

مقارنة زمن انحلال مستحضرات سفترياكسون الصوديوم المُعَدَّة للإعطاء حقناً ودراسة العوامل المؤثرة عليها

الدكتور محمد هارون*

(تاريخ الإيداع 1 / 2 / 2016. قُبِلَ للنشر في 16 / 3 / 2016)

□ ملخص □

تهدف هذه الدراسة لمقارنة معدلات انحلال ستة مستحضرات من مادة سفترياكسون الصوديوم المُعدَّة للإعطاء حقناً، أحدها المستحضر الأصلي وخمسة مستحضرات جنيصة محلية الصنع. تم قياس زمن الانحلال بدقة عند النقطة التي تصبح فيها البودرة الدوائية لسفترياكسون الصوديوم محلولاً شفافاً بعد إضافة محلول فيزيولوجي من كلوريد الصوديوم 0,9%. تبين بالقياس أن زمن الانحلال مختلف بين المستحضرات المدروسة. لمعرفة العوامل المؤثرة على الانحلال تم بدايةً إخضاع البودرة الدوائية المدروسة للفحص بمطيافية الأشعة تحت الحمراء بتحويل فورييه (FTIR) للتأكد من ذاتيتها ونقاوتها وعدم تخرّبها، كذلك تمت دراسة المحتوى المائي للبودرة الجافة الخاصة بكل صنف تجاري مدروس باستخدام تقنية التجفيف بالأشعة تحت الحمراء IR. أخيراً تمت دراسة أبعاد وأشكال البلورات في البودرة الحقنّية باستخدام المجهر الضوئي. أظهرت الدراسة أن الاختلاف في زمن الانحلال بين المنتجات الحقنّية الست المدروسة يعود بشكل أساسي للاختلافات في خصائص البودرة الدوائية كنسبة الرطوبة والشكل البلوري للجزيئات وأبعادها. وقد استطاع أحد المنتجات الوطنية الجنيصة مجازة المنتج العالمي في زمن انحلاله والخواص الفيزيوكيميائية المختلفة للبودرة.

الكلمات المفتاحية: زمن الانحلال - المستحضرات الجنيصة - خصائص البودرة - سفترياكسون الصوديوم - مطيافية الأشعة تحت الحمراء بتحويل فورييه (FTIR) - الرطوبة النسبية.

* مدرس - قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

Comparison of Dissolution Time of Sodium Ceftriaxone Preparations for Injection and Studying the Factors Affecting it

Dr. Mohammad Haroun*

(Received 1 / 2 / 2016. Accepted 16 / 3 / 2016)

□ ABSTRACT □

The aim of this study is to compare the dissolution time of six formulations of paranteral Sodium Ceftriaxone preparation, the original product and five generic local ones.

The dissolution time was measured precisely as the point at which the dried powder of Sodium Ceftriaxone preparation became a transparent solution on the addition of physiological solution 0,9% of Sodium Chloride.

The dissolution time of the six products were different. The measurement of infrared spectroscopy (FTIR) of different powder preparations was conducted, then the weight, the humidity and the morphology of different medical powders were studied to investigate the factors influencing the dissolution time.

The difference in dissolution time between the six products was due to differences in powder characteristics such as water content, crystal shape and dimension.

It was shown that one local generic product of Sodium Ceftriaxone is look like the original one.

Key Words: Dissolution time, Generic drugs, Powder property, Sodium Ceftriaxone, FTIR, Relative Humidity.

*Assistant Professor, Pharmaceutical Chemistry and Quality Control Department- Faculty of Pharmacy – Tishreen University

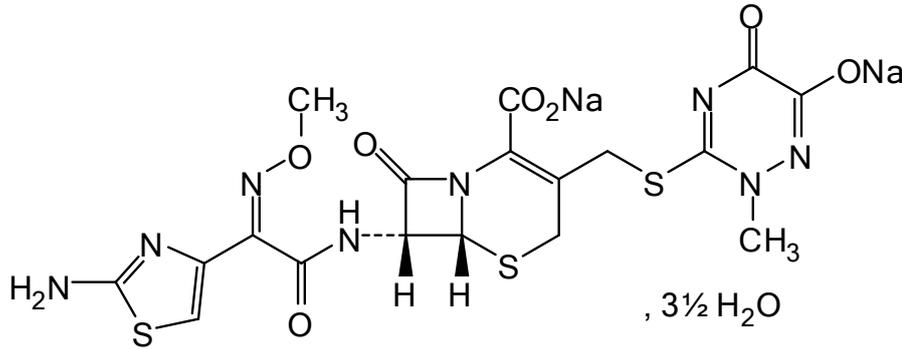
مقدمة :

تعتبر البودرة الحقنية من الأشكال الصيدلانية الشائعة الاستخدام للمواد الدوائية الفعالة التي لا يمكن تسويقها بشكل جاهز مسبقاً بسبب عدم ثباتيتها في الأوساط المائية، قد يكون الشكل النهائي الجاهز للحقن إما معلق أو محلول. لعل المركبات النموذجية لهذا الشكل الصيدلي هي البنسلينات والسيفالوسبورينات [1].

إن خصائص الإحلال للبودرة الحقنية تكتسب أهمية كبيرة عند تطوير هذا الشكل الصيدلي وخاصة في التطبيقات المشفوية، حيث يؤثر معدل انحلال المستحضر الحقني على فعاليته وقدرته على الشفاء، كما أن هناك خطراً بحقن مركبات غير منحلّة بشكل كامل. إن المعلومات المتعلقة بمعدل انحلال الدواء هو أمر هام في اختيار المنتج في الحالات الحرجة والإسعافية وخاصة بالنسبة للمستحضرات التي تعطى حقناً وريدياً كونها يجب أن تعطى على شكل محلول شفاف خال من الشوائب ومنحل بشكل كامل وبأسرع وقت ممكن. لقد بينت دراسات سابقة اختلافات في معدلات الإحلال للمركب الأصلي للشركة الأم والمركبات الجنيصة المشابهة متضمنة المستحضرات الحقنية [1].

إن سفترياكسون الصوديوم هو من مركبات الجيل الثالث للسيفالوسبورينات، يتمتع بزمن نصف عمر حيوي طويل نسبياً وهو مناسب للإعطاء مرة واحدة يومياً كما أنه يمتلك طيفاً واسعاً كمضاد جرثومي وقدرة اختراق نسيجية عالية. هذه الميزات جعلته من المركبات الموصوفة بشكل واسع كصاد حيوي في معالجة الكثير من الحالات المرضية الإثنائية [2].

يمتلك سفترياكسون الصوديوم البنية الكيميائية التالية الموضحة في الشكل (1) :



الشكل (1) : الصيغة الكيميائية لمركب سفترياكسون الصوديوم [3]

والصيغة التالية بحسب دستور الأدوية الأوروبي 2010 [3]:

Disodium(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[(2-methyl-6-oxido-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate 3.5 hydrate.

وله الصيغة العامة: $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$. والوزن الجزيئي [3]662.

إن أول ظهور لسفترياكسون الصوديوم كان في العام 1982 حيث طرح في الأسواق من قبل شركة Hoffmann La Roche Inc. - الدوائية تحت الاسم التجاري [®]Rocephin. أما في سوريا فقد كان أول ظهور له في العام 1996 و اليوم يمكننا أن نجد منه في الأسواق عدة منتجات محلية جنيصة مرخصة من قبل وزارة الصحة السورية على شكل حبابات للحقن العضلي والوريدي بعيارات 250 و 500 و 1000 و 2000 ملغ. إلا أن العيار الأكثر تداولاً هو الذي يحوي 1 غ من سفترياكسون الصوديوم وهو موضوع دراستنا.

يوجد سفترياكسون الصوديوم تجارياً بهيئة مسحوق بلوري بلون يقع بين الأبيض والأصفر البرتقالي، وهو استرطابي (ماص للرطوبة إلى حد ما) Hygroscopic [3,4]، ينصهر بدرجات حرارة أعلى من 155° ، مع حدوث تدرك في البنية [4]. يتراوح لون محلوله بين الأصفر الفاتح ولون الكهرمان، وذلك بحسب تركيزه وطول مدة حفظه والمحل المستخدم [5].

يعتبر سفترياكسون الصوديوم بشكل عام من المركبات المنحلة بالماء ولكنه يأخذ بعض الوقت لينحل بشكل كامل ويتوقع أن هذه الخاصية تؤثر على استخدامه في الحالات المشفوية [5]. يفترض أن يكون زمن الانحلال واحداً بين المستحضرات التجارية المختلفة لأن البودرة التجارية للسفترياكسون لا تحوي أي إضافات أخرى [6].

في هذه الدراسة تم بدقة قياس زمن الانحلال لستة مستحضرات تجارية من سفترياكسون الصوديوم بينها المركب الأصلي حتى النقطة التي يتحول فيها المستحضر إلى محلول شفاف بعد إضافة محلول فيزيولوجي من كلوريد الصوديوم 0,9%.

لتوضيح الاختلافات في زمن الانحلال لهذه المركبات تم إخضاع البودرة الدوائية للمستحضرات الست المدروسة للفحص بمطيافية الأشعة تحت الحمراء بتحويل فورييه (FTIR) لبيان هويتها ونقاوتها وعدم تخرّبها ومدى مطابقتها للطف العياري من نفس المادة، كذلك تم تحديد النسبة المثوية للرطوبة ووزن البودرة في الوحدة الجرعية كما تم الإهتمام بدراسة شكل البلورات وأبعادها تحت المجهر.

أجري هذا البحث أواخر العام 2015 في كلية الصيدلة بجامعة تشرين عدا اختبارات FTIR فقد أجريت في جامعة البعث.

أهمية البحث وأهدافه :

تتركز أهمية البحث بدراسة شكل صيدلي هام غير مدروس بعد بشكل كافٍ وهو البودرة الحقيقية لمركب دوائي شائع الاستخدام ومتداول بكثرة في وقتنا الحاضر وخاصة في الحالات الخطيرة داخل المشافي وهو سفترياكسون الصوديوم، أحد أهم مركبات الجيل الثالث من عائلة السيفالوسبورينات.

لقد كثرت المقالات العلمية التي تدرس الفعالية البيولوجية لهذا المركب وقدرته القاتلة للجراثيم [7] وكذلك البحث عن طرائق كيميائية مختلفة لتحليله ومعايرته [8,9] ولكن القليل من الأبحاث تهتم بدراسة الخواص الفيزيائية للبودرة الطبية الدوائية لمادة سفترياكسون الصوديوم وهو ما سنقوم به في بحثنا هذا.

يهدف هذا البحث لدراسة زمن انحلال بعض المنتجات التجارية المحلية لسفترياكسون الصوديوم ومقارنتها بالمنتج العالمي Rocephin® وكذلك التأكد من هوية المادة الدوائية ونقاوتها وخلوها من الشوائب التي قد تؤثر على عملية الانحلال، إضافة إلى دراسة العوامل المختلفة التي تؤثر في زمن انحلال البودرة الجافة كالوزن ونسبة الرطوبة وشكل البلورات وأبعادها.

طرائق البحث و موادها

المواد:

إن المستحضرات المستخدمة في هذه الدراسة هي المركب الأصلي لسفترياكسون الصوديوم Rocephin® عيار 1 غ وقد تم إعطاؤه الرمز A وخمسة مستحضرات أخرى محلية الصنع عيار 1 غ أيضاً برمز (B, C, D, E, F) كما هو موضح في الشكل (2) مع التحفظ على عدم اقتران الرمز بشركة محددة لأن هدف البحث نهائياً هو علمي وليس تجاري :



الشكل (2) : العينات التجارية المدروسة من مادة سفترياكسون الصوديوم عيار 1 غ

تم دراسة 3 طبخات مختلفة من كل شركة دوائية ضمن فترة صلاحية متقاربة للعينات المدروسة. تم استخدام محلول سيروم ملحي فيزيولوجي من كلوريد الصوديوم 0,9% (شركة آسيا) كمحل لحل البودرة الحقنية الجافة.

الطرائق :

دراسة البودرة الدوائية بمطيافية الأشعة تحت الحمراء بتحويل فورييه (FTIR) :

تم القيام بتحليل مطيافية الأشعة تحت الحمراء لمادة سفترياكسون الصوديوم المدروسة باستخدام جهاز من نوع Perkin- Elmer (FTIR Spectrophotometr) – USA وتم رسم الطيف ضمن المجال 400-4000 سم⁻¹ تم خلط 2 ملغ من عينة البودرة المدروسة مع 100 ملغ من مسحوق بروميد البوتاسيوم KBr الجاف وكبسها على شكل حبيبة مضغوطة شفافة ضوئياً. تم تصحيح جميع الأطياف بالمقارنة مع طيف مرجعي لمادة KBr وحدها. تم الإهتمام بتكرارية التحليل بالنسبة للطبخة الدوائية وللشركة المنتجة. لم تلاحظ أي فروق تستحق الذكر بين الطبخات العائدة لنفس الشركة.

حساب وزن البودرة :

تم خلط محتوى 3 حبابات حقنية تابعة لنفس الطبخة الدوائية ووزنها ثم تقسيم الوزن على ثلاثة لمعرفة الوزن الوسطي الحقيقي الموضوع في كل حبابة من هذه الطبخة وتم تكرار الأمر نفسه مع الطبختين المتبقيتين ثم حساب الوزن الوسطي بين الطبخات الثلاثة العائدة لنفس الشركة للخروج بقيمة نهائية تعبر عن وزن حبابة سفترياكسون الصوديوم العائدة لكل شركة مدروسة.

تم الوزن باستخدام ميزان حساس رقمي من نوع :

Precisa XB 220A (Basic Analytical and Precision Balances) – Sztitwerland.

قياس زمن الإنحلال لمستحضرات سفترياكسون الصوديوم في محلول كلوريد الصوديوم :

تم حقن 5 مل من محلول كلوريد الصوديوم % 0,9 ضمن الحبابة الحقنية لمستحضر سفترياكسون الصوديوم عيار 1 غ . تم قياس زمن الإنحلال (الزمن اللازم لإنحلال المحتوى بشكل كامل من لحظة حقن المحل وحتى الحصول على محلول شفاف) وذلك بقلب الزجاجاة الحاوية على الدواء وإعادتها بفاصل ثانية واحدة وتكرر العملية حتى تمام الإنحلال وذلك بمراقبة العملية بالعين المجردة . أنجزت التجارب بدرجة حرارة ثابتة (25 درجة مئوية).
تم استخدام ثلاث طبخات دوائية من سفترياكسون الصوديوم لكل شركة مدروسة وكذلك تم قياس زمن الإنحلال ثلاث مرات لكل طبخة دوائية وحساب المتوسط الحسابي لهذه القياسات جميعاً.

تجدر الإشارة أنه لا توجد فروقات تذكر في زمن الإنحلال بين الطبخات الدوائية العائدة لنفس الشركة.

قياس المحتوى المائي للبودرة :

تم قياس النسبة المئوية للرطوبة في بودرة السفترياكسون باستخدام جهاز تجفيف بالأشعة تحت الحمراء من النمط Precisa XM 60 (Precisa Instruments Ltd) – Sztitwerland. وتم التسخين حتى الدرجة 105 مئوية وهي الدرجة التي تسمح بالتخلص من الماء الممتص دون تخريب المستحضر الدوائي.
تم إعادة القياس 3 مرات وحساب المتوسط بالنسبة للطبخة الدوائية وللشركة المنتجة. لم تلاحظ أي فروق تستحق الذكر بين الطبخات العائدة لنفس الشركة.

بنية البودرة وأبعاد البلورات :

تم تحديد البنية البلورية لكل نوع من أنواع البودرة المدروسة والحساب التقريبي لأبعاد الجزيئات باستخدام مجهر ضوئي من نوع Zazi 107 (Auxilab S.L) – Spain بقوة تكبير 10 مجهز بمسطرة قياس على الساحة المجهرية وموصول بآلة تصوير رقمية من نوع Canon (Power shot A70) – Malaysia .
لم تلاحظ أي فروق تستحق الذكر بين الطبخات العائدة لنفس الشركة.

رسم الخطوط البيانية :

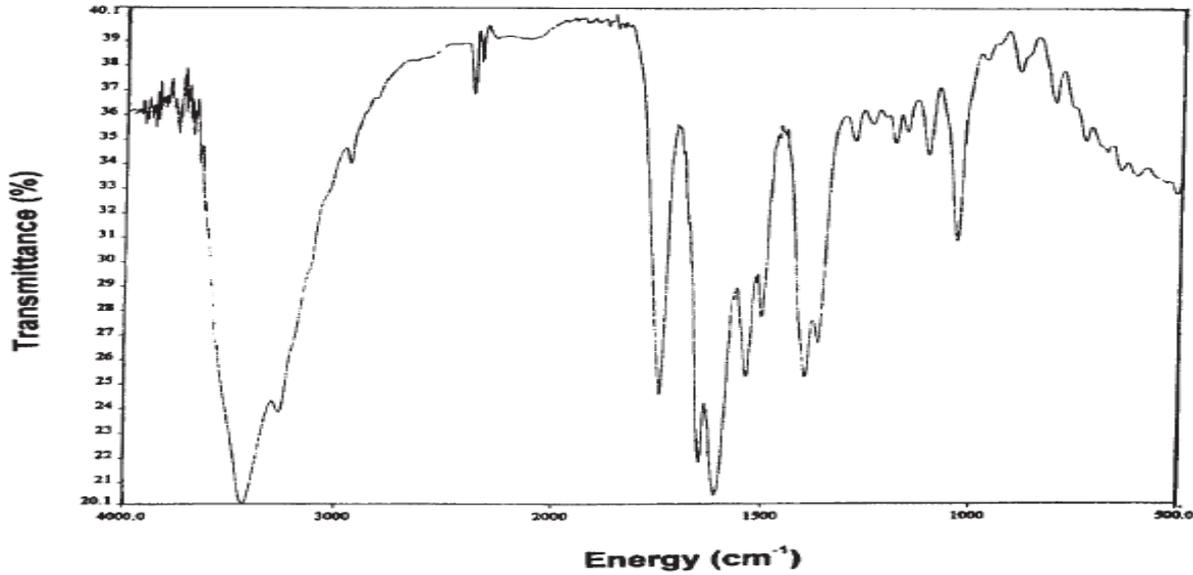
تم رسم الخطوط البيانية المختلفة باستخدام برنامج Office ExcelMicrosoft 2010

النتائج والمناقشة :

دراسة البودرة الدوائية بمطيافية الأشعة تحت الحمراء بتحويل فورييه FTIR :

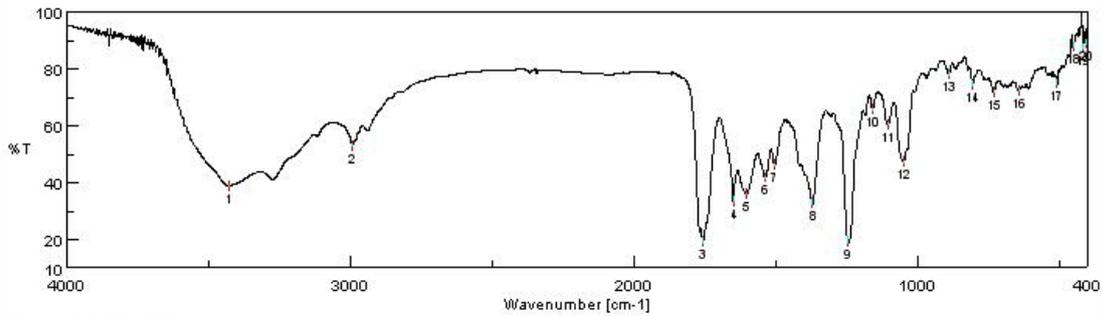
تم الإستعانة بمطيافية الأشعة تحت الحمراء بتحويل فورييه FTIR لتحديد هوية المركبات المدروسة. إن الأطياف المبينة في الشكل (4) والعائدة للمنتجات الحقنية التجارية الوطنية المختلفة تظهر أنها متطابقة إلى حد كبير فيما بينها ومطابقة في ذات الوقت للطيف المرجعي [10] لمادة سفترياكسون الصوديوم المنتجة من قبل شركة روش السويسرية الشكل (3). مما يدل على احتواء جميع المستحضرات التجارية المدروسة على المادة الدوائية المصرح عنها دون وجود سواغات مضافة أو نواتج تخرب أو شوائب كيميائية مختلفة قد تؤثر على عملية الإنحلال.

هذه النتائج تتطابق مع ما توصل إليه الباحث AKASHA وزملاؤه [10] من تطابق الأطياف العائدة لخمسة مركبات تجارية جنيسة من سفترياكسون الصوديوم منتشرة في السوق الليبية فيما بينها وتطابقها مع الطيف المرجعي مما يؤكد احتواء جميع المركبات المدروسة على نفس المجموعات الوظيفية.

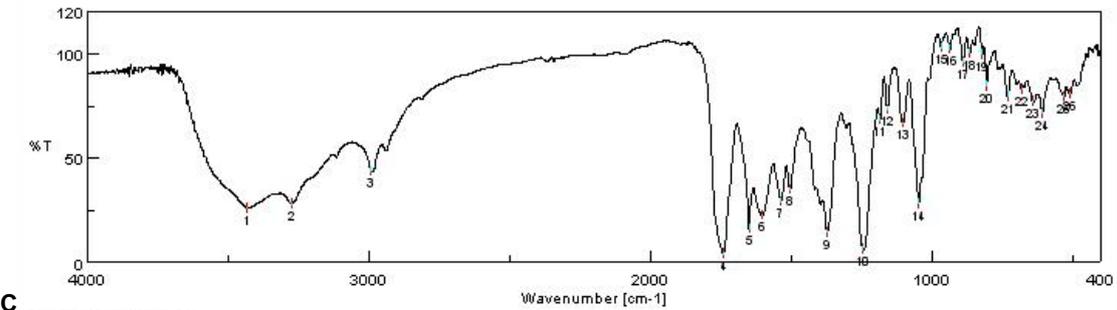


A

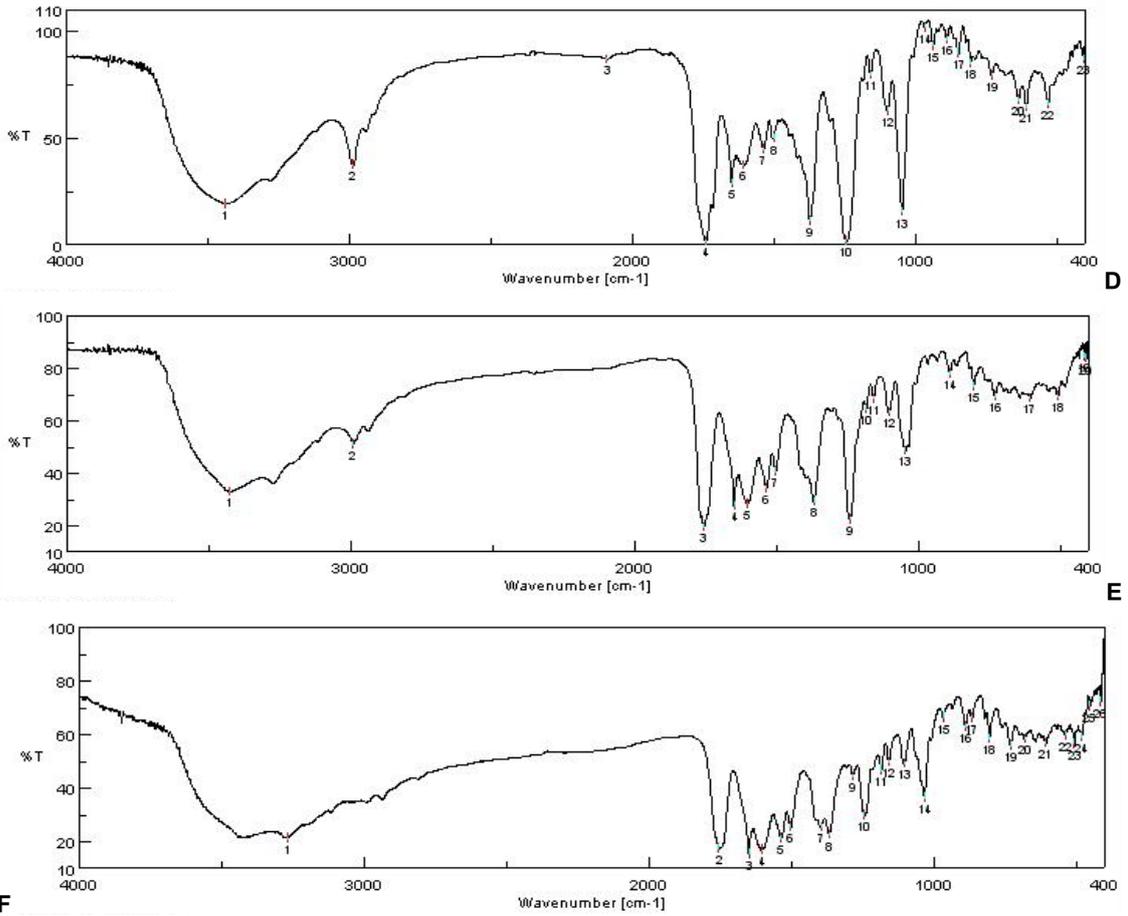
الشكل (3) : طيف الأشعة تحت الحمراء المرجعي العائد لمركب [10] Rocephin®



B



C



الشكل (4) : أطياف الأشعة تحت الحمراء العائدة للمنتجات الوطنية الخمس المدروسة من سفترياكسون الصوديوم إن عصابات الإمتصاص الرئيسية في الأطياف كانت مشتركة في جميع العينات الحقنية المدروسة بما فيه الطيف المرجعي وهي موضحة في الجدول (1) :

جدول (1) : عصابات الإمتصاص الرئيسية الظاهرة في طيف FTIR لمركب سفترياكسون الصوديوم

الطاقة (cm^{-1})	التحديد
3530 - 3570	عصابة امتصاص N-H لرابطة الهيدروجين في المجموعة الأميدية
2948	اهتزازات امتصاصية H-6 و H-7 في حلقة البيتالاكتام
2948	عصابة امتصاص عدم تناظر CH_3
1772	عصابة امتصاص C=O في حلقة البيتالاكتام
1670	عصابة امتصاص C=O في مجموعة الأמיד
1650 - 1550	عصابة امتصاص عدم تناظر في الكربوكسيلات
1592	عصابة امتصاص C=N في الأوكسيم
1570 - 1515	عصابة امتصاص أميد لاهليقي

1460	تشوه CH_3 في مجموعة CH_3O
1096	عصابة امتطاط $C-O$ في مجموعة CH_3O
1060, 1025	عصابات امتطاط $C-O$ و $N-O$ في أجزاء الكاربامات والأوكسيم في مجموعات CH_3O

إن عصابات الإمتصاص في دراستنا هذه تتطابق إلى حد كبير مع العصابات الواردة في دراسة أجراها MANIMEKALAI وزملاؤه على مركب سفترياكسون الصوديوم [11].

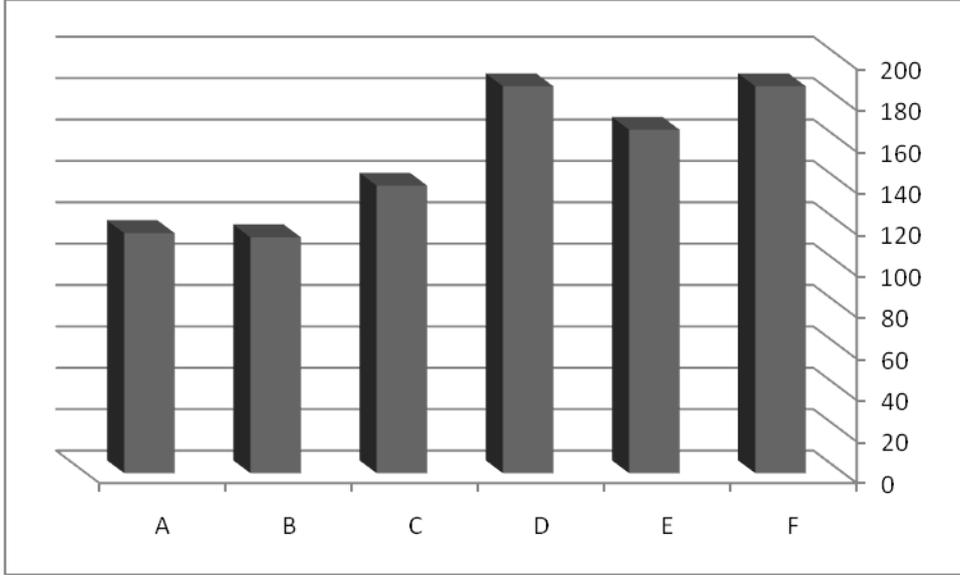
دراسة زمن الإتحلال والعوامل المؤثرة عليه :

تم حساب القيم المتوسطة للوزن والرطوبة النسبية وزمن الإتحلال العائد للشركات الدوائية الستة المدروسة مع الأخذ بعين الإعتبار تكرارية القياس وتعدد الطبقات الدوائية بالنسبة لكل منتج تجاري، وقد كانت النتائج كما يلي بحسب الجدول (2):

جدول (2) : الوزن والرطوبة النسبية وزمن الإتحلال للأصناف الست المدروسة من سفترياكسون الصوديوم

المستحضر	الوزن (غ)	الرطوبة النسبية (%)	زمن الإتحلال (ثانية)
A	1.2295	4	116
B	1.2056	4.795	114
C	1.1434	4.885	139
D	1.1957	6.92	187
E	1.3597	5.625	166
F	1.2357	6.24	187

إن زمن انحلال المنتجات الست كان مختلفاً كما هو موضح في الشكل (5) :



الشكل (5) : زمن انحلال البودرة الدوائية في الأصناف التجارية المدروسة مقدراً بالثانية

إن المنتج الأصلي A وأحد المنتجات المحلية B قد أظهرتا الانحلال الأكثر ملاءمةً بينما احتاجت المنتجات المتبقية زمناً أطول حتى تتحل، ولعل الأبطأ انحلالاً كانت الشركتان D و F وهذا دون شك سيؤثر على زمن تحضير المنتج قبل إعطائه حقناً للمريض.

عند حقن السيروم الفيزيولوجي داخل حبابة الحقن لوحظ اختلاف في سلوك البودرة الدوائية فبينما تبعثت جزيئات البودرة غير المنحلة بشكل جيد داخل المحلول بالنسبة للمنتجين الأسرع انحلالاً A و B ، تجمعت البودرة غير المنحلة للمنتجين الأبطأ انحلالاً D و F في قعر الحبابة الزجاجية.

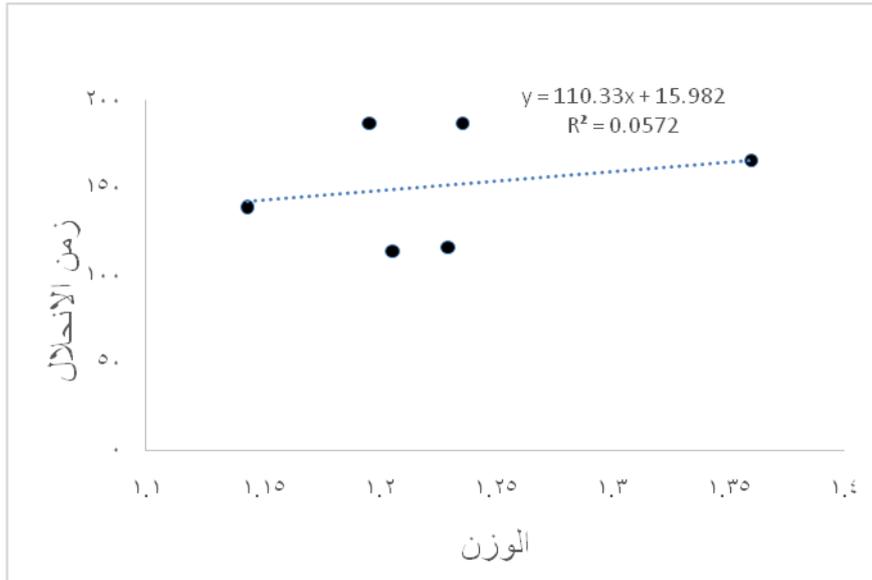
دراسة علاقة وزن البودرة بزمن الانحلال:

بالنسبة للوزن بدايةً لا بد من القول بأن المستحضر الحقني لسفترياكسون الصوديوم لا يحوي أي سواغات مزادة بحسب ما عبرت عنه صراحةً شركة Roche المنتجة للصنف العالمي [®]Rocephin والمرمز له بالرمز A في الدراسة [6]. رغم ذلك فإن جميع الأوزان التي تم قياسها بالنسبة للشركات المدروسة كانت أكبر من 1 غ وهذا أمر طبيعي بالنسبة للمنتجات الحقنية التي تعاني من فقد جزء منها أثناء التحضير والحل وسحب المحلول بالمحقن الطبي وتجهيزه قبل زرقة للمريض. مع الأخذ بالحسبان أن 1 غرام من سفترياكسون الصوديوم الحاوي في تركيبه على 3.5 جزيئة ماء يعادل 0,8383 غرام من السفترياكسون [12].

إن متطلبات Roche فيما يخص وزن المسحوق هي [13] :

$$1.171 (g) \geq \overline{W_{1000}}(g) \geq 1.321(g)$$

يتبين من خلال الدراسة مطابقة الأوزان العائدة للشركات المدروسة لمتطلبات الشركة الأم A عدا الشركة C التي كان وزن المسحوق فيها أقل من 1,171 غرام والشركة E التي تجاوزت حدود الوزن المسموح به وهو 1,321 غرام. لبيان علاقة الوزن بمعدل الانحلال تم رسم المخطط المبين في الشكل (6):



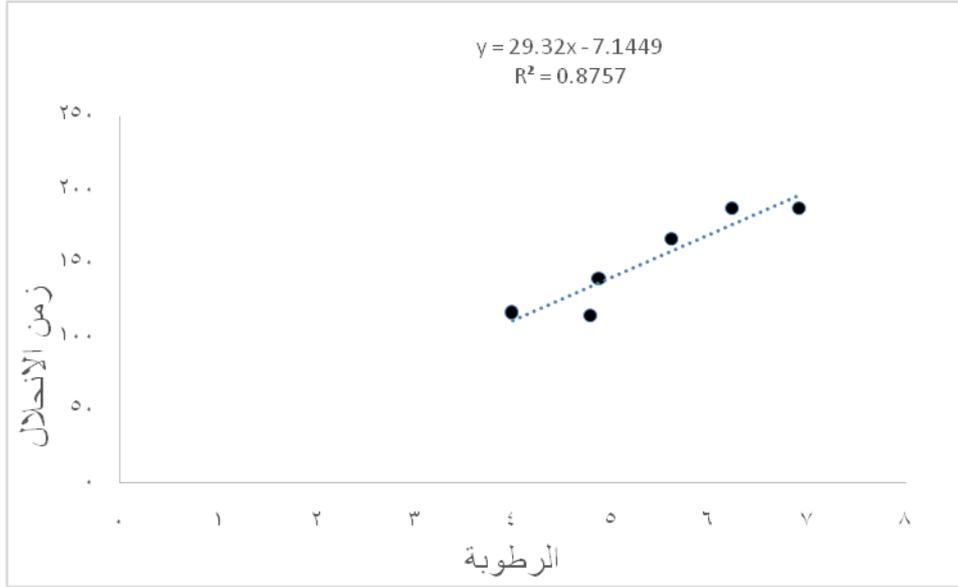
الشكل (6) : العلاقة ما بين الوزن وزمن الإحلال بالنسبة للشركات الستة المدروسة

يتبين من خلال الشكل أن معامل الارتباط بين وزن المسحوق وزمن الإحلال ضعيف $R^2 = 0.057$ ويظهر عدم الارتباط عند مقارنة الشركة الأقل وزناً C والتي كان زمن انحلالها طويلاً نسبياً (139 ثانية) مع الشركة الأم A. دراسة الرطوبة النسبية في البودرة الدوائية وعلاقتها بزمن الإحلال:

إنّ تمتّع العقار بدرجة عالية من الاسترطابية له أثر هام على خواص المساحيق المعدة للحقن. فبعيداً عن نتائجه المؤذية على ثباتية المنتج، يمكن للاسترطاب التأثير على خصائص الانسياب [14]. إن تصنيف العقاقير بحسب استرطابيتها يفيد في تقرير الشروط البيئية التي يجب اتباعها خلال عمليات التصنيع والتعبئة [15]. تشير حالة الاسترطاب في منتج جنيس Generic المغايرة لما في الدواء الأم إلى وجود أشكال بلورية عديدة Polymorph أو مواد مختلفة مذابة في الماء أو المحلات، وتلك حالة لا بدّ من رصدها بعناية لضمان معادلة المنتج للدواء الأم [14]. بكل الأحوال يجب ألا تتعدى كمية الماء في مسحوق السفترياكسون المعدّ للحقن [12] 11.0% w/w. بينت النتائج أن الرطوبة النسبية قد اختلفت بين الأنواع التجارية المدروسة حيث تراوحت بين 4 و 7 تقريباً حسب الجدول (2) غير أنها بقيت ضمن الحدود الطبيعية المقبولة أي أقل من 11.0%. لم تبد الحبابات الحقنية المختبرة من كل شركة دوائية أي شذوذات في المظهر الخارجي تدعو إلى الشك بإحكام إغلاقها أو كفاءة عزل المسحوق الموضوع فيها عن الوسط الخارجي.

هذه النتائج تتفق مع نتائج الدراسة التي أجراها AKASHA وزملاؤه [16] على خمسة أصناف تجارية جنيسة للسفترياكسون متواجدة في السوق الليبية حيث كانت نسبة الرطوبة فيها 8-9% باستخدام تقنية كارل-فيشر، ورغم أنها أعلى بقليل من نتائجنا إلا أنها ضمن الحدود المقبولة. قد يعزى الاختلاف في النتائج إلى اختلاف الأصناف التجارية المدروسة واختلاف التقنية المتبعة في قياس نسبة الرطوبة في المسحوق.

أما عن العلاقة بين الرطوبة النسبية للبودرة ومعدل انحلالها فإن الشكل (7) يوضح ذلك:

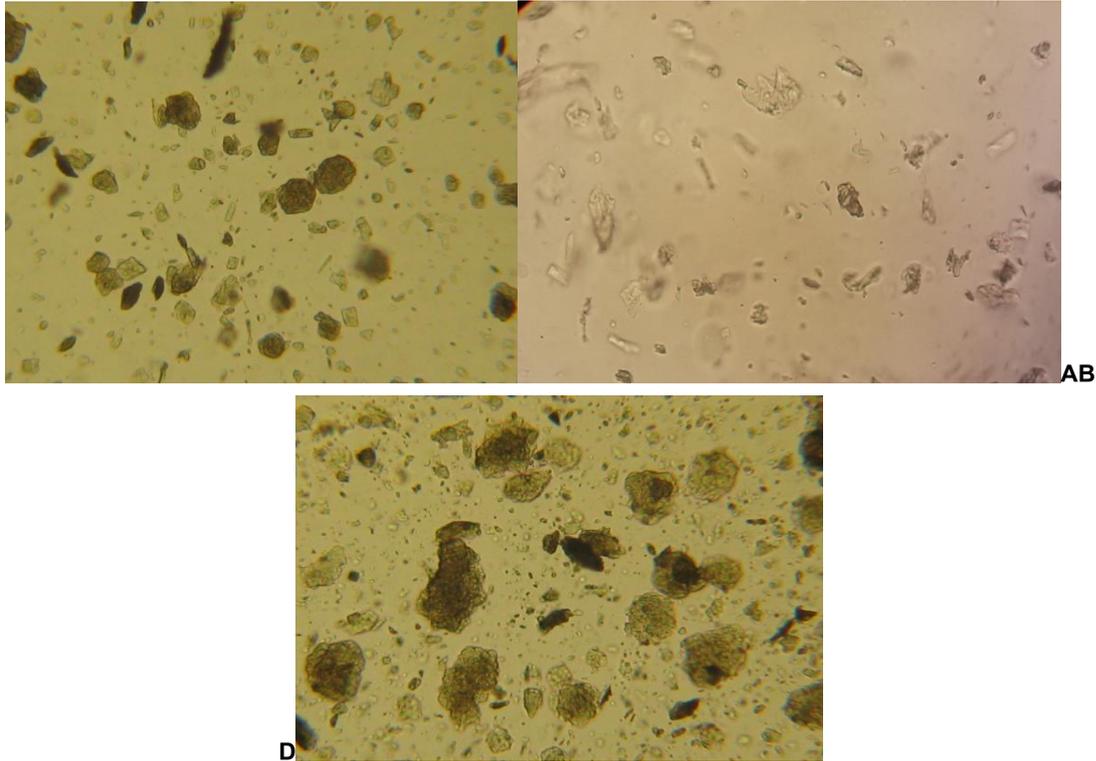


الشكل (7) : العلاقة بين الرطوبة النسبية للبودرة الدوائية ومعدلات انحلالها بالنسبة للشركات التجارية المدروسة

إن ارتباطاً مميزاً قد تم إثباته بين نسبة الرطوبة المئوية في البودرة الحقيقية وبين زمن الانحلال بمعامل ارتباط قيمته $R^2 = 0.875$ مما يدل على أن كمية الماء الممتصة من قبل البودرة تلعب دوراً مهماً في عملية الانحلال فزيادة الرطوبة سيزيد زمن الانحلال حتماً وهذا ما تمت مشاهدته مع المنتج ID الأبطأ انحلالاً والذي بلغت نسبة الرطوبة فيه 6.92% مقارنةً بالمنتج العالمي السريع الانحلال والذي تبلغ نسبة رطوبته 4%.

دراسة شكل البلورات وأبعادها وعلاقته بزمن الانحلال :

إن الدور الذي يلعبه حجم الجسيمات في الصياغة الصيدلانية للمساحيق الحقيقية يتمثل بالتأثير على سرعة الذوبان والزمن اللازم لتحضير المحلول الحقني والتحكّم بما إذا كان المعلق قابلاً للحقن أم لا، دون أن نغفل عن أن حجم الجسيمات يرتبط بمستوى الألم الذي يعانيه المريض في موقع الحقن عند الحديث عن المعلقات [14]. تتأثر خصائص انسياب الجسيمات أيضاً بشكل وطبيعة كل جسيمة مفردة، فتباين الأشكال يحتمل أن يكون دليلاً على وجود مواد مذابة أو دليلاً على وجود حالة تعدد الشكل المورفولوجي والتي قد تغير كثيراً في الخواص الفيزيوكيميائية [17]. بالنسبة للمساحيق المعدة للحقن، سنتكسك كل هذه العوامل بشدة على الزمن اللازم للحلّ فضلاً عن ثباتية المنتج [14]. إن الصور الملتقطة للمنتجات الحقيقية المدروسة المبينة في الشكل (8) تظهر اختلافاً في شكل البلورات بين منتج وآخر. في المنتجات الأسرع انحلالاً A و B فإن شكل البلورات كان دقيقاً وإبرياً وحسن التبعثر بينما في المنتجات الأبطأ كالمنتج D مثلاً فإن البلورات كانت تخينة وكروية الشكل ومتمجمة على بعضها البعض (سيئة التبعثر) وهذا سينعكس على قدرة المحلول على اختراق جزيئات الدواء وصغر مساحة سطحها المتفاعل معه وقلة المسامات في البودرة [1]. إن جزيئات المنتج الأصلي كانت أبعادها بحدود 45 ميكرومتر مجهرياً أما جزيئات المنتجات الأخرى وخاصة الأبطأ انحلالاً فقد كانت معظمها بحدود 100 ميكرومتر وأكبر تحت الساحة المجهرية.



الشكل (8) : شكل بلورات سفترياكسون الصوديوم تحت المجهر للمنتجات A و B و D على التوالي

إن النتيجة التي توصلنا إليها تتوافق مع إحدى الدراسات الحديثة التي قامت بها TANGE وزملاؤها [1]، حيث تبين بأن Rocephin® كان الدواء الأسرع انحلالاً في محلول ملحي معادل للتوتر مقارنةً بسبعة أدوية جنيصة موجودة في اليابان. عزيت الفروق في سرعة الانحلال إلى تباين صفات البلورات المكونة لكل مسحوق جنيص مثل تعدد الشكل البلوري وسلوك البلورات وأبعادها والتي تعزى بدورها إلى الفروق في عملية التبلور أثناء الإنتاج. وكما هو مدون في الأدبيات العلمية فإنه من الممكن تحسين معدل الانحلال بعملية طحن جيدة للبودرة حيث يقل قطر الجزيئة وتزيد مساحة سطح التماس مع المحلول [18].

الاستنتاجات والتوصيات :

شملت الدراسة خمس منتجات محلية الصنع والمنتج العالمي لشركة روش Rocephin® وقد أظهرت النتائج أن مستحضرات سفترياكسون الصوديوم المعدة للإعطاء حقناً تباينت تبايناً كبيراً في زمن الانحلال، حيث استطاع أحد المنتجات الوطنية الجنيصة مجارة المنتج العالمي في زمن انحلاله بينما احتاجت المنتجات الأخرى زمناً أطول حتى تتحل بشكل جيد.

إن دراسة المنتجات الدوائية بتقنية FTIR سمحت بدايةً من التأكد من هوية المادة كيميائياً ونقاوتها ومطابقتها للمنتج العالمي وعدم وجود شوائب تؤثر في عملية الانحلال. تبين بالدراسة أن هناك ارتباطاً وثيقاً بين نسبة الإسترتاب وزمن الانحلال حيث يزداد زمن الانحلال مع زيادة النسبة المئوية للرطوبة في البودرة.

يلعب حجم الجزيئات وشكل البلورات وسلوكها دوراً مهماً في عملية الانحلال فكلما صغر حجم الجزيئة الدوائية كلما زاد تبعثرها وزاد سطح التماس مع المحلول المستخدم وبالتالي كان الانحلال أسرع. كما أن البلورات الإبرية الشكل أعطت للمنتجات الحقنية قدرة أكبر على الانحلال مقارنةً بتلك ذات الشكل الكروي والتي تتجمع مع بعضها جاعلةً من سطح التماس مع المحلول قليلاً.

يمكن في المستقبل تطوير مستحضرات حقنية جافة ذات سويات انحلال سريعة عبر تحسين خواص ومواصفات البودرة بالإستفادة من النتائج التي توصل إليها البحث.

المراجع :

- 1- TANGE, M. , HATTORI, Y. , OTSUKA, M. , YOSHIDA, M., HAGINAKA, J. , UCHIDA, T. *Comparison of the dissolution rate of Ceftriaxone Sodium preparations for injection*. Chem. Pharm. Bull. Vol. 61, N° 11, 2013, 1121-1129.
- 2- MANDELL, GL., SANDE, MA. *Antimicrobial agents: penicillins, cephalosporins, and other beta-lactam antibiotics*. In Gilman AG, (Ed). Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics 8th ed. New York: Pergamon Press 1990 , 1065–1097.
- 3- European Pharmacopoeia. Strasbourg (FR), Council Of Europe 2010.
- 4- *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. London, UK, Pharmaceutical Press 2011.
- 5- In McEvoy GK, (Ed). *AHFS Drug Information. Maryland: American Society of Hospital Pharmacists* 1993, 92–98.
- 6- Roche, Rocephin 1g Powder and Solvent for IM Injection. Ireland, Roche Products Ltd Medicines, 2011.
- 7- MASOOD, SH. , ASLAM, N. , *In Vitro Susceptibility Test of Different Clinical Isolates against Ceftriaxone*. Oman medical journal. Vol.25, N° 3, 2010, 199-202.
- 8- SIDDIQUI, MR. , ALAM, M. , SAFHI, MM. , et al. *Application of Persulphate for the Quantitative Analysis of Ceftriaxone in Pharmaceutical Formulations* .Advanced Science, Engineering and Medicine. Vol.6, N° 2, 2014, 231-234.
- 9- PAL N. , SRINIVASA RAO, A. , ABDUL HADI, M. *HPLC Method development and Validation for the assay of Ceftriaxone sodium injection* .International Journal Of Pharmaceutical Sciences. Vol.2, N° 4, 2012, 84-90.
- 10- OWENS, HM. , DASH, AK., *Ceftriaxone Sodium. Profiles of Drug Substances Excipients and Related Methodology*: Elsevier Inc 2003, 21-57.
- 11- MANIMEKALAI, P. , MANAVALAN, R. , *Selection of excipients for the formulation of ceftriaxone sodium loaded chitosan nanoparticle through drug-excipient compatibility testing*. International Journal Of reaserche Pharmaceutical Sciences. Vol.6, N° 2, 2012, 199-203.
- 12- British Pharmacopeia. London, England, The stationery office, 2013.
- 13- Pharmaceuticals. R. SOP. Standard operating procedures 0600 SPQR. 001 C AV Roche Pharmaceuticals. In: *Rocephin Substance sterile. Ceftriaxone disodium salt sterile*, 2002.
- 14- BANSAL, KA.,*Product Development Issues of Powders for Injection*. Pharmaceutical technology. Vol. 26, N° 3, 2002, 122-133.

15- MOTOLA, S. , AGARKAR, SN., *Preformulation Research of Parenteral Medications. In Avis KE, (Ed). Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications.* New York, Marcel Dekker Inc. 1992, 115.

16- AKASHA, AA. , NASHWAN, MM. , ASHOUR, RJ. , HEGAZI, NA. , *Physiochemical and Microbiological Study of Different Brands of Ceftriaxon Sodium Available in Libyan Market* , International Journal of Chemical, Environmental and Biological Sciences. Vol.2, N° 2, 2014, 85-89.

17- BYRN, S. , PFEIFFER, R. , GANEY, M., et al. *Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory considerations.* Pharmaceutical research. Vol.12, N° 7, 1995, 945-954.

18- HICKEY, AJ. , CONCESSIO, NM. , VAN OORT, MM. , et al. *Factors Influencing the Dispersion of Dry Powders as Aerosols.* Pharmaceutical technology. Vol.18, 1994, 58.