بسم الله الرحمن الرحيم

تحضير متراكب الأسبرين وحمض الجلوتاميك للاستعمال الفموى

الملخص

تم تحضير متراكب الأسبرين وحمض الجلوتاميك باستخدام طريقة التجفيف بالتجميد وقد تم التعرف عليه بواسطة أجهزة الكتلة الطيفي وجهاز المسح الحراري والرنين المغناطيسي والاشعة تحت الحمراء وأظهرت النتائج تكون متراكب أيونى من الأسبرين و حمض الجلوتاميك بنسبة مولارية ١:١.

وقد تم دراسة الشكل الخارجي للمتراكب المتكون وكذلك أشكال بلورات كل من الأسبرين وحمض الجلوتاميك والذي أوضح تكوين شكل جديد من قشور صغيرة متجمعة في شكل يشبه الصدفة البحرية ذات فتحات ومعقدة التركيب. وقد تمت دراسة تذويب كلا من المتراكب والأسبرين فى الوسط المعدى وتبين ذوبان المتراكب فى خلال عشرة دقائق.

ونظرا لوجود تاثير مباشر من الاسبرين على جدار المعدة الامر الذى يؤدى الى التهاب الاغشية المبطنة لها وتكون القرح المعدية فقد كان الهدف من تكوين هذا المتراكب هو التغلب على آثار الأسبرين الجانبية فى المعدة عند التعاطى. لذا فقد تم دراسة تأثير المتراكب على أنسجة المعدة لفئران وستر وقد ظهر جليا أن انسجة المعدة لم تتاثر ولم يظهر عليها اى تغيير عند إعطاء المتراكب.

تحضير متراكب الأسبرين وحمض الجلوتاميك للاستعمال الفموى

الوصف الكامل

خلفية الاختراع:

يعتبر الأسبرين (ASA) من أقدم الأدوية المسكنة والخافضة للحرارة ومن مضادات الالتهابات غير الاستيرويدية والتي لاتزال تستخدم حتى الآن وخاصة لمرضى القلب للعمل على تميع الدم ولمنع تكون جلطات دموية والاقلال من حدوث ضيق فى الشرايين التاجية. والاسبرين عقار حامضي يحتوى على مجموعة كربوكسيل حرة ومن آثاره الجانبية انه يتسبب بشكل مباشر في التهاب أنسجة المعدة في حالة إعطائه عن طريق الفم وهو مايؤدى إلى حدوث القرح المعدية. وحيث أن حمض الجلوتاميك من الاحماض الامينية وهى مركبات طبيعية يحصل عليها الجسم من خلال الطعام التي قد تكون متراكبات مع مواد معينة.

ولذلك فان دراسة تكوين متراكب من الأسبرين و حمض الجلوتاميك وإعداده في صورة صلبة يسهل التعامل معها لتحضير الأشكال الصيدلية قد يؤدى إلى خفض الآثار الجانبية المباشـــرة للأسبرين على أنسجة المعدة.

الوصف العام للاختراع:

تم تحضير المتراكب في صورة بلورات صلبة بيضاء اللون سريعة الذوبان بواسطة طريقة التجفيف بالتبريد بنسبة مولارية ١:١ لكل من الأسبرين وحمض الجلوتاميك وذلك لاستخدامها فمويا حيث يمكن صياغتها على هيئة أشكال صيدلية فموية مثل الاقراص أو الكبسولات. وقد تم تقييم المتراكب بواسطة كل من:

١- جهاز المسح الحراري
٢- دراسة شكل البلورات بالميكروسكوب الالكتروني
٣- جهاز الكتلة الطيفية
٤- جهاز الأشعة تحت الحمراء
٥- جهاز الرنين النووى المغناطيسى
٦- تأثير المتراكب على أنسجة المعدة لفئران وستر

شرح مختصر للرسومات:

١- رسم توضيحي لخطوات تحضير المتراكب

٢- صورة المسح الحراري لتكوين المتراكب بالمقارنة مع الأسبرين و حمض الجلوتاميك

٣- صور البلورات للأسبرين و حمض الجلوتاميك والمتراكب بالميكروسكوب الالكتروني

٤- صورة مقياس الكتلة الطيفية

٥- صورة الأشعة تحت الحمراء للمتراكب بالمقارنة مع الأسبرين و حمض الجلوتاميك

٦- صور أنسجة المعدة لفئران وستر بعد تعرضها للمتراكب

٧- رسم توضيحي لتذويب المتراكب بالمقارنة مع الاسبرين

الوصف التفصيلي:

- طريقة تحضير المتراكب :

تم تحضير المتراكب كما في شكل ١ باستخدام الماء المقطر كمذيب لكل من الأسبرين و حمض الجلوتاميك (بنسب معيارية متساوية) وذلك باستخدام كمية زائدة من الماء لضمان الذوبان وبعد ذلك تم تجميد المحلول الصافي لمدة ١٢ ساعة ثم تجفيده لمدة ٧٢ ساعة ثم تجميع ذرورات المتراكب وحفظها بعيدا عن الحرارة والرطوبة لحين إجراء التجارب المناسبة.

اولا: المسح الحراري:

قمنا بعمل المسح الحراري لكل من الأسبرين وحمض الجلوتاميك وكذلك المتراكب كما في شكل ٢ الذي يوضح أن القمة الحرارية الممتصة للأسبرين عند درجة حرارة ١٣٨,٠٢ والتي تماثل درجة انصهار الأسبرين وكان المحتوى الحراري ١٩٤,٠٣ جول لكل جرام بينما كانت القمة الحرارية الممتصة لحمض الجلوتاميك عند درجة حرارة ٢٠٧,٥١ والتي تماثل درجة انصهار حمض الجلوتاميك وكان المحتوى الحراري 496.72 جول لكل جرام كما في جدول ١.

وقد لوحظ عند إجراء المسح الحراري للمتراكب اختفاء القمم الحرارية المميزة لكل من الأسبرين وحمض الجلوتاميك ، مع ظهور قمة جديدة عند 113.3 ومحتوى حراري 7.47 جول لكل جرام. وهذا إنما يدل على تكون متراكب من جزيئات الأسبرين وحمض الجلوتاميك.

جدول (١)

Parameter	Aspirin	Glutamic acid	Complex
Peak °C	138.02	207.51	113.3
Heat mj (ΔH)	- 970.16 mj	- 2.48 j	- 37.35 mj
Heat j/g	- 194.03	- 496.72	- 7.47

ثانيا: صور البلورات للأسبرين وحمض الجلوتاميك والمتراكب بالميكروسكوب الالكتروني:

وقد أظهرت صور الميكروسكوب الالكتروني كما في الشكل ٣ صورة السطح الخارجي للأسبرين وحمض الجلوتاميك والمتراكب المتكون وأظهرت فرق واضح في شكل البلورات المعقدة الشكل ويبدو كرقائق متجمعة على شكل صدفة بحرية ذات سطح خشن وبها فتحات. بينما كانت بلورات الأسبرين ابريه الشكل أما بلورات حمض الجلوتاميك فكانت على شكل جسيمات orthorhombic.

ثالثا: مقياس الكتلة الطيفي:

يظهر الشكل ٤ مقياس الكتلة الطيفي من المتراكب المحضر. وحث أن الوزن الجزيئي من الأسبرين هو ١٨٠ وحمض الجلوتاميك هو ١٤٧ ، ومن المتوقع أن الوزن الجزيئي للمتراكب هو مجموع من الأوزان الجزيئية للاثنين أي ٣٢٧. في الشكل ٣ ، وجود ذروة صغيرة عند ٣٢٧ التي تمثل ذروة الجزيئية الأيونية وهو مايعكس تشكيل معقد بنسبة ١:١(stochiometric ratio).

رابعا: دراسة امتصاص الأشعة تحت الحمراء الطيفي (FTIR):

جدول (2)

Aspirin	Glutamic acid		
1690	3075	1516	1352
Complex			
1686	3061	1514	1356

يظهر الشكل ٥ طيف الأشعة تحت الحمراء لكل من للأسبرين وحمض الجلوتاميك والمتراكب المحضر. بينما يوضح جدول ٢ الترددات الشريطية لكل من الاسبرين وحمض الجلوتاميك والتى تاثرت نتيجة للتفاعل بينهما لتكوين المتراكب. وحيث ان حمض الجلوتاميك حمض اميني يتميز بوجود مجموعة امين فقد لوحظ ان الرقم الموجى الخاص بالطيف الشريطى للشد والانحناء للنيتروجين الرباعية NH_3^+ قد انخفض عاكسا الفيض الالكترونى من النيتروجين. ونتيجة لذلك ، كانت هناك زيادة في الرقم الموجى للطيف الشريطى لرابطة CN من ١٣٥٢ حتي ١٣٥٦ سم-١ وهو مايدل على السحب إلكتروني. ومع ذلك ، فان الطيف الشريطى لمجموعتا الكربوكسيل لم تتاثر. وعلى الجانب الآخر ، فقد لوحظ ظهور تاثير تفاعل الاسبرين على طيف الاشعة تحت الحمراء من خلال شريط مجموعة C=O الخاصة بمجموعة الكاربوكسيل، حيث كان قليلا في اتجاه انخفاض قيمة التردد من ١٦٩٠ الى ١٦٨٦ سم-١. في الوقت نفسه ، فإنه لم تظهر أي تغييرات في التردد الموجى لمجموعة C=O الخاصة بالاستر الحلقى للاسبرين. وبالتالى فان هذه البيانات يمكن ان تعكس التفاعل بين مجموعة الكاربوكسيل للاسبرين والنيتروجين الرباعية لحمض الجلوتاميك.

خامسا: الدراسة الطيفية بالرنين النووي المغناطيسي(^{1}HNMR):

البيانات التي تم الحصول عليها هي:

ASA (DMSO-d_6): 2.25 (3H, d, j=5 Hz, $CH_3C=O$), 7.19 (1H, s, C_3-H), 7.36 (1H, d, j=6 Hz, C_5-H), 7.61 (1H, d, j=6 Hz, C_4-H), 7.96 (1H, d, j= 6 Hz, C_6-H), 13.12 (1H, s, COOH).

ASA-Glutamic acid complex (DMSO-d_6): 2.25 (3H, s, $CH_3C=O$), 7.2 (1H, d, j=8 Hz, C_3-H), 7.38 (1H, t, j=15,7.5 Hz, C_5-H), 7.64 (1H, m, C_4-H), 7.39 (1H, m, C_6-H).

L-Glutamic acid (D_2O): 2.09 (2H, m, C_3-H_2), 2.5 (2H, m, C_4-H_2), 3.76 (1H, m, C_2-H).

ASA-Glutamic acid complex (D_2O): 2.04 (3H, m, $CH_3C=O$), 2.11(2H, m, C_3-H_2), 2.33 (2H, m, C_4-H_2), 3.8 (1H, m, C_2-H), 6.96 (1H, m, C_3-H), 7.17 (1H, m, C_5-H), 7.49 (1H, m, C_4-H), 7.88 (1H, m, C_6-H).

أظهرت البيانات التي تم الحصول عليها من ^{1}HNMR للأسبرين، وكذلك تاثير حمض الجلوتاميك على طيف رنينه المغناطيسى وذلك بتذويب كل من الاسبرين والمتراكب فى $DMSO-d_6$ وتبين النتائج مايلى:

(١) لم تظهر بروتونات مجموعة الاسيتيل acetyl أي تغيير في سلوكهم.

٢) أظهرت البروتونات الحلقية على ذرات الكربون رقم ٣،٤،٥ انخفاض مجال التحول ، في حين أظهرالبروتون على الكربون رقم ٦ ارتفاع مجال التحول. كل هذه التحولات الكيميائية تقع ما بين ٠,٠١ و ٠,٠٣ppm وهو يعتبر قليل الأهمية.

٣) اختفاء بروتون مجموعة الكربوكسيل الحمضية في ١٣,١٢ppm من خريطة المتراكب.

٤) ولقد ظهرت بروتونات حمض الجلوتاميك بشكل ضعيف جدا في ظاهرة غير مبررة.

واجري اختبارتأثير الاسبرين على حمض الجلوتاميك وذلك بتذويب كلا من حمض الجلوتاميك والمتراكب فى D_2O. وتبين من النتائج مايلى :

١) ظهور البرتونين على C3 حول ٢,٠٩ ppm قد تحول الى ٢,١١ ppm في حالة المتراكب وهو مايبدو قليل الأهمية.

٢) حدوث ارتفاع مجال التحول للبروتونين على C4 والبروتون الوحيد على C2 ٠,١٧ جزء في المليون و ٠,٠٤ على التوالي.

وتشير نتائج ^{1}HNMR الى تكون المتراكب ، مع ذلك ، فان تاكيد مساهمة المجموعات المختلفة فى تكوينه غير واضح.

وبناء على ماسبق ، وبتفسير البيانات الطيفية مجتمعة فانها توضح تكوين المتراكب بين الأسبرين و حمض الجلوتاميك نسبة معيارية ١:١. وعلى الأرجح ، يمكن وصفه بأنه نوع من المتراكبات الأيونية يقوم على الارتباط بين مجموعة الكربوكسيل ومجموعة الامين لكل من الأسبرين و حمض الجلوتاميك على التوالى.

ولما كان القصد من هذا العمل هو خفض تأثير الأسبرين على أنسجة المعدة ، فقد تم دراسة تاثير اعطاء المتراكب على الانسجة المبطنة للمعدة لفئران ويستر ويبين الشكل ٦ انه لم تظهر اى تغيرات على الانسجة بعد اعطاء المتراكب وبدت الخلايا طبيعية وليس هناك اى فرق بينها وبين انسجة معدة الفئران التى لم تعطى شئ.

وقد تم دراسة تذويب المتراكب فى الوسط الحامضى باسخدام حمض الهيدروكلوريك بقوة هيدروجين ١,٢ حيث لوحظ وكما فى شكل ٧ ان المتراكب قد ذاب فى اقل من عشرة دقائق بينما ذاب الاسبرين فى فترة زمنية مابين ٤٠ و ٤٥ دقيقة.

عناصر الحماية

١ ١- المتراكب (الأسبرين-حمض الجلوتاميك): وهو عبارة بودرة بيضاء اللون تم تحضيرها بنسبة
٢ مولارية ١:١ من الأسبرين و حمض الجلوتاميك وذلك لإعطائها فمويا لتجنب تأثير الأسبرين
٣ الإتلافى على الأغشية المبطنة للمعدة.

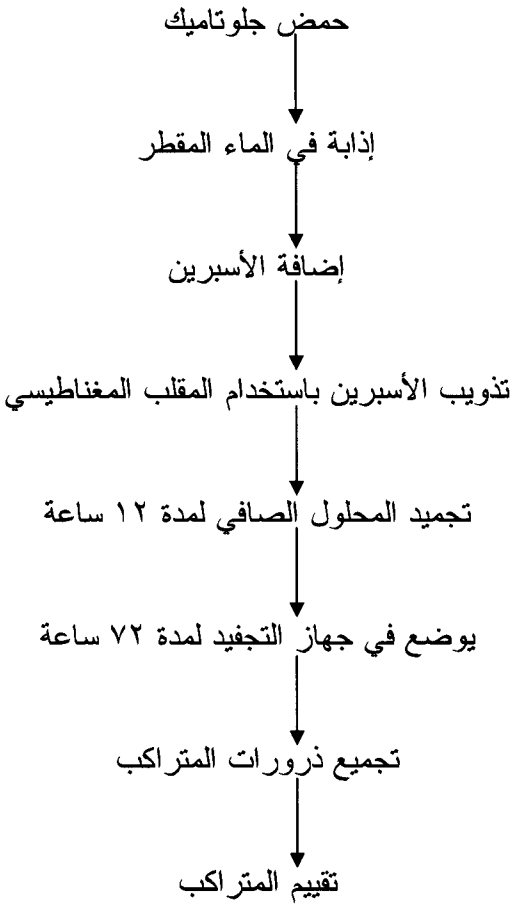
١ ٢- الطرق التي اتبعت في تحضير هذا المتراكب في الماء هى تحضير المتراكب بطريقة التجفيف
٢ بالتجميد. حضر المتراكب بتذويب كلا من الأسبرين و حمض الجلوتاميك بنسبة مولارية ١:١ في
٣ الماء المقطر وبعد ذلك تم تجميد المحلول الصافي لمدة ١٢ ساعة ثم تجفيده لمدة ٧٢ ساعة ثم تجميع
٤ ذرورات المتراكب.

١ ٣- تحضير المتراكب باستخدام طرق المشتتات الصلبة سواء كانت بالتبخير أو الترسيب أو الانصهار

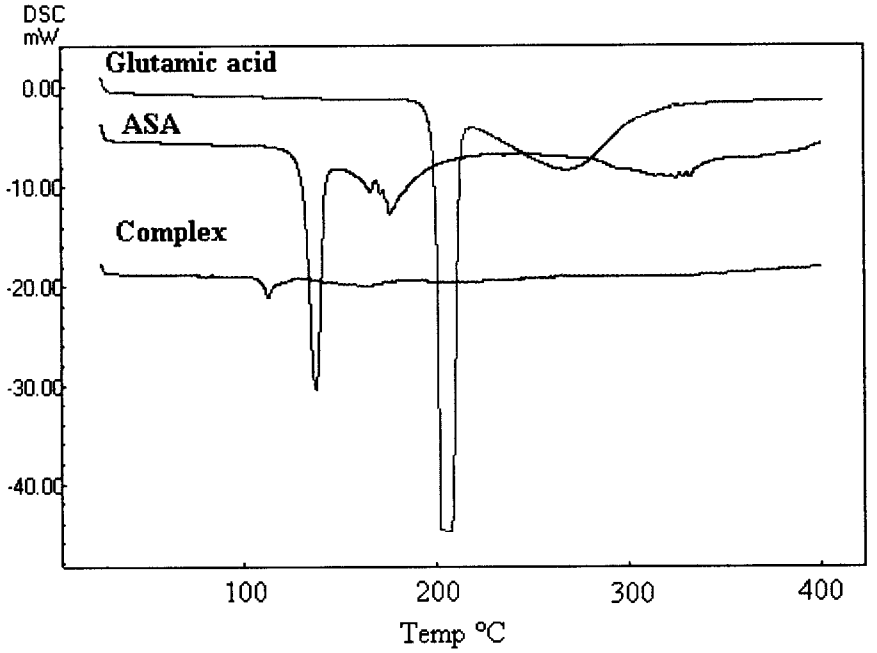
١ ٤- استخدام المتراكب للإعطاء الفموى باى شكل من الاشكال الصيدلية الفموية سواء كانت اقراص او
٢ كبسولات.

١ ٥- تحضير المتراكب باستخدام طريقة التجفيف بالرزاز باستخدام نفس النسبة (١:١) من الأسبرين و
٢ حمض الجلوتاميك.

شكل ١


حمض جلوتاميك
إذابة في الماء المقطر
إضافة الأسبرين
تذويب الأسبرين باستخدام المقلب المغناطيسي
تجميد المحلول الصافي لمدة ١٢ ساعة
يوضع في جهاز التجفيد لمدة ٧٢ ساعة
تجميع ذرورات المتراكب
تقييم المتراكب

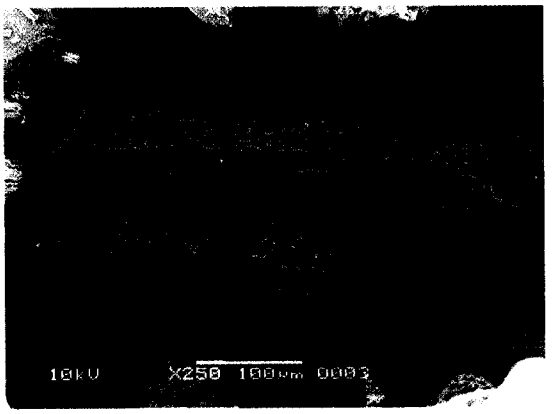
شکل ۲



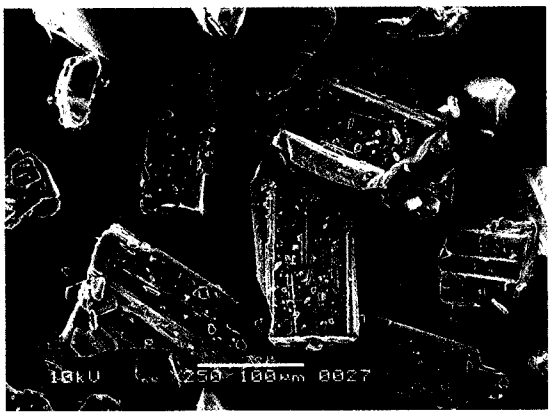
Parameter	Aspirin	L-Glutamic acid	Complex
Peak °C	138.02	207.51	113.3
Heat (ΔH)	- 970.16 mj	- 2.48 j	- 37.35 mj
Heat mj/g	- 194.03	- 496.72	- 7.47

شكل ٣

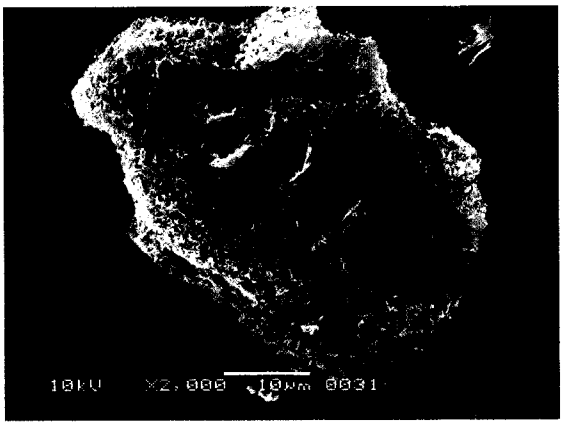
Aspirin



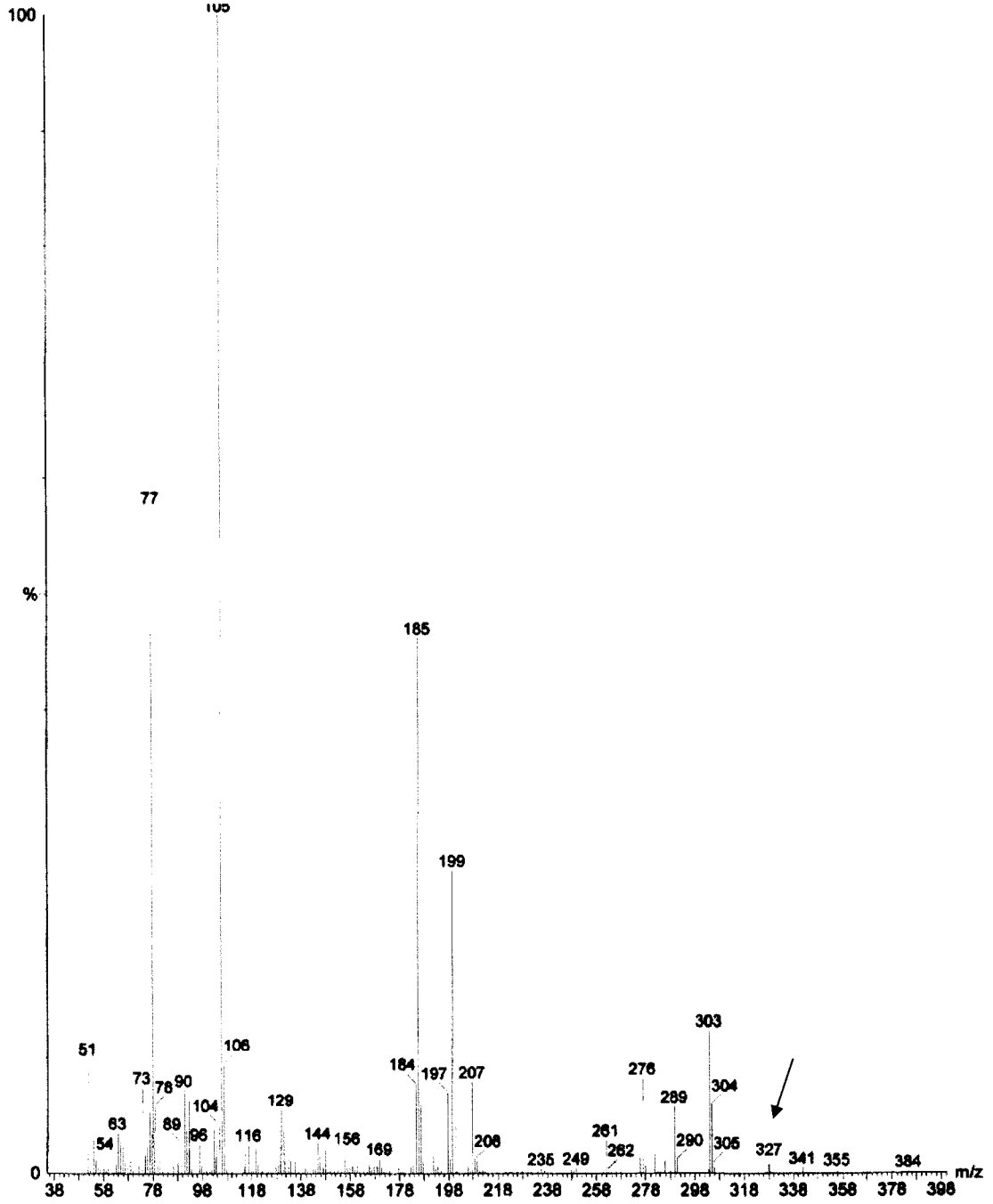
Glutamic acid



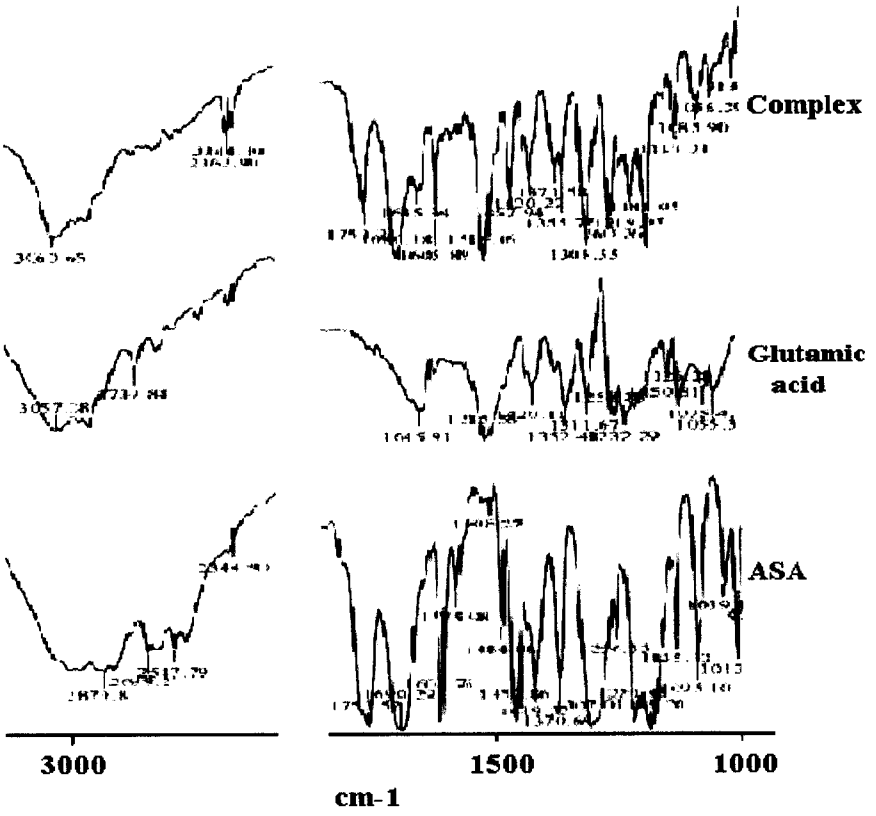
Aspirin Glutamic acid complex



شكل ٤

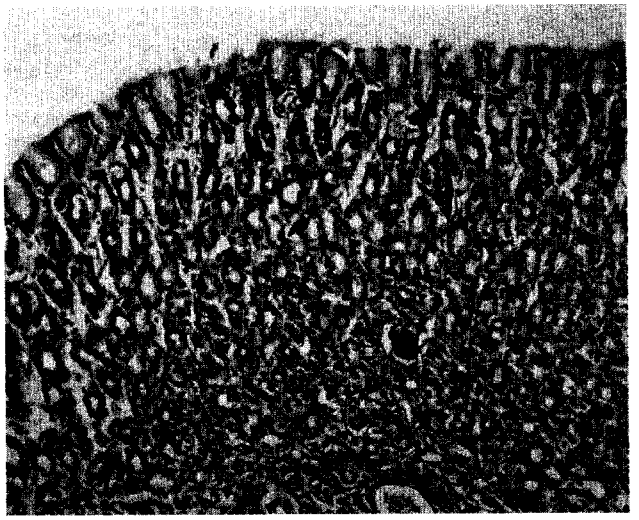

100
%
0
105
77
185
199
303
51
106
184
197
207
276
73
78
90
289
304
104
129
63
89
96
116
144
156
169
208
261
262
290
305
327
341
355
384
54
235
249
m/z
38
58
78
98
118
138
158
178
198
218
238
258
278
298
318
338
358
378
398

شكل ٥

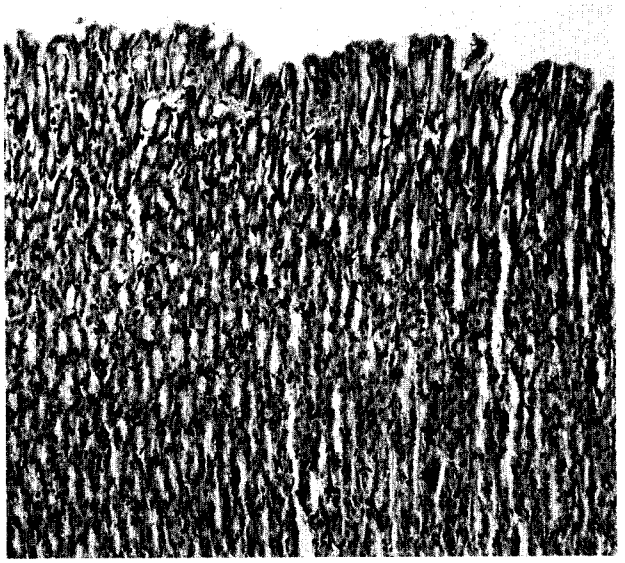


Aspirin	Glutamic acid		
1690	3075	1516	1352
Complex			
1686	3061	1514	1356

شكل ٦

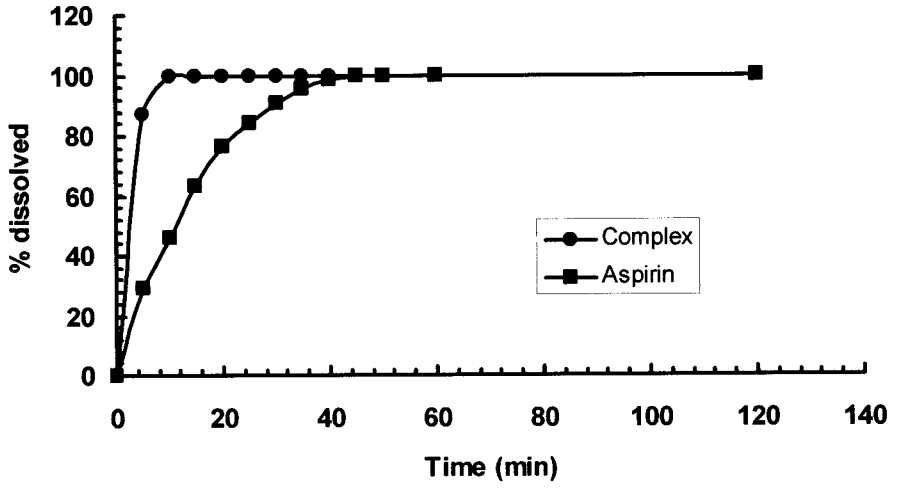


Control rat stomach



Rat stomach after complex administration

شكل ٧


120
100
80
60
40
20
0
% dissolved
0
20
40
60
80
100
120
140
Time (min)
Complex
Aspirin