمية من البيريدين حيث اضيف كلوريد الحامض الكاربوكسيلي الذائب بالبيريدين الى محلول حامض الاسكوريك المحرك مغناطيسيا على شكل قطرات بواسطة قمع الفصل حيث تغير اللون من محلول رائق الى محلول ذات لون قهوائي مائل للأسود وترك المزيج للتحرير لمدة 24 ساعة لاتمام التفاعل. وتم ترسيبه بواسطة كمية من الماء المقطر وتم ترشيحه وغسل الراسب عدة مرات بالماء المقطر ومن ثم جفف الراسب في فرن كهربائي وتم الحصول على ناتج ذو لون جوزي بشكل باودر. لها درجة تقحم (168 م).

الجزء العملي الحياتي: (Biological part)

جمع النماذج

تم جمع عينات مصل الدم للأشخاص الأصحاء ومن كلا الجنسين وبلغ عددهم (25) عينة ، وتم جمع عينات مصل الدم للأشخاص المصابين بالداء السكري ومن كلا الجنسين وبلغ عددهم (35) عينة مرضية وقد تم تشخيص المرض باستخدام فحص مستوى السكر في الدم. تم سحب الدم من الوريد باستخدام حقنه بلاستيكية بحجم (5) مل وذات استعمال واحد وضع الدم في أنابيب بلاستيكية (Plain tubes) نظيفة ومعقمة وخالية من مادة EDTA المانعة للتخثر. وتترك ليتخثر في درجة حرارة الغرفة ، بعدها فصل مصل الدم عن الجزء المتخثر بجهاز الطرد المركزي (Centrifuge) ويسرعة

(G 3000) لمدة (15) دقيقة لضمان الحصول على قدر كاف من المصل الخالي من آثار كريات الدم الحمراء، وبعد

ذلك سُحب مصل الدم باستخدام ماصة دقيقة (Micro pipette) . وقيست فعالية الإنزيم تمت الدراسة خارج الجسم (*in*)

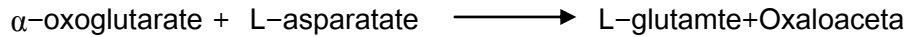
(*vitro*)

تقدير المتغيرات الكيموحيوية في مصل الدم

Estimation of Biochemical Parameters in Blood Serum

تقدير تركيز إنزيم اسباراتيت امينو ترانسفيريز في مصل الدم

قُدرت فعالية إنزيم AST باستخدام العدة التشخيصية المجهزة من قبل شركة RANDOX حسب المعادلة :



اسباراتيت امينو ترانسفيريز يقاس بواسطة مراقبة تركيز oxaloacetate hydrazone المتكونة مع 2,4-dinitro phenyl

-hydrazine

دراسة نوع التنشيط لانزيم الاسباراتيت امينو ترانسفيريز AST

تم دراسة نوع التنشيط لانزيم الاسباراتيت امينو ترانسفيريز إذ تم تخفيف تراكيز مختلفة من المادة الأساس L-

asparatate لانزيم الاسباراتيت امينو ترانسفيريز، وتم تحضير سبع تراكيز مختلفة من المادة الأساس L-asparatate

كما في الجدول (2-4) وتم حساب نسبة التنشيط من المعادلة التالية :

$$\text{نسبة التنشيط} = \text{فعالية الكونترول} - \text{الفعالية بوجود المثبط} \div \text{فعالية الكونترول} \times 100\%$$

كما تم حساب نسبة الاسترجاع من المعادلة التالية :

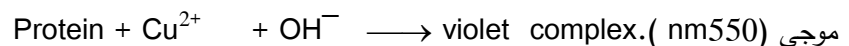
$$\text{نسبة الاسترجاع} = \text{الفعالية بوجود المثبط} \div \text{فعالية الكونترول} \times 100\%$$

تقدير مستوى تركيز البروتين الكلي في مصل الدم

تعتمد هذه الطريقة على مفاعلة عينة مصل الدم الحاوية على البروتين مع محلول نترات الصوديوم البوتاسيوم بوجود

النحاسيك القاعدية (أيونات Cu^{2+} في محيط قاعدي) والذي يعرف بكشف بايوريت (Biuret Reagent) ليعطي معقدا ذا

لون بنفسجي شدة امتصاصه تعتمد على عدد أواصر الببتيد الموجود في البروتين ، إذ تقاس شدة الامتصاص عند طول



فصل وتنقية إنزيم AST من مصلى مرضى داء السكر النوع الثاني

تم تنقية إنزيم AST من مصلى مرضى داء السكر باستخدام الخطوات التالية:

١ : إضافة كبريتات الامونيوم

٢ : الفصل الغشائي (الديليزة)

٣ : الترشيح الهلامي

الدراسات الحركية لإنزيم الاسباراتيت امينو ترانسفيريز

تم دراسة الصفات الحركية لإنزيم AST بعد فصله وتنقيته جزئياً من مصلى مرضى داء السكر بواسطة الترشيح الهلامي ، وشملت:

١ . تأثير تركيز المادة الاساس L-Asparatate

٢ . تعيين الاس الهيدروجيني الأمثل

٣ . تأثير درجة الحرارة

٤ . تأثير زمن الحضان على فعالية إنزيم AST

٣ . النتائج والمناقشة (Result and Discussion)

الدراسة العضوية

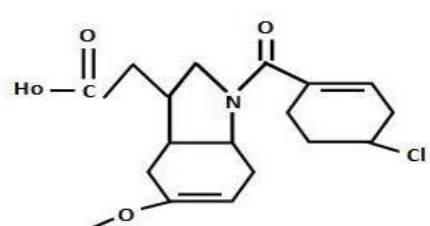
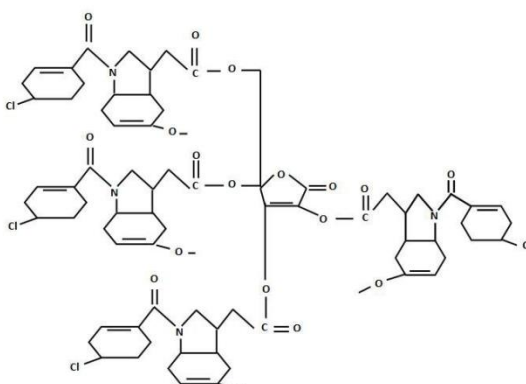
تحضير كلوريد الحامض للاندوميثاسين

حضر كلوريد الحامض الدوائي بمفاعلة الاندوميثاسين مع كلوريد الثايونيل (SOCl_2) حيث صعد المزيج عكسياً في حمام مائي ولمدة ساعة تقريباً لحين انقطاع خروج غاز SO_2 . إذ استبدلت مجموعة الهيدروكسيل في الاندوميثاسين بالكلور ليعطي الناتج المطلوب ، وقد كانت الميكانيكية المقترحة وحسب ماورد في الدراسات السابقة هي SNI [3] كلوريد الاندوميثاسين من المركبات الفعالة جداً لذلك فقد جرى التفاعل تحت جو من غاز النتروجين ، كما يعد انه استخدم مباشرةً لتحضير الدواء المصاحب الاستيري للاندوميثاسين.

تحضير الدواء المصاحب الاستري للاندوميثاسين

تم تحضير الدواء المصاحب الاستري للاندوميثاسين من تفاعل كلوريد الاندوميثاسين مع حامض الاسكوريك بوجود البيريدين مع التحريك المستمر ولمدة 24 ساعة وبدرجة حرارة الغرفة ليعطي المركب المشتق (Prodrug) يلاحظ من طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب الاستري (Prodrug) الحزمة عند 3446 cm^{-1} تعود الى مط الامايد والحزمة عند 2929 cm^{-1} يؤكد وجود مجموعة الميثيلين والحزمة عند 1734 cm^{-1} تعود الى الاهتزاز الامتطاطي لمجموعة كاربونيل الاستر (C=O) كذلك الحزمة عند 1685 cm^{-1} تعود الى الاهتزاز الامتطاطي لمجموعة الكاربونيل C=O أما الحزمة عند 1662 cm^{-1} فتعود الى الاهتزاز الامتطاطي لمجموعة C=C أما الحزمة عند 1558 cm^{-1} فتعود الى الاهتزاز الانحنائي لمجموعة الميثيل والحزمة عند 1226 cm^{-1} فتعود الى مجموعة الاستر وللأصرة ((C=O)-O) كذلك الحزمة عند 1149 cm^{-1} فتعود الى مجموعة الايثر .

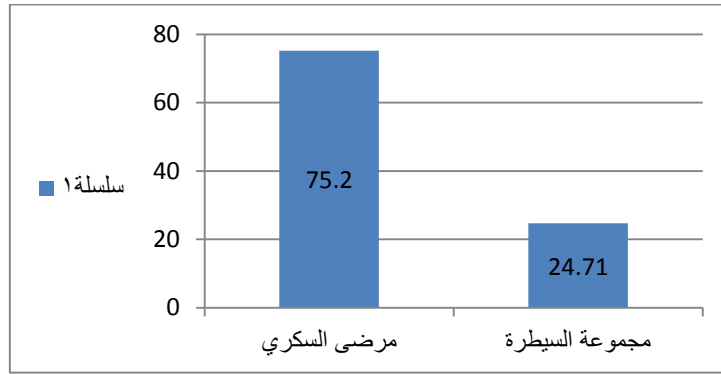
الجدول (1): يوضح اهم الامتصاصات الظاهرة في اطيف (الحامض،الاستر) للاندوميثاسين

<p>الحامض</p> 	<p>$\text{C=O at acid (1720) cm}^{-1}$, $\text{OH at(2500–3500) cm}^{-1}$, $\text{CH}_2 \text{ at (2839) cm}^{-1}$, $\text{CH}_3 \text{ at (2964) cm}^{-1}$, $\text{C=C at (1652) cm}^{-1}$, مجموعة الامايد عند $(1690)\text{ cm}^{-1}$</p>
<p>ESTER PRODRUG</p> 	<p>$\text{C=O(ester) at (1735) cm}^{-1}$ $\text{CH}_3 \text{ at(2929) cm}^{-1}$ $\text{C=C للحلقة عند (3276–335) cm}^{-1}$ مط الامايد عند $(1683)\text{ cm}^{-1}$</p>

قياس فعالية انزيم الاسباراتيت امينو ترانسفيريز AST من دم الاشخاص الاصحاء ومرضى داء السكر من النوع الثاني

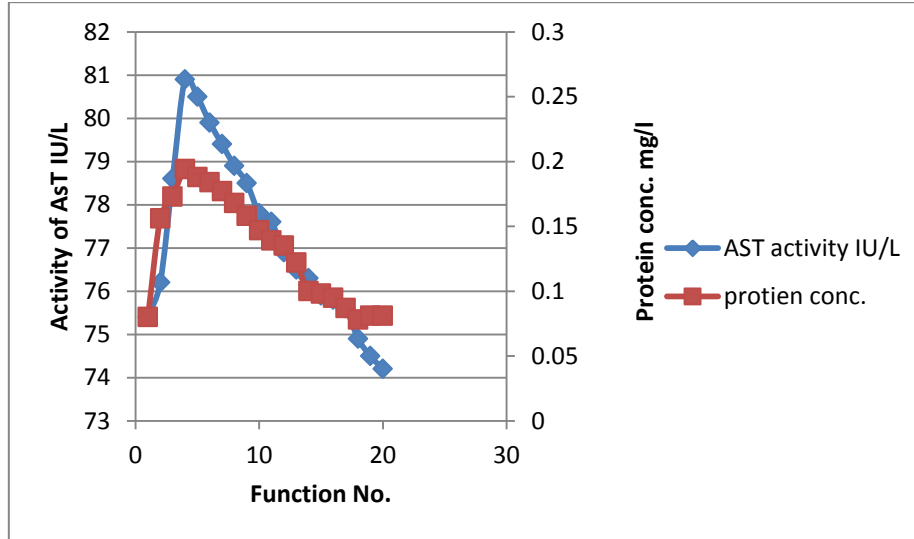
لقد تم قياس فعالية انزيم AST للأشخاص الاصحاء ومرضى داء السكر باستخدام الطريقة المذكورة في الفقرة ١-٩-٢

في امصال ٣٠ حالة مرضية و ٢٥ اصحاء.



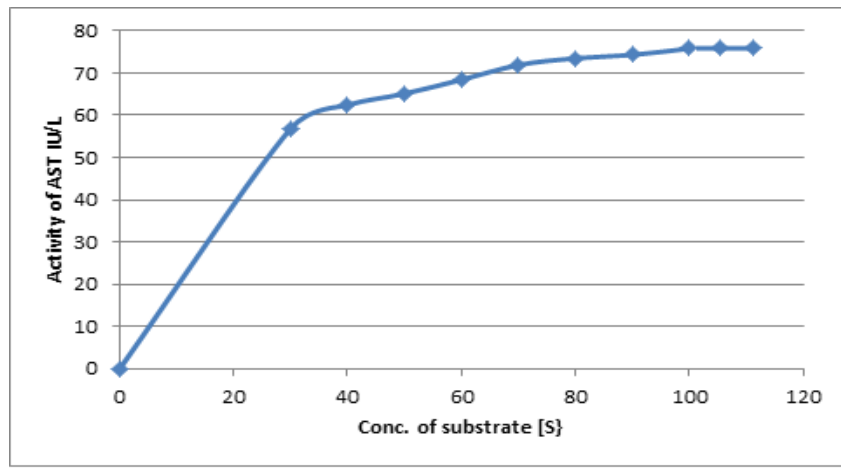
الشكل (2): فعالية إنزيم AST عند مرضى داء السكر النوع الثاني مقارنة بالأصحاء

التتقية الجزئية لانزيم الاسباراتيت امينو ترانسفيريز من امصال مرضى داء السكر من النوع الثاني

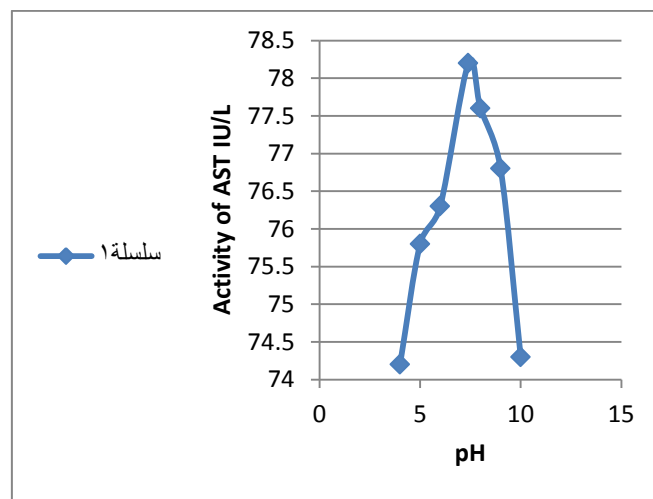


الشكل (3): تتقية إنزيم AST بواسطة كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي

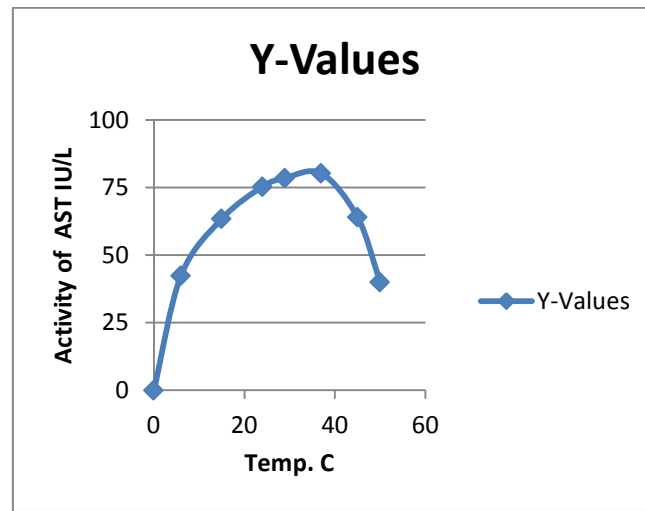
الخواص الحركية لإنزيم الاسباراتيت امينو ترانسفيريز AST المنقى جزئياً من دم مرضى داء السكر النوع الثاني



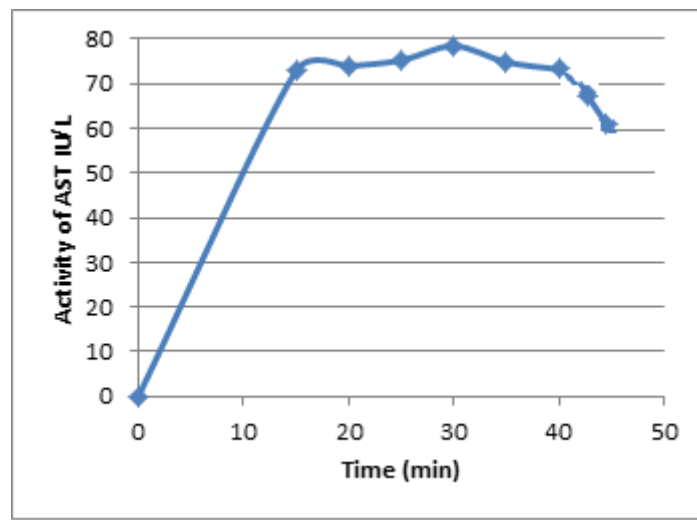
الشكل (4): تأثير تركيز المادة الأساس على فعالية إنزيم AST المنقى جزئياً من دم مرضى داء السكر النوع الثاني



الشكل (5): تأثير الأس الهيدروجيني على فعالية إنزيم AST المنقى جزئياً من دم مرضى داء السكر النوع الثاني

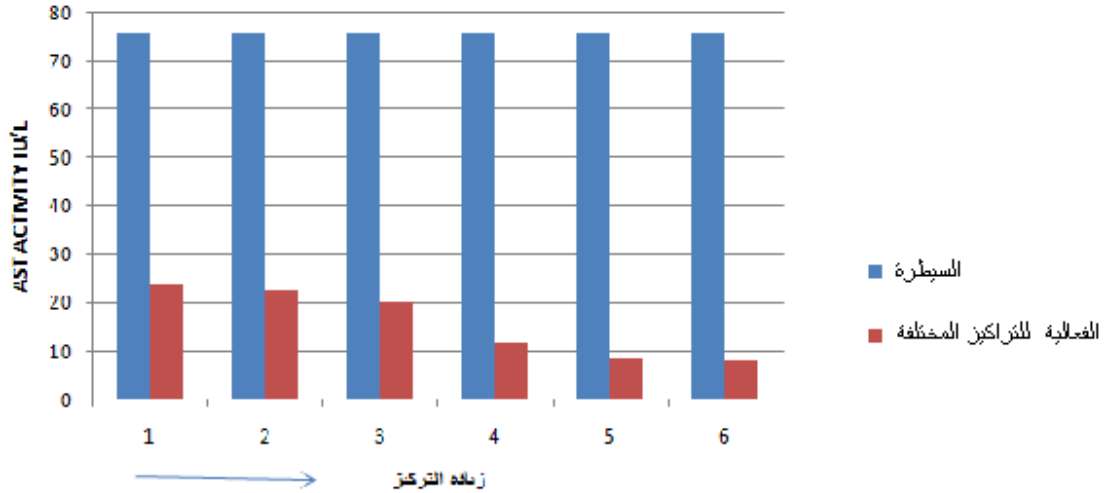


الشكل (6): تأثير درجة الحرارة على فعالية إنزيم AST المنقى جزئياً من دم مرضى داء السكر النوع الثاني



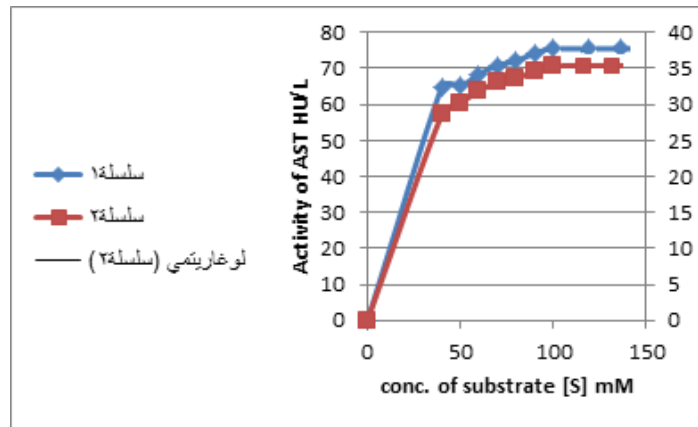
الشكل (7): تأثير الزمن على فعالية إنزيم AST المنقى جزئياً من دم مرضى داء السكر النوع الثاني

دراسة تأثير الدواء المصاحب المحضر على انزيم AST

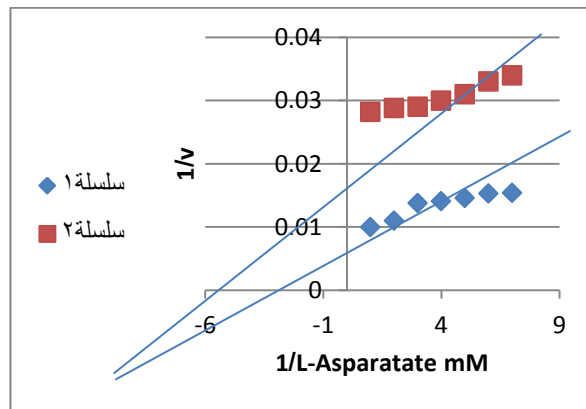


الشكل (8): انخفاض في فعالية انزيم AST مع زيادة تركيز المركب المحضر

دراسة نوع التثبيط

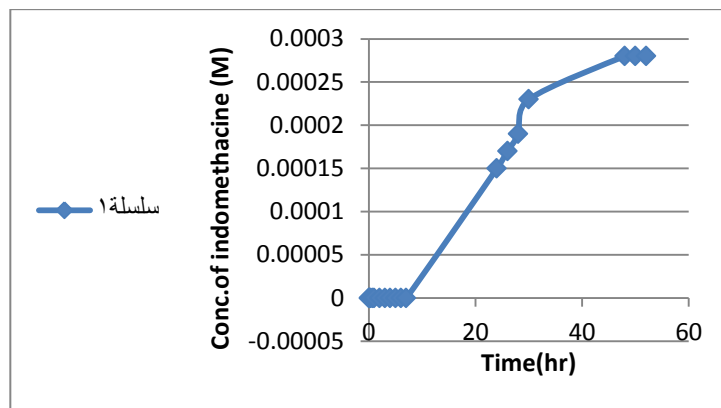


الشكل (9): تأثير المركب المحضر على سرعة التفاعل الانزيمي حسب معادلة ميكاليس-منتن

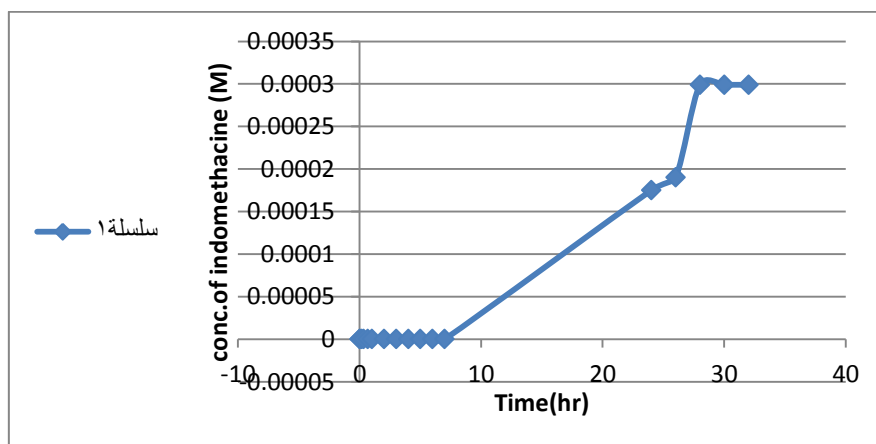


الشكل (10): تأثير المركب المحضر على سرعة التفاعل الانزيمي حسب معادلة لاينوفر بيرك

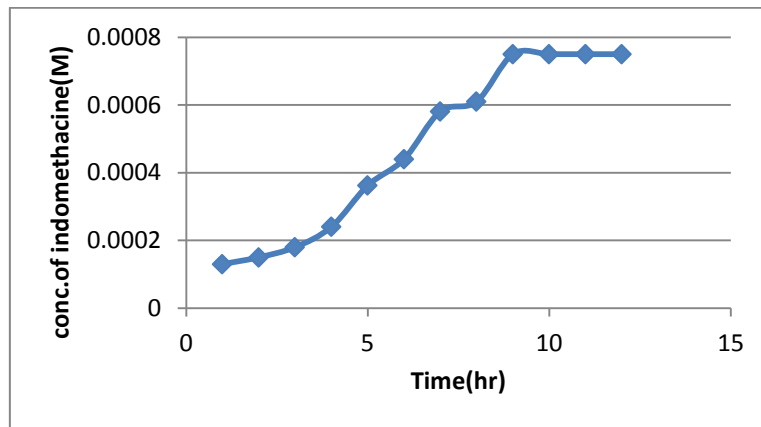
دراسة انحلال دواء الأندوميثاسين من مركب الدواء المصاحب (Prodrug)



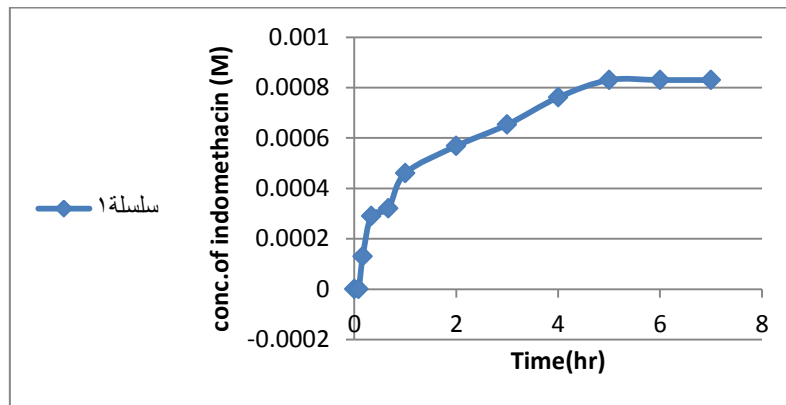
الشكل (11): تركيز الاندوميثاسين المتحرر عند PH=2



الشكل (12): تركيز الاندوميثاسين المتحرر عند pH=4



الشكل (13): تركيز الاندوميثاسين المتحرر عند pH=8



الشكل (14): تركيز الاندوميثاسين المتحرر عند pH=10

المصادر (References)

- [1] P.F.,Torrence ;(2007). “*combating the threat of pandemic influenza*”, Wiley. New jersey. . pp:1503,1510
- [2] T.W. Moody,(2004)*Development of high affinity camptothecin–ombesinconjugates that have targeted cytotoxicity for bombesinreseptor–containing tumorcells,.* *J.Biol.chem.* ,;279:23580–23589.

- [3] محمد عبود محمد الدليمي، (٢٠١٣)، تحضير دواء مصاحب من الايبوبروفين والكلوكوز ودراسة تأثيره على انزيم الفوسفاتيز القاعدي المنقى جزئياً من دم المصابين بداء السكر من النوع الثاني، رسالة ماجستير، كلية العلوم، جامعة تكريت.
- [4] حنان توفيق احمد جاسم، (٢٠١٢). *دراسة عملية ونظرية لتأثير النابروكسين المحمل على جزيئة الكالكتوز على فعالية عدد من الانزيمات والمتغيرات الكيموحيوية*. رسالة ماجستير، كلية العلوم، جامعة تكريت.
- [5] Myth Artifacts, Fetal Flaws Identifying (2013), **Limitations and opportunities in vitamin C**, Research Alexander J.
- [6] F. A. Shwki, M.Sc.Thesis , University of Baghdad ,Iraq, (2002).
- [7] R. F. Doerge , 1998 “ **Wilson and Gisvold’s Text Book of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry**” J. B. Lippincott Company, London, Mexico City, New York , 10th .Ed ., Ch.3,.
- [8] B. H. Bielski.. In Ascorbic Acid: Chemistry, Metabolism, and Uses; Seib, P. A., Tolbert, B. M., Eds.; **American Chemical Society**: Washington, D.C., (1982); 81–100.
- [9] E. Smith, R. Hill, R. Lefkowitz, P. H. Handler and A.White “ **Principle of Biochemistry, Mammalian Biochemistry**” 7th Ed., (1981); pp. 666–668.
- [10] J .Hvoslef , **Acta Cryst** ., (1969); Sect., B25: 2214
- [11] K.A. Naidu, **Nutrition Journal**, (2003); 2: 7.
- [12] امجد عباوي الجبوري، (٢٠١٠)، تحضير احد المشتقات الاستيلينية لحامض L-الاسكوريك ودراسة تأثيره على بعض المتغيرات الكيموحيوية في مصّل الدم" رسالة مجستير ،جامعة تكريت، كلية التربية.
- [13] Trade names are listed on DrugBank.ca entry DB00328
- [14] W Giles, A Bisits, (October 2007). “**Preterm labour. The present and future of tocolysis**”. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **21** (5): 857–56



- [15] P.K..Halen, P.R. Murumkar, R.Giridhar, and M.R. Yadav, (2009). " **Prodrug Designing of NSAIDs**". Mini-review in medical chemistry; 9: P :124–139
- [16] T.Makhija, Dinesh and, R. Rakesh Somani. (2010)." **Improvement of GI tolerance of NSAIDs using oral prodrug approach**". Der Pharmacia 300–309.
- [17] B.N.Surya Prakash Gupta and N.S. Hari Narayana Moorthy, 2007. Synthesis and Physicochemical Characterization of Mutual Prodrug of Indomethacin. *Trends in Applied Sciences Research, 2: 165–169.*
- [18]T., M Ogiso,. Iwaki, T. K. inoshita, T. Tanino and T. Paku, 1994. Pharmacokinetics of indomethacin octyl ester (prodrug) and indomethacin produced from prodrug. J. Pharm. Sci., 83: 34–37.
- [19] M., S.Mishima, Kobayashi, S. Abe and C. Yamato, 1990. Metabolic fate of indomethacin farnesil a prodrug of indomethacin characteristic biotransformation of indomethacin farnesil in rats. *Xenobiotica*, 20: 135–146.
- [20] J –Andrew.Dannenber,Kohta subbaramaiah 2005"Mutificational cox–2 inhibitors"
براءة اختراع
- [21] American Diabetes Associated (2006) "**Diagnosis and classification of diabetes mellitus**" *Diabetes Care*; 29: 543 – 58.
- [22] World Health Organization Expert Committee (1999) "**Definition Diagnosis and classification of diabetes mellitus and it's complication**" Report of a WHO consultatio
Part 1 :Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva.
- [23] K.E.,Blick and S.M. Liles, (1985)), "**Principle of Clinical Chemistry**"
,Delmar Publishers ine,Newyork.

- [24] P. K.Murry, D. K Grannar., P.A. Mayes., and Rod well (1993)V.W"Harper's *biochemistry*", 22nd Ed., Appleto and lange ,California.,.
- [25] N.I. Jowet and R.D. Thompson, ;(2003). "*Comprehensive coronary care*", 3rdEd,Bailliere Tindall. Edinburgh
- [26] A.C.Guyton, (1986)"*Text Book of Medical Physiology*",7th ed,W.B., Company, Philadelphia,. Saunders
- [27] International Journal of Nutritional Metabolisi: (2011) vol.3(2)pp 17-21.ISSN 2141-2340
- [28] S. Ayman Idris1, , Koua Faisal Hammad Mekk, Badr Eldin Elsonni Abdalla and Khalid Altom Ali3 ,(2011)," **Liver function tests in type 2 Sudanese diabetic Patients**" Internation and Journal of nutritional metabolisim pp 17-21 2011.ISSN 2141-2340

المؤلف

أمينة فاروق يحيى : بكالوريوس جامعة تكريت / كلية العلوم / قسم الكيمياء ، الدورة العاشرة سنة التخرج من البكالوريوس ٢٠١٢/٢٠١١ التسلسل الثالث على الدورة ، طالبة ماجستير كلية العلوم / قسم الكيمياء ، الاختصاص الدقيق كيمياء حياتية ، سنة القبول في الماجستير ٢٠١٢ / ٢٠١٣/

