International Science and Technology Journal
المجلة الدولية للعلوم والتقنية
Volume 32 العدد
April 2023 ابريل
المجلة الدولية للعلوم والتقنية
ISTJ

إصطناع Dicinnamalacetone من مستخلص القرفة Trans cinnamaldchyde لعلاج النوع الثاني لمرض السكرى

وداد علي العجيلي أحمد[1]، أبو عجيلة الهادي أبو القاسم عبد الملك [2]، شادية سعيد علي كرير[3]، أميرة إمحمد علي أحمد[4]، سحر سعيد سالم شلتوت[5]

1، 2، 4، 5. قسم الكيمياء/ كلية العلوم / جامعة صبراتة / صبراتة – ليبيا
3. قسم البيئة/ كلية العلوم / جامعة صبراتة / صبراتة – ليبيا
alajali82@gmail.com

الملخص

Trans cinnamaldehyde هو مركب نشط بيولوجياً والمكون الرئيسي لنبات القرفة, له العديد من الانشطة الدوائية بما في ذلك الاثار المضادة لمرض السكري من النوع الثاني. وفقًا للاتحاد الدولي للسكري (IDF-DA) لعام (2021), تشير التقديرات إلى أن حوالي 576.6 مليون شخص في الفترة العمرية (20-70 سنة) يعيشون مع مرض السكري. ان ما يحدث في النوع الثاني من مقاومة خلايا الجسم لتأثير الأنسولين هو ناتج من خلل في خلايا بيتا. تهدف هذه الدراسة إلى استخلاص Trans cinnamaldehyde من القرفة كبديل طبيعي وبأقل اثار جانبية للجهاز الهضمي، تم استخدام جهاز التقطير البسيط لتقطير القرفة واستخدم قمع الاستخلاص لفصل الطبقتين العضوية والمائية. تم التخلص من المذيب العضوي بتقطيره والحصول علي السينمالدهيد كمادة فعالة نقية علي شكل سائل زيتي بلون أصفر. كانت درجة الغليان Trans cinnamaldehyde في المعمل مقاسة عند 248 ^{O}C. باستخدام هذا الزيت تم اصطناع 20.88% من Dicinnamalacetone علي شكل مادة صلبة صفراء اللون لتقدم كدواء مقترح لتجربة مدي الإيجابية لعلاج مرض السكري من النوع الثاني. كان مدي الانصهار المقاس لها عند (141-142 ^{O}C). تم شرح ميكانيكية النشاط لكل من Trans cinnamaldehyde و Dicinnamalacetone في الجسم. وتم مناقشة آلية عمل تثبيط انزيمات α- amylase و α-glycosidase اثناء تناول الدواء. تم إجراء التجارب التأكيدية لتأكد من انه تم أستخلاص Trans cinnamaldehyde وإصطناع Dicinnamalacetone.

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

الكلمات المفتاحية: Trans cinnamaldehyde, Dicinnamalacetone، القرفة، مرض السكري من النوع الثاني، الانزيمات.

Synthesis of Dicinnamalacetone from Cinnamon Extract Trans cinnamaldchyde for the treatment of type 2 diabetes mellitus

Abstract:
Trans Cinnamaldehyde is a bioactive compound and the main component of the cinnamon plant. It has many pharmacological activities, including anti-diabetic effects of type 2. According to the International Diabetes Federation (IDF-DA 2021), it is estimated that around 576.6 million people in the age group (20-70 years) are living with diabetes. What occurs in the second type of resistance of the body's cells to the effect of insulin is the result of a defect in the beta cells. The aim of this study is to extract Trans cinnamaldehyde from cinnamon as a natural alternative with minimal side effects to the digestive system. A simple distillation apparatus was used to distill cinnamon and an extraction funnel was used to separate the organic and aqueous layers. The organic solvent was removed by distillation, and cinemaaldehyde was obtained as a pure active substance in the form of a yellow oily liquid. The boiling point of Trans cinnamaldehyde was measured in the laboratory at 248 ^{O}C. By using this oil, 20.88% of Dicinnamalacetone was synthesized in the form of a yellow solid to be presented as a suggested drug for a positive trial for the treatment of type 2 diabetes. The measured melting range was (141-142 ^{O}C). The mechanism of activity of Trans cinnamaldehyde and Dicinnamalacetone in the body has been described. The mechanism of action of inhibition of α-amylase and α-glycosidase enzymes while taking the drug was discussed. Confirmation experiments were carried out to confirm that Trans cinnamaldehyde was extracted and Dicinnamalacetone was synthesized.
Keywords: : Trans cinnamaldehyde, Dicinnamalacetone, Cinnamon, Type 2 diabetes, Enzymes.

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

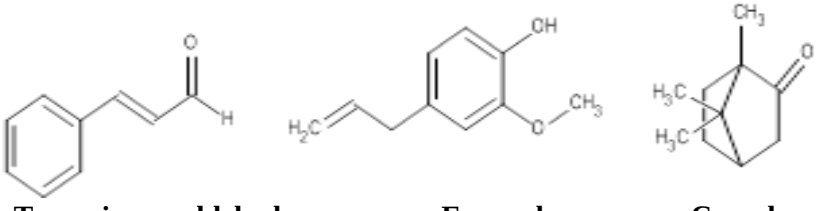
المقدمة Introduction

النباتات هي دعم الأكسجين لكوكبنا لذلك يمكن وصفها "بأمهات الطب" فكما تعتني الأم بطفلها فإن النباتات تقدم الشيء نفسه لجميع الكائنات الحية على وجه الأرض. فمثلا: النباتات العطرية تعتبر من النباتات التي لها تأثير طبى على الإنسان, تم استخدامها في مجالات الأدوية؛ ان النباتات وما تحتويه من فوائد علاجية متعددة في استخداماتها ومجالات الاستفادة منها كدواء، تكون أكثر أماناً، بسبب انخفاض آثارها الجانبية وكذلك "توافقها بشكل أفضل مع البشر". تعتبر الزيوت النباتية المستخلصة باستخدام طرق الفصل، من الطرق الرئيسية المؤدية لتصنيع المركبات العضوية ومشتقاتها ذات الصيغة النشطة بيولوجياً، أي بمعني (ان هذه المركبات لها تأثير تثبيطي ايجابي أو سلبي كدواء سواء في المعمل او علي المخلوق الحي) (Mohamed et al., 2012). أن للقرفة العديد من الفوائد الطبية بسبب تركيبها الكيميائي المميز، الذي يمتلك خصائص دوائية للعديد من الأمراض منها: أمراض السكري، الأمراض العصبية، الميكروبية، أمراض القلب والأوعية الدموية وغيرها، ايضا احتوائها علي المركبات الأخرى الداخلة في تركيبها والتي توجد بنسب مختلفة على حسب الجزء الذي تم استخلاص الزيت العطري منه ويعتمد تركيز هذه المركبات على نوع النبات ومرحلة نضجه (Gruenwald et al., 2010; Ranasinghe et al., 2012). تنمو القرفة (Cinnamon) في سريلانكا وأسيا الوسطى، ان أهم البلدان المنتجة للقرفة هي الصين، اليابان، كينيا والهند، نظرا لأنها من التوابل المستعملة قديما، ان للقرفة حوالي 250 نوع، أهمها القرفة السيلانية لاحتوائها على محتوى منخفض من مادة الكومارين (ذات التأثيرات السامة)، وكذلك قرفة كاسيا (Rao et al., 2014). أغلب أنواع القرفة المستوردة إلى ليبيا والموجودة حاليا في الأسواق المحلية الليبية هي القرفة الهندية، والسودانية.

ان الحد الأعلى المسموح به لاستهلاك القرفة هو بمعدل(125– 500 mg/kg) من وزن الجسم (Raman et al., 2019; Zhang et al., 2015). لذلك يمكن تناول (2 g) بمعدل ملعقة صغيرة من القرفة يومياً للشخص الذي وزنه (120 Kg) دون أي أثار جانبية أيضا، فئة الأطفال، و النساء في فترة الحمل يمكنهم تحمل مستويات أقل من ذلك (Raman et al., 2019)، أي ان الزيادة من القرفة ستؤدي الى حدوث خفقان

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

في القلب (Badalzadeh et al., 2019)، وان تناولها مع الأدوية الاخرى مثل الميتفورمين أو الأنسولين يسبب انخفاض في نسبة السكر. من المركبات الرئيسية التي تأخذ أعلى نسبة تواجد في تركيبها والموضحة في الشكل (1)، مركب Trans cinnamaldehyde يوجد بنسبة 75% في زيت لحاء قشرة القرفة، بذور الكرفس، وجذع القرنفل؛ مركب Eugenol وجد بنسبة (70.1%) في زيت الأوراق، ومركب Camphor بنسبة (56.2%) (Momtaz et al., 2018) في زيت لحاء الجذور وغيرها، إن كفاءة المركبات في مستخلص القرفة يعتمد على طرق الفصل، المذيبات، الوقت، درجة الحرارة، والضغط، حيث يعتبر تحسين عملية الاستخلاص عاملاً مهماً يؤثر على تكوين المركبات الفعالة.



Transcinnamaldehyde **Eugenol** **Camphor**

الشكل (1). ال مركبات الرئيسية التي تأخذ أعلى نسبة تواجد في القرفة.

يوجد (576.6 million) شخص بالغ في الفترة العمرية (20–70 سنة) يعيشون مع مرض السكري. من المتوقع أن يرتفع هذا العدد إلى (634 million) بحلول عام 2030 و (783 million) بحلول عام 2045 يعرف مرض السكري بانه اضطراب استقلابي مزمن ينتج عنه ارتفاع او انخفاض مستويات السكر في الدم، وحدوث اضطرابات التمثيل الغذائي للكربوهيدرات، الدهون، والبروتينات، التي تؤدي بمرور الوقت إلى أضرار جسيمة للعديد من أعضاء الجسم (Standards of Medical Care in Diabetes, 2022). بالاستناد الي وزارة (Ministry of Health, 2021) ان معدلات السكر في الدم ستوضح في الجدول (1).

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

الجدول (1). يوضح معدلات السكر في الدم

نوع فحص الدم	المعدلات الطبيعية (الغير مصاب بالسكري)	المعدلات المضطربة (ما قبل السكري)	المعدلات المرضية (المصاب بالسكري)
فحص الدم للصائم	أقل من (100 mg/dl)	تتراوح بين (100-125 mg/dl)	أعلى من أو يساوي (126 mg/dl)
بعد الأكل بساعتين	أقل من (140 mg/dl)	تتراوح بين (140-199 mg/dl)	أعلى من أو يساوي (mg/dl 200)
فحص السكر التراكمي	أقل من 5.7%	تتراوح بين%(5.7-6.4)	أعلى أو يساوي 6.5%

يؤدي ارتفاع او انخفاض السكري الى حدوث مضاعفات مزمنة في الجسم قصيرة او طويلة المدى(Papatheodorouet et al., 2017) . يصنف مرض السكري الى العديد من الاصناف منها السكري من النوع الاول الذي يحدث فيه اضطراب في المناعة الذاتية يهاجم فيه جهاز المناعة خلايا بيتا (Beta cells) المنتجة للأنسولين في البنكرياس، مما يجعل المريض بحاجة للحصول على الانسولين (Maahs et al., 2017; Atkinson et al., 2014). اما مرض السكري من النوع الثاني Type 2 Diabetes تحدث فيه مقاومة خلايا الجسم لتأثير الأنسولين نتيجة لخلل في إنتاجه، أي أن خلايا بيتا لا تنتج ما يكفي منه او انتاجه اكثر من المعدل الطبيعي، وهذه الحالة يطلق عليها مقاومة الأنسولين (Insulin Resistance)، فيصبح غير قادر على التحكم في مستوى الجلوكوز في الدم مما يؤدي إلى ارتفاع مستوياته (National Health and Nutrition Examination Survey, 2010).

من الاستراتيجيات العلاج المتداولة حاليا بين البالغين المصابين بداء السكري من النوع الثاني تغيير نمط سلوك الحياة (تناول نظام غذائي صحي) (Kirkpatrick et al., 2019; Layman et al., 2008; Jacobson et al., 2015; Mozaffarian , 2016) والنشاط البدني والابتعاد عن التدخين (Linda et al., 2021)، والحالة النفسية والتأثير الاجتماعي (Ducat et al., 2014) ، ايضا بعض الأدوية التي يصفها

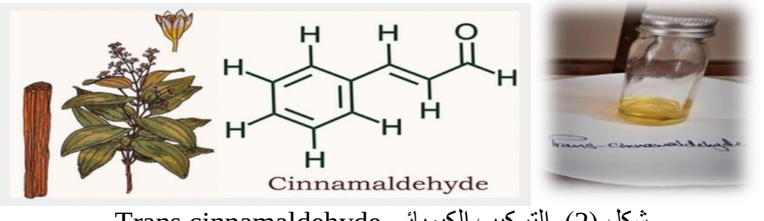
Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

الأخصائيين و المتداولة حاليا بين المرضي متل الميتفورمين Metformin (Rena et al., 2017) والأنسولين Insulin (Singh et al., 2009; Chew et al., 2015) ومثبطات انزيم Glycogen Phosphorylase (GP) . لا تخلو أي من هذه الأدوية الصناعية من الآثار الضارة (Somsák et al., 2003). مع ان هذه الادوية تخفض نسبة السكر في الدم بتأثير قوي جداً الا ان لها اثار جانبية علي المعدة و الأمعاء التي تحد من استخداماتها, لذلك تتم دراسة التأثيرات للمستخلصات الطبيعية كعلاج بديل وبأقل اثار جانبية في الجهاز الهضمي (O'Keefe, 2008).

العلاج الحديث قيد البحث والتطوير

أولا. زيت القرفة Trans cinnamaldehyde

مستخلص **Trans cinnamaldehyde** الموضح في الشكل (2)، هو سائل هلامي أصفر 248 ^{O}C، ينتمي الى مجموعة الألدهيدات؛ حيث تم عزله من القرفة وتحديد الصيغة الجزيئية له في عام 1834 م من قبل الكيميائيين الفرنسيين (Jan domas and Aiogen beleigot)، وتم تصنيعه في المختبر بواسطة العالم الكيميائي الايطالي (Lwegi shioza) في عام 1854.



شكل (2). التركيب الكيميائي Trans cinnamaldehyde

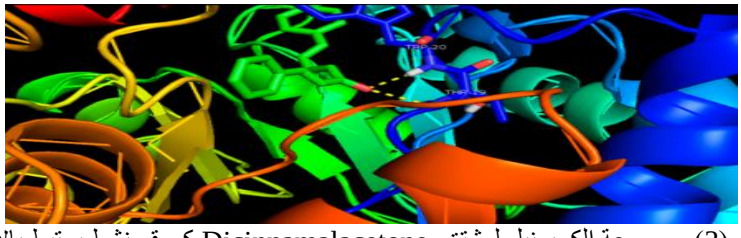
أن لهذا المركب العديد من الاستخدامات والفوائد الطبية منها ما يلي: له تأثير علاجي علي مرض السكري من النوع الثان (Kirkan et al., 2018)، عامل مضاد للبكتيريا ومضاد للفطريات والميكروبات (Beejmohun et al., 2014)، يخفض مستوى الكوليسترول والدهون الثلاثية (Faleye et al., 2021)، يخفض مستوى ضغط الدم ويعالج أمراض القلب (Maierean et al., 2017) ، مبيد حشري (Nyadjeu et al.,

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

(2013، مضاد "مثبط" لفطريات الطلاءات (Nakasen et al., 2021)، مضاد للأورام السرطانية (Permana et al., 2021)، مثبط للتآكل الفولاذي (Roth-Walter et al., 2014مادة حافظة للمنتجات الغذائية (Fouda et al., 2014)، ومعزز للمناعة ضد فيروس كورونا COVID-19 (Gottardi et al., 2016).

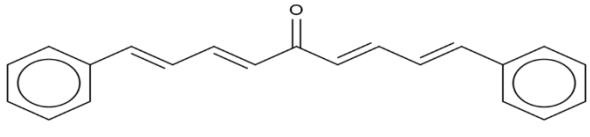
ثانيا. مشتق Dicinnamalacetone

مشتق Dicinnamalacetone الموضح في الشكل (4) هو مركب نشط بيولوجياً له القدرة على التفاعل مع بعض الانزيمات او المستقبلات مثل الالكتروفيلات مما يكسبه الخاصية كعامل علاجي لأنواع متعددة من الأمراض (Wu et al., 2014)؛ أن الفوائد العلاجية لمشتق Dicinnamalacetone تُعزى بشكل أساسي إلى وجود كيتون إينوليك Enolic ketone يكون مستخدم كموقع نشط يرتبط بالأنزيم المراد تثبيطه، عن طريق ربط الموقع النشط للمشتق مع الموقع النشط للإنزيم وتكوين رابطة هيدروجينية بين مجموعة الكربونيل في المشتق و مجموعة الامين في الانزيم.



الشكل (3). مجموعة الكربونيل لمشتق Dicinnamalacetone كموقع نشط يرتبط بالأنزيم المراد تثبيطه.

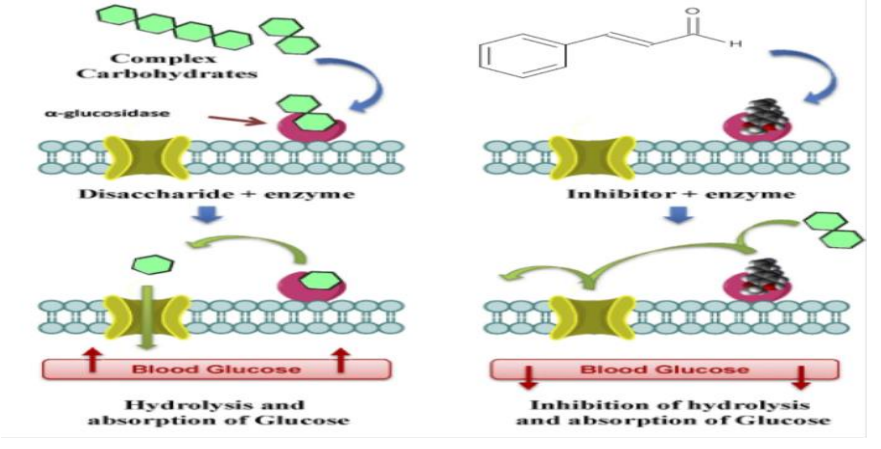
اما وجود هيدروجين الميثيلين النشطة في مركبات الاسيتون المختلفة تفتح عدة مسارات لتفاعله مع مستخلص Trans cinnamaldehyde لغرض تصنيع العديد من المشتقات الأخرى.



الشكل(4). التركيب الكيميائي لمركب Dicinnamalacetone.

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

من اهم استراتيجيات العلاج المطبقة على مرض السكري للتحكم في مستوى الجلوكوز في الدم هو ان Trans cinnamaldehyde يبطئ امتصاص الجلوكوز في الامعاء من خلال تثبيط كلا من (أنزيم α – amylase وانزيم α –glycosidase) التي تشارك في التحلل المائي للكربوهيدرات في الجهاز الهضمي وبالتالي يمنع Trans cinnamaldehyde امتصاص السكريات البسيطة مما يؤدي الى انخفاض مستويات الجلوكوز في الدم بعد الاكل (Kondhare et al., 2019)؛ يعتبر كلا من انزيم α –Amylase وانزيم α –glycosidase أحد المنتجات الافرازية الرئيسية في المعدة والامعاء التي تلعب دوراً في هضم الكربوهيدرات مثل (النشا والجليكوجين)، ان المنتج النهائي لعملية هضم هذه الكربوهيدرات هو الجلوكوز الذي يسبب في ارتفاع نسبة السكر في الدم، (حيث يكسر انزيم α –amylase جزيئات النشا والجلايكوجين الكبيرة والغير قابلة للذوبان الى سكريات ثنائية قابلة للامتصاص, ويساعد انزيم α –glycosidase في تحويل السكريات الثنائية الى سكريات أحادية كما موضح في الشكل (5) (Standards of Medical Care in Diabetes—2022).



الشكل (5). يوضح ميكانيكية تثبيط التحلل وامتصاص الجلوكوز لعلاج مرض السكري.

عندما يتم تناول دواء Trans cinnamaldehyde عن طريق الفم يتم امتصاصه داخل المعدة, ولكن نتيجة لوجود وعاء دموي في المعدة مار الي الكبد فان جزيئات الدواء تنتقل عبر هدا الوعاء الي داخل الكبد، تبدأ الكبد باستقلاب كمية من الدواء وتحوله الي مركب

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

غير فعال يتم افرازه بشكل اساسي في البول كأحماض بنزويك وهيبوريك وغيرها، وللتغلب علي هذا النقص يقوم الاخصائي برفع جرعة الدواء عن طريق الفم ليتحصل المريض علي الجرعة الفعالة التي تواجه هذا النقص (Kazeem et al., 2013].) التوافر البيولوجي لدواء Trans cinnamaldehyde هو الكمية الفعالة التي استطاعت الوصول الي الدورة الدموية يمكن قياسها داخل الدم باستعمال المساحة تحت المنحني AUC (أي كمية الدواء التي تعرض لها الجسم) (Le, 2020 ; Zhao,2020). حيث أشارت نتائج Zhao, et al الى ان التوافر البيولوجي لدواء Trans cinnamaldehyde هو أفضل عن طريق الحقن الوريدي منه عن الفم لأنه يتم توزيعه بنسبة 100% في جميع أنحاء الجسم، الا ان اعطاء الدواء عن طريق الفم بدلا عن الحقن يكون اكثر ملائمة للمرض لذلك يتم قياس المساحة تحت المنحني. يتم قياس المساحة تحت المنحني (Zhao,2020)بإعطاء جرعة الدواء عن طريق الفم ثم سحب الدم في فترات زمنية منتظمة (2, 4, 6, 8 ساعة) و تسجيل التراكيز عند كل فترة زمنية وتحسب المساحة عن طريق تقسيم المساحة تحت المنحني في الشكل (6) علي شكل شبه المنحرف باستخدام المعادلة رقم (1).

$$(AUC_{(1,2,3,4)}\ mg.h/L) = [\{(C_1+C_2/2) \times (t_2 - t_1)\} + \ldots\ldots] \ldots\ldots (1)$$

اما شكل المثلث (5) يحسب من المعادلة رقم (2)

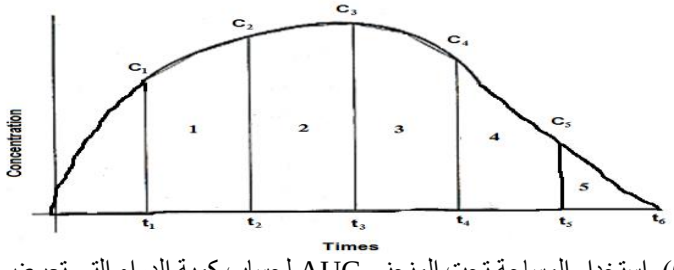
$$(AUC_{(5)}\ mg.h/L) = C_5/K \ldots\ldots (2)$$

حيث ان C_5 هو التركيز النهائي و K يحسب من المعادلة (3)

$$K = slop \times 2.3 \ldots\ldots (3)$$

حيث ان الميل يحسب من المعادلة (4)

$$Slope = (\log C_2 - \log C_1) / (t_2 - t_1) \ldots\ldots (4)$$

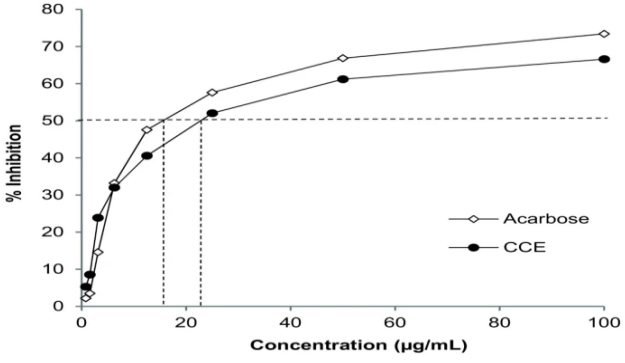


الشكل (6). استخدام المساحة تحت المنحني AUC لحساب كمية الدواء التي تعرض لها الجسم (Zhao,2022)

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

دراسات اثبتت نجاح تثبيط Trans cinnamaldehyde لأنزيمات هضم الكربوهيدرات

في دراسة تمت في المختبر من قبل Beejmohun, et al. لتحقق من ان مستخلص القرفة Trans cinnamaldehyde له علاقة بتثبيط نشاط إنزيم α–amylase لبنكرياس الخنازير (Kirkan et al., 2018)، تمت مقارنته بدواء Acarbose المعروف بانه يثبط نشاط انزيمات α–glucosidase و α–amylase (Scheff et al., 2011). هذه العلاقة الموضحة في الشكل (7) هي علاقة توضح مقياس IC50 لوصف العلاقة التي تربط سلسلة من تراكيز جرعة الدواء بالاستجابة لفعالية هذه التراكيز في تثبيط 50% من نشاط α–amylase (أي تثبيط نصف الاستجابة الكلية للحصول على 50% من التأثير)، فوجد انه كلا من (Acarbose and Trans cinnamaldehyde) ثبط نشاط α–amylase عند تراكيز (18 and 25 µg/ml) على التوالي.

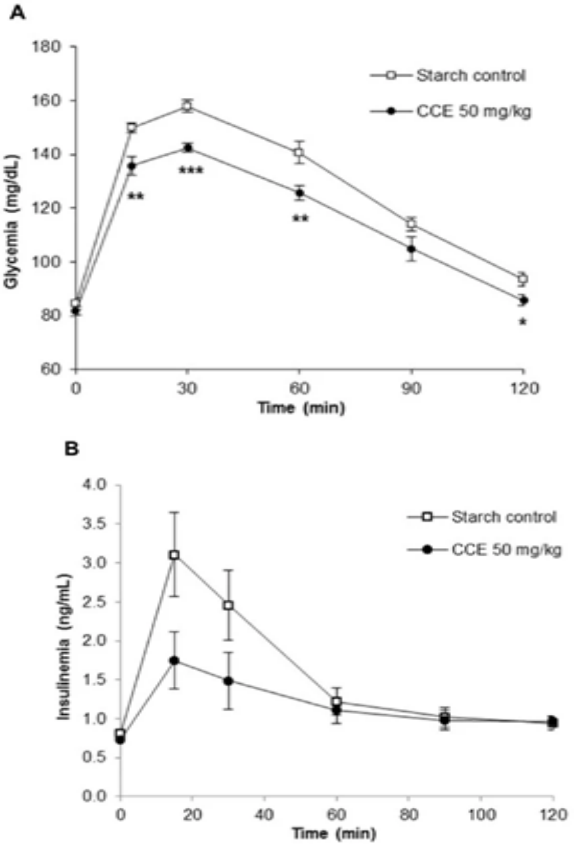


الشكل (7). يوضح سلسلة من تراكيز جرعة الدواء مقارنة بالاستجابة لتثبيط 50% من نشاط α-amylase.

بسبب التباين في ارتفاع نسبة السكر في الدم والذي يسبب اضرار بالأوعية الدموية ويؤثر على تطور المضاعفات، قيم (Beejmohun, et. al, 2014) فعالية دواء Transcinnamaldehyde علي الجسم الحي لتقليل سكر الدم بعد الأكل باستخدام منطقة الجلوكوز الموجودة أسفل المنحنى (AUC) التي تشير لرحلة الجلوكوز في الدم, تم اعطاء 7.5% محلول النشا بمقدار 1.5 g/kg من وزن الجسم لفئران صائمة طول

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

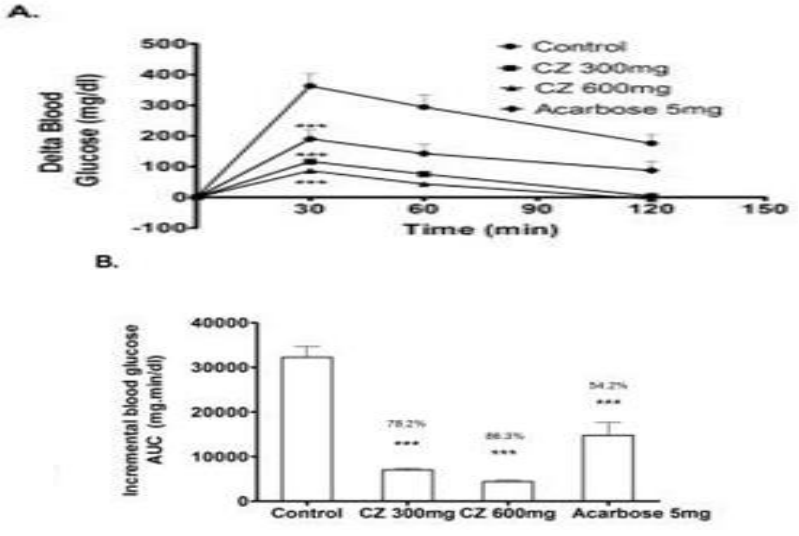
فترة الليل، أدي ذلك إلى ارتفاع سريع في نسبة السكر في الدم وكانت الزيادة الملحوظة عند الدقيقة 30, عندها تم اعطاء 50 mg/kg من Trans cinnamaldehyde ، فنقصت نسبة السكر في الدم بنسبة 20.04% عند $P < 0.05$ كما موضح في الشكل (5–A), اما ارتفاع إفراز البنكرياس للأنسولين الناتج عن ارتفاع السكر في الدم اثناء تناول محلول النشا كان واضح في الشكل (5–B)، ولكنه بوجود Trans cinnamaldehyde سرعان ما نقصت قيمة الانسولين في الدم بنسبة 40.6% عند ($P<0.05$) بين الدقائق 60–120 كما موضح في الشكل (8).



الشكل(8). يوضح تأثير فعالية دواء Trans cinnamaldehyde بمعدل الجرعة 50 mg/kg علي الجسم الحي في انخفاض نسبة السكر في الدم وانخفاض إفراز البنكرياس للأنسولين، عند قيم $P < 0.05$ كما موضح في الشكل (A) و (B) (Beejmohun, et. al, 2014).

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

تمت دراسة القدرة المثبطة لمستخلص القرفة لأنزيم α–glycosidase والتحكم في مستوى الجلوكوز في الدم بعد الاكل من قبل Mohamed, et.al عن طريق حقن الفئران السليمة باستعمال الستربتوزيتوسين (STZ.) (Mohamed et al., 2012) الذي له تأثير سام علي الانسولين ويسبب في حدوث مقاومة للأنسولين وبالتالي يؤدي الي حدوث الاصابة بداء السكري النوع الثاني؛ بعد منع الفئران من الاكل لمدة 16 ساعة تم تقسيم هده الفئران الي ثلاث مجموعات: مجموعة التحكم المستعملة للمقارنة تلقت 2 g\kg من المالتوز، ومجموعة تلقت 2 g\kg من المالتوز مع مستخلص القرفة بجرعة مقدارها 300 and 600 mg\kg، اما المجموعة الثالثة تلقت 2 g\kg من المالتوز مع 5) mg\kg) من Acarbose، كانت نسبة الجلوكوز في الدم مراقبة عند 0 و30 و60 و120 دقيقة وكانت التأثيرات المثبطة لمستخلص القرفة على انزيم α –glycosidase توضح انخفاض نسبة السكر في الدم بنسبة (78.2%, 86.3% and 54.2%) عند المعالجة بكلاً من (300, 600 mg\kg, and Acarbose) على التوالي كما موضح في الشكل (9).



الشكل(9): (A) يوضح منحنى استجابة نسبة السكر في الدم في الفئران المصابة, (B) تأثير مماثل لمستخلص القرفة (انخفاض استجابة نسبة السكر بطريقة تعتمد على الجرعة) مع Acarbose عند ***P < 0.001 (Mohamed et al., 2012).

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

المواد وطرق العمل

القرفة الهندية، مذيب كلوريد الايثيلين (CH_2Cl_2)، ملح كلوريد الصوديوم (NaCl)، كلوريد الكالسيوم اللامائي ($CaCl_2$)، ماء مقطر (H_2O)، اسيتون Acetone، هيدرواكسيد الصوديوم (NaOH)، الايثانول (96% of Ethanol)، الهكسان الحلقيCyclohexane، اسيتات الايتيل EtOAc، اوراق الكروماتوجرافيا TLC، زيت البرافين، برمنغنات البوتاسيوم، كربونات البوتاسيوم.

(ii) جهاز التقطير البسيط، جهاز تسخين مع تحريك، قمع الاستخاص 250 ml، ترمومتر 350C°، قطعة مغناطيسية، قمع بخنر، اوراق ترشيح.

(iii) كاشف 2,4–dinitrophenylHydrazine Test، كاشف صبغة برمنغنات البوتاسيوم (KMnO4)، كاشف فهلنج، كاشف نتروبروسيد الصوديوم.

التجارب Experiments

اولا: استخلاص Trans cinamaldehyde

باستخدام جهاز التقطير البسيط تم استخلاص 6 ml من Trans cinamaldehyde علي مرحلتين (Derosa et al., 2012) عن طريق الخطوات الاتية:

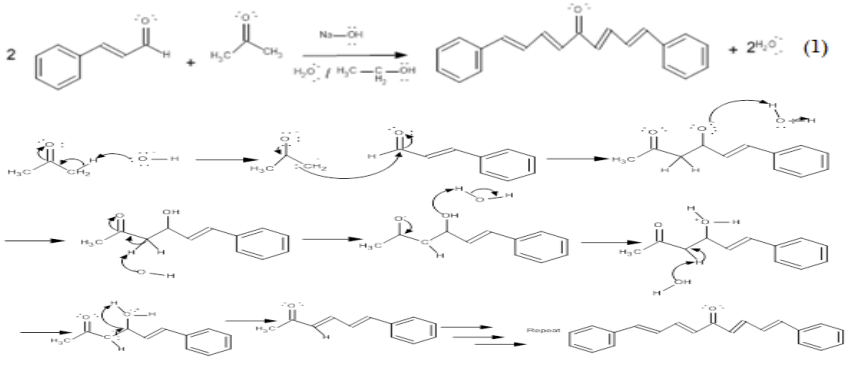
1. في دورق ثنائي العنق تم اضافة (50 g) من القرفة المطحونة مع (300 ml) من الماء المقطر و ترك الخليط ليغلي لمدة 3 ساعات حتي تم تجميع كل المحلول في دورق الاستقبال، بعد نقله الي قمع الاستخلاص استخلصت الطبقة العضوية 4 مرات باستخدام (50 ml) من مذيب CH_2Cl_2 في كل مرة.
2. تم استعمال محلول مشبع من (40 ml of NaCl) و(10 g of $CaCl_2$) اللامائي للتجفيف علي التوالي، ثم بواسطة جهاز التقطير البسيط تم تقطير المنتج والتخلص من المذيب في كلتا المرحلتين.

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

الشكل (10): طريقة الاستخلاص

ثانيا: إصطناع Dicinnamalacetone

تم استخدام تفاعل Aldol Condensation Reaction https://web.mnstate.edu/jasperse/chem365/aldol%20reaction.doc (.pdf) لإصطناع (Dicinnamalacetone) الموضح في الشكل (11)، باستخدام قيم معلومة من المستخلص (4.95 g, 4.72 ml of Trans cinnamaldehyde) مع (1.08 g, 1.38 ml of Acetone) و (2.5 M of NaOH) عن طريق استخدام المعادلة (1) الاتية:



الشكل (11). ميكانيكية سير التفاعل لتحضير Dicinnamalacetone من مستخلص القرفة

الخطوات:

1. يضاف (3.75 g) من NaOH الي (37.5 ml) من H_2O الي دورق مخروطي سعته 250 ml ويقلب المحلول حتي الذوبان ثم يضاف 30 ml من (96% of

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

Ethanol) ويقلب لمدة 5 دقائق عند درجة حرارة الغرفة، ويضاف 18.595 ,1.38 ml (mmole) من (Acetone) و(4.72 ml, 37.45 mmole) من Trans cenamaldihyde علي التوالي و يترك التفاعل ليقلب لمدة 30 دقيقة الي ان يتكون راسب أصفر.

2. الاستمرار في التقليب لمدة 15 دقيقة ثم يرشح المنتج باستخدام قمع بوخنر ويغسل باستعمال 75 ml من الماء و بعد التجفيف أخذت TLC باستخدام (EtOAc:Cyclohexane) بنسبة (10:60) وكانت قيم (0.76, 0.15) = Rf.

3. تمت البلورة باستخدام 150 ml من (96% of Ethanol), وغسلت البلورات باستعمال (100 ml of 96% Ethanol) و بعد التجفيف أخذت TLC مرة اخري باستخدام (EtOAc:Cyclohexane) بنسبة (10:60) وكانت قيمة (0.76) =Rf.

4. تم قياس مدي الانصهار عند (141–142 ^{O}C) و حساب النسبة المئوية للمنتج (20.88%).

الشكل (12): الترشيح بعد البلورة باستخدام (96% of Ethanol) واستخدام TLC

ثالثا: كاشف صبغة برمنغنات البوتاسيوم (KMnO4) (Álvarez et al., 2019).

تم استخدام كاشف صبغة برمنغنات البوتاسيوم (KMnO4) بدل عن استخدام جهاز ضوء الاشعة فوق البنفسجية المكلف الذي يساعد في التعرف علي عملية الفصل الجيدة. هذا الكاشف هو الخيار الذي يحول لوحة TLC إلى اللون الأرجواني، للتأكد من ان كلا من المستخلص والمشتق ضهر على شكل بقعة صفراء متوهجة.

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

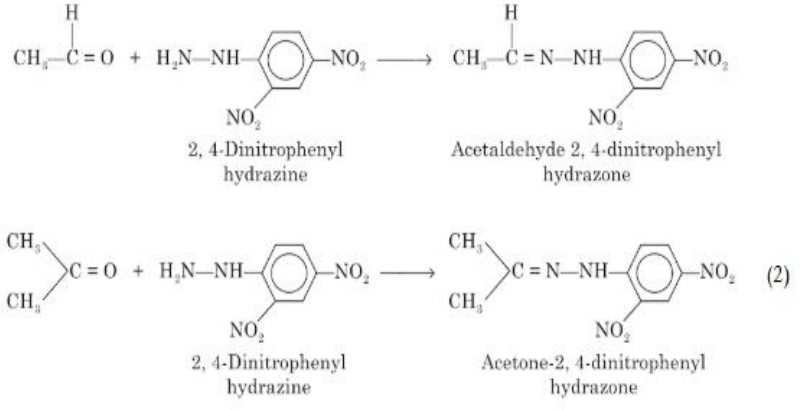
صبغة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة kmno4

"إذابة 1.5g جم من برمنغنات البوتاسيوم و 10 g من كربونات البوتاسيوم في 20 ml من الماء. يضاف إلى هذا الخليط 1 ml مل من 10% هيدروكسيد الصوديوم المائي ويقلب **(Álvarez et al., 2019)**.

ربعا: التجارب التأكيدية

1.اختبارات الكشف عن وجود مجموعة الكربونيل C=O لكل من المستخلص والمشتق (Álvarez et al., 2019).

تم استخدام كاشف 2,4−dinitrophenylHydrazine Test باضافة 30 mg من كلا من المستخلص و المشتق الي انبوبتي اختبار، ثم اضيف الي كلا من الأنبوبتين 1 ml من مذيب الايثانول، بعد رج الانبوبتين تم اضافة الكاشف، فنتج راسب اصفر في كلا من الانبوبتين. المعادلة (2)



2.كواشف التمييز بين المستخلص والمشتق

(i) اختبار فهلنج

تم اضافة 1 ml من كاشف فهلنج A و 1 ml من كاشف فهلنج B الي المستخلص و المشتق في أنبوبتي اختبار. تسخن كلتا الانبوبتين في مام مائي. نتج راسب بلون بني

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

محمر يدل علي وجود مجموعة الالدهيد بينما الكيتون لا يحدث التفاعل في المعادلة (3).

$$\underset{\text{Aldehyde}}{RCHO} + \underbrace{2Cu^{2+} + 5OH^-}_{\text{Fehling's solution}} \longrightarrow \underset{\text{(Red)}}{Cu_2O(s)\downarrow} + RCOO^- + 3H_2O \quad (3)$$

(ii)اختبار نتروبروسيد الصوديوم:

بعد إذابة 1 g من نتروبروسيد الصوديوم في 100 ml من الماء المقطر. اخذ 1ml منه في أنبوب اختبار، تم أضافة 1 ml من المشتق ورج جيدًا. يُضاف محلول هيدروكسيد الصوديوم المخفف بالتنقيط الي ان يظهر الون الأحمر يدل علي وجود الكيتون كما في المعادلة (4).

$$CH_3COCH_3 + OH^- \rightarrow CH_3COCH_2^- + H_2O$$

$$[Fe(CN)_5NO]^{2-} + CH_3COCH_2^- \rightarrow [Fe(CN)_5NO.CH_3COCH_2]^{3-} \quad (4)$$

النتائج و المناقشة Results and Discussion

نظرا لاختلاف درجات انصهار المركبات العضوية فان تعيين الثوابت الفزيائية مثل درجات انصهار وغليان المركبات تحدد هوية بعض المركبات العضوية. تم استخلاص زيت القرفة (ترانس سينمالدهيد) المطلوب وتم قياس درجة الغليان له في المعمل عند ^{O}C 248، باستخدام زيت القرفة تم اصطناع المشتق والحصول عليه علي شكل مادة صلبة صفراء اللون. كانت درجة انصهار المشتق Dicinnamalacetone الذي قمنا بتصنيعه جديدة مقارنتا مع درجة انصهار مشتق Kondhare, et.al في دراسة سابقة. كان مدي الانصهار المقاس لمشتق Dicinnamalacetone عند (^{O}C 142-141) ام مدي انصهار Dicinnamalacetone المقاس من قبل Kondhare, et.al كان عند (^{O}C 145-144).

تم التأكد من ان الدواء يمتص السكريات البسيطة ومن تم تنخفض مستويات الجلوكوز في الدم بعد الاكل عن طريق دراسة اجريت من قبل Kazeem واخرون التي تم فيها تثبيط كلا من (أنزيم α – amylase وانزيم α –glycosidase) المشاركة في التحلل

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

المائي للكربوهيدرات في الجهاز الهضمي. بالاعتماد علي دراسة قام بها Kondhare و اخرون تم فيها اصطناع مشتقات نبات الكركم المميزة بمجموعة الكيتون الإينولية النشطة واختبرت قدرة هذه المشتقات بالارتباط بشكل إيجابي من خلال هده المجموعة النشطة مع الإنزيم وأظهرت المشتقات أنشطة مثبطة للأنزيم. أيضا قيم Beejmohun, et. al فعالية دواء Trans cinnamaldehyde علي الجسم الحي، اثناء تناول محلول النشا حدث ارتفاع في إفراز البنكرياس للأنسولين الناتج عن ارتفاع السكر في الدم وعند اعطاء 50 mg/kg من Trans cinnamaldehyde سرعان ما نقصت قيمة الانسولين في الدم بنسبة 40.6% عند ($P<0.05$) وبالتالي فان مريض السكري من النوع الاول لا يستفيد من هذا الدواء لأنه يعتمد اعتماد كليا علي الانسولين موضح في الشكل (8). ان تحديد هوية التركيب الكيميائي للدواء Dicinnamalacetone باستخدام تكاثف الدول كان معتمد علي الطرق التقليدية البسيطة الا اننا لم نحدد أي نوع هو من المتشكلات.

لأجل حساب النسبة المئوية للناتج تم حساب الناتج النظري عن طريق معرفة الكاشف المحدد Limiting Reagent والكاشف الفائض Excess Reagent. ان القيمة المتحصل عليها في المعمل بعد التنقية تساوي 1.112 g لذلك فان النسبة المئوية كالتي:

$$\% = \text{Actual yield} / \text{Theoretical yield} \times 100$$

$$\% = 1.112\ g / 5.325\ g \times 100 = 20.88\ \%$$

تمت عملية البلورة باستخدام 150 ml من (96% of Ethanol), ولكن عندما غسلت البلورات باستعمال (100 ml of 96% Ethanol) عند درجة حرارة الغرفة سبب في فقدان نسبة عالية من المشتق، لدلك كانت النسبة عند 20.88%. ولأجل التغلب علي هذا الفاقد يجب تبريد مذيب الغسل عند درجة اقل من 10 C° .

كانت عملية الفصل دقيقة باستخدام كاشف صبغة برمنغنات البوتاسيوم ($KMnO_4$) الذي اظهر البقع الصفراء المتوهجة لكل من المشتق والمستخلص.

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

Conclusion الخلاصة

تم في هذا البحث استخلاص Trans cinnamaldehyd من القرفة باستخدام طرق الفصل التقليدية وباستخدام هذا المستخلص تم اصطناع مشتق Dicinnamalacetone بواسطة تكاثف الدول، ان تصنيع مشتقات القرفة المثبطة لأنزيمات α–amylase و α– glycosidase ستوفر علاج جديد لمرض السكري من النوع الثاني، ان بعض الإنزيمات تعمل على زيادة إفراز الجلوكوز في الدم مما يؤدي إلى حدوث فرط في السكر والإصابة بمضاعفات مرض السكري، ان الموقع النشط المتمثل في مجموعة الكربونيل لمشتق Dicinnamalacetone يمنح فرصة لتثبيط هذه الانزيمات، ان نجاح استخدام طرق الفصل التقليدية يشجع الطلاب والباحثين في تطوير ادوية جديدة. نوصي بإجراء تشخيص عضوي (مطياف الرنين و الاشعة تحت الحمراء) لمعرفة أي نوع من المتشكلات هو و نأمل تبني هذا الاصطناع لتجربة مدي جدوة نجاحه علي فئران تجارب.

Acknowledgment شكر وتقدير

هذا العمل مقدم لجامعة صبراتة, كل الشكر والتقدير لمن قدم مجهودا لرفع من مستوي البحوث التطبيقية في الكيمياء.

References المراجع

ADA., (2022). Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *American Diabetes Association*., 40 (*1*), P. 10-20.

ADA., (2022). Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *American Diabetes Association Professional Practice Committee.*45*(1),* P. 60-82.

Álvarez, M. G.; Crivoi, D. G.; Medina, F.; Tichit, D. (2019). Synthesis of Chalcone Using LDH/Graphene Nanocatalysts of Different Compositions. *ChemEngineering.*, 3, (29) p. 9-10.

Atkinson, M. A,; Eisenbarth, G., S,; Michels , A.,W.,(2014). Type 1 diabetes. *Pubmed. gov*. 383 (9911), P.69-82.

Badalzadeh, R.; Shaghaghi, M.; Mohammadi, M.; Dehghan, G.; Mohammadi, Z., (2014). The Effect of Cinnamon Extract and

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

Long-Term Aerobic Training on Heart Function, Biochemical Alterations and Lipid Profile Following Exhaustive Exercise in Male Rats, *PMC PubMed Central*,4 (*2*), P. 515-520.

Beejmohun ,V.; Peytavy-Izard, M.; Mignon, C.; Muscente-Paque, D.; Deplanque, X.; Ripoll, C.; Chapa, N., (2014). Acute Effect of Ceylon Cinnamon Extract on Postprandial Glycemia: Alpha-amylase Inhibition, Starch Tolerance Test in Rats, and Randomized Crossover Clinical Trial in Healthy Volunteers. *BMC Complement Altern Med* https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-351.

Chew, BH.; Mohd-Sidik , S.; Shariff-Ghazali, S. (2015). Negative Effects of Diabetes–related Distress on Health-related Quality of Life: an Evaluation Among the Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Three Primary Healthcare Clinics in Malaysia. *Chew et al. Health and Quality of Life Outcomes.* https://link.springer.com/epdf/10.1186/s12955-015-0384-4?sharing_token=mK96n88NQ5dT2zgGU0WlMW_BpE1tBhCbnbw3BuzI2ROpP8YIvLk3_srNGJoez7jRMnBvrqTPto_MAtd6vdWnxqVMqrhOo1CLFifTLd1UJ8rpmr8qKtMuECTkMn5fwVRsx7h54FGvkHPAkJ3yYSu2AlKY2RSXnAfrai8KhAr5QIA%3D

Derosa, G.; Maffioli, P., (2012). Mini-Special Issue paper Management of Diabetic Patients with Hypoglycemic Agents α-Glucosidase Inhibitors and their use in Clinical Practice. *Arch Med Sci,*8 (5), P. 899-906.

Dibenzalacetone by Aldol Condensation. https://web.mnstate.edu/jasperse/chem365/aldol%20reaction.doc.pdf

Ducat, L.; Philipson , L. H.; Anderson, B. J., (2014). The Mental Health Comorbidities of Diabetes. JAMA, 312 (*7*), P. 691-692.

Faleye, O. S.; Sathiyamoorthi, E.; Lee, JH.; Lee, J., (2021). Inhibitory Effects of Cinnamaldehyde Derivatives on Biofilm Formation and Virulence Factors in Vibrio Species. *Pharmaceutics*,13(*12*).

Fouda.; El-Aziz, A.; Nazeer; Abdel, A.; El-Khateeb.; Ayman.,Y.; Fakih; Mohamed.,(2014). Cinnamon Plant Extract as Corrosion Inhibitor for Steel Used in Waste Water Treatment Plants and Its

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

Biological Effect on Escherichia Coli. *Korean Chemical Society*., 58*(4)*,P. 359-365.

Gottardi, D.; Bukvicki, D.; Prasad, S.; Tyagi, A., K., (2016). Beneficial Effects of Spices in Food Preservation and Safety. *Front Microbiol*. https://dx.doi.org/10.3389%2Ffmicb.2016.01394

Gruenwald, J., Freder, J., & Armbruester, N. (2010). Cinnamon and health. *Critical reviews in food science and nutrition*, *50*(9), 822-834.

Hooth, M, J.; Sills, R.C.; Burka, L.T.; Haseman, J. K.; Witt, K.L.; Orzech, D. P.; Fuciarelli, A. F.; Graves, S. W.; Johnson, J. D.; Bucher, J. R., (2004) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Microencapsulated Trans-cinnamaldehyde in Rats and Mice. *Food Chem Toxicol*. 42 (11), P. 1757.

Jacobson, T. A..; Maci, k. C.; Orringer, C. E.; Bays, H. E.; Brown, W. V. (2015). *National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. Journal of Clinical Lipidology,* 9 *(6),* P.1-122.

Kazeem, M. I.; Ogunbiyi, J. V.; Ashafa, A. O.,(2013). In vitro Studies on the Inhibition of α-Amylase and α- Glucosidase by Leaf Extracts of Picralima nitida (Stapf). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research,(12***).** https://doi.org/10.4314/tjpr.v12i5.9.

Kirkan , B.; Sarikurkcu, C.; Ozer, M. S.; Atılgan, M. C. N.; Ceylan, O.; Tepe, B.; (2018). Phenolic Profile, Antioxidant and Enzyme Inhibitory potential of Onosma Tauricum Var. Tauricum. Industrial Crops and Products,125, P. 549-555.

Kirkpatrick, C. F.; Julie P. Bolick, J.P; Kris-Etherton, P.M.; Soffer, D. E.; Willard, K.E.; Kevin C. Maki, K. C. (2019), Review of Current Evidence and Clinical Recommendations on the Effects of Low-carbohydrate and Very-low-carbohydrate (including ketogenic) Diets for the Management of Body Weight and Other Cardiometabolic Risk Factors: A Scientific Statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. 13, (5), P. 689-771,

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

Kondhare, D.; Deshmukh, S.; Lade, H., (2019). Curcumin Analogues with Aldose Reductase Inhibitory Activity: Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking. *Processes*, 7 (*7*), P. 417.

Layman, D. K.; Clifton , P.; Gannon, M. C.; Krauss, R. M.; Nuttall, F. Q. (2008). Protein in Optimal Health: Heart Hisease and Type 2 Diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition,* 87*(5),* P. 1571-1575.

Le, J., 2020, Drug Metabolism. https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-metabolism.

Linda, S.G.; Janet, D. J.; Dana, D.; Stoody, Eve, S., (2021), Understanding the Scientific Process, Guidelines, and Key Recommendations. *Dietary Guidelines for Americans*. 56, (6) p. 287-290.

Maahs, D. M.; West, N. A.; Lawrence, J., M.; Mayer-Davis ,E., J.,(2011). Chapter 1: Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*.,39(*3*),P.481-497.

Maierean, S. M.; Serban, MC.; Sahebkar, A.; Ursoniu, S.; Serban, A.; Penson, P.; Banach, M. (2017). The Effects of Cinnamon Supplementation on Blood Lipid Concentrations: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Lipidol*, 11 (*6*).

Mohamed, E. A. H., Siddiqui, M. J. A., Ang, L. F., Sadikun, A., Chan, S. H., Tan, S. C., ... & Yam, M. F. (2012). Potent α-glucosidase and α-amylase inhibitory activities of standardized 50% ethanolic extracts and sinensetin from Orthosiphon stamineus Benth as anti-diabetic mechanism. *BMC complementary and alternative medicine*, *12*, 1-7.

Momtaz, S.; Hassani, S.; Khan, F.; Ziaee, M.; Abdollahi, M., (2018). Cinnamon, A Promising Prospect Towards Alzheimer's Disease. *Pharmacological Research,130,* P.241-258.

Mozaffarian, d., (2016). Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity. *Circulation*, 133, P. 187-225

(National Health and Nutrition Examination Survey, 2010) https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/2007-2008/GLU_E.htm

Nakasen, K.; Wongsrila, A.; Prathumtet, J.; Sriraj, P.; Boonmars, T.; Promsrisuk, T.; Laikaew, N.; Aukkanimart, R.,(2021). Bio

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

Efficacy of Cinnamaldehyde from Cinnamomum Verum Essential Oil Against Culex Quinquefasciatus (Diptera: Culicidae). *Entomology* ,53 (*1*),

Nyadjeu, P.; Nguelefack-Mbuyo, E. P.; Atsamo, A. D.; Nguelefack, T.; B.; Dongmo, B. B.; Kamanyi, A., (2013). Acute and Chronic Antihypertensive Effects of Cinnamomum Zeylanicum Stem Bark Methanol Extract in L-NAME-induced Hypertensive Rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine volume*,13 (*27*) P.1.

O'Keefe, J. H., (2008). Nutrition 101: Physicians can no Longer Ignore the Healing Power of Diet and Nutritional Supplements. *Expert Review of Cardiovascular Therapy,* 6 (5), P. 593-596.

Papatheodorou, K.; Banach, M.; Bekiari, E.; Rizzo, M.; Edmonds, M., (2018). Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res*.

Permana , A.; Sampers, W.; Meeren , P., I., V., D.,(2021). Influence of Virgin Coconut Oil on The Inhibitory Effect of Emulsion-based Edible Coatings Containing Cinnamaldehyde Against the Growth of Colletotrichum Gloeosporioides (Glomerella cingulata). *Food Control* ,121.

Ranasinghe,P.; Jayawardana, R.; Galappaththy, P.; Constantine, G. R.; Gunawardana, N. D. V.; Katulanda, P., (2012). Efficacy and Safety of 'True' cinnamon (Cinnamomum Zeylanicum) as A Pharmaceutical Agent in Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis*, Diabetic Medicine*, 29,(*12*), P.1480-1481.

Raman, R., (2019). 6 Side Effects of Too Much Cinnamon .*Healthline*. https://www.healthline.com/nutrition/side-effects-of-cinnamon.

Rao, P. V.; Gan, S. H., (2014). Cinnamon: A Multifaceted Medicinal Plant. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.

Rena, G.; Hardie, D. G.; Pearson, E. R.;(2017). The mechanisms of Action of Metformin. *Diabetologia* ,60, P. 1577-1585.

Roth-Walter, F.; Moskovskich, A.; Gomez-Casado, C.; Diaz-Perales, A.; Oida, K.; Singer, J.; Kinaciyan, T.; Fuchs, H. C.; Jensen-Jarolim, E., (2014). Immune Suppressive Effect of Cinnamaldehyde Due to Inhibition of Proliferation and Induction

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية

of Apoptosis in Immune Cells: Implications in Cancer. *PLOS ONE*, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108402

Scheff, J. D.; Almon, R. R., DuBois, D. C., Jusko, W. J., Androulakis, I. (2011), P. Assessment of Pharmacologic Area Under the Curve When Baselines are Variable. Pharm Res. May; 28 (5), P. 1081–1089.

Singh, S. R.; Ahmad, F.; Lal, A.; Changhua, Yu. C.; Bai, Z.; Bennett, H., (2009). Efficacy and Safety of Insulin Analogues for the Management of Diabetes Mellitus: A Meta-analysis. *CMAJ*,180 (*4*), P. 385-387

Somsák, L.; Nagya, V.; Hadady, Z.; Docsa,T.; Gergely.; P., (2003). Glucose Analog Inhibitors of Glycogen Phosphorylases as Potential Antidiabetic Agents: Recent Developments. *Curr Pharm Des.* 9 (*15*), P. 89-177.

Wu, P. Y.; Ding, Y.; Tanaka, Y.; Zhang, W., (2014) Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. Int. J. Med. Sci.; 11, (11), 1185-1190,

Zhang, L. Q.; Zhang, Z. G.; Fu,Y.; Xu,Y.,(2015). [Research Progress of Trans-cinnamaldehyde Pharmacological Effects], *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*,40 (*23*). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141665

Zhao, S., (2020) Estimating the Serial Interval of the Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Statistical Analysis Using the Public Data in Hong Kong From January 16 to February 15, 2020. *Front. Phys*., P. 1-4

Copyright © ISTJ
حقوق الطبع محفوظة
للمجلة الدولية للعلوم والتقنية