

تأثير البوليمرات التشاركية في تحسين خصائص السيفبودوكسيم بروكسيتيل باستعمال المبعثرات الصلبة

ثائر سنكري¹ وسحر الحريري² وجهاد حريالي³

¹ طالب دكتوراه، قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة دمشق، سورية،

² أستاذ مساعد، قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة دمشق، سورية،

³ أستاذ مساعد، قسم الكيمياء الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة دمشق، سورية.

المخلص

يهدف هذا البحث إلى تحضير مبعثرات صلبة للصاد الحيوي سيفبودوكسيم بروكسيتيل بوصفه مركباً قليل الانحلال في الوسط المائي، استعمل البوليمر التشاركي البولوكسامير 188 في عملية التحضير بهدف تعزيز الانحلالية ومعدل الانحلال. حُضرت المبعثرات الصلبة وفق طريقة العجن كما حضرنا مزيج فيزيائي باستعمال كميات مختلفة من البوليمر بالنسبة للدواء (بوليمر: دواء 1:1، 1:2، 1:3). تم توصيف المبعثرات الصلبة المحضرة من خلال اختبار المعايرة لتعيين المحتوى الدوائي ودراسة معدل الانحلال وفحص الانحلال ودراسة أطياف ما تحت الأحمر واختبار المسح الحراري التفاضلي (DSC) واختبار الكثافة. أظهرت النتائج أن التحضير وفق طريقة المبعثرات الصلبة قادر على زيادة معدل الانحلال بشكل واضح حيث بلغت نسبة التحرر 91% في المبعثر المحضر بنسبة (3بوليمر: 1دواء) بعد 60 دقيقة فيما بلغت نسبة تحرر الصاد الحيوي لوحده 27% بعد نفس المدة الزمنية. ويعزى سبب هذا الارتفاع إلى زياد قابلية التبلل والتبعثر وانخفاض ابعاد جسيمات المبعثرات الصلبة المحضرة. أوضحت دراسة أطياف ما تحت الأحمر عدم وجود تفاعل كيميائي بين الصاد الحيوي والبوليمر الحامل ضمن المبعثرات الصلبة المحضرة، كما أوضحت الدراسة الحرارية تحول البنية البلورية للصاد الحيوي الى بنية لا بلورية ضمن المبعثرات الصلبة المحضرة نتيجة الى غياب القمة الماصة للحرارة في منحنى المبعثر الصلب المحضر والتي كانت واضحة في منحنى الصاد الحيوي النقي.

تاريخ الإيداع: 2022/05/24

تاريخ الموافقة: 2022/09/04



حقوق النشر: جامعة دمشق -

سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق

النشر بموجب الترخيص

CC BY-NC-SA 04

الكلمات المفتاحية: سيفبودوكسيم بروكسيتيل (CP)، البولوكسامير 188، الانحلال، معدل الانحلال، المبعثرات الصلبة.

Effect of copolymers in improving the properties of cefpodoxime proxetil using solid dispersion

Thaeer Sankari¹ Sahar Al-Hariri² Jehad Harbali³

¹ PhD Student, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Damascus University, Syria,

²Associate professor, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Damascus University, Syria,

³Associate professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, faculty of Pharmacy, Damascus University, Syria.

Abstract

The aim of this research is to study the effect of copolymers in increasing the solubility and dissolution rate of antibiotic cefpodoxime proxetil (poorly water-soluble drug) by formulating it with water-soluble polymer poloxamer 188 using solid dispersion (SDs) technique, kneading method (KM), and Physical mixture (PM) were employed to prepare the dispersion in three different ratios (drug (cefpodoximae proxetil): polymer (poloxamer 188) 1:1, 1:2 and 1:3). The physical mixture, and solid dispersion(s) were characterized by several methods such as: drug content, dissolution rate study, saturation solubility, differential scanning calorimetry (DSC), FT-IR spectroscopy and density test. The results showed that the solid dispersion was able to increase the rate of dissolution significantly, as the release rate reached 91% in the solid dispersion with a ratio of (1:3) after 60 minutes, while the release rate of the antibiotic alone was 27% after the same time period. The enhancement of dissolution rate may be caused by increase wettability, dispersibility or reduction in particle size of drug. The FT-IR study revealed that there was no chemical interaction between drug and polymer. The DSC study showed the disappearance of an endothermic peak in SDs which can be attributed to inclusion of drug in the polymer and formation of amorphous form.

Received :2022/05/ 24

Accepted:2022/09/04



Damascus Copyright:
University- Syria, The authors
retain the copyright under a

Key words: Cefpodoxime Proxetil, Poloxamer 188, Solubility, Dissolution, Solid Dispersion.

CC BY- NC-SA

المقدمة:

تعتبر الأدوية قليلة الانحلال في الأوساط المائية من المركبات الكيميائية ذات الطبيعة الكارهة للماء مما يعكس العديد من المشاكل بسبب التغير الحاصل في امتصاصها داخل الجسم الحي والذي يعتمد بشكل أساسي على معدّل انحلالها ضمن الجهاز الهضمي (Gorajana et al., 2015)، كما يعكس معدّل الانحلال معلومات قيمة جداً حول التوافر الحيوي للدواء ويعتبر أحد الاختبارات الأساسية في ضبط ومراقبة جودة المستحضرات الصيدلانية (Razvi, Siddiqui, Khan, 2005). إنّ ابتاء الدواء عن طريق الفم من أكثر الطرائق ملائمة واستعمالاً نظراً لسهولة التحكم بها والامتثال العالي للمريض ونجاعة التكاليف وانخفاض قيود فحوص العقامة المطبقة عليها. تعتبر عملية الانحلال من أهم العوامل التي من خلالها يمكن الوصول إلى التركيز المطلوب من الدواء في الدورة الدموية والحصول على استجابة دوائية مناسبة (Gupta et al., 2014). الأمر الذي يجعل من عملية الانحلال المائي للدواء عاملاً رئيسياً مسؤولاً عن التوافر الحيوي المنخفض عن طريق الفم للأدوية قليلة الانحلال في الأوساط المائية، مما يحد من قدرتها العلاجية بشكل كبير. لذلك يعتبر تصميم أشكال الجرعات الفموية للأدوية آتفة الذكر تحدياً صعباً لأنها تعطي توافراً حيوياً متغيراً وغير كافٍ (Prasanthi et al., 2011).

تحتاج عملية تطوير الصيغ الدوائية إلى العديد من الدراسات والتجارب وقد تم تحسين الانحلالية ومعدّل الانحلال للأدوية قليلة الانحلال في الماء باستعمال تقنيات مختلفة مثل المبعثرات الصلبة (Jithendra et al., 2013). استعملت طريقة المبعثرات الصلبة على نطاق واسع في دراسات تطوير الصيغ الدوائية بهدف زيادة قابلية الانحلالية ومعدّل الانحلال والتوافر الحيوي. تصنف المبعثرات الصلبة إلى عدة أنواع وفقاً للحالة الفيزيائية للدواء والحامل المستعمل (Kim et al., 2019). تتألف المبعثرات الصلبة من مجموعة من المواد الصلبة والتي تحوي مكونين مختلفين على الأقل، الأول بوليمرات حاملة ذات صفة قطبية إما متبلورة أو عشوائية والثاني دواء غير قطبي مبعثر جزئياً في جسيمات متبلورة أو عديمة الشكل (Kumari and Bishnoi., 2019). بمعنى آخر، يمكن تعريف المبعثرات الصلبة على أنها عملية تبغثر مكون واحد أو أكثر من المكونات الفعالة حيوياً ضمن الهيكل الداخلي للحامل في الحالة الصلبة (Chaulang et al., 2008).

ازداد استعمال البوليمرات التشاركية القالبية أكثر فأكثر في المستحضرات الصيدلانية لتعزيز قابلية الانحلالية ومعدّل الانحلال للأدوية قليلة الانحلال في الماء. يتألف البوليمر التشاركي بولوكسامير (Ploxxamer) من مكونين: الأول هو قالب هيدروفيلي من بولي أكسيد الإبتلين والثاني عبارة عن قالب هيدروفوبي من بولي أكسيد البروبيلين مشكلة بوليمر تشاركي ثلاثي القالب لا أيوني (PEO-PPO-PEO)، وهو أحد البوليمرات المناسبة لطريقة المبعثرات الصلبة بسبب خصائصه المتعددة مثل: القدرة على التجمع الذاتي وتشكيل المذيلات والصفة الهيدروفيلية الكبيرة مما يساعد على انحلال الأدوية قليلة الانحلال في الماء، بالإضافة إلى انخفاض نقطة الانصهار (52- 57 سلسيوس). لذلك يعتبر البولوكسامير الخيار الأمثل عند تحضير المبعثرات الصلبة وفق طريقة الصهر نظراً لانخفاض درجة انصهاره كما استعمل البولوكسامير 188 بشكل كبير عند العمل على تحضير المبعثرات الصلبة وفق طريقة العجن (Ghareeb et al., 2009). تتوفر البوليمرات التشاركية القالبية من صنف البولوكسامير بدرجات مختلفة مثل: بولوكسامير 188 وبولوكسامير 407 (EI- Younis, 2017)، وقد استعمل البولوكسامير 188 في تعزيز معدّل الانحلال

وانحلال العديد من الأدوية مثل سيفرودوكسيم أكسيتيل ، سلفاديازين ، سلفيسوكسازول ، ديكلوفيناك الصوديوم وميدازولام

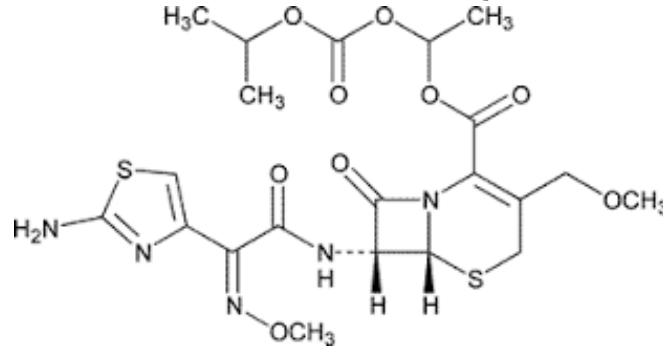
(Sankari and ALHariri, 2018; Reddy, Khalil, Gouda 1976; Datta and Kaur, 2014; Jithendra et al., 2013).

يصنف السيفبودوكسيم بروكسيتيل ضمن الجيل الثالث لعائلة السيفالوسبورينات وأحد الصادات الحيوية المستعملة على نطاق واسع لعلاج الالتهابات البكتيرية (Pahwa et al., 2015)، حيث يظهر فعالية عالية في علاج التهابات الجهاز التنفسي العلوي إضافة إلى علاج التهابات الجلد والنسج اللينة وعلاج التهابات المسالك البولية كما يستعمل للأغراض الوقائية أثناء العمليات الجراحية (Gupta et al., 2014). يكتب الاسم الكيميائي للسيفبودوكسيم بروكسيتيل الموضحة صيغته في الشكل (1) وفق ما يلي:

(1- [(isopropoxycarbonyl)oxy] ethyl ester of (Z)- 7- [2- (2- amino- 1,3- thiazol- 4- yl) - 2- methoxyiminoacetamido])

- 3- methoxymethyl- 3- cephem- 4- carboxylic acid)

يظهر السيفيدوكسيم بروكسيتيل فعالية كبيرة ضد الجراثيم إيجابية الغرام وسالبة الغرام مما يجعله مناسباً جداً لعلاج التهابات الجهاز التنفسي العلوي عند الأطفال. يندرج السيفيدوكسيم بروكسيتيل في الفئة الرابعة من نظام التصنيف الصيدلاني (انحلالية قليلة ونفاذية قليلة)، ويعتبر ذلك أحد سلبيات مركب السيفيدوكسيم بروكسيتيل حيث يعكس انخفاض الانحلالية والتبطل والنفاذية الصعوبات الكبيرة التي يواجهها القائمون على وضع الصيغة الدوائية النهائية.



الشكل 1: الصيغة الكيميائية للمادة الحيوية سيفيدوكسيم بروكسيتيل.

يهدف هذا البحث الى زيادة انحلالية ومعدل انحلال السيفيدوكسيم بروكسيتيل من خلال تحضير مبعثرات صلبة، باستعمال البوليمر التشاركي بولوكسامير 188 كحامل قطبي وتقييم تأثيره على انحلالية المادة الدوائية.

المواد والأجهزة اللازمة للبحث:

المواد المستعملة في البحث: صاد حيوي سيفيدوكسيم بروكسيتيل من شركة (Aurobindo) مقدمة معمل مسعود فارما للصناعات الدوائية، حامل دوائي بولوكسامير 188 من شركة (Panreac) مقدمة معمل دياموند فارما للصناعات الدوائية، فسفات أحادية الصوديوم وفسفات ثنائية الصوديوم من شركة (Avonchem)، ميتانول وإيتانول من شركة (E. Merck).

الأجهزة المستعملة في البحث:

1- جهاز مطيافية فوق البنفسجي (UV- SHIMADZU 1800)

2- جهاز فحص الذوبان (Pharma test DT 70, Germany)

3- جهاز المسعر الحراري التفاضلي (DSC-20 (METTLER TOLEDO, Switzerland)

4- جهاز مطيافية ماتحت الأحمر (Tensor-Bruker2700,)

5- جهاز الأمواج فوق الصوتية (Digital ultrasonic cleaner, Jeken)

6- جهاز المثقلة (Universal 320R- Hettich zentrifugen)

طرائق البحث:

تحضير المبعثرات الصلبة للمادة الحيوية سيفيدوكسيم بروكسيتيل:

حُضرت المبعثرات الصلبة للمادة الحيوية سيفيدوكسيم بروكسيتيل ضمن البوليمر التشاركي بولوكسامير 188 وفق نسب مختلفة من البوليمر بالنسبة للدواء (1:3- 1:2- 1:1) كما هو موضح في الجدول (1).

- طريقة العجن (Kneading method) (KM): تعجن كمية موزونة من الدواء والبوليمر في أقل كمية ممكنة من الميتانول (1 مل)، باستعمال الملوقة لمدة 10 دقائق، ثم يُترك المزيج في درجة حرارة الغرفة لتبخير كمية المذيب المستعملة والحصول على كتلة صلبة ثابتة الوزن، تُقسم الكتلة كما هو موضح في الشكل (2)، تُحفظ الكتلة الناتجة في المجفف (EI-Badry et al., 2013).



الشكل 2: مسحوق المبعثر الصلب المحضر وفق طريقة العجن.

- طريقة المزيج الفيزيائي (Physical mixture) (PM): تُمزج كمية موزونة من الدواء والبوليمر باستعمال المزج اليدوي لمدة 5 دقائق، يحفظ الناتج في المجفف (Patil et al., 2016).

الجدول (1): نسبة البوليمر التشاركي بولوكسامير 188 إلى الصاد الحيوي سيفبودوكسيم بروكسيتيل في المبعثرات الصلبة المحضرة

طريقة التحضير	رمز العينة	نسبة التحضير (بوليمر-دواء)
الصاد الحيوي النقي	CP	1: 0
العجن	K ₁	1: 1
	K ₂	1: 2
	K ₃	1: 3
المزيج الفيزيائي	P ₁	1: 1
	P ₂	1: 2
	P ₃	1: 3

توصيف المبعثرات الصلبة:

- 1_ دراسة أطيايف ما تحت الاحمر: سُجّلت أطيايف ما تحت الاحمر لإثبات ذاتية المركبات المستعملة ودراسة التفاعلات المحتملة بين المواد المستعملة في التحضير من خلال مقارنة الأطوال الموجية للمواد النقية مع المبعثرات الصلبة المحضرة.
- 2_ تحضير المنحنيات العيارية (Standard curve): تم تحضير محلول ام تركيزه 500 ميكروغرام/ مل من خلال إذابة 50 مغ من الصاد الحيوي النقي في (20 مل ميتانول + 80 مل ماء مقطر)، استعمل المحلول الأم لتحضير سلسلة عيارية تراكيذها (2.5, 5, 10, 15, 20, 25) ميكروغرام/ مل واستعمل الماء المقطر كعامل تمديد.
- تم تحضير محلول ام تركيزه 500 ميكروغرام/ مل من خلال إذابة 50 مغ من الصاد الحيوي النقي في (20 مل ميتانول + 80 مل وقاء فوسفاتي pH= 6.8)، استعمل المحلول الأم لتحضير سلسلة عيارية تراكيذها (2.5, 5, 10, 15, 20, 25) ميكروغرام/ مل واستعمل الوقاء الفوسفاتي (pH=6.8) كعامل تمديد.
- يقاس امتصاص المحاليل المحضرة باستعمال جهاز مطيافية فوق البنفسجي عند طول موجة الامتصاص الأعظمي 235 نانومتر. يُرسم المنحني العياري للامتصاص بدلالة التركيز. تم تحديد طول موجة الامتصاص الأعظمي من خلال اجراء مسح طيفي ضمن المجال فوق البنفسجي ما بين 210-400 نانومتر.
- 3_ تحديد المحتوى الدوائي (Drug content): يوزن 40 مغ من الصاد الحيوي النقي وما يكافئ هذا الوزن من المبعثرات الصلبة المحضرة، يُستخدم الميتانول كُمذيب وتحرك العينات حتى تمام الذوبان، يُجرى التمديد المناسب ويقاس امتصاص العينات باستعمال

جهاز مطيافية فوق البنفسجي عند طول موجة الامتصاص الأعظمي 235 نانومتر. تُحسب كمية الدواء في المبعثرات المحضرة باستعمال المعادلات المناسبة (Pande and Biyani, 2017).

4_ دراسة الانحلالية (Solubility): يوزن 40 مغ من الصاد الحيوي النقي وما يكافئ هذا الوزن من المبعثرات الصلبة المحضرة، توضع العينات الموزونة في دوارق معايرة سعة 100 مل ويضاف كمية موزونة من الماء المقطر ليصبح الوزن الكلي للمحتوى 50 غ، توضع العينات في جهاز الأمواج فوق الصوتية مدة 60 دقيقة، ثم تنقل العينات إلى جهاز رج (Rotary shaker) درجة حرارته 37.5 سيلسيوس وسرعة التحريك 100 دورة/دقيقة لمدة 24 ساعة. تُنقل العينات في جهاز تثقيب درجة حرارته 37 سيلسيوس وسرعة التثقيب 5000 دورة/دقيقة لمدة 30 دقيقة، تُرشح العينات وتمدد بشكل مناسب. ويقاس الامتصاص عند طول موجة الامتصاص الأعظمي 235 نانو متر. تُحسب كمية الدواء المنحل في الوسط المائي باستعمال المعادلات المناسبة. تكرر الخطوات السابقة باستعمال الوقاء الفوسفاتي (pH=6.8) عوضاً عن الماء المقطر كُذيب للعينات الموزونة.

5_ تحديد معدل انحلال الدواء (Dissolution rate study): يوزن 100 مغ من الصاد الحيوي النقي وما يكافئ هذا الوزن من المبعثرات المحضرة، توضع الكميات الموزونة في جهاز الذوبان ويستعمل محلول فوسفاتي موقى pH: 6.8 حجمه 900 مل كوسط ذوبان ، يضبط الجهاز عند الشروط التالية (الزمن: 60 دقيقة، سرعة التحريك: 50 دورة/دقيقة، الحرارة: 37.5 سيلسيوس) يتم اخذ عينات بحجم 5 مل وفق الفترات الزمنية التالية: (5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 دقيقة)، تُحضر العينات وفق التمديد المناسب ويقاس امتصاص العينات باستعمال جهاز مطيافية فوق البنفسجي عند طول موجة الامتصاص الأعظمي 235 نانومتر (Arora et al., 2010). تُحسب كمية الدواء المتحرر من المبعثرات المحضرة باستعمال المعادلات المناسبة.

6_ اختبار المسح الحراري التفاضلي (DSC):

أجريت الدراسة الحرارية لتبيان الانتقالات الحرارية للصاد الحيوي سيفبودوكسيم بروكسيتيل والبوليمر الحامل بولوكسامير 188 والمبعثر الصلب المحضر بنسبة (1:3). وضعت العينات في حجرة مغلقة من الألمنيوم وبوجود تيار متدفق من غاز النتروجين بمعدل (100 مل/دقيقة) ومعدل مسح (10 درجة/دقيقة) وفق المجال الحراري 25-300 سيلسيوس. (Chorghé and Deshmukh., 2017)

7- اختبارات الكثافة (Density test):

تم حساب كثافة المبعثرات الصلبة المحضرة وقابلية انسيابها من خلال تطبيق المعادلات التالية:

• كثافة الحجم الكبير (الكثافة الظاهرية) (Bulk density):

$$pb = M / V_b \text{ (حجم المسحوق في الأسطوانة المدرجة) / (وزن المسحوق)}$$

• كثافة الريت (Tapped density):

$$pt = M / V_t \text{ (حجم المسحوق بعد الطرق) / (وزن المسحوق)}$$

• اختبار الانسيابية بتحديد معامل هوسنر (Hausner Ratio):

$$HR = pt / pb \text{ (كثافة الريت) / (كثافة الحجم الكبير)}$$

يعتبر معامل هوسنر دليلاً جيداً لتوضيح خصائص انسيابية المساحيق والحثيرات وفق المجال:

قيمة معامل هوسنر $1.25 >$ انسيابية جيدة

قيمة معامل هوسنر $1.5 <$ انسيابية سيئة

قيمة معامل هوسنر (1.25 - 1.5) يمكن تحسين الانسيابية باستخدام محسن انسياب

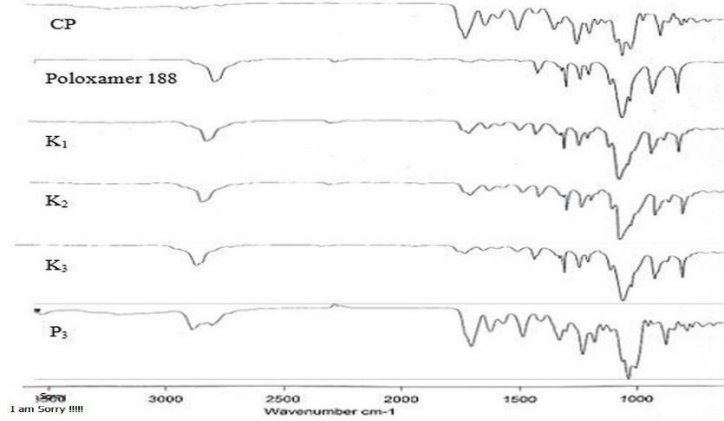
• اختبار الانسيابية بتحديد منسب كار (compressibility index):

$$CI = (pt - pb) / pt \times 100$$

يعتبر منسب كار دليلاً جيداً لتوضيح قابلية المساحيق والحثيرات للانضغاط (British Pharmacopoeia., 2020)

النتائج والمناقشة:

1_ دراسة أطيف ما تحت الأحمر: يظهر الشكل (3) طيف ما تحت الأحمر للسيفيدوكسيم بروكسيتيل عصابات الامتصاص المميزة عند $2985, 2860.00 \text{ cm}^{-1}$ (امتطاط C-H الاليفاتية) العائنتين للزمرتين CH_3 ، CH_2 على التوالي، 3307.42 cm^{-1} (امتطاط N-H)، 1535.40 cm^{-1} و 1675.14 cm^{-1} (امتطاط C=N)، 1072.63 cm^{-1} (امتطاط C-O)، 1757.40 cm^{-1} (امتطاط C=O)، 690.29 cm^{-1} (امتطاط C-S-C)، 1619.19 cm^{-1} (امتطاط C=C)، 1219.00 cm^{-1} و 1272.34 cm^{-1} (امتطاط C-N)، 1348.13 cm^{-1} (انحناء C-H).



الشكل (3): طيف ما تحت الأحمر للسيفيدوكسيم بروكسيتيل والبولوكسامير 188 والمبعثرات الصلبة المحضرة والمزيج الفيزيائي.

يعطي طيف ما تحت الأحمر للبولوكسامير 188 عصابات مميزة عند 3447.94 cm^{-1} تشير إلى (انحناء زمرة O-H)، كما تظهر عصابتي امتصاص عند 2883.23 cm^{-1} وعند 1101.81 cm^{-1} ناتجة عن (امتطاط زمر C-H و C-O) على الترتيب. بمقارنة القيم المرجعية للأعداد الموجية للصاد الحيوي والبوليمر التشاركي المستعمل مع قيم الأعداد الموجية لأطيف المبعثرات الصلبة المحضرة والمزيج الفيزيائي نلاحظ وجود انزياحات طفيفة في الأعداد الموجية لبعض العصابات المميزة وعدم ظهور عصابات جديدة الأمر الذي يؤكد عدم وجود أي تفاعل كيميائي بين الدواء والبوليمر التشاركي المستعمل في تحضير المبعثرات الصلبة ويؤكد ارتباط الدواء فيزيائياً مع البولوكسامير 188 في الحالة الصلبة.

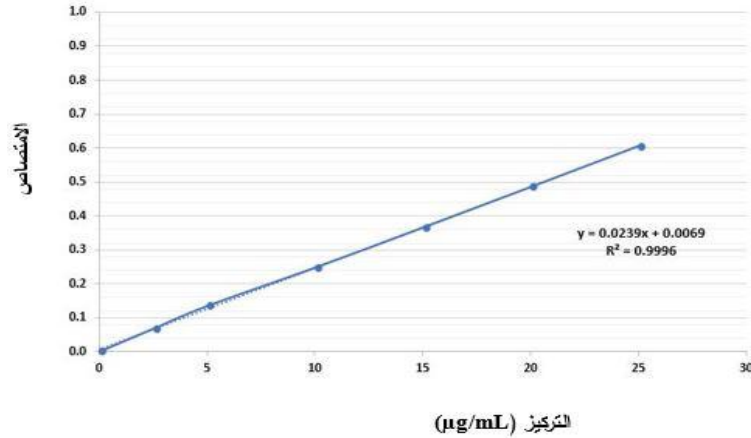
2- المنحنيات العيارية (Standard curve):

تمّ قياس امتصاص العينات المحضرة وفق تراكيز مختلفة كما هو موضح في الجدول (2) باستعمال جهاز مطيافية فوق البنفسجي بعد إجراء التمديدات المناسبة.

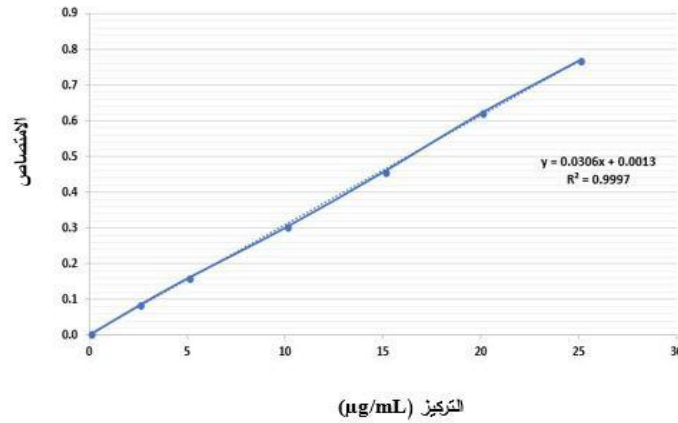
الجدول (2) متوسط قيم امتصاص عينات المنحني العياري في أوساط مختلفة.

وسط التحضير	التركيز ($\mu\text{g/mL}$)	متوسط قيم الامتصاص $\lambda_{\text{max}} = 235\text{nm}$
الماء المقطر	2.5	0.067 ± 0.005
	5	0.134 ± 0.003
	10	0.247 ± 0.004
	15	0.365 ± 0.002
	20	0.484 ± 0.002
	25	0.605 ± 0.003
وقاء فوسفاتي	2.5	0.082 ± 0.002
	5	0.158 ± 0.005
	10	0.300 ± 0.011
	15	0.455 ± 0.016
	20	0.619 ± 0.022
	25	0.766 ± 0.021

أجريت القياسات بتكرارية 3 مرات لحساب الخطأ القياسي.



الشكل (4) المنحني العياري للصاد الحيوي سيفبودوكسيم بروكسيتيل عند استعمال الماء المقطر.



الشكل (5) المنحني العياري للصاد الحيوي سيفبودوكسيم بروكسيتيل عند استعمال الوقاء الفوسفاتي.

كما يوضح الشكلان (4-5) المنحني العياري للامتصاص بدلالة التركيز، ومن الواضح خطية المستقيم الناتج بمعامل ارتباط $(R^2=0.9996)$ عند استعمال الماء المقطر كوسط انحلال ومعامل ارتباط $(R^2=0.9997)$ عند استعمال الوقاء الفوسفاتي كوسط انحلال مما يعكس ملاءمة الطريقة المستعملة وفق مجال واسع من التراكيز المحضرة.

3- تحديد المحتوى الدوائي:

تم إجراء المسح الطيفي وقياس الامتصاص لعينات المبعثرات الصلبة المحضرة والمزيج الفيزيائي باستعمال جهاز مطيافية فوق البنفسجي بعد إجراء التمديدات المناسبة.

الجدول (3) متوسط قيم المحتوى الدوائي لعينات المبعثرات الصلبة والمزائج الفيزيائية المحضرة.

رمز العينة	المحتوى الدوائي %
k ₁	98.7±0.65
k ₂	99.3±0.39
k ₃	99.0±0.44
P ₁	100.0±0.87
P ₂	101.2±0.57
P ₃	98.4±0.37

أجريت القياسات بتكرارية 3 مرات لحساب الخطأ القياسي.

نلاحظ أن قيمة المحتوى الدوائي ضمن المجال 98.7 ± 0.65 - 99.3 ± 0.39 كما هو موضح في الجدول (3) الأمر الذي يعكس نجاعة الطرائق المستعملة لتحضير المبعثرات الصلبة.

4_ دراسة الانحلالية (Solubility):

ترتبط الصيغة الدوائية ارتباطاً وثيقاً بقيمة انحلالية المادة الدوائية والتي تنعكس بشكل كبير على امتصاص الجسم للجرعة الدوائية. كما يعتبر ارتفاع قيمة الانحلالية امراً هاماً في تخفيض كمية الجرعة المطلوبة للوصول إلى تركيز البلازما المطلوب للعلاج (Gajjar et al., 2012). توصف معظم الأدوية من حيث التركيب الكيميائي بأنها إما حموض ضعيفة وإما أسس ضعيفة وبناءً على ما سبق يعتبر الوسط المائي أفضل الأوساط لدراسة انحلالية هذه الأدوية.

الجدول (4) متوسط قيم الانحلالية للسيفيدوكسيم بروكسيتيل والمبعثرات الصلبة والمزائج الفيزيائية المحضرة.

متوسط قيم الانحلالية %		
رمز العينة	وقاء فوسفاتي (pH= 6.8)	ماء مقطر
CP	44.1±1.71	38.5±0.56
K1	77.8±2.47	62.4±2.42
K2	79.8±2.29	64.6±2.47
K3	81.6±1.98	70.9±2.77
P1	70.9±0.77	61.5±1.90
P2	72.7±1.35	63.2±1.31
P3	74.2±2.35	62.4±2.32

أجريت القياسات بتكرارية 3 مرات لحساب الخطأ القياسي.

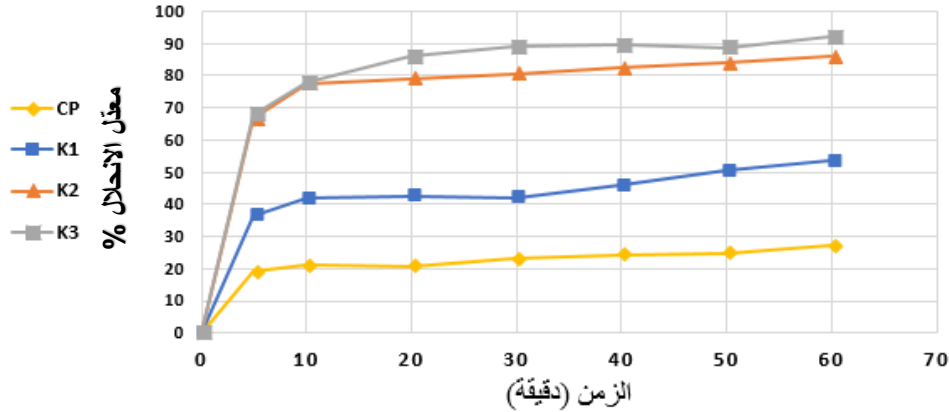
توضح القيم الواردة في الجدول (4) ارتفاعاً واضحاً في قيمة انحلالية الصاد الحيوي سيفيدوكسيم بروكسيتيل في عينات المبعثرات الصلبة المحضرة مقارنة مع الصاد الحيوي النقي والمزيج الفيزيائي في أوساط الانحلال المستعملة، كما نلاحظ أن كمية البوليمر المضافة تملك تأثيراً طردياً في قيمة الانحلالية مما يعكس الدور الكبير لخصائص البولوكسامير 188 في زيادة انحلالية الأدوية قليلة الانحلال في الأوساط المائية والمتمثلة في إنقاص التوتر السطحي بين الدواء ووسط الانحلال إضافة إلى تخفيض نسبة الجزء المتبلور في بنية الدواء وزيادة تبلله وتبعثره ضمن المنظومة الحاملة (Prasanthi et al., 2011).

5_ تحديد معدل انحلال الدواء (Dissolution rate):

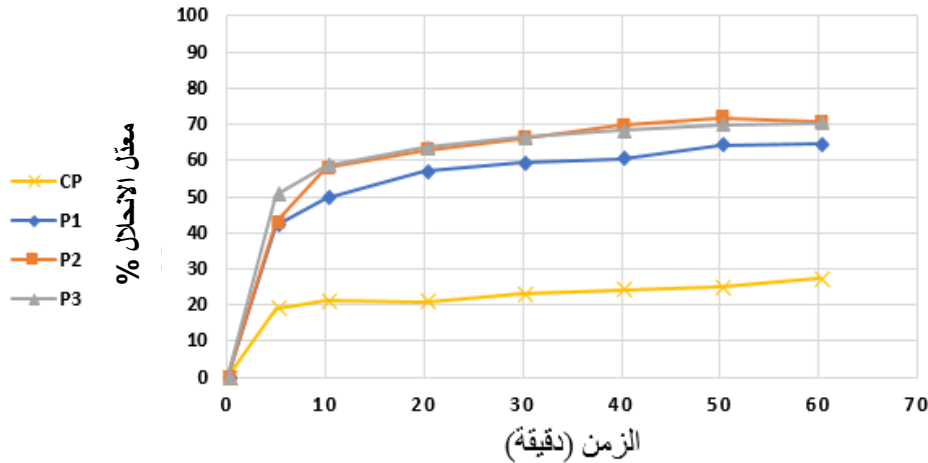
يعتمد امتصاص الجسم الحي للدواء وتوافره الحيوي بشكلٍ كافٍ على كون المادة الفعالة بحالة منحلّة، لذا يعتبر تحديد معدل الانحلال من الاختبارات المهمة في مراقبة جودة المستحضرات الدوائية والتزود بمعلومات مهمة يمكننا من خلالها تقييم التوافر الحيوي للمادة الفعالة. تمت مقارنة معدل الانحلال للمبعثرات الصلبة المحضرة مع معدل الانحلال للمزيج الفيزيائي والدواء النقي، حيث بلغت نسبة تحرر الدواء النقي 27.2% بعد مرور 60 دقيقة. لوحظ من خلال الدراسة أن المبعثرات الصلبة المحضرة تغرق إلى قعر حوض الانحلال على الفور بينما تبقى بودة الدواء النقي عائمة على السطح لفترة زمنية أطول نتيجة الطبيعة الكارهة للماء والتي غابت في حال المبعثرات الصلبة، وقد عكس الفرق الواضح في سلوك المبعثر الصلب ضمن حوض الانحلال فروقات كبيرة في معدل انحلال الدواء. لوحظ أيضاً من خلال الدراسة أن الزيادة في نسبة البوليمر الحامل بولوكسامير 188 ضمن المبعثرات الصلبة تعطي زيادة في معدل الدواء المنحل مع مرور الزمن.

لوحظ تحسناً واضحاً في معدل الانحلال وبشكل خاص المبعثر الصلب المحضر بنسبة 1:3 حيث وصلت نسبة الانحلال إلى 91.9% بعد مرور 60 دقيقة مقارنة مع نسبة انحلال 27.2% للصاد الحيوي النقي. من ناحية أخرى وصلت نسبة انحلال الدواء

في المزيج الفيزيائي المحضر بنسبة 1:3 إلى 70.3%، نستنتج مما سبق الدور الكبير للبوليمر الحامل بولوكسامير 188 في زيادة معدل انحلال الدواء وتحرره ويعتمد هذا الدور بشكل رئيسي على كمية البوليمر المستعملة في تحضير المبعثرات الصلبة. يوضح الشكل (6) معدل انحلال الدواء مع مرور الزمن من المبعثرات الصلبة المحضرة، كما يمكننا ملاحظة أهمية كمية البوليمر المضاف حيث أن زيادة نسبة البوليمر المضاف يرافقه ارتفاع واضح في معدل انحلال الدواء وبالتالي زيادة في نسبة التحرر. ومن الممكن القول إن هذه الزيادة سببها تحول الشكل البلوري الى الشكل اللابلوري للدواء إضافة إلى زيادة قابلية التبلل والتبعثر وانخفاض ابعاد الجسيمات (EI-Badry et al., 2013).



الشكل 6: معدل انحلال الصاد الحيوي سيفيدوكسيم بروكسيتيل والمبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة العجن باستعمال نسب مختلفة من البوليمر التشاركي بالنسبة للدواء.



الشكل 7: معدل انحلال الصاد الحيوي سيفيدوكسيم بروكسيتيل والمزائج الفيزيائية المحضرة باستعمال نسب مختلفة من البوليمر التشاركي بالنسبة للدواء.

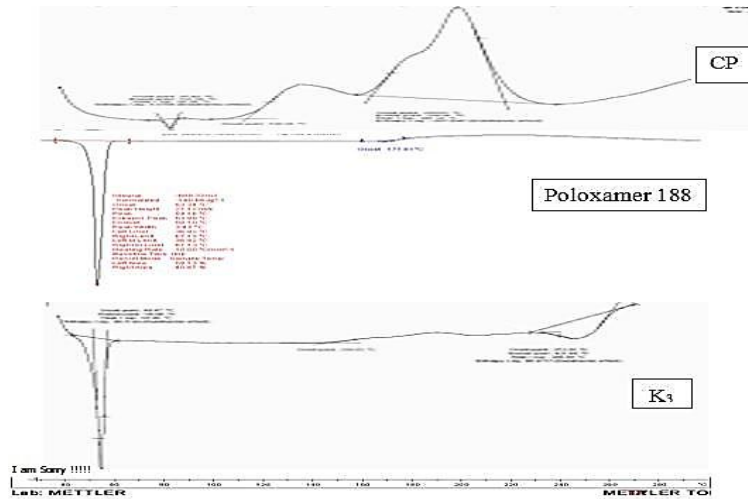
نلاحظ من الشكل (7) أن المزيج الفيزيائي المحضر بنسبة (1:3) يعطي معدل انحلال أعلى مقارنة مع الدواء النقي بينما كان معدل الانحلال أقل مقارنة مع معدل الانحلال من المبعثر الصلب المحضر بنفس النسبة، وقد أظهرت الدراسة التي قام بها ارورا وزملاؤه عام 2010 أن دواء سيفيدوكسيم بروكسيتيل المحضر بطريقة المبعثرات الصلبة باستعمال اليوريا أظهر معدل انحلال أعلى مقارنة مع المزيج الفيزيائي والمادة النقية (Arora et al., 2010).

مما سبق نلاحظ أن طريقة المبعثرات الصلبة أعطت معدل انحلال أعلى مقارنة مع الدواء النقي والمزيج الفيزيائي. مما يوضح وجود تبعثر متجانس للدواء ضمن البوليمر الحامل الأمر الذي يجعل جسيمات الدواء متبعثرة بشكل كبير ضمن المبعثر الصلب

ولذلك عندما يصبح المبعثر الصلب على تماس مع وسط الانحلال ينحل البوليمر التشاركي الحامل بشكل سريع (Sharma et al., 2013). حيث يتمتع البولوكسامير 188 بفعالية سطحية تمكنه من تقليل التوتر السطحي بين المبعثر الصلب والمختبر ووسط الانحلال وبالتالي تقليل إمكانية تجمع جسيمات الدواء معاً الأمر الذي ينعكس بشكل إيجابي على معدل انحلال الدواء.

6_ اختبار المسح الحراري التفاضلي (DSC):

تستعمل دراسة التغيرات الحرارية بشكل كبير في البحث والتطوير الصيدلاني نظراً لأهميتها كتقنية تحليل حراري، حيث تعطي معلومات مهمة عن الخصائص الفيزيائية للمواد (EI-Badry et al., 2013). يوضح الشكل (8) منحنى التغيرات الحرارية للصاد الحيوي والبوليمر التشاركي بولوكسامير 188 والمبعثر الصلب K3 المحضر بنسبة (1:3). لوحظ وجود قمة حادة ماصة للحرارة عند الدرجة 54.18 سيلسيوس عائدة لانصهار البوليمر الحامل بولوكسامير 188، في حين يوضح المنحنى الحراري للصاد الحيوي وجود قمة حادة ماصة للحرارة عند الدرجة 97.36 سيلسيوس تشير لانصهار الدواء كما لوحظ وجود قمة ناشرة للحرارة عند الدرجة 287.32 سيلسيوس والتي تشير الى بداية تفكك الدواء. يوضح المنحنى الحراري للمبعثر الصلب عدم وجود غياب او انزياح في القمة العائدة للبوليمر الحامل بينما اختفت القمة الماصة للحرارة للعائدة للصاد الحيوي مما يشير الى تغير في بنية الصاد الحيوي وتحوله من الشكل البلوري الى الشكل اللابلوري.



الشكل 8: منحنى الدراسة الحرارية للصاد الحيوي والبوليمر التشاركي بولوكسامير 188 والمبعثر الصلب K3.

7- اختبارات الكثافة:

سُجّلت نتائج اختبار كثافة الحجم الكبير وكثافة الريت ومعامل هوسنر ومنسب كار لتقييم خصائص الانسيابية وقابلية الانضغاط لمساحيق المبعثرات الصلبة المحضرة، يوضح الجدول (5) أن جميع المبعثرات الصلبة المحضرة أظهرت خصائص انسيابية ممتازة مما يعكس ملائمة النسبة المضافة من البولوكسامير 188 أثناء التحضير.

الجدول (5) قيم اختبارات الكثافة ومعامل هوسنر ومنسب كار للمبعثرات الصلبة المحضرة.

رمز العينة	وزن العينة (غ)	الحجم قبل الطرق (مل)	الحجم بعد الطرق (مل)	كثافة الحجم الكبير (غ/مل)	كثافة الريت (غ/مل)	منسب كار (%)	معامل هوسنر	خصائص الانسيابية
K ₁	2.52	4.50	4.30	0.5600	0.5860	4.44	1.05	ممتازة
K ₂	2.55	4.80	4.50	0.5313	0.5667	6.25	1.07	ممتازة
K ₃	2.56	4.80	4.40	0.5333	0.5818	8.33	1.09	ممتازة

الاستنتاجات:

توضح النتائج المذكورة في هذه الدراسة تأثير إضافة البوليمرات التشاركية الى الصاد الحيوي سيفبودوكسيم بروكسيتيل والذي انعكس ايجاباً من خلال زيادة الانحلالية ومعدل الانحلال. اكدت مطيافية ما تحت الأحمر عدم وجود تفاعل كيميائي بين الدواء والبوليمر المستعمل في تحضير المبعثرات الصلبة، كما أظهرت دراسة الانحلالية التأثير المهم للبولوكسامير 188 في زيادة انحلالية الصاد الحيوي ضمن المبعثرات الصلبة المحضرة. أعطت المبعثرات الصلبة المحضرة باستعمال البولوكسامير 188 معدل انحلال اعلى مقارنة مع الصاد الحيوي لوحده ومن الممكن أن يعزى سبب ذلك الى زيادة قابلية التبلل وانقاص ابعاد الجسيمات وزيادة تبثر الدواء ضمن المبعثر الصلب، كما اكدت الدراسة الحرارية تحول بنية الصاد الحيوي من الشكل البلوري الى الشكل اللابلوري. تعتبر طريقة المبعثرات الصلبة المستعملة في دراستنا ذات خطوات تحضير سهلة وبسيطة مما يجعلها طريقة ناجحة وقابلة للتطبيق الصناعي.

معلومات التمويل :

هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

المراجع:

1. Arora SC, Sharma PK, Irchhaiya R, Khatkar A, Singh N, Gagoria J. Development, Characterization and Solubility Study of Solid Dispersion of Cefpodoxime Proxetil by Solvent Evaporation Method. *Int.J. ChemTech Res.* 2010;2(2):1156-1162.
2. British Pharmacopoeia, 2020 ed. the British Pharmacopoeia Secretariat of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK. 2020.
3. Chaulang G, Patil K, Ghodke D, Khan S, Yeole P. Preparation and Characterization of Solid Dispersion Tablet of Furosemide with Crospovidone. *Research J. Pharm. and Tech.* 2008; 1(4): 386- 389.
4. Datta M, Kaur M. In vitro release of sodium diclofenac from poloxamer 188 modified montmorillonite as an oral drug delivery vehicle. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2014; 6(5): 100- 110.
5. El-Badry M, Hassan MA, Ibrahim MA, El-Saghir H. Performance of poloxamer 407 as hydrophilic carrier on the binary mixtures with nimesulide. *FARMACIA.* 2013; 61(6).
6. Gajjar A, Savjani K, Savjani J. Drug solubility: Importance and enhancement techniques. *ISRN Pharmaceutics.* 2012.
7. Ghareeb M, Abdulrasool A, Hussein A, Noordin M. Kneading Technique for Preparation of Binary Solid Dispersion of Meloxicam with Poloxamer 188. *AAPS PharmSciTech.* 2009; 10(4).
8. Gorajana A, Rajendran A, Yew L, Dua K. Preparation and characterization of cefuroxime axetil solid dispersions using hydrophilic carriers. *International Journal of Pharmaceutical Investigation.* 2015; 5(3): 171-178.
9. Gupta S, Munjal T, Kaur A, Bagga SK. Fabrication and Characterization of Cefopodoxime Proxetil Solid Dispersion for Solubility Enhancement. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* 2014; 6(4):271-277.
10. Jafar M, Mhg D, Shareef A. Enhancement of dissolution and anti-inflammatory effect of meloxicam using solid dispersions. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2010; 2(1): 22-27.
11. Jithendra K, Sudhir M, Prasad A, Saradhi A, Reddy E. Dissolution profile enhancement of poorly-water soluble drug midazolam by using solid dispersion technique. *Panacea Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2013; 1: 5-10.
12. Kim J, Tran P, Chul pyo Y, Kim D, Lee S, Park J. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics.* 2019; 11(132).
13. Kumari B, Bishnoi HK. Solid dispersion: its types and mechanism of enhancement of solubility by solid dispersion. *J Pharm Res.* 2019;8(3):65-71.
14. Pahwa R, Rana A, Dhiman S, Negi P, Singh I. Cefpodoxime proxetil: An update on analytical, clinical and pharmacological aspects. *J. Curr. Chem. Pharm. Sc.* 2015; 5(2).
15. Pande SV, Biyani KR. Dissolution Enhancement of BCS Class 4 Dssrugs Using Quality by Design Approach with Solid Dispersion Technique. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention.* 2017; (6)1: 21- 37.
16. Patil JS, Patil ST, Rane BR, Ahirrao RA, Pawar SP. Formulation and Evaluation of Solid Dispersion Technique of Poorly Water Soluble Drug Atenolol. *IJARSM T.* 2016;2(7):1-9.
17. Prasanthi NL, Manikiran SS, Sowmya S, Anusha B, Rama RN. Effect of poloxamer 188 on in vitro dissolution properties of antipsychotic solid dispersions. *IJPSRR.* 2011; 10(1): 15-19.
18. Razvi N, Siddiqui S, Khan L. The effect of surfactant on the dissolution rate of ibuprofen tablets. *Intl. Chern. Pharm. Med. J.* 2005; 2(1): 213-216.
19. Reddy RK, Khalil SA, Gouda MW. Effect of Dioctyl Sodium Sulfosuccinate and Poloxamer 188 on Dissolution and Intestinal Absorption of Sulfadiazine and Sulfisoxazole in Rats. *Jpharmsci.* 1976; 65(1): 115- 118.
20. Sankari S, AL-Hariri S. Preparation and characterization of cefuroxime axetil solid dispersions using poloxamer 188. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2018;54(4):1-10.
21. Sharma A, Jain C, Tanwar Y. Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with poloxamer 188. *J. Chil. Chem. Soc.* 2013;58(1).
22. Younis MA. Solid dispersion technology, a contemporary overview on a well established technique. *Universal Journal of Pharmaceutical Research.* 2017, 2(3), 15-19.