Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

تحضير دواء مصاحب واحد ودراسة تأثيره على بعض المتغيّرات الكيموحيوية في مصل الدم

فراس شوقي عبدالرزاق[1] ضياء محمود نجم[2]

[1,2]قسم الكيمياء– كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة تكريت

[2]abad.iq2013@yahoo.com

[1]firasshawki@yahoo.com

تاريخ استلام البحث:2014/10/26 تاريخ قبول البحث:2016/3/23

الخلاصة

تضمنت الدراسة الحالية تحضير المركب الثلاثي [2-(4-ايزوبيوتيل فنيل)بروبيونايل] الكليسيرول من خلال مفاعلة مركب الكليسيرول مع مركب الأيبوبروفين إذ تم تنقية المركب المحضر من خلال استخدام تقنية (TLC) وكروماتوغرافيا العمود .

تم التأكد من الصيغة التركيبية المقترحة للمركب الناتج باستخدام الطرق الطيفية المتاحة (FTIR ، ^{1}H-NMR)، وقد دلت النتائج المستحصلة على صحة التركيب المقترح . تم أخذ(36) أرنباً ذات أوزان متقاربة وتم تقسيمها إلى أربعة مجاميع ,كل مجموعة تحوي (9) أرانب, المجموعة الأولى مجموعة سيطرة والثانية جرعت المركب المحضر وبمقدار(50mg/kg) والمجموعة الثالثة جرعت المذيب المستخدم (DMSO) والمجموعة الرابعة جرعت دواء الايبوبروفين وبعد مرور ثلاث ساعات من تجريعها تم سحب عينة الدم من كل أرنب وفصل المصل منها وأجريت عليها دراسة للمتغيرات البايو كيميائية والإنزيمية وكما يأتي :

شملت المتغيرات قياس فعالية انزيم (الكولين استريز) كما تم قياس تركيز كل من (الفيوكوز الكلي, الفيوكوز المرتبط بالبروتين, السكريات السداسية المرتبطة بالبروتين) ودلت النتائج على حصول ارتفاع معنوي في فعالية انزيم كولين

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

استريز , وارتفاع معنوي في مستوى الفيوكوز الكلي, الفيوكوز المرتبط بالبروتين وانخفاض معنوي في مستوى تركيز السكريات السداسية المرتبطة بالبروتين، وتم دراسة تحلل المركب المحضر في أوساط مختلفة من الحامضية والقاعدية إذ أظهرت النتائج أن المركب المحضر يتحلل في الوسط القاعدي أسرع من الوسط الحامضي .

الكلمات الداله:الدواء المصاحب,الايبوبروفين,الكليسيرول

Preparation one of prodrug and study its effect on some biochemical parameters at blood serum

***D. M.Najim*[1]** [1]University Tikrit

***F. S. Abdul-Razzak*[2]** [2]University Tikrit

[1]abad.iq2013@yahoo.com

[2]firasshawki@yahoo.com

Received date:26/10/2014 **Accepted date:23/3/2016**

Abstract

This study included synthesis of Tri [2(4-isobuty phenyl) propionyl] glycerate afforded by reaction of Glycerol with Ibuprofen.

The purification of the synthesized derivative was established by (TLC) and column chromatography while the structure suggesting was confirmed by (FTIR ، ^{1}H-NMR) and the result obtained given good evidence for structure proposed to their compound and using through the study groups , and take (36) rabbits proximate in the weight and divided into four groups contain of (9) rabbits . the first group used as acontrol group and the second group dosed with synthesized compound (50 mg/kg) and the third group dosed with the solvent used (DMSO) ,and the fourth group dosed with Ibuprofen drugs. After (3)hours from doses withdrawal blood sample and serum was isolated and Conducted study By biochemical and enzymatic variables.

Variables included measurement enzyme activity following (Cholinesterase(ChE) were also measured the concentration of each of the (Total fucose, Fucose bounded protein,Hexoses bounded protein) statistical data analysis: revealed signification increase

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

in the activity of Cholinesterase ، signification increase in level total fucose,Protein bounded fucose , and signification decrease in level concentration protein bounded Hexoses ,and signification increase in level concentration , and this study included the hydrolysis of compound at different pH(acidic and basic) and the results showed that the compound hydrolyzed at basic medium faster than acidic medium.

Keywords:prodrug,ibuprofen,glycerol

1.المقدمة:(Introduction)

الدواء المصاحب:

أن معظم الأدوية تمتلك بعض الصفات الفيزيائية والكيميائية والبايلوجية غير المرغوبة، لذلك يمكن تحسين وزيادة كفاءة الدواء عن طريق إزالة أو تقليل الصفات غير المرغوبة مع بقاء الصفات المرغوبة[1]، أن مفهوم الدواء المصاحب يتضمن تصميم دواء قوي وفعال ومتعدد الاستعمال[2،3]، أما تعريف نظام الاتحاد الدولي للكيمياء التطبيقية للدواء المصاحب بأنه المركب الذي يعاني تحولاً حياتيا قبل أن يظهر تأثيره الصيدلاني[4،5]، الغاية من تصميم الدواء المصاحب لتفادي المشاكل الأتية: الامتصاص والتوزيع[6]، الذوبانية[7]، تحديد الموقع[8]، المقاومة ولاستقراريه[9]، الأطلاق طويل الأمد[10]، السمية[11] وتقبل المريض للدواء[12]، ويمكن تصنيف الأدوية المصاحبة إلى الأدوية المصاحبة المرتبطة بحامل[13]، الأدوية المصاحبة المنشطرة حياتيا[14].الايبوبروفين:الاسم العلمي لهذا العقار هو 2-(4-ايزوبيوتيل فنيل) حامض البروبانويك ويمتلك صيغة جزيئية ($C_{13}H_{18}O_2$)[15]، عبارة عن مسحوق بلوري ابيض يذوب في الماء وفي الكحول ويذوب في الأحماض المخففة[16]، يستخدم الايبوبروفين كمضاد للالتهابات وخافض للحرارة ومسكن للألم وكذلك يستخدم في علاج الصداع، والصداع النصفي وآلام الأسنان بعد العملية الجراحية والتهاب المفاصل، واضطراب الأنسجة الرخوة[17]. الكليسيرول: هو عبارة عن سائل نقي شفاف عديم اللون, يمتلك طعم حلو وليس له رائحة، والصيغة الجزيئية للكليسيرول هي ($C_3H_8O_3$) والاسم العلمي له (1,2,3-propantriol)[18], أن الكليسيرول غير سام للجهاز الهضمي وغير مهيج للجلد والأغشية الحساسة, باستثناء التراكيز العالية منه تؤدي إلى الجفاف[19]، هناك اكثر من 1500 استعمال معروف للكليسيرول، منها حفظ الأغذية، تصنيع الأدوية، مستحضرات التجميل، معجون الأسنان وكذلك الكريم المرطب[20]، ويلعب دوراً رئيسياً في استقرارية الأنزيمات بسبب فعالية مجاميع الكحول المتعددة الهيدروجين[21]. ومن تطبيقاته التجارية تحضير ثلاثي نايتروكليسيرين وراتنجات الألكايد والبولي يوريثانات[22] ، لصق الأسنان، ومواد التجميل

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

تشكل حوالي 28%، التبغ 15%، مواد غذائية 13%، اليوريثانات 11%، والمتبقي يستخدم في صناعة الطلاءات، الأحبار، مواد لاصقه، صناعة البلاستك، إعادة تصنيع السليلوز، الكليسيرول عادةً يزداد استخدامه كوحدات بنائية للبروبين كلايكول[23] ، ومن الادوية المصاحبة المقترحة ارتباط الاسبرين مع الكليسيرول ، ارتباط سكر المانوز مع الايبوبروفين.

2.طريقة العمل: (Material & method)

- تحضير ثلاثي [2-(4-ايزوبيوتيل فنيل) بروبيونايل] الكليسيرول

Tri [2(4-isobutyl phenyl) propionyl] glycerate

يذاب (1.844gm-20.043 mmol) من الكليسيرول في البيريدين عند درجة حرارة ($-12\ C^0$) ثم يتم إضافة قطرات من كلوريد 2-(4-ايزوبيوتيل فنيل) بروبيونوايل[24] تدريجياً, يترك التفاعل مع التحريك لمدة 24 ساعة ,يضاف بعدها (100 mL) من الماء المقطر ويستخلص المزيج ثلاث مرات بواسطة الكلوروفورم استخلاص متعدد (3×100 mL) تؤخذ الطبقة العضوية وتغسل بمزيج (95:5) (حامض الهيدروكلوريك :ماء مقطر), لإزالة المتبقي من البيريدين بإستخلاص متعدد(3×100 mL) ,يضاف $MgSO_4$ اللامائي إلى الطبقة العضوية للتجفيف ثم يرشح المحلول ويبخر المذيب بواسطة المبخر الدوار Rotar evaporator للحصول على الناتج .تنقى المادة بواسطة كروموتوغرافيا العمود باستخدام silica gel (35-70) ويتم متابعة نزول المادة بواسطة كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة للحصول على الناتج النهائي بشكل مادة شبه صلبة.

-تقدير المتغيرات الكيموحيوية في مصل الدم **Estimation of biochemical parameters in blood serum**

- تقدير مستوى الفيوكوز الكلي في مصل الدم

Estimation of Total Fucose (TF) level in Blood Serum

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

تم تقدير مستوى الفيوكوز الكلي في مصل الدم اذ تعتمد الطريقة على التفاعل المباشر بين حامض الكبريتيك المركز ومكونات المصل, إذ تتفاعل الكاربوهيدرات الموجودة في المصل مع مجموعة SH لـ H_2SO_4, المواد المتفاعلة وترتبط مع الحامض الأميني السستين Cystein وتكون ناتجاً ملوناً[25].

- تقدير مستوى الفيوكوز المرتبط البروتين في مصل الدم

Estimation Of protein bound Fucose(PBF) in Blood Serum

تم تقدير مستوى البروتين المرتبط بالفيوكوز في مصل الدم اذ أن الناتج الملون(الكروموفور) Chromophor يتكون بواسطة الفيوكوز في وسط حامضي قوي (H_2SO_4) وبوجود السستين Cystein[26,25] .

- تقدير السكريات السداسية المرتبطة بالبروتين في مصل الدم

Estimation Of Protein bound Hexoses(PBHex) in Blood Serum

يتم تقدير السكريات السداسية المرتبطة بالبروتين عن طريق الترسيب بواسطة الإيثانول 95% بدرجه حرارة الغرفة, حيث أن الناتج اللوني يتكون بوجود الاورسينول [28,27] .

- تقدير مستوى فعالية أنزيم كولين استيريز Estimation of cholinesterase level activity

أن أنزيم الكولين استيريز(ChE) هو عامل مساعد لتحلل البيوتيريل ثايوكولين butyrylthiocholine إلى ثايو كولين Thiocholine و حامض البيوتاريك butyric acid كما هو موضح في التفاعلات التالية :

$$\text{butyrylthiocholine} + H_2O \xrightleftharpoons{\text{SChE}} \text{Thiocholine} + \text{butyric acid}$$

$$2\ \text{Thiocholine} + 2\ \overset{\ominus}{O}H + 2\ \text{Hexacyanoferrate(III)} \longrightarrow \text{Dithiobis(choline)} + H_2O + 2\ \text{Hexacyanoferrate(II)}$$

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

أن القلة الحاصلة في الامتصاصية يعلل سببها إلى تحول Hexacyanoferrate(III) إلى Hexacyanoferrate(II) وتقاس نسبة الفعالية ChE في المصل عند 405nm[29].

3.دراسة تحرر الدواء : (Study of Drug Release)

-تحديد الطول الموجي (λ_{max})لمحلول العقار المستخدم

- تحديد λ_{max} لعقار الايبوبروفين

تم تسجيل طيف الـ U.V للمادة الدوائية الايبوبروفين وذلك عن طريق تسجيل طيف الأشعة فوق البنفسجية لمحلول ذي تركيز (1×10^{-3}) مولاري من الايبوبروفين المذاب في الإيثانول المطلق باستخدام خلية من الكوارتز سمكها (1 سم) إذ وجد إن λ_{max} تساوي (261 nm) .

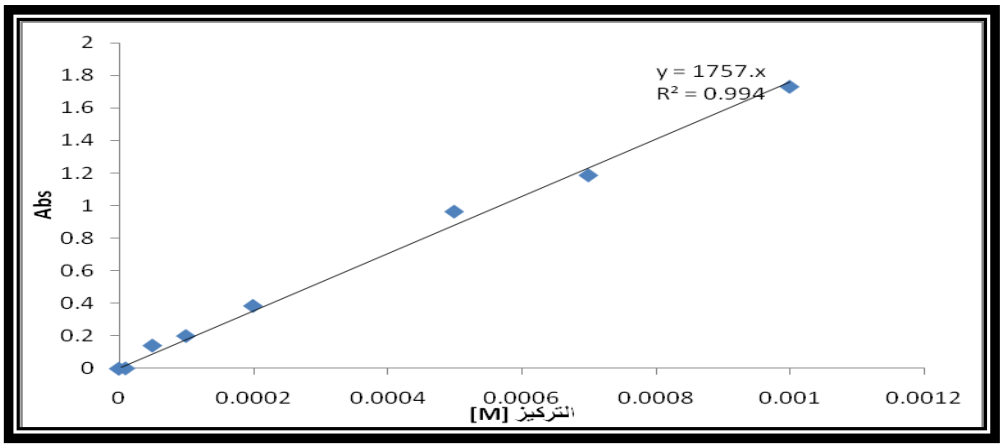
- إيجاد منحنى المعايرة للعقار المستخدم:

- قياس منحنى المعايرة لعقار الايبوبروفين:

تم تحديد منحنى المعايرة لعقار الايبوبروفين إذ جرى رسم العلاقة بين التركيز المولاري للايبوبروفين والامتصاصية لغرض تحديد منحنى المعايرة القياسي إذ تم تحضير محاليل ذات تراكيز مختلفة من المادة الدوائية باستخدام الإيثانول المطلق وقد كانت تراكيز المحاليل كما يأتي:-

1×10^{-3}، 7×10^{-4}، 5×10^{-4}، 2×10^{-4}، 1×10^{-4}، 5×10^{-5} وأخيرا 1×10^{-5} مول\لتر والشكل(1-1) يوضح منحني المعايرة لعقار الايبوبروفين.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849



شكل(1-1) منحنى المعايرة للايبوبروفين

-عملية طرح الدواء خارج جسم الكائن الحي

- عملية طرح الايبوبروفين خارج جسم الكائن الحي

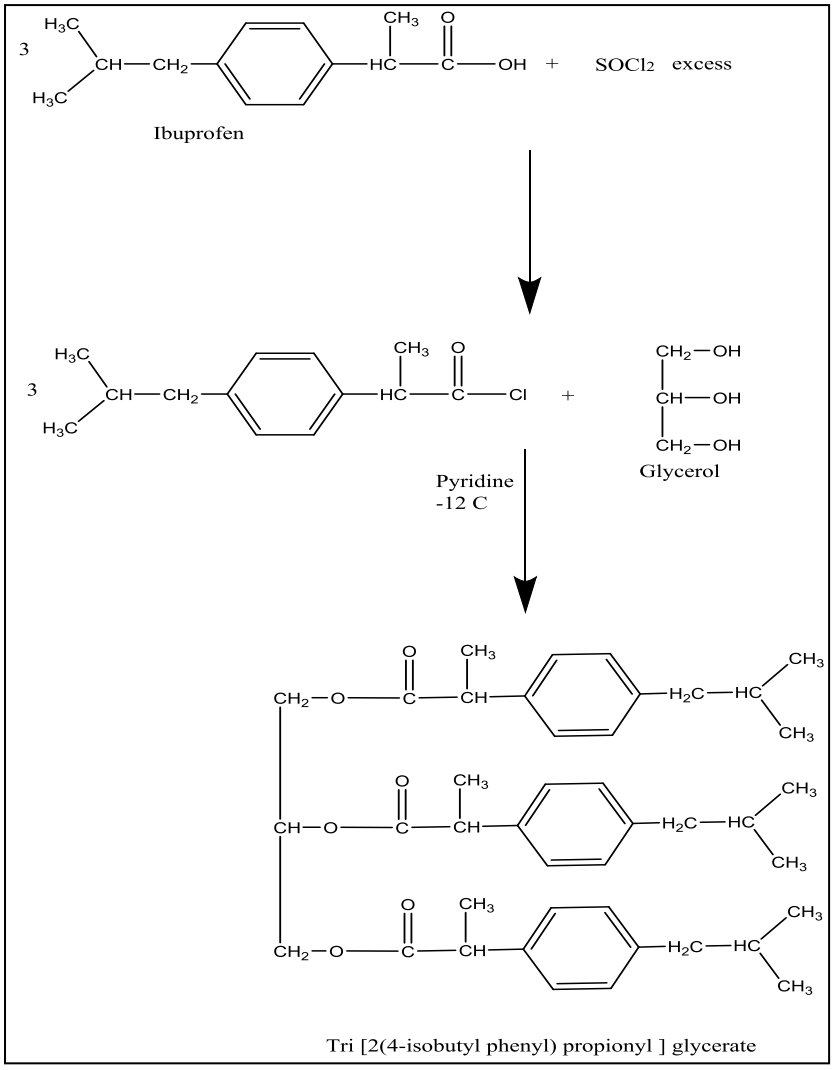
في بيكر سعة (50 mL) تم وضع (0.05 mg) من[BB] وتم إضافة (20 mL) من المحلول المنظم ذي(pH=2) أو المحلول المنظم ذي (pH=4) أو المحلول المنظم ذي (pH=8) أو المحلول المنظم ذي (pH=10) إليه ، وجرت الدراسة في درجة حرارة ($25C^0$) مع التحريك المستمر إذ قدرت نسبة تحرر المادة الدوائية المحملة باستخدام جهاز(UV-Visible) عند طول موجي قدرة (261nm)، إذ قيست الامتصاصية بخلية من الكوارتز عرضها (1 سم) وجرى تكرار العملية بأزمان مختلفة وهي: (2، 5 ، 10 ، 20 ، 40) دقيقة (1 ، 2 ، 3 ، 4 ، 5 ، 6 ، 7 ، 8 ، 12) ساعة إلى إن اكتمل تحرر الدواء وذلك باستقرار قراءات الامتصاصية بعدها تم حساب تراكيز الدواء المتحرر باستخدام منحنى المعايرة القياسي للآيبوبروفين.

4.النتائج والمناقشة: (Result & Discussions)

الأدوية المصاحبة وكما تم الإيضاح عن أهميتها في التطبيقات الصيدلانية لذا تم تحضير دواء مصاحب استري مقترح Ester prodrug وذلك عن طريق ربط ثلاثة جزيئات من دواء الآيبوبروفين مع الكليسيرول، إذ يستخدم الآيبوبروفين كدواء

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

مضاد للالتهاب غير ستيرويدي وإن الخواص الحامضية للآيبوبروفين قد سببت مشاكل صحية كثيرة خلال العقود السابقة إذ تؤدي الصفة الحامضية لهذا المركب إلى ضرر في كل من المعدة والأمعاء الدقيقة , ولذلك وجب التخلص من هذه الصفة للآيبوبروفين وذلك بتحويله إلى شكل آخر, عن طريق إزالة الهيدروجين الحامضي والتحول إلى الدواء المصاحب المقترح prodrug , وقد تم اختيار المركب العضوي الكليسيرول كحامل للدواء بسبب عدم سمية هذه المادة وكونها احدى المركبات التي تنتج داخل الجسم نتيجةً للأفعال الأيضية الناتجة من تحلل الدهون الثلاثية . إذ تم تحميل ثلاث جزيئات من الآيبوبروفين على جزيئة الكليسيرول الحاوية على ثلاث مجاميع هيدروكسيل.



Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

- مكان اجراء الفحوصات للـ ((H^1-NMR ، FTIR)).

FTIR: جامعة تكريت _ قسم الكيمياء / العراق

H^1-NMR : جامعة آلـ البيت / الاردن

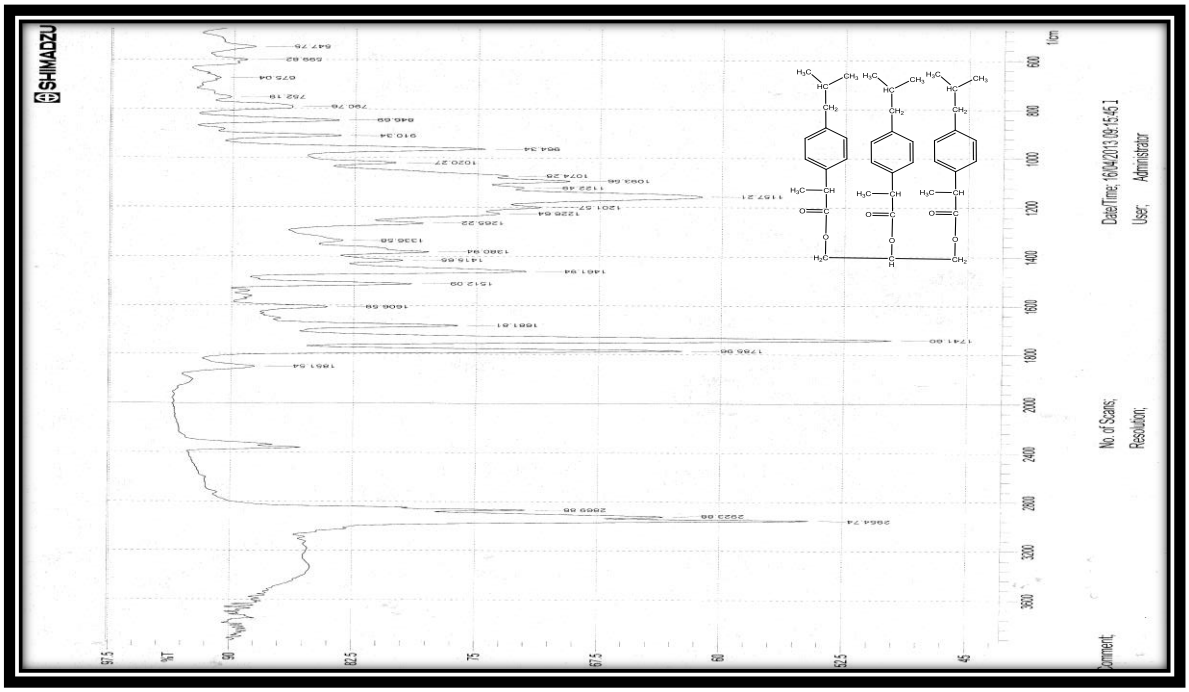
وتم تشخيص التركيب المقترح للأستر الدوائي المصاحب باستخدام الطرق الطيفية ((H^1-NMR ، FTIR)).

- تشخيص المركب المحضر :

تم تشخيص المركب المحضر بالطرق الطيفية المتاحة وكما يأتي :

- تفسير طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمركب المحضر:

- ظهور حزمتين في الموقع cm^{-1} 1461 والموقع cm^{-1} 1606 دلاله على وجود الحلقة الاروماتيه يعزز ذلك ظهور حزمه في الموقع cm^{-1} 3020 عائده إلى C-H الأروماتية
- إن اختفاء حزمة O-H الظاهرة في مدى cm^{-1} 3500 -3400 وظهور حزمة C-O-C في الموقع cm^{-1} 1380 دلالة واضحة على حصول التفاعل .
- ظهور حزمتين في الموقع cm^{-1} 1741 والموقع 1785cm عائدة للـ C=O .
- ظهور حزمة في الموقع cm^{-1} 2954 دلالة على C-H الاليفاتية.

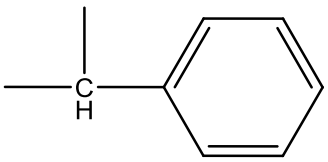
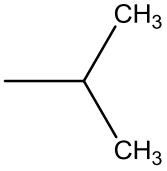
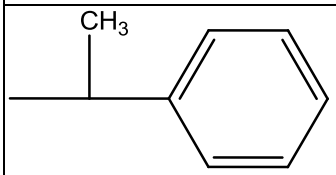
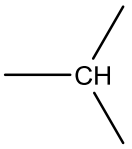
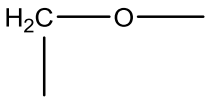
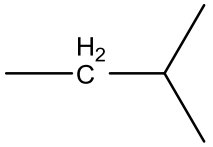
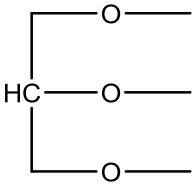
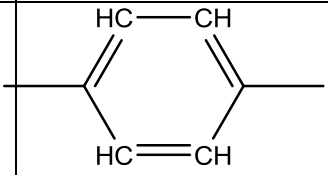


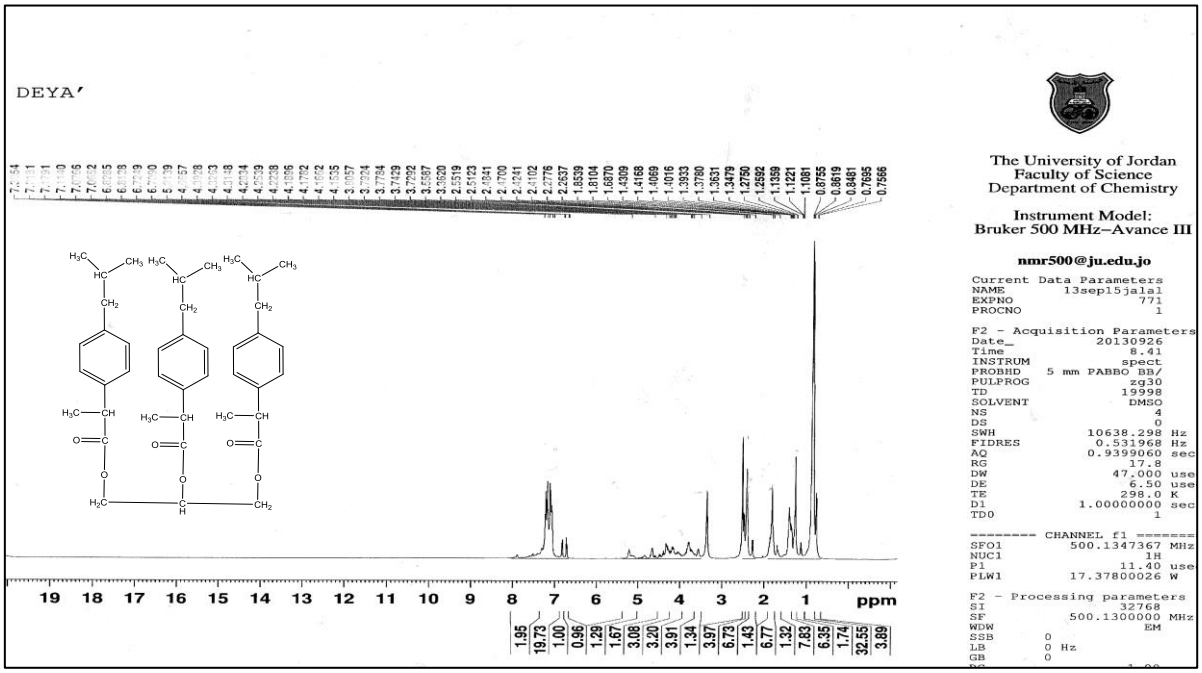
Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

شكل (1-2) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (BB)

– تفسير طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون H^1-NMR للمركب(BB) المحضر

الجدول (1-1) طيف الرنين النووي المغناطيسي H^1-NMR للمركب المحضر (BB)

البروتون	الإزاحة الكيميائية	البروتون	الإزاحة الكيميائية
	3.4		0.9
	1.8		1.6
	4.4		2.5
	5.1		8-6.6



Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

الشكل (1–3) طيف الرنين النووي المغناطيسي H^1-NMR للمركب المحضر (BB)

–تقدير المتغيرات الكيموحيوية في مصل الدم

Estimation of biochemical parameters in serum

الجدول (1–2) تقسيم مجاميع حيوانات التجربة.

Group (AA)	عينة السيطرة والمكونة من تسعة أرانب (لم تعط جرعة)
Group (DD)	عينة من تسعة أرانب أعطيت DMSO فقط(المذيب المستخدم)
Group (CC)	عينة من تسعة أرانب أعطيت الايبوبروفين فقط .
Group (BB)	عينة من تسعة أرانب أعطيت المركب (BB) فقط .

1– تقدير مستوى تركيز كل من (الفيوكوز الكلي، الفيوكوز المرتبط بالبروتين ، السكريات السداسية المرتبطة بالبروتين) في مصل دم الأرانب

Estimation of total fucose (TF), protein bound Fucose(PBF) , Protein bound Hexoses(PBHex)) concentrations level in Blood Serum

تم قياس تأثير المركب المحضر على فعالية المتغيرات الكيموحيوية (TF, PBF, PBHex)، إذ يوضح الجدول (3-1) مستوى تراكيز المتغيرات الكيموحيوية لمجموعة السيطرة(AA)، مجموعة الأرانب التي جرعة دواء الآيبوبروفين لوحدة (CC) ومجموعة الأرانب التي جرعة الدواء المصاحب المقترح.

الجدول (3-1) تأثير المركب المحضر(BB) على مستوى تركيز كل من (الفيوكوز الكلي ، الفيوكوز المرتبط بالبروتين ، السكريات السداسية المرتبطة بالبروتين) في مصل الدم

1.1: تقدير مستويات تركيز الفيوكوز الكلي في مصل الدم **Estimation of total Fucose (TF) concentration level in Blood Serum**

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

يلاحظ من الجدول (1–3) عدم وجود اختلاف في مستوى تركيز الفيوكوز الكلي لدى مجموعة (CC) مقارنةً بمجموعة السيطرة (AA)، إذ كانت القيم (3.386±0.185) و (3.877±0.592) لمجموعة (AA) و (CC) على التوالي في حين لوحظ وجود ارتفاع معنوي عند مستوى احتمالية (P<0.05)في المجموعة (BB) مقارنةً بمجموعة السيطرة(AA) إذ كانت القيم(3.386±0.185) و(5.020±0.613) للمجموعتين(AA) و(BB) على التوالي. وقد يعزى سبب زيادة مستوى الفيوكوز الكلي في مصل الدم إلى احتمالية تأثير المشتق المحضر في زيادة تركيز الانزيم الناقل للفيوكوز (Fucose transferase) الذي يحرر الفيوكوز من سلسلة الكاربوهيدرات وهي عادة طرفية في البلازما والدم[29]، أوقد تعزى المستويات المرتفعة للفيوكوز للتضخم والهدم النسيجي وتلف الخلايا الذي ينتج عنه إطلاق البروتينات السكرية (PBHex , PBF) وتحريرها وبالتالي زيادة فيوكوز الدم أو قد تنشأ من الكبد مما يعكس عملية تركيب البروتين[30]، وهذه النتائج لا تتفق مع ما توصلت اليه الدراسات السابقة[31], والشكل (1–4) يوضح المقارنة بين المجاميع أعلاه.

2.1: تقدير مستوى تركيز الفيوكوز المرتبط بالبروتين في مصل الدم

Estimation of protein bound Fucose(PBF) concentration level in Blood Serum

يلاحظ من الجدول (1–3) انخفاض معنوي في مستوى تركيز الفيوكوز المرتبط بالبروتين لدى مجموعة (CC) مقارنةً بمجموعة السيطرة (AA) إذ كانت القيم(1.423±0.248) و (0.651±0.169)لمجموعة (AA) و (CC) على التوالي في حين لوحظ وجود ارتفاع معنوي عند مستوى احتمالية (P<0.05)في المجموعة (BB) مقارنةً بمجموعة السيطرة(AA) إذ كانت القيم(1.423±0.248) و(3.182±1.097) للمجموعتين(AA) و(BB) على التوالي.

ولقد تم الاقتراح أنه بالنظر لتعدد السكريات البروتينية لمصل الدم التي توجد في مواقع مختلفة من الأعضاء وتباينها وعكسها عمليات باثولوجية مختلفة، وإن أي تغير يحدث في أي عضو من الأعضاء التي يوجد فيها الفيوكوز سيؤدي إلى تغير التركيز[32]، وهذه النتائج لا تتفق مع ما توصلت إليه الدراسات السابقة[31]، والشكل (1–4) يوضح المقارنة بين المجاميع أعلاه.

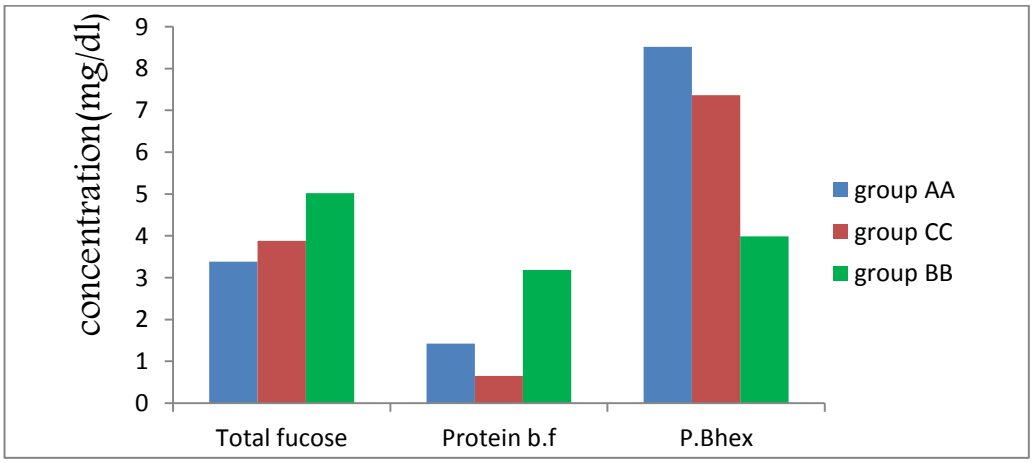
3.1: تقدير مستوى تركيز السكريات السداسية المرتبطة بالبروتين في مصل الدم

Estimation of protein bound Hexoses(PBHex) concentration level in Blood Serum

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

يلاحظ من الجدول (1-3) انخفاض معنوي في مستوى تركيز السكريات السداسية المرتبطة بالبروتين لدى مجموعة (CC) مقارنةً بمجموعة السيطرة (AA) إذ كانت القيم(7.365±2.441) و (8.517±4.057) لمجموعة (AA) و (CC) على التوالي في حين لوحظ وجود انخفاض معنوي عند مستوى احتمالية (P<0.05)في المجموعة (BB) مقارنةً بمجموعة السيطرة(AA) إذ كانت القيم(8.517±4.057) و(3.989±1.353) للمجموعتين(AA) و(BB) على التوالي.

ولقد تم الاقتراح أنه بالنظر لتعدد السكريات البروتينية لمصل الدم التي توجد في مواقع مختلفة من الأعضاء وتباينها وعكسها عمليات باثولوجية مختلفة وإن أي تغير يحدث في أي عضو من الأعضاء التي يتواجد فيها الفيوكوز سيؤدي إلى تغير التركيز[32]، وهذه النتائج لا تتفق مع ما توصلت إليه الدراسات السابقة[31]، والشكل (1-4) يوضح المقارنة بين المجاميع أعلاه:



شكل (1-4) مقارنة المجاميع(AA)، (CC)و(BB) لكل من الفيوكوز الكلي، الفيوكوز المرتبط بالبروتين والسكريات السداسية المرتبطة بالبروتين.

الجدول (1-3) تأثير المركب المحضر(BB) على مستوى تركيز كل من (الفيوكوز الكلي ، الفيوكوز المرتبط بالبروتين ، السكريات السداسية المرتبطة بالبروتين) في مصل الدم

Variables	Groups	N	mean±SD
TF	group (AA)	9	b 3.386±0.185

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

mg/dL	group(CC)	9	b 3.877±0.592
	group(BB)	9	a 5.020±0.613
PBF	group (AA)	9	b 1.423±0.248
	group (CC)	9	c 0.651±0.169
mg/dL	group(BB)	9	a 3.182±1.097
PBHex	group (AA)	9	a 8.517±4.057
	group (CC)	9	a 7.365±2.441
mg/dL	group(BB)	9	b 3.989±1.353
الأحرف المختلفة عمودياً تعني وجود فرق معنوي عند مستوى احتمالية (P<0.05)			

2- تقدير فعالية انزيم كولين استريز في مصل الدم

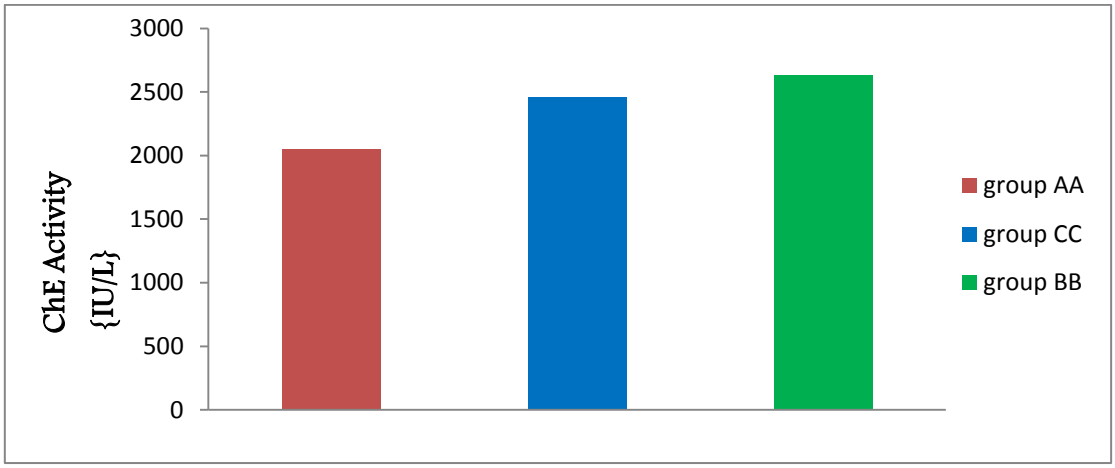
Estimation of cholinesterase (ChE) Activity in blood serum

تم قياس تأثير المركب المحضر على فعالية الأنزيم(ChE) إذ يوضح الجدول (1-4) مستوى فعالية الأنزيم لمجموعة السيطرة(AA)، مجموعة الأرانب التي جرعة دواء الآيبوبروفين لوحده(CC) ومجموعة الأرانب التي جرعة الدواء المصاحب المقترح(BB) . ويبين الجدول المعدل والإنحراف القياسي .

الجدول (1-4) تأثير المركب المحضر(BB) على مستوى فعالية الانزيم (ChE) في مصل الدم:

يلاحظ من الجدول ارتفاع معنوي في مستوى فعالية انزيم الكولين استريز لدى مجموعة (CC) مقارنةً بمجموعة السيطرة (AA) إذ كانت القيم(2046.180±438.690) و (2457.690±508.362) لمجموعة (AA) و (CC) على التوالي، وكذلك وجود ارتفاع معنوي عند مستوى احتمالية (P<0.05)في المجموعة (BB) مقارنةً بمجموعة السيطرة(AA)، إذ كانت القيم(2046.180±438.690) و(2631.480±597.793) للمجموعتين(AA) و(BB) على التوالي، وهذه النتائج لا تتفق مع ما توصلت إليه الدراسات السابقة[33] .

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849



الشكل (1-5) فعالية الكولين أستريز

الجدول (1-4) تأثير المركب المحضر(BB) على مستوى فعالية الانزيم (ChE) في مصل الدم:

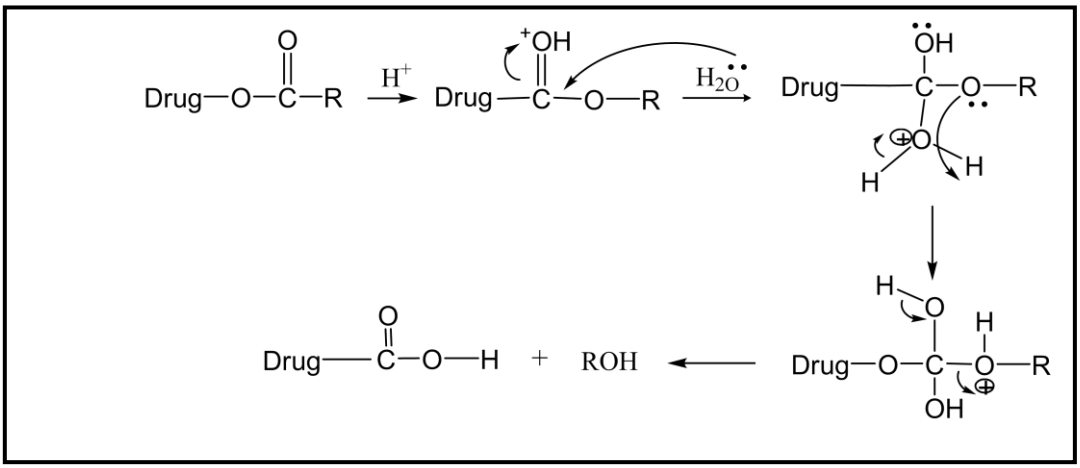
Variables	Group	N	mean±SD
ChE	group (AA)	9	c 2046.180±438.690
	group (CC)	9	b 2457.690±508.362
	group (BB)	9	a 2631.480±597.793
الأحرف المختلفة عمودياً تعني وجود فرق معنوي عند مستوى احتمالية (P<0.05)			

-دراسة انحلال دواء الآيبوبروفين من مركب الدواء المصاحب (Prodrug)

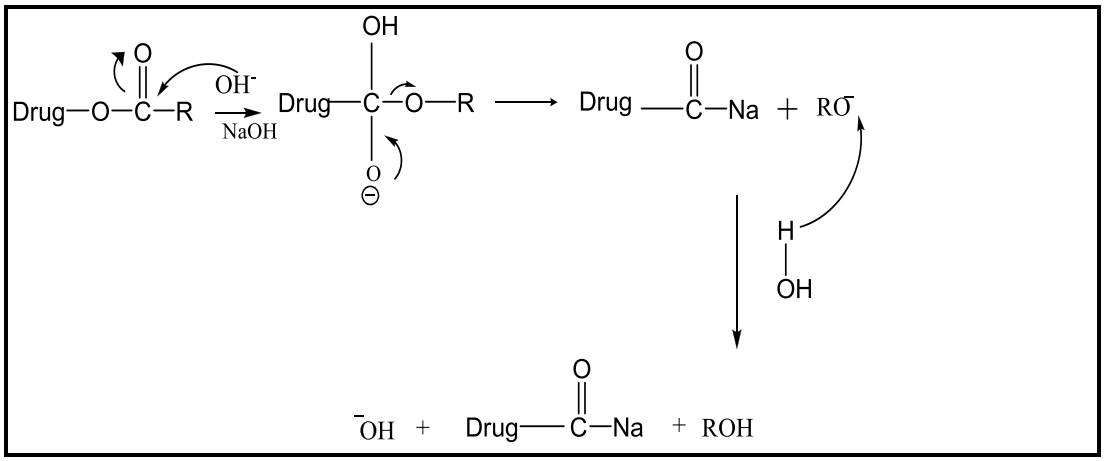
المجموعة الفعالة في المركب المحضر هي الآصرة الأَسترية , وهذه الآصرة يمكن إن تتحلل داخل جسم الكائن الحي عن طريق الأنزيمات المحللة أو التحلل المائي في الأوساط المختلفة الحامضية والقاعدية كما تم في هذه الدراسة ووفق الميكانيكية المقترحة في الأوساط الحامضية والقاعدية :

1- ميكانيكية التحلل في الوسط الحامضي:

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849



2- ميكانيكية التحلل في الوسط القاعدي :



إن الغاية من دراسة انحلال دواء الآيبوبروفين Hydrolysis في الأوساط الحامضية والقاعدية من الدواء المصاحب الأستري كون الآيبوبروفين يتحلل في المعدة مسبباً بذلك مضار صحية كبيرة وقرحة لذلك تم في هذه الدراسة تحويله إلى دواء مصاحب استري , ودراسة مدى ثباته لمدة ساعتين في المعدة وبدون تحلل وهذا يتفق مع ما ذكره Kumar[34] .

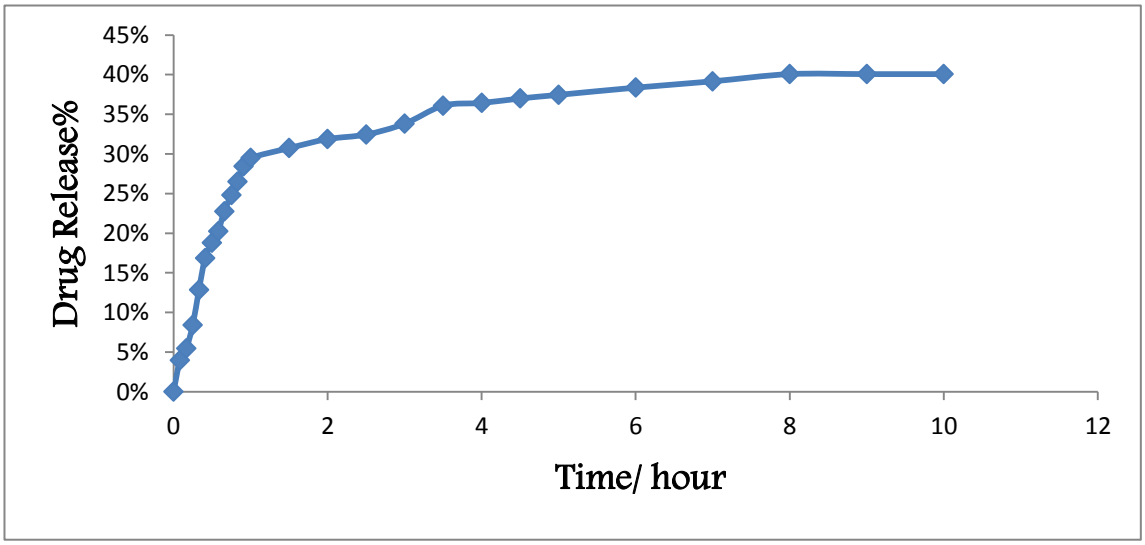
الآيبوبروفين يحتوي على مجموعة كاربوكسيلية حامضية من الممكن تحويله إلى الدواء المصاحب الاستري والذي يكون مناسباً , لكون الأستر يتحلل ليعطي الدواء الفعال في الأوساط القاعدية بدون أي أثار جانبية وهذا يتوافق مع Dhir وجماعته[35], وكذلك فإن من مزايا الأدوية المصاحبة أنها تعمل على إزالة الطعم غير المرغوب للدواء عند تناوله عن

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

طريق الفم وذلك بسبب أن أول عملية ذوبان للأَدوية عادة وبصورة عامة تبدأ في الفم ومن ثم تتفاعل مع مستقبلات الطعم وهذا ما أكده Harboe وجماعته[36] .

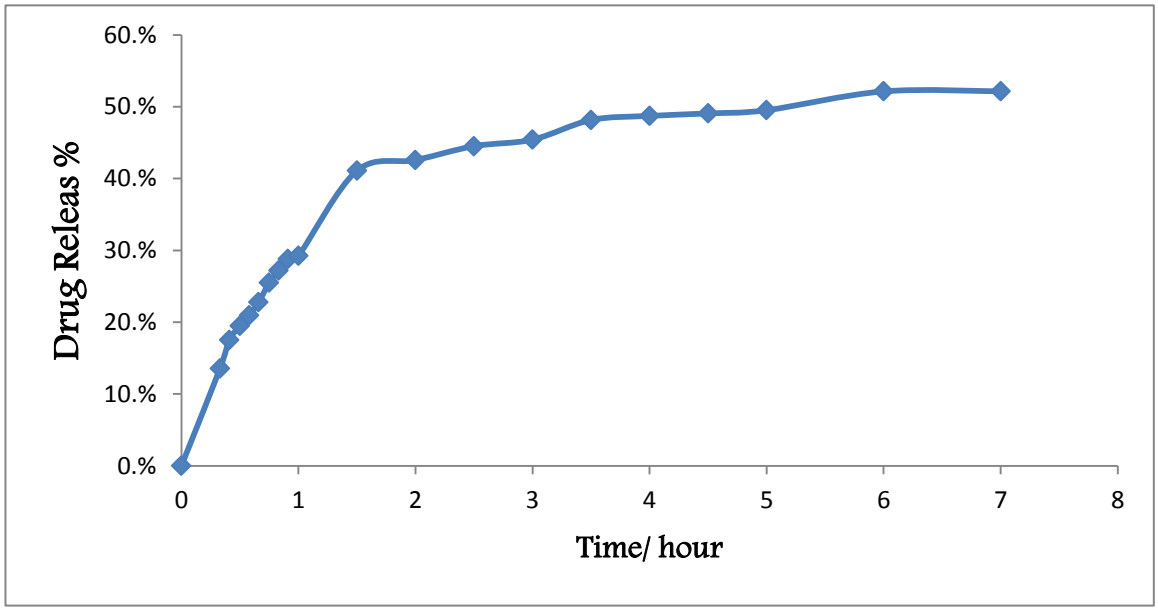
الدواء المصاحب يذوب بالماء إلا انه لا يذوب في الفم لذلك فإن الجرعة لا تتفاعل مع مستقبلات الطعم في الفم وهذا يتوافق مع Tsai وجماعته[37] . أمّا في هذه الدراسة فقد تم دراسة تحلل الآيبوبروفين من الـ Prodrug عند أَزمنة مختلفة في أوساط حامضية وقاعدية مختلفة وباستعمال جهاز مطياف الأشعة فوق البنفسجية وعند طول موجي (λ_{max} 261 nm, والتي تمثل أعلى قيمة امتصاص لدواء الآيبوبروفين، وتم تقدير تحلل الآيبوبروفين من الدواء المصاحب في الدوال الحامضية والقاعدية المختلفة , ومن النتائج المستحصل عليها نجد إن تركيز الآيبوبروفين المتحرر يزداد بزيادة الدالة الحامضية، وإن تكوين المركب بطبيعته لا يذوب بالماء وله ثباتيه عالية في المعدة, والدراسة الحالية تتوافق مع دراسة (Chun and Shau) اللذان لاحظا زيادة ذوبان الأدوية المصاحبة الأسترية في الأوساط القاعدية[38], وهذا يدعم كون المركب المحضر في هذه الدراسة هو دواء مصاحب استري .

والأشكال (1–6) (1–7) (1–8) (1–9) توضح تركيز الآيبوبروفين المتحرر مع التغير في الزمن عند أوساط حامضية وقاعدية مختلفة .

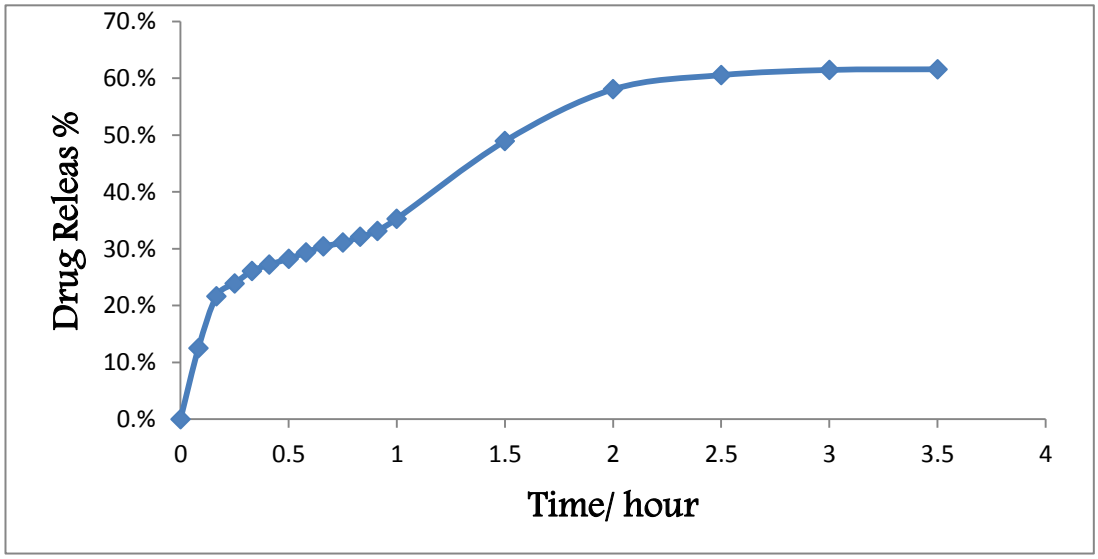


شكل(1–6) النسبة المئوية لإطلاق الآيبوبروفين من المركب (BB) في الوسط الحامضي pH =2

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

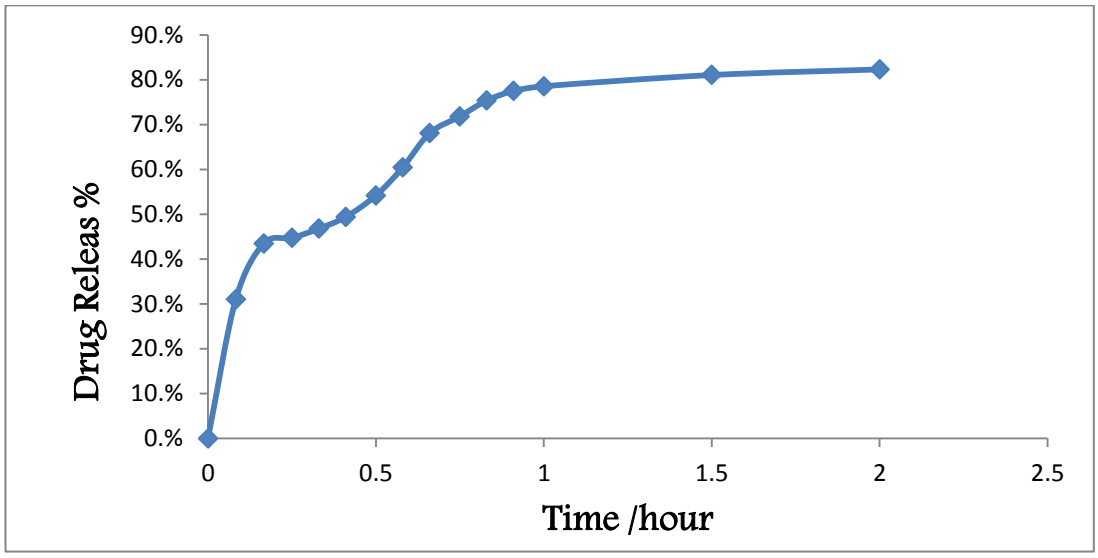


شكل(1–7) النسبة المئوية لإطلاق الآيبوبروفين من المركب (BB) في الوسط الحامضي pH=4



شكل(1–8) النسبة المئوية لإطلاق الآيبوبروفين من المركب (BB)في الوسط القاعدي pH =8

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849



شكل(1–9) النسبة المئوية لإطلاق الآيبوبروفين من المركب (BB) في الوسط القاعدي pH=10

تبين من الأشكال (1–6) (1–7) (1–8) (1–9) إن سرعة التحلل Prodrug تختلف باختلاف الدالة الحامضية , إذ نلاحظ من ثبات الدواء المصاحب إن سرعة إطلاق الدواء تزداد في الأوساط القاعدية أكثر من الأوساط الحامضية , وهذا يطابق مع ما جاء به E.G.C.Clark[39], ويرجع سبب ذلك إلى كون الأَسترات ترتبط بسهولة مع النيكليوفيلات القوية مثل مجموعة الهيدروكسيل لينتج مركباً وسطياً من ارتباط مجموعةالهيدروكسيل على مجموعة الكاربونيل وهذا ما ذكره Forges وجماعته[40] .

تبين النتائج إن أَسرع مدة لتحلل الدواء كانت عند الدالة الحامضية pH=10 وهذا يتفق مع نتائج Shanbhag[41]. إن دراسة تحرر الدواء من المركب (Prodrug) تبرهن إن الدواء المصاحب لا يذوب بالماء وقليل الذوبان في العصارة المعدية (الأوساط الحامضية) . وبذلك يمكن إن يعطي للمركب فرصة للمرور من خلال المعدة بدون إن يسبب أَي إذى مع إعطاء مدة امتصاص أكبر داخل الأمعاء , والذي يبدأ من خلال تحلل الآصرة الأَسترية داخل الأمعاء الدقيقة وهذا ما أَكده Youngوجماعته الذين أَشاروا إلى تحلل النابروكسين والمحمل على جزيئة 5–Fluorouracil (5–FU) في الأوساط القاعدية أَكثر من الأوساط الحامضية[42]. إذ إن القرحة المعدية وغيرها من الآثار الجانبية سوف تقل بشكل كبير عند تناول الدواء المصاحب للآيبوبروفين, بسبب إزالة العامل المهيج للقرحة والآثار الأَخرى, وهي المجموعة الحامضية

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

(المجموعة الكاربوكسيلية) وتحويلها إلى مركب أستري (دواء مصاحب), وإن الآصرة الأسترية من المتوقع إن تتحلل في الأمعاء الدقيقة مؤدية بذلك إلى تحرر الدواء (دواء مصاحب)[43].

5.المصادر : (References)

[1] H. Surgya, R. Prakash, (2003)," Capping drug :development of prodrug resonance ", *Resonance* , 8 (2): (19-27) .

[2] M. Malmsten, (2003), " Biopolymer an inter faces", 2nd Ed, Marcel Dekker Inc .

[3] H. Hyo-Kyung L. Gordon, (2000), "Targeted prodrug design to optimize drug delivery" AAPS Pharm Sci., 2 (1): (48-58) .

[4] A.Verma, B.Verma, S. K., Prajapati and K .Tripathi, (2009) , "Prodrug as a chemical delivery system: A Review" , Asian J. Research Chem; 2(2):(100-103) .

[5] C. G., Wermuth, C. R., Ganellin, P. Lindberg and L.A., Mitscher, (1998), " Glossary of terms used in medicinal chemistry", Pure Appl Chem., 70 (5): (1129-1143) .

[6] P. Reusser, (2000), " Antiviral therapy: current option and challenges" , Schweiz Med Wochenschr, 130: (101–112) .

[7] G. L., Patrick, (2009), "An Introduction to Medical Chemistry" , 4th ed., Oxford, USA .

[8] D.R., Friend,G.W., Chang, (1984), "Acolon-specific drug-deliverysystem based on drug glycosides and the glycosides of colonic bacteria", J. Med Chem, 27 (3): (261–266) .

[9] A.Tsuji, T. Yamana, (1974), "Kinetic approach to the development in betalactam antibiotics. Prodrugs (I). Simultaneous determination of hetacillin and ampicillin, and its application to the stability of hetacillin in aqueous solutions", Chem Pharm Bull., 22 (10): (2434–2443).

[10] B. Bret, J. Louie-Helm, W. John, (2004), "Gastric Retentive Oral Dosage Form with Restricted Drug Release in the Lower Gastrointestinal Tract", United States Patent Application, (185-105).

[11] P.S., Schwartz, C.S., Chen, D.J., Waxman , (2003), "Sustained P450 expression and prodrug activation in bolus cyclophosphamide – treated cultured tumor cells. Impact of prodrug schedule on P450 gene-directed prodrug therapy", Cancer Drug Therapy, 10 (8): (571–582) .

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

[12] M.,Zaj, E.Pawelczyk, (2000), "Chemistry of Drugs", Poznan Medical Academy, Poland.

[13] A.Verma, B. Verma, S.K.,Prajapati and K .Tripathi, (2009) , "Prodrug as a chemical delivery system: A Review" , *Asian J. Research Chem*; 2(2):100-103 .

[14] K.A., Ashwini, (2006), "Preparation Characterization and Evaluation of mutual prodrug of Carboxylic group containing NSAID", MD Thesis., Government college of pharmacy Bangalore.

[15] K. Alla, and Pinheiro, Joaquim,(2011), "Comparison of renal effects of ibuprofen versus indomethacin during treatment of patent ductusarteriosus in contiguous historical cohorts ",Kushnir and Pinheiro BMC Clinical Pharmacology, 11(8).

[16] L.T., Yam, (1947),"The American journal of medicine";56:(604-616).

[17] C.Kumaresan, (2010), " S+ ibuprofen (dexibuprofen): The Superiornon steroidal anti-inflamatory agents for development of pharmaceuticals " , International Journal of Current Pharmaceuticals Research,2 .

[18] T.Valliyappan, N.N., Bakhshi, A.K., Dalai, (2008)," Pyrolysis of glycerol for the production of hydrogen or syn gas", Bioresource Technol; 99:(4476–83).

[19] S. Adhikari, S.D., Fernando, A. Haryanto, (2008),"Hydrogen production from glycerin by steam reforming overnickel catalysts" . Renew Energy;33:(1097–100) .

[20] H. J., Richtler, and J. Knaut, (1983), " Journal of the American Oil Chemists Society" Marketing and Economics of Oleochemicals in Western Europe. Proceedings of the World Conference on Oleochernicals, September18-23, 61,(2): pp: (169-70) .

[21] S. L., Bradbury, and W. B., Jakoby,(1972), "Glycerol as an enzyme-stabilizing agent: Effects on aldehyde dehydrogenase". Proc. Natl. Acad. Sci, 69, (2373).

[22] See the recent report from Frost & Sullivan: "R&D creating newavenues for glycerol" (4 August 2006). Available online at the URL: 77264824.

[23] M. Pagliario, M. Rossi, (2008),"The future of Glycerol: New usages for a versatile raw Material. Cambridge", : RSCPublishing.52.

[24] M. Noha, Yahya , G.S., AL-Dabbagh, (2013)," Kinetic Study of the Hydrolysis of synthesized Ibuprofen Ester and its Biological Activity "*J. Baghdad for Sci.* Vol.10(3) .(1026-1063) .

[25] نغم، قاسم الخفاجي (2011) ، " دراسه الفا –ل–فيوكوز وبعض المتغيرات الكيموحيوية في مصل دم مرضى اورام الدماغ الحميدة والخبيثة " ،رساله ماجستير،كلية العلوم جامهة تكريت

[26] H.E.,Weimer , and J.R.,Moshin,(1953), " Comparative effect of Intramuscular Injections of ACTH,cortisone , and Saline on Serum Glycoprotein Levels" Proc. Med :(8434-8437) .

[27] C.Rimingto , (1990), " *J.Biochem*" , (3: 931) .

[28] N.W.,Jaffe , J.physiol, (1886), " Chem"., (391:1315) .

[29] N. Tietz ,C. A., Burtis,E.R., Ash wood,W.B., Saunders, (1999) "Text book of Clinical Chemistry", 3rd Ed., (819-861) .

[30] G.Hillmann, (1971),"Fortlaufende Photometric Messung der Sauren Prostataphosphatase –Aktivitot".Z Klin Chem u Klin Biochem.,9(3):(2730-274) .

[31] ضمياء ,وجيه يعقوب (2013) , " تحضير أحد مشتقات السوربيتول ودراسة تأثيره على بعض المتغيرات البايوكيميائية في مصل الدم " رسالة ماجستير , كلية التربية للعلوم الصرفة, جامعة تكريت.

[32] P.T,Vanhooren,E.J,Vandamme,(1999)(L-Fucoseoccurrence, Physiological role ,Chemical, enzymatice and microbial synthesis), "*Chem Technol Biotechol*" , 37: (62-479) .

[33] بشار, حفظي الخالدي (2014) , " تحضير بعض مشتقات الباراسيتامول الفوسفاتية الجديدة المقترحة كدواء مصاحب ودراسة تأثيرها على انزيم الفوسفاتيز القاعدي المنقى جزئيا من مصل دم الاشخاص المصابين بداء السكري" رسالة ماجستير , كلية العلوم , جامعة تكريت .

[34] P.Kumar, S.S.,Padi, P.S.,Naidu , A.Kumar, (2007) , "Cyclooxygenase inhibition attenuates 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in rats: possible antioxidant mechanisms". *Fundam Clin Pharmacol. Jun*;21(3): P: (297-306).

[35] A.Dhir, P.S.,Naidu, S.K.,Kulkarni , (2007), "Neuroprotective effect of nimesulide, a preferential COX-2 inhibitor, against pentylenetetrazol (PTZ)- induced chemical kindling and associated biochemical parameters in mice", *Seizure*;456 (7): P: 7.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 11, Issue 4, December 2016 , p.p(33-55)
ISSN 1992 – 0849

[36] E. Harboe , C. Larsen , M.Johansen , and H. P.,Olesen , (2010), "Macromolecular prodrugs. XIV. Absorption characteristics of Naproxen after oral administration of a dextran T-70-Naproxen ester Prodrug in pigs" , *Int. .I. Pharm.*; 53: P: (157-165) .

[37] S. W.,Tsai , J.J.,Lin , C.S.,Chang, and J. P.Chen, (2009)." Enzymatic synthesis of (s)-Ibuprofen ester prodrug from racemic Ibuprofen bylipase in organic solvents", *Biotechnol Progress*: PP:(19-22).

[38] Chun-Sheng ,Chang and Shau-Wei, Tsai ., (2012) , "A facile enzymatic process for the preparation of (s)-Naproxen ester Prodrug in organic solvents".;1893, (8) P: 3 .

[39] E.C.G.,Clark, William, clowes .&sons, Limited. London, beccles. and Colchester, (2008), "Isolation and identification of drugs"; 1: PP: 39,55.

[40] T.Forges , Monnier- Barbarino, P.Leheup ,B. Jouvetp., (2006), "Pathophysiology of impaired ovarian Function in Galactosaemia " . Hum Reprod- Update.; 12(5):P: (84-573) .

[41] V. R.,Shanbhag, A. M.,Crider , R.Gokhale, A.Harpalani, and R. M. Dick, (2010)," 215 Ester and amide prodrugs of Ibuprofen and Naproxen: Synthesis, anti-inflammatory activity, and gastrointestinal toxicity" , *J. Pharm. Sci.*; 81:P: (149-154).

[42] Young, Wook .Yang. Jeoung, Soo. Lee. Inho, Kim. Yun, Jin. Jung. Young, Mi. Kim.(2006). "Synthesis and properties of N-nicotinoyl-2- (5-fluorouracil-1-yl) D,L-glycine ester as a Prodrug of 5-fluorouracil for rectal administration" , P:(18-35) .

[43]H.E.,Taylor,K.B.,Sloan,(1998), "1-Alkylcarbonyloxymethyl Prodrugs of 5-fluorouracil(5-FU): synthesis, Physicochemical properties, and topical delivery of 5-FU " , *J.Pharm. Sci.*; 87 (1) : PP (15-20) .