

تطوير أنظمة عديمة الشكل تشاركية لسيفدينير باستخدام تقنية التجفيف بالإرذاذ: تحضير، وتوصيف، وتقويم في الزجاج

رغد النص*

هند الزين**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: تهدف الدراسة الحالية إلى تطوير أنظمة عديمة الشكل تشاركية لسيفدينير (مضاد حيوي واسع الطيف ينتمي إلى الجيل الثالث من السيفالوسبورينات المعطاة بطريق الفم)؛ بهدف تحسين معدل ذوبانه، ومن ثم توافره الحيوي، إضافة إلى زيادة ثباته الفيزيائي خلال فترة التخزين.

مواد البحث وطرائقه: حضرت أنظمة عديمة الشكل تشاركية باستخدام تقنية التجفيف بالإرذاذ ابتداءً من محاليل مائية باستخدام أحماض أمينية مختلفة بنسب مولية متنوعة ووصفت الحالة الصلبة للأنظمة المحضرة بمساعدة مطيافية الأشعة تحت الحمراء FTIR، والمجهر التفرسي SEM، والماسح الحراري التفاضلي DSC، ومقياس انعراج الأشعة السينية PXRD. كما قيمت الأنظمة المحضرة من خلال دراسة تحرر الدواء في أوساط مختلفة الباهاء pH. وأجريت دراسات ثبات مسرعة على النظام عديم الشكل الأمثل لمدة 6 أشهر باستخدام ظروف مختلفة من الحرارة والرطوبة (25⁰ م/ رطوبة نسبية 0% RH، 40⁰ م/ 0% RH، و 40⁰ م/ 75% RH).

النتائج: أظهرت جميع الأنظمة المحضرة تحسناً ملحوظاً في تحرر الدواء في الأوساط المختلفة بالمقارنة مع الدواء البلوري النقي، ولكن الأداء الأفضل شوهد في الأنظمة المعتمدة على الأرجنين. كما أظهرت نتائج المجهر التفرسي اختفاء الشكل الإبري لجسيمات السيفدينير في الأنظمة المعتمدة على الأرجنين فقط. وبينت نتائج المسح الحراري التفاضلي، وانعراج الأشعة السينية تحول الدواء من الشكل البلوري إلى عديم شكل تشاركي فقط في الأنظمة المعتمدة على الأرجنين. وأظهرت دراسات الثبات بقاء النظام عديم الشكل التشاركي المحسن مستقراً لمدة شهرين على الأقل في الظروف الرطبة، بينما بقي مستقراً لمدة 6 أشهر تحت الظروف الجافة. ويعزى هذا الثبات المحسن للنظام إلى التفاعلات الشاردية (تشكل ملح) ما بين الدواء والأرجنين التي تمت دراستها بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء.

الاستنتاج: يمكن استخدام تقانة الأنظمة عديمة الشكل التشاركية باستخدام الأرجنين كمشكل مشارك وكطريقة واعدة لتحسين ذوبان الأدوية الحمضية الضعيفة ذات الذوبانية المائية المنخفضة كدواء سيفدينير. كلمات مفتاحية: سيفدينير، الأنظمة عديمة الشكل التشاركية، تحسين معدل الذوبان، زيادة الثبات الفيزيائي.

* رغد النص: طالبة دكتوراه - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة دمشق.

** أستاذ مساعد - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة دمشق.

Development of Co-amorphous Systems of Cefdinir by Using Spray Drying Technique: Preparation, Characterization, and In Vitro Evaluation

Raghad al nuss*

Hind El Zein**

Abstract

Background & Aim: The aim of the present study is to develop co-amorphous systems of cefdinir (a broad-spectrum antibiotic that belongs to the third generation of oral cephalosporins), in order to improve its dissolution rate, and subsequently its bioavailability, and to increase its physical stability.

Materials and Methods: Co-amorphous systems have been prepared using spray-drying technique starting from aqueous solutions by using different amino acids with various molar ratios.

Prepared co-amorphous systems were characterized for their solid state using Fourier-Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Scanning Electron Microscope (SEM), Differential Scanning Calorimetry (DSC), and X-ray Diffractometry (PXRD). The prepared systems have been evaluated for their drug release in media with different pH. Also, accelerated stability studies were carried out on the optimized co-amorphous system using various conditions of temperature and relative humidity (25^o C/ RH= 0%, 40^o C/ RH= 0%, and 40^o C/ RH= 75%).

Results: All the prepared systems showed a significant improvement in drug release at different pH compared with the pure crystalline drug, but the best performance was seen with arginine-based systems. SEM results showed a disappearance of the acicular shape of cefdinir particles in arginine-based systems only. DSC and PXRD results showed a transformation from the crystalline form of cefdinir into co-amorphous form only in the arginine-based systems. The optimized co-amorphous system was stable for at least 2 months under wet conditions, and remained stable for 6 months under dry conditions. The improved stability for this system was attributed to the intermolecular ionic interactions (salt formation) between the drug and arginine which were studied by FTIR analysis.

Conclusion: Co-amorphous systems technology using arginine as a co-former can be used as a promising method to improve the aqueous solubility of weakly acidic drugs such as cefdinir.

Keywords: Cefdinir, Co-amorphous systems, Dissolution rate enhancement, Physical stability increase.

* Doctorial student, Department of pharmacy and pharmaceutical technology, faculty of pharmacy- Damascus university

** Associated Professor in the Department of pharmaceutical technology of faculty of pharmacy- Damascus University.

المقدمة:

(Dengale et al., 2016, 116; Laitinen "formulations et al., 2013, 65)، إذ تعتمد هذه الأنظمة على استخدام مركبات ذات وزن جزيئي منخفض عوضاً عن البلمرات؛ لتكوين مزيج متجانس أحادي الطور عديم الشكل Amorphous homogenous single-phase mixture (Dengale et al., 2016, 116). ومن أجل تحضير هذه الأنظمة استخدمت كل من المواد الفعالة والسواغات غير الفعالة، وقد نجح النهجان في تثبيت الشكل البللوري، وتعزيز خصائص ذوبان الأدوية المدروسة (Allesø et al., 2009, 45; Jensen et al., 2014, 416; Löbmann et al., 2011, 1919; Löbmann, Grohgan, et al., 2013, 873) ومع ذلك فإن الدراسات التي تركز على استخدام الأدوية كمشكلات مشاركة Co-formers لتحضير أنظمة عديمة الشكل التشاركية أظهرت أنه يجب استخدام دواء بجرعة مماثلة للدواء الهدف. ومن ثم هناك حاجة لمفهوم قابل للتطبيق بشكل أوسع، كاستخدام سواغات منخفضة الوزن الجزيئي قادرة على تشكيل تفاعلات قوية مع الدواء للعمل على زيادة ثباته بالشكل البللوري (Löbmann, Grohgan, et al., 2013, 873). وقد أثبتت الدراسات خلال العقد الماضي أن استخدام الأحماض الأمينية قد نجح في زيادة ثبات الشكل البللوري للعديد من الأدوية. وفي البداية أفترض أن استخدام الأحماض الأمينية الموجودة في موقع الارتباط بمستقبل الدواء المحدد داخل الجسم يُعد شرطاً مسبقاً (أو على الأقل نقطة انطلاق جيدة) لتكوين أنظمة عديمة الشكل تشاركية بين الأحماض الأمينية والدواء أيضاً في الحالة الصلبة (Löbmann, Grohgan, et al., 2013, 873). وفيما بعد لاحظ Laitinen وزملاؤه (Laitinen et al., 2014, 2381) أن التفاعلات القوية بين الدواء والمشكل المشارك co-former لا تُلاحظ دائماً خلال تحضير هذه الأنظمة، وأنه يمكن استخدام أحماض أمينية أخرى غير تلك

يعد تحويل الدواء إلى الشكل البللوري "عديم الشكل Amorphization" أسلوباً سائداً لتحسين ذوبانية ومعدل ذوبان الأدوية ضعيفة الانحلال بالماء، ويستخدم في العديد من الصناعات الدوائية لمعالجة المشاكل المتعلقة بالذوبانية ومعدل الذوبان (Chavan et al., 2018, 1933) (Dengale et al., 2016, 116). ويمكن أن تُعزى الذوبانية الظاهرية المرتفعة والتوافر الحيوي الأعلى التي يتمتع بها الشكل البللوري بالمقارنة مع نظيره البللوري إلى ارتفاع الطاقة الداخلية internal energy. ولكن بالمقابل قد تتسبب هذه الخاصية في إعادة بلورة الدواء البللوري أثناء المعالجة أو التخزين أو الذوبان (Chavan et al., 2016, 403). ومع ذلك فقد أثبتت الدراسات أن استخدام المبعثرات الصلبة البلمرية اللابلورية مع الاختيار الصحيح للبلمر قد يؤدي إلى تحسن استقرار الحالة الصلبة للشكل البللوري إضافة إلى زيادة استقرار الحالة فانقة التشعب في المحاليل (Baghel et al., 2016, 2527).

ومع البحث المكثف، لم يصل السوق العالمي سوى عدد قليل من الصيغ القائمة على المبعثر الصلب البللوري (He & Ho, 2015, 3237). حيث إن هنالك العديد من التحديات المرتبطة بهذه البلمرات، فعلى سبيل المثال: قابلية الامتزاج الضعيفة لهذه البلمرات مع بعض الأدوية، والطبيعة الجاذبة للرطوبة التي تتمتع بها، إضافة إلى خصائص الصياغة الرديئة الأخرى كضعف الانسياب poor flowability وضعف الانضغاط poor compressibility (Lakio et al., 2015, 528) (Löbmann et al., 2011, 1919).

وبمحاولة لتجنب استخدام البلمرات، أُدخلت فئة فرعية من المبعثرات الصلبة التي تُدعى الصيغ عديمة الشكل التشاركية "الصيغ اللابلورية التشاركية Co-amorphous

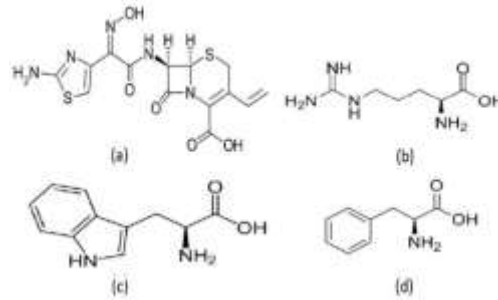
عند استخدام هذه المواد (Baghel et al., 2016, 2527). وهكذا سيكون من الأفضل العثور على مشكلات مشاركة تعزز بمفردها من ذوبان الدواء بشكل كافٍ للتمكن من إجراء التجفيف بالإرذاذ بدءاً من محاليل مائية تحوي فقط على الدواء والمشكل المشارك (Ojarinta et al., 2017, 289).

في هذه الدراسة أُستخدم دواء سيفدينير Cefdinir كدواء نموذج model drug. دواء سيفدينير (مضاد حيوي واسع الطيف ينتمي إلى الجيل الثالث من السيفالوسبورينات المعطاة بطريق الفم (Wise et al., 1991, 239)، وهو دواء إشكالي، فهو ينتمي إلى الصف الرابع وفق نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي BCS class IV (Sawant et al., 2016, 758)، حيث يقدر توافره الحيوي بحوالي 21% للكبسولات و 25% للمعلقات (Guay, 2002, 473)، أيضاً فيما يتعلق بطرق التحضير، فهو يعاني من التحلل الحراري عند الصهر (Al-Badr & Alasseiri, 2014, 41)، كما أن ذوبانه في الماء ضعيف جداً very slightly soluble (Cho et al., 2017). لذلك فقد تم في هذا البحث تحضير الأنظمة عديمة الشكل التشاركية لدواء سيفدينير باستخدام تقنية التجفيف بالإرذاذ وباستخدام أحماض أمينية متنوعة (الأرجينين، والترينوفان، والفينيل ألانين) بنسب مولية مختلفة. وأستخدم الماء كمذيب لتجنب التحديات المرتبطة بالسواغات الإضافية (Baghel et al., 2016, 2527; Craye et al., 2015, 21532; Jensen, et al., 2016, 615; Meng et al., 2015, 1401).

ووصفت الأنظمة المحضرة باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء FTIR، والمجهر التفرسي SEM، والماشح الحراري DSC، وانعراج الأشعة السينية PXRD للتحقق من التغيرات في الحالة الصلبة للدواء في هذه الأنظمة. وتمت دراسة تحرر الدواء في أوساط مختلفة الباهاء pH. ومن ثم أُخضع النظام الذي أعطى التحرر الأفضل في

الموجودة في المستقبلات لأجل تشكيل أنظمة عديمة الشكل تشاركية ناجحة لدواء معين.

أما بالنسبة لطرق تحضير الأنظمة عديمة الشكل التشاركية فقد تم تحضير غالبية هذه الأنظمة بطرق متنوعة: الصهر مع التبريد السريع melt quenching، والطحن بالكرات ball milling (Chavan et al., 2016, 403; Meng et al., 2015, 1401; Vasconcelos et al., 2016, 85). ولكن هذه الطرق صعبة التطبيق على المستوى الصناعي وأقل كفاءةً (Ojarinta et al., 2017, 289). لذلك خلال السنوات الأخيرة أُستخدمت طريقة التجفيف بالإرذاذ ابتداءً من مذيبات عضوية لتحضير الأنظمة عديمة الشكل التشاركية (Beyer et al., 2016, 72; Craye et al., 2015, 21532).



والشكل (1): الصيغ الكيميائية لكل من سيفدينير (a)، والأرجينين الميسر (b)، الترنتوفان الميسر (C)، والفينيل ألانين الميسر (d).

ويتمثل التحدي الأكبر عند استخدام طريقة التجفيف بالإرذاذ في العثور على مذيب مشترك مناسب لجميع المكونات، ولاسيما عند الجمع بين دواء ضعيف الذوبان في الماء، ومشكل مشارك co-former قابل للذوبان بسهولة، وهكذا يمكن الاستعانة بسواغات أخرى مثل المواد الخافضة للتوتر السطحي لتحسين انحلال الدواء، ومن ثم إجراء عملية التجفيف بالإرذاذ (Craye et al., 2015, 21532). ومع ذلك فقد تظهر بعض مشاكل التحمل tolerability أيضاً

الطرائق:

1. اختبار الذوبانية:

تمت دراسة ذوبانية سيفدينير في الماء وبعض المذيبات العضوية، وأوساط دائرية ذات درجات باهاء مختلفة (1.2)، 4.5 و 6.8)، وباستخدام طريقة هز القارورة Shake flask method. وذلك من خلال إضافة كمية زائدة من سيفدينير إلى 10 مل من كل مذيب، ومن ثم إخضاع العينات إلى اهتزاز متواصل لمدة 72 ساعة، ثم تم تثقيب العينة بالطرء المركزي (5000 Xg، 30 دقيقة، باستخدام جهاز Hermle Z 200 A للطرء المركزي، ألمانيا)، ومن ثم أخذت عينة من الجزء الطافي لتمديدتها وتحليلها بواسطة مقياس الطيف الضوئي UV-Vis (مقياس الطيف الضوئي PG T80 UV / VIS، المملكة المتحدة) عند طول موجة 287 نانومتر (Al-Badr et al., 2014, (Shah et al., 2004, 665). وخصر تحضير منحنى معايرة سيفدينير مسبقاً ($\lambda_{max} = 287$ نانو متر، $r^2 = 0.9984$).

2. تحضير الأنظمة عديمة الشكل التشاركية باستخدام تقنية التجفيف بالإرذاذ:

تم إجراء التجفيف بالإرذاذ باستخدام جهاز Buchi mini spray dryer B-191. بدايةً تمت إضافة الكمية الصحيحة من الدواء البلوري إلى محلول مائي من الحمض الأميني لتحقيق نسب مولارية (1:1)، دواء: حمض أميني، (1:1:1)، دواء: حمض أميني أول:و حمض أميني ثاني). ثم تم تجفيف المحاليل بالإرذاذ تحت الشروط الآتية: درجة حرارة المدخل (90)°م، ودرجة حرارة المخرج (60)°م، ومعدل تدفق الهواء (60) لتر/ساعة، ومعدل المضخة (10) مل/دقيقة. يبين الجدول (1) التركيب الدقيق للصيغ المحضرة.

الأوساط المختلفة لاختبارات ثبات مسرعة باستخدام شروط مختلفة من الحرارة والرطوبة.

مواد البحث وطرائقه:

المواد المستعملة:

حصل على دواء سيفدينير من شركة Lupin Co.Ltd (الهند). كما تم شراء الأحماض الأمينية الثلاث (الأرجنين الميسر L-Arginine، والتريوتوفان الميسر L-Tryptophan، والفينيل ألانين الميسر L-Phenylalanine) من شركة Titan Biotech LTD (الهند). وقد كانت جميع الكواشف والمذيبات الأخرى المستخدمة من الدرجة التحليلية، وأستخدمت كما وردت.

الأجهزة:

- جهاز التجفيف بالإرذاذ طراز (B-191) من شركة (Buchi، ألمانيا).
- مقياس الطيف الضوئي (Uv/ Vis) طراز (T80) من شركة (PG، المملكة المتحدة).
- جهاز مطيافية الأشعة تحت المرء (FTIR) طراز (Vector 22) من شركة (Bruker، ألمانيا).
- المجهر النقرسي (SEM) من شركة (TESCAN، الجمهورية التشيكية).
- جهاز المساح الحراري التفاضلي (DSC 131) من شركة (Setaram، فرنسا).
- جهاز انعراج الأشعة السينية (PXRD) من شركة (Bruker D8، ألمانيا الغربية).
- جهاز الذوبان طراز (PTDT7) من شركة (Pharmatest، ألمانيا).

المجهر النفريسي (SEM, VEGA II LSH, TESCAN, Czech Republic). قبل فحص العينات، تم طلبها بالرش. ثم وضع (1) مغ من كل عينة على شريط لاصق على الوجهين.

6. الماسح الحراري التفاضلي DSC:

تمت دراسة الخصائص الحرارية للعينات المحضرة باستخدام جهاز Setaram DSC 131 (فرنسا). ، فقد وزنت كمية تعادل (5) ملغ دواء من كل عينة في بوتقة من الألمنيوم، ومن ثم سُخنت ضمن المجال من (30-300)⁰ بمعدل مسح (10)⁰م/دقيقة تحت تدفق هواء النتروجين بمقدار (50) مل/دقيقة (Al-Badr & Alasseiri, 2014, 41).

7. دراسات حرر الدواء:

أُجريت دراسات الذوبان باستخدام طريقة الجداف USP (وذلك وفقاً لدستور الأدوية الأميركي USP 37) عند درجة حرارة (37)⁰ م باستخدام جهاز Pharma test PT-DT7 (ألمانيا) (Lakshmanarao et al., 2017, 747) بسرعة (50) دورة/دقيقة، وباستخدام (900) مل من كل من دائرة حمض كلور الماء pH= 1.2، دائرة الأسيتات pH= 4.5، ودائرة الفوسفات pH= 6.8 (الوسط الدستوري وفقاً لدستور الأدوية الأميركي USP 37). وذلك لمحاكاة السوائل المعدية والمعوية.

فقد تمت بعثرة ما يُكافئ (300) ملغ من الدواء النقي والصيغ المحضرة في وسط الذوبان، ثم تم سحب عينات (5) مل عند فواصل زمنية محددة مسبقاً (2، 5، 10، 15، 20، 30، 45، و 60) دقيقة. ثم رُشحت العينات المسحوبة عبر مرشح (0.45) ميكرومترن ومن ثم تم تحليلها باستخدام مقياس الطيف الضوئي- الأشعة فوق البنفسجية عند طول موجة λ_{max} (280، 286، 287) نانو متر لكل من دائرة HCl، دائرة الأسيتات، ودائرة الفوسفات، على

الجدول 1: تركيب الصيغ المحضرة.

رقم الصيغة	سيفدينير	الأرجنين	الفينيل ألانين	التريتوفان
F1	1مول	1مول		
F2	1مول		1مول	
F3	1مول			1مول
F4	1مول	1مول	1مول	
F5	1مول		1مول	1مول
F6	1مول	1مول		1مول

3. تحليل محتوى الدواء:

تمت إذابة كمية موزونة بدقة من الصيغ المحضرة، كل عينة تكافئ (10) ملغ دواء، في (10) مل دائرة فوسفات ذات قيمة باهاء pH= 6.8، ومن ثم تم تعريض العينات للأموح فوق الصوتية لمدة (15) دقيقة، ثم تم تمديد المحلول بشكل مناسب باستخدام الدائرة نفسها، وتم تقييم المحاليل المُمددة بواسطة مقياس الطيف الضوئي المرئي/ الأشعة فوق البنفسجية PG instruments T80 UV/VIS باستخدام طول موجة (287) نانو متر. (Al-Badr & Alasseiri, 2014, 41; Shah et al., 2004, 665).

4. مقياس الطيف بالأشعة تحت الحمراء FTIR:

تم تسجيل أطياف الأشعة تحت الحمراء للعينات المحضرة باستخدام مقياس الطيف Bruker Vector 22، باستخدام طريقة بروميد البوتاسيوم. حيث تم تحضير مزائج من العينات مع بروميد البوتاسيوم ثم ضغطها باستخدام مكبس هيدروليكي. وتم مسح العينات ضمن المجال من (400) إلى (4000) سم⁻¹ وبدقة (2) سم⁻¹ (Al-Badr & Alasseiri, 2014, 41).

5. المجهر النفريسي SEM:

تمت دراسة أشكال وحجم جسيمات كل من سيفدينير والأنظمة عديمة الشكل التشاركية المحضرة باستخدام

ولملاحظة التغيرات في الحالة الصلبة تم تحليل العينات مباشرة بعد التحضير وبشكل متكرر خلال الفواصل الزمنية المذكورة باستخدام مقياس انعراج الأشعة السينية PXRD.

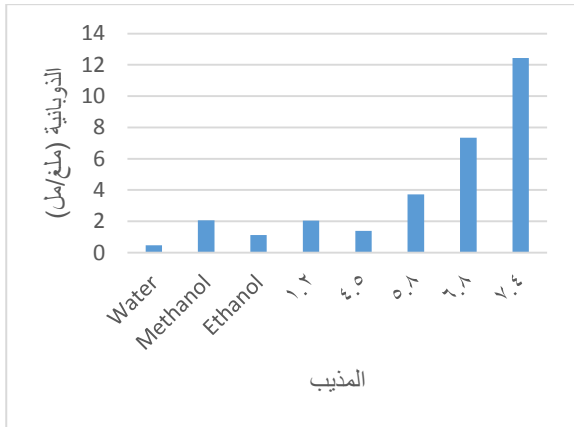
10. دراسة انعراج الأشعة السينية PXRD:

تم الحصول على سلوك انعراج الأشعة السينية لدواء سيفدينير، والصيغ المحضرة باستخدام مقياس الانعراج المقدم من Bruker D8 (ألمانيا الغربية). وقد سُجِلت أنماط PXRD باستخدام إشعاع الجرمانيوم أحادي اللون وإشعاع النحاس مع مرشح النيوترونين بجهد (50) كيلو فولت وتيار (30) مللي أمبير، وحللت العينات على مدى (2) ° ضمن المجال (3-60) ° درجة (Al-Badr & Alasseiri, 2014, 41).

النتائج:

1. نتائج اختبار الذوبانية:

يبين الشكل (2) نتائج اختبار ذوبانية سيفدينير في المذيبات المختلفة.



الشكل (2): نتائج اختبار ذوبانية سيفدينير في المذيبات المختلفة.

2. تحليل محتوى الدواء:

يبين الجدول رقم (2) محتوى سيفدينير في كل من الصيغ المحضرة (من F1 إلى F6).

التوالي، بعد تمديدها بالنسب الملائمة. بالمقابل فقد تمت إضافة حجم معادل من وسط الذوبان النقي للحفاظ على حجم الوسط ثابتاً طيلة فترة الاختبار. تمت إعادة كل تجربة ثلاث مرات على الأقل.

8. الدراسة الإحصائية:

عُبر عن جميع النتائج بالقيم المتوسطة \pm الانحراف المعياري. كما تم تقييم الفرق بين النسب المئوية (Q) لتحرر سيفدينير من الدواء النقي والصيغ المحضرة إحصائياً باستخدام اختبار t-test ثنائي الذيل (two-tailed Student's t-test). حيث تم إجراء جميع تحاليل البيانات باستخدام برنامج Microsoft Excel 2019، واعتبرت الاختلافات ذات أهمية إحصائية عند مستوى دلالة (P<0.05).

9. دراسات الثبات:

أجريت دراسة الثبات الفيزيائي للحالة عديمة الشكل للدواء في العينات المحضرة تحت ظروف مختلفة من الحرارة والرطوبة: (25)°م / رطوبة نسبية 0% RH، (40)°م / رطوبة نسبية 0% RH وأخيراً (40)°م / رطوبة نسبية 75%. حيث تم حضان عينات داخل مجفف تحت الشروط المذكورة سابقاً. تم الحصول على رطوبة نسبية 0% باستخدام خماسي أكسيد الفوسفور كمادة مجفف محلول مشبع من كلور الصوديوم للحصول على رطوبة نسبية 75% (Ambrogi et al., 2012, 343). ثم وُضع المجفف ضمن محلول للحصول على درجة الحرارة المطلوبة. ومن ثم تم سحب عينات خلال الفواصل الزمنية الآتية: 0، أسبوع، وأسبوعان، وشهر، وشهران، 3 أشهر، و6 أشهر.

PXRD. يبين الشكل رقم (5) منحنى المسح الحراري التفاضلي لدواء سيفدينير النقي، في حين يبين الشكل (6) نتائج مسح الأحماض الأمينية المستخدمة في هذه الدراسة، أما الأشكال (7، 8 و 9) فتبين نتائج المسح لكل من الصيغ المحضرة (F1، F2،، F6).

6. دراسات تحرر الدواء:

تمت دراسة تحرر الدواء من الدواء النقي وجميع الصيغ المحضرة في أوساط مختلفة الباهاء (دائرة حمض كلور الماء pH= 1.2، ودائرة الأسيتات pH= 4.5، وأخيراً دائرة الفوسفات pH= 6.8).

ويُظهر الشكل رقم (10) منحنيات الذوبان الخاصة بكل من سيفدينير النقي والصيغ المحضرة (F1 حتى F6). فقد أبدت جميع الصيغ المحضرة تحسناً في معدل الذوبان ولُوْحظ التحسن الأكبر في الصيغ المعتمدة على الأرجنين.

7. نتائج دراسة الثبات وانعراج الأشعة السينية:

يظهر الشكل (11) سلوك انعراج الأشعة السينية للسيفدينير النقي والنظام F4 الذي تم اختياره لدراسات الثبات؛ لأنه أبدى معدل الذوبان الأعلى في مختلف الأوساط، إضافة إلى سلوك انعراج سيفدينير اللابلوري F0 الذي تم تحضيره بطريقة الطحن بمطحنة الكرات لمدة 24 ساعة لاستخدامه كشاهد في اختبارات الثبات المسرعة.

حيث يبين هذا الشكل سلوك انعراج الصيغ مباشرة بعد التحضير عند الزمن 0، و سلوك انعراج العينات عند الفواصل الزمنية التي تم اعتمادها في اختبارات الثبات، وذلك على النحو الآتي: الشكل (11a) نتائج التخزين بدرجة حرارة 25°م/ رطوبة نسبية 0%، الشكل (11b) درجة حرارة 40°م/ رطوبة نسبية 0%، وأخيراً الشكل (11c) درجة حرارة 40°م/ رطوبة نسبية 75%.

الجدول (2): نتائج تحليل محتوى الدواء في الصيغ المحضرة.

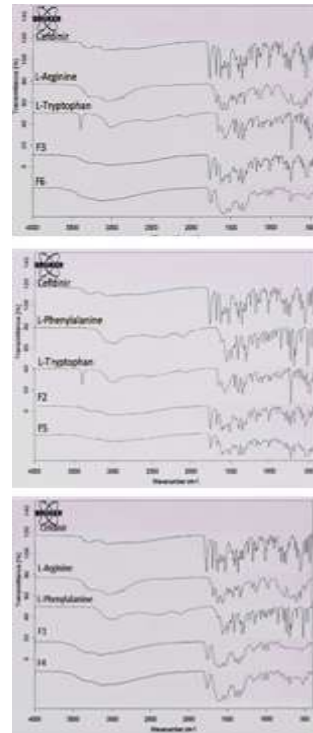
الصيغة	محتوى الدواء (%)
F1	97.167± 2.326
F2	99.420± 1.968
F3	98.605± 2.491
F4	99.330± 3.849
F5	101.141± 3.724
F6	100.054± 2.948

3. نتائج مقياس الطيف بالأشعة تحت الحمراء (FTIR):

يُوضح الشكل رقم (3) أطيف الـ FTIR لكل من الدواء النقي، الأرجنين، والفينيل ألانين، والتربتوفان، والصيغ المحضرة.

4. نتائج المجهر التفرسي SEM:

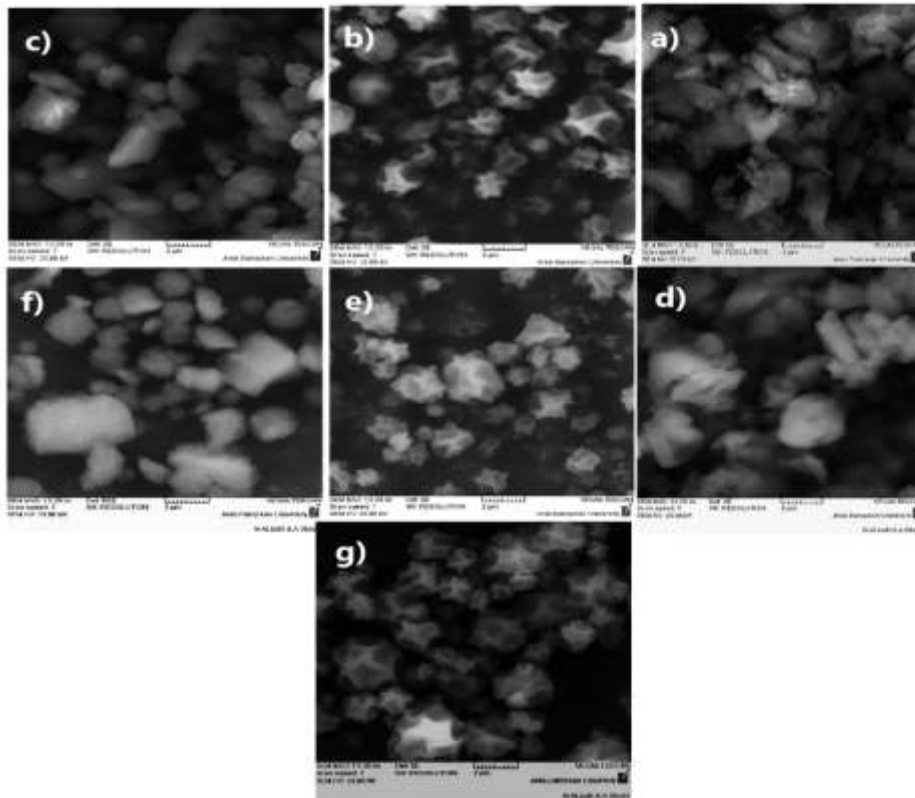
يُظهر الشكل (4) نتائج المجهر التفرسي لكل من سيفدينير والأنظمة عديمة الشكل التشاركية المحضرة.



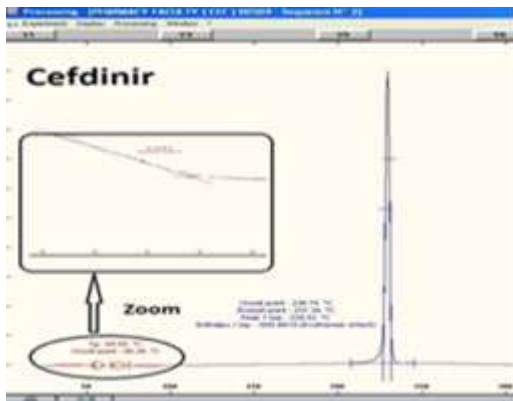
الشكل (3): أطيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء لكل من سيفدينير النقي والصيغ المحضرة.

5. نتائج الماسح الحراري التفاضلي DSC:

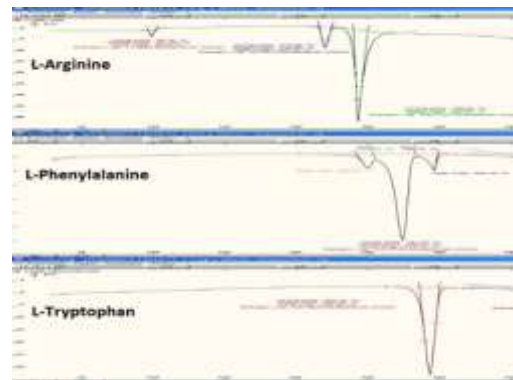
تم توصيف الحالة الصلبة للأنظمة المحضرة باستخدام الماسح الحراري التفاضلي DSC وانعراج الأشعة السينية



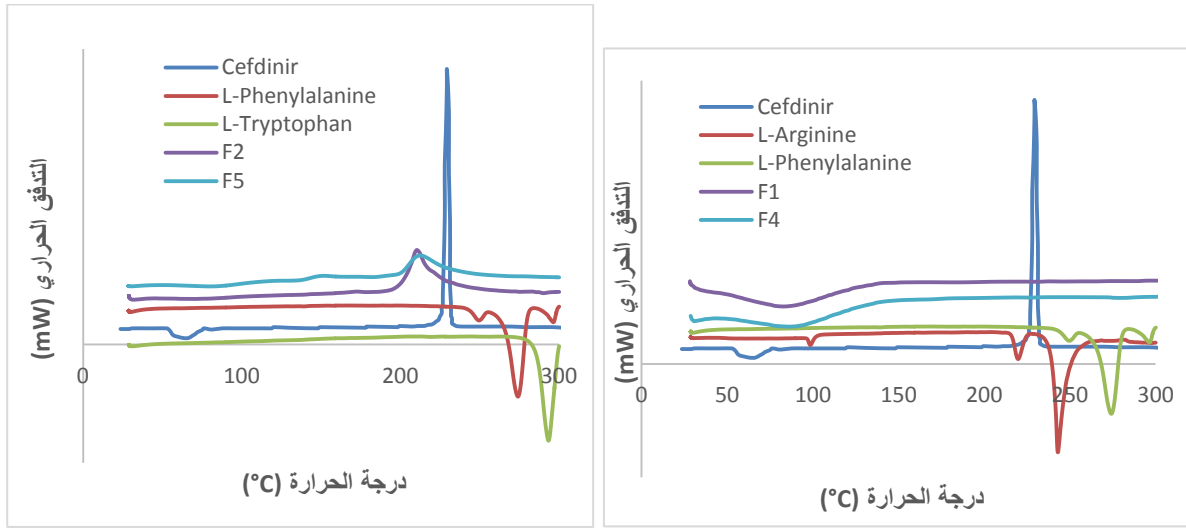
الشكل (4): نتائج المجهر النفريسي بتكبير 10,000 X لكل من: (a) سيفدينير، (b) F1، (c) F2، (d) F3، (e) F4، (f) F5، (g) F6.



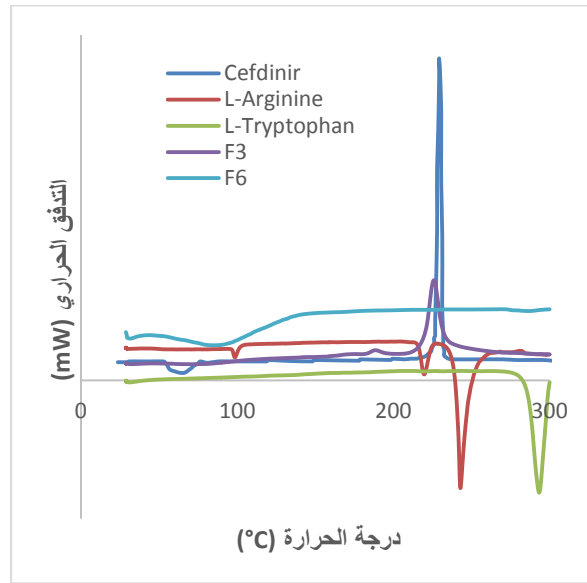
الشكل (6): نتائج المسح الحراري التفاضلي لكل من: الأرجنين، والفينيل ألانين، والتربتوفان.



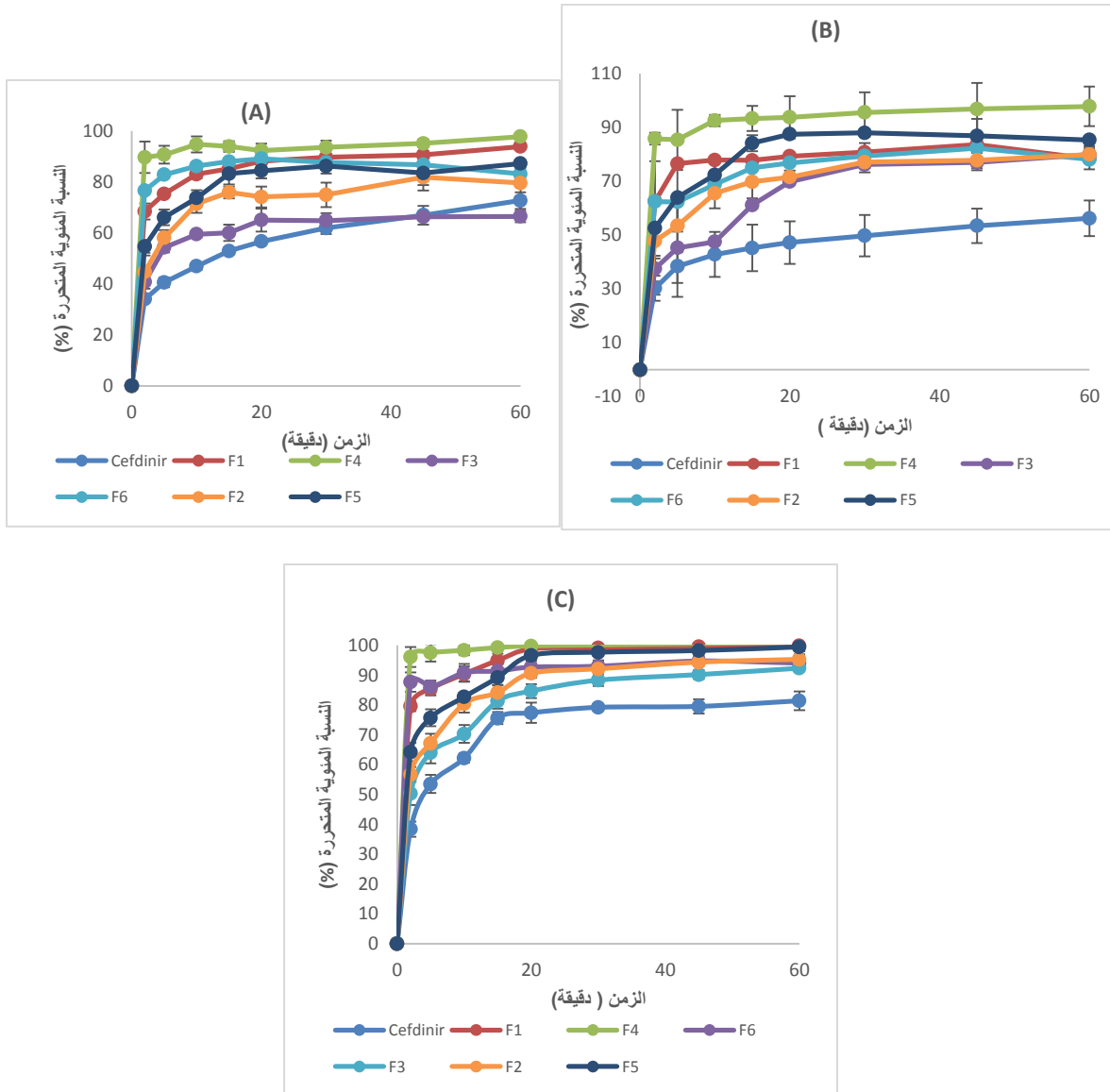
الشكل (5): مخطط المسح الحراري التفاضلي لدواء سيفدينير.



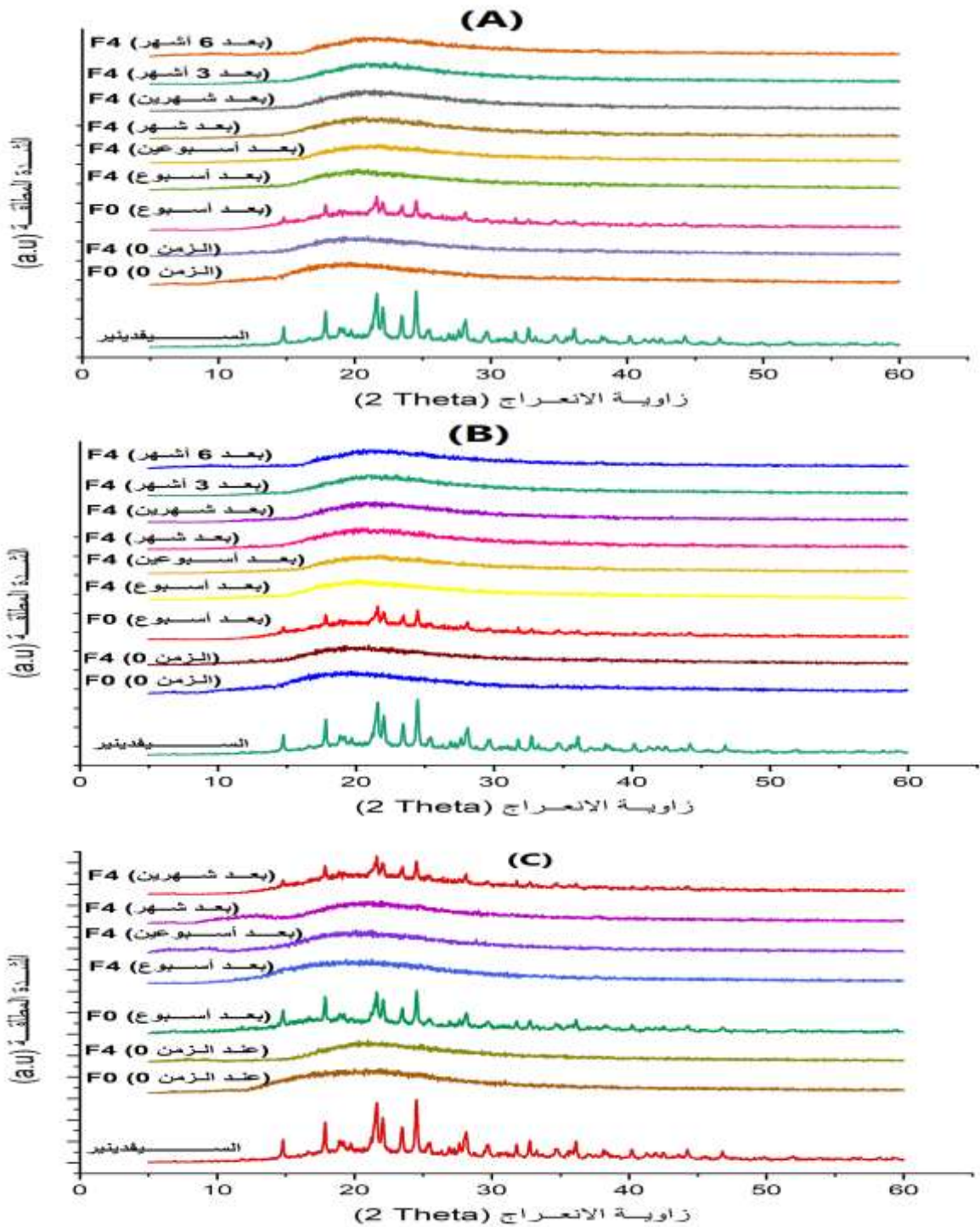
الشكل (7): نتائج المسح الحراري التفاضلي لكل من F1، F4. الشكل (8): نتائج المسح الحراري التفاضلي لكل من F2، F5.



الشكل (9): نتائج المسح الحراري التفاضلي لكل من F2، F5.



الشكل (10): نتائج تحرر سيفدينير والصيغ المحضرة في: (A : دائرة حمض كلور الماء pH 1.2، B) دائرة الأسيتات pH 4.5، (C) دائرة الفوسفات pH 6.8.



الشكل (11): نتائج انعراج الأشعة السينية للصبغة F0 و F4 التي تم تخزينها بشروط مختلفة: (A) درجة حرارة 25°م/0% RH، (B) درجة حرارة 40°م/0% RH، (C) درجة حرارة 40°م/75% RH

المناقشة:

بدايةً في هذه الدراسة تم انتقاء طريقة التجفيف بالإرذاذ؛ لأنها تهدف بشكل أساسي لإنتاج مواد عديمة الشكل، وهي الطريقة المفضلة لتقليل حجم الجسيمات (Paudel et al., 2013, 253). إضافة إلى ما سبق ذكره حول التخرب الحراري لدواء سيفدينيبر عقب الانصهار (Al-Badr & Alasseiri, 2014, 41). وبينت نتائج اختبار الذوبانية المُجرأة على سيفدينيبر (الشكل 2) انهذا الدواء يعاني من ذوبانية منخفضة في المذيبات العضوية. وقد لوحظت الذوبانية الأعلى في الأوساط المعتدلة والقلوية الضعيفة، ومن ثم يُعنية تجنب الآثار الجانبية ومشاكل المذيبات العضوية فقد تم تحضير هذه الأنظمة ابتداءً من محاليل مائية بالكامل. وبالفعل يُلاحظ من خلال نتائج تحديد محتوى الدواء المبينة في الجدول (2) أن محتوى الدواء كان متجانساً في جميع الصيغ المحضرة.

كما تُشير هذه النتائج إلى أن تركيب الصيغ وطريقة التحضير لم يكن لها أي تأثير تقريباً في محتوى الدواء في الأنظمة عديمة الشكل التشاركية المحضرة.

ويتميز طيف الـ FTIR الخاص بسيفدينيبر (الشكل 3) بقيم الامتصاص الرئيسية عند 3300 سم⁻¹ امتطاط O-H الخاصة بمجموعة الكربوكسيل، 2978 سم⁻¹ وامتطاط C-H الحلقي، 2898 سم⁻¹ وامتطاط الـ C-H، 1781 سم⁻¹ (C-O)، 1763 سم⁻¹ (CO) الخاصة بالبيتاكتام (β-lactam)، 1710 و1735 سم⁻¹ وقيم امتطاط الكربونيل الخاص بوظيفة الكربوكسيل، 1667 سم⁻¹ (C-C ألكين)، 1610 سم⁻¹ (C-C العطري)، 1544 سم⁻¹ انحناء الـ N-H، 1428 سم⁻¹ امتطاط الـ C-N، 1352 سم⁻¹ الخاصة بالـ NH2 و625 سم⁻¹ العائدة لـ C-S (Aleem et al., 2008, 535). وتم تعيين قيم امتصاص الأشعة تحت الحمراء للأرجنين وفقاً للأدبيات: القمم عند 1674 و1614 سم⁻¹ تعود

لمجموعة الغوانيديل guanidyl، بما في ذلك امتطاط C=N الذي يعكس المجموعة الوظيفية الأساسية لتكوين الملح مع المركبات الحمضية. أما القيم الأخرى فهي: امتطاط الأמיד N-H عند 1553 سم⁻¹، تشوه CH2 في المستوي (1474 سم⁻¹)، وفي السلسلة (1333 سم⁻¹)، تشوه NH2 عند 1132 سم⁻¹ (Ueda et al., 2018, 2036).

أما في طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء الخاص بالأنظمة المعتمدة على الأرجنين (F1، F4، وF6) فقد لوحظ اختفاء إشارة مجموعة COOH الخاصة بالدواء عند 1710 و1735 سم⁻¹ إلى جانب التغيرات في بنية الغوانيديل للأرجنين (1674 و1614 سم⁻¹) مما قد يشير إلى تشكل ملح بين المكونات (Jensen, Larsen, et al., 2016, 32; Wu et al., 2018, 86).

بالنسبة لحمض التريتوفان فقد أبدى طيف الامتصاص الخاص به حزمة امتصاص عند 3400 سم⁻¹ تعود لامتطاط الـ N-H الخاصة بحلقة الإندول، إضافة إلى حزم امتصاص رابطة الـ C-H الأليفاتية عند 2900 سم⁻¹، وحزمة امتصاص مجموعة الكربونيل C=O الخاصة بالوظيفة الحمضية عند 1600 سم⁻¹ (Sadhasivam & Muthusamy, 2016, 236). وأيضاً بالنسبة للأنظمة المحضرة المعتمدة على التريتوفان (F3 وF5) فقد لوحظ غياب حزمة الامتصاص الخاصة بالـ N-H لحلقة الإندول عند 3400 سم⁻¹، إضافة إلى ظهور حزمة امتصاص كبيرة ما بين 2900 سم⁻¹ و3600 سم⁻¹ مما قد يشير إلى تشكل روابط هيدروجينية ما بين الوظيفة الحمضية لجزيئة الدواء والـ N-H لحلقة الإندول الخاصة بالتريتوفان (Jensen et al., 2014, 416).

يبدى طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء الخاص بالفينيل ألانين القيم الآتية: 2961 سم⁻¹ التي تعود إلى امتطاط الـ C-H في حلقة الفينيل، 1683 سم⁻¹ الامتطاط

عند 249.57، 274.15 و 296.39^oم التي تعود إلى عمليات الانصهار والتخرب المتزامنة التي تُلاحظ في أغلب الأحماض الأمينية (Lu, 2012, 269). كما يُظهر المخطط الحراري لحمض التريتوفان المرحلة الأولى من مراحل تخرب التريتوفان حيث يُلاحظ وجود قمة ماصة للحرارة تتراوح ما بين 285-300^oم والتي تمثل الانكسار التأكسدي للسلسلة الجانبية (Patron et al., 2008, 627).

أما في الأنظمة عديمة الشكل التشاركية الحاوية على الأرجنين: F1، F4 (الشكل 7) و F6 (الشكل 9) فقد لوحظ وجود قمة واحدة ماصة للحرارة هي عبارة عن درجة حرارة التحول الزجاجي للنظام (82.78^oم، 86.24^oم و 85.5^oم لكل من F1، F4 و F6 على التوالي)، وهذا قد يشير إلى أن هذه الصيغ كانت عبارة عن أنظمة أحادية الطور متجانسة مما يثبت تشكل عديم شكل تشاركي ما بين الدواء والأحماض الأمينية المستخدمة في هذه الصيغ الثلاث، وعلاوة على ذلك فإن هذه النتائج يمكن أن تشير إلى حدوث تفاعلات جزيئية بين المكونات (Ghebremeskel et al., 2007, 119; Marsac et al., 2009, 139). إضافة إلى غياب قمة انصهار الدواء في مخططات هذه الأنظمة الثلاث مما قد يشير إلى تحول الدواء بشكل مباشر من الشكل البلوري إلى الشكل اللابلوري (Jha et al., 2020, 119363). في حين أن المخططات الحرارية للأنظمة (F2، F3 و F5) فقد لوحظ بقاء قمة انصهار سيفدينير مع انخفاض شدتها، كما يمكن مشاهدة وجود نظام مكون من طورين مما قد يشير إلى أن هذه الصيغ لم تتمكن من تشكيل طور واحد متجانس عديم الشكل (Wu et al., 2018, 86).

بالنسبة لدراسات تحرر الدواء: بدايةً أظهر دواء سيفدينير البلوري النقي والصيغ المختلفة المحضرة معدلات ذوبان أعلى نسبياً في وسط دائرة الفوسفات بالمقارنة مع معدلات

غير المتناظر لـ COO⁻، 1596 سم⁻¹ الانحناء غير المتناظر للـ N-H (Mohamed & Mohammed, 2013, 1). بالنسبة لطيف الصيغة (F2)، ولم يُلاحظ سوى تغيرات طفيفة في قيم اهتزاز سيفدينير في الصيغة (F2)، فقد أظهر طيف هذه الصيغة حزم الامتصاص الأساسية الخاصة بسيفدينير دون تغيير كبير سوى اتساع الحزم قليلاً وانخفاض شدتها مع انزياح قمة الكربونيل الخاصة بالكربوكسيل للسيفدينير من 1735 إلى 1740 سم⁻¹، مما قد يشير إلى غياب تفاعل نوعي بين مكونات الصيغة (Löbmann, Laitinen, et al., 2013, 882).

يُظهر الشكل (4) نتائج المجهر التفرسي لكل من سيفدينير والأنظمة المحضرة. ويمتلك سيفدينير شكلاً إpsilonاً ويمتاز بأبعاد جسيمات تقدر بـ (2.413 ± 1.29) ميكرومتر. على العكس من ذلك فقد أظهرت كل من الصيغ F1، F4 و F6 شكلاً كروياً مع اختفاء كامل للشكل الأصلي لجسيمات سيفدينير. أما الصيغ F2، F3 و F5 فنلاحظ بقاء الشكل الأبري لجسيمات سيفدينير إلى جانب الشكل الكروي الناتج. ويبين الشكل (5) مخطط المسح الحراري التفاضلي لدواء سيفدينير النقي، إذ يُلاحظ وجود قمتين: الأولى صغيرة وماصة للحرارة عند درجة حرارة 60.35^oم تعود لدرجة حرارة التحول الزجاجي الخاصة بالدواء (Server, 2006)، وأخرى مطلقة للحرارة حادة عند 227.33^oم تُعزى لتخرب الدواء عقب الانصهار (Cabri et al., 2006, 212).

أما في المنحني الخاص بالأرجنين (الشكل 6) فلُوحظ وجود ثلاث قمم ماصة للحرارة: الأولى عند 96.35^oم التي تُعزى إلى فقدان الماء البلوري، والثانية عند 219.76^oم تعود إلى انصهار الأرجنين، والأخيرة عند 242.97^oم تعود إلى التخرب الحراري (Zhang et al., 2014, 3838).

يبين الشكل (6) أيضاً مخطط المسح الحراري لحمض الفينيل ألانين حيث يُلاحظ وجود ثلاث قمم ماصة للحرارة

- ذوبانها في وسطي دائرة حمض كلور الماء والأسيتات بسبب ذوبان سيفدينير الضعيف في درجات الباهاء المنخفضة. إذ يحتوي سيفدينير على ثلاث مجموعات قابلة للتشرد: مجموعة الكربوكسيل COOH من جزء السيفيم $pK_a=1.9$ ، ومجموعة NH2 لشق الأمينوثيازول $pK_a=3.3$ ، ومجموعة N-OH من جزء الأوكسيم $pK_a=9.9$. وعليه ووفقاً لمعادلة هاندرسون هاسلباخ فإن مجموعة الكربوكسيل تتأين بشكل كامل تقريباً فوق pH 4.5 مما يفسر معدل الذوبان المرتفع للدواء في دائرة الفوسفات بالمقارنة مع باقي الأوساط (Lepsy et al., 2003, 689).
- وبشكل عام يمكن تقسيم أداء الأنظمة عديمة الشكل المحضرة إلى قسمين:
- القسم الأول أداء الأنظمة المعتمدة على الأرجنين الحمض الأميني الذي شكل ملحاً مع الدواء كما بينت نتائج دراسات الـ FTIR التي نلاحظ فيها زيادة ملحوظة في معدل الذوبان بالمقارنة مع كلٍ من الدواء البلوري النقي والأنظمة التي لم تشكل ملحاً.
- فكما نلاحظ أن كلاً من الصيغ F1، F4 و F6 قد أظهرت زيادةً كبيرة في معدل تحرر الدواء بالمقارنة مع الدواء البلوري النقي، فقد كان هناك فارق يُعتد به إحصائياً عند جميع النقاط الزمنية في الأوساط الثلاث المدروسة، وذلك عند مستوى دلالة $(P<0.05)$. ويمكن تفسير هذه الزيادة الكبيرة بتشرد الدواء في الملح عديم الشكل التشاركي الناتج، وتحول الدواء من الشكل البلوري إلى عديم الشكل الذي يملك انحلالية أعلى وطاقة داخلية مرتفعة، إضافة إلى الامتزاج على المستوى الجزيئي مع الأحماض الأمينية التي تعد مكونات ذات ذوبانية عالية في الماء مما يؤدي إلى ازدياد قابلية التبلل، ومن ثم معدل الذوبان.
- وكما نعلم فإن تشكيل الأملاح تمثل واحدةً من الطرق المتبعة لتحسين ذوبانية بعض الأدوية (Löbmann, 2013, 873).
- Grohgan, et al., 2013, 873). ولكن ليس كل الأدوية تملك مجموعات وظيفية قادرة على تشكيل الأملاح، لهذا يعد تحويل الدواء إلى الشكل اللابلوري لهذه الأدوية واحداً من الطرق المتاحة لتحسين الذوبان، وليس بالضرورة الاعتماد على تشكيل أملاح.
- وحظيت البلورات التشاركية Co-crystals مؤخراً باهتمام كبير لتحسين سلوك ذوبان الأدوية ضعيفة الذوبان في الماء غير المتشردة (Blagden et al., 2007, 617). ولكن تمتاز الأنظمة عديمة الشكل التشاركية بأنها تجمع كلاً من مزايا البلورة التشاركية (الامتزاج على المستوى الجزيئي مع مكون يملك انحلالية مرتفعة في الماء)، ومزايا الشكل اللابلوري (العشوائية وعدم الانتظام)، وما ينجم عنها من سلوك ذوبان (Löbmann, Grohgan, et al., 2013, 873).
- أما بالنسبة لذوبان الأنظمة غير المشكلة للملح (F2، F3 و F5) فقد أظهرت الدراسات الإحصائية المتبعة (اختبار t- test ثنائي الذيل) تحسناً يُعتد به إحصائياً عند مستوى دلالة $(p<0.05)$.
- ويمكن أن تعزى هذه الزيادة إلى الامتزاج على المستوى الجزيئي مع الأحماض الأمينية التي تعد بدورها مكونات ذات ذوبانية عالية (Löbmann, Grohgan, et al., 2013, 873).
- وقد لوحظ أن الصيغة (F4) قد أظهرت الذوبان الأعلى للسيفدينير في جميع الأوساط بالمقارنة مع باقي الصيغ، فقد شوهد فارق يُعتد به إحصائياً عند جميع النقاط الزمنية المدروسة بالمقارنة مع الصيغ غير المشكلة للملح (F2، F3 و F5)، كما لوحظ فارق يُعتد به إحصائياً عند النقاط الزمنية الأولى (2، و 5 دقائق) بالمقارنة مع الصيغ (F1، و F6) وفقاً لاختبار Student t-test ثنائي الذيل عند مستوى دلالة $(P<0.05)$ ، لهذا أنتقيت هذه الصيغة لإجراء اختبارات الثبات المسرع عليها.

التي أظهرت ثبات العينات المحضرة خلال التخزين في الشروط الجافة (Löbmann et al., 2013, 873). ويمكن أن يُعزى هذا الثبات إلى ارتفاع درجة حرارة التحول الزجاجي التجريبية نتيجة التفاعلات الجزيئية القوية بين مكونات المزائج التي تم الكشف عنها بواسطة نتائج الـ FTIR، إضافة إلى أن هذه الروابط القوية المتشكلة سوف تعمل على تقييد الحركة الجزيئية، ومن ثم سوف تعمل على إعاقة التبلور، إضافة إلى المزج الجزيئي المتجانس (Löbmann, Laitinen, et al., 2013, 882).

أما في ظل التخزين برطوبة مرتفعة RH 75% فقد تحولت عينة المسحوق F4 إلى مسحوق شمعي أصفر في غضون أيام قليلة، والمثير للاهتمام أنها لم تُظهر علامات إعادة تبلور في مخططات الـ PXRD حتى مرور شهرين. ويمكن أن يُعزى ثبات العينة خلال هذه المدة إلى أن الرطوبة الممتصة قد حولت النظام إلى سائل فائق التبريد Super cooled liquid لمدة شهرين على الأقل (Laitinen et al., 2014, 2381).

الاستنتاجات:

في هذه الدراسة تم تحضير أنظمة عديمة الشكل تشاركية لدواء سيفدينير مع أحماض أمينية مختلفة باستخدام طريقة التجفيف بالإرذاذ، وتم توصيف الأنظمة المحضرة باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء FTIR، المجهر التفرسي SEM، والماسح الحراري التفاضلي DSC، وانعراج الأشعة السينية PXRD. وقد بينت الدراسة أن سيفدينير تمكن من تشكيل أنظمة عديمة الشكل تشاركية ثنائية وثلاثية بوجود الأرجنين كمشكل مشارك. كما أظهرت نتائج الـ FTIR وجود تفاعلات جزيئية قوية (تشكل ملح) هي المسؤولة عن تشكل هذه الأنظمة. وقد أظهرت الأنظمة المحضرة تحسناً ملحوظاً في معدل ذوبان سيفدينير في الأوساط مختلفة

وقُدِّر زمن العبور عبر المعدة والأمعاء الدقيقة (الموضع الأساسي للامتصاص) بأقل من 5 ساعات فقط (Abuהלwa et al., 2016, 1322; Yuen, 2010, 9) وبالتالي لضمان الامتصاص والتوافر الحيوي الجيد يجب أن تتحلل الأدوية في الأجزاء الأولى من الأمعاء الدقيقة. وعليه قد يمثل هذا الذوبان السريع تحدياً للأدوية الحمضية؛ لأن درجة الحموضة في السوائل المعدية تكون عموماً منخفضة في بداية الجهاز الهضمي (Abuהלwa et al., 2016, 1322). ومع ذلك فإن معدل الذوبان المرتفع الذي أظهرته الأنظمة المحضرة وبالأخص F4 في درجات الباهاء المنخفضة يشير إلى أن تشكيل ملح عديم الشكل تشاركي لدواء سيفدينير قد تكون طريقة محتملة لزيادة توافره الحيوي. أما بالنسبة لنتائج انعراج الأشعة السينية للعينات المحضرة حديثاً فيلاحظ في الشكل (11) ظهور القمم المميزة للسيفدينير في الشكل البلوري النقي عند $0^{\circ}11.7$ ، $0^{\circ}5.85$ ، $0^{\circ}16.1$ ، $0^{\circ}21.15$ ، $0^{\circ}22.25$ ، $0^{\circ}24.4$ ، $0^{\circ}26.2$ ، $0^{\circ}28.8$ ، وقد اتفقت هذه النتائج مع نتائج الـ PXRD المذكورة في الدراسات السابقة (Aleem et al., 2008, 535). في حين أظهرت المخططات الخاصة بالصيغ F4، و F0 غياباً كاملاً لكل القمم المميزة للدواء مما قد يشير إلى تحول الدواء إلى الشكل اللابلوري.

أما بالنسبة لنتائج اختبارات الثبات المسرع فقد لوحظ تبلور سيفدينير اللابلوري المحضر بطريقة الطحن F0 في غضون أيام قليلة عند تخزينه بدرجات حرارة منخفضة أو مرتفعة سواء كانت الرطوبة النسبية خلال التخزين منخفضة 0% RH أم مرتفعة 75% RH.

وبالمقابل فقد كان النظام عديم الشكل التشاركي F4 أكثر استقراراً فقد بقي عديم الشكل عند تخزينه في الظروف الجافة 0% RH وذلك مع اختلاف درجات الحرارة $0^{\circ}25$ ، و $0^{\circ}40$ م. وهذه النتائج تتماشى مع نتائج دراسة سابقة أُجريت على دواء الاندوميثاسين باستخدام الأرجنين كمشكل مشارك

الباهاء بالمقارنة مع الدواء البلوري النقي. كما عملت على زيادة الثبات الفيزيائي للدواء عديم الشكل لمدة 6 أشهر على الأقل تحت الظروف الجافة وشهرين على الأقل عند التخزين في ظل رطوبة نسبية مرتفعة 75%. ويمكن أن يعزى هذا الثبات إلى ارتفاع درجة حرارة التحول الزجاجي، وتشكل ملح، والمزج الجزيئي المتجانس. ومن ثم تؤكد هذه الدراسة أن استخدام الأرجنين كمشكل مشارك يمكن أن يعد طريقةً واعدة لتشكيل أنظمة عديمة الشكل تشاركية بهدف تحسين ذوبان الأدوية ضعيفة الذوبان بالماء كسيفدينيبر.

References:

1. Chavan, R. B., Lodagekar, A. & Shastri, N. R.(2018). **Determination of precipitation inhibitory potential of polymers from amorphous solid dispersions.** *Drug Dev. Ind. Pharm.* vol: **44**, p.p: 1933–1941. Hyderabad: India, Taylor & Francis. doi: 10.1080/03639045.2018.1503295.
2. Dengale, S. J., Grohganz, H., Rades, T. & Löbmann, K. (2016). **Recent advances in co-amorphous drug formulations.** *Adv. Drug Deliv. Rev.* vol: **100**, p.p: 116–125 . Karnataka: India, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.009>
3. Chavan, R. B., Thipparaboina, R., Kumar, D. & Shastri, N. R.(2016). **Co amorphous systems: A product development perspective.** *Int. J. Pharm.* vol: **515**, p.p: 403–415. Hyderabad: India, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.043>
4. Baghel, S., Cathcart, H. & O'Reilly, N. J. (2016). **Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs.** *J. Pharm. Sci.* vol: **105**, p.p: 2527–2544. Waterford: Ireland, <http://dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.008>.
5. He, Y. & Ho, C. (2015). **Amorphous Solid Dispersions: Utilization and Challenges in Drug Discovery and Development.** *J. Pharm. Sci.* vol: **104**, p.p: 3237–3258. Waltham: Massachusetts, Wiley Periodicals, Inc. and the American Pharmacists Association. doi: 10.1002/jps.24541.
6. Lakio, S., Morton, D. A. V., Ralph, A. P. & Lambert, P.(2015). **Optimizing aerosolization of a high-dose L-arginine powder for pulmonary delivery.** *Asian J. Pharm. Sci.* vol: **10**, p.p: 528–540. Victoria: Australia, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.08.001>.
7. Löbmann, K. *et al.* (2011). **Coamorphous drug systems: Enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen.** *Mol. Pharm.* vol: **8**, p.p: 1919–1928. Dunedin: New Zealand, American Chemical Society. doi: 10.1021/mp2002973.
8. Laitinen, R., Löbmann, K., Strachan, C. J., Grohganz, H. & Rades, T. (2013). **Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs.** *Int. J. Pharm.* vol: **453**, p.p: 65–79. Dunedin: New Zealand, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.066>
9. Allesø, M. *et al.* (2009). **Enhanced dissolution rate and synchronized release of drugs in binary systems through formulation: Amorphous naproxen-cimetidine mixtures prepared by mechanical activation.** *J. Control. Release*, vol:**136**, p.p: 45–53. Copenhagen: Denmark. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.01.027>.
10. Jensen, K. T., Löbmann, K., Rades, T. & Grohganz, H. (2014). **Improving co-amorphous drug formulations by the addition of the highly water soluble amino acid, Proline.** *Pharmaceutics*, vol: **6**, p.p: 416–435. Copenhagen: Denmark, Pubmed. doi: 10.3390/pharmaceutics6030416.
11. Löbmann, K., Grohganz, H., Laitinen, R., Strachan, C. & Rades, T. (2013). **Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water soluble drugs - Part 1: Preparation, stability and dissolution enhancement.** *Eur. J. Pharm. Biopharm.* vol: **85**, p.p: 873–881. Dunedin: New Zealand, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.03.014>
12. Laitinen, R., Löbmann, K., Grohganz, H., Strachan, C. & Rades, T. (2014). **Amino acids as Co-amorphous excipients for simvastatin and glibenclamide: Physical properties and stability.** *Mol. Pharm.* vol: **11**, p.p: 2381–2389. , Kuopio: Finland, American Chemical Society. doi: 10.1021/mp500107s.
13. Meng, F., Gala, U. & Chauhan, H. (2015). **Classification of solid dispersions: Correlation to (i) stability and solubility (II) preparation and characterization techniques.** *Drug Dev. Ind. Pharm.* vol: **41**, 1401–1415. NE, USA, Taylor & Francis. doi: 10.3109/03639045.2015.1018274.
14. Vasconcelos, T., Marques, S., das Neves, J. & Sarmento, B. (2016). **Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process.** *Adv. Drug Deliv. Rev.* vol: **100**, p.p: 85–101. Porto: Portugal, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.012>.
15. Ojarinta, R., Lermينياux, L. & Laitinen, R. (2017). **Spray drying of poorly soluble drugs from aqueous arginine solution.** *Int. J. Pharm.* vol: **532**, p.p: 289–298. Kuopio: Finland, Elsevier. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.09.015.

16. Beyer, A. *et al.* (2016). **Preparation and recrystallization behavior of spray-dried co-amorphous naproxen-indomethacin.** *Eur. J. Pharm. Biopharm.* vol: **104**, p.p: 72–81. Hamburg: Germany, Elsevier. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.04.019.
17. Craye, G., Löbmann, K., Grohganz, H., Rades, T. & Laitinen, R.(2015). **Characterization of amorphous and co-amorphous simvastatin formulations prepared by spray drying.** *Molecules*, vol: **20**, p.p: 21532–21548. Kuopio: Finland, MPDI. doi: 10.3390/molecules201219784.
18. Wise, R., Andrews, J. M. & Thbornber, D., (1991). **The in-vitro activity of cefdinir (FK482), a new oral cephalosporin.** *J. Antimicrob. Chemother.* vol: **28**, p.p: 239–248. Brimingham: UK, OXFORD JOURNALS. doi: 10.1093/jac/28.2.239.
19. Sawant, K. K., Patel, M. H. & Patel, K. (2016). **Cefdinir nanosuspension for improved oral bioavailability by media milling technique: Formulation, characterization and in vitro–in vivo evaluations.** *Drug Dev. Ind. Pharm.* vol: **42**, p.p: 758–768. Gujarat: India, Taylor & Francis. doi: 10.3109/03639045.2015.1104344.
20. Guay, D. R. P. (2002). **Cefdinir: An advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin.** *Clin. Ther.* vol: **24**, p.p: 473–489. Minneapolis: Minnesot. doi: 10.1016/S0149-2918(02)85125-6.
21. Al-Badr, A. A. & Alasseiri, F. A. (2014). **Cefdinir. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**. vol. 39: 41-112. Riyadh: Saudi Arabia, Ppmed. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800173-8.00002-7>
22. Cefdinir capsules monograph, USP 37- NF32, 2014. https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/cefdinir_capsules.pdf
23. Cho, H. J. *et al.* (2017). **Cefdinir solid dispersion composed of hydrophilic polymers with enhanced solubility, dissolution, and bioavailability in rats.** *Molecules*, vol: **22**,.
24. Jensen, K. T. *et al.* (2016). **Preparation and characterization of spray-dried co-amorphous drug-amino acid salts.** *J. Pharm. Pharmacol.* vol: **68**, p.p: 615–624. Düsseldorf: Germany, 5 Royal Pharmaceutical Society. doi: 10.1111/jphp.12458.
25. Shah PB, Pundarikakshudu K. (2004). **UV spectroscopic and colorimetric methods for the estimation of cefdinir in capsule dosage forms.** *Indian J Pharm Sci.* vol: 66, p.p: 665–667. Modasa.
26. Lakshmanarao, P., Prasada Rao. M., Krishnaveni T., Sukanya. B., Lakshmi Priya. P., and Sai Krishna. A., (2017). **Enhancement of solubility and dissolution rate of cefdinir using solid dispersions.** *Indo American Journal of Pharmaceutical sciences*, vol: **4**, p.p: 747- 753. Andhra Pradesh: India.
27. Mellaerts R *et al.*, (2020). **Aging behavior of pharmaceutical formulations of itraconazole on SBA-15 ordered mesoporous silica carrier material.** *Microporous Mesoporous Mater.* vol: **130** (1–3), p.p:154–161. Heverlee: Belgium, Elsevier. doi: 10.1016/j.micromeso.2009.10.026.
28. Ambrogio, V. *et al.* (2012). **MCM-41 for furosemide dissolution improvement.** *Microporous Mesoporous Mater.* vol: **147**, p.p: 343–349. Perugia: Italy, ELSEVIER. doi: 10.1016/j.micromeso.2011.07.007.
29. Paudel, A., Worku, Z. A., Meeus, J., Guns, S. & Van Den Mooter, G. (2013). **Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations.** *Int. J. Pharm.* vol: **453**, p.p: 253–284. Leuven: Belgium, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.07.015>.
30. Aleem, O., Kuchekar, B., Pore, Y. & Late, S. (2008). **Effect of β-cyclodextrin and hydroxypropyl β-cyclodextrin complexation on physicochemical properties and antimicrobial activity of cefdinir.** *J. Pharm. Biomed. Anal.* vol: **47**, p.p: 535–540. Maharashtra: India, Elsevier. doi: 10.1016/j.jpba.2008.02.006.
31. Ueda, H. *et al.* (2018). **Application of a Salt Cofomer in a Co-Amorphous Drug System Dramatically Enhances the Glass Transition Temperature: A Case Study of the Ternary System Carbamazepine, Citric Acid, and L -Arginine.** *Mol. Pharm.* vol: **15**, p.p: 2036–2044.
32. Jensen, K. T., Larsen, F. H., Löbmann, K., Rades, T. & Grohganz, H. (2016). **Influence of variation in molar ratio on co-amorphous drug-amino acid systems.** *Eur. J. Pharm. Biopharm.* vol: **107**, p.p: 32–39. Copenhagen: Denmark, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.06.020>.

33. Wu, W., Löbmann, K., Rades, T. & Grohgan, H. (2018). **On the role of salt formation and structural similarity of co-formers in co-amorphous drug delivery systems.** *Int. J. Pharm.* vol: **535**, p.p: 86–94. Copenhagen: Denmark, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.057>.
34. Sadhasivam, B. & Muthusamy, S. (2016). **Thermal and dielectric properties of newly developed L-Tryptophan-based optically active polyimide and its POSS nanocomposites.** *Des. Monomers Polym.* vol: **19**, p.p: 236–247. Chennai:, India, Taylor & Francis. <http://dx.doi.org/10.1080/15685551.2015.1136530>.
35. Mohamed, M. E. & Mohammed, A. M. A.(2013). **Experimental and Computational Vibration Study of Amino Acids.** *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, vol:**10**, p.p: 1–17. Bahri: Sudan. <http://dx.doi.org/10.18052/www.scipress.com/ILCPA.15.1>.
36. Löbmann, K., Laitinen, R., Strachan, C., Rades, T. & Grohgan, H. (2013). **Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water-soluble drugs - Part 2: Molecular interactions.** *Eur. J. Pharm. Biopharm.* vol: **85**, p.p: 882–888. , Dunedin: New Zealand, Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.03.026>
37. Server, N. E., and Law S. D., (2005). **Stable amorphous cefdinir.** World Intellectual Property Organization, Patent No: WO2005100368A2.pdf.
38. Cabri, W. *et al.* (2006). **Cefdinir: A comparative study of anhydrous vs. monohydrate form. Microstructure and tableting behaviour.** *Eur. J. Pharm. Biopharm.* vol: **64**, p.p: 212–221. Rodano (Milan): Italy, Elsevier. doi:10.1016/j.ejpb.2006.05.007
39. Zhang, L., Wu, C., Gu, T., Zhang, Y. & Liu, Y. (2014). **Preparation, characterization and cytotoxic activity of rhein argininate.** *Anal. Methods*, vol: **6**, p.p: 3838–3841. , Beijing: China, Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/C4AY00163J>.
40. Lu, J. (2012). **Characterization and pseudopolymorphism of l-phenylalanine anhydrous and monohydrate forms.** *African J. Pharm. Pharmacol.* vol: **6**, p.p: 269–277. Wuxi: China, Academic Journals. DOI: 10.5897/AJPP11.842.
41. Patron, L., Marinescu, G., Culita, D., Diamandescu, L. & Carp, O.(2008). **Thermal stability of amino acid-(tyrosine and tryptophan) coated magnetites.** *J. Therm. Anal. Calorim.* vol: **91**, p.p: 627–632. Bucharest: Romania, Springer. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10973-006-8082-4>
42. Ghebremeskel, A. N., Vemavarapu, C. & Lodaya, M. (2007). **Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Selection of polymer-surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability.** *Int. J. Pharm.* vol: **328**, p.p: 119–129. MI: United States, Elsevier. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.08.010.
43. Marsac, P. J., Li, T. & Taylor, L. S. (2009). **Estimation of drug-polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction parameters.** *Pharm. Res.* vol: **26**, p.p: 139–151. t, Pennsylvania: USA, Springer. doi: 10.1007/s11095-008-9721-1.
44. Jha, D. K., Shah, D. S. & Amin, P. D. (2020). **Thermodynamic aspects of the preparation of amorphous solid dispersions of Naringenin with enhanced dissolution rate.** *Int. J. Pharm.* vol: **583**, p.p: 119363. Matunga:, India, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119363>.
45. Lepsy, C. S., Guttendorf, R. J., Kugler, A. R. & Smith, D. E. (2003). **Effects of organic anion, organic cation, and dipeptide transport inhibitors on cefdinir in the isolated perfused rat kidney.** *Antimicrob. Agents Chemother.* vol: **47**, p.p: 689–696. Ann Arbor: Michigan, American Society for Microbiology. doi: 10.1128/AAC.47.2.689-696.2003.
46. Blagden, N., de Matas, M., Gavan, P. T. & York, P. (2007). **Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates.** *Adv. Drug Deliv. Rev.* vol: **59**, p.p: 617–630. Bradford: UK, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.011>.
47. Abuhelwa, A. Y., Foster, D. J. R. & Upton, R. N. (2016). **Research Article A Quantitative Review and Meta-models of the Variability and Factors Affecting Oral Drug Absorption — Part II: Gastrointestinal Transit Time.** **18**, 1322–1333 (2016). South Australia: Australia, American Association of Pharmaceutical Scientist. doi: 10.1208/s12248-016-9953-7.
48. Yuen, K. (2010). **The transit of dosage forms through the small intestine.** **395**, 9–16 (2010). California, USA, doi: 10.1136/gut.27.8.886