الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية العلوم - قسم الكيمياء

تحضير منظومات (بوليمر تشاركي-دواء) ودراسة خصائصها الفيزيائية والكيميائية وتأثيرها في تحسين خصائص بعض المركبات الصيدلانية

دراسة أعدت لنيل درجة الماجستير في الكيمياء

إعداد
ثائر سنكري

إشراف
أ.م.د سحر الحريري
كلية العلوم-قسم الكيمياء

16/8/2018

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Sciences
Department of Chemistry

Preparation of (Copolymer-Drug), Study of Physical and Chemical Properties and their Influence on the Improvement of Some Pharmaceutical Compounds Properties

A study for chemistry master degree

By:

THAEER SANKARI

Supervised by:

Dr. SAHAR AL – HARIRI

16/8/2018

فهرس المحتويات **رقم الصفحة**

فهرس الجداول. i
فهرس الأشكال. ii
فهرس المختصرات. V
الملخص. Vii
هدف البحث. ix

الفصل الأول

1-القسم النظري

1-1 المقدمة. 1

1-1-1 مفهوم الذوبانية والانحلالية (Dissolution and Solubility). 2

1-1-2 المبعثرات الصلبة (Solid dispersion). 4

1-1-3 السيفالوسبورينات (Cephalosporins). 5

1-2 الدراسة المرجعية

1-2-1 طرائق زيادة الذوبانية والانحلالية. 7

1-2-1-1 ضبط درجة الحموضة (pH adjustment). 7

1-2-1-2 تصغير أبعاد الجسيمات (Particle size reduction). 8

1-2-1-3 المبعثرات الصلبة (Solid dispersion). 9

1-2-2 استعمال البوليمرات في تحضير منظومات المبعثرات الصلبة. 12

1-2-3 طرائق تحضير منظومات المبعثرات الصلبة. 19

الفصل الثاني

2- القسم العملي

2-1 المواد والأجهزة المستعملة

2-1-1 المواد المستعملة. 22

2-1-2 الأجهزة المستعملة. 22

2-2 طرائق العمل

2-2-1 تحضير منظومة مبعثرات صلبة بطريقة التبخير من الصهارة (Melting Evaporation Method). 24

2-2-2 تحضير منظومة مبعثرات صلبة بطريقة المذيب (Solvent Method). 24

2-2-3 تحضير منظومة مبعثرات صلبة بطريقة العجن (Kneading Method). 25

2-2-4 تحضير منظومة مبعثرات صلبة بطريقة تبخير المذيب (Solvent Evaporation Method). 25

2-2-5 تحضير منظومة مبعثرات صلبة بطريقة المزيج الفيزيائي (Physical Mixture). 26

2-2-6 تحضير عينات المنحني العياري (Standard curve). 27

2-2-7 تحضير عينات اختبار المحتوى الدوائي (Drug content). 27

2-2-8 تحضير عينات اختبار الذوبانية (Solubility studies). 29

2-2-9 تحضير عينات اختبار الانحلالية (In vitro dissolution studies). 29

الفصل الثالث

3- النتائج والمناقشة

3-1 مطيافية ما تحت الأحمر (ATR- FTIR spectroscopy). 32

3-2 المنحني العياري (Standard curve). 39

3-3 تعيين المحتوى الدوائي (Drug content). 40

3-4 اختبار الذوبانية (Solubility studies). 45

3-5 اختبار الانحلالية (In vitro dissolution studies). 47

3-6 اختبار المسح الحراري التفاضلي
(Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis). 52

3-7 الدراسة الحركية لتحرر الدواء (Kinetic analysis of drug release). 55

3-8 دراسة الخصائص الميكروئية لمساحيق منظومات المبعثرات الصلبة
(Micromeritic properties of powder blends) 57

3-9 الدراسة الحيوية (Biological study). 59

4- الاستنتاجات. 60

5- المراجع. 63

فهرس الجداول

جدول (1) نسبة البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 إلى الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل في منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة. 27

جدول (2) الوزن المصحح لكمية الصاد الحيوي ضمن منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة. 28

جدول (3) خطية طريقة التحليل (طريقة الميل). 39

جدول (4) عامل التصحيح للكمية الحقيقية للصاد الحيوي ضمن منظومات المبعثرات الصلبة. 41

جدول (5) المحتوى الدوائي وقراءة الامتصاصية لعينات منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة بطرائق مختلفة. 41

جدول (6) الامتصاصية وقيمة الذوبانية للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل وعينات منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة. 46

جدول (7) قيم انحلالية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ومنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة. 48

جدول (8) الدراسة الحركية لتحرر الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل من منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة. 56

جدول (9) الخصائص الميكروئية لمساحيق منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة بنسبة (1:3). 58

جدول (10) الفعالية الحيوية لعينات منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة. 59

فهرس الأشكال

الشكل 1	التصنيف العالمي للأدوية وفقاً لإدارة الدواء والغذاء (FDA).	3
الشكل 2	الصيغة الكيميائية للمركب الدوائي (Sulfathiazole).	4
الشكل 3	الفرق البنيوي بين السيفالوسبورينات والبنسيلين.	5
الشكل 4	الفرق البنيوي بين المركب الدوائي سيفروكسيم اكسيتيل والمركب الدوائي سيفروكسيم.	6
الشكل 5	التصنيف العام للمواد الحاملة المستعملة في طريقة المبعثرات الصلبة.	11
الشكل 6	الصيغة الكيميائية للبوليمر الدوائي بولي ديكستروز.	13
الشكل 7	الصيغة الكيميائية للبوليمر الدوائي بولي ايتلين غليكول.	13
الشكل 8	الصيغة الكيميائية للبوليمر الدوائي بولي ميتا اكريلات.	14
الشكل 9	الصيغة الكيميائية للبوليمر الدوائي بولي ڤينيل الكحول.	14
الشكل 10	الصيغة الكيميائية للبوليمر التشاركي ثلاثي القالب بولوكسامير.	15
الشكل 11	الصيغة الكيميائية للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل (Cefuroxime axetil).	16
الشكل 12	الصيغة الكيميائية للمركب الدوائي (Ziprasidone).	16
الشكل 13	الصيغة الكيميائية للمركب الدوائي (Loratadine).	17
الشكل 14	الصيغة الكيميائية للصاد الحيوي (Cefixime).	17
الشكل 15	الصيغة الكيميائية للمركب الدوائي (Raloxifene HCl).	18
الشكل 16	طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل.	32
الشكل 17	طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR للبوليمر الدوائي بولوكسامير 188.	33
الشكل 18	طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة التبخير من الصهارة بنسبة (1:1).	33
الشكل 19	طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة التبخير من الصهارة بنسبة (1:2).	34

الشكل 20	طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة التبخير من الصهارة بنسبة (1:3).	34
الشكل 21	طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المذيب بنسبة (1:1).	35
الشكل 22	طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المذيب بنسبة (1:2).	35
الشكل 23	طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المذيب بنسبة (1:3).	36
الشكل 24	طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة العجن بنسبة (1:1).	36
الشكل 25	طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة العجن بنسبة (1:2).	37
الشكل 26	طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة العجن بنسبة (1:3).	37
الشكل 27	طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة تبخير المذيب بنسبة (1:3).	38
الشكل 28	طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المزيج الفيزيائي بنسبة (1:3).	38
الشكل 29	طيف ما فوق البنفسجي UV للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل.	39
الشكل 30	المنحني العياري للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل.	40
الشكل 31	طيف ما فوق البنفسجي UV للبوليمر الدوائي بولوكسامير 188.	42
الشكل 32	طيف ما فوق البنفسجي UV لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المذيب بنسبة (1:3).	43
الشكل 33	طيف ما فوق البنفسجي UV لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة التبخير من الصهارة بنسبة (1:3).	43
الشكل 34	طيف ما فوق البنفسجي UV لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة العجن بنسبة (1:3).	44

الشكل 35	طيف ما فوق البنفسجي UV لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة تبخير المذيب بنسبة (1:3).	44
الشكل 36	طيف ما فوق البنفسجي UV لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المزيج الفيزيائي بنسبة (1:3).	45
الشكل 37	انحلالية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ومنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المذيب باستعمال نسب مختلفة من البوليمر بالنسبة للدواء.	49
الشكل 38	انحلالية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ومنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة التبخير من الصهارة باستعمال نسب مختلفة من البوليمر بالنسبة للدواء.	49
الشكل 39	انحلالية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ومنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة العجن باستعمال نسب مختلفة من البوليمر بالنسبة للدواء.	50
الشكل 40	انحلالية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ومنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المزيج الفيزيائي باستعمال نسب مختلفة من البوليمر بالنسبة للدواء.	50
الشكل 41	انحلالية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ومنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة بنسبة (1:3).	51
الشكل 42	منحني DSC للبوليمر الدوائي بولوكسامير 188.	52
الشكل 43	منحني DSC للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل.	53
الشكل 44	منحني DSC لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المذيب بنسبة (1:3).	53
الشكل 45	منحني DSC لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة التبخير من الصهارة بنسبة (1:3).	54
الشكل 46	منحني DSC لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة العجن بنسبة (1:3).	54

فهرس المختصرات والمصطلحات الأجنبية حسب ورودها في متن الرسالة

CA	Cefuroxime axetil	سيفروكسيم اكسيتيل
	Biodegradable polymers	البوليمرات القابلة للتفكك الحيوي
SDDS	Smart Drug Delivery System	منظومات الإيصال الذكي للدواء
	Poorly water-soluble drug	الأدوية قليلة الذوبان في الأوساط المائية
	Desiccators	مجفف
	Dissolution	الانحلالية
	Bioavailability	التوافر الحيوي
	Solubility	الذوبانية
SD	Solid dispersion	المبعثرات الصلبة
BCS	Biopharmaceutics Classification System	نظام التصنيف الدوائي
	Cephalosporin’s	السيفالوسبورينات
	Beta-lactam antibiotics	الصادات الحيوية بيتا لاكتام
	Staphylococcus aureus	المكورة العنقودية الذهبية
	Streptococcus Pneumonia	العقدية ذات الرئة
	Pseudomonas Aeruginosa	الزائفة الزنجارية
	Escherichia coli	الإشريكية القولونية
	pH adjustment	ضبط درجة الحموضة
FDA	The Food and Drug Administration	إدارة الغذاء والدواء
	Particle size reduction	تصغير ابعاد الجسيمات
	Micronization	التصغير الميكروئي
	Nano suspension	المعلقات النانوية
	Particle size	أبعاد الجسيمات
	Synthetical polymer	البوليمرات الاصطناعية
PEG	Polyethylene Glycol	بولي ايتلين غليكول
PVP	Povidone	بوفيدون
HPMC	hydroxypropyl methyl cellulose	هيدروكسي بروبيل متيل سيللوز
HPC	Hydroxypropyl cellulose	هيدروكسي بروبيل سيللوز
	Statistical (random) Copolymer	بوليمر تشاركي عشوائي
	Alternate Copolymer	بوليمر تشاركي متناوب
	Block Copolymer	بوليمر تشاركي قالبي
	Polydextrose	بولي ديكستروز
	Tablets	المضغوطات
	Polymethacrylates	بولي ميتا اكريلات
PVA	Polyvinyl alcohol	بولي ڤينيل الكحول

	Poloxamer	بولوكسامير
DSC	Differential scanning calorimetry analysis	المسح الحراري التفاضلي
	X-Ray Diffraction	انعراج الأشعة السينية
SE	Solvent Evaporation Method	طريقة تبخير المذيب
ME	Melting Evaporation Method	طريقة التبخير من الصهارة
S	Solvent Method	طريقة المذيب
K	Kneading Method	طريقة العجن
	Materials used	المواد المستعملة
	Apparatus used	الأجهزة المستعملة
IR	ATR-FTIR Spectroscopy	مطيافية ما تحت الأحمر
UV	UV-VIS spectroscopy	مطيافية ما فوق البنفسجي
	In vitro dissolution studies	اختبار الانحلالية
PM	Physical Mixture Method	طريقة المزيج الفيزيائي
	Petri dishes	أطباق بيتري
STC	Standard Curve	المنحني العياري
	Drug Content	المحتوى الدوائي
	Solubility studies	اختبار الذوبانية
	Endothermic peak	قمة ماصة للحرارة
	Kinetic analysis of drug release	الدراسة الحركية لتحرر الدواء
	Zero order	المرتبة صفر
	First order	المرتبة الأولى
	Higuchi model	نموذج هيجوتشي
	Micromeritic properties of powder blends	الخصائص الميكروئية لمساحيق البودرة
	Bulk density	الكثافة الحجمية
	Tapped density	الكثافة بالطرق
	Compressibility Index	معامل الانضغاطية
	Hausner ratio	معدل الانسيابية
	Biological study	الدراسة الحيوية

الملخّص

تناولت الرسالة تحضير منظومات المبعثرات الصلبة (Solid dispersion) (بوليمر تشاركي – دواء) وفق طرائق مختلفة مثل: طريقة المذيب وطريقة التبخير من الصهارة وطريقة تبخير المذيب وطريقة العجن وطريقة المزيج الفيزيائي باستعمال كميات مختلفة من البوليمر بالنسبة للدواء (دواء: بوليمر 1:1، 2:1، 3:1). استُعمل في تحضير المنظومات آنفة الذكر البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 كحامل دوائي والصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل (Cefuroxime axetil) بوصفه مركب قليل الذوبان في الأوساط المائية.

تمّ توصيف المنظومات المحضّرة من خلال اختبار المعايرة لتعيين المحتوى الدوائي ودراسة سلوك الانحلالية والذوبانية ودراسة أطياف ما تحت الأحمر والدراسة الحيوية والدراسة الحركية ودراسة التغييرات الحرارية وتعيين الخصائص الميكروئية للبودرة الناتجة عن المنظومات المحضرة.

عُيّن معدّل انحلالية الصاد الحيوي في منظومات المبعثرات الصلبة باستعمال وسط فوسفاتي موقي pH=6.8. لقد وجدنا أن المنظومات المحضرة أظهرت معدّل انحلالية أعلى مقارنةً مع معدّل انحلالية المسحوق الخام للدواء، ويُعزى سبب هذا الارتفاع إلى زيادة قابلية التبلل والتبعثر وانخفاض أبعاد جسيمات المنظومات المحضرة.

أوضحت دراسة أطياف ما تحت الأحمر عدم وجود تفاعل كيميائي بين الصاد الحيوي والحامل الدوائي ضمن منظومة المبعثرات الصلبة.

أكدت الدراسة الحيوية حفاظ الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل على فعاليته الحيوية وعدم تأثره بوجود البولوكسامير 188 ضمن المنظومة الدوائية.

تمّت الدراسة الحرارية بواسطة مقياس المسح الحراري التفاضلي (DSC) حيث أظهرت الدراسة تحول الصاد الحيوي إلى شكل غير بلوري عديم الشكل ضمن منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة.

فسـرت الدراسـة الحركية آلية تحرر الصـاد الحيوي من منظومة المبعثرات الصـلبة وفق آلية الانتشار بالاعتماد على نموذج هيجوتشي.

عُينت الخصـائص الميكروئية (Micromeritic properties) لمسـاحيق منظومات المبعثرات الصـلبة المحضـرة من خلال إجراء اختبار الكثافة الحجمية والكثافة الربتية وملائمتها لتحضـير الصيغ الدوائية.

هدف البحـــث

يهدف البحث إلى:

- تحضـير منظومات بوليمر تشـاركي - دواء بطريقة المبعثرات الصـلبة باسـتعمال البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 والصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل.

- دراسة الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة وتأثيرها في تحسين خصائص المركبات الصيدلانية.

تمهيـــــــــــــــــــــد

وجدت البوليمرات الطبيعة والاصـطناعية طريقها النير في عالم الصـناعات الطبية والدوائية، وتنامت تطبيقاتها بسرعة كبيرة نظراً للفوائد التي حققتها، والتي انعكست بصورة مباشرة على صحة وسلامة الإنسان.

تعتبر البوليمرات التشاركية القابلة للتفكك الحيوي من المواد الكيميائية الحديثة التي زاد الاهتمام بها في الأعوام الأخيرة والتي دخلت بقوة ضمن عائلة البوليمرات الطبية أو الدوائية، وهي ذات أهمية تطبيقية كبيرة نظراً للخصائص النوعية التي تمتاز بها.

توجهت الأبحاث في السـنوات العشـرة الأخيرة نحو اسـتخدام البوليمرات في أنظمة التوصـيل الدوائي، وهي الأنظمة التي تتكون من مواد التوصـــيل والعوامل العلاجية حيث تنتقل هذه المنظومة إلى المنطقة المرغوبة من الجسم ثم تقوم بتحرير مؤقت زمنياً للعوامل العلاجية الأمر الذي يرفع بشكل ملحوظ من الفعّالية الدوائية.

تناول البحث تحضـــير منظومات المبعثرات الصـــلبة (بوليمر تشـــاركي – دواء) وفق طرائق متعددة ودراســة الخصــائص الفيزيائية والكيميائية للمنظومات المحضــرة وتأثيرها في تحسـين خصائص المركبات الصيدلانية.

الفصل الأول

القسم النظري

1-1 المقدمة

صُـممت البوليمرات القابلة للتفكك الحيوي (Biodegradable polymers) بشـكلٍ يمكن من خلاله السيطرة على تفككها مع مرور الزمن مما يجعلها مفيدة للتطبيقات الصيدلانية والقدرة على التحكم في الجرعة الدوائية وطريقة ايصالها إلى المكان المستهدف.

تطورت عملية اصـــطناع البوليمرات القابلة للتفكك الحيوي بشـــكل كبير في مجال الطب والصـــيدلة وعلوم الحياة بســـبب قابليتها للتفكك الحيوي الأمر الذي جعلها مواد مثالية لتغليف الدواء وتشـــكيل منظومات الإيصال الذكي للدواء (Smart Drug Delivery System) ويمكن القول أنّ معظم هذه البوليمرات ترتكز في اساسها على كيمياء بولي ايتلين غليكول وبولي حمض اللبن وبولي كابرولاكتون وبولي غليكوليد.

ازداد عدد الأدوية قليلة الذوبان في الأوساط المائية (Poorly water-soluble drug) بشكل كبير في السنوات السابقة حيث يُظهر هذا النوع من الأدوية امتصاصاً سيئاً نتيجة الانحلالية المنخفضة في الجهاز الهضـــمي الأمر الذي ينعكس ســـلباً على التوافر الحيوي (Gorajana *et al*., 2015)، لذا تعتبر الانحلالية (Dissolution) أحد أهم الأركان التي يرتكز عليها امتصـــاص الجســـم للجرعة الدوائية، حيث تزودنا الانحلالية بمعلومات قيمة جداً عن التوافر الحيوي للدواء (Bioavailability) وتعتبر أحد أهم اختبارات مراقبة الجودة المطبقة على المستحضرات الصيدلانية.

كما تعتبر الذوبانية (Solubility) من أهم المعايير التي يجب مراعاتها عند وضـع الصـيغة الدوائية النهائية لما لها من دور هام وفعّال في امتصاص الدواء ضمن الجهاز الهضمي (Reddy *et al*., 2013, Razvi *et al*., 2005).

تعطي الأدوية قليلة الذوبان في الأوســاط المائية نســبة امتصــاص منخفضــة مما يعطي توافر حيوي متغير وغير كافي ولا تزال عملية تطوير وتحسين التوافر الحيوي للمستحضرات الفموية قليلة الذوبان في الأوساط المائية من أكثر العمليات صعوبة وتعقيداً (Prasanthi *et al*., 2011).

وقد اسـتعملت العديد من الطرائق لتحسـين ذوبانية ومعدل انحلالية الأدوية قليلة الذوبان في الأوسـاط المائية (Jithendra *et al*., 2013)، ومنها طريقة المبعثرات الصـلبة (solid dispersion) التي

أثبتت جدارة كبيرة في زيادة الذوبانية ومعدّل الانحلالية والتوافر الحيوي للأدوية قليلة الذوبان في الأوساط المائية (Liu *et al*., 2006).

1-1-1 مفهوم الذوبانية والانحلالية (Dissolution and Solubility).

يختلف مفهوما الذوبانية والانحلالية من حيث التعريف ويرتبطان بشكل وثيق من ناحية التطبيق. تُعرف الذوبانية (Solubility) بأنها الكمية العظمى من المذاب والتي يمكن أن تذوب في كمية معينة من المذيب عند درجة حرارة معينة. وتعتبر أحد أهم العوامل التي يمكن من خلالها بلوغ التركيز المطلوب من الدواء في الدورة الدموية والحصول على استجابة دوائية مناسبة.

تعتبر الذوبانية عملية ترموديناميكية واحدتها (g/L) تميل من خلالها المنظومة للوصول الى نقطة تكون فيها طاقة جيبس الحرة أدنى ما يمكن وهي الحالة الترموديناميكية الأكثر استقراراً. تزودنا الذوبانية بمعلومات هامة حول قابلية المركبات للذوبان في مذيب معين ولكنها لا تعطينا معلومات عن سرعة أو زمن عملية الذوبان.

تُعرف الانحلالية (Dissolution) بأنها عملية إذابة المذاب في محل مناسب لتشكيل المحلول، وتعتبر من أهم الاختبارات التي يُعتمد عليها في تقييم كفاءة تحرر المستحضرات الدوائية وفعالية علاجها.

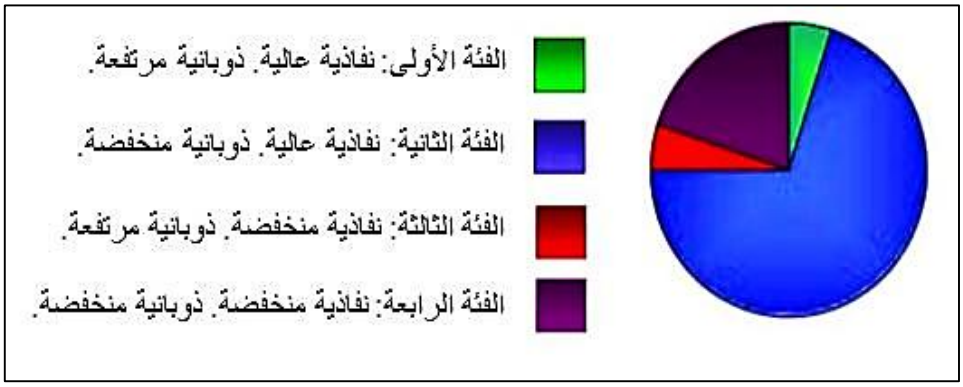
تعتبر الانحلالية عملية حركية واحدتها (mol/S) نستطيع من خلالها الحصول على معلومات هامة حول معدّل سرعة ذوبان المركبات في المذيبات، قد يكون المذاب قليل الذوبان في مذيب معين ومع ذلك قد يكون معدّل انحلاله سريعاً، وعلى العكس تماماً يمكن أن يكون المذاب جيد الذوبان ولكن معدّل انحلاله بطيء ويتطلب وقتاً كبيراً للوصول إلى حد الاشباع (Smith, Blaine Templar. 2015).

ترتبط كفاءة الدواء ارتباطاً وثيقاً بالذوبانية ومعدّل الانحلالية حيث يمكن أن تظهر بعض الأدوية تأثيرات جانبية بسبب انخفاض ذوبانيتها ومعدّل انحلاليتها الأمر الذي دفع العلماء للبحث عن طرائق يتم من خلالها زيادة ذوبانية ومعدّل انحلالية الأدوية آنفة الذكر مما يعزز كفاءة الدواء ويقلل من التأثيرات الجانبية، وما سبق ينطبق على المستحضرات الحقنية والموضعية والفموية.

تعتبر عملية تعزيز ذوبانية ومعدّل انحلالية الأدوية قليلة الذوبان في الأوساط المائية تحدياً كبيراً يواجه عمليات تطوير وتصـــميم الصـــيغة الدوائية مما دفع الباحثين لوضـــع العديد من الطرائق بغية تعزيز الذوبانية ومعدّل الانحلالية وبالتالي زيادة التوافر الحيوي (Chaudhary *et al.*, 2012).

يعتمد التوافر الحيوي على عدة عوامل مثل ذوبانية الدواء ومعدّل انحلاليته في الأوساط المائية، وتعتبر نفاذية الدواء ضـــمن الأغشـــية أحد اهم هذه العوامل، أما عملية تطوير الصـــيغة الدوائية بغية زيادة الذوبانية ومعدّل الانحلالية فقد اعتمدت على التصـــغير الميكروئي والتعديل الكيميائي وضـــبط درجة الحموضـــة (pH) والمبعثرات الصـــلبة وتشـــكيل المعقدات وتقنية المذيلات. في الحقيقة يمكن القول أن جزيئات الدواء المذابة فقط يمكن امتصـــاصـــها عبر الأغشـــية الخلوية وبالتالي وصـــول الدواء إلى مكان العلاج المستهدف ولكي يتم امتصـاص الدواء في المكان المطلوب يجب أن يكون بشكل محلول مائي وتعتبر الذوبانية والنفاذية أحد أهم العوامل لامتصـاص الدواء داخل الجسم الحي ويمكن اجراء تعديلات وتغييرات على هاتين الخاصتين من خلال طرائق تعزيز الذوبانية.

تنتمي المركبات قليلة الذوبان إلى الفئة الثانية من نظام التصنيف الدوائي وفقاً لتصنيف الـ FDA (Biopharmaceutics Classification System (BCS)).



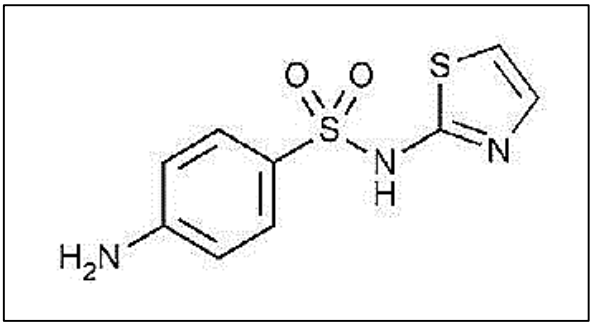
الشكل 1: التصنيف العالمي للأدوية وفقاً لإدارة الدواء والغذاء (FDA)
(Shirke *et al.*, 2015).

تســـبب هذه الفئة العديد من المشـــاكل والتحديات أثناء وضـــع الصـــيغة الدوائية مثل وجود العديد من الخيارات المحدودة في عملية إيصـال الدواء وزيادة صـعوبة الذوبانية مما يسـبب انخفاض الامتصـاص في الجسم الحي. وبالتالي انخفاض التوافر الحيوي وجعل الغشاء المخاطي للجهاز الهضمي ذو طبيعة

ســـامة. لذا تعتبر عملية تعزيز الذوبانية وزيادة التوافر الحيوي أحد أكثر المتغيرات تعقيداً عند العمل على تطوير الصيغة الدوائية وتحديداً عند التعامل مع الجرعات الدوائية الفموية.

1-1-2 المبعثرات الصلبة (Solid dispersion).

اسـتعملت طريقة المبعثرات الصـلبة لأول مرة عام 1961 بواسـطة Sekiguchi و Obi من خلال تطوير طريقة تهدف إلى زيادة التوافر الحيوي لدواء (Sulfathiazole) من خلال اســـتعمال اليوريا كحامل ذواب في الماء وقد أثبتت طريقة التحضـــير جدارة كبيرة في زيادة الذوبانية ومعدّل الانحلالية والتوافر الحيوي (Sekiguchi and Obi., 1961).



الشكل 2: الصيغة الكيميائية للمركب الدوائي (Sulfathiazole).

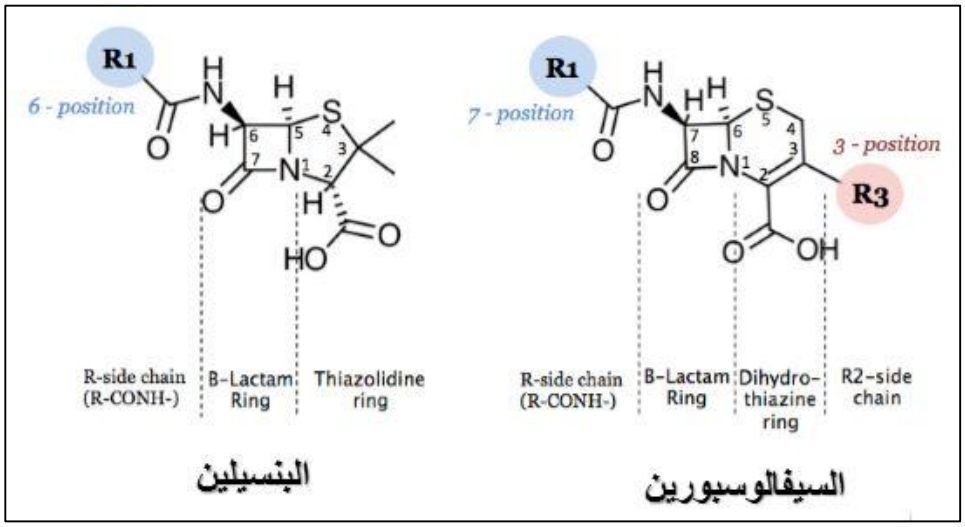
(USP,2007)

نُشـرت العديد من الأبحاث حول موضـوع المبعثرات الصـلبة وبقيت النتائج لعدة سـنوات مطبقة على الصــعيد المخبري فقط. يوجد عدة أنواع من أنظمة التبعثر يمكن تصـنيفها وفقاً للحالة الفيزيائية للدواء والحامل ضمن المنظومة المحضرة. تتألف منظومة المبعثرات الصلبة على الأقل من مكونين مختلفين الأول بوليمرات حاملة ذات صـــفة قطبية يمكن أن تكون متبلورة أو عديمة الشـــكل والثاني دواء غير قطبي مشـتت جزئياً في جسـيمات متبلورة أو عديمة الشـكل (Nokhodchi *et al*., 2007). وبعبارة أخرى يمكن تعريف طريقة المبعثرات الصلبة بأنها عملية تبعثر مكون فعّال واحد أو أكثر ضمن الهيكل الداخلي للحامل في الحالة الصلبة (Chaulang *et al*., 2008).

1-1-3 السيفالوسبورينات (Cephalosporin's).

تعتبر الصـــادات الحيوية (Antibiotics) فئة هامة من المركبات الدوائية التي أحدثت ثورة في عالم التصـنيع والعلاج الدوائي منذ اكتشـاف البنسـلين عام 1900. ازداد عدد الأبحاث التي تناولت تطوير الصيغ الدوائية للصادات الحيوية بشكل كبير نظراً إلى التعقيد المتزايد في الأمراض الناتجة عن العدوى الجرثومية والمتمثلة في تغير وازدياد المقاومة ضد الصادات الحيوية.

عُرفت السيفالوسبورينات (Cephalosporin's) سابقاً باسم سيفالوسبوريوم (Cephalosporium) والتي تم اكتشـافها عام 1945، تنتمي السـيفالوسـبورينات إلى واحدة من أهم أنواع الصـادات الحيوية واسـعة الطيف المعروفة باسـم الصـادات الحيوية بيتا لاكتام (Beta-lactam antibiotics) والتي تشابه مركبات البنسيلين من حيث البنية، تعتبر حلقة البيتا لاكتام الجزء الأساسي في البنية والتي تعمل على تثبيط نمو جدار خلية البكتيريا. تملك السيفالوسبورينات ذرة إضـافية في الحلقة الجانبية كما تتيح عمليات التحوير الكيميائي على البنية الحصـول على خصـائص إضـافية في النشـاط والمقاومة ضـد العدوى الجرثومية (Mehta and Sharma., 2016).



الشكل 3: الفرق البنيوي بين السيفالوسبورينات والبنسيلين (Steber, 2015).

تتمتع السيفالوسبورينات بطيف واسع النشاط ضد الجراثيم سالبة الغرام وموجبة الغرام مثل:

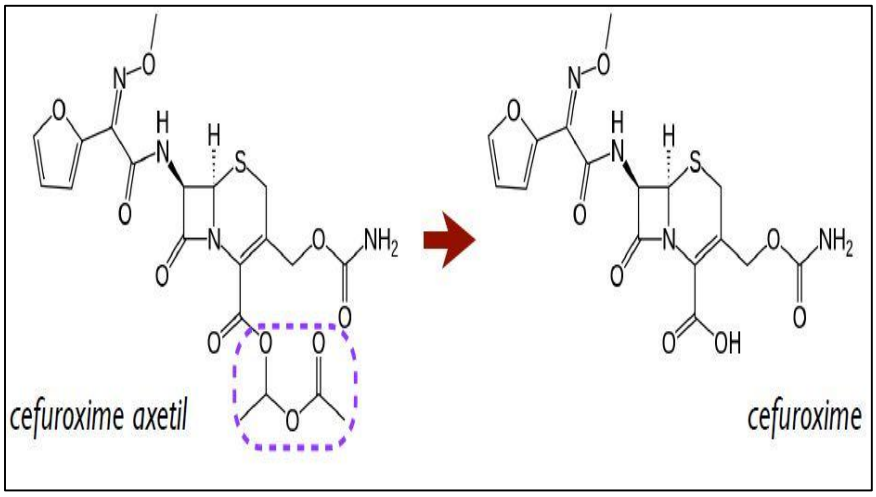
- المكورة العنقودية الذهبية (Staphylococcus aureus).
- العقدية ذات الرئة (Streptococcus Pneumonia).

- الزائفة الزنجارية (Pseudomonas Aeruginosa).
- الإشريكية القولونية (Escherichia coli).

تقسم السيفالوسبورينات إلى أجيال تختلف فيما بينها من حيث البنية والفعّالية الحيوية، يصنف السيفروكسيم اكسيتيل ضمن الجيل الثاني لعائلة السيفالوسورينات وأحد الصادات الحيوية المستعملة على نطاق واسع لعلاج الالتهابات البكتيرية (Dellamonica, 1994). حيث يُظهر فعالية عالية في علاج التهابات الجهاز التنفسي العلوي والسفلي إضافة إلى علاج التهابات الجلد والنسج اللينة وعلاج التهابات الجهاز البولي التناسلي كما يستعمل للأغراض الوقائية اثناء العمليات الجراحية (Pichichero, 2007). يكتب الاسم الكيميائي للسيفروكسيم اكسيتيل الموضحة صيغته في الشكل (4) وفق ما يلي:

1-Acetoxyethyl (6R, 7R)-3- [(carbamoyloxy) methyl]-7-{[(2Z)-2-(2-furyl)-2-(methoxyimino) acetyl] amino}-8-oxo-5-thia-1- azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate

(Udawat HS *et al*., 2013)



الشكل 4: الفرق البنيوي بين المركب الدوائي سيفروكسيم اكسيتيل والمركب الدوائي سيفروكسيم.

يُظهر السيفروكسيم اكسيتيل فعالية كبيرة ضد الجراثيم إيجابية الغرام وسالبة الغرام مما يجعله مناسباً جداً لعلاج التهابات الجهاز التنفسي العلوي عند الأطفال إلا أن ذوبانيته المنخفضة في الأوساط المائية (BP, 2009) تعتبر أحد سلبيات هذا المركب، حيث يعكس انخفاض الذوبانية والانحلالية والتبلل الصعوبات الكبيرة التي يواجهها القائمين على وضع الصيغة الدوائية النهائية (Vinod and Chenthilnathan., 2013).

2-1 الدراسة المرجعية

1-2-1 طرائق زيادة الذوبانية والانحلالية.

يعتبر تناول الأدوية عن طريق الفم (المستحضرات الفموية) الأكثر ملائمة وشيوعاً نظراً لما تتمتع به من ميزات عديدة مثل: تقبل المريض لتناول الجرعة الدوائية وانخفاض التكلفة وسهولة انتاج الجرعات الفموية. بالرغم من ذلك يوجد العديد من التحديات والصعوبات التي تواجه القائمين على وضع الصيغة الدوائية للمستحضرات الفموية وتتمثل بشكل رئيسي في انخفاض ذوبانيتها في الأوساط المائية وبالتالي انخفاض امتصاصها (Modasiya *et al*., 2012) توصلت الأبحاث الصيدلانية في السنوات الأخيرة إلى حل مشكلة انخفاض الذوبان في الأوساط المائية وزيادة التوافر الحيوي من خلال العديد من الطرائق منها:

1- ضبط درجة الحموضة (pH adjustment):

يؤثر التغير في درجة حموضة الجهاز الهضمي على التوافر الحيوي للأدوية، حيث يعتمد امتصاص الدواء بشكل كبير على انتشاره الذي يختلف وفقاً لدرجة حموضة المنطقة المنتشر بها وثابت التفكك الحمضي (pKa) للدواء وكذلك نفاذيته. تؤثر درجة حموضة الوسط المحيط (pH) في تأين الدواء مما يسبب تغير في صفة ذوبانه في الأوساط المائية (Nilesh *et al*., 2012).

يُعتبر الدم محلولاً موقياً ذو طبيعة قوية، لذا فإن الحقن الوريدي للأدوية قليلة الذوبان قد يرافقه ترسب ضمن مجال (pH= 7.2 – 7.4) ولتقييم مدى ملائمة العملية العلاجية كان لابد من دراسة موضوع سعة المحلول الموقي وإمكانية استخدام الأدوية قليلة الذوبان في العلاج الحقني.

تبلغ درجة حموضة المعدة (pH= 1 – 2) أما درجة حموضة الاثنا عشر (pH= 5 – 7.5) وبالتالي تتأثر ذوبانية الأدوية ذات الجرعات الفموية بشكل كبير وفقاً لدرجة حموضة وسط الانتشار، ويلعب السواغ دوراً في زيادة درجة حموضة الوسط إلى مجال أعلى من pKa الدواء ذو الصفة الحمضية – القاعدية مما قد يسبب زيادة في الذوبان لذلك فإن السواغات التي تضاف بوصفها عوامل رفع قلوية قد تزيد من ذوبانية الأدوية ذات الصفة القاعدية الضعيفة.

تُعتبر عملية ضـبط درجة حموضـة المركبات القابلة للتأين (حمضـية، قاعدية أو امفوتيرية) غاية في الأهمية بسـبب دورها الكبير في زيادة الاسـتقرار والذوبانية ويمكن تطبيق هذه العملية على المركبات المتبلورة مثل المركبات الدهنية قليلة الذوبان.

تُرافق عملية ضـبط درجة الحموضـة عملية اسـتعمال المذيبات مما يسـاعد على زيادة ذوبانية الأدوية قليلة الذوبان. يسـتخدم هذا النهج في الكثير من الأحيان وذلك لسـهولته وبسـاطته وقدرته على تقديم نتائج جيدة في زيادة ذوبانية الأدوية قليلة الذوبان في الأوسـاط المائية وتعزيز التوافر الحيوي (Chaudhary *et al.*, 2012).

تتمتع طريقة ضـبط درجة الحموضـة بالعديد من الميزات مثل: السـهولة في وضـع الصـيغة الدوائية واجراء التحاليل اللازمة والسـهولة في الإنتاج واسـتخدام كميات قليلة من المركب. كما يوجد بعض العيوب لهذه الطريقة تتمثل في: احتمالية الترسيب في المحاليل المائية الممددة التي لها درجة حموضة تكون فيها هذه المركبات اقل ذوبانية الأمر الذي يسبب مشاكل خطيرة عند الحقن الوريدي كالانسداد و التفاوت أو السمية عند العمل وفق درجات حموضـة غير مناسـبة فيزيولوجياً في حال المسـتحضـرات الفموية، تترسـب الأدوية قليلة الذوبان عند العمل بدرجة حموضـة يكون فيها الدواء قليل الذوبان الأمر الذي يعكس صـعوبة كبيرة في تفسـير المعطيات والنتائج، ومن المشـاكل التي قد تواجهنا عند العمل وفق هذه التقنية احتمالية تسـريع الحلمهة أو تحفيز عمليات التفكك الأخرى حيث تتمتع الأدوية الذوابة في الأوسـاط المائية بثبات كيميائي أقل مقارنة مع الحالة البلورية الصـلبة. وهذه الحالة تنطبق على كافة الأنظمة القابلة للذوبان في الأوساط المائية (Varun *et al.*, 2010).

2- تصغير أبعاد الجسيمات (Particle size reduction):

يمكننا تطبيق عملية تصـغير أبعاد الجسيمات من خلال التصـغير الميكروئي (Micronization) أو المعلقات النانوية (Nano suspension)، وتختلف الطريقتان فيما بينهما من خلال طريقة الحصـول على الأبعاد الموصوفة.

يمكن الحصـول على الأبعاد الميكروئية من خلال عملية الطحن (المطاحن الغروية)، وبما أن ذوبانية الدواء ترتبط بشكل جوهري بأبعاد جسيماته (Particle size) فإن عملية تصغير الأبعاد تعطي سطحاً فعالاً ذو مساحة كبيرة مما يحسن من ذوبانية الأدوية في الأوساط المائية (Modasiya *et al.*, 2012).

يُعرف نظام التعليق النانوي بأنه نظام ثنائي الطور يتألف من جسيمات الدواء النقي ذات الأبعاد النانوية المستقرة بواسطة العوامل الفعّالة سطحياً. تعتبر طريقة تصغير أبعاد الجسيمات من أهم الطرائق المستخدمة حديثاً في مجال إيصال الدواء لما لها من فوائد واعدة في عملية العلاج. يمكن أنّ تطبق هذه الطريقة على الأدوية قليلة الذوبان في الأوساط المائية والزيتية (Dhillon *et al*., 2014, Thota *et al*., 2014).

تتمتع هذه الطريقة بالعديد من الميزات مثل: عدم الحاجة إلى استعمال كميات كبيرة من المواد الفعّالة سطحياً لتحقيق عملية الاستقرار، الحصول على فعالية كبيرة ونتائج ناجعة في زيادة ذوبانية الأدوية قليلة الذوبان في الأوساط المائية مقارنة مع الطرائق الأخرى المتبعة في زيادة ذوبانية الأدوية. كما يوجد بعض العيوب لهذه التقنية تتمثل في: احتمال تكتل المواد بسبب الأبعاد الصغيرة، الحاجة إلى مهارات وتقنيات عالية الأداء للحصول على الأبعاد المطلوبة دون تكتل المواد، من الناحية الفنية تعتبر عملية تطوير ووضع الصيغة الدوائية للحقن الوريدي تحدياً كبيراً عند العمل وفق الأبعاد النانوية أو الميكروئية (Vemula *et al*., 2010).

3- المبعثرات الصلبة (Solid dispersion):

تُعتبر طريقة المبعثرات الصلبة الأكثر ملائمة لزيادة ذوبانية و معدّل انحلالية الأدوية قليلة الذوبان في الأوساط المائية، وتستعمل بشكل كبير للحصول على توافر حيوي مرتفع وفعالية علاجية عالية (Sarangi and Singh., 2017). يُعرف مصطلح المبعثرات الصلبة (Solid dispersion) بأنه تبعثر مكونّ فعّال واحد أو أكثر ذي طبيعة هيدروفوبية ضمن حامل أو منظومة غير فعّالة ذي طبيعة هيدروفيلية في الحالة الصلبة. حيث تتألف طريقة المبعثرات الصلبة من مجموعة من المنتجات الصلبة التي تحتوي على الأقل مكونين مختلفين: الأول دواء هيدروفوبي والثاني حامل هيدروفيلي، يستخدم في هذه الطريقة عدد من المحلات الشائعة مثل: الميتانول، الايتانول، الماء، الكلوروفورم وحمض الخل. (Giri *et al*., 2010, Shahroodi *et al*., 2008)

يمكن أن تصنف الحوامل الهيدروفيلية (المحبة للماء) الأكثر استعمالاً في طريقة المبعثرات الصلبة وفق (الشكل 5):

- ***حوامل الجيل الأول:***

تحتوي هذه المجموعة على الحوامل المتبلورة والحموض العضوية واليوريا والسكريدات.

- ***حوامل الجيل الثاني:***

تحتوي هذه المجموعة على البوليمرات الاصـــطناعية (Synthetical polymer) التي يدخل في تركيبها بولي ايتلين غليكول (PEG) والبوفيدون (PVP) والبوليمرات من فئة بولي ميتا اكريلات. كما تحتوي على البوليمرات الطبيعية مثل: مشـتقات السـيللوز كالبوليمر الحامل هيدروكســي بروبيل متيل سيللوز (HPMC) وهيدروكسي بروبيل سيللوز (HPC).

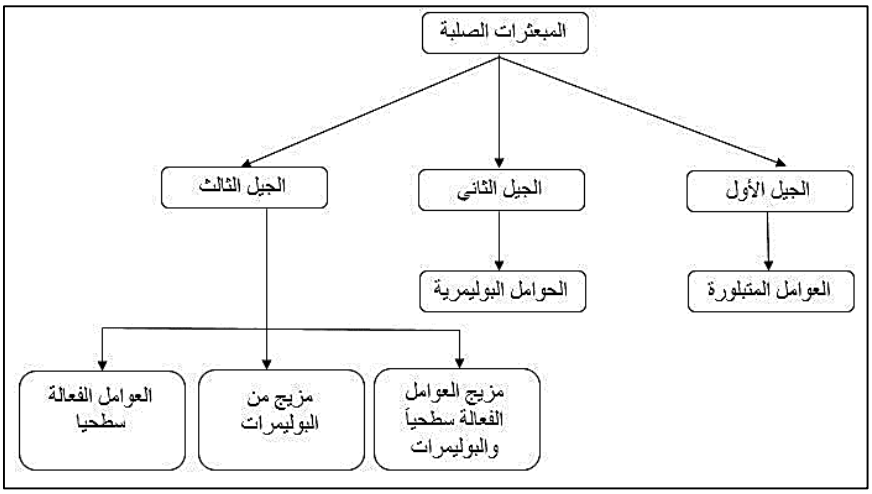
- ***حوامل الجيل الثالث:***

تحتوي هذه المجموعة على الحوامل الفعالة سطحياً مثل: بولي سوربات (Dhillon *et al*., 2014).

تعتبر عملية اختيار الحامل الدوائي المناسـب (Hallouard *et al*., 2016) من الأركان الهامة عند العمل وفق طريقة المبعثرات الصلبة، حيث تؤثر خصائص الحامل الدوائي بشكل كبير على خصائص ذوبانية الأدوية، ولزيادة ذوبانية الدواء ومعدّل انحلاليته يجب أن يســتوفي الحامل الدوائي المســتعمل المتطلبات الأساسية التالية:

- ذوبانية عالية في الماء.
- غير سام وخامل دوائياً.
- ثابت حرارياً وله نقطة انصهار منخفضة.
- قابل للذوبان في مجموعة من المذيبات المختلفة.
- متوافق كيميائياً مع الدواء.
- تشكيل ارتباط ضعيف مع الدواء.

يعتمد تحرر الدواء من منظومة المبعثرات الصــلبة على طبيعة الحامل الدوائي المســتعمل حيث يؤدي استعمال حوامل دوائية غير قطبية إلى تأخر تحرر الدواء من المنظومات المحضرة وعلى العكس يؤدي استعمال حوامل قطبية إلى تسريع تحرر الدواء من المنظومات المحضرة. من ناحية أخرى تلعب نسبة التحضــير (حامل–دواء) دوراً فعالاً في زيادة أو إنقاص معدّل الانحلالية ومن الشــائع أن يزداد معدّل الانحلالية مع زيادة نسبة الحامل الدوائي آخذين بعين الاعتبار النسبة العظمى من الحامل الدوائي وهي عبارة عن عتبة ينخفض بعدها معدّل الانحلالية (Shirke *et al*., 2015).



الشكل 5: التصنيف العام للمواد الحاملة المستعملة في طريقة المبعثرات الصلبة.

تتمتع هذه الطريقة بالعديد من الميزات مثل: الجسيمات الناتجة عند تطبيق طريقة المبعثرات الصلبة ذات أبعاد صغيرة مما يعطي سطحاً نوعياً كبيراً له تأثير واضح في زياد الذوبانية ومعدّل الانحلالية وبالتالي رفع قيمة التوافر الحيوي والفعّالية العلاجية، زيادة في قابلية التبلل الأمر الذي ينعكس ايجابياً على الذوبانية ومعدّل الانحلالية، تتمتع الجسيمات الناتجة عن تطبيق طريقة المبعثرات الصلبة بمسامية عالية تعتمد على نوع الحامل المستعمل، لها تأثير فعّال في زيادة الذوبانية ومعدّل الانحلالية وبالتالي زيادة امتصاص الجرعة الدوائية الأمر الذي يمكننا من استخدام جرعات دوائية أقل والحصول على نفس الفعالية. كما يوجد بعض العيوب لهذه الطريقة تتمثل في: تعتبر المنظومات المحضرة وفق طريقة المبعثرات الصلبة غير مستقرة ومتغيرة الصفة البنيوية وأكثر تأثراً بالتقادم الزمني، تتأثر المنظومات المحضرة وفق طريقة المبعثرات الصلبة بشكل كبير بالحرارة والرطوبة الأمر الذي ينعكس سلبياً على الشكل النهائي للمنتج.

على الرغم من الاهتمام البحثي الكبير الذي لاقته طريقة المبعثرات الصلبة إلا أنها مازالت محدودة الاستعمال التجاري والصناعي وذلك بسبب عدد من الأمور التي تُقيد هذه الطريقة مثل:

- ❖ انخفاض الاستقرار الفيزيائي والكيميائي للمنظومات المحضرة.
- ❖ طرائق التحضير بحاجة إلى مهارة عالية ومن الصعب تكرار تحضير عينات لها نفس الخصائص الفيزيائية والكيميائية.
- ❖ صعوبة صياغة المواد الناتجة عن طريقة المبعثرات الصلبة بشكل جرعات دوائية.
- ❖ الحاجة إلى عمليات تصنيع ذات مستوى عالي ومتطور (Tagalpallewar *et al.*, 2015).

1-2-2 استعمال البوليمرات في تحضير منظومات المبعثرات الصلبة.

أدى التقدم في علوم البوليمرات القابلة للتفكك الحيوي إلى تطوير صـيغ دوائية جديدة، كما أدى إدخال البوليمرات الجديدة إلى تطوير البوليمرات ذات الخصـائص الفريدة. اسـتخدمت البوليمرات في البداية كمذيبات ومثبتات وداعمات ميكانيكية للمسـاعدة في تحرير الأدوية بشـكل مسـتمر. تغيرت وظائف البوليمرات بشـكل كبير مع الزمن حيث تمّ تصـنيع البوليمرات القابلة للتفكك الحيوي لتلائم احتياجات محددة أو بالأحرى حل مشكلات محددة مرتبطة بتطوير الصيغ الدوائية (Kadajji and Betageri., 2011, Bedi *et al*., 2012).

تملك البوليمرات القابلة للذوبان في الأوسـاط المائية مجموعة واسـعة من التطبيقات الصـناعية مثل: الأغذية والمستحضرات الصيدلانية والطلاء والمنسوجات والورق والإنشاءات والمواد اللاصقة ومعالجة المياه وتعتبر البوليمرات التشـاركية القالبية القابلة للتفكك الحيوي أحد أهم البوليمرات المسـتعملة عند تطوير الصيغة الدوائية.

تعرّف البوليمرات التشاركية بأنها بوليمرات تتألف سلسلتها الرئيسية من تكرار لعدة وحدات (أكثر من مونومير) ومن أشكالها:

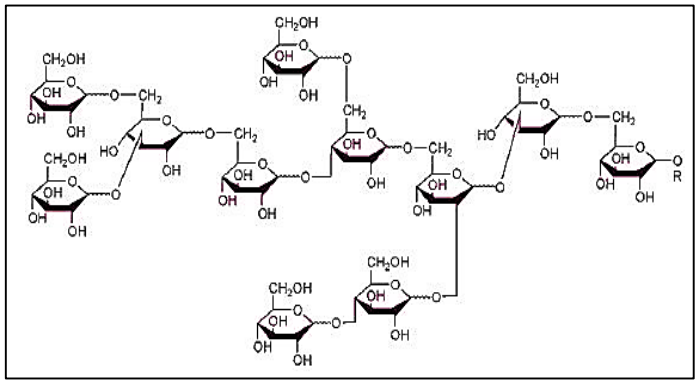
- البوليمر التشاركي العشوائي (Statistical (random) Copolymer).
- البوليمر التشاركي المتناوب (Alternate Copolymer).
- البوليمر التشاركي القالبي (Block Copolymer).

يوجد عدد كبير من البوليمرات المستعملة في عملية التصنيع الدوائي، ويختلف نوع البوليمر المستعمل وفقاً للمواصفة المطلوبة والخصائص التي يقدمها البوليمر ضمن الصيغة الدوائية (Kataoka *et al.*, 2001, Riess, 2003).

ومن البوليمرات المستخدمة نذكر:

1- بولي ديكستروز (Polydextrose):

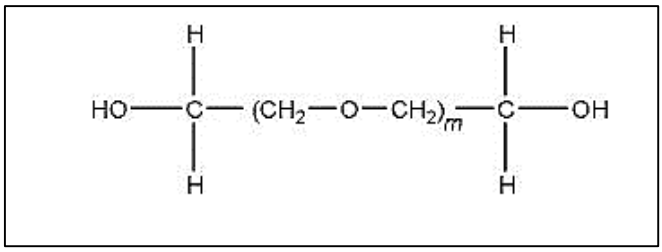
يستعمل بشكل واسع في الصناعات الصيدلانية عند العمل مع أشكال الجرعات الصلبة كالمضغوطات (Tablet).
له فائدة كبيرة في عمليات التحثير الرطب وعمليات الضـغط المباشـر وربط السـواغات معاً للحصـول على طبقة رقيقة تستعمل في عمليات التغطية (Film Coating Agent).



الشكل 6: الصيغة الكيميائية للبوليمر الدوائي بولي ديكستروز.
(Handbook of Pharmaceutical Excipients 6Ed, 2009).

2- بولي ايتلين غليكول (Polyethylene Glycol):

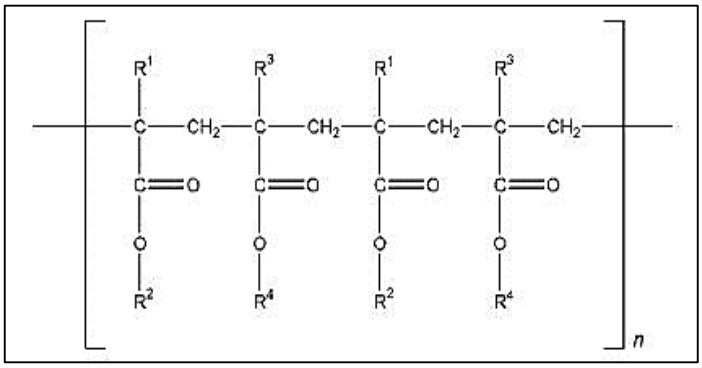
يستعمل على نطاق واسع وفي مجموعة متنوعة من المستحضرات الصيدلانية مثل: المستحضرات الحقنية والمستحضرات الموضعية والمستحضرات الفموية والمستحضرات العينية. أثبت جدارة كبيرة كبوليمر قابل للتفكك الحيوي عند العمل على تحضير أنظمة التوصيل الدوائي مضبوطة التحرر.



الشكل 7: الصيغة الكيميائية للبوليمر الدوائي بولي ايتلين غليكول.
(Handbook of Pharmaceutical Excipients 6Ed, 2009).

3- بولي ميتا اكريلات (Polymethacrylates):

تستعمل البوليمرات الدوائية من فئة ميتا اكريلات بشكل كبير عند وضع صيغ الجرعات الفموية (كبسولات ومضغوطات) كعامل تغطية، تختلف خصائص ذوبانية طبقة التغطية الناتجة وفقاً لخصائص البوليمر المستعمل.

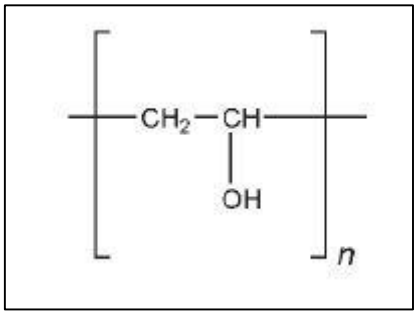


الشكل 8: الصيغة الكيميائية للبوليمرات الدوائية من فئة بولي ميتا اكريلات.

(Handbook of Pharmaceutical Excipients 6Ed, 2009).

4- بولي ڤينيل الكحول (Polyvinyl alcohol):

يستعمل بشكل كبير عند وضع صيغ الجرعات الموضعية والعينية، له تأثير كبير في تحضير المستحلبات كعامل تثبيت وكمادة رافعة للزوجة عند تحضير المستحضرات العينية.

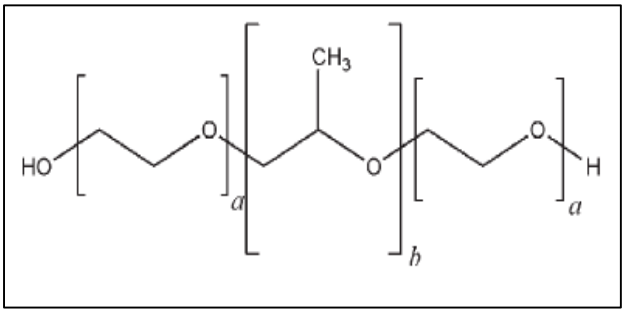


الشكل 9: الصيغة الكيميائية للبوليمر الدوائي بولي ڤينيل الكحول

(Handbook of Pharmaceutical Excipients 6Ed, 2009).

البولوكسامير (Poloxamer):

استعملت البوليمرات التشاركية القالبية من عائلة البولوكسامير في المستحضرات الصيدلانية لزيادة الذوبانية ومعدّل الانحلالية للأدوية قليلة الذوبان في الأوساط المائية، ويتكون بوليمر البولوكسامير بشكل أساسي من قالبين: الأول قسم قطبي من بولي أكسيد الإيتلين والثاني قسم غير قطبي من بولي أكسيد البروبلين معطية بوليمر تشاركي ثلاثي القالب لا أيوني (Pragnesh *et al*., 2013, Frim *et al*., 2004).



الشكل 10: الصيغة الكيميائية للبوليمر التشاركي ثلاثي القالب بولوكسامير

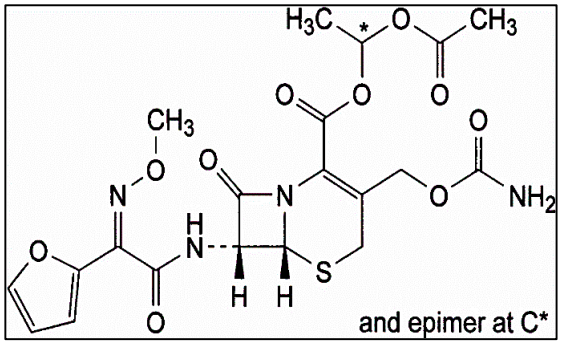
(Handbook of Pharmaceutical Excipients 6Ed, 2009).

يعتبر البوليمر الدوائي بولوكسامير من أكثر البوليمرات الملائمة لطريقة الصهر عند تحضير منظومات المبعثرات الصلبة نظراً إلى درجة انصهاره المنخفضة والتي تقارب 52 ˚C. كما يستطيع بوليمر البولوكسامير تشكيل المذيلات لقدرته على التجمع الذاتي وتعتبر الصفة القطبية المرتفعة التي يتمتع بها هذا البوليمر أحد أهم الصفات التي جعلته قادراً على زيادة الذوبانية ومعدّل الانحلالية للأدوية قليلة الذوبان في الأوساط المائية نتيجة ذوبان الدواء غير القطبي ضمن الهيكل الداخلي للمذيلة. يتوفر بوليمر البولوكسامير بدرجات مختلفة مثل بولوكسامير 188 وبولوكسامير 407، يعبر الرقم 18 بعد ضربه بالرقم 100عن الوزن الجزيئي للجزء الهيدروفوبي بينما يعبر الرقم 8 بعد ضربه بالرقم 10 عن النسبة المئوية للجزء الهيدروفيلي

(EI-Badry *et al*., 2013, Devi *et al*., 2013, Song *et al*., 2014).

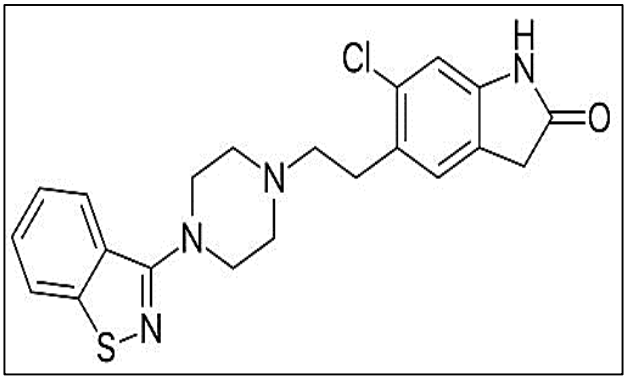
أظهرت طريقة المبعثرات الصلبة باستعمال البوليمرات التشاركية قدرتها على زياد ذوبانية ومعدّل انحلالية الأدوية قليلة الذوبان في الأوساط المائية. يوجد العديد من الدراسات المعنية والتي تناولت زيادة التوافر الحيوي من خلال تحسين الذوبانية ومعدّل الانحلالية بطريقة المبعثرات الصلبة ولا تزال هذه الدراسات بتطوّر وتقدم مستمرين. سنتطرّق إلى بعضٍ من هذه الدراسات.

- دراسة قام بها (Gorajana *et al*., 2015) طبقت من خلالها طريقة المبعثرات الصلبة على الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل باستعمال البوليمرات الدوائية بولي فينيل بيروليدون وبولي ايتلين غليكول. أظهرت الدراسة زيادة واضحة في ذوبانية ومعدّل انحلالية الصاد الحيوي (Cefuroxime axetil) سيفروكسيم اكسيتيل.



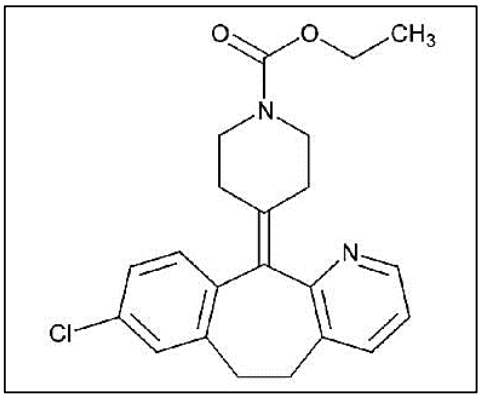
الشكل 11: الصيغة الكيميائية للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل (Cefuroxime axetil) (USP, 2007)

- أظهرت دراسة أخرى (Prasanthi *et al*., 2011) تأثير إضافة بوليمر البولوكسامير 188 بنسب مختلفة إلى دواء (**Ziprasidone**). طبقت عدة طرائق للحصول على منظومات المبعثرات الصلبة وأثبتت جميع الطرائق نجاعتها في تحسين وتطوير الصيغة الدوائية.



الشكل 12: الصيغة الكيميائية للمركب الدوائي (Ziprasidone).

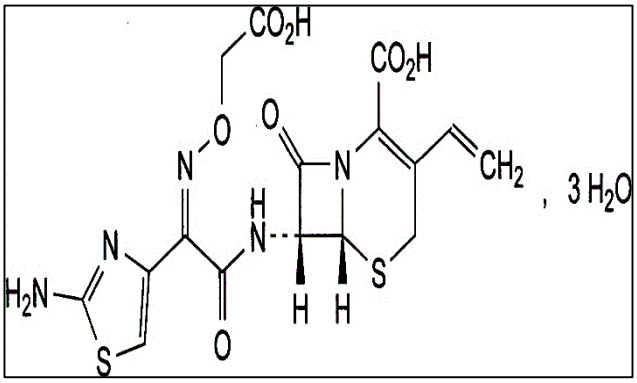
- توفّر البوليمرات التشاركية القابلة للتفكك الحيوي قاعدة يُرتكز عليها عند وضع الصيغة الدوائية وتطويرها، حيث أُثبتت قدرة البوليمرات من عائلة البولوكسامير على زيادة معدّل انحلالية وذوبانية العديد من الأدوية قليلة الذوبان في الأوساط المائية مثل دواء (Loratadine) من خلال تطبيق طريقة المبعثرات الصلبة باستعمال كلاً من البولوكسامير 188 و407 (Rahman *et al*., 2015).



الشكل 13: الصيغة الكيميائية للمركب الدوائي (Loratadine).

(USP, 2007)

- أجريت دراسة في جامعة كربلاء حُضرت من خلالها البلورات النانوية للصاد الحيوي سيفيكسيم (Cefixime) من خلال طريقة الترسيب بواسطة المذيب / المذيب المضاد باستعمال البوليمر الدوائي بولي فينيل بيروليدون كمادة مثبتة في الوسط المائي. تُظهر النتائج أنّ أفضل صيغة للبلورات النانوية للسيفيكسيم نتجت عن طريق إذابة 20 mg/mL من السيفيكسيم في الميثانول، بلغ متوسط حجم الجسيمات الناتجة 9 -11 nm، ومعدّل الانحلالية أعلى بكثير من معدّل انحلالية مسحوق السيفيكسيم الخام (Hussein and Mahmood., 2014).

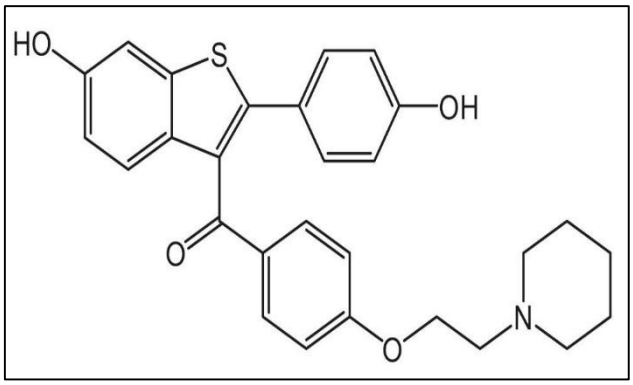


الشكل 14: الصيغة الكيميائية للصاد الحيوي (Cefixime).

(USP, 2007)

- حُضرت البلورات الميكروئية للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ودُرست خصائصها في عام 2009 باستعمال عدة أنواع من البوليمرات الدوائية مثل (بولي ڤينيل بيروليدون وهيدروكسي بروبيل ميتيل سيليلوز وحلقي الديكسترين). لوحظ ازدياد في الذوبانية ومعدّل الانحلالية مقارنة مع معدّل انحلالية وذوبانية المسحوق الخام للصاد الحيوي (Bhise and Nighute., 2009).

- استُعملت عام 2013 اشعة المايكرويف لتحضير منظومات المبعثرات الصلبة بطريقة الصهارة للمركب الدوائي (Raloxifene HCl) بوجود هيدروكسي بروبيل ميتيل سيليلوز كحامل دوائي. لوحظ ازدياد واضح في معدّل انحلالية وذوبانية المركب الدوائي عند استعمال نسبة تحضير (1:5 بوليمر–دواء) كما أوضحت دراسة المسح الحراري التفاضلي تحول بنية المركب الدوائي من شكل بلوري إلى عديم الشكل (Patil *et al*.,2013).



الشكل 15: الصيغة الكيميائية للمركب الدوائي (Raloxifene HCl).
(USP, 2011)

- دراسة قام بها (Sruti *et al*., 2013) استعمل من خلالها البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 ومركب نيوسيلين (Neusilin US2) لتحضير منظومات المبعثرات الصلبة للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل، أظهرت الدراسة زيادة واضحة في معدّل انحلالية وذوبانية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ونجاعة الطرائق المستعملة لتحضير منظومات المبعثرات الصلبة.

- دراسة قام بها (Ibolya *et al*., 2011) حُضرت من خلالها منظومات المبعثرات الصلبة للمركب الدوائي (Flufenamic acid) باستعمال البوليمر الدوائي بولي ايتلين غليكول 4000 و6000. وصفت المنظومات المحضرة بواسطة اختبار المسح الحراري التفاضلي (DSC) والأشعة السينية (X-Ray Diffraction). أظهرت المنظومات المحضرة ارتفاعاً واضحاً في معدّل الانحلالية الأمر الذي ينعكس ايجابياً في تطوير الصيغة الدوائية.

- اســـتعمل البوليمر الدوائي بولوكســـامير 188 لزيادة معدّل انحلالية العديد من المركبات الدوائية مثل (sulfadiazine & sulfisoxazole, sodium diclofenac, midazolam)
(Reddy, Khalil, Gouda., 1976, Datta and Kaur., 2014, Jithendra *et al*., 2013)

3-2-1 طرائق تحضير منظومات المبعثرات الصلبة.

اســـتعملت العديد من الطرائق لتحضـــير منظومات المبعثرات الصـــلبة مثل: طريقة المذيب وطريقة الانصـــهار وطريقة التبخير من الصـــهارة وطريقة تبخير المذيب وطريقة العجن وطريقة الســـائل فوق الحرج وطريقة التجفيد. تختلف طرائق تحضـــير منظومات المبعثرات الصـــلبة فيما بينها وفقاً لطبيعة الدواء والبوليمر الدوائي الحامل وسنناقش أدناه الطرائق المستعملة ضمن هذا البحث.

1- طريقة تبخير المذيب (Solvent Evaporation Method):

يُستعمل في هذه الطريقة مذيب مشترك للدواء والبوليمر الدوائي الحامل والذي يتم تبخيره للحصول على طبقة خالية من المذيب تحوي كلاً من الدواء والبوليمر تُجفف حتى الحصول على الوزن الثابت.

الخطوة الأولى في هذه الطريقة تتضمن إذابة الدواء والبوليمر بشكل منفصل في مذيب مشترك مناسب حتى الحصـــول على محلول صـــافي ومتجانس، أما الخطوة الثانية فتتضـــمن عملية التخلص المذيب للحصـــول على طبقة خالية من المذيبات تحوي كلأ من الدواء والبوليمر والحصـــول على منظومة المبعثرات الصلبة.

تمتاز طريقة تبخير المذيب بالحفاظ على منظومة دواء-بوليمر من التفكك الحراري نظراً الى انخفاض الحرارة اللازمة لتبخير المذيبات العضوي (Tomar *et al.*, 2013, Saffoon *et al*., 2011).

2- طريقة التبخير من الصهارة (Melting Evaporation Method):

الخطوة الأولى في هذه الطريقة تتضمن إذابة الدواء في مذيب مناسب حتى الحصول على محلول صافي ومتجانس، أما الخطوة الثانية فتتضمن عملية صهر البوليمر الدوائي عند درجة حرارة مناسبة بعد ذلك يُخلط المحلول الدوائي مع البوليمر المصهور ويستمر التحريك حتى الحصول على محلول متجانس، يتم تبخير المذيب حتى ثبات الوزن والحصول على طبقة خالية من المذيب تحوي كلاً من الدواء والبوليمر والحصول على منظومة المبعثرات الصلبة (Dhillon *et al*., 2014).

3- طريقة المذيب (Solvent Method):

تعتمد هذه الطريقة على اذابة الكميات الموزونة من الدواء والبوليمر الدوائي في أقل كمية كافية من مذيب مناسب حتى الحصول على محلول صافي، تُترك العينات في درجة حرارة الغرفة لتبخير المذيب والحصول على كتلة جافة ثابتة الوزن تحوي كلاً من الدواء والبوليمر والحصول على منظومة المبعثرات الصلبة (EI-Badry *et al.*, 2013, Bhalerao *et al*., 2013).

4- طريقة العجن (Kneading Method):

تعتمد هذه الطريقة على اضـــافة الدواء إلى البوليمر الدوائي المخلوط بكمية قليلة من المذيب ومن ثم تُعجن المواد بشــكل جيد لمدة زمنية معينة، يُجفف المذيب في درجة حرارة الغرفة حتى الحصــول على كتلة خالية من المذيبات تحوي كلأ من الدواء والبوليمر والحصـــول على منظومة المبعثرات الصـــلبة (Shirke *et al*., 2015, Rahman *et al*., 2015).

5- طريقة المزيج الفيزيائي (Physical mixture):

تعتمد هذه الطريقة على مزج كمية موزونة من الدواء والبوليمر الدوائي ضمن اطباق بيتري مزجاً فيزيائياً باستعمال القضيب الزجاجي حتى التجانس الكامل (EI-Badry *et al.*, 2013).

الفصل الثّاني

القسم العملي

2-1 المواد والأجهزة المستعملة

2-1-1 المواد المستعملة (Materials used).

فوسفات أحادية الصوديوم (Avonchem – sodium hydrogen phosphate).

فوسفات ثنائية الصوديوم (Avonchem – disodium hydrogen phosphate).

صاد حيوي سيفروكسيم اكسيتيل (Aurobindo – Cefuroxime axetil).

هيدروكسيد الصوديوم (Scharlau – sodium hydroxide extra pure).

حمض الفوسفور المركّز 85% (Panreac – phosphoric acid).

ديكستروز 5% (Dextrose – مسعود وقداح فارما).

ايتانول مطلق (Panreac – ethanol absolute).

ميتانول (E. Merck – methanol).

السلالات البكتيرية

استعملت السلالة البكتيرية سالبة الغرام *Escherichia coli* من العينات التي جرى عزلها من عينات مرضية في مركز الضاحية الطبي بريف دمشق.

الأوساط الزرعية المستعملة في البحث

استُعمل الوسط المغذي ديكستروز 5% لاستزراع وتنمية الجرثومة الممرضة ودراسة فعاليتها الحيوية.

2-1-2 الأجهزة المستعملة (Apparatus used).

1- مطيافية ما تحت الأحمر (ATR-FTIR Spectroscopy).

سجلت أطياف ما تحت الأحمر بطريقة ATR- FTIR في المجال بين $400 - 4000\ cm^{-1}$ باستعمال (TENSOR 27 – BRUKER) وبدقة $4\ cm^{-1}$ وسرعة مسح 32.

2- مطيافية ما فوق البنفسجي (UV-VIS spectroscopy).

سُجلت أطياف ما فوق البنفسجي بمسح الأطوال الموجية 400 nm – 200 باستعمال المطياف (UV- SHIMADZU 1800).

3- اختبار المسح الحراري التفاضلي

(Differential scanning calorimetry (DSC) analysis).

استعمل جهاز ((Mettler Toledo instrument (DSC20) للتحليل الحراري لمنظومات المبعثرات الصـلبة المحضـرة، أجريت الاختبارات في جو من النتروجين (100 mL/min) وعند معدل حراري (10 ˚C/min) ضمن المجال الحراري (25 ˚C – 300).

4- اختبار الانحلالية (In vitro dissolution studies).

اسـتعمل جهاز (Pharma Test DT 70, Germany) لإجراء اختبارات الانحلالية وفق الشـروط (الزمن: 60 min، سرعة التحريك: 50 rpm، الحرارة: 37.5 ˚C)

2-2 طرائق العمل

2-2-1 تحضير منظومة المبعثرات الصلبة بطريقة التبخير من الصهارة (Melting Evaporation Method).

حُضرت ثلاث منظومات تبعثر صلب بطريقة التبخير من الصهارة وفق النسب الوزنية (1:1 و1:2 و1:3 بوليمر – دواء) كما هو موضح في الجدول (1).

بداية يتم طحن حثيرات البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 للحصول على بودرة ناعمة ومن ثمّ يوزن (1 g و2 g و3 g) من البوليمر الدوائي بولوكسامير 188. توضع الكميات الموزونة في ثلاث بياشر منفصلة سعة 100 mL وتُنقل إلى حمام مائي درجة حرارته 70 ˚C. تُترك العينات لمدة 15 min حتى تمام الانصهار.

توزن ثلاث عينات مقدارها 1 g من الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل، تُنقل العينات الموزونة إلى ثلاث بياشر منفصلة سعة 100 mL يحوي كل منها على 40 mL ميتانول تُحرك العينات لمدة 30 min حتى الذوبان الكامل لبودرة الصاد الحيوي.

تُصب عينات الصاد الحيوي المذابة في البياشر الحاوية على مصهور البوليمر الدوائي والموضوعة في حمام مائي درجة حرارته 70 ˚C وتُمزج باستعمال التحريك المغناطيسي حتى التجانس الكامل وتبخير كامل كمية المذيب المستعمل والحصول على كتلة صلبة تُنقل مباشرة إلى المجمدة. تُجفف الكتلة الناتجة وتطحن للحصول على بودرة ناعمة تُحفظ في المجفف (Desiccators).

2-2-2 تحضير منظومة المبعثرات الصلبة بطريقة المذيب (Solvent Method).

حُضرت ثلاث منظومات تبعثر صلب بطريقة المذيب وفق النسب الوزنية (1:1 و1:2 و1:3 بوليمر – دواء) كما هو موضح في الجدول (1).

بداية يتم طحن حثيرات البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 للحصول على بودرة ناعمة ومن ثمّ يوزن (1 g و2 g و3 g) من البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 و (1 g) من بودرة الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل. توضع الكميات الموزونة في ثلاث بياشر منفصلة سعة 250 mL يحوي كل

منها على 100 mL ميتانول، تغلق البياشـــر و تحرك العينات لمدة 90 min باســـتعمال التحريك المغناطيسي حتى الذوبان الكامل لبودرة البوليمر الدوائي والصاد الحيوي.

تُترك العينات في حرارة الغرفة حتى تبخير كامل كمية المذيب المستعمل والحصـول على كتلة صـلبة تُنقل مباشرة إلى المجمدة. تُجفف الكتلة الناتجة وتُطحن للحصول على بودرة ناعمة تُحفظ في المجفف (Desiccators).

3-2-2 تحضير منظومة المبعثرات الصلبة بطريقة العجن (Kneading Method).

حُضرت ثلاث منظومات تبعثر صلب بطريقة العجن وفق النسب الوزنية (1:1 و1:2 و1:3 بوليمر – دواء) كما هو موضح في الجدول (1).

بداية يتم طحن حثيرات البوليمر الدوائي بولوكسـامير 188 للحصـول على بودرة ناعمة ومن ثمّ يوزن (1 g و2 g و3 g) من البوليمر الدوائي بولوكســامير 188. تُنقل العينات الموزونة إلى ثلاثة أطباق بيتري (Petri dishes) منفصلة.

توزن ثلاث عينات مقدارها 1 g من الصـاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل، تُنقل العينات الموزونة إلى أطباق البيتري الحاوية على البوليمر الدوائي بولوكســامير 188 ومن ثمّ تُمزج بودرة الصـــاد الحيوي وبودرة البوليمر الدوائي باســتعمال 1 mL ميتانول وقضــيب التحريك الزجاجي لمدة 10 min حتى الحصول على خليط متجانس.

تُجفف عينات المنظومات المحضــرة لمدة 48 h في حرارة الغرفة. تُطحن الكتلة الناتجة للحصــول على بودرة ناعمة تُحفظ في المجفف (Desiccators).

2-2-4 تحضير منظومة المبعثرات الصلبة بطريقة تبخير المذيب (Solvent Evaporation Method).

حُضرت منظومة تبعثر صلب واحدة بطريقة تبخير المذيب وفق النسبة الوزنية (1:3 بوليمر – دواء) كما هو موضح في الجدول (1).

بداية يتم طحن حثيرات البوليمر الدوائي بولوكسـامير 188 للحصـول على بودرة ناعمة ومن ثمّ يوزن (3 g) من البوليمر الدوائي بولوكسـامير 188. توضـع الكمية الموزونة في بيشـر سـعته 250 mL

يحوي على 50 mL ميتانول، تُحرك العينة باستعمال المحرك المغناطيسي لمدة 30 min حتى تمام الذوبان.

توزن عينة مقدارها 1 g من الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل وتُنقل إلى بيشر سعة 250 mL يحوي على 40 mL ميتانول تُحرك العينة لمدة 30 min حتى الذوبان الكامل لبودرة الصاد الحيوي. تُصب عينة الصاد الحيوي المذابة في البيشر الحاوي على محلول البوليمر الدوائي وتُمزج باستعمال التحريك المغناطيسي حتى التجانس الكامل. يوضع البيشر في حمام مائي درجة حرارته 70 ˚C وتُحرك المنظومة حتى التجانس الكامل وتُبخير كامل كمية المذيب المستعمل والحصول على كتلة صلبة تُنقل مباشرة إلى المجمدة. تُجفف الكتلة الناتجة وتُطحن للحصول على بودرة ناعمة تُحفظ في المجفف (Desiccators).

2-2-5 تحضير منظومة المبعثرات الصلبة بطريقة المزيج الفيزيائي (Physical Mixture Method).

حُضرت ثلاث منظومات تبعثر صلب بطريقة المزيج الفيزيائي وفق النسب الوزنية (1:1 و1:2 و1:3 بوليمر – دواء) كما هو موضح في الجدول (1).

بداية يتم طحن حثيرات البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 للحصول على بودرة ناعمة ومن ثمّ يوزن (1 g و2 g و3 g) من البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 و (1 g) من بودرة الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل. تُنقل العينات الموزونة إلى ثلاثة أطباق بيتري (Petri dishes) منفصلة. تمزج العينات معاً باستعمال قضيب التحريك الزجاجي لمدة 10 min حتى الحصول على خليط متجانس يُحفظ في المجفف (Desiccators).

الجدول –1 نسبة البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 إلى الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل في منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة.

نسبة التحضير (بوليمر-دواء)	رمز المنظومة	طريقة التحضير
1: 1	ME_1	التبخير من الصهارة
1: 2	ME_2	
1: 3	ME_3	
1: 1	S_1	المذيب
1: 2	S_2	
1: 3	S_3	
1: 1	K_1	العجن
1: 2	K_2	
1: 3	K_3	
1: 3	SE_3	تبخير المذيب
1: 1	P_1	المزيج الفيزيائي
1: 2	P_2	
1: 3	P_3	

2-2-6 تحضير عينات المنحني العياري (Standard curve).

يُحضر محلول ام تركيزه 500 µg/mL من خلال إذابة 50 mg من الصاد الحيوي النقي في 100 mL ميتانول، استُعمل المحلول الأم لتحضير سلسلة عيارية تراكيزها (2.5, 5, 10, 15, 20 µg/mL) استعمل المحلول الفوسفاتي الموقي pH=6.8 عند اجراء تمديد العينات (Pande and Biyani., 2017).

2-2-7 تعيين المحتوى الدوائي (Drug content).

تحضير عينات الاختبار:

تُحضر عينات اختبار تعيين المحتوى الدوائي للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ضمن منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة من خلال وزن 150.3 mg من الصاد الحيوي النقي كعينة شاهدة وما يكافئ هذا الوزن من المنظومات المحضرة كما هو موضح في الجدول (2). تُنقل العينات الموزونة إلى بوالين معايرة سعة 100 mL باستعمال الميتانول بوصفه مذيب جيد للصاد الحيوي سيفروكسيم

اكسـيتيل والبوليمر الدوائي بولوكسـامير 188 تُحرك العينات باسـتعمال جهاز الأمواج فوق الصـوتية حتى تمام الذوبان، يُضاف الميتانول إلى بوالين المعايرة لإتمام الحجم المطلوب.

الجدول –2 الوزن المصحح لكمية الصاد الحيوي ضمن منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة.

رمز المنظومة	الوزن المصحح (mg)
CA	**150.3**
ME_1	**300.6**
ME_2	**450.9**
ME_3	**601.2**
S_1	**300.6**
S_2	**450.9**
S_3	**601.2**
K_1	**300.6**
K_2	**450.9**
K_3	**601.2**
SE_3	**601.2**
P_1	**300.6**
P_2	**450.9**
P_3	**601.2**

نأخذ بواسـطة ماصـة معيارية حجماً مقداره 0.5 mL ويُنقل إلى بوالين معايرة سـعة 50 mL ونُمدد باستعمال الميتانول إلى الحجوم المطلوبة (Pritam *et al*., 2011).

<u>تحضير المحلول العياري:</u>

يُحضـر المحلول العياري للصـاد الحيوي سـيفروكسـيم اكسـيتيل من خلال وزن 75.2 mg من بودرة الصـاد الحيوي النقي سـيفروكسـيم اكسـيتيل، تُنقل العينة الموزونة إلى بالون معايرة سـعة 50 mL باسـتعمال الميتانول بوصـفه مذيب جيد للصـاد الحيوي سـيفروكسـيم اكسـيتيل تُحرك عينة المحلول العياري باسـتعمال جهاز الأمواج فوق الصـوتية حتى تمام الذوبان، يُضـاف الميتانول لإتمام الحجم المطلوب. نأخذ بواسـطة ماصـة معيارية حجماً مقداره 0.5 mL وينقل إلى بالون معايرة سـعة 50 mL ونُمدد باستعمال الميتانول إلى الحجم المطلوب.

8-2-2 اختبار الذوبانية (Solubility studies).

تحضير عينات الاختبار:

تُحضر عينات اختبار الذوبانية للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ضمن منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة من خلال وزن 150.3 mg من الصاد الحيوي النقي سيفروكسيم اكسيتيل وما يكافئ هذا الوزن من المنظومات المحضرة كما هو موضح في الجدول (2).

تُنقل العينات الموزونة إلى بوالين معايرة سعة 250 mL ويُضاف لكل منها كمية من الماء المقطر للوصول الى الوزن 100 g، توضع العينات في جهاز الأمواج فوق الصوتية مدة 60 min مع المحافظة على درجة حرارة 37.5 ˚C، ثمّ تُنقل العينات إلى جهاز رج درجة حرارته 37.5 ˚C وسرعة التحريك 100 rpm لمدة 24 h. تُترك العينات في جهاز الرج دون تحريك عند درجة الحرارة 37.5 ˚C لمدة 12 h، تُرشح العينات باستعمال ورق الترشيح وتُحفظ في مكان جاف بعيداً عن الضوء، نأخذ بواسطة ماصة معيارية حجماً مقداره 0.5 mL ويُنقل إلى بوالين معايرة سعة 50 mL ونُمدد باستعمال الميتانول إلى الحجوم المطلوبة (Gorajana *et al*., 2015).

تحضير المحلول العياري:

يُحضر المحلول العياري للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل من خلال وزن 75.2 mg من بودرة الصاد الحيوي النقي سيفروكسيم اكسيتيل، تُنقل العينة الموزونة إلى بالون معايرة سعة 50 mL ويضاف 10 mL ميتانول بوصفه مذيب جيد للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل و25 mL ماء مقطر، تُحرك عينة المحلول العياري باستعمال جهاز الأمواج فوق الصوتية حتى تمام الذوبان، يُضاف الماء المقطر لإتمام الحجم المطلوب. نأخذ بواسطة ماصة معيارية حجماً مقداره 0.5 mL ويُنقل إلى بالون معايرة سعة 50 mL ونُمدد باستعمال الماء المقطر إلى الحجم المطلوب.

9-2-2 اختبار الانحلالية (In vitro dissolution studies):

تحضير عينات الاختبار:

تُحضر عينات اختبار الانحلالية للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ضمن منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة من خلال وزن 150.3 mg من الصاد الحيوي النقي وما يكافئ هذا الوزن من

المنظومات المحضرة كما هو موضح في الجدول (2)، توضع الكميات الموزونة في جهاز الانحلالية ويستعمل محلول فوسفاتي موقي pH: 6.8 حجمه 900 mL كوسط انحلال، يُضبط الجهاز عند الشروط التالية (المجداف: 2، الزمن: 60 min، سرعة التحريك: 50 rpm، الحرارة: 37.5 ˚C) يتم اخذ عينات بحجم 10 mL وفق الفترات الزمنية التالية:

(5, 10, 15, 25, 30, 40, 50, 60 min)، تُرشح العينات المأخوذة باستعمال ورق الترشيح، نأخذ بواسطة ماصة معيارية حجماً مقداره 2 mL وتُنقل إلى بوالين معايرة سعة 25 mL ونُمدد باستعمال المحلول الموقي المحضر مسبقاً pH=6.8 إلى الحجم المطلوب.

تحضير المحلول العياري:

يُحضر المحلول العياري للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل من خلال وزن 33.4 mg من بودرة الصاد الحيوي النقي سيفروكسيم اكسيتيل، تُنقل العينة الموزونة إلى بالون معايرة سعة 50 mL ويضاف 10 mL ميتانول بوصفه مذيب جيد للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل و 25 mL من المحلول الفوسفاتي الموقي pH=6.8، تُحرك عينة المحلول العياري باستعمال جهاز الأمواج فوق الصوتية حتى تمام الذوبان، يضاف المحلول الموقي pH=6.8 لإتمام الحجم المطلوب. نأخذ بواسطة ماصة معيارية حجماً مقداره 0.5 mL ويُنقل إلى بالون معايرة سعة 25 mL ونُمدد باستعمال المحلول الموقي pH=6.8 إلى الحجم المطلوب (Jithendra *et al*., 2013).

الفصل الثّالث

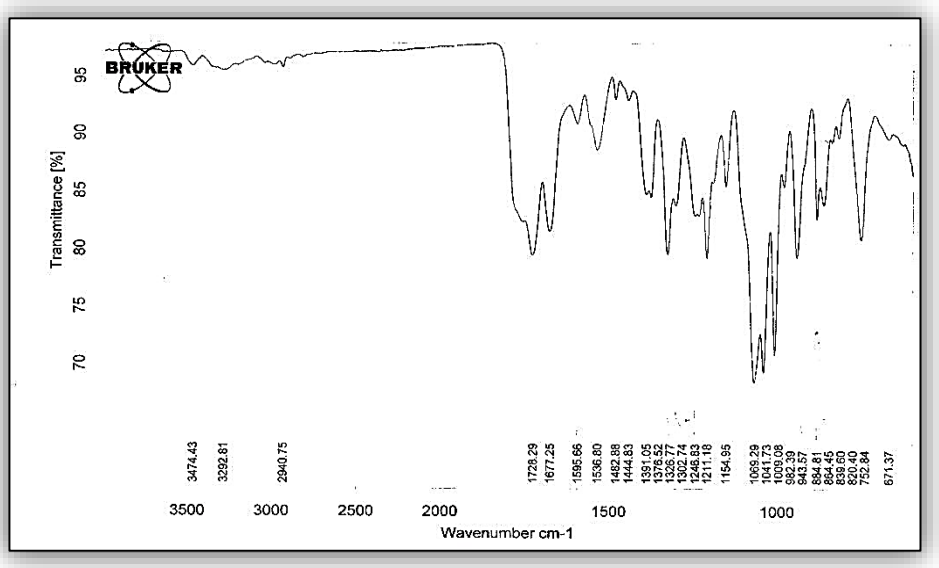
النّتائج والمناقشة

3- النتائج والمناقشة

3-1 مطيافية ما تحت الأحمر (ATR- FTIR spectroscopy):

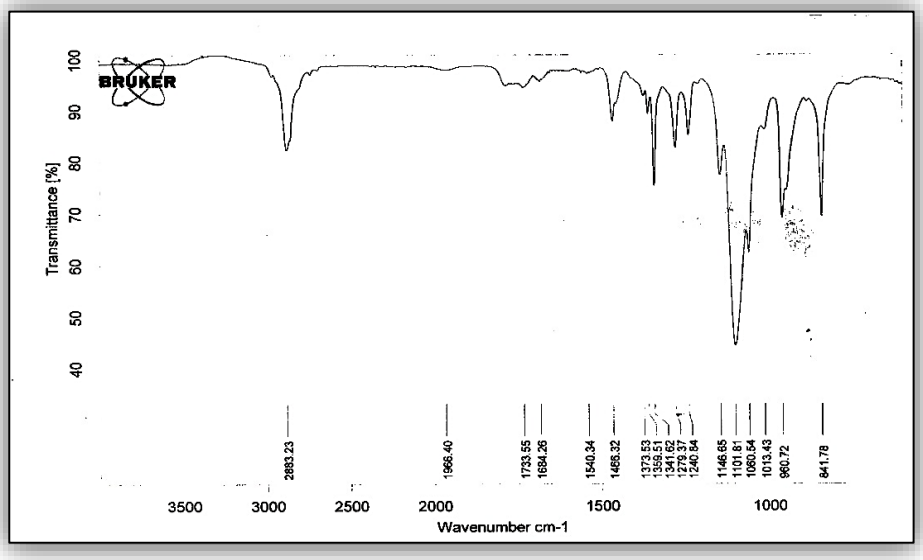
استعملت تقنية الـــــ (ATR-FTIR) في تسجيل أطياف ما تحت الأحمر للصاد الحيوي النقي سيفروكسيم اكسيتيل والحامل الدوائي بولوكسامير 188 ومنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة والمزيج الفيزيائي.

يوضح الشكل (16) طيف ما تحت الأحمر للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل حيث تظهر عصابتي امتصاص تشيران لزمرة الكربونيل عند ($1677.25cm^{-1}$) ناتجة عن امتطاط زمرة كربونيل الأميد، كما تظهر عصابتي امتصاص عند ($1728cm^{-1}$) تشير إلى امتطاط زمرة الكربونيل C=O في الإستر القينيلي وعند ($3474.47cm^{-1}$) تشير إلى امتطاط N-H الثانوي، نتوقع من خلال طيف ما تحت الأحمر وجود روابط هيدروجينية داخلية نتيجة عدم ظهور عصابتي امتطاط زمرة $N-H_2$ بشكل واضح



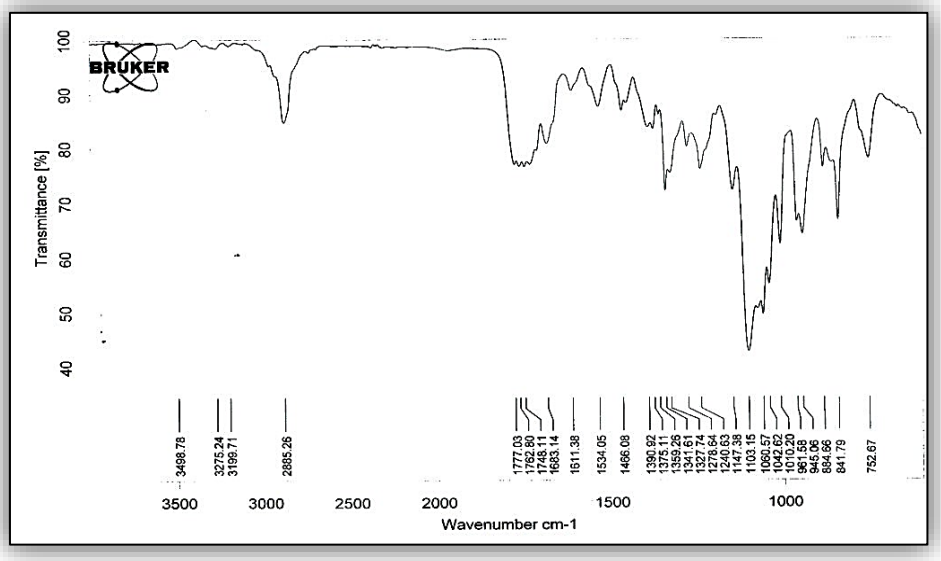
الشكل 16: طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل.

يُبيّن الشكل (17) طيف ما تحت الأحمر للبوليمر الدوائي بولوكسامير 188 حيث تظهر عصابات الامتصاص المميزة عند ($3447.94cm^{-1}$، $2883.23cm^{-1}$) وعند ($1101.81cm^{-1}$) ناتجة عن امتطاط زمر O-H و C-H و C-O على الترتيب.

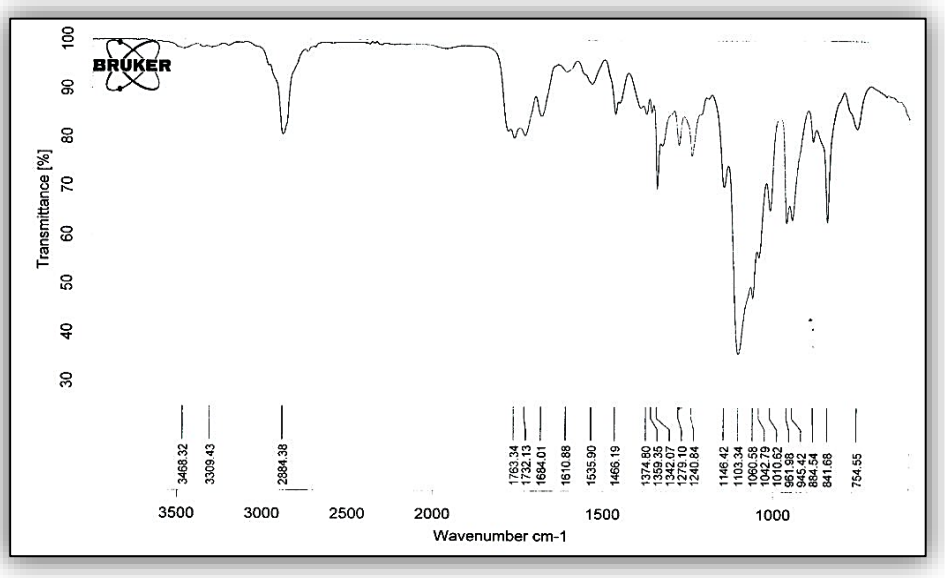


الشكل 17: طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR للبوليمر الدوائي بولوكسامير 188.

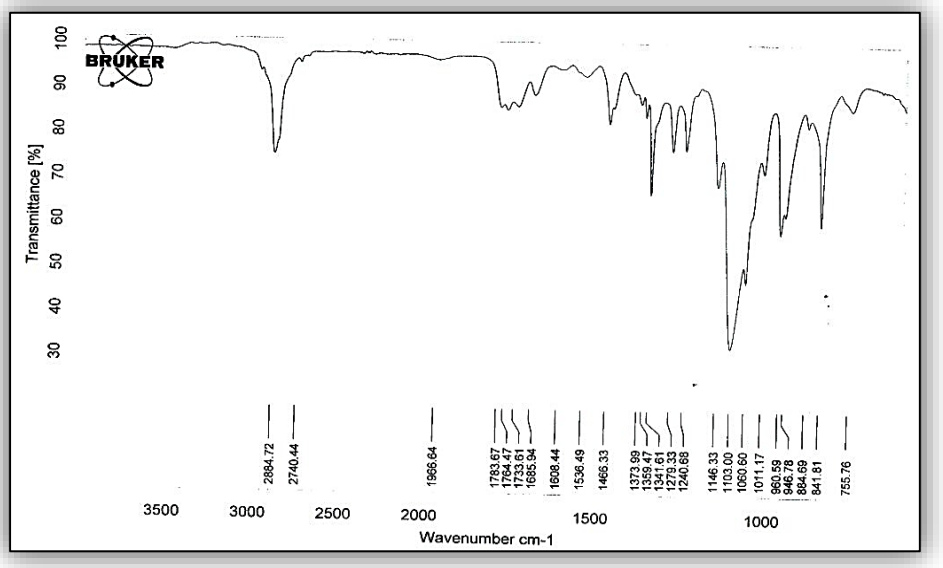
بالنظر إلى أطياف ما تحت الأحمر لمنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة والمزيج الفيزيائي الأشكال (18 إلى 28) نلاحظ عدم وجود انزياح في عصـــابات الامتصـــاص المميزة للزمر الوظيفية العائدة للصـاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل والبوليمر الدوائي بولوكسـامير 188، لذا نتوقع من خلال دراستنا عدم وجود أي تفاعل كيميائي بين الدواء والبوليمر في منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة (Arora *et al*., 2010, Dua *et al*., 2011, Anusha *et al*., 2013).



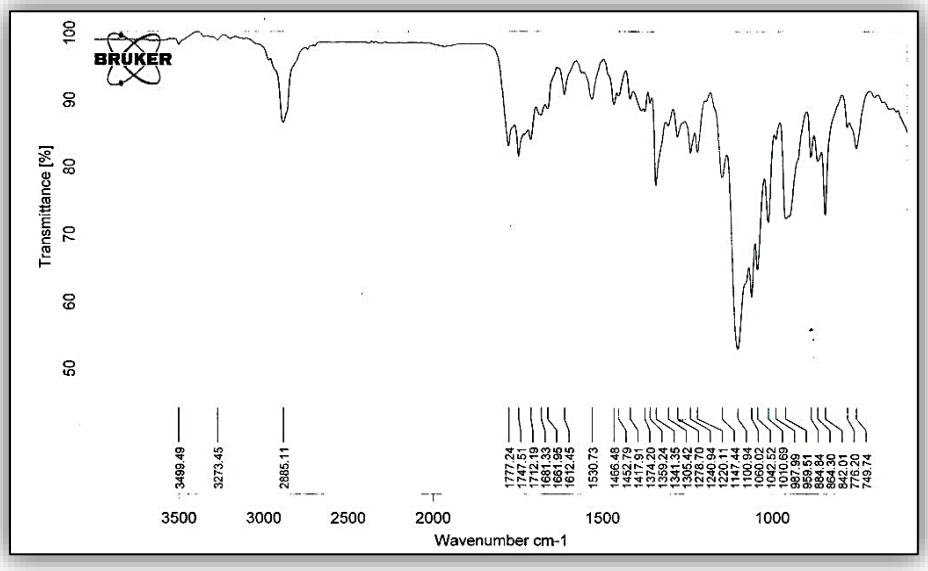
الشكل 18: طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة التبخير من الصهارة بنسبة (1:1).



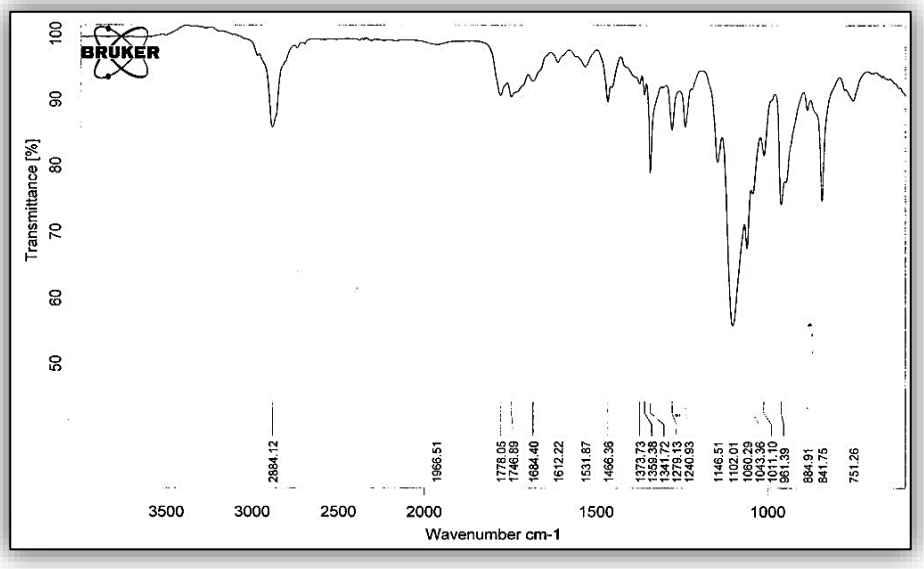
الشكل 19: طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة التبخير من الصهارة بنسبة (1:2).



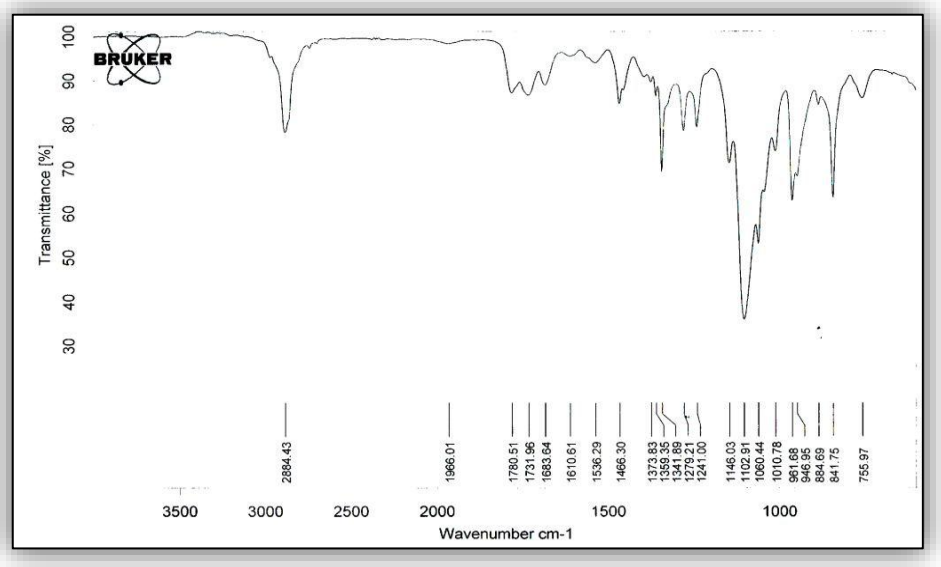
الشكل 20: طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة التبخير من الصهارة بنسبة (1:3).



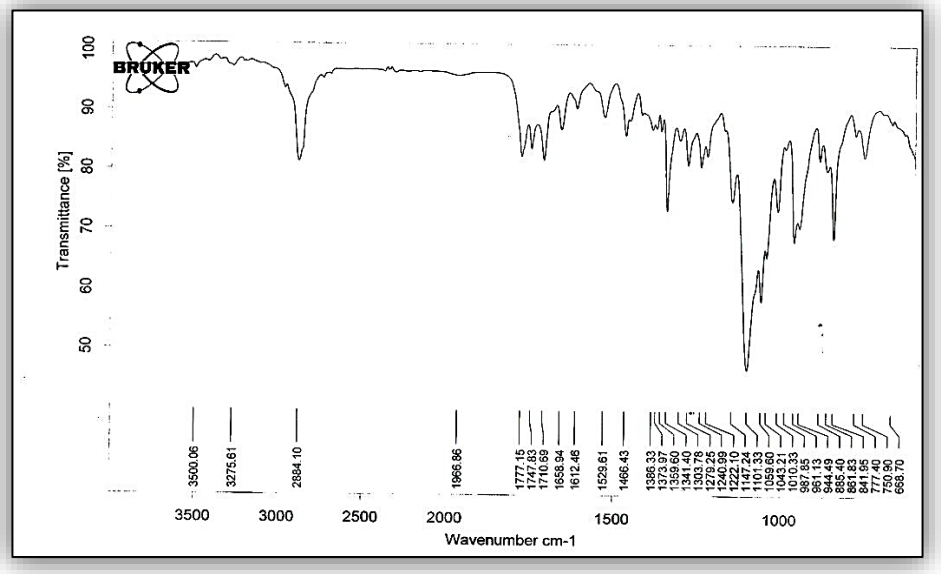
الشكل 21: طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المذيب بنسبة (1:1).



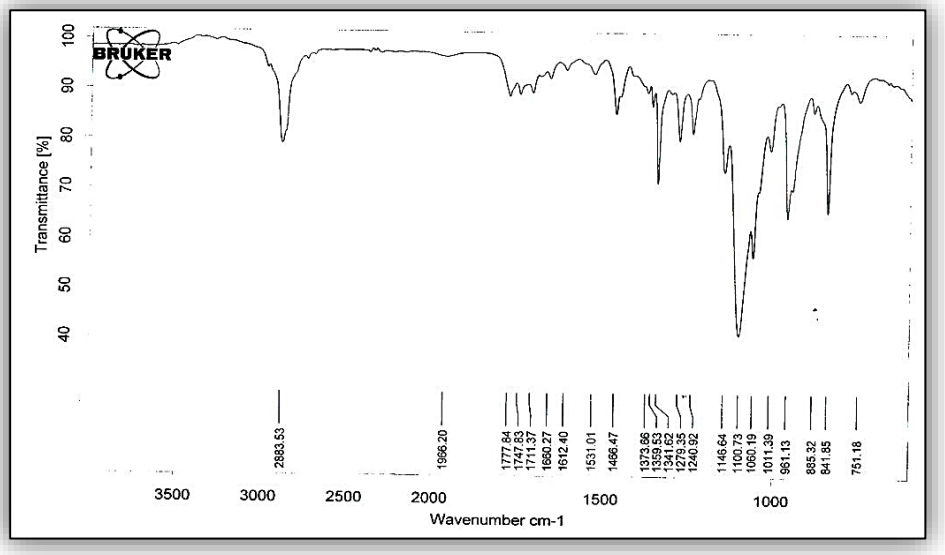
الشكل 22: طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المذيب بنسبة (1:2).



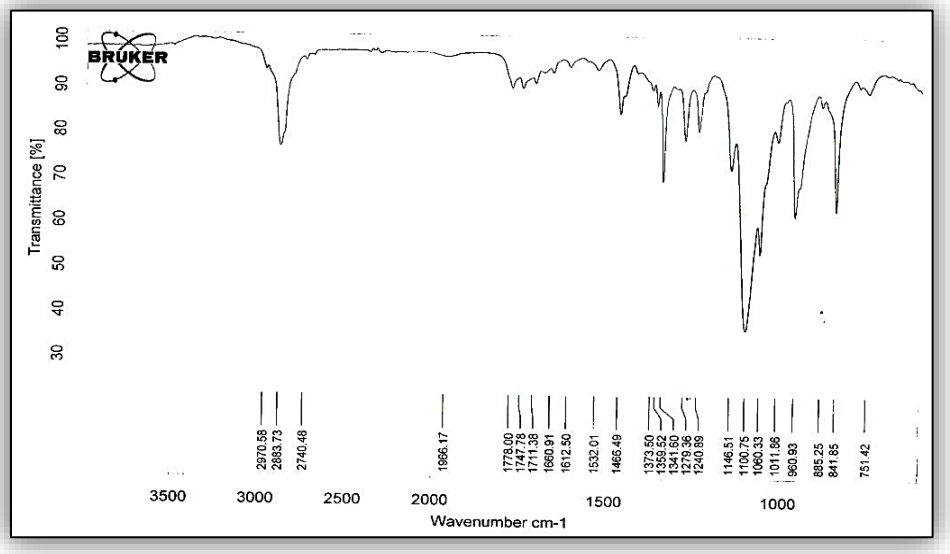
الشكل 23: طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المذيب بنسبة (1:3).



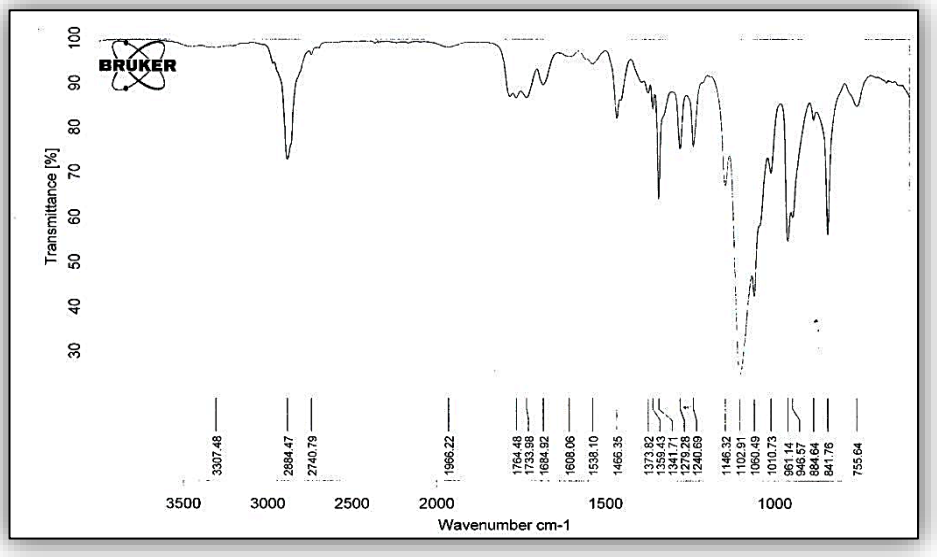
الشكل 24: طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة العجن بنسبة (1:1).



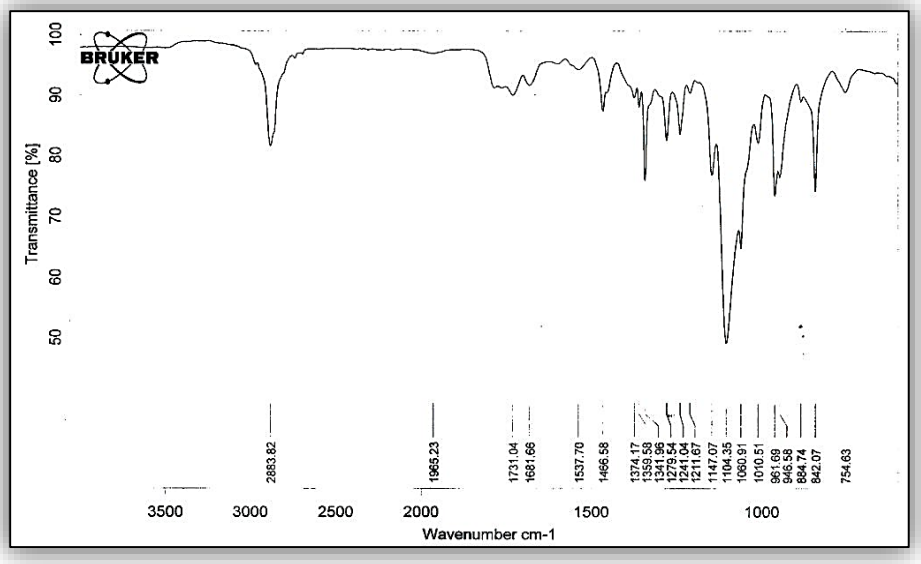
الشكل 25: طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة العجن بنسبة (1:2).



الشكل 26: طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة العجن بنسبة (1:3).



الشكل 27: طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة تبخير المذيب بنسبة (1:3).



الشكل 28: طيف الاهتزاز في ما تحت الأحمر IR لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المزيج الفيزيائي بنسبة (1:3).

يتبين لدينا من خلال دراسة أطياف ما تحت الأحمر أنّ الارتباط بين الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل والبوليمر الدوائي بولوكسامير 188 هو ارتباط فيزيائي في الحالة الصلبة إضافة الى تغير في البنية البلوري للصاد الحيوي ضمن منظومات المبعثرات الصلبة (Jun *et al.*, 2005, Sharma *et al.*, 2013).

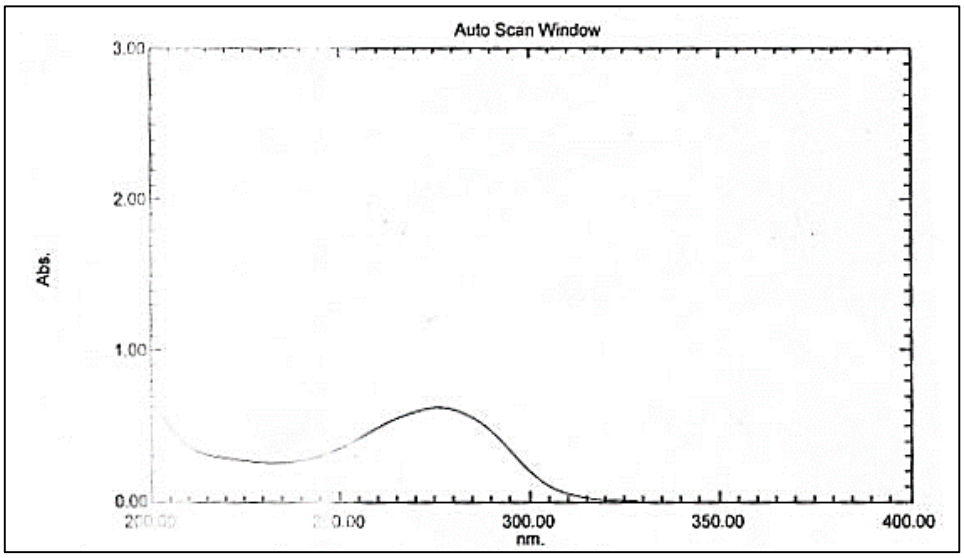
3-2 المنحني العياري (Standard curve):

يوضح الجدول (3) امتصاصية عينات السلسلة العيارية المحضرة عند طول الموجة 280 nm، وهو طول الموجة الأعظمي (λmax) للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل كما هو موضح في الشكل (29) ضمن المجال (200 – 400 nm وبتركيز 0.01504 mg/ml).

الجدول -3 خطية طريقة التحليل (طريقة الميل).

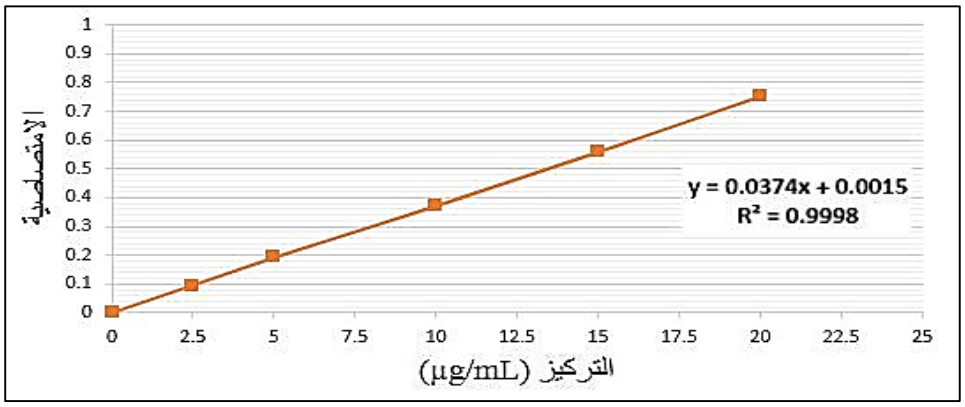
التركيز (µg/mL)	قراءة الامتصاصية
2.5	0.094±0.009
5	0.195±0.006
10	0.372±0.004
15	0.560±0.004
20	0.752±0.003

أُجريت القياسات بتكرارية 3 مرات لحساب الخطأ القياسي.



الشكل 29: طيف ما فوق البنفسجي UV للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل.

كما يوضح الشكل (30) المنحني العياري للامتصاصية بدلالة التركيز، ومن الواضح خطية المستقيم الناتج وفق ($\mathbf{R^2=0.9998}$) مما يعكس ملائمة الطريقة المستعملة وفق مجال واسع من التراكيز المحضرة (Pande and Biyani., 2017, Bavisia.. 2012, Dumbare *et al*., 2012).



الشكل (30) المنحني العياري للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل.

3-3 تعيين المحتوى الدوائي (Drug content):

تمّ قياس امتصاصية عينات المنظومات المحضرة عند طول الموجة 280 nm باستعمال جهاز مطيافية ما فوق البنفسجي بعد اجراء التمديدات المذكورة في الفقرة (2-2-7).

<u>حساب المحتوى الدوائي:</u>

تُحسب كمية المحتوى الدوائي للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ضمن منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة وفق القانون:

$$A\% = \frac{A_{sa}}{A_{st}} \times \frac{W_{sa}}{100\ mL} \times \frac{0.5\ \text{mL}}{50\ mL} \times \frac{50\ mL}{W_{st}} \times \frac{50\ mL}{0.5\ mL} \times \text{عامل التصحيح} \times 100$$

- A%: النسبة المئوية للمحتوى الدوائي ضمن منظومات المبعثرات الصلبة.
- A_{sa}: امتصاصية محلول العينة.
- A_{st}: امتصاصية المحلول العياري.
- W_{sa}: وزن العينة.
- W_{st} : وزن بودرة الصاد الحيوي المستعملة لتحضير المحلول العياري.
- عامل التصحيح: يعبر عن الكمية الحقيقة للصاد الحيوي ضمن منظومة المبعثرات الصلبة كما هو موضح في الجدول (4).

الجدول –4 عامل التصحيح للكمية الحقيقية للصاد الحيوي ضمن منظومات المبعثرات الصلبة.

نسبة التحضير (بوليمر-دواء)	عامل التصحيح
1: 1	$\frac{150.3}{300.6}$
1: 2	$\frac{150.3}{450.9}$
1: 3	$\frac{150.3}{601.2}$

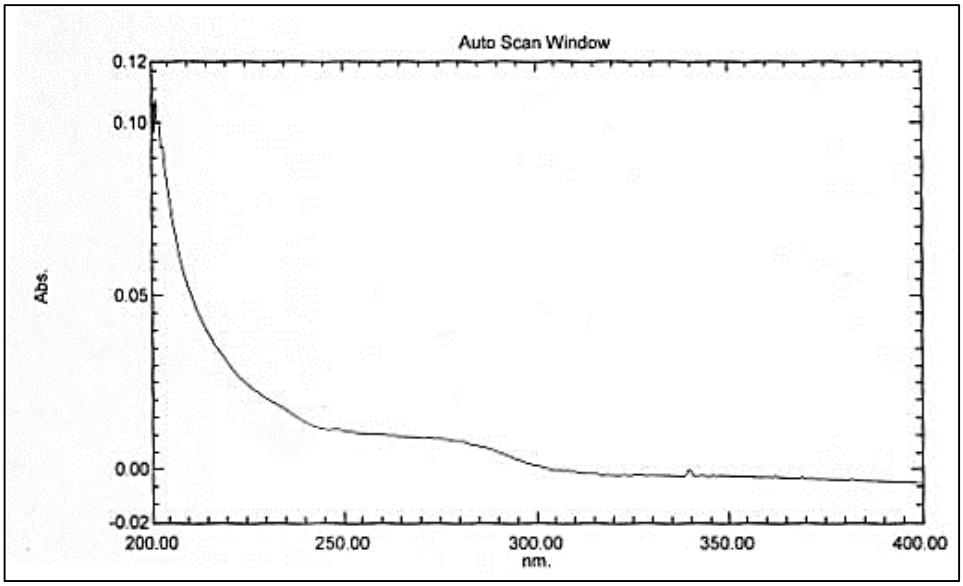
يوضح الجدول (5) قراءة امتصاصية المحلول العياري للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل والبوليمر الدوائي بولوكسامير 188 ومنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة.

الجدول –5 المحتوى الدوائي وقراءة الامتصاصية لعينات منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة بطرائق مختلفة.

رمز المنظومة	قراءة الامتصاصية	المحتوى الدوائي A%
Poloxamer 188	0.001±0.001	*
ST_{CA}	0.615±0.001	*
S_1	0.562±0.009	91.4±1.40
S_2	0.557±0.007	90.6±1.14
S_3	0.559±0.006	90.9±0.93
ME_1	0.568±0.006	92.4±1.04
ME_2	0.561±0.004	91.2±0.62
ME_3	0.567±0.005	92.2±0.86
K_1	0.589±0.005	95.8±0.98
K_2	0.583±0.004	94.8±0.99
K_3	0.589±0.004	95.8±0.91
SE_3	0.612±0.006	99.5±0.96
P_1	0.614±0.004	99.8±1.18
P_2	0.604±0.004	98.2±0.67
P_3	0.596±0.002	96.9±0.80

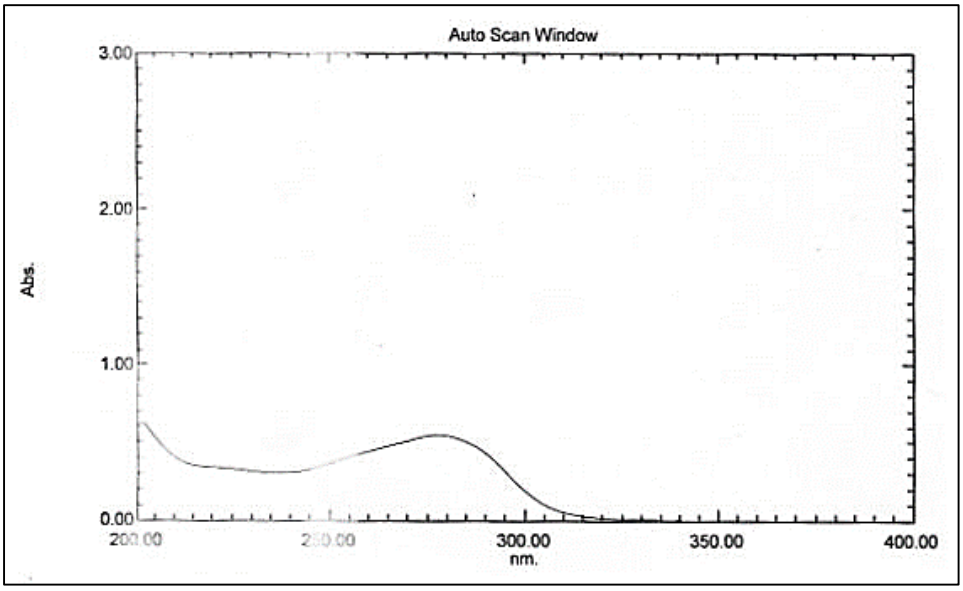
أجريت القياسات بتكرارية 3 مرات لحساب الخطأ القياسي.

يوضح الشكل (31) انخفاض امتصاصية البوليمر الدوائي المستعمل بشكل كبير ضمن مجال قياس الامتصاصية وبالتالي يمكن اعتبارها مهملة القيمة، وبإجراء الحسابات اللازمة وفق القانون السابق (A%) نلاحظ أن قيمة المحتوى الدوائي لمنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة تتراوح بين 99.8±0.96-90.6±1.14، كما هو موضح في الجدول (5) الأمر الذي يعكس نجاعة الطرائق المستعملة لتحضير منظومات المبعثرات الصلبة.

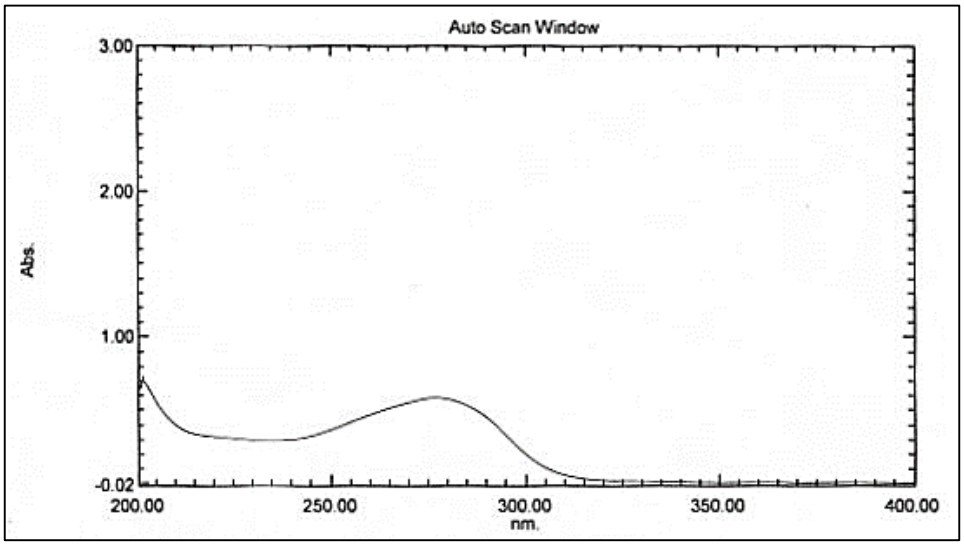


الشكل 31: طيف ما فوق البنفسجي UV للبوليمر الدوائي بولوكسامير 188.

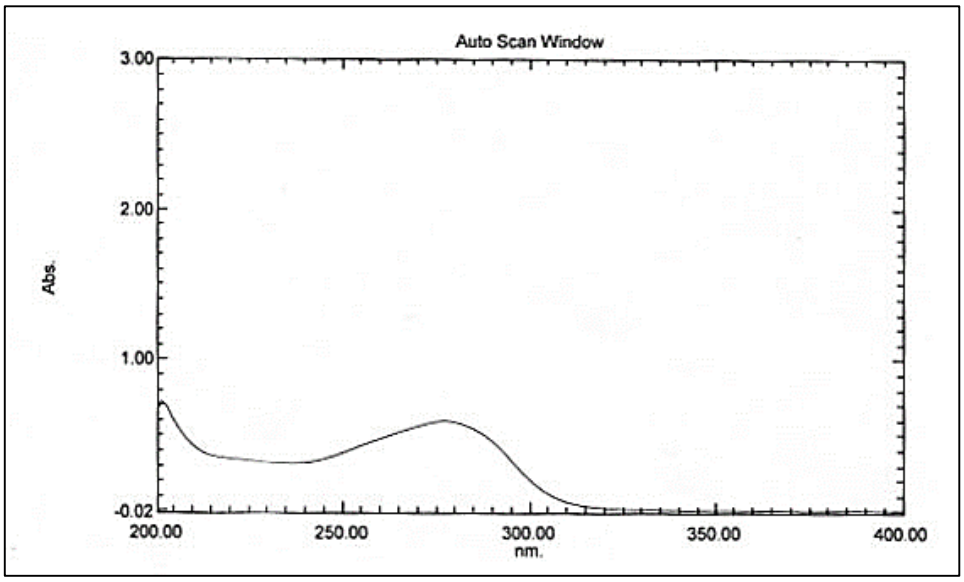
بالنظر الى الأشكال (32 إلى 36) نلاحظ عدم وجود تغير في طول الموجة الأعظمي (λmax) للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل عند تحضير منظومات المبعثرات الصلبة باستعمال البوليمر الدوائي بولوكسامير 188. الأمر الذي يشير الى أنّ البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 لم يغير في الخصائص البصرية والعلاجية للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل والحفاظ على الزمر الوظيفية الموجودة كإشارة لعدم وجود تفاعلات كيميائية بين الصاد الحيوي والبوليمر الدوائي المستعمل.



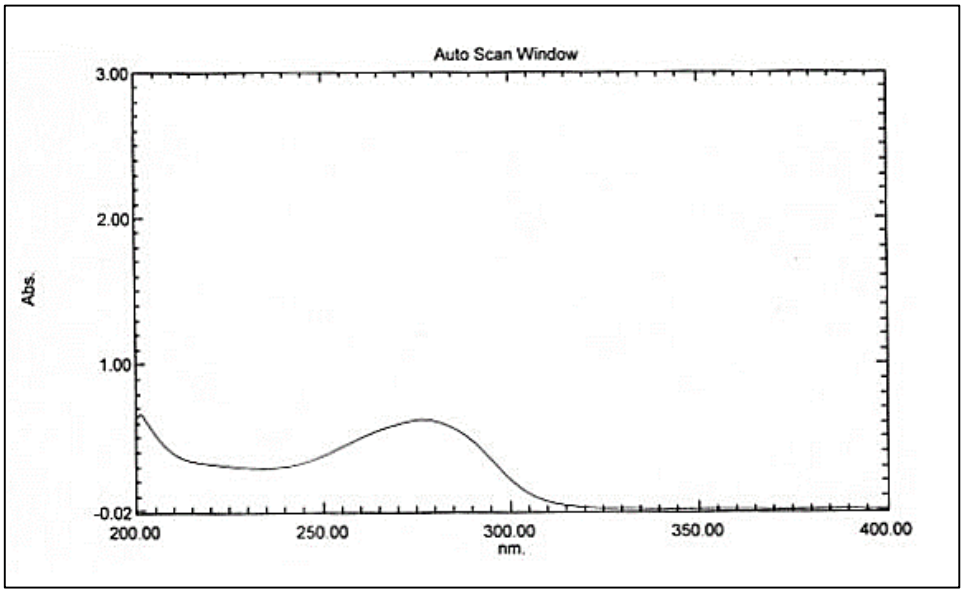
الشكل 32: طيف ما فوق البنفسجي UV لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المذيب بنسبة (1:3).



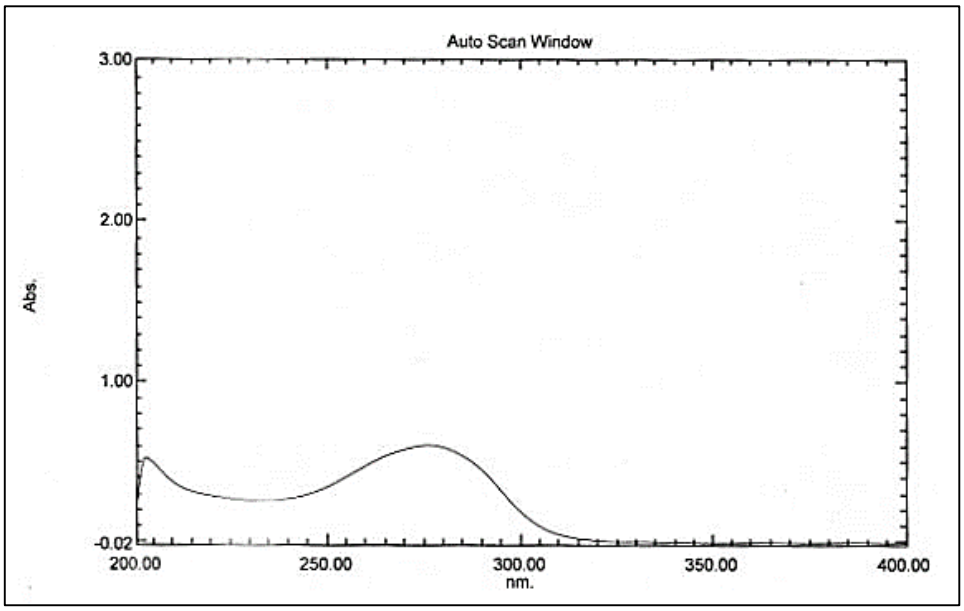
الشكل 33: طيف ما فوق البنفسجي UV لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة التبخير من الصهارة بنسبة (1:3).



الشكل 34: طيف ما فوق البنفسجي UV لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة العجن بنسبة (1:3).



الشكل 35: طيف ما فوق البنفسجي UV لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة تبخير المذيب بنسبة (1:3).



الشكل 36: طيف ما فوق البنفسجي UV لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المزيج الفيزيائي بنسبة (1:3).

3-4 اختبار الذوبانية (Solubility studies).

يعتبر ارتفاع قيمة الذوبانية أمراً هاماً عند وضع الصيغة الدوائية لارتباطه بشكل كبير بامتصاص الجسم للجرعة الدوائية وانخفاض كمية الجرعة المطلوبة للوصول إلى تركيز البلازما المطلوب للعلاج، حيث يعتبر الوسط المائي أفضل المذيبات للتركيبات الدوائية السائلة حيث أن التركيب الكيميائي لمعظم الأدوية إما حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة، لذا يعتبر ذوبان هذه الأدوية في الوسط المائي أحد أهم اركان الصيغة الدوائية للمستحضرات الفموية نظراً للإقبال الكبير من قبل الشركات الدوائية لتصنيع مثل هذه المستحضرات بوصفها سهلة التناول وانخفاض تكاليفها وانخفاض عدد اختبارات العقامة الجرثومية المفروضة عليها.

<u>حساب قيمة الذوبانية:</u>

تمّ قياس امتصاصية عينات المنظومات المحضرة عند طول الموجة 280 nm باستعمال جهاز مطيافية ما فوق البنفسجي بعد اجراء التمديدات المذكورة في الفقرة (2-2-8). تُحسب قيمة ذوبانية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ضمن منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة وفق القانون:

$$S\% = \frac{A_{sa}}{A_{st}} \times \frac{W_{sa}}{100\ mL} \times \frac{0.5\ \text{mL}}{50\ mL} \times \frac{50\ mL}{W_{st}} \times \frac{50\ mL}{0.5\ mL} \times \text{عامل التصحيح} \times 100$$

- S%: النسبة المئوية لذوبانية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل.
- A_{sa}: امتصاصية محلول العينة.
- A_{st}: امتصاصية المحلول العياري.
- W_{sa}: وزن العينة
- W_{st} : وزن بودرة الصاد الحيوي المستعملة لتحضير المحلول العياري.
- عامل التصحيح: يعبر عن الكمية الحقيقة للصاد الحيوي ضمن منظومة المبعثرات الصلبة كما هو موضح في الجدول (4).

يوضح الجدول (6) الامتصاصية وقيمة ذوبانية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ومنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة.

الجدول –6 الامتصاصية وقيمة الذوبانية للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل وعينات منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة.

رمز المنظومة	قراءة الامتصاصية	الذوبانية S%
CA	0.219±0.002	39.1±0.97
S_1	0.300±0.003	77.2±0.97
S_2	0.332±0.003	60.7±0.81
S_3	0.360±0.001	66.7±0.91
ME_1	0.432±0.005	68.8±0.67
ME_2	0.340±0.003	78.8±0.84
ME_3	0.373±0.002	64.3±0.84
K_1	0.385±0.003	53.6±0.88
K_2	0.441±0.004	59.3±0.74
K_3	0.360±0.003	64.3±0.66
SE_3	0.382±0.003	68.2±0.79

أجريت القياسات بتكرارية 3 مرات لحساب الخطأ القياسي.

يوضح الجدول (6) ارتفاعاً في قيم ذوبانية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ضمن منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة بطرائق مختلفة مقارنة مع قيمة ذوبانية المسحوق الخام للصاد الحيوي، كما نلاحظ أن كمية البوليمر المضافة تملك تأثيراً كبيراً على معدّل الذوبانية مما يعكس الدور الكبير لخصائص البولوكسامير 188 في زيادة الذوبانية والمتمثلة في إنقاص التوتر السطحي بين الدواء

ووسط الإذابة إضافة إلى تخفيض نسبة الجزء المتبلور في بنية الدواء وزيادة تبعثره ضمن المنظومة الحاملة (Prasanthi *et al*., 2011).

3-5 اختبار الانحلالية (In vitro dissolution studies):

تمّ قياس امتصاصية عينات المنظومات المحضرة عند طول الموجة 280 nm باستعمال جهاز مطيافية فوق البنفسجي بعد اجراء التمديدات المذكورة في الفقرة (2-2-9).

حساب معدل التحرر (الانحلالية):

يُحسب معدّل تحرر الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل من منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة وفق القانون:

$$D\% = \frac{A_{sa}}{A_{st}} \times \frac{W_{sa}}{900\ mL} \times \frac{2\ \text{mL}}{25\ mL} \times \frac{50\ mL}{W_{st}} \times \frac{25\ mL}{0.5\ mL} \times \text{عامل التصحيح} \times 100$$

- D%: النسبة المئوية للمحتوى الدوائي ضمن منظومات المبعثرات الصلبة.
- A_{sa}: امتصاصية محلول العينة.
- A_{st}: امتصاصية المحلول العياري.
- W_{sa}: وزن العينة.
- W_{st} : وزن بودرة الصاد الحيوي المستعملة لتحضير المحلول العياري.
- عامل التصحيح: يعبر عن الكمية الحقيقة للصاد الحيوي ضمن منظومة المبعثرات الصلبة كما هو موضح في الجدول (4).

تمت مقارنة سلوك الانحلال لمنظومات المبعثرات الصلبة المحضّرة وفق طرائق مختلفة مع سلوك الانحلالية للمزيج الفيزيائي والدواء النقي، حيث بلغت نسبة تحرر الدواء النقي % 37.8 بعد مرور زمن قدره 60 min كما هو موضح في الجدول (7). لاحظنا من خلال الدراسة أنّ جسيمات المنظومات المحضرة تغرق إلى قعر حوض الانحلالية على الفور بينما تبقى جسيمات الدواء النقي عائمة على السطح لفترة زمنية أطول وقد عكس الفرق الواضح في انجذاب الجسيمات فروقات كبيرة في نسبة تحرر الدواء. لاحظنا أيضاً من خلال الدراسة أنّ الزيادة في نسبة البوليمر الدوائي

بولوكسـامير 188 المسـتعمل لتحضـير منظومات المبعثرات الصـلبة تعطي زيادة في نسـبة الدواء المتحرر.

الجدول (7) قيم انحلالية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ومنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة.

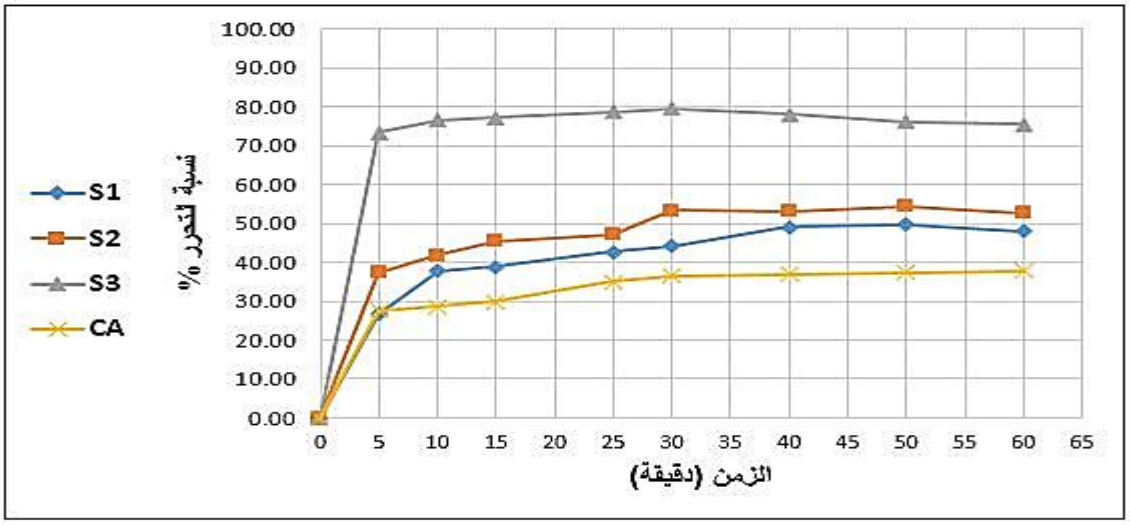
	الزمن min	5	10	15	25	30	40	50	60
نسبة تحرر الدواء (D%)	**CA**	27.4±0.60	28.6±0.96	29.8±0.54	35.0±0.59	36.5±0.84	36.8±1.09	37.2±0.53	37.8±0.90
	S_1	26.7±0.50	37.8±0.57	38.8±0.85	42.7±0.44	44.1±0.86	49.0±0.60	49.8±0.59	48.0±0.40
	S_2	37.4±0.64	41.8±0.74	45.3±0.69	47.0±0.36	53.3±0.38	53.1±0.50	54.3±0.38	52.7±0.80
	S_3	73.3±0.99	76.5±0.72	77.2±0.60	78.6±1.00	79.6±1.02	78.0±0.40	76.1±0.64	75.5±0.50
	ME_1	16.3±0.40	15.5±0.85	22.1±0.56	21.0±0.72	24.0±0.70	27.0±0.84	30.2±0.42	31.0±0.76
	ME_2	65.3±0.64	71.0±0.72	73.0±0.79	71.4±0.69	73.0±0.42	72.0±0.95	74.0±0.78	74.5±0.76
	ME_3	69.3±0.57	71.4±0.56	72.0±0.59	70.2±0.59	71.2±0.93	73.0±0.64	71.2±0.67	72.5±0.90
	K_1	35.1±0.72	45.0±0.61	44.5±0.84	48.0±0.29	48.3±0.49	52.2±0.45	57.0±0.61	57.1±0.44
	K_2	49.0±0.58	60.4±0.51	61.2±0.41	64.3±0.38	65.3±0.58	66.3±0.93	65.7±0.59	66.0±0.41
	K_3	60.4±0.76	63.0±0.66	62.1±0.92	63.1±0.72	63.3±0.76	66.1±0.64	67.0±0.64	66.3±0.84
	SE_3	73.5±0.76	76.1±0.66	76.5±0.92	77.4±0.72	78.4±0.76	78.8±0.64	78.0±0.64	77.6±0.84
	P_1	16.3±0.56	16.7±0.75	18.0±0.47	23.5±0.74	26.5±0.72	27.4±0.49	28.8±0.64	29.0±0.55
	P_2	22.3±0.51	27.8±0.81	28.6±0.70	30.2±0.80	32.7±0.47	33.3±0.76	33.9±0.58	34.3±0.46
	P_3	27.6±0.71	31.8±0.41	32.2±0.43	32.7±0.60	36.7±0.70	37.1±0.64	37.8±0.99	38.4±0.64

أجريت القياسات بتكرارية 3 مرات لحساب الخطأ القياسي.

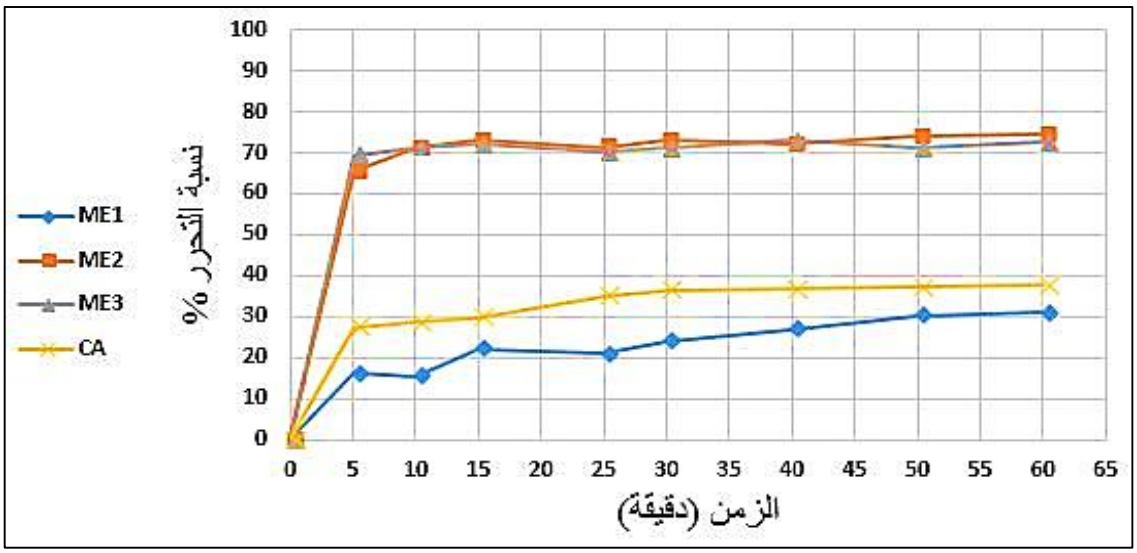
نلاحظ من خلال القيم الموضـحة في الجدول (7) تحسـناً واضـحاً في معدّل الانحلالية وبشـكل خاص المنظومة المحضرة وفق طريقة المذيب بنسبة 1:3 حيث وصلت نسبة التحرر إلى % 79.60 وأعطت المنظومة المحضرة وفق طريقة تبخير الصـهارة بنسبة 1:3 نسبة تحرر % 73.0 بينما وصلت نسبة التحرر في المنظومة المحضـــرة وفق طريقة تبخير المذيب بنســـبة 1:3 إلى % 78.80 وبمدة زمنية مقدارها min 60. من ناحية أخرى وصـلت نسـبة تحرر الدواء من المزيج الفيزيائي بنسـبة 1:3 إلى % 38.4، نلاحظ مما سـبق الدور الكبير للبوليمر الدوائي بولوكسـامير 188 في زيادة معدّل انحلالية الدواء وتحرره ويعتمد هذا الدور بشكل رئيسـي على كمية البوليمر المستعملة وطريقة تحضـير منظومة المبعثرات الصلبة.

توضـح الأشـكال (37 إلى 39) نسـبة تحرر الدواء مع مرور الزمن، كما توضـح أهمية كمية البوليمر الدوائي المضـــاف حيث أنّ زيادة نســبة البوليمر الدوائي المضـــاف يرافقها ارتفاعاً واضـــحاً في معدل

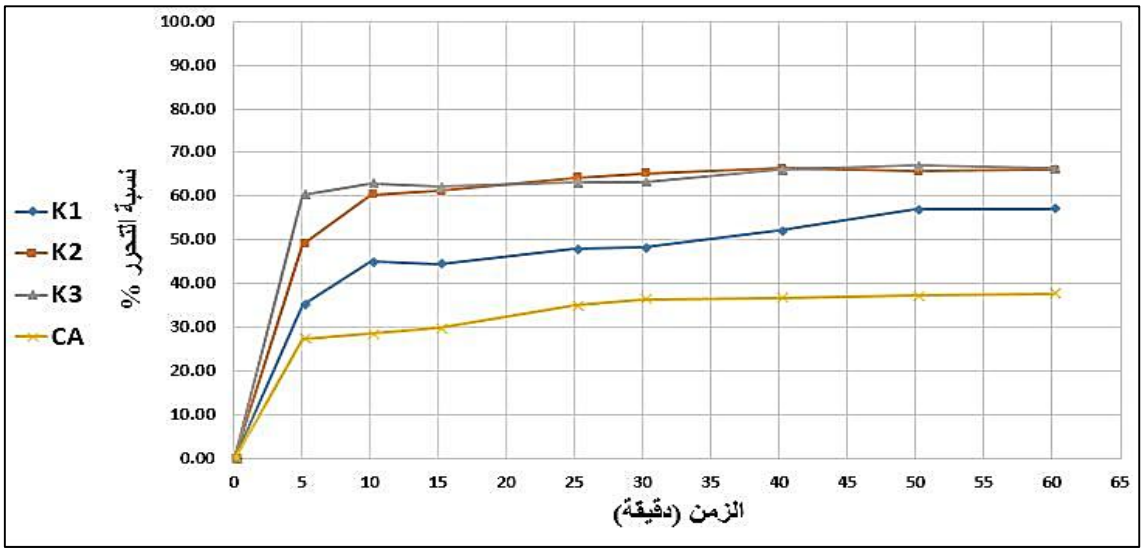
انحلالية الدواء وبالتالي زيادة في نسبة التحرر. ومن الممكن القول أنّ هذه الزيادة سببها غياب الصفة البلورية وسيطرة الصفة عديمة الشكل على الشكل البنيوي لجسيمات الدواء إضافة إلى زيادة قابلية التبلل والتبعثر وانخفاض ابعاد الجسيمات (EI-Badry *et al*., 2013).



الشكل 37: انحلالية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ومنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المذيب باستعمال نسب مختلفة من البوليمر بالنسبة للدواء.

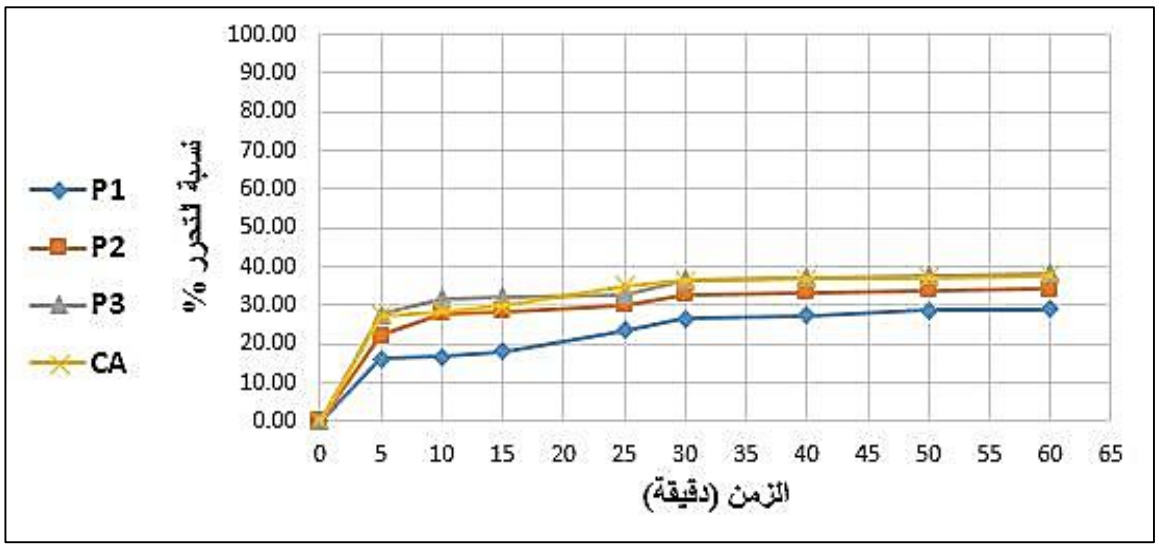


الشكل 38: انحلالية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ومنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة التبخير من الصهارة باستعمال نسب مختلفة من البوليمر بالنسبة للدواء.



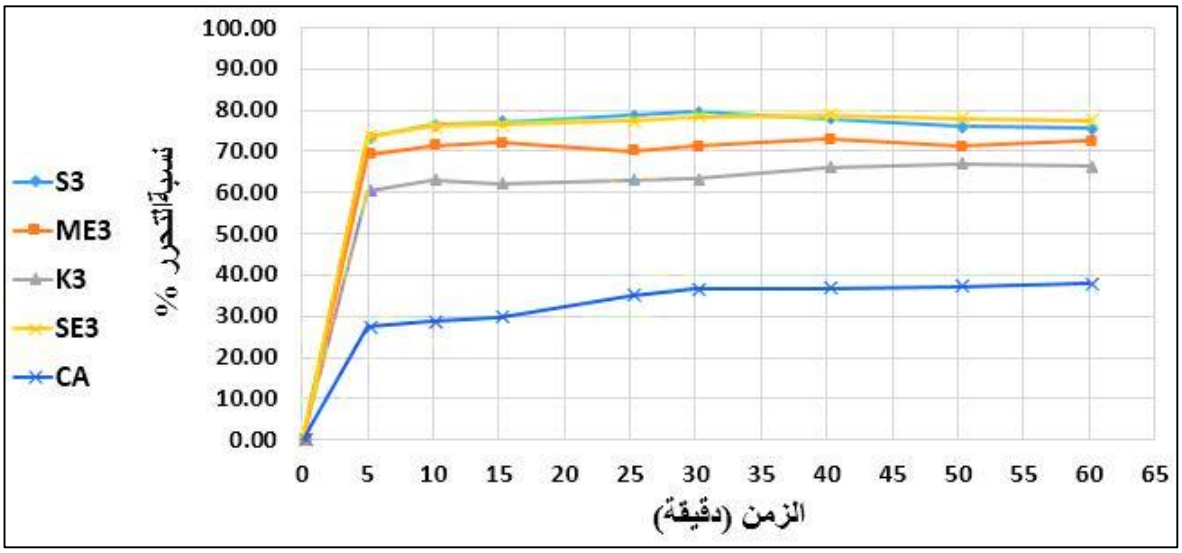
الشكل 39: انحلالية الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ومنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة العجن باستعمال نسب مختلفة من البوليمر بالنسبة للدواء.

نلاحظ من الشكل (40) أن المزيج الفيزيائي المحضر بنسبة (1:3) يعطي نسبة تحرر(38.4%) أعلى مقارنة مع الدواء النقي(37.8%) بينما كانت نسبة التحرر أقل مقارنة مع نسبة التحرر من المنظومات المحضرة وقد أظهرت الدراسة التي قام بها جعفر وزملاؤه عام 2010 أنّ معدّل انحلالية دواء الميلوكسيكام المحضر بطريقة المبعثرات الصلبة باستعمال بولي ايتلين غليكول 6000 أعلى مقارنة مع المزيج الفيزيائي والدواء النقي (Jafar et al., 2010).



الشكل 40: انحلالية للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ومنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المزيج الفيزيائي باستعمال نسب مختلفة من البوليمر بالنسبة للدواء.

يوضح الشكل (41) مقارنة بين سلوك انحلالية الصاد الحيوي النقي ومنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة بنسبة (1:3) كما يوضح الشكل أن طريقة المذيب أعطت أعلى نسبة تحرر وبالتالي كانت الأكثر نجاعة في زيادة معدل تحرر الصاد الحيوي من منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة. مما يوضح وجود تبعثر متجانس للدواء ضمن البوليمر الدوائي الحامل الأمر الذي يجعل جسيمات الدواء متناثرة بشكل كبير ضمن المنظومة ولذلك عندما تصبح منظومة المبعثرات الصلبة على تماس مع وسط الانحلال ينحل البوليمر الدوائي الحامل بشكل سريع، حيث يتمتع البولوكسامير 188 بفعالية سطحية تمكنه من تقليل التوتر السطحي بين منظومة المبعثرات الصلبة المختبرة ووسط الانحلال وبالتالي تقليل إمكانية تجمع جسيمات الدواء معاً الأمر الذي ينعكس ايجابياً على معدل انحلالية الدواء.



الشكل 41: انحلالية للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل ومنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة بنسبة (1:3).

نلاحظ مما سبق ارتفاعاً واضحاً في نسبة تحرر الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل من المنظومات المحضرة بنسبة (1:3) بطريقة المذيب وطريقة التبخير من الصهارة وطريقة العجن وطريقة تبخير المذيب. الأمر الذي ينعكس ايجابياً على معدل التوافر الحيوي والاستفادة المثلى من الجرعة الدوائية المعطاة للمريض.

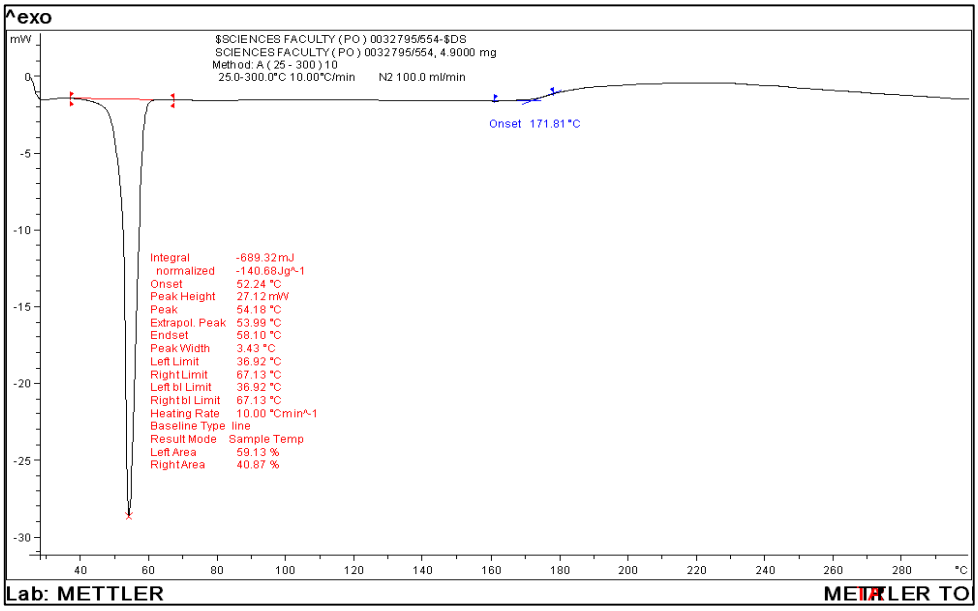
6-3 اختبار المسح الحراري التفاضلي

(Differential scanning calorimetry (DSC) analysis)

يزودنا بمعلومات قيّمة عن الخصـــائص الفيزيائية والطاقية للمادة المختبرة حيث يعتبر اختبار المســـح الحراري التفاضلي أحد أهم الاختبارات الحرارية في مجال البحث والتطوير الدوائي (EI-Badry *et al*., 2013).

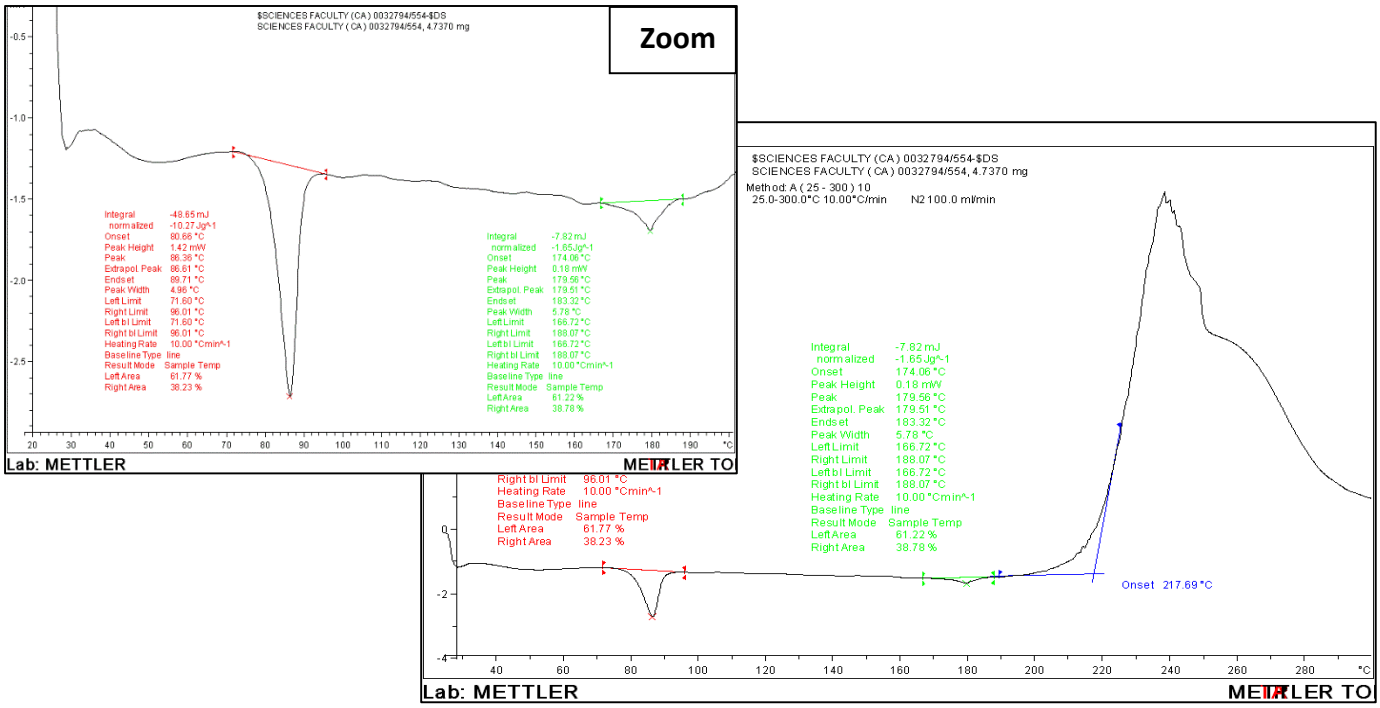
أجريت الدراســة الحرارية لتبيان الانتقالات الحرارية للصــاد الحيوي ســيفروكســيم اكســيتيل ومنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المذيب وطريقة التبخير من الصـهارة وطريقة العجن بنسبة (1:3). وضـــــعت العينـات في حجرة مغلقـة من الألمنيوم وبوجود تيـار متـدفق من غـاز النتروجين بمعـدل (100 mL/min) ومعدل مسح (10 ˚C/min) وفق المجال الحراري 25 ˚C-300. (Chorghe and Deshmukh., 2017)

يبيّن منحني تيرموغرام (Thermogram) البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 الشكل (42) ظهور قمة حادة ماصــة للحرارة (Endothermic peak) عند الدرجة 54.15 ˚C تشـير إلى انصــهار البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 والمتوافقة مع القيمة المذكورة في المراجع.



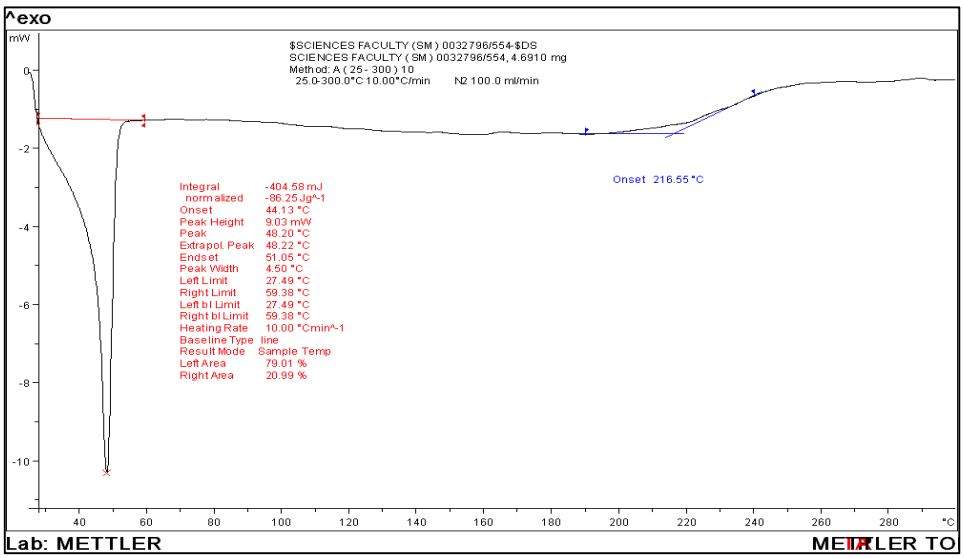
الشكل 42: منحني DSC للبوليمر الدوائي بولوكسامير 188.

ويبيّن الشـكل (43) منحني DSC للصـاد الحيوي سـيفروكسـيم اكسـيتيل حيث نلاحظ وجود قمتين حادتين ماصتين للحرارة عند (86.36 ˚C و 179.56) وقمة ناشرة للحرارة عند 217.69 ˚C

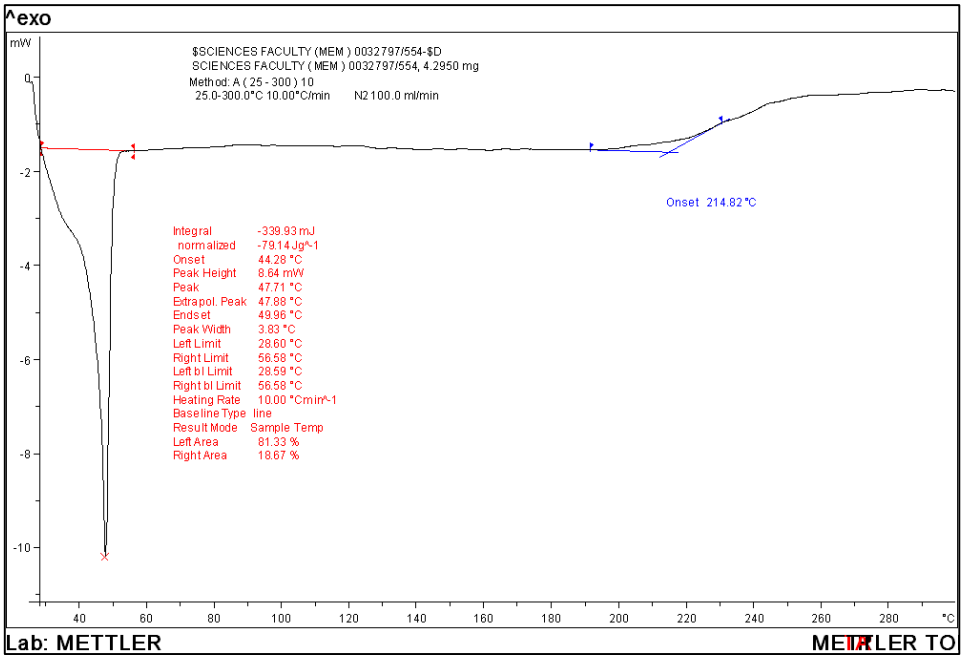


الشكل 43: منحني DSC للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل.

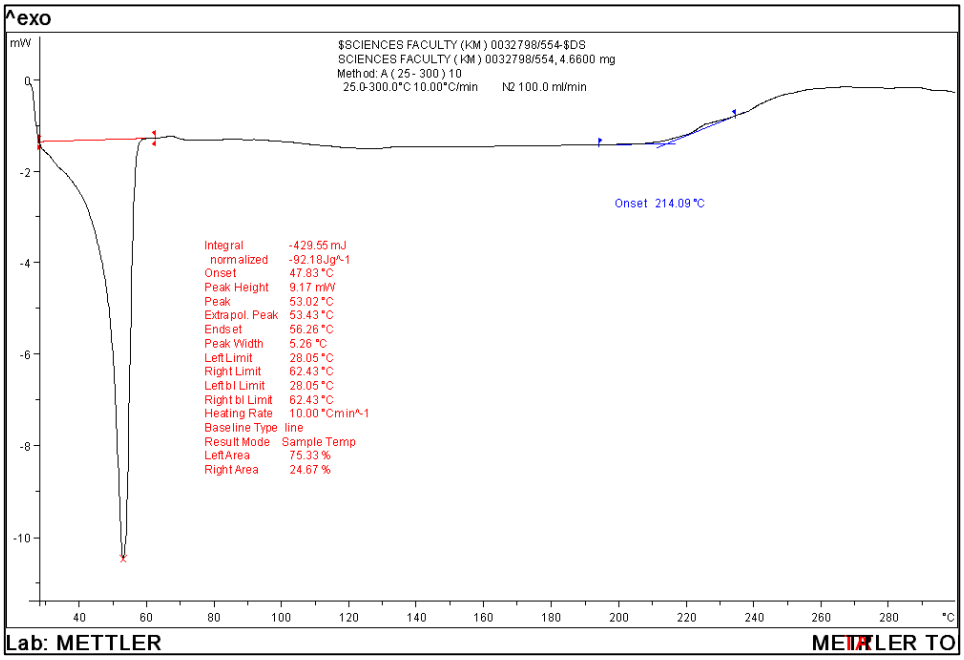
تبيّن الأشكال (44 و45 و46) منحنيات DSC لمنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المذيب وطريقة التبخير من الصهارة وطريقة العجن.



الشكل 44: منحني DSC لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة المذيب بنسبة (1:3).



الشكل 45: منحني DSC لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة التبخير من الصهارة بنسبة (1:3).



الشكل 46: منحني DSC لمنظومة المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة العجن بنسبة (1:3).

نلاحظ من خلال مقارنة الاشكال (44 و 45 و 46) مع الأشكال (42 و 43) أن القمة الماصة للحرارة العائدة للبوليمر الدوائي بولوكسـامير 188 ظهرت في مكانها دون أي انزياح يذكر، في حين اختفت القمم الماصـة للحرارة العائدة للصـاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل نتيجة التبعثر الجزيئي أو العشوائي للدواء ضمن المنظومة الحاملة (Liu *et al*., 2006).

تجدر الإشـارة إلى أنّ دراسـة التغيرات الحرارية أظهرت تحولاً في بنية الصـاد الحيوي سـيفروكسـيم اكسـيتيل إلى بنية أقل بلورية أو عديمة الشـكل غير متبلورة ضـمن منظومات المبعثرات الصـلبة المحضـرة الأمر الذي ينعكس ايجابياً في تحسـين خصـائص الذوبانية والانحلالية والتوافر الحيوي (He *et al*., 2013).

3-7 الدراسة الحركية لتحرر الدواء (Kinetic analysis of drug release).

تمّ توصـيف سـلوك الانحلالية لمنظومات المبعثرات الصـلبة المحضـرة من خلال اجراء دراسـة حركية توضح آلية تحرر الدواء من المنظومات الحاملة. استُعملت عدة نماذج توضح النمذجة الحركية لتحرر الدواء كما يلي: (Gorajana *et al*., 2015)

- المرتبة صفر (Zero order).

$$Q_t = k_0 t \qquad (1)$$

- المرتبة الأولى (First order).

$$\text{In } Q_t = \text{In } Q_0 - k_1 t \qquad (2)$$

- نموذج هيجوتشي (Higuchi model).

$$Q_t = k_H t^{1/2} \qquad (3)$$

- Q_t: كمية الدواء المتحرر عند الزمن t.
- Q_0: الكمية الابتدائية للدواء ضمن منظومة المبعثرات الصلبة.
- k0، k_1، k_H: ثابت معدل تحرر الدواء.

(Reddy et al., 2014)

عولجت بيانات الانحلالية بواسطة معادلات النمذجة الحركية آنفة الذكر لحساب قيمة معامل الارتباط **(R^2)** كما هو موضح في الجدول (8).

الجدول –8 الدراسة الحركية لتحرر الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل من منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة.

Sample	Zero Order (R^2)	First Order (R^2)	Higuchi (R^2)
S_1	0.5949	0.6770	0.8457
S_2	0.5033	0.5936	0.7707
S_3	0.2303	0.2340	0.4901
ME_1	0.7625	0.8100	0.9286
ME_2	0.2935	0.3599	0.5584
ME_3	0.2456	0.2676	0.4996
K_1	0.5722	0.6916	0.8175
K_2	0.3898	0.4796	0.6695
K_3	0.3049	0.3686	0.5648
SE_3	0.2607	0.3068	0.5214
P_1	0.7268	0.7700	0.9220
P_2	0.5176	0.5680	0.7836
P_3	0.4777	0.5345	0.7418

يوضح الجدول (8) أنّ أعلى قيمة لمعامل الارتباط (R^2) سجلت عند معالجة بيانات الانحلالية بواسطة نموذج هيجوتشي (Higuchi model) للدراسة الحركية لتحرر الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل من منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة. حيث يعتمد نموذج هيجوتشي على تحرر الدواء من المنظومة الحاملة من خلال آلية الانتشار وبالتالي يمكننا القول أنّ معدل انحلالية جسيمات الدواء داخل المنظومة الحاملة أسرع بكثير من معدل انتشار جسيمات الدواء التي تغادر المنظومة الحاملة (Gorajana *et al*., 2015, Joshi, Bolmal, Dandagi., 2014).

3-8 دراسة الخصائص الميكروئية لمساحيق منظومات المبعثرات الصلبة
(Micromeritic properties of powder blends)

تُعتبر الخصـــائص الميكروئية أحد أهم المتغيرات الواجب مراعاتها عند التطبيق الصـــناعي للصـــيغة الدوائية، درست الخصائص الميكروئية لمساحيق منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة بنسبة (1:3) من خلال اجراء اختبار الكثافة الحجمية والكثافة الربتية ومعالجة القيم الناتجة لحســـاب خصـــائص الانسيابية والانضغاطية وملائمتها لوضع الصيغ الدوائية من خلال المعادلات التالية (BP, 2009):

- الكثافة الحجمية (Bulk density):

$$\rho_b = M/ V_b \qquad (1)$$

ρ_b: الكثافة الحجمية.

M: وزن العينة.

V_b: حجم البودرة.

- الكثافة الربتية (Tapped density):

$$\rho_t = M/ V_t \qquad (2)$$

ρ_t: الكثافة الربتية.

M: وزن العينة.

V_t: حجم البودرة بعد الطرق.

- معامل الانضغاطية (Compressibility Index):

$$CI = (\rho_t - \rho_b) / \rho_t \times 100 \qquad (3)$$

CI: معامل الانضغاطية.

ρ_t: الكثافة الربتية.

ρ_b: الكثافة الحجمية.

- معدل الانسيابية (Hausner Ratio):

$$HR = \rho_t/\rho_b \qquad (4)$$

HR: معدل الانسيابية.

ρ_t: الكثافة الربتية.

ρ_b: الكثافة الحجمية.

يوضح الجدول (9) الخصائص الميكروئية لمنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة بنسبة (1:3). حيث أظهرت مساحيق منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة بنسبة (1:3) خصائص انسيابية ممتازة اعتماداً على المعطيات الواردة في دستور الأدوية البريطاني (BP, 2009).

الجدول –9 الخصائص الميكروئية لمساحيق منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة بنسبة (1:3).

Sample	Mass (g)	Bulk Volume (mL)	Tapped Volume (mL)	Bulk Density (g/mL)	Tapped Density (g/mL)	Compressibility Index (%)	Hausner Ratio
S_3	2.53	5.20	4.90	0.4865	0.5163	5.77	1.06
ME_3	2.82	5.30	5.10	0.5321	0.5529	3.77	1.04
K_3	2.89	6.50	6.0	0.4446	0.4817	7.69	1.08
SE_3	2.60	5.20	5.0	0.5000	0.5200	3.85	1.04

توضـــح نتائج الخصـــائص الميكروئية الواردة في الجدول (9) والمتمثلة بالمعدل الممتاز للانســـيابية، ملائمة نسبة البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 المستعملة في تحضير منظومات المبعثرات الصلبة (Israr *et al*., 2014).

3-9 الدراسة الحيوية (Biological study).

أجريت الدراسة الحيوية باستعمال الوسط المغذي دكستروز 5% لاستزراع وتنمية الجرثومة الممرضة الإشـــريكية القولونية *(Escherichia coli)* المعزولة من عينة بول ودراســـة الفعالية الحيوية لها بالطريقة الســـائلة. حُضـــرت ثلاث عينات بتركيز 30.06 mg/mL لكل منظومة من منظومات المبعثرات الصـلبة المحضـرة (أنبوب المنظومة، أنبوب الشـاهد، أنبوب المرجع) كما هو موضـح في الجدول (10)، حُضـنت الأنابيب عند الدرجة 37 ˚C مدة 24 h. سُـجلت النتائج من خلال ملاحظة تشكل العكر في أنابيب الاختبار (Atata *et al*., 2007).

الجدول -10 الفعالية الحيوية لعينات منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة.

رمز العينة	الفعالية الحيوية		
	المرجع (الجرثومة)	الشاهد (الدواء)	العينة (الدواء + الجرثومة)
S_1	+	-	Positive
S_2	+	-	Positive
S_3	+	-	Positive
ME_1	+	-	Positive
ME_2	+	-	Positive
ME_3	+	-	Positive
K1	+	-	Positive
K2	+	-	Positive
K3	+	-	Positive
SE_3	+	-	Positive
Positive : فعال حيوياً. (-): عدم تشكل عكر. (+): تشكل عكر			

يوضـــح الجدول (10) حفاظ الصـــاد الحيوي على فعاليته الحيوية ضـــد جرثومة الإشـــريكية القولونية *Escherichia coli* ســالبة الغرام، حيث أظهرت عينات المنظومات المحضـرة نتيجة إيجابية تتمثل بعدم تشكل عكر في أنبوب العينة المختبرة مقارنة مع أنبوب الشاهد والمرجع.

الاستنتاجات

- توصلنا من خلال هذا البحث إلى زيادة الذوبانية ومعدّل الانحلالية للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل من خلال تشكيل منظومات المبعثرات الصلبة باستعمال البوليمر الدوائي بولوكسامير 188.

- أعطت منظومات المبعثرات الصلبة معدُل انحلالية أعلى مقارنة مع المزيج الفيزيائي والدواء النقي، يُمكن أن تُعزى هذه الزيادة إلى زياد قابلية التبلل والتبعثر وانخفاض ابعاد جسيمات المنظومات المحضرة.

- نتوقع من خلال دراسة أطياف ما تحت الأحمر عدم وجود تفاعل كيميائي بين الصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل والبوليمر الدوائي بولوكسامير 188، وتحول البنية البلورية للصاد الحيوي الى بنية عشوائية عديمة الشكل.

- أظهرت دراسة سلوك الذوبانية التأثير الإيجابي لخصائص البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 على منظومات المبعثرات الصلبة للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل وذلك من خلال ارتفاع قيم الذوبانية مقارنة مع قيم ذوبانية الصاد الحيوي النقي سيفروكسيم اكسيتيل.

- وضّحت الدراسة الحرارية لمنظومات المبعثرات الصلبة المحضرة تحول البنية البلورية للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل الى بنية غير بلورية عديمة الشكل، الأمر الذي انعكس ايجابياً على زيادة ذوبانية ومعدّل انحلالية منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة مقارنة مع الدواء النقي.

- وضّحت الدراسة الحيوية عدم تأثر الفعالية الحيوية للصاد الحيوي سيفروكسيم اكسيتيل بوجود البوليمر الدوائي بولوكسامير 188 ضمن منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة واحتفاظه بقدرته على تحطيم جدار الخلية البكتيرية.

- أعطت نتائج الخصائص الميكروئية لمساحيق منظومات المبعثرات الصلبة المحضرة معدّل انسيابية ممتاز يعكس نجاعة طرائق التحضير وملائمتها صناعياً.

تُعتبر طريقة المبعثرات الصلبة المعتمدة في هذا البحث ذات أهمية وفائدة كبيرة نظراً لسهولة تحضير العينات وإمكانية استعمالها في تحضير الحثيرات الدوائية والمضغوطات والكبسولات والمعلقات الفموية.

التوصيات

- دراسة ثباتية منظومة – دواء بوليمر من خلال استعمال المسرعات.
- دراسة حركية منظومة – دواء بوليمر في الأوساط الحية والبدء بحيوانات التجربة.
- دراسة فعالية الدواء المحرر من خلال المنظومة في علاج بعض الأخماج موضعياً في الأوساط الحية.
- دراسة نصف عمر الدواء المتحرر حيوياً من المنظومة.
- دراسة فعالية منظومة التحميل في إطلاق صادات حيوية وأنواع أخرى من الأدوية كالمسكنات غير الستيروئيدية بالمقارنة مع السيفروكسيم اكسيتيل.
- دراسة السمية الخلوية والتقبل الحيوي للمنظومة ككل في الأوساط الحية على الخلايا الثدية.

المراجع

- Anusha, P., Nirajana, V. A., Syed, M., Shaik, J., Murali, Krishna. CH., & Harish, G. (2013). Development and evaluation of drotoverine taste masked tablets with improved dissolution efficiency using solid dispersion technique. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology,* 1(3), 275- 280.

- Arora, S. C., Sharma, P. K., Irchhaiya, R., Khatkar, A., Singh, N., & Gagoria, J. *J.* (2010). Development, characterization and solubility study of solid dispersions of cefuroxime axetil by the solvent evaporation method. *Adv Pharm Technol Res,* 1(3), 326- 329.

- Atata, R. F., Ibrahim, Y. K. E., Ibrahim, A. A., Abdul, I. F., Sani, A., & Ahmed, R. N. **(**2007). Microbiological quality of some brands of intravenous fluids produced in Nigeria. *Afr. J. Biotechnol*, 6(19), 2197- 2200.
- Bavisia, K. D. (2012). Formulation and evaluation of floating tablet of cefuroxime axetil. *IJPRBS*, 1(5), 184- 192.
- Bhalerao, K., Gambhire, S., & Singh, S. (2013). Taste masking to improve compliance. *IRJPAS*, 3(5), 224- 237.
- British Pharmacopoeia, 2009 ed. the British Pharmacopoeia Secretariat of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK.
- Chaudhary, A., Nagaich, U., Gulati, N., Sharma, V. K., & Khosa, R. L. (2012). Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: A recent review. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*, 2(1), 32- 67.

- Chaulang, G., Patil, K., Ghodke, D., Khan, S., & Yeole, P. (2008). Preparation and Characterization of Solid Dispersion Tablet of Furosemide with Crospovidone. *Research J. Pharm. and Tech*, 1(4), 386- 389.

- Chorghe, L. S., Deshmukh, M. T. (2017). Formulation and evaluation of gastroretentive cefuroxime axetil floating microspheres. *Ejpmr*, 1(4), 380- 385.

- Datta, M., Kaur, M. (2014). In vitro release of sodium diclofenac from poloxamer 188 modified montmorillonite as an oral drug delivery vehicle. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(5), 100- 110.

- Dellamonica, P. (1994). Cefuroxime axetil. *Int J Antimicrob Agents*, 4(1), 23- 36.

- Devi, R., Sandhya, P., & Vedha, Hari. B. N. (2013). Poloxamer: a novel functional molecule for drug delivery and gene therapy. *J. Pharm. Sci. & Res*, 5(8), 159- 165.

- Dhillon, B., Goyal, N. K., Malviya, R., & Sharma, P. K. (2014). Poorly Water Soluble Drugs: Change in Solubility for Improved Dissolution Characteristics a Review. *Global Journal of Pharmacology*, 8(1), 26-35.

- Du, Y., Zhai, Y., Zhang, J., Wu, C., Luo, C., Sun, J., & He, Z. (2013). Development and evaluation of taste-masked dry suspension of cefuroxime axetil for enhancement of oral bioavailability. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 8, 287- 294.

- Dua, K., Pabreja, K., Ramana, M. V., & Lather, V. (2011). Dissolution behavior of β-cyclodextrin molecular inclusion complexes of aceclofenac. *J Pharm Bioallied Sci*, 3(3), 417- 425.

- Dumbare, A. S., Shelke, P. V., Gadhave, M. V., & Banerjee, S. K. (2012). Preparation and evaluation of suspension of cefuroxime axetil. *Ijipbs*, 1(1), 152- 157.

- EI-Badry, M., Hassan, M. A., Ibrahim, M. A., & El-Saghir, H. (2013). Performance of poloxamer 407 as hydrophilic carrier on the binary mixtures with nimesulide. *FARMACIA*, 61(6).

- Frim, D. M., .Wright, D. A., Curry, D. J., Cromie, W., Lee, R., & Kang, U. J. (2004). The surfactant poloxamer-188 protects against glutamate toxicity in the rat brain. *Cognitive Neuroscience and Neuropsychology*, 15(19), 171- 174.

- Giri, T. K., Alexander, A., & Tripathi, D. K. (2010). Physicochemical Classification and Formulation Development Of Solid Dispersion Of Poorly Water Soluble Drugs: An Updated Review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, 1(4), 309- 324.

- Gorajana, A., Rajendran, A., Yew, L., & Dua, K. (2015). Preparation and characterization of cefuroxime axetil solid dispersions using hydrophilic carriers. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 5(3), 171-178.

- Hallouard, F., Mehenni, L., Skiba, M. L., Anouar, Y., & Skiba, M. (2016). Solid Dispersions for Oral Administration: An Overview of the Methods for their Preparation. *Current Pharmaceutical Design*, 22:1-17.

- Handbook of Pharmaceutical Excipients 6Ed, 2009.
- Hussein, A. A., & Mahmood, H. S. (2014). Preparation and Evaluation of Cefixime Nanocrystals. *Iraqi J Pharm Sci*, 23(2).
- Ibolya, f., Gyéresi, A., Szabó-révész, P., & Aigner, Z. (2011). Solid dispersions of flufenamic acid with peg 4000 and peg 6000. FARMACIA, 1(59), 60- 69.
- Israr, F., Mahmood, Z., Hassan, F., Hasan, S., Jabeen, S., Naz, S., & Bashir, L. (2014). Formulation design and evaluation of Cefuroxime axetil 125 mg immediate release tablets using different concentration of sodium lauryl sulphate as solubility enhancer. Braz J Pharm Sci, 50(4), 943- 953.
- Jafar, M., Mhg, D., & Shareef, A. (2010). Enhancement of dissolution and anti-inflammatory effect of meloxicam using solid dispersions. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2(1), 22-27.
- Jithendra, K., Sudhir, M., Prasad, A., Saradhi, A., & Reddy, E. (2013). Dissolution profile enhancement of poorly-water soluble drug midazolam by using solid dispersion technique. *Panacea Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 1, 5-10.
- Joshi, M., Bolmal, U., & Dandagi, P. (2014). Formulation and evaluation of cefuroxime axetil sol gel for periodontits. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6(7), 498- 503.

- Jun, S. W., Kim, M. S., Jo, G. H., Lee, S., Woo, J. S., Park, J. S., & Hwang, S. J. (2005). Cefuroxime axetil solid dispersions prepared using solution enhanced dispersion by supercritical fluids. *J Pharm Pharmacol*, 57(12),1529-1537.

- Kadajji, V. G., & Betageri, G. V. (2011). Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications. *Polymers*, 3, 1972- 2009.

- Kataoka, K., Harada, A., & Nagasaki, Y. (2001). Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47, 113- 131.

- Liu, D., Fei, X., Wang, S., Jiang, T., & Su, D. (2006). Increasing solubility and dissolution rate of drugs via eutectic mixtures: itraconazole–poloxamer188 system. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(3-4), 213-221.

- Mehta, D., & Sharma, A. K. (2016). Cephalosporins: A Review on imperative class of antibiotics. *Molecular pharmacology*, (1),1- 6.

- Nighute, A. B., & Bhise, S. B. (2009). Preparation and evaluation of microcrystals of cefuroxime axetil. *International Journal of PharmTech Research*, 1(3),424- 430.

- Nilesh, M. R., Shevaji, D. M., & Rameshrao, K. D. (2012). Taste masking methods and agents in pharmaceutical formulations. *International Research Journal Of Pharmacy*, 3(8), 67- 70.

- Nokhodchi, A., Talari, R., Valizadeh, H., & Jalali, M. B. (2007). An investigation on the solid dispersions of chlordiazepoxide. *Int J Biomed Sci*, 3(3).

- Pande, S. V., & Biyani, K. R. (2017). Dissolution Enhancement of BCS Class 4 Dssrugs Using Quality by Design Approach with Solid Dispersion Technique. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, (6)1, 21- 37.

- Patel, J. N., Rathod, D. M., Patel, N. A., & Modasiya, M. K. (2012). Techniques to improve the solubility of poorly soluble drugs. *Int. J. of Pharm. & Life Sci*, 3(2), 1459- 1469.

- Patil, P. H., Belgamwar, V. S., Patil, P. R., & Surana, S. J. (2013). Enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water soluble raloxifene using microwave induced fusion method. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(3), 571- 578.

- Prasanthi, N. L., Manikiran, S. S., Sowmya, S., Anusha, B., & Rama, R. N. (2011). Effect of poloxamer 188 on in vitro dissolution properties of antipsychotic solid dispersions. *IJPSRR*, 10(1), 15-19.

- Pritam, J., Manish, P., & Sanjay, S. (2011). Development and validation of UV Spectrophotometric method for determination of Cefuroxime Axetil in bulk and in Formulation. *International Journal of Drug Development & Research*, 3(4), 318- 322.

- Pichichero, M. E. (2007). Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 57(3), 13S- 18S.

- Rahman, M. M., Moniruzzaman, M., Haque, S., Azad, MAK., Aovi, F. I., & Sultana, N. A. (2015). Effect of Poloxamer on release of poorly water soluble drug Loratadine from solid dispersion: Kneading method. *Macedonian pharmaceutical bulletin*, 61(1), 45- 50.

- Razvi, N., Siddiqui, S., & Khan, L. (2005). The effect of surfactant on the dissolution rate of ibuprofen tablets. *IntI. Chern. Pharm. Med. J*, 2(1), 213-216.

- Reddy, M. C., Bhaskar, N. V., & Samreen, N. S. (2014). Formulation and evaluation of rapidly disintegrating cefuroxime axetil tablets and statistical optimization of critical processing variables using response surface methodology. *Int J Pharm Biomed Res*, 5(2), 36- 41.

- Reddy, N., Reddy, A., Srinivasan, S., Kavitha, K., Kumar, R., & Singh, J. (2013). Better solubility enhancement of poorly water soluble drugs. *Int.J.Inv.Pharm.Sci*, 1(4), 267-273.

- Reddy, R. K., Khalil, S. A., & Gouda, M. W. (1976). Effect of Dioctyl Sodium Sulfosuccinate and Poloxamer 188 on Dissolution and Intestinal Absorption of Sulfadiazine and Sulfisoxazole in Rats. *Jpharmsci*, 65(1), 115- 118.

- Riess, G. (2003). Micellization of block copolymers. *Prog. Polym. Sci*, 28, 1107- 1170.

- Saffoon, N., Uddin, R., Huda, N. H., & Bishwajit, K. (2011). Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(7), 13- 20.

- Sekiguchi, K., & Obi, N. (1961). Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 9(11), 866- 872.

- Shahroodi, A. B., Nassab, P. R., & Révész, P. S. (2008). Preparation of a Solid Dispersion by a Dropping Method to Improve the Rate of Dissolution of Meloxicam. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34, 781- 788.

- Sharma, A., Jain, C. P., & Tanwar, Y. S. (2013). Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with poloxamer 188. *J Chil Chem Soc*, 85(1), 1553-1557.

- Sharma, D., Chopra, R., & Bedi, N. (2012). Development and evaluation of paracetamol taste masked orally disintegrating tablets using polymer coating technique. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(3), 129- 134.

- Shirke, S. H., Shewale, S. B., Kulkarni, A. S., & AL-Oorkar, N. H. (2015). Solid dispersion: a novel approach for poorly water soluble drugs. *Int J Curr Pharm Res*, 7(4), 1-8.

- Smith, Blaine Templar. 2015. Physical pharmacy. Remington Education

- Singh, N., & Sarangi, M. K. (2017). Solid Dispersion - a Novel Approach for Enhancement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs in Oral Drug Delivery System. *Glob J Pharmaceu Sci*, 3(2).

- Song, Y., Tian, Q., Huang, Z., Fan, D., She, Z., Liu, X., Cheng, X., Yu, B., & Deng, Y. (2014). Self assembled micelles of novel amphiphilic

copolymer cholesterol-coupled F68 containing cabazitaxel as a drug delivery system. *International Journal of Nanomedicine*, 2307- 2317.

- Sruti, J., Patra, C. N., Swain, S. K., Beg, S., Palatasingh, H. R., Dinda, S. C., & Bhanoji, M. E. (2013). Improvement in Dissolution Rate of Cefuroxime Axetil by using Poloxamer 188 and Neusilin US2. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75(1), 67- 75.

- Steber, C. J. (2015). Penicillin and Cephalosporin Cross-Reactivity and Risk for Allergic Reaction. *E.B.M Consult*.

- Tagalpallewar, V. R., Ughade, M. A., Indurwade, N. H., Kubare, P. G., & Chintawar, A. A. (2015). Enhancement of Solubility of poorly water soluble drug by solid dispersion technique. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 6(2), 352- 361.

- Thota, S., Syed, M. A., Bomma, R., & Veerabrahma, K. (2014). Development and In vivo evaluation of cefdinir nanosuspension for improved oral bioavailability. *International journal of pharmaceutical sciences and nanotechnology*, 7(3), 2553- 2560.

- Tomar, R. S., Chittodiya, P., Agrawal, A., & Bahrani, P. (2013). Solubility Enhancement by Solid Dispersion - A Review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, 4(4), 623- 631.

- Udawat, H. S., Sarangdevot, K., & Jadon, G. (2013). A Review on Fast Dissolving Tablet. *IJARPB*,1(1), 22- 28.

- United States Pharmacopeia, USP30- NF25, 2007.

- United States Pharmacopoeia, 34th ed., The National Formulary, 29 th ed., 1086, Rockville, MD, 2011.

- Varun, R. V., Venkateshwarlu, L., & Srikanth, L. (2010). Solubility enhancement techniques. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 5(1), 41- 51.

- Vijender, S., Poonam, K., Pragnesh, N. D., & Navjot, K. (2013). Micelles, mixed micelles, and applications of polyoxypropylene (PPO)-polyoxyethylene (PEO)-polyoxypropylene (PPO) triblock polymers. *International Journal of Industrial Chemistry*, 4(12).

- Vinod, J., & Chenthilnathan, A. (2013). Formulation development and evaluation of taste masked Cefuroxime axetil dry suspension. *Der Pharmacia Sinica*, 4(2), 98- 103.

ABSTRACT

The main objective of the present work was to enhance the solubility and dissolution rate of a poorly water-soluble drug cefuroxime axetil (CA) by formulating it into solid dispersions (SDs) with water-soluble carrier poloxamer 188. Different methods were employed to prepare such dispersion, such as: solvent method (SM), Solvent evaporation method (SEM), Melt evaporation method (MEM), Kneading method (KM) and physical mixture (PM) in different drug: carrier ratios 1:1, 1:2 and 1:3 (cefuroxime axetil: poloxamer 188). The physical mixture(s) and solid dispersion(s) were characterized for drug carrier interaction, drug content, solubility, dissolution rate, differential scanning calorimetry (DSC), FTIR study and biological study. The dissolution rate of the prepared solid dispersion systems was determined in phosphate buffer (pH 6.8) for 1 h. The solubility of drug from different systems was also determined in water. All SD formulations were found to have a higher dissolution rate comparatively to pure CA. The enhancement of dissolution rate may be caused by increase wettability, dispersibillity and reduction in particle size. The FT-IR study probability revealed that there was no chemical interaction between drug and poloxamer 188. The biological study revealed that CA block the activity of enzymes that make peptidoglycan, the major component of most bacterial cell walls.