

## دراسة تحسين انحلالية السلفاسالازين بتأثير بعض محسّنات الانحلالية

الدكتور تميم حمّاد\*  
الدكتورة فاتن مدني\*\*  
فاتن كفي\*\*\*

(تاريخ الإبداع 5 / 8 / 2012. قُبِلَ للنشر في 17 / 10 / 2012)

### □ ملخّص □

تمّت دراسة تأثير مادة ( $\beta$ -) سيكلودكسترين على انحلالية السلفاسالازين-الدواء المستخدم في علاج التهاب الكولون القرصي-في الماء في ثلاث درجات حرارة مختلفة ( $25^\circ$ ،  $35^\circ$ ،  $45^\circ$ )، وأظهرت منحنيات الانحلالية زيادة في انحلالية المادّة في الماء بزيادة تركيز الـ ( $\beta$ - سيكلودكسترين)، وبارتفاع درجة الحرارة. وقد تمّ تحضير معقّد الاندماج بين السلفاسالازين والـ ( $\beta$ - سيكلودكسترين) بطريقة البلورة، وحضّرت مضغوطات تتضمن هذا المعقّد. كما أُجريت مقارنة لمعدّل ذوبانها مع المضغوطات الحاوية على المادة لوحدها وتمّت ملاحظة سرعة الانحلال المرتفعة مقارنةً مع مضغوطات المادة. وأُجريت دراسة لمراقبة تأثير المواد الأخرى المساعدة على الانحلال السلفاسالازين كالتوين 60، وهيدروكسيبروبيل ( $\beta$ - سيكلودكسترين) بالمقارنة مع الـ ( $\beta$ - سيكلودكسترين) في درجة حرارة  $25^\circ$ ؛ فنتيّن أنّ الزيادة التي يُحدثها (التوين 60) في الانحلالية أقل مما يحدثه الـ ( $\beta$ - سيكلودكسترين) باستخدام نفس التركيز. أمّا هيدروكسي بروبييل ( $\beta$ - سيكلودكسترين) فقد أحدث زيادة ملحوظة في الانحلالية مقارنةً مع الزيادة التي يسببها الـ ( $\beta$ - سيكلودكسترين) في درجة الحرارة ذاتها.

الكلمات المفتاحية: السلفاسالازين،  $\beta$ - سيكلودكسترين، معقّد اندماج، انحلالية.

\* أستاذ مساعد-قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية-كلية الصيدلة-جامعة تشرين-اللاذقية-سورية.

\*\* مدرسة-قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية-كلية الصيدلة-جامعة تشرين-اللاذقية-سورية.

\*\*\* طالبة دراسات عليا(ماجستير)-قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية-كلية الصيدلة-جامعة تشرين-اللاذقية-سورية.

## A Study of Sulfasalazine Solubility Enhancement by Some Cosolvents

Dr. Tamim Hammad<sup>\*</sup>  
Dr. Faten Madani<sup>\*\*</sup>  
Faten Kafa<sup>\*\*\*</sup>

(Received 5 / 8 / 2012. Accepted 17 / 10 / 2012)

### □ ABSTRACT □

Sulfasalazine, a drug used to treat ulcerative colitis is a poorly water-soluble. The effect of  $\beta$ -cyclodextrin on the aqueous solubility of sulfasalazine was investigated in three different temperatures 25°, 35°, and 45°. Phase-solubility profile indicated that the solubility of sulfasalazine was significantly increased in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin by increasing cyclodextrin concentration and temperature. Solid complexes were prepared by crystallization method. Vitro studies showed that the solubility and dissolution rate of the drug were significantly improved by complexation with  $\beta$ -cyclodextrin with respect to the drug alone. The effect of other cosolvents like tween 60, and hydroxyl propyl  $\beta$ -cyclodextrin (HP  $\beta$ -CD) was also investigated in 25°. The solubility induced by tween 60 was less than that induced using  $\beta$ -cyclodextrin, whereas HP  $\beta$ -CD caused better sulfasalazine solubility with respect to  $\beta$ -cyclodextrin in the same temperature.

**Keywords:** sulfasalazine,  $\beta$ -cyclodextrin, inclusion complex, solubility .

---

<sup>\*</sup> Associate Professor, Pharmaceutical Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria

<sup>\*\*</sup> Assistant Professor, Pharmaceutical Department Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

<sup>\*\*\*</sup> Postgraduate Student, Pharmaceutical Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria

**مقدمة:**

السلفاسالازين دواء سلفاتي؛ وهو طبيعة دواء مشتق من mesalazine (5- amino salicylic acid) (5-ASA)، ويُستخدم بشكل أساسي كمضاد التهاب في معالجة التهاب الأمعاء، بما فيها التهاب الكولون القرصي، وداء كرون (Crohn's disease)؛ وهي من الاضطرابات الناكسة المزمنة التي تصيب مخاطية الكولون وتحت المخاطية. يستقلب السلفاسالازين إلى مركبين (5-ASA) الفعّال في علاج التهاب الأمعاء والسلفابيريدين والذي يُظهر تأثيرات مضادة للالتهاب ويُخفّض نشاط الجهاز المناعي. وهذه الخصائص تساعد في التهاب المفاصل الرثياني بتخفيف الالتهاب في المفاصل، وبالتالي الألم والبلعمة الناتجة عن استجابة الكريات البيض في منطقة الالتهاب وكذلك تُحد من أذية المفاصل وتساعد على منع العجز طويل الأمد، وهو ليس مسكن للألم [2]، [4]، [7]، [10]. إنَّ السلفاسالازين ومُستقلبه (5-ASA) ضعيفا الامتصاص، لذا يُعتقَد أنَّ تأثيره يتمُّ بشكل أساسي داخل المعى في داء كرون، والتهاب الأمعاء القرصي؛ حيث يعتبر دواء مضاد للالتهاب يحدث تفرجاً موضعياً في المعى بعد استقلابه بوساطة بكتيريا الكولون وإنتاج الجزء الفعّال (5-ASA) [10].

**أهمية البحث وأهدافه:****أهمية البحث:**

تكمن أهمية البحث في اختبار تأثير السيكلودكسترين ومُحسّنات انحلالية أخرى في زيادة انحلالية مادة السلفاسالازين وزيادة سرعة الذوبان. الأمر الذي يتيح زيادة في سرعة التأثير وزيادة في الفعالية نتيجة تأمين تحرر سريع وكبير للمادة وتعرضها بشكل كامل لأنزيمات الاستقلاب في الأمعاء كونها طبيعة دوائية (prodrug).

**هدف البحث:**

دراسة تحسين انحلالية السلفاسالازين بالماء.

**طرائق البحث ومواده:****المواد المستخدمة:**

- السلفاسالازين (شركة آسيا للصناعات الدوائية) (مسحوق ناعم أصفر غير منحلّ عملياً في الماء > 0.1 مغ/مل ينحلّ في المحاليل المائية للفلويوات (الهيدروكسيل)، قيمة  $pK_a = 9.7$ )،
- $\beta$ - سيكلودكسترين (Société Roquette Frères)،
- هيدروكسي بروبييل  $\beta$ - سيكلودكسترين (Société Roquette Frères)،
- التوين (60)، هيدروكسيد الصوديوم، حمض الخل، ماء مُقطّر حديثاً.

**التجهيزات المستخدمة:**

- ميزان حساس (0,0001 غ) نوع (Precisa XB 220 A)،
- جهاز (Spectrophotometer) نوع (T600U Spectrometer PG Instrument Ltd)،
- محمّات نوع (CARBOLITE)،
- جهاز فحص الانحلال نوع (Erweka DT 600).

**الطُّرُق:****دراسة تأثير (β-سيكلودكسترين) على انحلالية السلفاسالازين في درجات حرارة مختلفة:**

أضيفت كمية زائدة من المادة الدوائية (السلفاسالازين) إلى وسط الذوبان المكوّن من محلول مائي بتركيز متدرّج من الـ (β-سيكلودكسترين β-CD)؛ بحيث تكون كافية للحصول على محلول مُشبع متوازن مع الطور الصلب ووُضِعَت هذه المحاليل في ثلاث درجات حرارة مختلفة (25°، 35°، 45°)، وقد تمّ تطبيق المزج باستخدام الـ (vortex) لمدة شهرٍ واحدٍ. وتمّ فصل الراسب الصلب من المحاليل المُشبعة بالتبديد (centrifugation)، والمتبوع بالترشيح (filtration)، ثمّ قيسَت امتصاصيات المحاليل المُشبعة عند موجة طولها (359) نانومتر بعد التمديد بدرجة مناسبة، واستخدام محلول (β-CD) كشاهد (blank)، وحُدِّدَت تراكيز السلفاسالازين الناتجة بدلالة تراكيز السيكلودكسترين.

كما تمّ حساب معامل الألفة ( $K_c$  affinity constant) عند كل درجة حرارة على افتراض تشكّل المُعقّد سيكلودكسترين-سلفاسالازين بنسبة (1:1) وفق معادلة (Connors و Higuchi) التالية:

$$K_{1:1} = \text{slope} / S_0(1 - \text{slope})$$

حيث أنّ (slope): هو ميل الجزء المستقيم من الخط البياني الممثل لتراكيز السلفاسالازين بدلالة تراكيز السيكلودكسترين في كل درجة حرارة، و( $S_0$ ): هو انحلالية المادة الحرّة في الماء في تلك الدرجة.

**دراسة تأثير هيدروكسي بروبيل (β-سيكلودكسترين) والتونين (60) على الانحلالية:**

تمّ تحضير العينات بشكل مشابه لتحضيرها مع (β-سيكلودكسترين، فمع التونين تمّ استخدام التراكيز التالية من التونين (60: 2%، 5%، 10%، 15%، 20%). وأضيفت للأنايب الحاوية عليها كمية زائدة من مادة السلفاسالازين لتأمين الوصول إلى درجة الإشباع. وقيست امتصاصية العينات المحفوظة في درجة حرارة الغرفة عند موجة طولها (359) نانومتر وباستخدام محاليل من التونين (60) لها نفس التركيز كشاهد (blank). وبالمقابل تمّ تحضير تمديدات من هيدروكسي بروبيل (β-سيكلودكسترين HPβ-CD) بتركيز متعددة (1، 2، 4، 6، 8، 10، 12، 14، 16، 18، 20 ميلي مول/ل). وبالخطوات السابقة ذاتها قيسَت الامتصاصية مع استخدام محلول من هيدروكسي بروبيل (β-سيكلودكسترين) كشاهد وحُدِّدَت تراكيز السلفاسالازين بدلالة تراكيز (HPβ-CD).

**تحضير مُعقّد السلفاسالازين (β-سيكلودكسترين):**

تمّ تحضير المُعقّد بطريقة البلورة (Crystallization)؛ حيث حُضِرَ محلول مشبع من الـ (β-سيكلودكسترين) في درجة حرارة مرتفعة، وأضيفت له كمية زائدة من المادة، وحُرِّك المُعلَق، ثمّ رُشِح، ووُضِعَت الرُشاحة في درجة حرارة (4°-)، وتمّ جمع البلورات وتجفيفها.

**تحضير مضغوطات حاوية على مُعقّد الاندماج ومراقبة معدّل الذوبان:**

لمقارنة سرعة انحلال المادة الدوائية الدوائية تمّ تحضير مضغوطات حاوية على السلفاسالازين بشكل مُعقّد مع الـ (β-سيكلودكسترين). ومن المعلوم بأنّ مضغوطات من السلفاسالازين لوحده تحتوي على كمية المادة نفسها. على فرض أنّ مُعقّد الاندماج تشكّل بنسبة (1:1)؛ وذلك باستخدام الصياغة formulation نفسها (ذُكِرَت في الملحق)

ويتطبيق طريقة الضغط المباشر. ثم أُجري اختبار الانحلال باستخدام جهاز التحليلية بطريقة المجداف بسرعة (100 دورة/ د) [11]، وحُدِّت كمية المادة المنحلة في الأجزاء المرشحة من محلول الاختبار (الماء) والممددة عند الضرورة بوسط الذوبان.

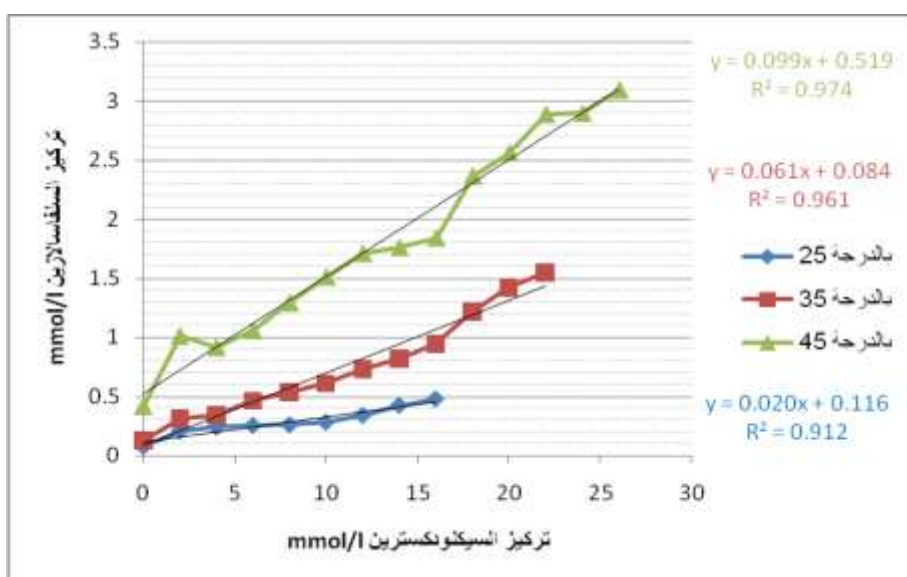
### النتائج والمناقشة:

#### تحديد منحنى المعايرة:

حضرت السلسلة العيارية في الماء المقطر اعتباراً من محلول (أم) بتركيز (8 مغ/ل)، وقيست امتصاصية المحاليل عند موجة طولها /nm 359/ ورُسم الخط الناتج من الامتصاصية بدلالة التركيز. وقد تم الحصول على خط مستقيم معادلته:  $y = 0.113x + 0.001$  ( $R^2 = 1$ )

#### دراسة تأثير ( $\beta$ -سيكلودكسترين) على انحلالية السلفاسالازين في درجات حرارة مختلفة:

بعد حضن محاليل السلفاسالازين الحاوية على تمديدات من ( $\beta$ -سيكلودكسترين) في ثلاث درجات حرارة مختلفة. وتم قياس امتصاصية المحاليل المشبعة الناتجة عند موجة طولها /359 نانومتر/، وحُسبت تراكيز السلفاسالازين المقابلة باستخدام المعادلة السابقة (جدول 1 - ملحوق)، وتم تمثيلها بيانياً في الشكل (1) التالي:



الشكل (1): تأثير الـ( $\beta$ -سيكلودكسترين) على انحلالية السلفاسالازين

تُظهر منحنيات الانحلالية تزايداً في انحلالية المادة الدوائية بزيادة تركيز مادة الـ ( $\beta$ -سيكلودكسترين) بدءاً من (0) ميلي مول/ل؛ حيث تراكيز السلفاسالازين تعود للجزء الحر فقط المنحل في الماء وصولاً إلى التراكيز الإشباعية للـ ( $\beta$ -سيكلودكسترين)؛ حيث يتحقق التركيز الأعظمي لمُعقد دواء سيكلودكسترين في كل درجة من درجات الحرارة. ويمكن تصنيف هذه المنحنيات ضمن النمط ( $A_L$ ) حسب فرضية (Higuchi) و (Connors) [5]، والتي تصنف منحنيات الانحلالية إلى نمطين:

- النمط (A): الذي يُظهر تشكلاً مُعقدات اندماج مُنحلة.

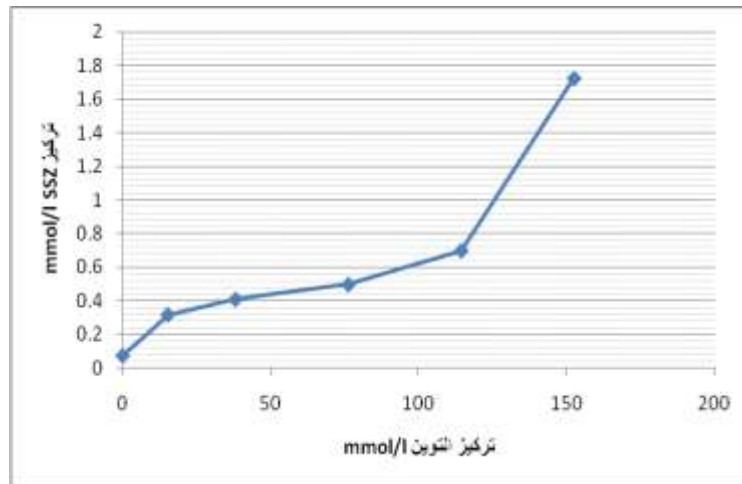
• النمط (B): الذي يفترض تشكّل مُعقدّات اندماج ضعيفة الانحلالية، والنمط الفرعي ( $A_L$ ) يشير إلى زيادة خطية في انحلالية الدواء بزيادة تركيز السيكلودكسترين.

أدى ارتفاع درجة الحرارة إلى زيادة واضحة في انحلالية المادة، ويمكن القول إنّه قد حصل تضاعف في تركيز السلفاسالازين برفع درجة الحرارة (10) درجات مئوية، فعند التركيز (16) ميلي مول/ل من الـ ( $\beta$ -سيكلودكسترين) حصلنا على قيم التركيز التالية من المادة (0.479)، (0.945)، (1.84) ميلي مول/ل عند حرارة (25°، 35°، 45°) على الترتيب. وبحساب قيم مُعامل الألفة ( $K_C$ ) وفق معادلة (Higuchi) و (Connors) وبالاعتماد على معادلة منحنيات الانحلالية الناتجة حصلنا على القيم (0.273715)، (0.499713)، (0.26413) عند درجات حرارة (25°، 35°، 45°) على الترتيب، وكان ذلك متوافقاً مع الدراسات [3]؛ التي تقول إنّ زيادة درجة الحرارة تُخفّض قيمة مُعامل الألفة لمُعقدّ (دواء-سيكلودكسترين)، وذلك نتيجة لانخفاض المحتمل لقوى التداخل، مثل: قوى فاندرالس، القوى الكارهة للماء.

ولكن يمكن اعتبار القيمة المنخفضة الناتجة للمعامل ( $K_C$ ) عند الدرجة /25° ناتجة عن خطأ في حساب قيمة ( $S_0$ ) بسبب كون السلفاسالازين غير منحلّ عملياً في الماء في هذه الدرجة من الحرارة.

تأثير هيدروكسي بروبيل ( $\beta$ -سيكلودكسترين) والتوين (60) على الانحلالية:

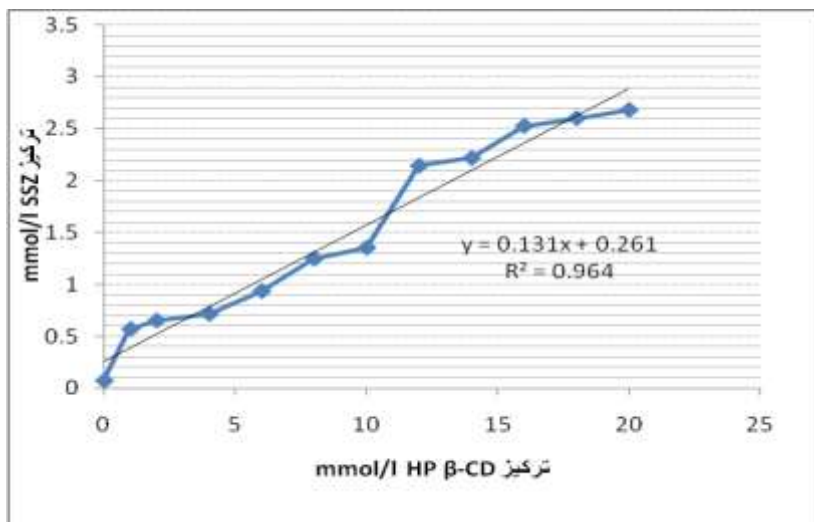
يُعتبر استخدام العوامل الفعّالة على السطح وسيلة ناجحة في زيادة انحلالية المركّبات ضعيفة الانحلال في الماء؛ حيث إنّها تخفّض التوتّر السطحي وتزيد الانحلال. فعند استخدام تراكيز متدرّجة من التوين (60)، ودراسة تأثيرها على انحلالية السلفاسالازين بحساب تراكيز المحاليل المُشبعة بدلالة تركيز التوين تمّ الحصول على المخطّط التالي:



المخطّط (2): تأثير زيادة تركيز التوين /60 على انحلالية السلفاسالازين

تُشكّل العوامل الفعّالة على السطح عندما تتجاوز التركيز المذيبي الحرج مذيلات تعمل كفقوة السيكلودكستريونات على احتجاز المادّة الدوائية ضعيفة الانحلال في السائل ضمنها وتسهيل بعثرتها ضمنه. حيث يكون السطح الداخلي للمذيلة كاره للماء، والخارجي مُحب للماء، فزيادة تركيز العامل سيزداد عدد المذيلات وبالتالي كمية المادة المُتبعثرة والمُنحلّة في الماء.

أما باستخدام هيدروكسي بروبيل ( $\beta$ -سيكلودكسترين) فبعد تحضير التراكيز المُدرّجة منه، فقد حصلنا على النتائج المبينة في الجدول 3 (ملحق) والتمثيل البياني لهذه النتائج يُوضّح الشكل (3) الآتي:

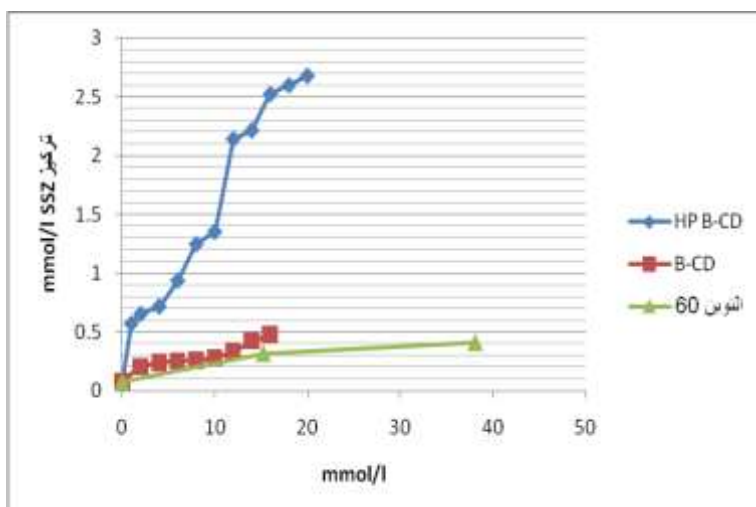


الشكل (3): تأثير (HP β-CD) على انحلالية السلفاسالازين

يتبين من خلال منحنى الانحلالية الممثل لتراكيز السلفاسالازين بدلالة هيدروكسي بروبيل ( $\beta$ -سيكلودكسترين) زيادة واضحة في الانحلالية، ويمكن تصنيف المنحنى ضمن النمط ( $A_L$ )؛ أي هناك زيادة خطية إلى حد ما في الانحلالية وكان ذلك متوافقاً مع الدراسة [6].

#### مقارنة تأثير مُحسّنات الانحلالية الثلاث على انحلالية السلفاسالازين:

لمقارنة تأثير مُحسّنات الانحلالية على انحلالية السلفاسالازين في الدرجة /25/ قمنا بإجراء التمثيل البياني للنتائج الحاصلة السابقة في الشكل (4) التالي:



الشكل (4): يُمثّل مقارنة بين تأثيرات مُحسّنات الانحلالية على انحلالية السلفاسالازين بدرجة /25/

إن تطبيق تعديلات كيميائية على الـ ( $\beta$ - سيكلودكسترين) يؤدي إلى الحصول على مُشتقّات مُنحلّة في الماء؛ حيث تبين أنّه باستبدال أيّة مجموعة من مجموعات الهيدروكسيل بمجموعات وظيفية أخرى تؤدي لزيادة في انحلاليتها والسبب الرئيس في زيادة الانحلالية بمشتقات الكليّة هو أنّ المعالجة الكيميائية تقوم بتحويلها من الشكل البلوري إلى عديمة الشكل [8]؛ حيث أنّ انحلالية الـ ( $\beta$ - سيكلودكسترين) 18.5 مغ/مل (16ملي مول/ل) في الدرجة 25/°. بينما تزداد انحلالية مُشتقة الألكيلي هيدروكسي بروبيل ( $\beta$ - سيكلودكسترين) لتتجاوز 600 مغ/مل حوالي (428 ملي مول/ل).

لذلك تكون المُعدّات المُتشكّلة مع الـ ( $\beta$ - سيكلودكسترين) ذات انحلالية محدودة مقارنة مع انحلالية المُعدّات المُتشكّلة مع الـ (HP  $\beta$ -CD) بالإضافة لزيادة القدرة على احتجاز المادة الدوائية، سواء بتشكيلها مُعدّات اندماج (inclusion complexes) أو مُعدّات (non-inclusion)؛ حيث تتشكّل الأخيرة بتشكيل روابط هيدروجينية بين مجموعات الهيدروكسيل على السطح وجزيئات أخرى [8] فيُعتقد حدوث تحسّن في تداخل مادة السلفاسالازين عند استخدام المُشتق الألكيلي لـ ( $\beta$ - سيكلودكسترين) بدليل زيادة انحلالية المادّة في الدرجة 25/° من (0.479 ملي مول/ل) عند استخدام (16 ملي مول/ل) من الـ ( $\beta$ - سيكلودكسترين) لتصل إلى حوالي (2.2 ملي مول/ل) عند استخدام نفس التركيز من (HP  $\beta$ -CD) وبدرجة الحرارة ذاتها؛ أي زيادتها حوالي 5 أضعاف.

بينما أعطى (التوبن 60) انحلالية أقل من السلفاسالازين عند استخدام تركيز مماثل لتراكيز السيكلودكستريينات. فيُعتقد أنّه في التركيز المُستخدم من (التوبن 60) يكون عدد المزيلات المُتشكّلة قليلاً جداً؛ حيث أنّ المزيلة تتكون من 5/ - 200 جزيئة/ مقارنة مع معدّات الاندماج المُتشكّلة مع السيكلودكستريينات بسبب الوزن الجزيئي الكبير للمذيلات الناتجة فلا تعود هذه الأخيرة كافية لاحتجاز كمية هامّة من المادة الدوائية.

وبحساب قيمة مُعامل الألفة ( $K_c$ ) اعتماداً على معادلات مُحنّيات الانحلالية للمادة باستخدام مُحسّنات الانحلالية الثلاث فقد تمّ الحصول على القيم التالية (0.10816، 0.27371، 2.02183) لمُعدّات المادّة مع (التوبن 60)، ( $\beta$ - سيكلودكسترين)، (HP  $\beta$ -CD) على الترتيب. وهذا منطقي ومتوافق مع زيادة انحلالية المادّة عند استخدام هذه المُحسّنات بالترتيب نفسه.

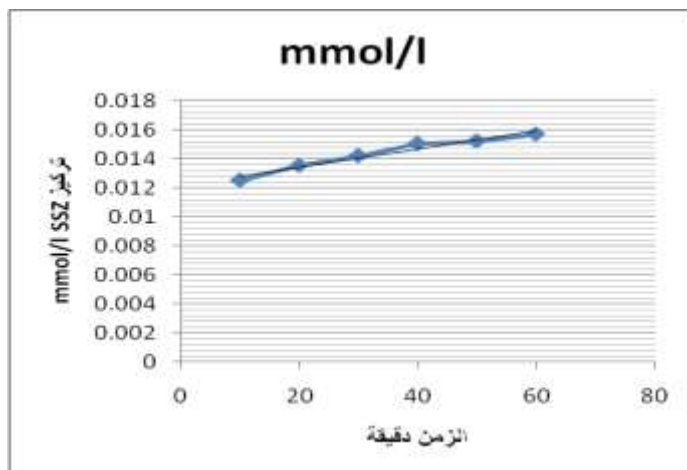
#### تحضير مضغوطات حاوية على مُعدّد الاندماج ومراقبة معدّل الذوبان

عند تحضير مضغوطات من مادة السلفاسالازين تحتوي كل منها على (26) ملغ من المادة؛ أي ما يُعادل (0.065) ملي مول، ودراسة انحلالها في الماء لمدة (60) دقيقة بوساطة جهاز الانحلال، وتحديد تراكيز السلفاسالازين مع الزمن، فتّم الحصول على الجدول التالي:

الزمن بالدقائق	تركيز SSZ ملي مول/ل
10	0.012506
20	0.013547
30	0.014229
40	0.015072
50	0.015235
60	0.015711



وتَمَّ تمثيل هذه النتائج بيانياً بالمخطط التالي:



الشكل (5): تركيز السلفاسالازين المُحلَّ من المضغوطات مع الزمن

وبدراسة انحلال المضغوطات الحاوية على مُعقِّد الاندماج ( $\beta$ - سيكلودكسترين \_ سلفاسالازين) بما يُعادل (مول: مول) تمَّ الحصول على انحلال سريع مباشر مقارنة مع المضغوطات العادية؛ حيثُ أنَّ كامل كميّة المادة الدوائية انحلت في أقل من خمسة ثواني.

### الاستنتاجات والتوصيات:

تبين من خلال الدراسة أنَّ مُشتقَّات السيكلوديكسترين تُحسِّن انحلالية المواد الدوائية ضعيفة الانحلال في الماء، وذلك مقارنةً مع الطرق الأخرى كاستخدام العوامل الفعالة سطحياً؛ فقد تحسّنت انحلالية السلفاسالازين باستخدام ( $\beta$ - سيكلودكسترين) بازدياد تركيزه بشكل خطّي بزيادة تركيز السيكلودكسترين؛ حيثُ كان منحنى الانحلالية من النمط ( $A_L$ )، ولكن عند استخدام المشتقّ الألكيلي هيدروكسي بروبيل ( $\beta$ - سيكلودكسترين)؛ الذي علاوةً على كونه أكثر انحلالاً في الماء من ( $\beta$ - سيكلودكسترين) تبين أنَّه أكثر قدرةً على احتجاز كميّة أكبر من المادة الدوائية فكان التحسّن في انحلالية السلفاسالازين أفضل بكثير؛ حيثُ أنَّها زادت بما يُعادل (5) مرات من الزيادة التي يُحدثها الـ ( $\beta$ - سيكلودكسترين). أمّا فيما يتعلق بالتوطين؛ فمن المرجّح أنَّ عدد المزيلاّت المُتشكّلة في التركيز المُستخدم قليل جداً مقارنة مع مُعقّدات السيكلوديكسترين بسبب الوزن الجزيئي الكبير. وبالتالي فإنَّ كميّة السلفاسالازين المُحتجزة ضمنها قليلة، وبالتالي كان تحسين الانحلالية أقلّ مما هو عند استخدام السيكلودكستريانات، لذلك يُوصى باستخدامه كمُحسّن الانحلالية الأفضل لمادة السلفاسالازين.

## المُلحَق (Appendix):

الجدول (1): يُمثّل قيم انحلالية السلفاسالازين بدلالة تركيز الـ ( $\beta$ -سيكلودكسترين) بدرجات حرارة مختلفة

تركيز SSZ ميلي مول/ل			تركيز $\beta$ -CD ميلي مول/ل
الدرجة 45°	الدرجة 35°	الدرجة 25°	
0.416	0.13	0.07456	0
1.0112	0.316	0.205	2
0.9152	0.345	0.238	4
1.056	0.466	0.254	6
1.2928	0.538	0.259	8
1.5104	0.613	0.28	10
1.7088	0.734	0.339	12
1.76	0.823	0.424	14
1.84	0.945	0.479	16
2.3648	1.22		18
2.56	1.42		20
2.8864	1.55		22
2.895			24
3.093			26

الجدول (2): يُمثّل قيم انحلالية السلفاسالازين بدلالة تركيز التوين 60

تركيز SSZ ميلي مول/ل	تركيز التوين ميلي مول/ل	تركيز التوين 60 المئوي
0.07456	0	0
0.31811	15.24506	2
0.40966	38.11266	5
0.49746	76.22532	10
0.69932	114.338	15
1.72447	152.4506	20

الجدول (3): يُمثّل قيم انحلالية السلفاسالازين بدلالة تركيز هيدروكسي بروبييل ( $\beta$ -سيكلودكسترين)

تركيز SSZ ميلي مول/ل	تركيز $\beta$ -CD HP ميلي مول/ل
0.07456	0
0.571	2
0.652548	4
0.716964	6

0.936687	8
1.246856	10
1.352305	12
2.139863	14
<b>2.213545</b>	<b>16</b>
2.522833	18
2.597838	20

صيغة المضغوطات المحضرة من السلفاسالازين:

100 مغ	مُعَدَّ SSZ + $\beta$ -CD
150 مغ	لاكتوز
62.5 مع	أفيسيل
47 مع	نشاء جاف
2 مع	شمعات المغنزيوم

صيغة المضغوطات المحضرة من السلفاسالازين المرتبط مع ( $\beta$ - سيكلودكسترين):

26 مغ	SSZ
74+150 مغ	لاكتوز
62.5 مغ	أفيسيل
47 مغ	نشاء جاف
2 مغ	شمعات المغنزيوم

#### المراجع:

1. Brewster, M.E.; Loftsson, Th. *Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers*. Advanced Drug Delivery Reviews 59 (2007) 645–666.
2. Cannon, M. *Sulfasalazine (Azulfidine)*. the American College of Rheumatology Communications and Marketing Committee 2012.
3. Challa,R.; Ahuja, A.; Ali, J.; Khar,R. *Cyclodextrins in Drug Delivery: An Updated Review*. AAPS PharmSciTech. 2005; 06(02):329–357.
4. Encyclopedia of chemistry. [www.ChemEurope.COM](http://www.ChemEurope.COM)

5. Higuchi,T.; Connors,K.A. *Phase-solubility techniques*. *Adva Anal Chem Instr.* (1965); 4:212-217. [PubMed](#)
6. Jun, S. W.; Kim, M.S.; Kim,J.S.; Park,H.J.; Lee,S.; Woo,J.S.; Hwang, S.J. *Preparation and characterization of simvastatin/hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex using supercritical antisolvent (SAS) process* . *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 66 (2007) 413-421.
7. Katzung,B. G. *Basic & Clinical Pharmacology (9th Edition)*. 830-831.
8. Loftsson,Th.; Duch<sup>^</sup>ene,D. *Cyclodextrins and their pharmaceutical applications*. *International Journal of Pharmaceutics* 329 (2007) 1-11.
9. Reddy, M. N.; Rehana, T.; Ramakrishna, S.; . Chowdary, K. P. R. and Diwan, P. V.  *$\beta$ -Cyclodextrin Complexes of Celecoxib: Molecular-Modeling, Characterization, and Dissolution Studies*. *AAPS PharmSci* 2004; 6 (1) Article 7.
10. Toy, E.C.; Rosenfeld,G.C.; Loose,D.S; Briscoe,D. *Case Files™ Pharmacology (Second Edition)*. 263-269.
11. United States Pharmacopoeia30-NF25.
12. Zou, MJ.; Cheng, G.; Okamoto, H.; Hao, XH.; An, F.; Cui, FD.; Danjo, K. *Colon-specific drug delivery systems based on cyclodextrin prodrugs: In vivo evaluation of 5-aminosalicylic acid from its cyclodextrin conjugates*. *World Journal Gastroenterol* 2005; 11(47): 7457-7460.