تحضير بعض الأدوية المصاحبة والمسندة على بوليمرات طبيعية

اياد شاطي ضايع فهد الجنابي ، علي طه علي السامرائي
قسم الكيمياء ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

الملخص

تم في هذا البحث تحضير بعض البوليمرات الجديدة (كيتين –عامل ربط– دواء) كأنظمة بوليمرية حاملة للدواء، ودراسة تحلل أو اطلاق الدواء خارج جسم الكائن الحي في محاليل ذات دوال حامضية مختلفة ، وتضمن الجزء الأول استخلاص وتنقية الكيتين من قشور الروبيان[1] ، اما الجزء الثاني فتضمن تحضير المركب (كيتين– عامل ربط– دواء)[2] ، والجزء الثالث تضمن دراسة اطلاق الدواء النقي(الحر) من البوليمرات الدوائية المحضرة في ثلاث دوال حامضية فسيولوجية هي (pH1.2)،(pH7.4)، (pH9.4))[3] .

المقدمة

البوليمرات الطبيعية والصناعية في انظمة تحرر الدواء
Natural and Synthetic polymers as Drug Release System

تستخدم البوليمرات في الوقت الحاضر بصورة واسعة في التطبيقات الطبية عن طريق تصنيع مواد حيوية Biomaterials ، وهي المواد التي تستخدم لتكون على اتصال مباشر مع انسجة الجسم ، وتدخل هذه المواد بصورة اساسية في التقنيات الطبية والصيدلانية ، فالأنظمة البوليمرية الناقلة Drug Delivery system، والقلب الصناعي ، والمفاصل الصناعية ، وخيوط العمليات والعدسات اللاصقة كلها تطبيقات ناجمة عن استخدام البوليمرات[4] .

ان التطورات الكبيرة في تحسين طرق تحضير الأدوية مثل التطورات في الهندسة الوراثية والاقتراب من معرفة الخارطة الجينية للإنسان والكيمياء أدت الى تطور كبير في العوامل العلاجية وأن الغالبية العظمى من هذه التطورات هو استخدام حاملات للأدوية وبالأخص الأدوية ذات الامتصاص الواطئ إذ قادت الى زيادة كفاءة الأدوية بشكل كبير وقد استخدمت البوليمرات للسيطرة على سرعة انحلال الدواء الذي يستمر لعدة ايام او سنين أن اختيار البوليمرات الطبيعية ومنها البولي سكريات والمتمثلة بالكيتين والكيتوسان لتحميل الأدوية عليها لتكوين أنظمة انحلال مسيطر عليها يعود للأسباب التالية :

1- احتواء هذه البوليمرات على مجاميع فعالة مناسبة لعمليات الربط الكيميائي والفيزيائي.

2- لها قدرة على التحلل البيولوجي داخل جسم الكائن الحي.

3- ليس لها أي مضار سمية للكائن الحي.

3- إمكانية استخدامها بعد ربطها بالأدوية بعدة أشكال منها العلاج الفموي (oral) ، أو عن طريق الأنف (nasal) ، أو عن طريق الجلد (transdermal).

4- أمكانية تطبيق خاصية الخزن والانتشار واستخدامها في انتاج الأدوية على مثل هذا النوع من البوليمرات لما تتمتع به من خواص فيزياوية وكيمياوية (Physicochemical properties)[5][6]

فوائد أنظمة تحرر الدواء Benefits of Drug Release System

1- المحافظة على تركيز الدواء داخل جسم الكائن الحي والحصول على أفضل مستوى علاجي مع اختزال التأثيرات الجانبية كالسمية إذ يبقى مستوى الدواء ثابتا" تقريبا" ضمن المستوى العلاجي المرغوب فيه [7]

2- زيادة استقراريه الدواء داخل الجسم وحمايته من العمليات الوظيفية غير المرغوبة [8] .

3- زيادة راحة المريض النفسية بسبب اختزال الجرع اليومية والتخلص من الملل والنسيان .

4- استخدام هذه الأنظمة في استهداف الأجزاء المصابة دون إلحاق الضرر بالخلايا غيرالمصابة [9] .

5- حماية الأدوية غير المستقرة من الانحلال الكيميائي السريع داخل الجسم والتي تكون ذات أنصاف أعمار قصيرة [8]

6- تخفيف المشاكل المرافقة مع جهاز المناعة عند استخدام الأدوية مع السيطرة على سرعةالانحلال فضلاً عن زيادة التوافق الحيوي (Biological Compatibility) [9,8]

وبناء على ما تقدم يهدف البحث إلى:

1- إجراء عملية التحلل المائية القاعدية لمسحوق قشور الروبيان من اجل الحصول على البوليمر الطبيعي الكيتين.

2- تحويل الكيتين الى الكيتوسان بعملية الDeacetylation

3- تحميل عقار الفولتارين على البوليمر المستخلص (الكيتين) عن طريق تكوين رابطة أستر ية

4- تشخيص البوليمرات والأدوية المحملة بالطرق الطيفية مثل الأشعة تحت الحمراء (IR) والأشعة فوق البنفسجية (U.V) وتقنية التحليل العنصري الدقيق (CHN)

5- دراسة إطلاق الدواء من البوليمرات وضمن الدالة الحامضية للمعدة (PH=1.2) والأمعاء الدقيقة (PH=9.4) وبلازما الدم (PH=7.4) خارج جسم الكائن الحي لبيان مدى صلاحيتها كأدوية تخضع لنظام الإطلاق المسيطر عليه.

الجزء العملي

الأجهزة المستخدمة

تم استخدام الأجهزة الآتية في تحضير وتشخيص البوليمرات والأدوية المسندة عليها

1-جهاز قياس طيف الأشعة تحت الحمراء Infrared Spectrum Measurement

سجلت قياسات أطياف الأشعة تحت الحمراء للمركبات والبوليمرات المحضرة وعلى شكل أقراص KBr وباستخدام جهاز من نوع FTIR-(Shimadzu Spectra photometer) والموجود في مختبر قسم الكيمياء ، جامعة مارتن لوثر Martin – Luther Unversität – المانيا

2- جهاز قياس الاطياف الاليكترونية Electronic Spectra Measurements

سجلت قياسات الأطياف الاليكترونية للمركبات والبوليمرات المحضرة باستخدام جهاز من نوع (JASCO-V-530) واستخدمت خلايا الكوارتز ذات قطر (1cm) ضمن المدى (200-400nm) وقيست النماذج في المختبر المركزي في جامعة تكريت.

3- جهاز التحليل العنصري الدقيق Elemental analysis (CHN)

سجلت قياسات التحليل العنصري الدقيق للمركبات والبوليمرات المحضرة باستخدام جهاز من نوع CHNS 932 (LECO) and Vario elemental analyzers والموجود في مختبر قسم الكيمياء ، جامعة مارتن لوثر Martin – Luther Unversität – المانيا

المواد الكيمياوية المستخدمة

استخدمت المواد الأتية والمجهزة من الشركات المؤشرة إزاء كل مادة وكما في الجدول ادناه.

وقد تم استخدام المواد دون الحاجة إلى تنقية اضافية لكونها ذات درجة عالية من النقاوة .

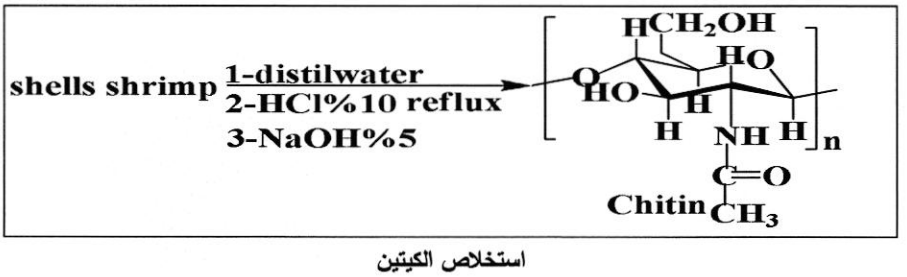
المواد الكيميائية المستخدمة والشركات المجهزة لها

ت	اسم المادة الكيمياوية	الصيغة الكيميائية	الشركة المجهزة
1	كلوريد الثايونيل	$SOCl_2$	BDH
2	كلوريد الليثيوم	LiCl	Fluka
3	الفولتارين	$C_{14}H_{20}Cl_2NNaO_2$	لشركة العامة لصناعة الادوية SDI

طرق العمل المتبعة:

اولا: استخلاص الكيتين

استخلص الكيتين بعد عملية غسل قشور الروبيان بالماء المقطر أولاً وتجفيفه ، ثم طحنه طحناً جيداً ، ثم وزن (75gm) من القشور المطحونة و مزجها مع (300ml) من (10% HCl) في دورق دائري سعة (500ml) ثم أجريت على المزيج عملية التصعيد الحراري وبدرجة (90 C) لمدة ثلاثة ساعات مع التحريك المستمر بواسطة المحرك الميكانيكي.بعدها رشح المسحوق وغسل بالماء المقطر ثم جفف في فرن التجفيف تحت الضغط المخلخل. ثم مزج المسحوق مع (250ml) من (5% NaOH) وأجريت عملية التصعيد لمدة (12)ساعة وبدرجة حرارة (80°C) ثم رشح المحلول وغسل بالماء المقطر ثم جفف في فرن التجفيف في درجة حرارة (50°C) وتحت الضغط المخلخل ، وكان الناتج النهائي (33gm) وتم تشخيص الناتج بتقنية الـ IR[10].



استخلاص الكيتين

ثانياً : تحضير كلوريد الفولتارين

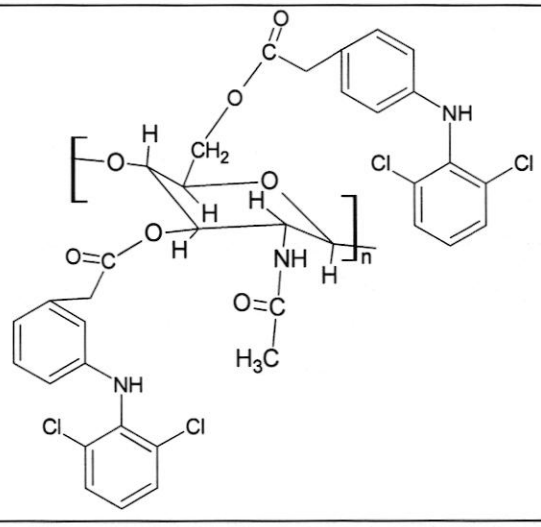
أخذ (3gm،0.01mol) من الفولتارين في دورق دائري سعة (100ml) وأضيف إليه (2.5ml) من كلوريد الثايونيل ($SOCl_2$) ، ثم أجريت عليه عملية التصعيد الحراري و بدرجة حرارة (40 C°) وبعد مضي ساعتين من بدأ التفاعل لوحظ تكون راسب رمادي تم إيقاف التفاعل وترك المزيج بمعزل عن الهواء لمدة ساعتين للتخلص من ($SOCl_2$) المتبقي ، ثم جفف في فرن كهربائي تحت الضغط

المخلخل بدرجة حرارة (C° 35) وقيست درجة الانصهار له وكانت (100°C-102). وتم أخذ طيف (IR) للمركب الناتج.

ثالثاً : تحميل المادة الدوائية كلوريد الفولتارين على الكيتين

في دورق دائري سعة (100ml) وضع (2gm) من الكيتين في (25ml) من مزيج من (DMF,LiCl %5) لمدة ساعة ونصف مع التحريك المستمر بواسطة المحرك المغناطيسي ، ثم أضيف إليه (2gm) من مادة (كلوريد الفولتارين) ومزجت المادة بواسطة المحرك المغناطيسي وبعد مضي (10) دقائق أضيف إليه قطرات من البريدين ،ولوحظ بعد ساعة ونصف تكَون راسب بني. وبعد انتهاء التفاعل رشح الراسب وغسل بالهكسانثم بالإيثانول الساخن وجفف تحت الضغط المخلخل وبدرجة (50°C) لمدة ساعتين ونصف ثُم سُحب وزن كلوريد الفولتارين المحمل على الكيتين وكان (1.67gm) وشخَص الناتج بواسطة تقنية ال(IR). تم كبس المادة الناتجة على شكل أقراص دائرية وزن كل واحد منها (500mg) ويضغط 8طن/cm^2 [11].

الجدول (1) يبين التركيب والخواص للمركب كلوريد الفولتارين المحمل على الكيتين

درجة التفكك	اللون	الحصيلة%	التركيب الكيميائي
264- 267d	بني فاتح	83.5	

وتم حساب وزن الفولتارين المحمل وفق القانون التالي:

وزن الفولتارين المحمل= وزن الفولتارين الأصلي – وزن الفولتارين المتبقي

وزن الفولتارين المحمل= 2gm – 0. 33gm =1.67gm

وتم تحديد نسبة الدواء المحمل إذ كان وزن كلوريد الفولتارين المحمل على الكيتين والبالغة (1.67gm) وفق القانون التالي :

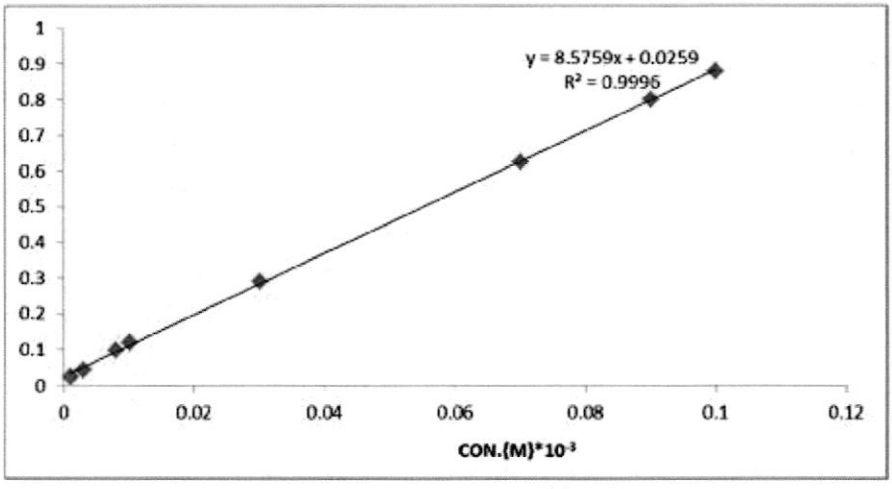
$$Loading\ Drug\ \% = \frac{Amount\ of\ Drug\ Loaded}{Amount\ of\ Drug\ taken\ for\ Loading} \times 100$$

$$\text{Loading Drug \%} = \frac{1.67}{2} \times 100$$

Loading Drug % = 83.5%

قياس منحني المعايرة لعقار الفولتارين

تم تحديد منحني المعايرة للفولتارين إذ جرى رسم العلاقة بين التركيز المولاري والامتصاصية لغرض تحديد منحني المعايرة القياسي كما في الشكل(2) إذ تم تحضير محاليل ذات تراكيز مختلفة من المادة الدوائية ذات التركيز $1x10^{-3}$ باستخدام الايثانول المطلق وقد كانت تراكيز المحاليل كما يلي $1x10^{-4}$,$9x10^{-5}$,$7x10^{-5}$,$3x10^{-5}$,$1x10^{-5}$, $8x10^{-6}$, $6x10^{-6}$, $1x10^{-6}$



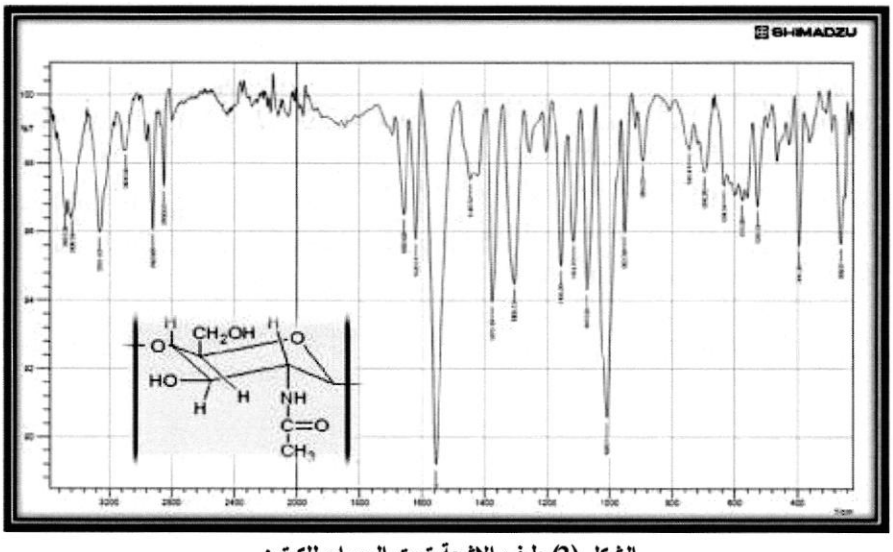
الشكل (1) يوضح منحني المعايرة للفولتارين

عملية طرح الفولتارين خارج الجسم

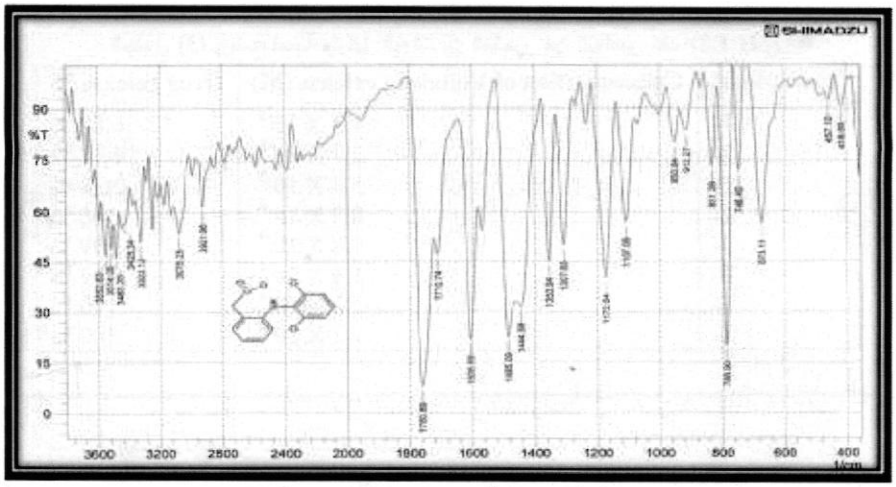
في دورق دائري سعة (150ml) تم وضع (100ml) من المحلول المنظم pH 1.2 او من المحلول المنظم pH 7.4 أو من المحلول المنظم pH 9.4 وأضيف إليه البولمير المحمل بالفولتارين على شكل قرص دائري وزنه (500mg) وأجريت الدراسة بدرجة حرارة الغرفة مع التحريك المستمر بواسطة محرك مغناطيسي، إذ قدرت نسبة تحرر المادة الدوائية المحملة على الكيتين باستخدام جهاز (U.V-visible) عند طول موجي (311) نانومتر حيث تم سحب (1ml) من المحلول ونقل إلى قنينة حجمية سعتها (10ml) وأكمل الحجم بالماء المقطر وقيست الامتصاصية بخلية من الكوارتز سمكها (1cm) وجرى تكرار هذه العملية يومياً في الوقت نفسه إلى أن استقرت القراءات وبعد سحب كل (1ml) يضاف في الوقت نفسه (1ml) من المحلول المنظم نفسه لتعويض حجم المحلول وابقائه ثابتاً على .(100ml)

النتائج والمناقشات:

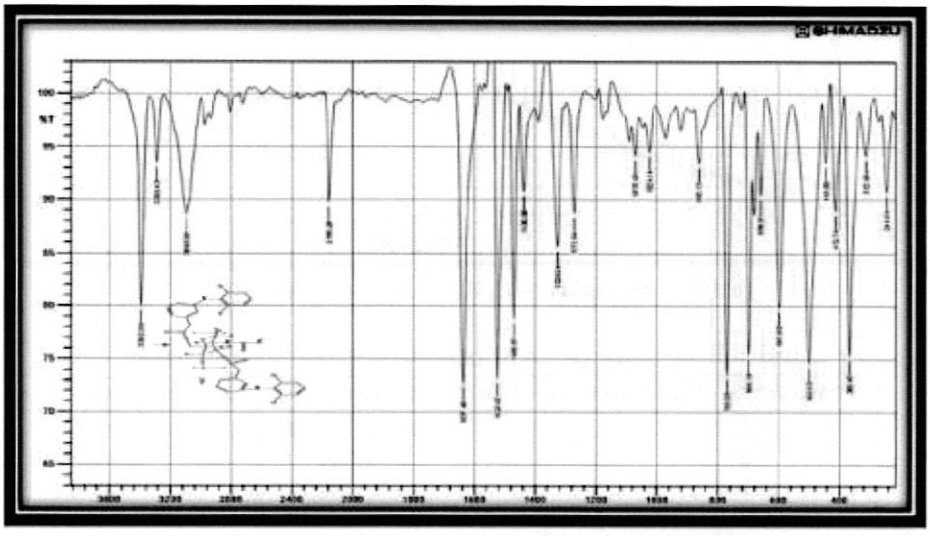
تم تسجيل طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للكيتين وبقية المركبات المحضرة منه حيث اظهرت الامتصاصات الناتجة تطابق كبير مع قيم الحزم المتوقعة كما في الاشكال ادناه:



الشكل (2) طيف الاشعة تحت الحمراء للكيتين



الشكل (3) طيف الاشعة تحت الحمراء لكلوريد الفولتارين



الشكل (4) طيف الاشعة تحت الحمراء للكيتين وكلوريد الفولتارين

لقد اظهرت اشكال اطياف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبات المحضرة كافة الحزم التي تدل على صحة تحضير هذه المركبات بمقارنتها مع الدراسات السابقة [13] [14]

كذلك تم تشخيص المركب الناتج عن طريق تقنية التحليل العنصري الدقيق (C.H.N) وقد اظهرت النتائج المقاسة عملياً تطابقاً كبيراً مع النتائج النظرية مما يعطي دليلا قويا على تكوين المركب.

والجدول (2) يوضح القيم العملية والنظرية للمركب

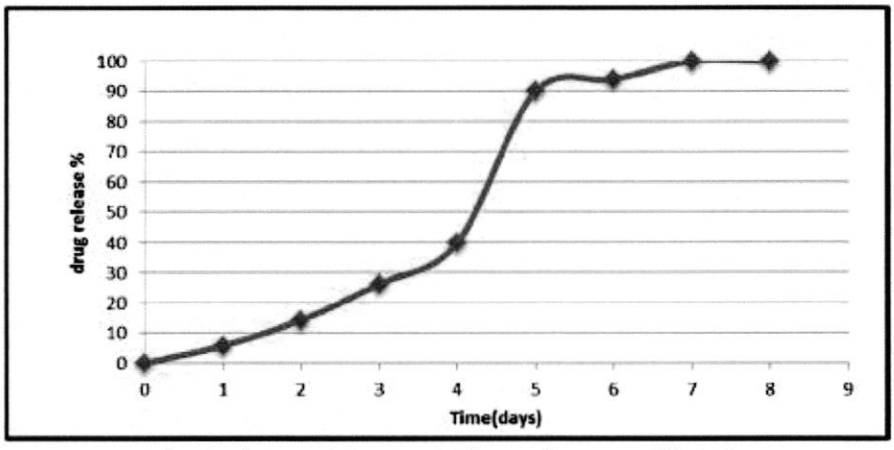
	C %	H %	N %
Practical	56.39	4.11	5.53
Theoretical	56.64	4.44	5.21

تأثير الدالة الحامضية (pH) على نسبة تحرر الفولتارين من البوليمر

درست نسبة التحرر في المحاليل (P.B.S) (S.G.F) (S.I.F). إذ تم رسم العلاقة بين النسبة المئوية للفولتارين المتحرر (Drug release %) والزمن (Time (days) عند كل دالة حامضية والنتائج المتحصل عليها موضحة في الاشكال (5 , 6, 7)والجداول (3) (4) (5) إذ تُظهِر هذه الأشكال أن الدالة الحامضية لها تأثير كبير على معدل تحرر الفولتارين إذ أعطى النموذج نسبة تحرر أعلى عند القيم العالية للدالة الحامضية (pH) عند (pH=9.4) إذ تزداد نسبة التحرر مع زيادة قيمة (pH). ويرجع السبب في ذلك إلى حدوث عملية الصوبنة في الوسط القاعدي حيثُ مجموعة الهيدروكسيد (O-H) تعدُ نيوكلوفيل قوي لذلك فأنها قادرة على مهاجمة كاربون الكاربونيل للأستر.

الجدول (3) يوضح نسبة وتركيز الفولتارين المتحرر من البولمير عند (pH 1.2)

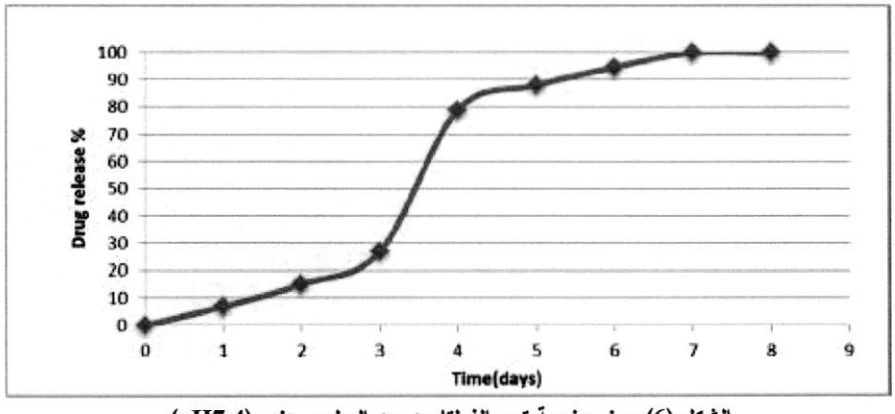
Time (days)	Concentration of Voltairen release (M)	Drug release %
1-	1.3×10^{-5}	6.82 %
2-	2.9×10^{-5}	14.32 %
3-	5.4×10^{-5}	26.4 %
4-	8.2×10^{-5}	40 %
5-	1.8×10^{-4}	90 %
6-	1.9×10^{-4}	94 %
7-	2×10^{-4}	100 %
8-	2×10^{-4}	100 %



الشكل (5) يوضح نسبة تحرر الفولتارين من البوليمر عند (pH 1.2)

الجدول (4) يوضح نسبة وتركيز الفولتارين المتحرر من البولمير عند (pH 7.4)

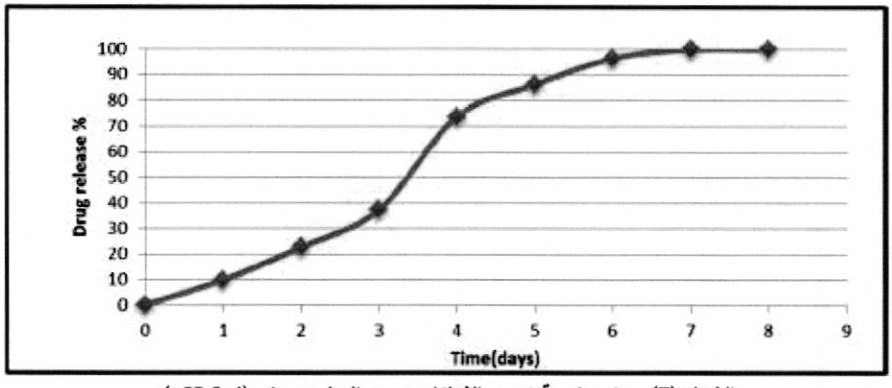
Time (days)	Concentration of Voltairen release (M)	Drug release %
1-	1.7×10^{-5}	6.95 %
2-	3.6×10^{-5}	19%
3-	6×10^{-5}	27%
4-	1.6×10^{-4}	79%
5-	1.9×10^{-4}	88%
6-	2.1×10^{-4}	93.6 %
7-	2.4×10^{-4}	100 %
8-	2.4×10^{-4}	100 %



الشكل (6) يوضح نسبة تحررالفولتارين من البوليمر عند (pH7.4)

الجدول (5) يوضح نسبة وتركيز الفولتارين المتحرر من البولمير عند (pH 9.4)

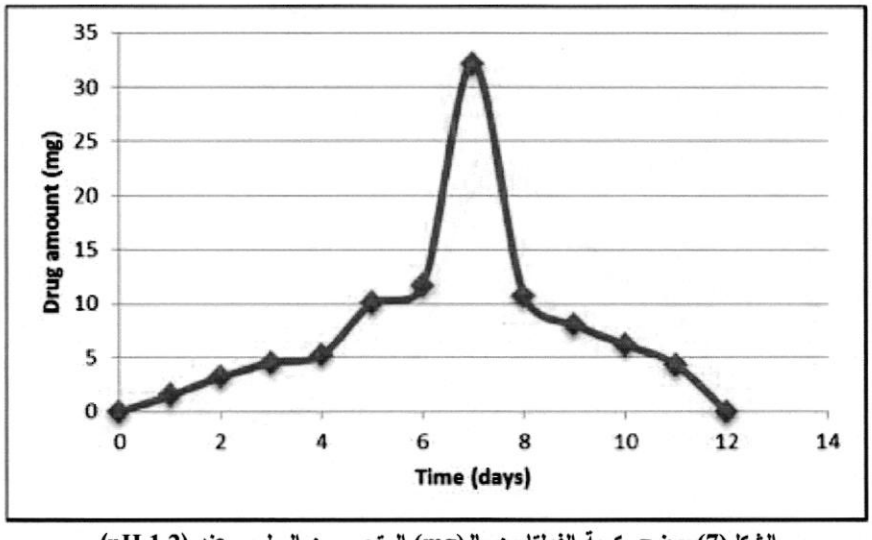
Time (days)	Concentration of Voltairen release (M)	Drug release %
1-	2.9×10^{-5}	9.89 %
2-	6.8×10^{-5}	22.70 %
3-	1.2×10^{-4}	40.4%
4-	2.4×10^{-4}	73.7 %
5-	2.5×10^{-4}	86.2 %
6-	2.8×10^{-4}	96.5 %
7-	2.9×10^{-4}	100 %
8-	2.9×10^{-4}	100 %



الشكل (7) يوضح نسبة تحرر الفولتارين من البوليمر عند (pH 9.4)

الجدول(6) يوضح كمية الفولتارين المتحرر من البوليمر عند pH 1.2

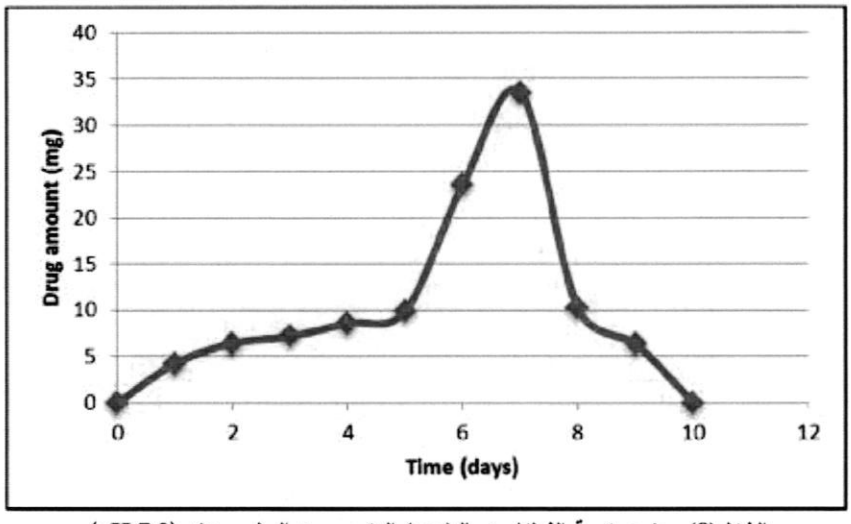
Time (days)	Drug amount (mg)
1-	1.49 mg
2-	3.18mg
3-	4.511mg
4-	5.26 mg
5-	10.12mg
6-	11.70mg
7-	32.11mg
8-	10.74mg
9-	8.05mg
10-	6.21mg
11-	4.32mg
12-	Zero mg



الشكل(7) يوضح كمية الفولتارين بالـ(mg) المتحرر من البوليمر عند (pH 1.2)

الجدول(7) يوضح كمية الفولتارين المتحرر من البوليمر عند pH 7.2

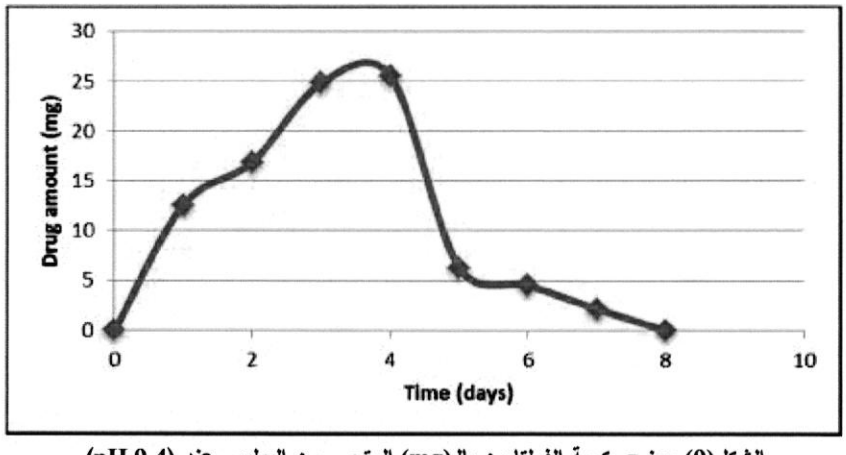
Time (days)	Drug amount (mg)
1-	4.20 mg
2-	6.355mg
3-	7.124mg
4-	8.534mg
5-	9.86mg
6-	23.51mg
7-	33.5mg
8-	10.15mg
9-	6.3mg
10-	Zero mg



الشكل(8) يوضح كمية الفولتارين بالـ(mg) المتحرر من البوليمر عند (pH 7.2)

الجدول(8) يوضح كمية الفولتارين المتحرر من البوليمر عند pH 9.4

Time (days)	Drug amount (mg)
1-	12.56 mg
2-	16.90mg
3-	24.83mg
4-	25.54mg
5-	6.3mg
6-	4.52mg
7-	2.16mg
8-	Zero mg



الشكل(9) يوضح كمية الفولتارين بالـ(mg) المتحرر من البوليمر عند (pH 9.4)

المصادر

1. Y. Huang, C. Chiang, M. Yeh, J. of Microencapsulation, 20, 247-260, 2003.
2.Demetrio's Misirlis Thesis Ecole Polytechnique Federale de Lausanne, Lausanne 2005.
3. L. Wise D" Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Marcel Dekker, New York, Basel. 2000.
4. E. Piskin. Biologically modified polymeric biomaterials surfaces: Introduction Clinical materials. 11, 3-7. 1996.
5. M., Crassi G. Grassi, Current Drug Delivery, 2, 1, 97-116. 2005.
6. D. Kaushik, S.Sardana,*J.pharma Education Research*,44, 274-282, 2010
7. L.B. peppas, "Polymer in controlled Drug Delivery" Medical plastic. and Biomaterial s. November, 1997
8. G. Bertrame, Katzung, "Basic and clinical pharmacology", united State 11th, 2009.
9. J. Kost. R. Langer, J. Advance Drug Delivery, 46, 1-3, 125-148, 2001.
10. M. Rinaudo, J. Progress in polymer Science, 31, 603-632, 2006.
11."British Pharmacopoeia" 4th Ed, by System Simulation Ltd., The statinery office, London, 2005
12. G. Bertrame, Katzung, "Basic and clinical pharmacology", united State 11th, 2009.
13. عبد ، سعدون نصر" استخدام البوليمرات الطبيعة في تحميل بعض المركبات الدوائية وا إنتاج أنظمة الأطلاق البطيء" رسالة ماجستير ، قسم الكيمياء ، كلية العلوم ، جامعة تكريت (2011)
14.Girish kumar Tripathi, Satyawan Singh, Shrishti Saroh, Archana Singh. Ravi kant Dubey: J. chem. Pharm. res. 2012, 4(5): 2656-2665

Synthesis of some new drugs supported on natural polymers

Ayad Shatti Dyayea , Ali Taha Ali AL-Samaraie
Deprement Chemistry , College of Science , Universty of Tikrit , Tikrit , Iraq

Abstract

In this work the Synthesis of new polymers (chitin-binder -drug) as polymeric systems containing drug was carried. The release of the drugs in vitro in deferent baffer solutions was studied. First part of the work included the extraction and purificion of chitin from Shrips Shells(1). The second part include the Synthesis of (chitin-binder-drug)(2). The third part was the release of pure drug from the polymer system at three pH different (pH1.2), (pH7.4), (pH9.4)(3)