

دراسة الاطلاق المنتظم لعقار الكابتوبرل باستخدام بوليمر كاربوكسي مثيل سليولوز

ريم إبراهيم مهدي¹، رفاة رزوق السامرائي¹، أحمد عبد الإله أحمد²

¹قسم الكيمياء، كلية تربية، جامعة سامراء، سامراء، العراق

²قسم الكيمياء، كلية العلوم، الجامعة المستنصرية، بغداد، العراق

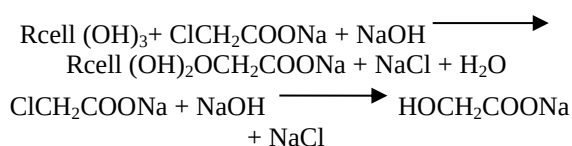
الملخص

تم تحضير صيغة دوائية ذات قابلية للبقاء في الأمعاء لدواء الكابتوبرل المستخدم في علاج امراض ارتفاع ضغط الدم وعجز القلب. ويمتص الكابتوبرل بشكل رئيسي في الأمعاء الدقيقة وبقابلية اقل في المعدة. التركيبة الدوائية صنعت باستخدام بوليمر كاربوكسي مثيل سليولوز CMC بأعتبارها منظومة لأطلاق عقار الكابتوبرل، حيث اعتمدت المحاليل المنظمة عند الدالة الحامضية (pH=1.2, 7.2, 8.5) كوسط لأطلاق العقار محاكاة للدالة الحامضية في المعدة والأمعاء وبلزما الدم على التوالي، أذ تم حساب تركيز العقار المنطلق في المحاليل اعلاه في درجات حرارية مختلفة (37, 30, 25, 40, 45) °م، ودراسة تأثير كلا من درجة الحرارة والدالة الحامضية على اطلاق العقار. أظهرت نتائج هذه الدراسة ان أطلاق هذا العقار من البوليمرات يزداد بازدياد درجة الحرارة وكذلك بازدياد الدالة الحامضية للمحلول، وتم أيضاً دراسة قيمة ثابت الاستقرار حيث ازداد بزيادة درجة الحرارة.

المقدمة

ألاخيرة فأن أنظمة توزيع الدواء توسعت تطبيقاتها وأستعملت بشكل واسع في علاج الكثير من الأمراض المزمنة والحادة⁽⁸⁾، وأن تطوير هذه الأنظمة يتطلب التغلب على الكثير من الصعوبات التي تحول دون إيصال وتحريك الدواء بصورة مرغوب فيها، إذ ركز العلماء على انجاز أنظمة اطلاق الدواء أعتماذا على محفزات ومثيرات مختلفة منها التيار الكهربائي Electric current والمجال المغناطيسي Magnetic Field ولموجات فوق الصوتية Ultrasonic or Ultrasound والدالة الحامضية pH والإنزيمات Enzymes والحرارة وغيرها وتطبيق هذه الأنظمة في علاج السرطان Cancer، وأمراض الدماغ Brain disease وداء السكري Diabetes mellitus اضافة الى أمراض الكبد والقلب وكموانع للحمل^(10,9) وغيرها.

والكاربوكسي مثيل سليولوز CMC عبارة عن مشتق سليولوزي ذي مجاميع كاربوكسي مثيل $(-CH_2-COO^-)$ ⁽¹¹⁾ مرتبطة ببعض مجموعات الهيدروكسيل للمونيمرات والكلوكوبيرانوز Glucopyranose المكونة لسلسلة السليولوز، وتستعمل عادة بشكل املاح الصوديوم مثل صوديوم مثيل السليولوز الكاربوكسيلي SCMC كما موضح في الشكل(1). يتم تحضير ملح البوليمر مختبرياً وذلك من خلال معاملة السليولوز المائي بواسطة التفاعل مع Sodium chloro acetate $ClCH_2COONa$ في وسط قلوي من هيدروكسيد الصوديوم Sodium hydroxide حسب المعادلة الآتية⁽¹²⁾:



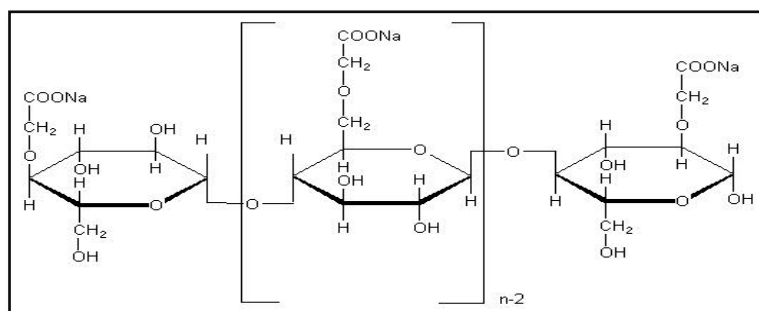
قد حاول الإنسان وعلى مر السنين معالجة الأمراض الحادة والمزمنة منها مبتكراً بذلك أدوية وطرق جديدة للعلاج وتوزيعها بميكانيكيات وطرق مختلفة متضمناً أنواعاً مختلفة من اشكال الجرعة كالحبوب والكبسولات والمراهم والتحاميل والكريمات والحقن وغيرها⁽¹⁾.

إن زيادة الفهم لطبيعة الحالات المرضية حث العلماء بشكل أكبر للوصول إلى تصميم جديد ومطور للأدوية يمكنه أستهداف مواقع معينة من الجسم من دون المساس بالخلايا غير المصابة⁽²⁾، وفي المائة سنة الأخيرة أوجه اهتمام الباحثين نحو انتاج أنظمة اطلاق جديدة قادرة على طرح الدواء ومسيطر عليها لاستعمالها في معالجة العديد من الأمراض داخل جسم الكائن الحي⁽³⁾.

ويمكن تعريف أنظمة إطلاق الدواء المسيطر عليها Controlled drug release بأنها طريقة أو تقنية لتوزيع الدواء والعوامل الكيميائية الفعالة وتوفرها لمعالجة اجزاء الجسم المستهدفة والسيطرة على إطلاقها الى الأجهزة أو الأجزاء المستهدفة والمحافظة على التركيز المحدد سابقاً ضمن مدة محددة من الزمن⁽⁴⁾.

لقد دخلت أنظمة توزيع الدواء Drug Delivery Systems للتطبيق في مجال البيئة عام 1950 وذلك في السيطرة على انحلال وتحرير المبيدات، إلا أن مفهوم أنظمة طرح الدواء قُدِّم لأول مرة عام 1960 بواسطة مجموعة من العلماء إذ استعمل السليكون للسيطرة على طرح الدوائي ولعدة ساعات أو أيام أو سنين⁽⁵⁾، كما استعملت البوليمرات كعامل ضبط لسرعة الانحلال الدوائي وتوزيعها⁽⁶⁾، تم بعدها إدخال

بوليمرات جديدة لهذه الانظمة مثل البولي أثيلين Polyethelen والبولي أمايد Polyamide والبولي ستايرين Polystyren وفي الثمانينات توسعت دراسة هذه الأنظمة من قبل الباحثين⁽⁵⁾ لتتطور في التسعينات وتستعمل لمعالجة أجزاء الجسم المستهدفة والمصابة بالامراض عن طريق الريبوسومات والمواد الغروية⁽⁷⁾ أما في السنوات

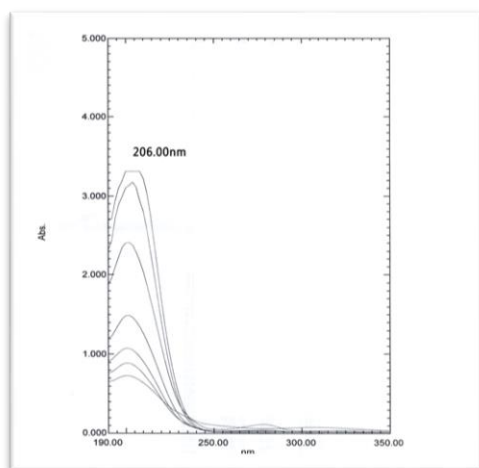


الشكل (1): التركيب الكيميائي للكاربوكسي مثيل سليولوز الصوديومي SCMC (14).

الأيونات مع تسخين قليل وتحريك مستمر بواسطة محرك المغناطيسي، ثم تم إذابة 0.2 غم من العقار في المحلول المائي للبوليمر مع قليل من التسخين والتحريك المستمر بواسطة محرك مغناطيسي، ثم تم أخذ 6 غم من كلوريد الألمنيوم وذوب في 100 سم³ من الماء خالي من الأيونات، ومن ثم إضافة قطرات من محلول كلوريد الألمنيوم قطرة قطرة الى الخليط المتجانس يلاحظ تبلور القطرات مباشرة وبعد 10 دقائق من التحريك المستمر بواسطة المحرك المغناطيسي يلاحظ بدء تكوين حبيبات. ترك الخليط لمدة 24 ساعة وبعدها رشح بأستعمال منخل فولاذ مقاوم للصدأ (حجم الثقوب 0.15) وغسل الراسب بواسطة الماء الخالي من الأيونات والأسيتون. جفف في فرن تحت الضغط المخلخل وبدرجة حرارة 40° وشخص الناتج بواسطة مطيافية الاشعة تحت الحمراء (IR) (21).

– تحدد الطول الموجي λ_{max} لعقار الكابتوبرل

تم تسجيل طيف الأشعة فوق البنفسجية (U.V) للمادة الدوائية الكابتوبرل وذلك عن طريق تسجيل طيف U.V لتراكيز مختلفة من العقار (20,25,30,40,60,80) جزء في المليون بأستعمال خلية كوارتز طول مسار الضوء لها 1 سم وكما موضح في الشكل (2).



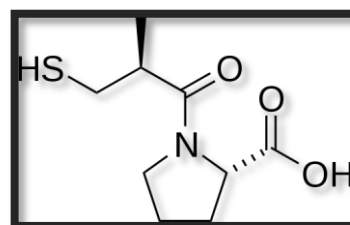
الشكل (3) الطول الموجي λ_{max} لعقار الكابتوبرل

– احتساب منحنى المعايرة للعقار عند:

أ – عند pH=1.2: تم تحديد منحنى المعايرة لعقار الكابتوبرل عند اس هيدروجيني pH=1.2 إذ جرى رسم العلاقة بين التركيز والامتصاصية لغرض تحديد منحنى المعايرة القياسي كما في الشكل

ويستعمل الـ SCMC في الاغذية كمعدل للزوجة أو مثخن كمواد مضافة غذائية (13)، وهو مكون أيضاً للعديد من المنتجات غير الغذائية مثل معاجين الاسنان والملينات وحبوب الحميات الغذائية والطلاء ذو الاساس المائي والمنظفات (11) ويستعمل كمزيت في قطرات العين غير الطيارة (الدروع الصناعية) (14)

والكابتوبرل احد الادوية المثبطة لأنزيم الانجوتنسين-Angiotensin converting enzyme (ACE) والذي يحتوي على مجموعة السلفهايدريل (-SH) يستعمل العقار من ضمن فئة العقاقير المستعملة في علاج الامراض القلبية (15)، وقد استعمل في علاج فرط ضغط الدم الأساسي (الأولي) Hypertension (16) والسمية الكلوية (17) كذلك يعطى للمرضى الذين يعانون من حالات احتشاء العضلة القلبية Myocardial infraction أو فشل القلب الاحتقاني وكذلك استعمل في وقاية الوظيفة الكلوية في اعتلال الكلية للمصابين بالسكري وفي علاج السرطان (18).



الشكل (2) التركيب الكيميائي لعقار الكابتوبرل

وقد وجد أن أكثر من 75% من الكابتوبرل يتم امتصاصه سريعاً في القناة المعوية المعوية في الجرعة الفموية ويستقلب جزئياً لينتج الديسلفيدات الخليطة الخاملة مع مركبات الكحول (الكبريتي اثيلول) ذات المنشأ الداخلي وان كل من هذه الاستقلابات والكابتوبرل غير المتغير يطرحان عن طرق الادراز (19).

المواد وطرائق العمل

– تحميل الكابتوبرل على بوليمر SCMC

اعداد حبيبات من محلول البوليمر: تم اعداد الحبيبات بواسطة طريقة Ionic Gelation باستخدام كلوريد الألمنيوم كعامل للربط، إذ أن عملية تحميل العقار على البوليمر نفذت بواسطة Swelling equilibrium، وحسب طريقة التالية (20): تم إذابة 0.5 غم من البوليمر كاربوكسي مثيل سليولوز في 25 سم³ من ماء خالي من

- الدراسة الحركية لاطلاق عقار الكابتوبريل:

- 1- تم إجراء الاطلاق بعد تجفيف حبيبات البوليمر المحمل عليها عقار الكابتوبريل.
- 2- تم وضع الحبيبات في 500 سم³ من المحلول المنظم في دورق مخروطي سعة 1 لتر، ووضع الدورق المخروطي في حمام مائي هزاز Shaker water bath بأستعمال درجات حرارة مختلفة (25,30,37,40,45) °م بسرعة 80 دورة في الدقيقة.
- 3- يتم سحب 3 سم³ بعد 30 دقيقة من محلول النفر وقياس العينات عند كل 30 دقيقة لمعرفة التركيز المتحرر عند كل نصف ساعة باستخدام جهاز المطياف الضوئي عند الطول الموجي 206 نانومتر للكابتوبريل وتركيز العقار المتحرر تم تحديده بعد 24 ساعة .
- 4- تم دراسة الاطلاق عند اس هيدروجيني مختلف (1.2 , 7.2 , 8.5).

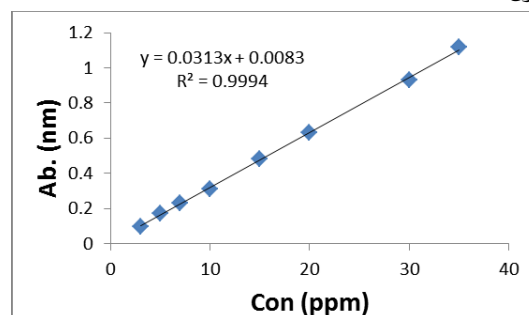
النتائج والمناقشة

- طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للـ CMC – Captopril يظهر الشكل (7) طيف الاشعة تحت الحمراء (IR) للمركب Carboxymethyl cellulose، حيث تعود قمة الامتصاص عند 3448cm⁻¹ الى الاهتزاز الامتطاطي للاصرة (O-H)، اما القمة عند 2918cm⁻¹ تعود الى الاهتزاز الامتطاطي للاصرة (C-H) الليفاتية، والقمة عند 1606cm⁻¹ اوعزت للاهتزاز الامتطاطي غير المتناظر لمجموعة (COO)، كذلك القمتان عند 1427cm⁻¹ و 1340cm⁻¹ تعودان للاهتزاز الامتطاطي المتناظر لـ (COO)، والقمة عند الموقع 1076cm⁻¹ تنسب الى الاهتزاز الامتطاطي للمجموعة (C-O-C).

اما الشكل (8) فيظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (IR) للمركب كابتوبريل وقد اوعزت قمة الامتصاص عند 2978cm⁻¹ لمجموعة الهيدروكسيل (O-H) الامتطاطية، والقمة عند 2565cm⁻¹ فتعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (S-H)، اما القمتان 1747cm⁻¹ و 1589cm⁻¹ فتعودان لمجاميع الكربونيل (C=O) الامتطاطية، والقمة عند 1195cm⁻¹، 1228cm⁻¹، 1384cm⁻¹ تعود للاهتزازات الامتطاطية لمجموعة (C-N)، اما اصرة (C-S) فقد اظهرت اهتزاز امتطاطي عند الموقع 675cm⁻¹ (22-24).

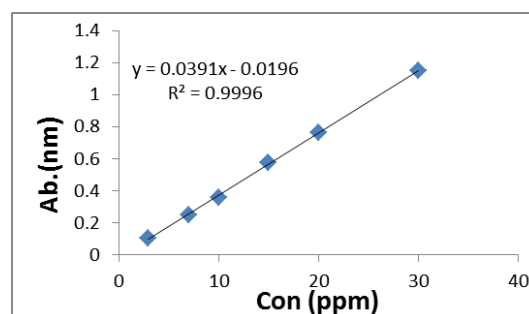
في حين اظهر الشكل (9) طيف الاشعة تحت الحمراء (IR) للمزيج Captopril, Carboxymethyl cellulose تعود القمة العريضة عند المدى 3500-3300cm⁻¹ فتعود الى الاهتزازات الامتطاطية لمجاميع الهيدروكسيل في Captopril, Carboxymethyl cellulose، ان هذه الصيغة المقترحة ليست ناتج من تفاعل ولكن خليط من الدواء والبوليمر .

(4)، وذلك بأستعمال محاليل ذات تراكيز مختلفة محضرة بأستعمال الماء الخالي من الأيونات (3,5,7,10,15,20,30,35) جزء في المليون .



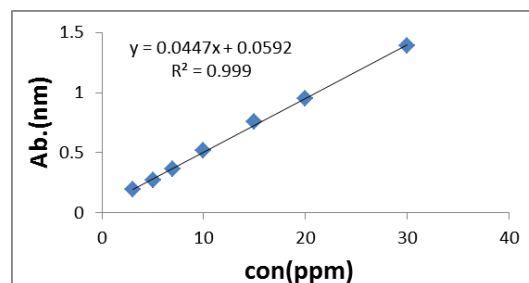
الشكل (4) منحنى معايرة لعقار الكابتوبريل عند pH=1.2

ب - عند pH= 7.4: تم تحديد منحنى المعايرة لعقار الكابتوبريل عند اس هيدروجيني pH=7.4 إذ جرى رسم العلاقة بين التركيز والامتصاصية لغرض تحديد منحنى المعايرة القياسي كما في الشكل (5)، وذلك بأستعمال محاليل ذات تراكيز مختلفة محضرة بأستعمال الماء الخالي من الأيونات (3,7,10,15, 20,30) جزء في المليون.

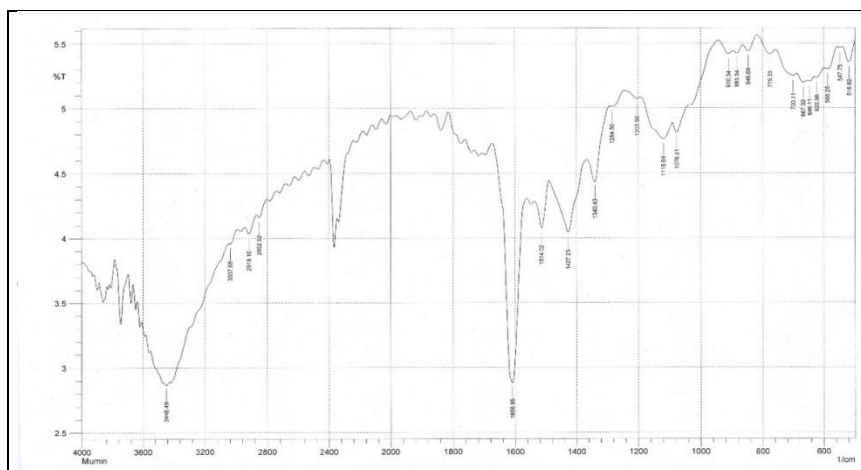


الشكل (5) منحنى معايرة لعقار الكابتوبريل عند pH=7.4

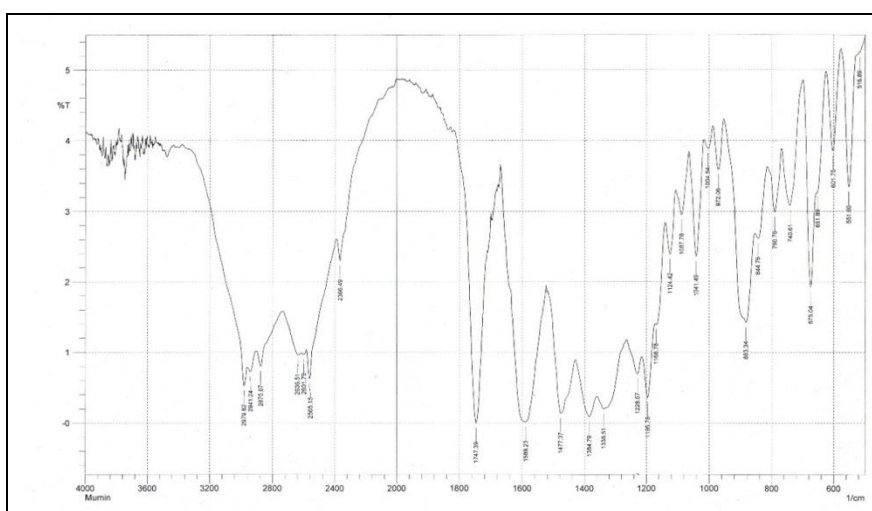
ج - عند pH= 8.5: تم تحديد منحنى المعايرة لعقار الكابتوبريل عند اس هيدروجيني pH=8.5 إذ جرى رسم العلاقة بين التركيز والامتصاصية لغرض تحديد منحنى المعايرة القياسي كما في الشكل (6)، وذلك بأستعمال محاليل ذات تراكيز مختلفة محضرة بأستعمال الماء الخالي من الأيونات (3,5,7,10,15,20,30) جزء في المليون.



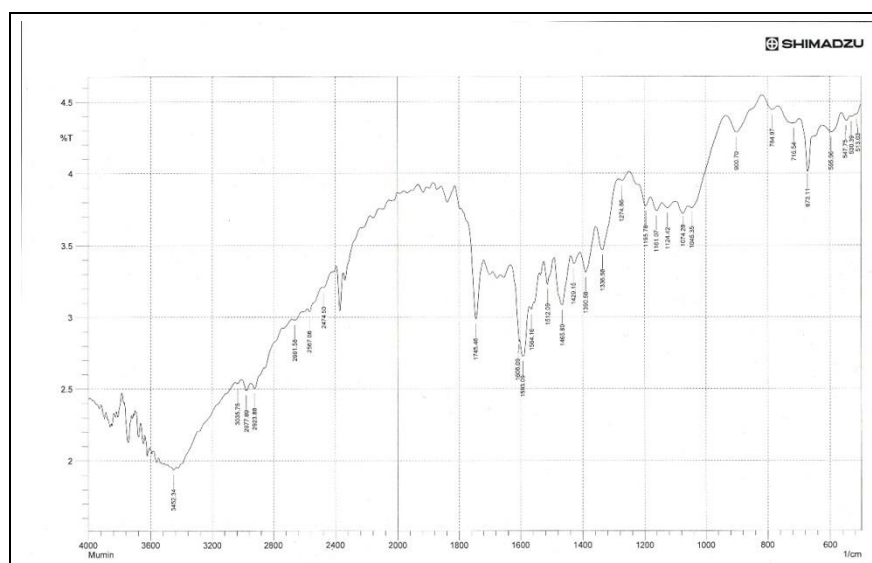
الشكل (6) منحنى معايرة لعقار الكابتوبريل عند pH= 8.5



الشكل (7) طيف الاشعة تحت الحمراء للبوليمر

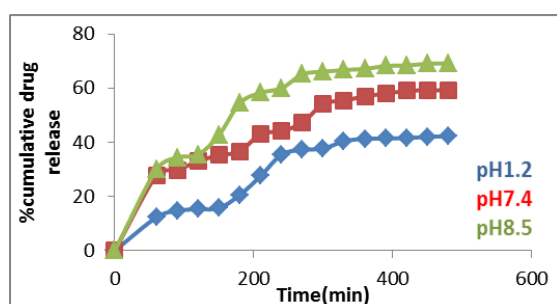


(8) طيف الاشعة تحت الحمراء لعقار الكابتوبرل



(9) طيف الاشعة تحت الحمراء لعقار الكابتوبرل المحمل

Release of captobril from polymer bead at 25°C
تم تحديد تركيز الكابتوبريل المتحرر من حبيبات البوليمر عند pH مختلفة (1.2, 7.4, 8.5) ومن منحنيات المعايرة المرسومة الخاصة لكل pH كما في الشكل (4-6)، حيث يظهر حركة اطلاق الكابتوبريل من البوليمر عند pH= (1.2, 7.4, 8.5) ودرجة حرارة 25 °م في مُنَدٍ زمنية مختلفة، إذ يلاحظ من الشكل حركية اطلاق الكابتوبريل من البوليمر عند pH=1.2 قد وصل حالة التوازن بعد 330 دقيقة بينما عند pH= 7.4 وصل حالة التوازن تقريبا عند زمن 300 دقيقة أما عند pH=8.5 فقد وصل حالة التوازن عند زمن 270 دقيقة وكما في الشكل (10) أي ان اطلاق الكابتوبريل عند pH= 8.5 كان اسرع مماحصل عند (pH= (1.2 . 7.2).



شكل (10) حركية اطلاق الكابتوبريل من البوليمر عند (1.2, 7.4, 8.5) = pH ودرجة حرارة 25 °م وسرعة رج 80 دورة بالدقيقة.

الشكل (11) يمثل الموضع الدقيق لـ $\ln Mt/M_\infty$ مقابل $\ln t$ في اطلاق الكابتوبريل من البوليمر في (1.2, 7.4, 8.5) pH، وكما يظهر الاطلاق الحركي للكابتوبريل من حبيبات البوليمر وبأستخدام معادلة (Korsmeyer- Peppas) الخطية.

دراسة حركية لأطلاق عقاقير ضغط الدم في المختبر (in vitro)

Kinetic of hypertension drugs release (invitro)

لفهم الية اطلاق عقاقير ضغط الدم المحملة على ملح البوليمر SCMC كانت معطيات الاطلاق متطابقة مع معادلة التجربة

(Korsmeyer- Peppas).

$$M_t/M_\infty = K t^n$$

$$\text{or } \ln M_t/M_\infty = \ln k + n \ln t$$

M_∞ مقدار الدواء في زمن

M_t مقدار الدواء في الزمن t

k هو ثابت الحركة

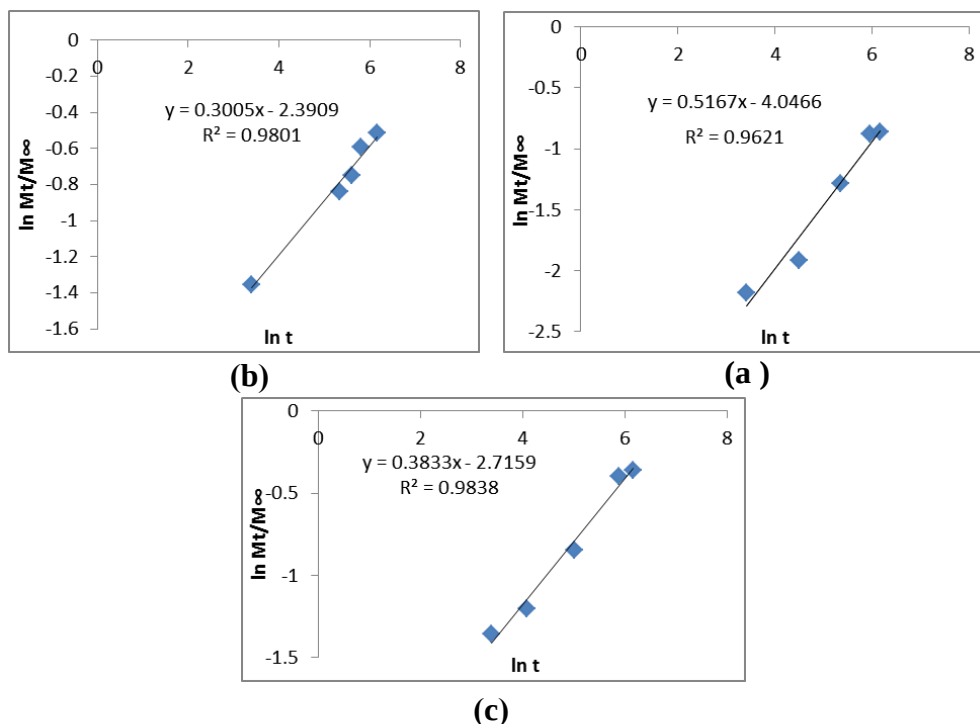
n هو معامل الانتشار الذي يعود الى الية النقل الدوائي

وان قيمة الـ n استعملت لتحديد صفة الاطلاق المختلف من الحبيبات المحضرة وفي هذا النموذج سميت قيمة (n) الية الاطلاق الخاصة بالدواء كما وصفت بالجدول (1). وتتطابق $n \leq 0.45$ مع الية انتشار (Fickain)، وتتطابق $0.45 < n < 0.89$ مع (non-Fickain)، وتتطابق $n = 0.89$ نقل الحالة الثانية II (النقل المرتاح) $n < 0.89$ نقل فوق الحالة الثانية II. وعموما ان الحالة الثانية تشير الى تغتت سلاسل البوليمر والنقل الشاذ (non-Fickain) الذي يشير الى الانتشار وتغتت أطلاق الدواء الخاضع للسيطرة (25-28).

الجدول (1) تفسير آلية الاطلاق الانتشاري من دقائق البوليمرات.

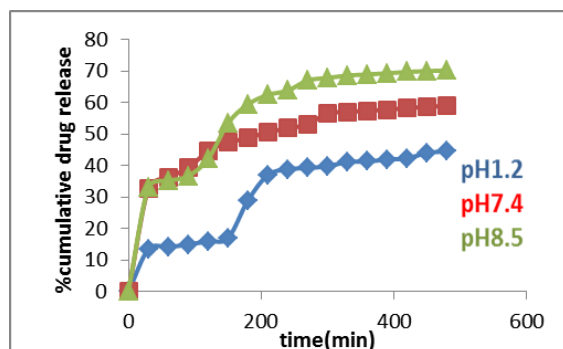
النسبة كدالة للزمن	اليه النقل الدوائي	اس الاطلاق (n)
$t^{-1/2}$	Fickain انتشار	0.45
t^{n-1}	non-Fickain	$0.89 < 0.45 < n$
أطلاق النظام الصفري	نقل الحالة الثانية	0.89
t^{n-1}	نقل فوق الحالة الثانية	0.89 اكبر من

- اطلاق الكابتوبريل من حبيبات البوليمر عند درجة حرارة 25 °م.



الشكل (11) الموضع المحدد لـ $\ln Mt/M_\infty$ مقابل $\ln t$ الخاص باطلاق الكابتوبريل من البوليمر (a) عند pH=1.2 و (b) عند pH=7.4 و (c) عند pH=8.5 درجة حرارة 25°م.

حيث يظهر حركة اطلاق الكابتوبريل من البوليمر عند (7.4, 8.5, 1.2) pH ودرجة حرارة 30°م في فترات زمنية مختلفة . ونلاحظ من الشكل حركية اطلاق الكابتوبريل من البوليمر عند درجة حرارة 30°م كما في الشكل (12) مقارنة تقريباً لدرجة حرارة 25°م في الشكل (11) بسبب تقارب درجات الحرارة، ومن الواضح في الشكل (12) ان اطلاق الكابتوبريل عند pH = 8.5 كان اسرع مماحصل عند (7.2, 1.2) pH، فضلاً عن ذلك ان النسبة المئوية للعقار المتحرر عند درجة حرارة 30°م كانت اعلى من النسبة المئوية للعقار المتحرر عند 25°م وهذا يعود الى ارتفاع درجات الحرارة إذ كلما ازدادت درجة الحرارة ازدادت نسبة العقار المتحرر⁽²⁹⁾.



شكل (12) حركية اطلاق الكابتوبريل من البوليمر عند (1.2, 7.4, 8.5) pH ودرجة حرارة 30°م وسرعة رج 80 دورة بالدقيقة

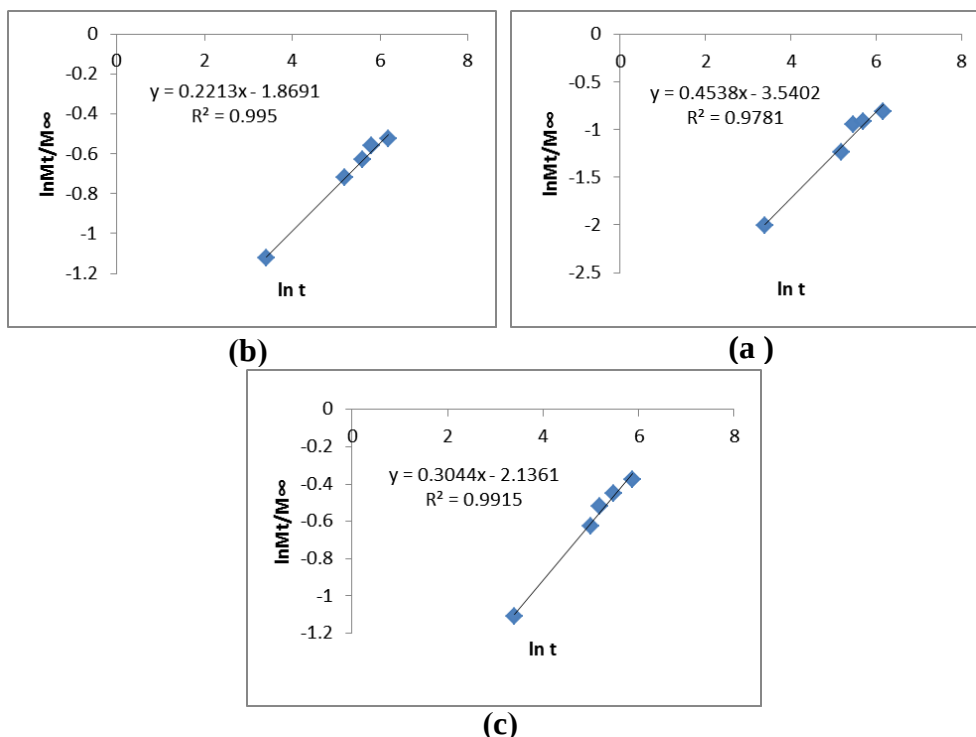
يظهر الجدول (2) المتغيرات الحاصلة من تطبيق معادلة Korsmeyer- Peppas، والتي تبهرن ان اطلاق الكابتوبريل من حبيبات البوليمر عند pH=1.2 وهذا يدل على آلية الانتشار الشاذ (non-Fickian). اما اطلاق الكابتوبريل عند pH= (7.4, 8.5) كانت القيمة $n < 0.45$ او (0.300, 0.383) على التوالي وهذا يشير الى أن آلية الانتشار (Fickian). وان قيمة الـ k المذكورة في الجدول تمثل نسبة اطلاق العقار من حبيبات البوليمر ويتم اثبات مرتبة التفاعل من خلاله من المرتبة الأولى.

الجدول (2): متغيرات معادلة k-p لاطلاق الكابتوبريل المحمل على

البوليمر عند درجة حرارة 25°م

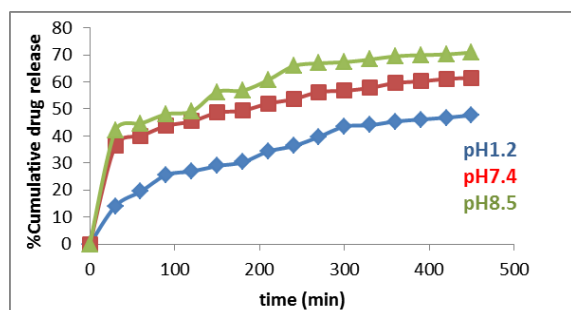
pH	n	k	R ²
1.2	0.516	1.3×10^{-2}	0.962
7.2	0.300	8.1×10^{-2}	0.980
8.5	0.383	6.2×10^{-2}	0.983

- اطلاق الكابتوبريل من حبيبات البوليمر عند درجة حرارة 30°م.
Release of captobril from polymer bead at 30°C
تم تحديد تركيز الكابتوبريل المتحرر من حبيبات البوليمر عند pH= (1.2, 7.4, 8.5) من منحنيات المعايرة المرسومة الخاصة لكل pH كما في الشكل (4-6).



الشكل (13) الموضع المحدد لـ $\ln Mt/M_\infty$ مقابل $\ln t$ الخاص باطلاق الكابتوبريل من البوليمر (a) عند pH=1.2 و (b) عند pH=7.4 و (c) عند pH=8.5 درجة حرارة 30°م.

تم تحديد تركيز الكابتوبريل المتحرر من حبيبات البوليمر عند pH= (1.2, 7.4, 8.5) من منحنيات المعايرة المرسومة الخاصة لكل pH كما في الشكل (4-6). حيث يظهر حركة اطلاق الكابتوبريل من البوليمر عند pH= (1.2, 7.4, 8.5) ودرجة حرارة 37°م في مُدد زمنية مختلفة. إذ يلاحظ من الشكل حركية اطلاق الكابتوبريل من البوليمر عند pH= 1.2 قد وصل حالة التوازن بعد 300 دقيقة أما عند pH= 7.4 فبدأ يظهر التوازن تقريباً عند زمن 270 دقيقة بينما عند pH= 8.5 فقد وصل الى حالة التوازن تقريباً عند زمن 240 دقيقة ومن الواضح كما في الشكل (14) ان اطلاق الكابتوبريل عند pH= 8.5 كان اسرع من ما حصل عند pH= (1.2, 7.2).



شكل (14) حركية اطلاق الكابتوبريل من البوليمر عند pH= (1.2, 7.4, 8.5) ودرجة حرارة 37°م وسرعة رج 80 دورة بالدقيقة

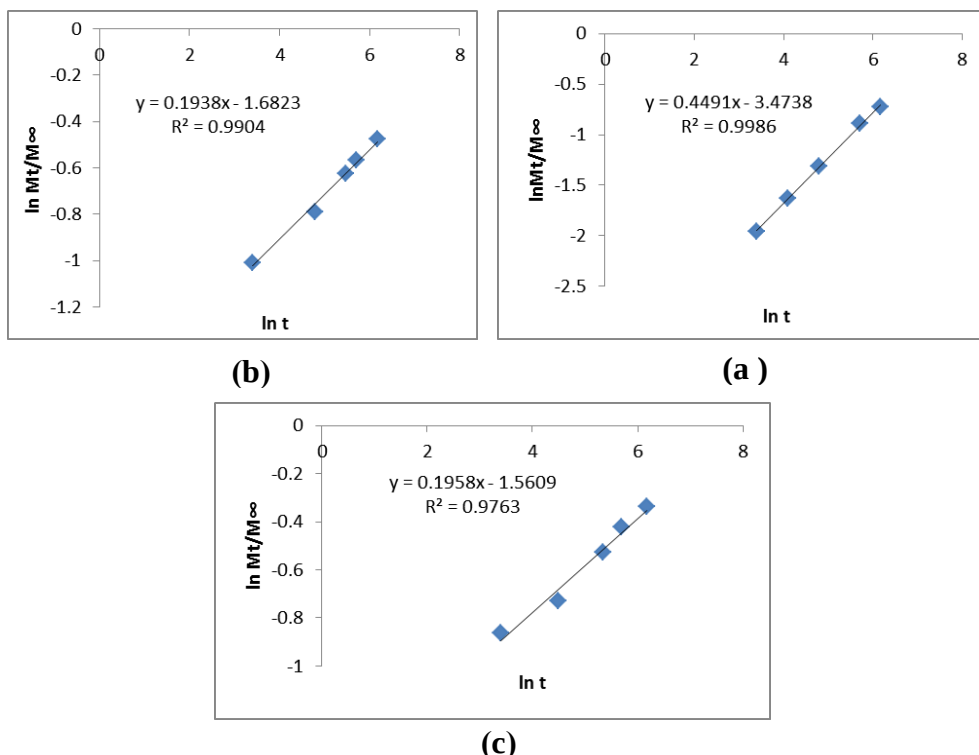
والشكل (13) يمثل الموضع الدقيق لـ $\ln Mt/M_\infty$ مقابل $\ln t$ في اطلاق الكابتوبريل من البوليمر عند pH= (1.2, 7.4, 8.5) ودرجة حرارة 30°م ، وكما يظهر الاطلاق الحركي للكابتوبريل من حبيبات البوليمر واستخدام معادلة (Korsmeyer- Peppas) الخطية. وان الجدول (3) يظهر المتغيرات الحاصلة من تطبيق معادلة (Korsmeyer- Peppas) والتي تبرهن ان اطلاق الكابتوبريل من حبيبات البوليمر في pH=1.2 $n = 0.453$ وهذا يدل على الية الانتشار (Fickian). اما اطلاق الكابتوبريل عند pH= (7.4, 8.5) فكانت القيمة $n < 0.45$ او (0.221, 0.304) على التوالي وهذا يشير الى الية الانتشار فيكان (Fickian). وان قيمة الـ k المذكورة في الجدول تمثل نسبة اطلاق العقار من حبيبات البوليمر ويتم اثبات مرتبة التفاعل من خلاله من المرتبة الأولى ايضاً.

الجدول (3) متغيرات معادلة k-p لاطلاق الكابتوبريل المحمل على البوليمر

عند درجة حرارة 30°م

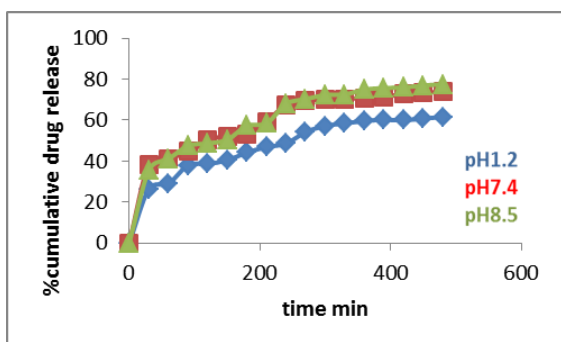
pH	n	k	R ²
1.2	0.453	2.1×10^{-2}	0.978
7.2	0.221	14.8×10^{-2}	0.995
8.5	0.304	11×10^{-2}	0.991

- اطلاق الكابتوبريل من حبيبات البوليمر عند درجة حرارة 37°م
Release of captobril from polymer bead at 37°C



الشكل (15) الموضع المحدد لـ $\ln Mt/M_\infty$ مقابل $\ln t$ الخاص باطلاق الكابتوبريل من البوليمر (a) عند pH=1.2 و (b) عند pH=7.4 و (c) عند pH=8.5 درجة حرارة 37°م

والشكل (15) يمثل الموضع الدقيق لـ $\ln Mt/M_\infty$ مقابل $\ln t$ في اطلاق الكابتوبريل من البوليمر في (1.2, 7.4, 8.5) pH= درجة حرارة 40°م في مدد زمنية مختلفة. إذ نلاحظ من الشكل حركة اطلاق الكابتوبريل من البوليمر عند درجة حرارة 40°م. كما في الشكل (14) مقارنة تقريباً لتلك التي تم قياسها في درجة حرارة 37°م. بسبب تقارب درجات الحرارة، ومن الواضح في الشكل (16) ان اطلاق الكابتوبريل عند pH= 8.5 كان اسرع مماحصل عند pH= (7.2, 1.2). فضلاً عن ان النسبة المئوية للعقار المتحرر عند درجة حرارة 40°م. كانت اعلى من النسبة المئوية للعقار المتحرر عند درجة حرارة 37°م. وهذا يعود الى ارتفاع درجات الحرارة إذ كلما ازدادت درجة الحرارة ازدادت نسبة العقار المتحرر (29).



شكل (16) حركية اطلاق الكابتوبريل من البوليمر عند (1.2, 7.4, 8.5) pH= ودرجة حرارة 40°م. وسرعة رج 80 دورة بالدقيقة

البيوليمر وباستخدام معادلة (Korsmeyer- Peppas) الخطية. ان الجدول (4) يظهر المتغيرات الحاصلة من تطبيق معادلة (k-p) كورسمير - بياس والتي تبين ان اطلاق الكابتوبريل من حبيبات البوليمر عند pH=1.2 $n = 0.45$ وهذا يدل على آلية الانتشار (Fickian). اما اطلاق الكابتوبريل عند pH= (7.4, 8.5) كانت القيمة $n < 0.45$ او (0.193, 0.195) على التوالي وهذا يشير ايضا الى آلية الانتشار (Fickian). ايضاً. وان قيمة الـ k المذكورة في الجدول تمثل نسبة اطلاق العقار من حبيبات البوليمر ويتم اثبات مرتبة التفاعل من خلاله من المرتبة الأولى.

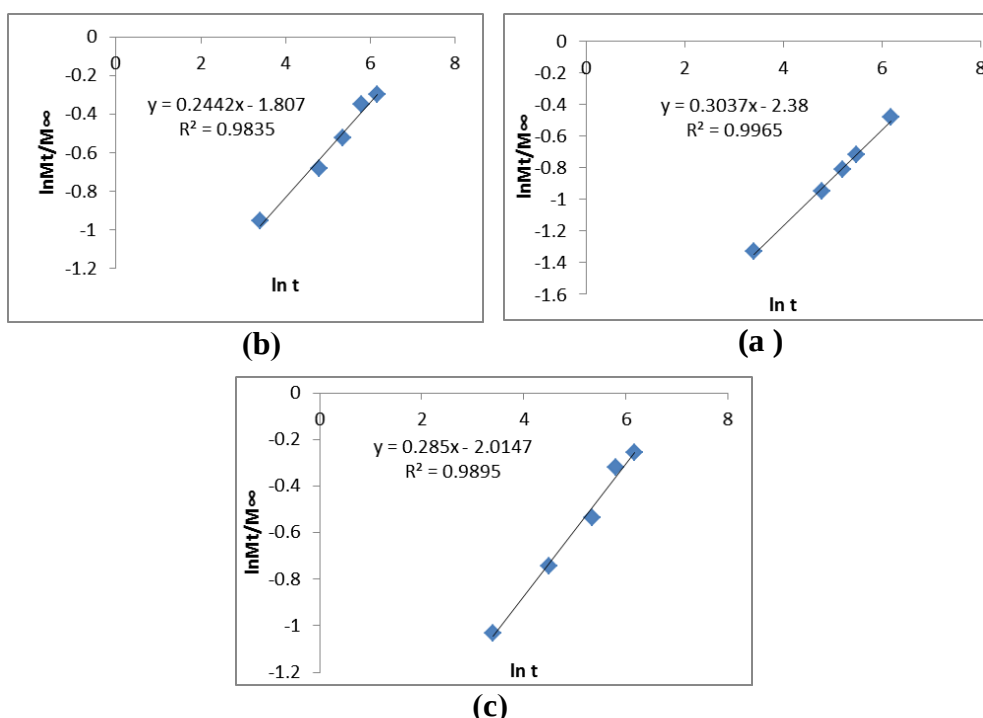
الجدول (4) متغيرات معادلة k-p لاطلاق الكابتوبريل المحمل على البوليمر عند درجة حرارة 37°م.

pH	N	k	r ²
1.2	0.449	3.1×10^{-2}	0.998
7.2	0.193	16.5×10^{-2}	0.990
8.5	0.195	19.3×10^{-2}	0.976

– اطلاق الكابتوبريل من حبيبات البوليمر عند درجة حرارة 40°م

Release of captobril from polymer bead at 40°C

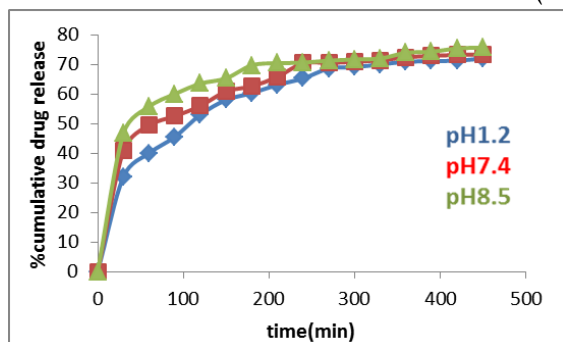
تم تحديد تركيز الكابتوبريل المتحرر من حبيبات البوليمر عند pH= (1.2, 7.4, 8.5) من منحنيات المعايرة المرسومة الخاصة لكل pH كما في الشكل (4-6).



الشكل (17) الموضع المحدد لـ $\ln Mt/M_\infty$ مقابل $\ln t$ الخاص باطلاق الكابتوبريل من البوليمر (a) عند $pH=1.2$ و (b) عند $pH=7.4$ و (c) عند $pH=8.5$ درجة حرارة 40°م

تم تحديد تركيز الكابتوبريل المتحرر من حبيبات البوليمر عند $pH=$ (1.2, 7.4, 8.5) من منحنيات المعايرة المرسومة الخاصة لكل pH كما في الشكل (4-6).

حيث يظهر حركة اطلاق الكابتوبريل من البوليمر في (7.4, 8.5), $pH = 1.2$ ودرجة حرارة 45°م في مدد زمنية مختلفة. إذ نلاحظ من الشكل حركية اطلاق الكابتوبريل من البوليمر عند $pH = 1.2$ قد وصل حالة التوازن عند 270 دقيقة تقريباً بينما عند $pH = 7.4$ بدأ يظهر التوازن تقريباً عند زمن 240 دقيقة بينما عند $pH = 8.5$ فقد وصل الى حالة التوازن تقريباً عند زمن 180 دقيقة وكما في الشكل (18).



شكل (18) حركية اطلاق الكابتوبريل من البوليمر عند (1.2, 7.4, 8.5) pH ودرجة حرارة 45°م وسرعة رج 80 دورة بالدقيقة

الشكل (17) يمثل الموضع الدقيق لـ $\ln Mt/M_\infty$ مقابل $\ln t$ في اطلاق الكابتوبريل من البوليمر في (1.2, 7.4, 8.5) $pH=$ ودرجة حرارة 40°م، وكما يظهر الاطلاق الحركي للكابتوبريل من حبيبات البوليمر بأستعمال معادلة (Korsmeyer- Peppas) الخطية. وان الجدول (5) يظهر المتغيرات الحاصلة من تطبيق معادلة (Korsmeyer- Peppas) والتي تبهر ان اطلاق الكابتوبريل من حبيبات البوليمر في $pH = 1.2$ حيث كانت $n < 0.45$ اي 0.303 وهذا يدل على آلية الانتشار (Fickian).

اما اطلاق الكابتوبريل عند (7.4, 8.5) $pH=$ فكانت الـ $n < 0.45$ او (0.244, 0.285) على التوالي وهذا يشير ايضاً على آلية الانتشار (Fickian). وان قيمة الـ k المذكورة في الجدول تمثل نسبة اطلاق العقار من حبيبات البوليمر ويتم اثبات مرتبة التفاعل من خلاله من المرتبة الأولى.

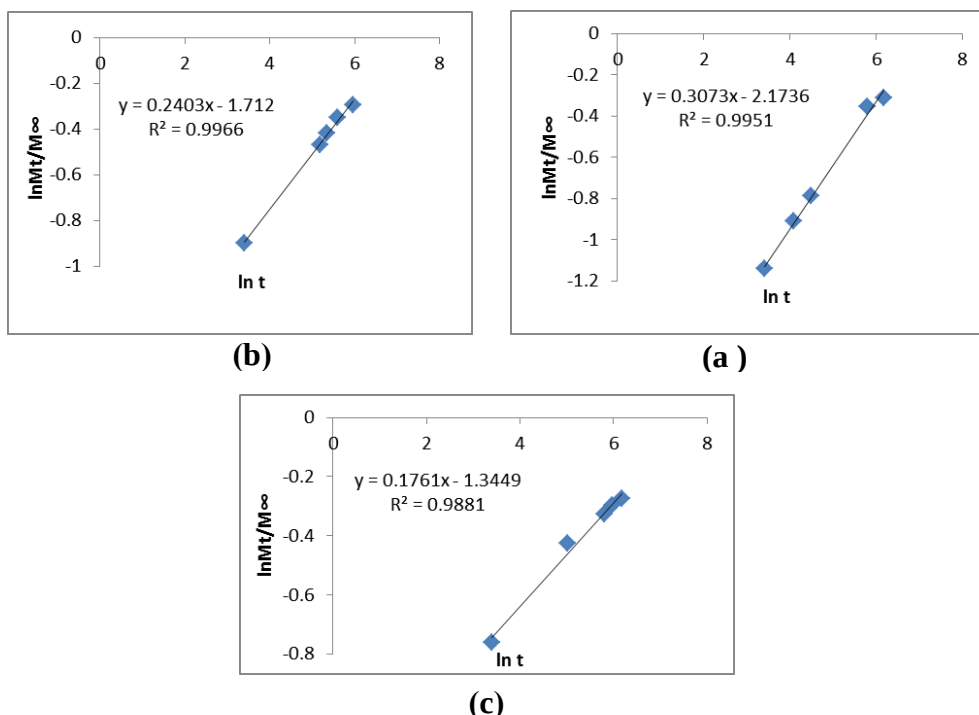
الجدول (5) متغيرات معادلة $k-p$ لاطلاق الكابتوبريل المحمل على البوليمر

عند درجة حرارة 40°م

pH	N	k	R ²
1.2	0.303	8.1×10^{-2}	0.996
7.2	0.244	16.7×10^{-2}	0.983
8.5	0.285	15.7×10^{-2}	0.989

– اطلاق الكابتوبريل من حبيبات البوليمر عند درجة حرارة 45°م.

Release of captobril from polymer bead at 45°C



الشكل (19) الموضع المحدد لـ $\ln Mt/M_\infty$ مقابل $\ln t$ الخاص باطلاق الكابتوبرل من البوليمر (a) عند $pH=1.2$ و (b) عند $pH=7.4$ و (c) عند $pH=8.5$ درجة حرارة 45°م.

الهلام الهيدروجيني المحلل بالماء من الناحية الجزيئية يحتوي على مجاميع الكاربوكسيل (COO^-) وان قيمة الـ pK_a للحامض الكاربوكسيلي 4.7، وتتأين المجاميع الكاربوكسيلية في الاس الهيدروجيني المرتفع ($pH > 4.7$) وبذلك ستزداد قدرة الانتفاخ لان مجاميع الكاربوكسيل أصبحت مؤينة وتزداد القوة الاستاتيكية الكهربائية الطاردة بين أيونات الكاربوكسيل وبذلك يزداد تحرر العقار، أما عند الاس الهيدروجيني المنخفض ($pH < 4.7$) تقعد معظم أيونات الكاربوكسيل أيوناتها وتصبح هذه المجاميع غير مؤينة وبذلك تتناقص القوى الرئيسة الطاردة وبالتالي تتناقص قيم قدرة الإنتفاخ وتكون سلسلة الـ CMC منكمشة على نفسها (31,30).

تأثير درجة الحرارة على إطلاق الكابتوبرل من حبيبات البوليمر عند $pH=7.4$

أطلق الكابتوبرل من حبيبات البوليمر في درجات الحرارة المختلفة (25, 30, 37, 40, 45) °م وعند $pH=7.4$ كما في الشكل (20)، أذ يلحظ منه ان ازدياد درجة الحرارة أدى الى أزيد تحرر العقار من حبيبات البوليمر، ويمكن اعطاء تفسير حيث ان كمية العقار المتحرر من حبيبات البوليمر ازدادت بزيادة درجة الحرارة ويعود السبب في ذلك عند زيادة درجة الحرارة تزداد الطاقة الحركية لجزيئات العقار وسلاسل البوليمر فيساعد ذلك في تحرر كل جزيئات العقار، وكذلك زيادة الطاقة الحركية للمذيب عند درجات الحرارة العالية هذا من ناحية ومن ناحية أخرى ضعف التأصر الهيدروجيني داخل سلسلة البوليمر عند زيادة درجات الحرارة وبذلك يسهل تحرر العقار (29).

الشكل (17) يمثل الموضع الدقيق لـ $\ln Mt/M_\infty$ مقابل $\ln t$ في اطلاق الكابتوبرل من البوليمر عند $pH=1.2, 7.4, 8.5$ ودرجة حرارة 45°م، وكما يظهر الاطلاق الحركي للكابتوبرل من حبيبات البوليمر وبأستعمال معادلة (Korsmeyer- Peppas) الخطية. وان الجدول (6) يظهر المتغيرات الحاصلة من تطبيق معادلة (Korsmeyer- Peppas) والتي تبين أن إطلاق الكابتوبرل من حبيبات البوليمر عند $pH=1.2$ أي $n < 0.45$ وهذا يدل على آلية الانتشار (Fickian).

اما إطلاق الكابتوبرل عند $pH=7.4, 8.5$ فكانت القيمة $n < 0.45$ او (0.176, 0.240) على التوالي وهذا يشير ايضا الى أن آلية الانتشار (Fickian). وان قيمة الـ k المذكورة في الجدول تمثل نسبة إطلاق العقار من حبيبات البوليمر ويتم اثبات مرتبة التفاعل من خلاله من المرتبة الاولى.

الجدول (6) متغيرات معادلة $k-p$ لاطلاق الكابتوبرل المحمل على البوليمر

عند درجة حرارة 45°م

Ph	n	k	R ²
1.2	0.307	11.7×10^{-2}	0.995
7.2	0.240	20.1×10^{-2}	0.996
8.5	0.176	26.9×10^{-2}	0.988

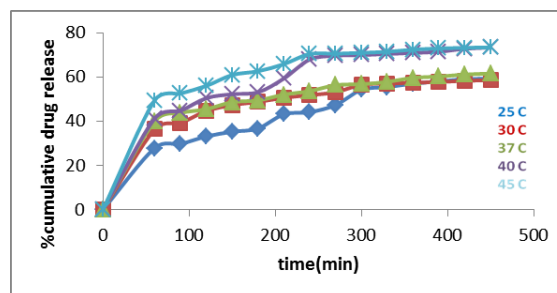
إذ نلاحظ من الاشكال (10, 12, 14, 16, 18) ان إطلاق الكابتوبرل عند الـ $pH=8.5$ اسرع من $pH=7.4, 1.2$ ، ويمكن تفسير ذلك ان الحبيبات المحملة بالعقار هي عبارة عن هلاميات مائية (Hydrogel) لها القدرة على الانتفاخ في الماء وتسهل من اطلاق العقاقير بعد ان تتحول الى حبيبات بالية التهم (التحول الى هلام) أيونيا، حيث ان

تمثل كفاءة التحميل النسبة المئوية للدواء المحمل الى إجمالي الدواء الداخل في محلول البوليمرات وان كفاءة التحميل تزداد بزيادة ذوبانية البوليمر⁽³²⁾، ويبين الجدول (7) كفاءة التحميل عند درجات حرارة مختلفة إذ تزداد كفاءة التحميل بزيادة درجات الحرارة، ويلاحظ ان قيمة ثابت الاستقرار تزداد بزيادة درجات الحرارة مما يؤكد استقرارية حبيبات البوليمر بزيادة درجة الحرارة.

الجدول (7) متغيرات معادلة k-p لاطلاق الكابتوبرل المحمل على البوليمر عند درجات حرارة مختلفة

T	pH	n	k	R ²	EE%
25 °C	7.4	0.300	8.1×10^{-2}	0.980	%14.30
30 °C	7.4	0.221	14.8×10^{-2}	0.995	%14.46
37 °C	7.4	0.193	16.5×10^{-2}	0.990	%14.50
40 °C	7.4	0.244	16.7×10^{-2}	0.983	%14.60
45 °C	7.4	0.240	20.1×10^{-2}	0.996	%16.10

- Bodor, N.; Murakami, T. and Wu, W. M. Soft drugs 18. Oral and rectal delivery of loteprednol etabonate, a novel soft corticosteroid, in rats—for safer treatment of gastrointestinal inflammation. Pharm. Research. 1995; 12(6): 869-874.
- Gilchrist, F. M. Ph.D thesis, Aston University, Birmingham, September 2002.
- Pillai, O.; Dhanikula, A. B. and Panchagnula, R. Drug delivery: an odyssey of 100 years. Current Opinion in Chemical Biology 2001; 5: 439-446.
- Kydonieus, A. F. Controlled release technologies: methods, theory, and applications. CRC Press: Cleveland, Ohio. 1980; Vol. 1.
- Juliano, R.L. Drug delivery system. ch. Bio. Applications, Oxford University Press, USA 1997.
- Firyal, M. A.; Rahi, F. A.; Assel, Q. M. and I. alshather, A. Polycondensation of Acid anhydrides with Asparaginyll Imide Diamine and Curing with Styrene as Smart Polymers for Sustained Release Drug Delivery System. Tikrit Journal of Pharmaceutical Sciences 2013; 9(1): 162.
- Chaudhari, D. controlled Drug Delivery System. University of Alabama, Tuscaloosa 2004.
- Filipovic-Gric, J.; Maysinger, D. and Jalsenjak, I. Microparticles with neuroactive agents. J. Micromencapsulation 1995; 12(4): 343-362.
- Kshirsagar, N. A. Drug Delivery System. Indian J. of Pharmacology 2000; 32(4): 554-561.
- Fung, L. K. and Saltzman, W. M. Polymeric implants for cancer chemotherapy. Adv. Drug Delivery Rev.1997; 26(2): 209-230.
- Saputra, A.H.; Qadhayna, L. and Pitaloka, A.B. Synthesis and Characterization of Carboxymethyl Cellulose (CMC) from Water Hyacinth Using Ethanol-Isobutyl Alcohol Mixture as the Solvents. International Journal of Chemical Engineering and Applications- 2014; 5(1): P.36.



شكل (20) حركية إطلاق الكابتوبرل من البوليمر عند pH=7.4 ودرجة حرارة (25,30,37,40,45) °م وسرعة رج 80 دورة بالدقيقة

- تحميل الدواء Entrapment of drugs

عموما تسهم آلية النقل في انتفاخ حبات البوليمرات عن طريق عوامل عدة مثل، k ثابت الحركة، معامل الانتشار n ومعامل الارتباط r^2 وكفاءة التحميل او تسمى كفاءة التحميل (EE%).

$$EE\% = \frac{\text{Practical drug content}}{\text{Theoretical drug content}} \times 100$$

المصادر

- Mahewicz T.G. and Kirk T.J., Othmer Concise of Chemical Technology, 4 ed., Wiley, New York 1999: pp. 368.
- Anjali, T. Modification of carboxymethyl cellulose through oxidation. Carbohydr. Polym. 2011; 87(1): 457-460.
- Heinze, T. and Liebert, T. Unconventional methods in cellulose functionalization. Prog. Polym. Sci. 2001; 26(9): 1689-1762.
- Jones, M. M.; Basinger, M. A. and Holscher, M. A. Control of the nephrotoxicity of cisplatin by clinically used sulfur-containing compounds. Toxicol. Sci. 1992; 18(2): 181-188.
- Al-Youzbaki, W. B. and Al-Tae, Y. T. Serum uric acid level and renal function tests in hypertensive patients treated by captopril. Iraq J Pharm-2013; 13 (2): 1.
- Habior, A. Effect of captopril on glutathione level in the liver and paracetamol-induced liver damage in rats. Pol. Arch. Med. Wewn. 1992; 87(6): 332-340.
- Lindberg, H.; Nielsen, D.; Jensen, B. V.; Eriksen, J. and Skovsgaard, T. Angiotensin converting enzyme inhibitors for cancer treatment?. Acta Oncol. 2004; 43(2):142-152.
- Romankiewicz, J. A.; Brogden, R. N.; Heel, R. C.; Speight, T. M. and Avery, G. S. Captopril: an update review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in congestive heart failure. Drugs 1983; 25(1): 6-40.
- Rangaraj, G.; Narra K.; Dhanalekshmi U. M.; Raja M. D.; Senthil kumar C. and Neelakanta Reddy P., Design and study of formulation variables affecting drug loading and its release from Alginate beads J. Pharm. Sci. & Res. 2010; 2(2): 77-81.
- Gessner, G. H. The Condensed Chemical Dictionary. 8th. Ed., Reinhold, Van Nostrand 1971; pp. 25.

22. Raju, K. N.; Kumar, R. A.; Deepika, B.; Eswaraiyah, M. C. and Rao, A. S. Formulation and in vitro evaluation of buccal tablets of Captopril. *Int. Res. J. Pharm. App. Sci.* 2012; 2(2): 21-43.
23. Biswal, D. R. and Singh, R. P. Characterisation of carboxymethyl cellulose and polyacrylamide graft copolymer. *Carbohydr. Polym.* 2004; 57(4): 379-387.
24. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. and Bryce, D. L. Spectrometric identification of organic compounds. 6th. Ed., John Wiley & Sons 1998.
25. Ikada, Y. and Tsuji, H. Biodegradable polyesters for medical and ecological applications. *Macromol. Rapid Commun.* 2000; 21(3): 117-132.
26. Korsmeyer, R.W.; Gurny, R.; Doelker, E.; Buri, P. and Peppas, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.* 1983; 15(1): 25.
27. Siepmann, J. and Peppas, N.A., Modeling of drug release from delivery system based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Delivery Rev.* 2012, 64; 163–174.
28. Tadros M. I. Controlled-release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: Development, optimization and in vitro–in vivo evaluation in healthy human volunteers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010; 74(2): 332-9.
29. Mutar, M. A. Chloramphenicol controlled release from Poly(acrylic acid-co-methyl methacrylate) hydrogels. *Basrah Journal of Researches Sciences* 2012; 38(4): 63.
30. Al-Jeboori, F. H. A.; Al-Shimiesawi, T. A. M. and Jassim, O. M. N. Synthesis and characterization of some essential amino acid metal complexes having biological activity. *J. chem. pharm. res.* (2013); 5(10): 172-176.
31. Apostoli, P. and Catalani, S. Metal ions affecting reproduction and development. *Met. Ions Life Sci.* 2011; 8: 263-303.
32. Chowdary, K. P. R.; Sambasiva Rao, K. R. S. and Koteswara Rao, N. Design of EVA Microcapsules of Glipizide for controlled release: Influence of solvents used. *Int. J. Chem. Sci.* 2006; 4(1): 23-30.

Controlled release study for captopril by using polymer carboxymethyl cellulose

Reem Ibrahim Mahdi¹, R.R. AL-Samarrai¹, Ahmed A.Ahmed²

¹ chemistry Dept., College of education, University of Samarra , Samarra , Iraq

² chemistry Dept., College of Science, University of Mustansiriyah , Baghdad , Iraq

Abstracts

The present study was done to prepare tablet for captopril (CAP) which used in the treatment of hypertension and heart failure. CAP is mainly absorbed from the proximal intestine and to a lesser extent from the stomach. The tablets of CAP were prepared by using the polymer carboxymethyl cellulose (CMC) a captopril drug release system. The buffer solutions were use at (pH=12,7.4,8.5) as a media to release the drug similitude of the acidity index in stomach, in testiness, and blood plasma respective. It was accounted the concentrations of the drug that release in the above–mentioned solutions at the different temperature (25,30,37,40,45,) C°. The study was extended to the effect of the temperature and the acidity function on releasing the drug. The drug release from the polymers increased with the temperature and the degree of the solution acidity. It was also studied the value of stability constant that increased with the temperature.