مجلة جامعة دمشق للعلوم الأساسية
مجلد 41-عدد 2 (2025): 1- 16

Damascus University Journal for the Basic Sciences
Vol 41 No.2 (2025): 1 -16

دراسة تأثير بعض العوامل على ثباتية الدوكسيسايكلين doxycycline في المحاليل المائية

فاطمة نادر باشوري[1]، نسرين حسن الشبه الوتار[2]، محمد راضي المسالمة[3]

[1*] طالب دراسات عليا – ماجستير ، جامعة دمشق – كلية العلوم – قسم الكيمياء ،
Fatima.bashory@damascusuniversity.edu.sy
[2] دكتور ، جامعة دمشق – كلية العلوم – قسم الكيمياء ، الكيمياء التحليلية ،
nisreen82.alwattar@damascusuniversity.edu.sy
[3] دكتور ، كلية الطب البيطري – جامعة دمشق – فرع درعا ، علم الأحياء الدقيقة ،
mouhamad.almasalma@damascusuniversity.edu.sy

الملخص:

يعد إعطاء الأدويه عن طريق مياه الشرب من الأساليب الشائعة والمطبقة للمعالجة على نطاق واسع سواء للأدوية البشرية أو البيطرية وتكون أحيانا هي الطريقة الوحيدة الممكنة للمعالجة ببعض الأدوية وخاصة في ظروف التربية المكثفة.

الدوكسيسايكلين هو صاد حيوي من فئة التتراسكلينات ويستخدم بشكل شائع للمعالجة عن طريق مياه الشرب وعلى الرغم من الجوانب الايجابية لهذه الطريقة للعلاج لكنها تحمل العديد من السلبيات التي تتمثل بتأثير العديد من العوامل على ثباتيه الدوكسيسايكلين في المعالجة.

يهدف هذا البحث إلى دراسة تأثير بعض العوامل على ثباتية الدوكسيسايكلين بعد 24 ساعة عند استخدامه كعلاج عن طريق مياه الشرب، درس تأثير كلا من درجة الحرارة والزمن والضوء والمؤكسدات (H_2O_2–NaOCl) و pH الوسط و أثر بعض الكاتيونات المنحلة في الماء (Na^{+}, Cu^{+2},Mn^{+2},Zn^{+2}, Ca^{+2},Mg^{+2},Fe^{+3},Al^{+3}) على ثباتية الدوكسيسايكلين، حيث تم تتبع التغير في تركيز الدوكسيسايكلين بقياس الإمتصاصية الضوئية له في مجال الأشعة ما فوق البنفسجية (UV)، أظهرت النتائج تأثر الصاد الحيوي بالعوامل المذكورة بدرجات متفاوته ، كان اشد العوامل المدروسة تأثيرا الضوء ودرجات الحرارة المرتفعة ووجود الكاتيونات وخاصة الكالسيوم والمغنيسيوم بينما لم يلاحظ اي تاثير للمؤكسدات فلم يكن لها تأثير يذكر عند استخدامها حسب النسب الموصى بها عالميا.

الكلمات المفتاحية: الدوكسيسايكلين – صاد حيوي – التتراسكلينات – التحليل الطيفي .

تاريخ الإيداع: 2023/10/05
تاريخ الموافقة: 2023/11/15

حقوق النشر: جامعة دمشق – سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص
CC BY-NC-SA 04

ISSN (online): 2789-6366
http://journal.damascusuniversity.edu.sy/index.php/index/index

Study of the effect of some factors on the stability of doxycycline in aqueous solutions

Fatima Nader Bashory [1], Nisreen ALshibeh ALwattar [2], Mouhamad AL masalma [3]

[1] Master student , Damascus University - Faculty of Science - Department of Chemistry, Fatima.bashory@damascusuniversity.edu.sy

[2] Doctor, Damascus University - Faculty of Science - Department of Chemistry, Analytical Chemistry, nisreen82.alwattar@damascusuniversity.edu.sy

[3] Doctor, Faculty of Veterinary Medicine - Damascus University- Daraa , Microbiology, mouhamad.almasalma@damascusuniversity.edu.sy

Abstract:

Administering medications through drinking water is a common and widely applied treatment method for both human and veterinary medications, and it may be the only treatment method for some medications, especially in intensive breeding conditions.

Doxycycline is a tetracycline antibiotic that is commonly used for treatment in drinking water. Despite the positive aspects of this method of treatment, But it can carry many negatives, which are represented by the influence of many factors affecting the stability of doxycycline in treatment. This research aims to study the effect some factors have on the stability of doxycycline through 24 hours when used it as a water treatment. The effect of temperature, time, light, oxidants (H_2O_2-NaOCl), pH, and the effect of some cations dissolved in the water (Na^+, Cu^{+2}, Mn^{+2}, Zn^{+2}, Ca^{+2}, Mg^{+2}, Fe^{+3}, Al^{+3}) on the stability of doxycycline. The change on concentration of doxycycline was measured using ultraviolet (UV) spectroscopy. Results showed that the antibiotic was affected by the aforementioned factors to different degrees. The most severe were the effects of light, high temperatures, and the presence of cations, especially calcium and magnesium. As for oxidants, they didn't have any significant effect when used in according to the internationally recommended proportions.

Received :2023/10/05
Accepted:2023/11/15

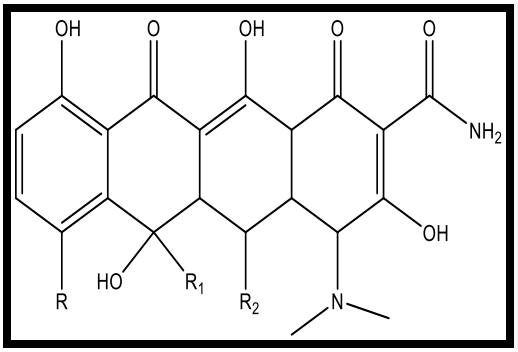
Copyright: Damascus University- Syria, The authors retain the copyright under a CC BY- NC-SA

Key words: Doxycycline-Antibiotic-Tetracycline- Spectroscopy

المقدمة:

الصادات الحيوية (Antibiotics) هي مركبات عضوية غير متجانسة ذات اوزان جزيئية منخفضة تنتجها الكائنات الحية (الميكروبات أو الطحالب أو النباتات أو الحيوانات) لها القدرة على تثبيط نمو الأشكال الحية الدقيقة الأخرى بتراكيز منخفضة، بمعنى أوسع هي عوامل علاجية كيميائية تمنع نمو الكائنات الحية الدقيقة كالبكتيريا (Muhammad Zaffar Hashmi, 2017) صنفت الصادات الحيوية تبعا لعدة معايير كان أفضلها هو التصنيف بحسب بنية مركباتها العضوية والزمر الوظيفية المشتركة بينها (Muhammad Zaffar Hashmi، 2017).

تعد زمرة التتراسيكلينات (TC) إحدى أشهر فئات الصادات الحيوية وهي فئة فرعية من مركبات عضوية معقدة تعرف ب polyketides تمتلك هيكل Octahydrotetracene−2−Carboxamide تعرف بنفثاسين كاربوكساميد سميت بهذا الإسم لإحتوائها على أربع حلقات هيدروكربونية (pubchem, 2023). تم اكتشاف التتراسكلين لأول مرة كمنتج تخمير لبكتيريا التربة (Muhammad Zaffar Hashmi، 2017) .



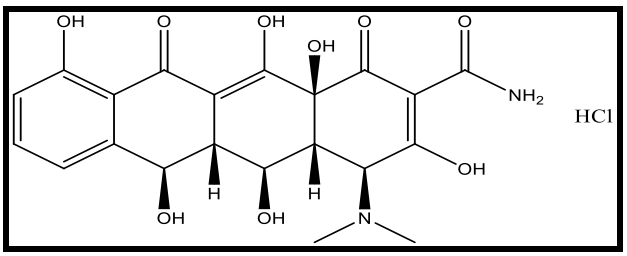
الشكل 1: الصيغة العامة لمركبات التتراسكلينات

استخدمت التتراسكلينات على نطاق واسع في الطب البشري والبيطري منذ اكتشافها حيث ابدت فعالية كبيرة في العلاج والوقاية من العديد من الأخماج الجرثومية الناتجة عن الجراثيم المختلفة منها الكلاميديا والميكوبلازما والريكتسيا كما ازداد الإهتمام بهذه المركبات في الأونة الأخيرة نظرا لاستخدامها في المجالات الطبية المعاصرة مثل : علم الأعصاب والأورام والفيروسات، بالإضافة إلى فعاليتها العالية التي اتاحت استخدامها بكثرة في البلدان النامية ذات الميزانيات المحدودة للرعاية الصحية (Saleha Tariq, 2018)، (ANA CAROLINA KOGAWA, 2012) ويبين الجدول (1) أشهر مركبات التتراسكلينات

جدول 1 : أشهر مركبات التتراسكلينات

اسم المركب	الإسم اللاتيني	الصيغة الجزيئية
دوكسي سايكلين	Doxycycline	$C_{22}H_{24}N_2O_8$
اوكسي تتراسكلين	Oxytetracycline	$C_{22}H_{24}N_2O_9$
كلورو تتراسكلين	Chlorotetracycline	$C_{22}H_{24}ClN_2O_8$
مينوسكلين	Minocycline	$C_{22}H_{27}N_2O_7$

الدوكسيسايكلين ($C_{22}H_{24}N_2O_8$) هو مضاد حيوي واسع الطيف مشتق من الأوكسي تتراسيكلين يوجد على ثلاث أشكال صيدلانية هي: (Doxycycline hyclate) و (doxycycline monohydrate) (doxycycline hydrochloride) (Saleha Tariq، 2018).



الشكل 2: الصيغة البنائية لمركب الدوكسيسايكلين

يستخدم الدوكسيسايكلين على نطاق واسع في معالجة العدوى الجرثومية أو الوقاية منها وكمحفز للنمو في الانتاج الحيواني بجرعات صغيرة (Angelina Pena a, 2000) حيث يتم إعطائها من خلال نظام التغذية ومياه الشرب (Femke Vandael, 2020).

يعتبر استخدام الصادات الحيوية عن طريق مياه الشرب من الأساليب الشائعة والاقتصادية المطبقة،كونه يوفر حلًا فعالاً من حيث التكلفة، والإدارة الأمنة، التوزيع السريع في المراحل الأولية من المرض، بالإضافة إلى سهولة تعديل الجرعة العلاجية في حال الحاجة (Saber Kotb, 2019) غير أن إعطاء الصادات الحيوية عن طريق مياه الشرب بطريقة عشوائية وغير مدروسة له الكثيرمن المخاطرحيث لوحظ انخفاض في فعالية وتركيز بعض الصادات الحيوية وعدم وصول الجرعة العلاجية (الحد العلاجي) الأمر الذي يتطلب في بعض الحالات مضاعفة الجرعات الدوائية من اجل الوصول إلى التراكيز العلاجية وأيضا ظهورسلالات من البكتيريا المقاومة للصادات الحيوية وتلوث البيئة والذي بدوره يؤثر بشكل كبيرعلى جميع الكائنات الحية بما في ذلك الإنسان (Femke Vandael، 2020)، (Saber Kotb، 2019).

تُعزى الفعالية المنخفضة للصادات الحيوية عند إضافتها إلى مياه الشرب إلى مجموعة من العوامل التي قد تؤثرعلى ثباتيتها كالعوامل الكيميائية والفيزيائية وجودة مياه الشرب (المذيب) مثل: (درجة الحموضة، وجود بعض المواد المؤكسدة مثل – H_2O_2 ،NaOCl – والمعقمات مثل : Cl_2 ، تركيز المعادن الثقيلة،القساوة الكلية ، تركيز الأملاح المنحلة ،الضوء،درجة الحرارة،المواد التي تلامس المادة الفعالة كعبوات التخزين) والخصائص البكتريولوجية وأيضا الخصائص المتعلقة بالوسط مثل : الخصائص التحريكية والميكانيكية وأيضا الحالة الفيزيائية للمادة الفعالة و مدة العلاج (الزمن) (Femke Vandael، 2020) ، (Saber Kotb، 2019) ، (Mirza Akram Hossain, 2014)، (Pierre، 2017)،(Jake Anderson, 2017) ، (Maciej Stawny, 2019).

لذلك يجب ادراك تاثير كل عامل من هذه العوامل على انخفاض تركيز الصاد الحيوي بحيث نتمكن من وضع الشروط المثلى والتخلص من الاثار السلبية وضمان وصول الجرعة العلاجية المطلوبة.

يوجد العديد من الطرق التحليلية المستخدمة لتعين تركيز الدوكسيسايكلين كمادة فعالة مثل:

1- طريقة التحليل الطيفي المرئي: وصفت هذه الطريقة في دستور الأدوية البريطاني (2010) باستخدام الميثانول كمذيب.

2- طريقة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC): أبدت هذه الطريقة دقة وصحة مقبولة ولكن عند مقارنتها بكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC) كانت دقة الفصل فيها أقل نسبيا (ANA CAROLINA KOGAWA، 2012) .

3- الطرق الميكروبيولوجية: هي طرق يتم من خلالها تحديد تركيز الصاد الحيوي بالنسبة إلى البكتيريا التي يتم تثبيطها ولكن وجد أنها طرق غيردقيقة وتاخذ وقت طويل ويمكن حدوث الكثير من التداخلات فيها (ANA CAROLINA KOGAWA، 2012).

4- طريقة كروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC): تم اعتماد هذه الطريقة في أغلب دساتير الأدوية مثل (دستور الأدوية البرتغالي، 2005؛ دستور الأدوية البريطاني، 2010؛ وايضا الأمريكي 33، 2010) (ANA CAROLINA KOGAWA، 2012) .

5- التحليل الطيفي في مجال الأشعة مافوق البنفسجية: تتميز هذه الطريقة عن طرق كروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC) بالبساطة والثبات والتكلفة المنخفضة وعدم استخدم كواشف ملوثة. أبدت هذه الطريقة كشفًا كيفيا وكميا مناسبًا، وانتقائية، ودقة، وحساسية عالية، ومتانة، وتم التحقق من صحة الطريقة بمقارنتها بطريقة الـ HPLC كطريقة مرجعية وبفضل الميزات الكثيرة المذكورة سابقا تم اختيار هذه الطريقة لإجراء التحليل الروتيني للدوكسيسايكلين في هذا البحث (H.R.N., 2013)

القسم العملي:

أولا: المواد والأجهزة

1/ المواد:

- دوكسي سايكلين هيدروكلوريد بنقاوة 98.1% (SINO-KEMMED TRADING CO., LIMITED) مرفق معه شهادة تحليل.
- ماء اكسجيني (H_2O_2) بتركيز 34.5%-36.5% (Riedel-deHaën).
- هيبوكلوريت الصوديوم التجاري (NaOCl) بتركيز 7%.
- كلوريد النحاس ($CuCl_2$) بنقاوة 99% (AnalaR).
- كلوريد الزنك ($ZnCl_2$) بنقاوة 99% (BDH).
- كلوريد الصوديوم (NaCl) بنقاوة 99% (SHAMLAB).
- كلوريد المنغنيز ($MnCl_2.4H_2O$) بنقاوة 99% (QualiKems).
- كلوريد الألمنيوم ($AlCl_3.6H_2O$) بنقاوة 99% (MERCK).
- كلوريد الحديد ($FeCl_3.6H_2O$) بنقاوة 99% (MERCK).
- كلوريد الكالسيوم ($CaCl_2$) بنقاوة 99% (eurolab).
- كلوريد المغنيسيوم ($MgCl.H_2O$) بنقاوة 99% (TECHNO PHARMCHEM).
- حمض الخل (CH_3COOH) بتركيز 99% (PANREAC QUIMICA).
- الامونيا (NH_3) بتركيز 25% (CHEM-LAB).
- ماء منزوع الشوارد معقم بالأوتوكلاف.

2/ الأجهزة:

- ميزان حساس (Sartorius , ED224S , M=220g) بدقة 0.0001g .
- جهاز سبكتروفوتوميتر (UV/VIS – Optizen 2120 UV PLUS).
- جهاز pH (Seven Compact™ pH/Ion S220).
- حاضنة (JSSI-200CL).
- الأوتوكلاف (JSAC-40).

ثانيا: طريقة العمل:

1/ تحضير الماء المستخدم في تحضير المحاليل:

تم في جميع التجارب استخدام ماء منزوع الشوارد ومعقم بطريقة الأوتوكلاف تجنبا لأي تداخل قد يأتي من باقي العوامل عند دراسة تاثير اي متغير من المتغيرات المدروسة.

2/ الطريقة المتبعة في تعين تركيز الدوكسيسايكلين:

تم تحديد تركيز المادة الفعالة – الدوكسيسايكلين – خلال فواصل زمنية محددة بطريقة التحليل الطيفي في مجال الأشعة ما فوق البنفسجية (UV–Vis Spectrophotometer) تم تكرار قياس الإمتصاصية ثلاث مرات وأخذ المتوسط الحسابي.

3/ دراسة تأثير درجة الحرارة:

حضر محلول من الدوكسيسايكلين يحتوي على (200mg/L) من المياه المحضرة سابقا (في الفقرة 1) ثم وزعت المحاليل على مجموعتين كل مجموعة تتألف من ثمانية أوعية زجاجية الأولى شفافة والثانية معتمة وحضن وعاء شفاف واخر معتم عند درجات الحرارة 5–10–15–20–25–30–35–40) C° ومن ثم تم تحديد تركيز الدوكسيسايكلين في كل وعاء بعد مرور (0–1–2–4–6–24) ساعة .

4/ دراسة تأثير المؤكسدات:

حضرالمحلول باستخدام الماء المحضر (في الفقرة 1) بإضافة هيبوكلوريت الصوديوم المقيس (NaOCl) الحاوي على الكلور الحر بتركيز (0.5ppm) ومن ثم حضر منه محلول يحتوي على (200mg/L) من الدوكسيسايكلين ثم وضع المحلول في أوعية زجاجية محكمة الإغلاق احدها شفاف والاخر معتم حضنت المحاليل عند درجة حرارة 5C° تم قياس تركيز الدوكسيسايكلين بعد مرور (0–6–24) ساعة،أعيدت الخطوات السابقة ولكن باستخدام (H_2O_2) وبتركيز (50 ppm).

5/ دراسة تأثير بعض الكاتيونات:

حضرت محاليل باستخدام الماء المحضر سابقا (في الفقرة 1) تحتوي على تركيز محدد (الحد الاعلى المسموح فيه حسب المواصفة السوريه لمياه الشرب) من كل أيون على حدى (Ca^{+2},Mg^{+2},Na^{+}, Cu^{+2},Mn^{+2},Zn^{+2},Fe^{+3},Al^{+3}) ومن ثم حضرت منهم محاليل تحتوي على (200mg/L) من الدوكسيسايكلين وضعت المحاليل المحضرة في أوعية زجاجية محكمة الإغلاق نصفها شفاف والنصف الاخر معتم وحضنت المحاليل عند درجة حرارة 5C° تم قياس تركيز الدوكسيسايكلين في كل وعاء بعد مرور (0–1–2–4–6–24) ساعة .

6/ دراسة تأثير درجة حموضة (pH) الوسط:

عدل pH الماء المحضر سابقا (في الفقرة 1) بإستخدام محاليل مائية لحمض الخل والأمونيا إلى (5 , 5.5 , 6.5 , 7 , 7.5 , 8 , 8.5) ومن ثم حضر محلول من الدوكسيسايكلين يحتوي على (200mg/L) ثم وزعت المحاليل على مجموعتين كل مجموعة تتألف من سبعة أوعية زجاجية الأولى شفافة والثانية معتمة وحضنت المحاليل السابقة عند درجة حرارة 5C° تم قياس تركيز الدوكسيسايكلين بعد مرور (0–1–2–4–6–24) ساعة .

7/ دراسة تأثير وجود الكالسيوم عند درجات حموضة مختلفة:

حضر محلول باستخدام الماء المحضر سابقا (في الفقرة 1) يحتوي على تركيز **80 mg/L** (الحد الاعلى المسموح فيه حسب المواصفة السوريه لمياه الشرب **وعدل الوسط إلى pH=5.5** ومن ثم حضر منه محلول يحتوي على (200mg/L) من الدوكسيسايكلين ثم وضع المحلول في وعاء زجاجي محكم الإغلاق شفاف ثم حضن المحلول عند درجة حرارة 5C° تم قياس تركيز الدوكسيسايكلين بعد مرور (0–1–2–4–6–24) ساعة أعيدت الخطوات السابقة ولكن بتغير درجة حموضة الوسط إلى pH=8.5.

(تم اختيار عنصر الكالسيوم لأهميته في التطبيقات العملية بسبب أن المياه السورية ذات طبيعة كلسية)

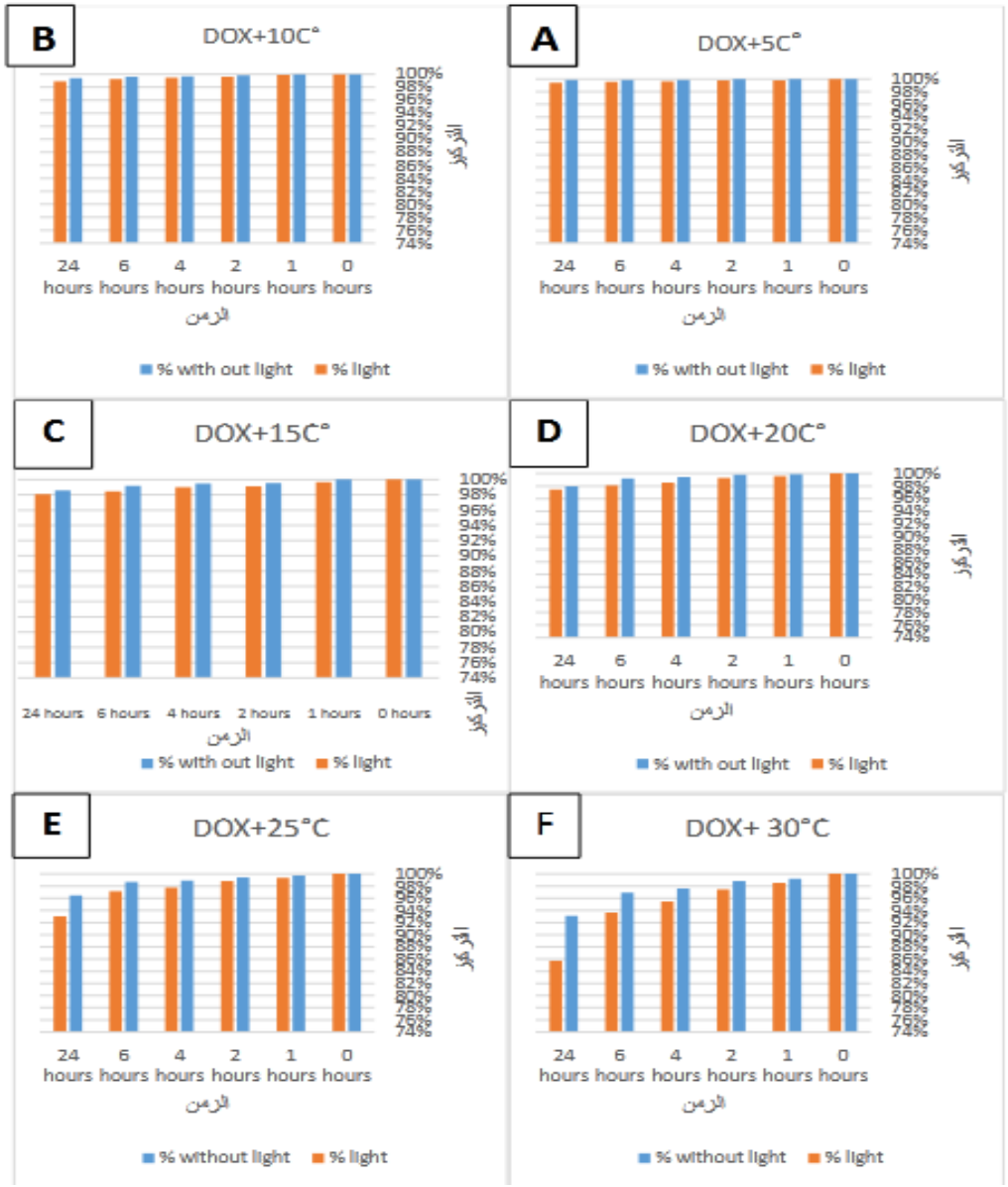
النتائج والمناقشة:

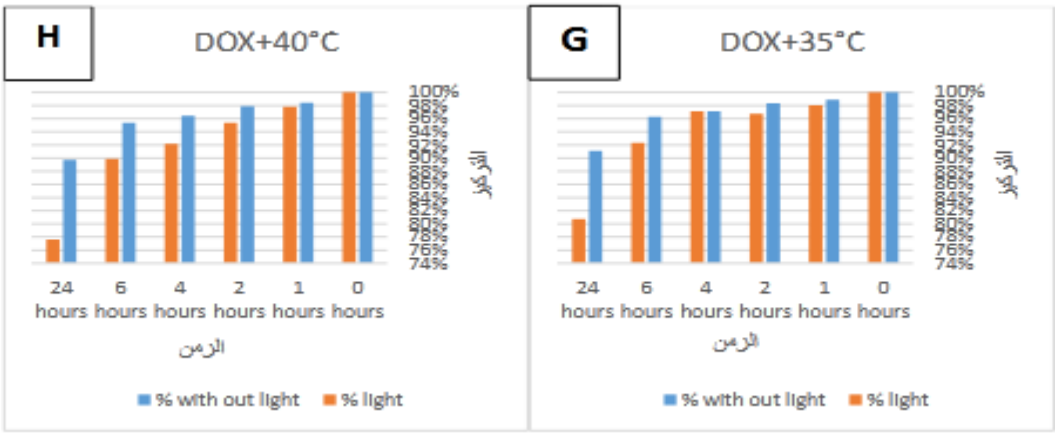
1– تأثير درجة الحرارة.

يوضح الشكل 3 النسب المئوية لانخفاض تركيز الدوكسيسايكلين مع مرور الزمن في درجات حرارة مختلفة، لوحظ انخفاض في تركيز الدوكسيسايكلين بشكل عام عند زيادة درجات الحرارة ومع مرور الزمن.

كانت النسب المئوية للإنخفاض في الأوعية المعرضة للضوء بعد مرور 24 ساعة (0.6 و1.07 و1.91 و2.55 و6.96 و14.32 و19.27 و22.36% عند درجات الحرارة على التوالي C° (40-35-30-25-20-15-10-5)

كانت النسب المئوية للإنخفاض في الأوعية العاتمة بعد مرور 24 ساعة (0.17 و0.56 و1.40 و2.07 و3.55 و6.90 و8.89 و10.25) % عند درجات الحرارة على التوالي C° (40-35-30-25-20-15-10-5)





الشكل (3): النسب المئوية لانخفاض الدوكسيسايكلين مع مرور الزمن في درجات حرارة مختلفة
A: 5C°, B: 10C° , C: 15C°, D: 20C° , E: 25 C° , F: 30C° , G:35C° , H:40C°

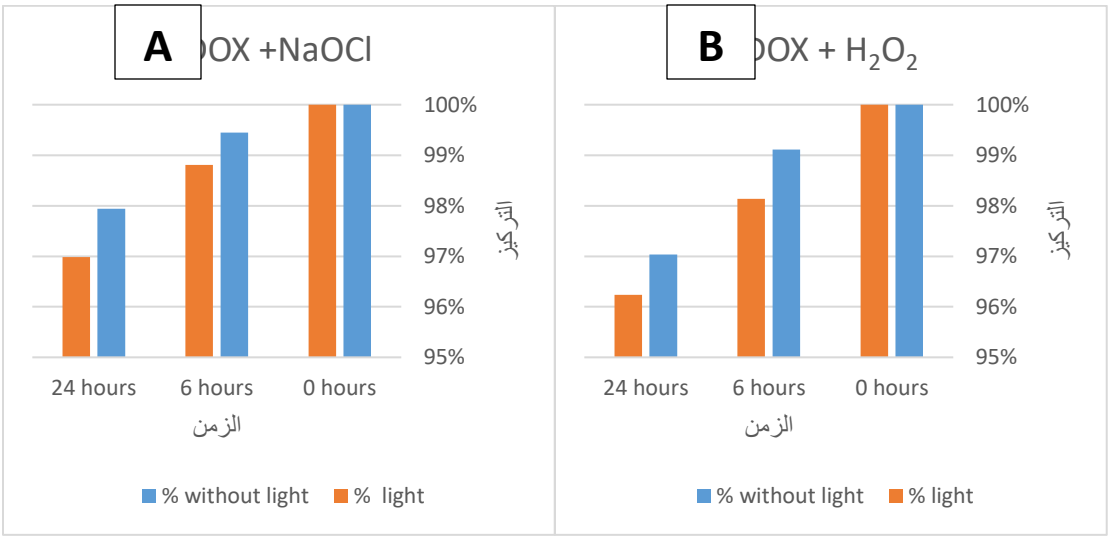
نلاحظ أن الأوعية المعرضة للضوء كانت نسبة الإنخفاض فيها أعلى من الأوعية العاتمة وكلما ازدادت درجة لحرارة لوحظ زيادة في نسبة الإنخفاض وخاصة عند الدرجات المرتفعة في الدرجة 40C° بعد 24 ساعة وصلت نسبة الإنخفاض إلى (22.30) وهذه النتائج تتوافق مع الدراسة التي اجريت عام 2020 على نوعين من الصادات الحيوية الأمبيسيلين والسيفترياكسون حيث كان لدرجة الحرارة أثر كبير على الإنخفاض في تركيز كلا من المركبين(L. Herrera–Hidalgo, 2020)

حيث تتأثر الأدوية بشكل عام بدرجات الحرارة المرتفعة ففي دراسة اجريت عام 2015 قام بها Jeff D. Ondrak واخرون (Jeff D. Ondrak, 2015) قام الباحثون بدراسة احصائية لمجموعة كبيرة من الادوية البيطرية لما يقارب 30 دواء ووجد أن أغلبها تحفظ عند درجات حرارة مرتفعة دون الرجوع إلى شروط حفظها الموصى بها في دساتير الأدوية أو بحسب ارشادات الشركة المصنعة . كما أوصى الباحثون بدراسة أثر درجات الحرارة على الأدوية والتي كان منها مركب الدوكسيسايكلين حيث أنه لم توجد في هذه الدراسة معلومات كافية عن تأثير الحرارة على هذا الصاد الحيوي وأيضا حفظ الدواء بحسب ارشادات الشركة المصنعة بحيث لاتتجاوز درجات الحرارة 30–25 درجة مئوية لاغلب الأدوية المستخدمة بيطريا، وأن ضبط درجة الحرارة هي واحدة من أكثر الشروط المهمة للحفاظ على سلامة الدواء. (Jeff D. Ondrak، 2015).

كما اظهرت النتائج التي حصلنا عليها أنه عند تخزين الدوكسيسايكلين في درجة حرارة 5C° لمدة 24 ساعة لم يؤدي ذلك إلى انخفاض في تركيزه. توافقت هذه النتائج مع دراسات أجريت على أنواع اخرى من الصادات الحيوية الدراسة الاولى عام 2014حيث وجد أن تركيز البنسلين بيقى ثابت عند حفظه في درجة حرارة 5C° (Mirza Akram Hossain، 2014)، والثانية عام 2020 وجد أن تركيز الأمبيسلين بيقى ثابت عند حفظه في الثلاجة بدرجة حرارة لا تتجاوز 4C° (Mariah Huskey, 2020) .

2- تأثير المؤكسدات (المعقمات).

الشكل 4 يوضح نسبة الإنخفاض في تركيز الدوكسيسايكلين باستخدام الماء المعقم بـ H_2O_2, NaOCl لوحظ أن نسبة الإنخفاض بعد مرور 24 ساعة 3.1% في الأوعية المعرضة الضوء و 2.06% في الأوعية العاتمة بتأثير المؤكسد (NaOCl) و3.76 % في الضوء و2.97% عند حفظه في وعاء معتم بتأثير المؤكسد (H_2O_2) .



الشكل (4): النسب المئوية لانخفاض الدوكسيسايكلين مع مرور الزمن في وجود مؤكسدات مختلفة.

A: H_2O_2 , B: NaOCl

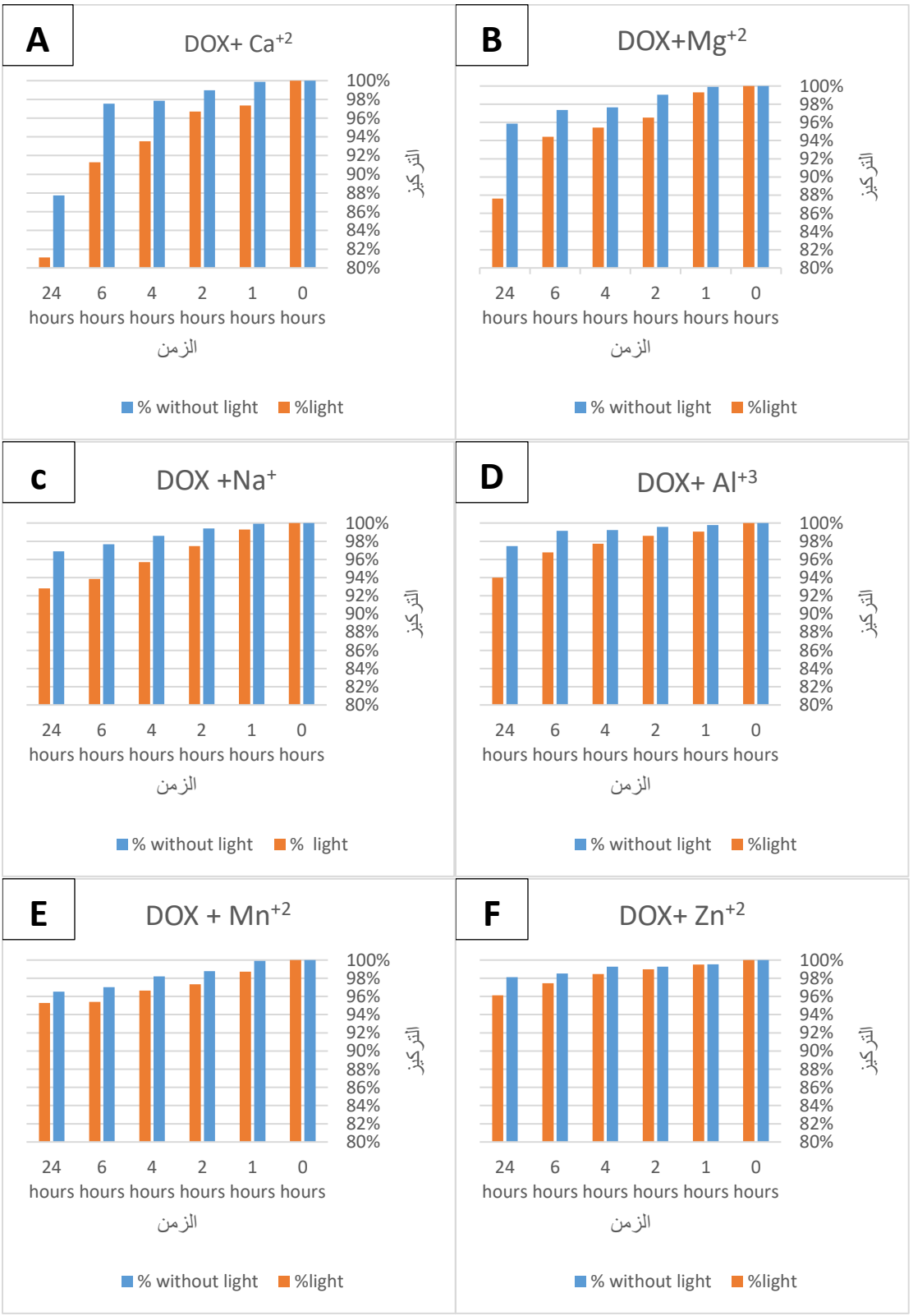
نلاحظ أن نسبة الإنخفاض في تركيز الدوكسيسايكلسن كانت بنسبة قليلة جدا في المحاليل الحاوية على المؤكسدات يعزى ذلك إلى التراكيز المنخفضة من H_2O_2, NaOCl التي تم استخدامها وهي ضمن التراكيز المسموح بها ضمن المواصفات العالمية لتعقيم مياه الشرب كما توافقت هذه النتائج مع دراسة اجريت في فرنسا توضح أثر المؤكسدات على ثباتية بعض المضادات الحيوية ومنها الدوكسيسايكلين في المحاليل المائية حيث لم يكن لاي من هذه المؤكسدات اثر معنوي على ثباتيته (Pierre، 2017).

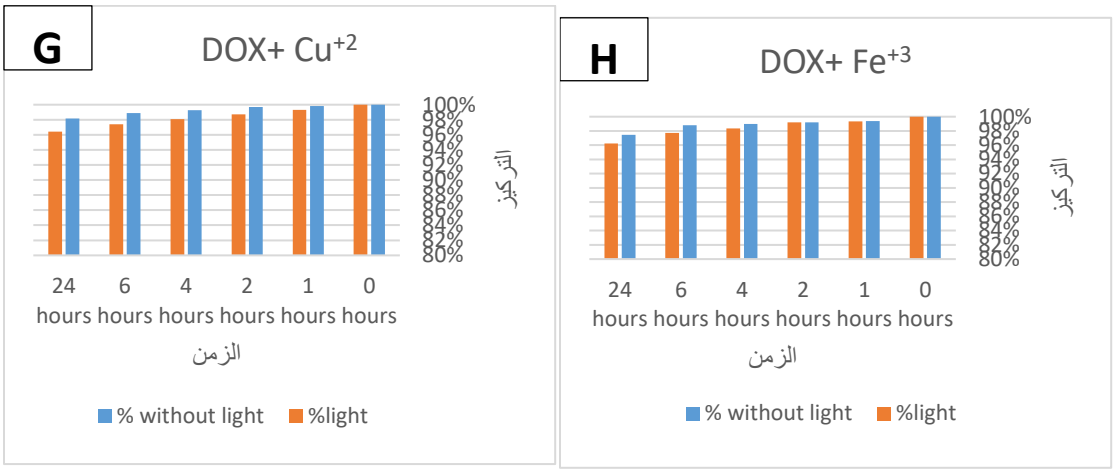
3- تأثير أملاح بعض الكاتيونات.

يوضح الشكل 5 والجدول 2 النسب المئوية لانخفاض تركيز الدوكسيسايكلين مع مرور الزمن بتأثر العديد من الكاتيونات الموضحة.

الجدول رقم (2) : يوضح تركيز الكاتيون مع نسبة الإنخفاض .

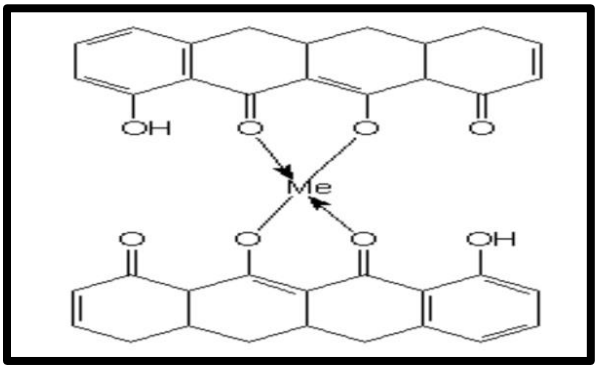
الكاتيون	تركيز الكاتيون بـ(mg/L)	نسبة الانخفاض بدون الضوء	نسبة الانخفاض مع الضوء
Ca^{+2}	80	%12.26	%18.89
Mg^{+2}	30	%4.15	%12.37
Na^{+}	300	%3.1	%7.17
Al^{+3}	0.2	%2.53	%6.00
Mn^{+2}	0.4	%3.48	%4.72
Zn^{+2}	5	%1.87	%3.87
Fe^{+3}	0.3	%2.54	%3.77
Cu^{+2}	2	%1.83	%3.57


A
DOX+ Ca+2
B
DOX+Mg+2
C
DOX +Na+
D
DOX+ Al+3
E
DOX + Mn+2
F
DOX+ Zn+2
100%
98%
96%
94%
92%
90%
88%
86%
84%
82%
80%
التركيز
24 6 4 2 1 0
hours hours hours hours hours hours
الزمن
% without light
%light
% light



الشكل (5): النسب المئوية لانخفاض الدوكسيسايكلين مع مرور الزمن في وجود كاتيونات مختلفة .
A: Ca^{+2}, B: Mg^{+2} , C:Na^{+}, D: Al^{+3} , E: Mn^{+2}, F: Zn^{+2}, G:Cu^{+2} , H:Fe^{+3}

لوحظ انخفاض في تركيز الدوكسيسايكلين في المحاليل الحاوية على الكاتيونات بغض النظر عن الكاتيون وكانت أعلى نسبة انخفاض في المحاليل الحاوية على أيون الكالسيوم مع الضوء حيث وصلت إلى 18% خلال 24 ساعة ومن ثم مع أيون المغنزيوم مع الضوء حيث وصلت الى 12.37 % خلال 24 ساعة، حيث يكون الدوكسيسايكلين في الأوساط القلوية على الشكل الأيوني DC^{-} (Chukwunonso O. Aniagor a, 2021) مما يؤدي إلى سهولة تشكيل معقدات مع الكاتيونات الموجودة في الماء . ويمكن أن يعزى ذلك ايضا إلى بنية الدوكسيسايكلين المثيرة للإهتمام حيث يمكن ان تمخلب عدد كبير من المعادن وخاصة في الجزء السفلي من الحلقة (S. SWAPNA PRIYA, 2014) كما هو موضح بالشكل رقم 6



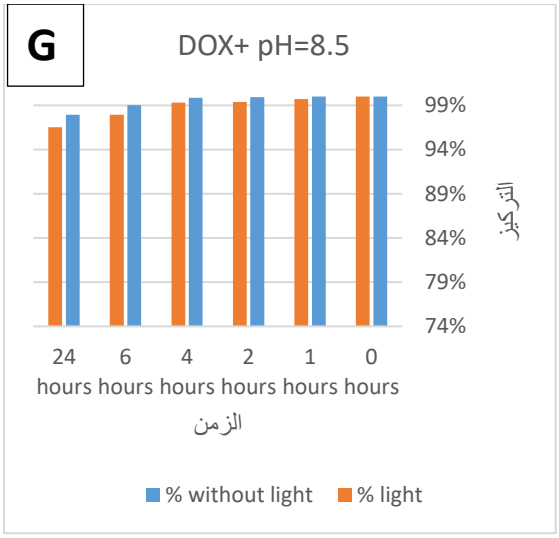
الشكل (6) صيغة كيميائية توضح طريقة ارتباط الكاتيون مع التتراسيكلين

تعتمد قوة تفاعل التتراسيكلين مع المعدن على الكثير من العوامل منها: نوع وتركيز التتراسيكلين، الأيونات المعدنيه وتركيزها، pH الوسط . (Michael O. Griffin, 2010)

وهذه النتيجة السابقة التي حصلنا عليها تفيد بضرورة عدم استخدام الدوكسيسايكلين مع المتممات الغذائية الحاوية على المعادن حيث تؤدي إلى انخفاض امتصاص الدوكسيسايكلين في الجسم وتؤكد إلى ضرورة التأكد من تركيز الكاتيونات في مياه الشرب المستخدمة في المعالجة تجنبا للتعقيد، كما يوصى بعدم استخدام الدوكسيسايكلين في مراحل نمو الأسنان عند الأطفال لانه يميل لتشكيل معقدات مع المعادن وخاصة الكالسيوم منها وهذا الأمر الذي يؤدي الى تغير لون الأسنان (Charles، 2009)

4-تأثير pH الوسط.

يوضح الشكل 7 النسب المئوية لانخفاض تركيز الدوكسيسايكلين مع مرور الزمن بتأثير درجة الحموضة في الماء المنزوع الشوارد.



الشكل (7): النسب المئوية لانخفاض الدوكسيسايكلين مع مرور الزمن عند درجات حموضة مختلفة.
A:pH=5.5, B: pH=6 , C: pH=6.5, D: pH=7 , E: pH= 7.5, F: pH=8 , G: pH=8.5

نلاحظ أن تركيز الدوكسيسايكلين ثابت تقريبا في الأوساط الحمضية والمعتدلة مع انخفاض بسيط في الأوساط القلوية وذلك في الماء منزوع الشوارد حيث لم تتجاوز نسبة الأنخفاض 2.4 % عند pH =8.5 في الضوء خلال 24 ساعة و هذه النتيجة تتوافق مع الدراسة التي قام بها الباحث Irka M Redelsperger وزملائه حيث وجد أن الدوكسيسايكلين ثابت في الأوساط الحامضية (Irka M Redelsperger, 2016)

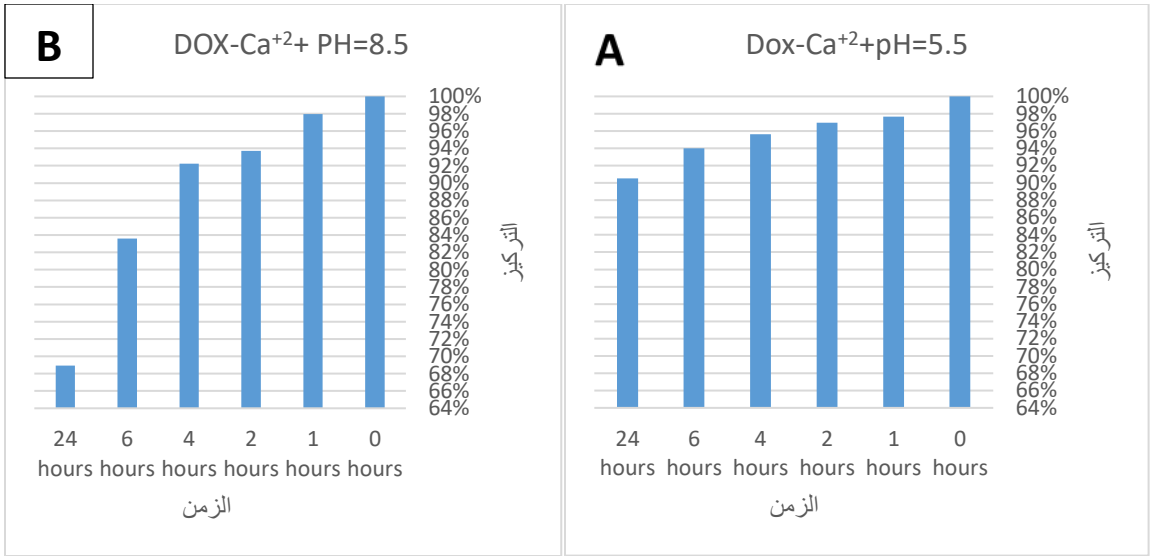
وتتوافق الدراسات التي توصي بعدم تناول الدوكسيسايكلين مع مضادات الحموضة لتجنب حتى لايتم رفع قيم pH (Charles، 2009) بينما تختلف مع الدراسة التي قام بها Saber Kotb وزملائه حيث كان الإنخفاض كبير في تركيز الصاد الحيوي في الأوساط القلوية حيث أنه يميل لتشكيل معقدات (Saber Kotb، 2019) . يعزى هذا الإختلاف لاستخدام ماء منزوع الشوارد في دراستنا ولايوجد أي فرصة لتكوين المعقد.

5-تأثير وجود الكالسيوم مع الضوء :

يوضح الشكل 8 (A,B) النسب المئوية لانخفاض تركيز الدوكسيسايكلين مع مرور الزمن بوجود الكاليسيوم بتركيز 80 mg/L وعند pH=5.5,8.5 وبوجود الضوء حيث كانت نسبة الإنخفاض بعد مرور 24 ساعة عند pH=5.5 تساوي (9.46%) بينما كانت عندpH=8.5 تساوي (31%) وبالرجوع إلى النتائج السابقة الذكر شكل 5(A) كانت نسبة الإنخفاض في التركيز عند نفس الشروط ولكن عند pH=7 تساوي (18%) .

يعزى هذا الإختلاف في نسبة الإنخفاض إلى بنية الدوكسيسايكلين حيث أن تشكل المعقدات يتأثر وبشكل كبير بـpH الوسط حيث يتبرتن الدوكسيسايكلين في الوسط الحمضي ويكون على الشكل الجزيئي (حمض ضعيف) أما في الأوساط القلوية فهو يتأين ويعطي الأنيون المرافق مما يزيد من قدرة المركب على الارتباط مع الكاتيونات (Benedetta Carlotti, 2012).

وهذه النتيجة تؤكد أهمية عدم استخدام مضادات الحموضة مع الدوكسيسايكلين لأنها تعمل على خفض تركيزه من خلال ميله لتشكيل معقدات وأهمية تحميض الوسط المائي في حال استخدامه في المعالجة المائية لحيوانات المزرعة.



الشكل (7): النسب المئوية لانخفاض الدوكسيسايكلين بوجود Ca^{+2} مع مرور الزمن عند درجات حموضة مختلفة.
A:pH=5.5,B:pH=8.5

6-تاثير الضوء:

تظهر جميع النتائج الظاهرة في الأشكال السابقة بوجود تأثير للضوء على انخفاض تركيز المادة الفعالة حيث أن المركب حساس جدا للضوءتتوافق هذه النتائج مع نتائج دراسة اجرتها الباحثة آنا كارولينا كوجاوا وزملائها عام 2014 حيث كان للضوء تاثير كبير على تفكك الدوكسيسايكلين (Ana Carolina Kogawa, 2014) كما يوصى بحفظ الدواء في أوعية معتمة بعيدا عن الضوء بحسب دستور الادوية البريطاني 2016.

الاستنتاجات:

ينخفض تركيز الدوكسيسايكلين في درجات الحرارة المرتفعة.

- يتأثر تركيز الدوكسيسايكلين عند إضافة (H_2O_2–NaOCl) للمياه المستخدمة في المعالجة بنسب ضئيلة جدا ضمن التراكيز الموصى بها عالميا.
- ينخفض تركيز الدوكسيسايكلين في المحاليل المائية بوجود الكاتيونات بشكل كبير ويختلف هذا الإنخفاض حسب نوع الكاتيون ويزداد الإنخفاض مع الكاتيونات ذات الطبيعة القلوية.
- عدم تأثر تركيز الدوكسيسايكلين عند pH<7 بينما لوحظ انخفاض بسيط عند pH>7 في الماء منزوع الشوارد، بينما كان الإنخفاض كبير في الأوساط القلوية بوجود بعض الكاتيونات مثل الكالسيوم.
- الدوكسيسايكلين مركب حساس جدا للضوء.

المراجع:

- Ana Carolina Kogawa, A. Z. (2014). Increasing Doxycycline Hyclate Photostability by Complexation with β-Cyclodextrin. *American Association of Pharmaceutical Scientists*.
- ANA CAROLINA KOGAWA, H. R. (2012). DOXYCYCLINE HYCLATE: A REVIEW OF PROPERTIES,APPLICATIONS AND ANALYTICAL METHODS. *international jornal of life science and pharma research*.
- Angelina Pena a, L. P. (2000). Determination of tetracycline and its major degradation products by chemiluminescence. *Analytica Chimica Acta*, 6.
- Benedetta Carlotti, A. C. (2012). complexes of tetracyclines with divalent metal cations investigated by stationary and femtosecond-pulsed techniques. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 823-834.
- Charles, N. E. (2009). Safety and Efficacy Review of Doxycycline. *Libertas Academica*, 471-482.
- Chukwunonso O. Aniagor a, C. A. (2021). Adsorption of doxycycline from aqueous media: A review. *Journal of Molecular Liquids*.
- Femke Vandael, H. C. (2020). Stability, Homogeneity and Carry-Over ofAmoxicillin, Doxycycline,Florfenicol andFlubendazole in Medicated Feed and DrinkingWater on 24 Pig Farms. *Antibiotics*.
- H.R.N., K. A. (2013). QUANTIFICATION OF DOXYCYCLINE HYCLATE IN TABLETS BY ULTRAVIOLET SPECTROPHOTOMETRIC METHOD. *World Research Journal of Pharmaceutical Research*, 021-024.
- Irka M Redelsperger, T. T. (2016). Stability of Doxycycline in Feed and Water and Minimal Effective Doses in Tetracycline Inducible Systems. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 467-474.
- Jake Anderson, a. K. (2017). pH and the Solubility of Antimicrobials in Drinking Water. *mwianimalhealth*.
- Jeff D. Ondrak, M. L. (2015). Temperatures of storage areas in large animal veterinary practice vehicles in the summer and comparison with drug manufacturers' storage recommendations. *BioMed Central*.
- L. Herrera-Hidalgo, a. L.-C.-M.-A. (2020). Ampicillin and Ceftriaxone Solution Stability at Different Temperatures in Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
- Maciej Stawny, A. G. (2019). Effect of Lipid Emulsion on Stability of Ampicillin in Total Parenteral Nutrition. *Nutrients*.
- Mariah Huskey, P. L. (2020). Stability of Ampicillin in Normal Saline Following Refrigerated Storage and 24-Hour Pump Recirculation. *Hospital Pharmacy*, 1-6.
- Michael O. Griffin, E. F. (2010). Tetracyclines: a pleitropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *American Physiological Society*, C539-548.
- Mirza Akram Hossain, M. F. (2014). Stability of penicillin G sodium diluted with 0.9% sodium chloride injection or 5% dextrose injection and stored in polyvinyl chloride bag containers and elastomeric pump containers. *Am J Health-Syst Pharm*, 669-673.
- Muhammad Zaffar Hashmi, V. S. (2017). *Antibiotics and Antibiotics Resistance Genes in Soils.* Switzerland: Springer.
- Pierre, G. .. (2017). Impact of using biocides on the stability of antibiotics in drinking water for pigs,poultry and rabbits.
- *pubchem*. (2023, 2 29). Retrieved from pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tetracycline .: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tetracycline .
- S. SWAPNA PRIYA, K. V. (2014). BRIEF REVIEW OF SPECTROPHOTOMETRIC METHODS FOR THE DETECTION OF TETRACYCLINE ANTIBIOTICS. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.
- Saber Kotb, M. A. (2019). Stability of antibiotics in drinking water: An advanced approach towards the impacts of water quality parameters on doxycycline bioavailability. *JOURNAL OF ADVANCED VETERINARY AND ANIMAL RESEARCH*, 438-44.

- Saleha Tariq, S. F. (2018). Tetracycline: Classification, Structure Activity Relationship and Mechanism of Action as a Theranostic Agent for Infectious Lesions-A Mini Review. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research (BJSTR), 10