



جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

كلية العلوم – جامعة القادسية

قسم الكيمياء

**دراسة حركية وثرموديناميكية لتحرر دواء سبروفلوكسين  
المحمل على سطح هلام مائي**

بحث مقدم الى قسم الكيمياء - كلية العلوم – جامعة القادسية وهو جزء

من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس

2019 - 2018

مقدم من قبل الطالبة

**سرى ضياء نوري**

**أشراف**

**أ.م.د.ليث سمير جاسم**

2017 م

1438هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(وَمَا أَرْسَلْنَا مِنْ قَبْلِكَ إِلَّا رِجَالًا نُوحِي إِلَيْهِمْ فَاسْأَلُوا أَهْلَ الذِّكْرِ إِنْ كُنْتُمْ لَا تَعْلَمُونَ  
(

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ

سوره النحل

الآية 43

# إِهْدَاء

بسم الله الرحمن الرحيم

(قل اعملوا فسيرى الله عملكم ورسوله والمؤمنون)

صدق الله العظيم

إلهي لا يطيب الليل إلا بشكرك ولا يطيب النهار إلا بطاعتك .. ولا تطيب اللحظات إلا بذكرك ..

ولا تطيب الآخرة إلا بعفوك .. ولا تطيب الجنة إلا برؤيتك

الله جل جلاله

إلى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة .. ونصح الأمة .. إلى نبي الرحمة ونور العالمين ..

سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم

إلى من كلله الله بالهبة والوقار .. إلى من علمني العطاء بدون انتظار .. إلى من أحمل أسمه بكل

افتخار .. أرجو من الله أن يمد في عمرك لترى ثماراً قد حان قطافها بعد طول انتظار وستبقى كلماتك

نجوم أهتدي بها اليوم وفي الغد وإلى الأبد ..

والذي العزيز

إلى ملاكي في الحياة .. إلى معنى الحب وإلى معنى الحنان والتفاني .. إلى بسمة الحياة وسر الوجود

إلى من كان دعائها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي إلى أغلى الحبايب

أمي الحبيبة

إلى من بها أكبر وعليه أعتمد .. إلى شمعة متقدة تنير ظلمة حياتي ..

إلى من بوجودها أكتسب قوة ومحبة لا حدود لها ..

إلى من عرفت معها معنى الحياة



# شكر وتقدير

لابد لنا ونحن نخطو خطواتنا الأخيرة في الحياة الجامعية  
من وقفة نعود إلى أعوام قضيناها في رحاب الجامعة مع أساتذتنا الكرام  
الذين قدموا لنا الكثير باذلين بذلك جهودا كبيرة في بناء جيل الغد لتبعث  
الأمّة من جديد . وقبل أن نمضي تقدم أسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة  
إلى الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة ...  
إلى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة ...  
إلى جميع أساتذتنا الأفاضل.....  
"كن عالما .. فإن لم تستطع فكن متعلما ، فإن لم تستطع فأحب العلماء ، فإن لم تستطع فلا

تبغضهم"

وأخص بالتقدير والشكر:

أ.م.د. ليث سمير جاسم

الذي نقول له بشراك قول رسول الله صلى الله عليه وسلم:

"إن الحوت في البحر ، والطير في السماء ، ليصلون على معلم الناس الخير"  
كذلك نشكر كل من ساعد على إتمام هذا البحث وقدم لنا العون ومد لنا يد المساعدة وزودنا  
بالمعلومات اللازمة لإتمام هذا البحث إلى من زرعوا التفاؤل في دربنا وقدموا لنا المساعدات  
والتسهيلات والأفكار والمعلومات، ربما دون يشعروا بدورهم بذلك فلهم منا كل الشكر،  
أما الشكر الذي من النوع الخاص فنحن نتوجه بالشكر أيضا إلى كل من لم يقف إلى جانبنا ، ومن  
وقف في طرقنا وعرقل مسيرة بحثنا، وزرع الشوك في طريق بحثنا فلولا وجودهم لما أحسنا بمتعة  
البحث ، ولا حلاوة المنافسة الإيجابية، ولولاهم لما وصلنا إلى ما وصلنا إليه فلهم منا كل  
الشكر....



## الملخص

تضمن موضوع هذا البحث تحضير الهلام المائي المتشابك بطريقة بلمرة الجذور الحرة وفحص امكانية استخدامه كمادة مازة للمركب الدوائي السيبروفلوكسين من محلوله المائي تمهيداً لدراسة امكانية استخدام نظام التحرر المسيطر عليه .

وقد هيات في هذا البحث الظروف الافتراضية لدراسة تحرر الدواء خارج جسم الكائن الحي من درجة حرارة ودالة حامضية ودراسة بعض العوامل المؤثرة على تحرر الدواء من شبكة الهلام المائي . وقد تم تشخيص ودراسة الخصائص السطحية والتركيبية للهلام المحضر بواسطة تقنية المساحة السطحية وتقنية المجهر الالكتروني الماسح ذو المجال الانبعثي ومطيافية الاشعة تحت الحمراء وجهاز التحليل الحراري الوزني والاشتقائي وجهاز المسعر الحراري التبايني .

وقد اظهرت نتائج مطيافية الاشعة تحت الحمراء حدوث تغير في مواقع وشدة الحزم ونقصان في العدد الموجي للدلالة على التآصر الهيدروجيني الحاص مع بعض المجاميع الفعالة ، وقد استعملت مطيافية الاشعة المرئية وال فوق بنفسجية لحساب كمية المادة الممتزة عند ظروف مختلفة من حرارة ودالة حامضية وشدة ايونية وذلك للوصول الى الظروف المثلى للأمتزاز .

واظهرت الدراسة ان ايزوثيرم الامتزاز من نوع S بحسب تصنيف جيلز للمركب الدوائي وان ايزوثيرمات الامتزاز تنطبق على نموذج فريندلش وتمكن ، وقد درس اختلاف درجة الحرارة على عملية الامتزاز عند مدى يتراوح بين (5-35) درجة سيلزية ، وقد تبين ان كمية المواد الممتزة تزداد مع نقصان درجة الحرارة مما يعني ان عملية الامتزاز باعثة للحرارة ، وحسبت الدوال الثرموديناميكية ، ودرست حركية الامتزاز واتضح انها تتبع نموذج المرتبة الثانية الكاذبة.

كذلك درس تأثير الدالة الحامضية وتأثير الشدة الايونية على امتزاز الدواء من سطح الهلام المائي المحضر ، اذ اتضح ان اعلى كمية مادة ممتزة في عقار السيبروفلوكسين عند  $PH=4$ . واظهرت الدراسة التأثير السلبي لزيادة تأثير الشدة الايونية على كمية المادة الممتزة اذ استعملت الاملاح الاتية : (  $NaCl$  ,  $CaCo_3$  ,  $KCl$  ) لكي يتم متابعة التغيير في كمية المادة الممتزة .

وقد تضمنت الدراسة متابعة تحرر الدواء من سطح البوليمر المحضر عند دوال حامضية افتراضية مشابهة لحامضية المعدة ( $PH=1.2$ ) الامعاء ( $PH=7.4$ ) والقولون ( $PH=5$ ) لذلك تم متابعة التأثير في الشدة الايونية على اطلاق الدواء من شبكة الهلام المائي عند ( $PH=7.4$ )

# الفهرست

الصفحة	المحتويات
11-2	الفصل الاول / المقدمة
3	مقدمة عامة
3	تحرر الدواء
4	انواع تحرر الدواء
5	الامتزاز
9-6	إيزوثيرمات الامتزاز
9	أدوية سيبروفلوكسين
11-10	الهلاميات المائية
11	اهداف الدراسة
20-12	الفصل الثاني / الجزء العملي
13	الاجهزة المستخدمة
14	المواد الكيميائية المستخدمة
14	المواد الدوائية المستخدمة
15-14	تعيين الطول الموجي الاعظم للسيبروفلوكسين
15	تحضير السطح الماز
16	تهيئة السطح الماز
16	تحضير المحلول القياسي للسيبروفلوكسين
16	منحنيات المعايرة
17	زمن الاتزان لنظام الامتزاز
18	إيزوثيرمات الامتزاز
18	العوامل المؤثرة على عملية الامتزاز
19	تحضير الاقراص القلبية
20	دراسة تحرر الدواء في المختبر
29-21	الفصل الثالث / النتائج والمناقشة
22	زمن الاتزان لدواء سيبروفلوكسين على السطح الماز
23-22	امتزاز دواء سيبروفلوكسين على السطح الماز
28-24	إيزوثيرم الامتزاز
29	دراسة التحرر لدواء سيبروفلوكسين من الاقراص القلبية خارج الجسم الحي
30	الاستنتاجات
31	المصادر

# **الفصل الاول**

## **Chapter One**

أستخدمت في الآونة الأخيرة أنظمة حديثة ومفيدة في التطبيقات الطبية والصيدلانية والمتمثلة بـ نظام إيصال الدواء المسيطر عليه (Controlled drug delivery system) أن فكرة إيصال الدواء المسيطر عليه قد عرفت منذ عام 1930 لكن التاريخ الحديث من إيصال الدواء بدأ عام 1968 عندما أصدرت شركة ألزا (Alza Company) مفهوماً جديداً من النظام العلاجي عن طريق إدخال التركيبات الصيدلانية التي من شأنها أن تساعد على تحقيق الاستقرار في كمية الدواء في مجرى الدم للمرضى . اكتسبت أنظمة تحرر الدواء المسيطر عليه اهتماماً كبيراً واصبحت موضوعاً مهماً في الطب وهذا يعود الى مزاياها المختلفة من خلال إيصال الدواء في معدلات مسيطر عليها ومساعدة الدواء في عبور الحواجز الفسيولوجية لحماية الدواء من القضاء قبل وصوله الى موقع الهدف وأيضا تقليل التعرض للدواء في اماكن أخرى من الجسم. قبل عام 1950 كانت جميع الادوية تقدم على شكل اقراص او كبسول والتي تتحرر بشكل فوري عند اتصالها مع الماء أي عدم القدرة على التحكم في حركية الدواء حيث كانت معظم الأدوية تؤخذ عن طريق الفم من ثلاث الى أربع مرات في اليوم الأمر الذي يتطلب من المرضى أخذ الدواء في اوقات مختلفة التي ليس من السهل الملائمة مع المرضى . في عام 1987 قدم راتكليف (Ratcliffe) وآخرون أول دليل ان الألبومين (Albumin) يؤخر إزالة الدواء من المفصل (1) .

يعرف تحرر الدواء بانه العملية التي من خلالها يترك الدواء المادة المحمل عليها ليصبح متاحا الى الامتصاص (Absorption)، والتوزيع (Distribution)، والتمثيل الغذائي (Metabolism)، والإفراز (Excretion)، ليصبح في نهاية المطاف متاح للعمل الدوائي (2) .



## Types of Drug Releas

## 1-3. انواع تحرر الدواء

1-3-1. **التحرر الفوري (Immediate release)** : يشير هذا النوع الى التوافر الفوري للدواء للعمل العلاجي

أو الأمتصاص والتي تسمح المنتجات الدوائية للدواء بالإنحلال دون الميل للتأخير أو إطالة الإنحلال أو الأمتصاص للدواء<sup>(3)</sup>.

1-3-2. **التحرر المعدل (Modified release)** : هذا النوع يشير الى تحرر الدواء من خلال نظام يعمل على

الحماية والمحافظة على الدواء ومن خلال هذا النظام يتحرر الدواء بسرعة مسيطر عليها مع مرور الوقت أو السماح للدواء بالوصول الى الانسجة بتركيزه العلاجي<sup>(4)</sup>.

1-3-3. **التحرر المديد (Extended release)** : في هذا النوع تتحرر المادة الفعالة في البداية بكمية كافية

لإنتاج التأثير العلاجي مع الاستمرار بالتحرر ويؤدي هذا النوع الى حفظ تكرار الجرعات والمحافظة على تركيز دوائي ثابت لتجنب التاثيرات الجانبية المرتبطة مع التراكيز العالية بالمقارنة مع أشكال جرع التحرر الفوري وينقسم الى نوعين<sup>(5)</sup> :

1-3-3-1. **التحرر المسيطر عليه (Controlled release)** : في هذا النوع يتم تحرر الدواء بمستوى ثابت

من نظام الإيصال أي يتحرر الدواء بمستوى ثابت مع الزمن بطريقة مخطط لها ويمكن التنبؤ بها.

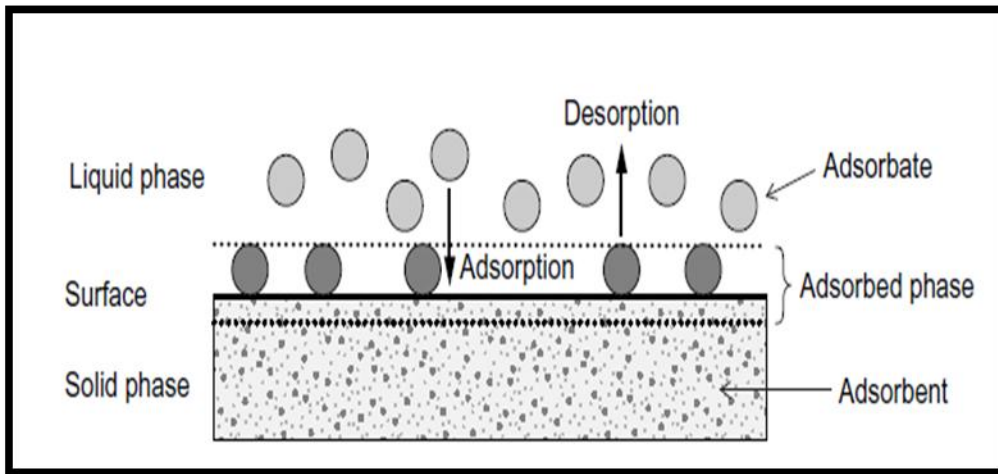
1-3-3-2. **التحرر المستمر (Sustained release)** : هذا النوع يهدف الى تحقيق تأثير علاجي لفترات

طويلة من خلال تحرر مستمر للدواء على فترة طويلة من الزمن بعد تناول جرعة واحدة من الدواء أي يهدف

هذا النوع الى تحرر بدئي للدواء كافٍ لإعطاء جرعة علاجية عالية يتبعها تحرر تدريجي يمتد لفترة من الزمن<sup>(6)</sup>

## Adsorption

يطلق اصطلاح "الامتزاز" على العملية التي تتركز من خلالها مادة ما على سطح صلب من محيطها السائل أو الغازي، إذ انها عملية يتم خلالها انتقال الكتلة الى سطح المادة الصلبة من محلولها المائي عبر جذب المواد الذائبة إلى سطحه . الامتزاز هو في الأساس ظاهرة تحدث على السطوح وتتكون من عنصرين هما: المواد التي تلتصق على السطح الصلب و تعرف باسم "الممتزة" (Adsorbate)، والمركب الذي يحدث على سطحه الإمتزاز، والذي يعرف باسم "المزاز" (Adsorbent)<sup>(7)</sup> . يمكن توضيح المصطلحات الأساسية لعملية الامتزاز في الشكل (5-1):



شكل (5-1) : المصطلحات الأساسية لعملية الامتزاز

يمكن تصنيف الامتزاز الى صنفين بالاستناد الى طبيعة الأواصر الناشئة بين جزيئات المادة المتمزة والسطح الماز، الاول هو الامتزاز الفيزيائي (**Physisorption**) إذ يحدث هذا الصنف من عمليات الامتزاز على السطوح الخاملة (المشبعة بالالكترونات) حيث يكون التاصر بين جزيئات المادة المازة والسطح الماز عن طريق قوى فاندرفالز ويمكن أن يكون طبقة واحدة أو أكثر من الجزيئات على السطح الماز ويتميز هذا الصنف بمحتوى حراري ( $\Delta H$ ) أقل من  $40\text{kJ/mol}$  وأيضا بكونه غير انتقائي. أما الصنف الاخر فهو الامتزاز

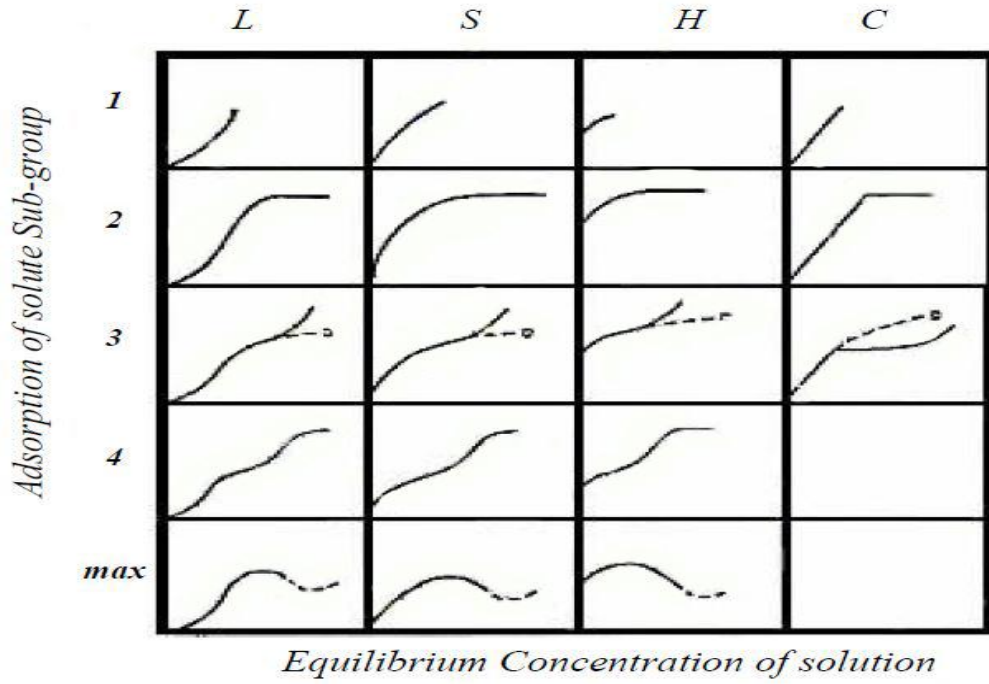
الكيميائي (**chemisorption**) يحدث بالعادة على سطح المواد المازة غير المشعبة الكترونياً حيث يكون التاصر بين جزيئات المادة الممتزة والسطح الماز تاصراً كيميائياً ويتميز بتكوين طبقة واحدة من الجزيئات على سطح الماز ويتطلب محتوى حراري أعلى من 80kJ/mol ويكون هذا الصنف من عمليات الامتزاز انتقائياً. تؤثر على عملية الامتزاز عدد من العوامل، أما بالسطح الماز أو الجزيئات الممتزة أو بالوسط المحيط بهما، ومن أهم هذه العوامل المؤثرة على الامتزاز:

- ✓ **طبيعة السطح الماز مثل:** الطبيعة الكيميائية، أبعاد المسام والمساحة السطحية للسطح الماز، كتلة السطح الماز.
- ✓ **طبيعة المادة الممتزة (مثل:** الخواص الكيميائية والفيزيائية للمادة الممتزة، والقطبية، وحجم المادة الممتزة، الكيمياء الفراغية ووجود المجاميع المعوضة المختلفة في تركيب المادة الممتزة).
- ✓ **التركيز الابتدائي للمادة الممتزة .**
- ✓ **تأثير المذيب (مثل:** التداخل بين المذيب والمذاب والتداخل بين المذيب والسطح)
- ✓ **تأثير الدالة الحامضية**
- ✓ **تأثير درجة الحرارة**
- ✓ **تأثير القوة الأيونية**

## Adsorption Isotherms

## 1-8. ايزوثرمات الامتزاز

يستدل من ايزوثرم الامتزاز على التداخل بين السطح الماز والمادة الممتزة وإعطاء فكرة عن سعة الامتزاز، كما أنه يلعب دوراً هاماً في فهم ميكانيكية الامتزاز، وتحديد عدد الطبقات التي يمكن أن تتكون على السطح الماز سواء كانت طبقة واحدة أو طبقات متعددة. حيث قام (Giles) بوضع تصنيف لايزوثرمات الامتزاز واعطى هذا التصنيف الرموز (C,H,L,S) المشتقة من التسميات (Partition Constant, Haute) على التوالي وكما موضح في الشكل (1-6)<sup>(8)</sup> :



شكل (1-6) : ايزوثيرمات الامتزاز حسب تصنيف (Giles)

1. **الصف H:-** وهو النوع الاول من الايزوثيرم، يلاحظ هذا النوع في امتزاز المحاليل المخففة جداً، وكذلك في امتزاز الجزيئات الكبيرة مثل البوليمرات.

2. **الصف C:-** ويشير هذا النوع من الايزوثيرم الى وجود حاجز ثابت (Constant Partition) بين المحلول والسطح الماز من جهة وبين المادة الممتزة من جهة اخرى كما انه يمكن أن يؤدي الى حدوث امتزاز كيميائي .

3. **الصف S:-** هذا النوع من الايزوثيرم والذي يبدأ بالتقعر ثم يميل الى الصعود يشير الى أن هنالك امتزاز شديداً يعانية المذيب، وأن الجزيئات الممتزة سوف تتوجه بصورة عمودية أو مائلة على السطح الماز .

4. **الصف L:-** يحدث هذا النوع من الامتزاز عندما تكون قوى التجاذب بين جزيئات المادة الممتزة ضعيفة جداً حيث يكون توجيه الجزيئات الممتزة بصورة افقية على السطح الماز .

يفترض أيزوثيرم لانكماير أن الجزيئات تمتز على عدد ثابت من مواقع الامتزاز على سطح المادة

المادة، هذه المواقع تكون متكافئة طاقياً، وكل موقع يمكن أن تشغله جزيئة ممتزة واحدة فقط، وأن هذه

الجزيئات الممتزة على السطح لا تتداخل مع بعضها ولا مع الجزيئات الأخرى الموجودة في المحاليل

وبذلك فإن طبقة واحدة (Monolayer) من الجزيئات الممتزة سوف تتشكل على سطح المادة الممتزة<sup>(40)</sup>.

ويمكن التعبير عن أيزوثيرم لانكماير رياضياً على النحو التالي :

$$q_e = \frac{q_m \cdot K_L \cdot C_e}{(1 + K_L \cdot C_e)} \quad (1-1)$$

حيث أن  $C_e$  التركيز المتبقي،  $q_m$  سعة الامتزاز عند الاتزان وسعة الامتزاز القصوى على التوالي،  $K_L$  ثابت

لانكماير. أما الشكل الخطي لمعادلة أيزوثيرم لانكماير فتكون وفقاً للمعادلة التالية :

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_m K_L} + \left(\frac{1}{q_m}\right) C_e \quad (2-1)$$

تعد معادلة فرندلش من أهم الايزوثيرمات المستخدمة بنجاح في حالة الامتزاز من المحلول. ويفترض هذا

النموذج أن عملية الأمتزاز تكون غير متجانسة (Heterogenous) ومتعددة الطبقات وذلك لتباين مستويات

الطاقة لمواقع الامتزاز، وكذلك فإن الامتزاز لا يصل إلى حد الاشباع، ويمكن التعبير عن العلاقة الرياضية

لايزوثيرم فرندلش كما يلي :

$$q_e = K_F C_e^{\frac{1}{n}} \quad (3-1)$$

حيث أن  $K_F$ ،  $n$  ثوابت فرندلش وتعتمد قيمتهما على طبيعة كل من المادة الممتزة والسطح الماز ودرجة

الحرارة. ويمكن التعبير عن الشكل الخطي لايزوثيرم فرندلش كالتالي :

$$\log q_e = \log K_F + \frac{1}{n} \log C_e \quad (4-1)$$

درس كل من Tempkin and Pyzhev تأثير بعض التداخلات غير المباشرة بين السطح الماز والمادة

المتمة على أيزوثيرمات الامتزاز، واقترحا بأن نقصان حرارة الامتزاز يكون خطي وليس لوغارتمي نتيجة الى

تداخلات الجزئيات المتمة مع السطح الماز، إذ يشخص الامتزاز بالتوزيع المتساوي لطاقات التآصر binding

energies، وصعوداً الى بعض طاقات التآصر القصوى، يمكن التعبير عن علاقته الرياضية كالآتي<sup>(9)</sup>:

$$q_e = B \ln (K_T \cdot C_e) \quad \text{-----} \quad (5-1)$$

ويمكن التعبير عن المعادلة بالشكل الخطي وعلى النحو التالي:

$$q_e = B \ln K_T + B \ln C_e \quad \text{-----} \quad (6-1)$$

$K_T$  هو ثابت التوازن للتآصر،  $B$  هو ثابت تمكن والذي يمكن ايجاده من

$b$ : حرارة الامتزاز (J/mol)

$R$ : ثابت الغازات (8.314J/k.mol)

$T$ : درجة الحرارة المطلقة (K)

## Sulfa Drugs

## 1-11، أدوية سبروفلوكسين

السيبروفلوكساسين هو مضاد حيوي يستخدم لعلاج العديد من حالات الإصابة بالعدوى البكتيرية وذلك يشمل

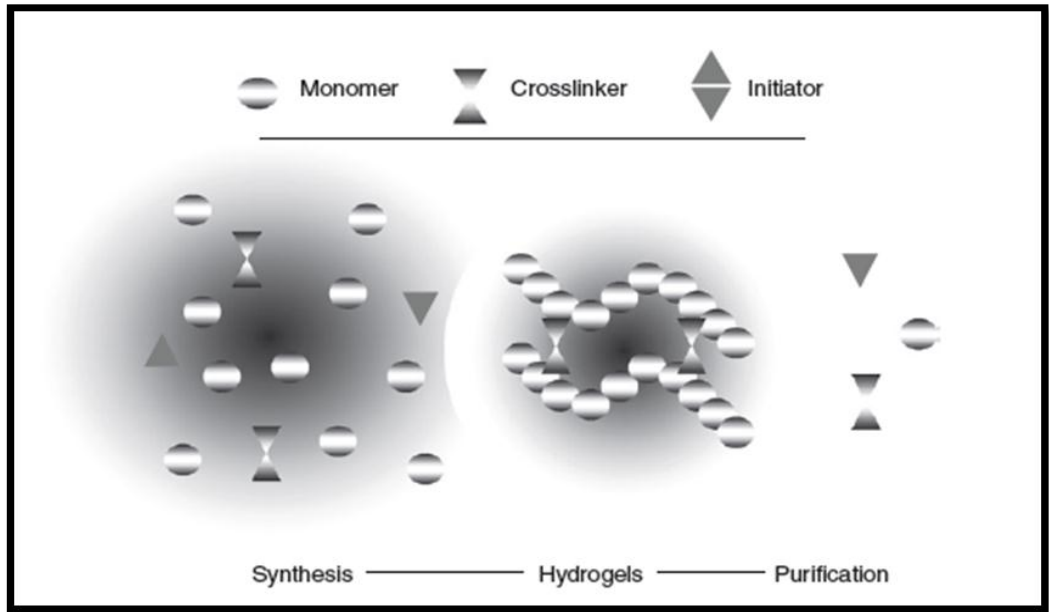
عدوى العظم والمفاصل وإصابات العدوى داخل البطن وبعض أنواع الاسهال المعدي وعدوى المسالك

التنفسية وعدوى الجلد وحمى التيفوئيد و حمى لدغة القرادة الإفريقية وعدوى المسالك البولية وأنواع أخرى مختلفة

من العدوى. وفي بعض أنواع العدوى الأخرى يستخدم إلى جانب مضادات حيوية أخرى. يمكن أن يؤخذ عن

طريق الفم أو بالحقن داخل الوريد .

هي عبارة عن شبكة بوليمرية متشابكة ثلاثية الابعاد محبة للماء قادرة على الامتصاص والاحتفاظ بكميات كبيرة من الماء والسوائل البيولوجية ضمن هيكلها المسامي وأن الاحتفاظ بالماء قد ينشأ نتيجة وجود مجاميع محبة للماء (Hydrophilic) مثل (OH, COOH, CONH<sub>2</sub>) في سلاسل البوليمر وأن التشابك العرضي يجعل للهلاميات المائية غير ذائبة في الماء كما تمتاز الهلاميات المائية بليونتها لذا فهي مماثلة للأنسجة الحية . الهلاميات المائية بصورة عامة تحضر اعتماداً على المونمرات المحبة للماء والمونمرات الكارهة للماء (Hydrophobic) المستخدمة في تحضير الهلاميات المائية من أجل تنظيم الخصائص لبعض التطبيقات المحددة، وهناك ثلاث أجزاء في تخليق الهلاميات المائية هي: المونمر (monomer)، البادئ (initiator)، العامل المتشابك (cross-linked) ويمكن توضيح ذلك في الشكل (1-11) (10) :



شكل (1-11) : الأجزاء الأساسية في تحضير الهلاميات المائية

استخدمت الهلاميات المائية في التطبيقات الطبية نتيجة خصائصها الجيدة الناشئة عن طبيعتها البوليمرية والتوافق الحيوي ونفاذيتها للماء. حيث استخدمت في المجالات لاتيية : العدسات اللاصقة اللينة، هندسة

الأنسجة، أنظمة إيصال الدواء، تنقية المياه. بالإضافة الى ذلك تعمل الهلاميات المائية على حماية مرغوبة للمواد الدوائية من البيئة القاسية في محيط موقع الإطلاق أي انها تحسن الاستقرار الكيميائية والفيزيائية للتركيبات الدوائية<sup>(11)</sup>.

## Aim of The Study

## 1-19.اهداف الدراسة

تهدف هذه الدراسة الى تحضير البوليمر المتشابك (الأكريل أميد - حامض الاكريلك) واستخدامه كسطح ماز في امتزاز وتحضير الأقراص الدوائية للسلفاديازين والسلفاثيازول ذات تأثير علاجي لفترات طويلة، وتهدف الدراسة الى :

- 1- دراسة فعالية البوليمر واستخدامه كسطح ماز لامتنزاز المواد الدوائية من محاليلها المائية .
- 2- حساب الدوال الترموديناميكية ( $\Delta G, \Delta S, \Delta H$ ) لعملية الامتنزاز .
- 3- دراسة اطلاق الدواء من سطح البوليمر وضمن الدالة الحامضية للمعدة والامعاء الدقيقة خارج الجسم ( in vitro ) لبيان مدى صلاحية الادوية التي تخضع لنظام الاطلاق البطيء .



## **الفصل الثاني \_ الجزء العملي**

### **Experimental Part**

استخدم في هذه الدراسة الأجهزة وكما موضح في الجدول (1-2).

جدول (1-2) الأجهزة المستخدمة

NO.	Instrument	Model	Source and Country
1	مطيافية الأشعة المرئية- ما فوق البنفسجية ذو الأشعاع المزدوج UV-Visible Spectrophotometer double Beam	UV-1650	Shimadzu, Japan
2	مطيافية الأشعة المرئية- ما فوق البنفسجية احادي الأشعاع UV-Visible Spectrophotometer Single Beam	UV- 7310	Jenway, UK
3	جهاز الطرد المركزي Centrifug	80-1 TABLE TOP Low Speed 4000rpm	Triup International Corp, Italy
4	هزاز كهربائي Shaking Incubator	Iso 9001 Certified	Jlabtech, Korea
5	ميزان الكتروني حساس Electric Balance	$\pm 0.0001g$ , L420 B	Denova, Germany
6	فرن Oven	MemortLOD- 080N	Jlabtech, Korea
8	مسخن ذو محرك مغناطيسي Hotplate-Stirrer	L-81	Jlabtech, Korea
9	جهاز تقطير Water- Still	CO-LTD	Jlabtech, Korea

## Chemicals Materials

## 2-2. المواد الكيميائية

استعملت في هذه الدراسة المواد الكيميائية المبينه أدناه في الجدول (2-2). إذ أن هذه المواد تتمتع بالنقاوه

العالية ولم تعالج بأي عملية تنقية عليها.

### جدول (2-2) المواد الكيميائية

No	Compound	Company	M.wt.	Purity%
1	Ethanol	ENERGY	46.07	95.0
2	Crotonic acid	Himedia	86.09	99.0
3	N,N'-Methylene- bis-acrylamide	Sigma Alderich	154.15	99.9
4	Acrylamide	Himedia	71.08	99
5	Acrylic acid	Fluka	28	99.9
6	Nitrogen Gas	Xinrui	14	-
7	Tetramethylethylenediamine	Himedia	116.20 8	99

## The Drugs materials

## 3-2. المواد الدوائية المستخدمة

أستخدم أيضا في هذه الدراسة المادة الدوائية المبينة إده في الجدول (3-2) .

### الجدول (3-2) المواد الدوائية المستخدمة

Company	Compound	solubility
Sigma-Aldrich	ciprofloxacin	77mg/L

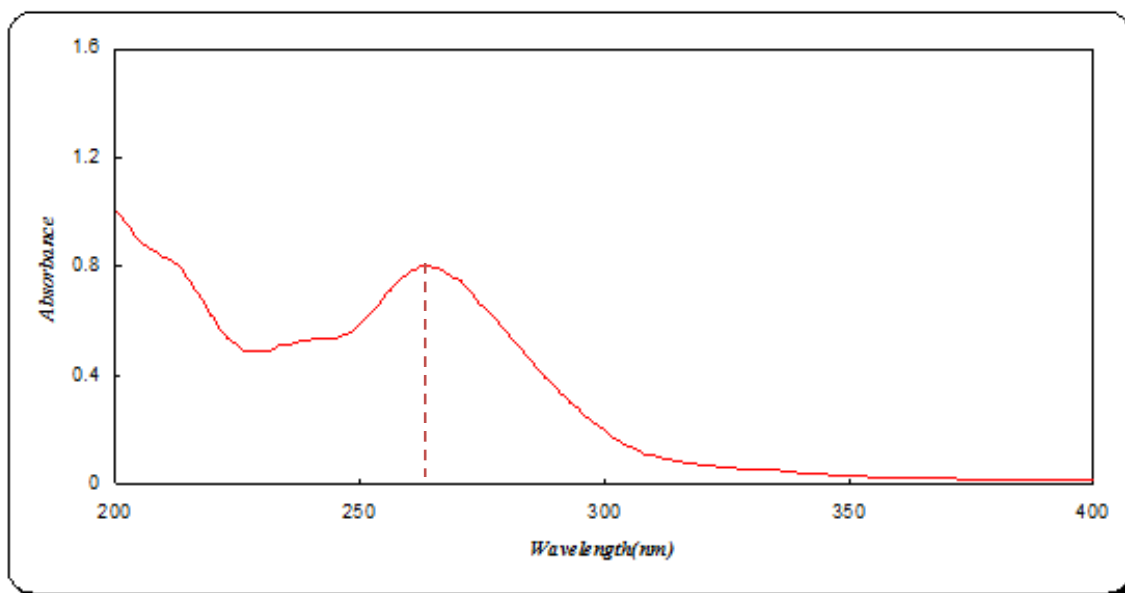
## 4-2. تعيين الطول الموجي الأعظم ( $\lambda_{max}$ ) سبروفلوكسين

### Determination of Maximum Wavelength of Sulfadiazine and Sulfathiazole

تم تسجيل طيف لأشعة فوق البنفسجية (U.V) للمواد الدوائية سبروفلوكسين المذابة في الوسط المائي

بتركيز (25mg/L)، ثم سجل طيف (U.V) باستخدام خلية الكوارتز سمكها  $1\text{cm}^{-1}$

إذ وجد أن ( $\lambda_{max}$ ) يساوي 263.5nm سبروفلوكسين كما موضحة في الشكل (1-2) :



شكل (1-2) طيف الأشعة فوق البنفسجية سبروفلوكسين النقي

## 5-2. تحضير السطح الماز Preparation of Absorbent Surface

هنالك سلسلة من العمليات التي يتم فيها تحضير سطح الهلام المائي

المتشابك AAm-co-AA والمتضمنه إذابة 5gm من الأكريل أمايد (AAm) في 5ml من الماء المقطر ثم

يضاف 100mg من حامض الاكرك الى المحلول المائي للأكريل أمايد . بعد ذلك يضاف المزيج الى دورق

كروي ذي ثلاث فوهات سعة 250ml ثم تجري عملية التصعيد للمزيج مع التحريك المستمر . يسخن المزيج الى

درجة حرارة 45°C ثم يضاف العامل المتشابك MBA ( المحضر بإذابة 0.1gm في 5ml من الماء المقطر )

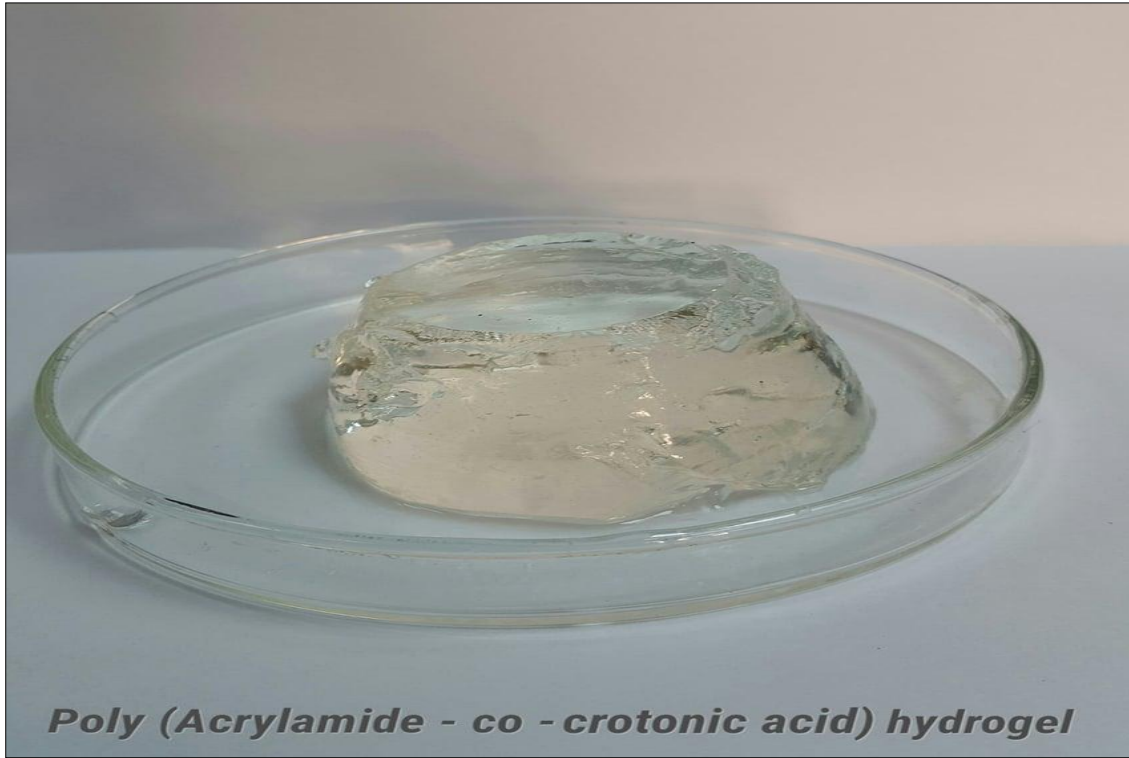
الى مزيج التفاعل بواسطة قمع الفصل . ثم يضاف عقب ذلك البادئ Initiator بيرسلفات البوتاسيوم KSP )

المحضر بإذابة 0.02gm في 2ml من الماء المقطر ) بشكل قطرات الى مزيج التفاعل، و يضاف 1.25ml من

TEMED كمسرع للتفاعل . كل هذه العمليات تتم بوجود غاز النتروجين (N<sub>2</sub>) . وبعد مرور 60 دقيقة سوف

تحدث عملية البلمرة بعد ذلك يؤخذ البوليمر ويغسل بالماء المقطر عدة مرات لإزالة أي مواد محتملة غير متفاعلة

بعد ذلك يجفف في الفرن الكهربائي عند درجة حرارة 80°C لمدة 5 ساعات.



شكل (2-2) : صورة فوتوغرافية توضح شكل البوليمر المحضر

## Preparation of Adsorbent Surface

## 6-2. تهيئة السطح الماز

يتم طحن البوليمر (AAm- co- AA) بشكل دقيق لغرض الحصول على دقائق ناعمة بعدها يتم نخل المسحوق المطحون بأستخدام مناخل مناسبة (Sieves) .

## 2-9-1. تحضير المحلول القياسي السيبروفلوكساسين (50mg/L)

حضر المحلول القياسي بإذابة 0.05gm من السلفاديازين في كمية قليلة من الماء المقطر تم النقل بعناية الى القنينة الحجمية سعة 1000mL وإكمال الحجم بواسطة محلول (pH=1.2) الى حد العلامة .

## Calibration Curves

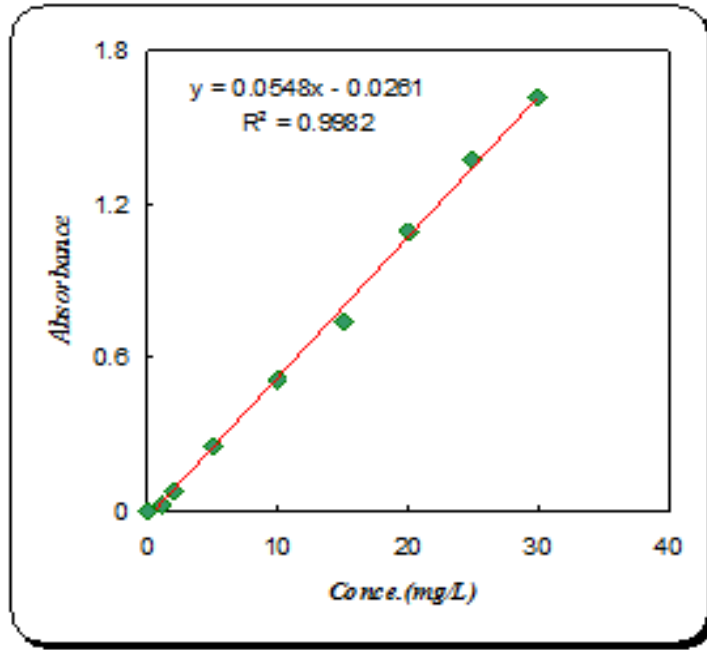
## 2-10. منحنيات المعايرة

## 2-10-1. منحنى المعايرة السيبروفلوكساسين

تم تعين منحنى المعايرة للسلفاديازين من خلال تحضير سلسلة من المحاليل القياسية للسلفاديازين بتركيز تتراوح (1-50mg/L) وباستخدام جهاز UV-visible Spectrophotometer تم الحصول على قيم

الامتصاصية (Absorbance) لهذه المحاليل عند الطول الموجي الأعظم 263.50nm، ومن خلال رسم قيم

الامتصاصية مقابل التركيز تم الحصول على منحنى المعايرة كما في الشكل (3-2) :



الشكل (3-2) : منحنى المعايرة لدواء السيبروفلوكساسين عند pH=1.2

## 11-2. زمن الاتزان لنظام الامتزاز

### Equilibrium Time of Adsorption System

تم تحديد زمن الاتزان للادوية الممتزة على السطح الماز عند تثبيت جميع الظروف من درجة الحرارة والذالة

الحامضية مع تغيير عامل الزمن . إذ حضر محلول بتركيز 25mg/L من السلفاديازين والسلفاثيازول وتم تحديد

حركية الامتزاز للدواء على السطح الماز من خلال أخذ 10mL من محلول الدواء ثم اضيف لها 0.1gm من

البوليمر ووضعها في جهاز الرج (Shaker) عند درجة حرارة 15°C وازمان مختلفة (1-180) دقيقة بعد ذلك

يتم أخذ العينات وفصلها بواسطة جهاز الطرد المركزي وقياس الامتصاصية لها لتحديد الزمن الأمثل لعملية

الاتزان .

لإيجاد ايزوثيرم الامتزاز تم تحضير تراكيز مختلفة من المادة الممتزة (Adsorbate) ضمن المدى 1-

(50mg/L) واذيف 10mL من محلول الدواء الى 0.1gm من السطح الماز (Adsorbent) ووضعت هذه المحاليل في جهاز الرج (Shaker) عند سرعة (150 دورة / دقيقة ) لمدة 90 دقيقة بالنسبة للسلفاديازين و120 دقيقة بالنسبة للسلفاثيازول، إذ تم تحديد تراكيز الادوية طيفياً بواسطة جهاز ( UV- Visible spectrophotometer ثم وجدت كمية المادة الممتزة من خلال العلاقة الآتية :

$$Q_e = \frac{V_{sol.}(C_o - C_e)}{m} \quad \text{-----} \quad (1-2)$$

حيث ان :

$V_{sol}$  = الحجم الكلي لمحلول المادة الممتزة (L)

$C_o$  = التركيز الابتدائي للمادة الممتزة (mg/L)

$C_e$  = التركيز عند الاتزان للمادة الممتزة (mg/L)

$m$  = وزن المادة المازة (g)

$Q_e$  = كمية المادة الممتزة (mg/g)

13-2. العوامل المؤثرة على عملية الامتزاز

## Factors Influencing Adsorption Process

### Effect of Temperature

### 1-13-2. تأثير درجة الحرارة

تم دراسة تأثير درجة الحرارة على أمتزاز البوليمر للمحاليل الدوائية وعند درجات حرارية مختلفة 15,

( 25, 30, 35 °C )، إذ اذيف 0.1gm من البوليمر الى تراكيز مختلفة من المحاليل الدوائية وتم وضعها في

جهاز الرج (Shaker) لمدة 90 دقيقة بالنسبة للسلفاديازين و120 دقيقة بالنسبة للسلفاثيازول بعدها تفصل

بواسطة جهاز الطرد المركزي وتقاس الامتصاصية للمحاليل الدوائية بواسطة جهاز

. (UV- visible Spectrophotometer)

## Preparation of Matrix Tablets

## 14-2. تحضير الاقراص القالبية

### 1-14-2. تحضير الاقراص سبروفلوكسين

يضاف 1gm من البوليمر الى 100mL من محلول سبروفلوكسين المحضر في محلول

(pH=1.2) بتركيز 50mg/L ثم يوضع في جهاز الرج (Shaker) لمدة 90 دقيقة في درجة حرارة الغرفة بعدها

يترك لمدة 24 ساعة بعد ذلك يسحب المذيب ويجفف البوليمر مع الدواء المحمل في فرن

التجفيف عند درجة حرارة 60°C ثم يطحن ويكبس على شكل أقراص ذات سمك (4mm) وذات قطر

(10mm) كما موضحة في الشكل (2-7).



شكل (2-4) : الاقراص الدوائية المحضرة



## 2-15. دراسة تحرر الدواء في المختبر

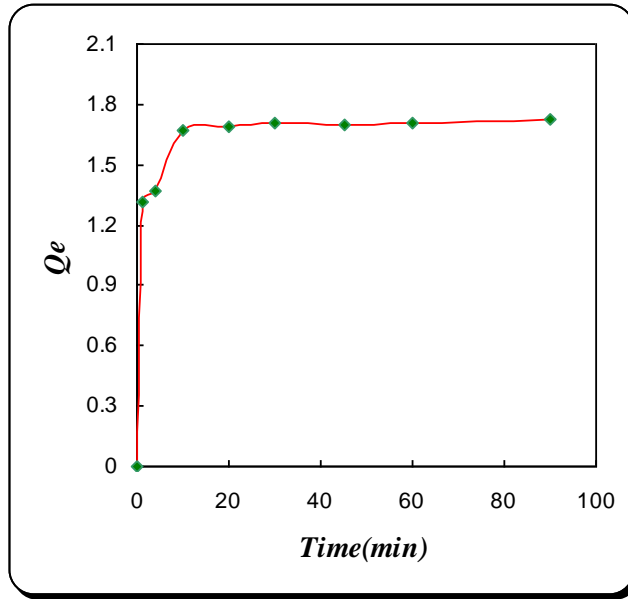
تم دراسة حساسية الأقراص القلبية المحضرة للدالة الحامضية في أوساط حامضية مختلفة، إذ تم دراسة التحرر للمادة الدوائية في سائل المعدة الافتراضي (pH=1.2) وكذلك عند الدالة الحامضية (pH=5) وسائل الامعاء الافتراضي (pH=7.4) حيث وضعت الأقراص المحضرة بوزن 0.2gm في 20 mL من الأوساط الحامضية المختلفة ثم وضعها في جهاز الرج (Shaker) عند سرعة (150 دورة/دقيقة) و درجة حرارة  $37\pm 5^{\circ}C$  وخلال ازمة مختلفة يتم سحب 3mL من المحاليل وقياس الامتصاصية لها بواسطة جهاز لمعرفة كمية الدواء المتحرر .

# **الفصل الثالث النتائج والمناقشة**

## **Chapter Three**

### 3-1. زمن الاتزان لدواء سبروفلوكسين على السطح الماز

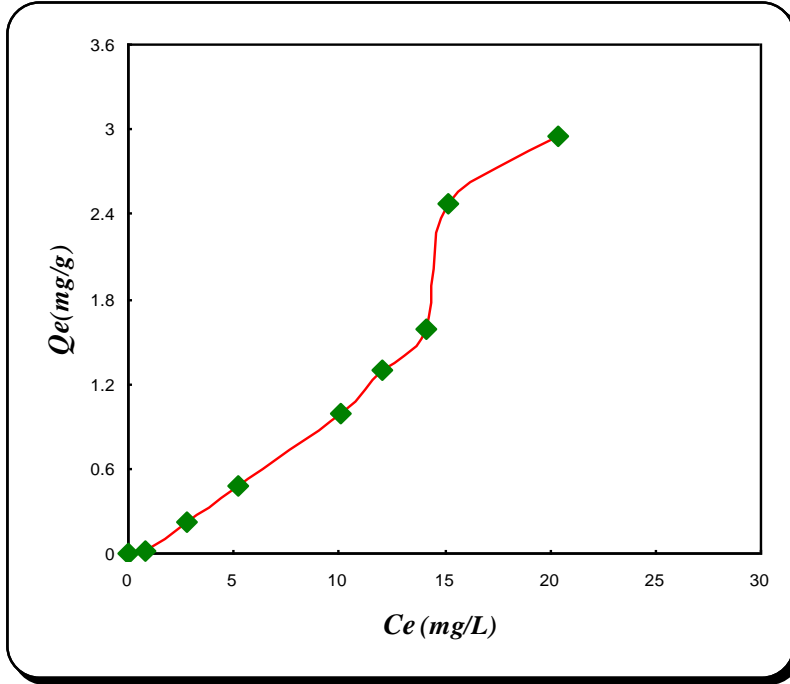
تمت دراسة زمن الاتزان لدواء سبروفلوكسين على سطح البوليمر الماز عند فترات زمنية مختلفة (1-180) min وعند درجة حرارة  $15^{\circ}\text{C}$  لمعرفة الزمن الأمثل لعملية الأمتزاز، وذلك بإضافة وزن 0.1gm من البوليمر الى 10mL بتركيز 25mg/L من محلول السلفاديازين، إذ لوحظ أن سعة الأمتزاز سوف تزداد مع مرور الزمن ثم تبدأ بالاستقرار والثبات عند الزمن 90 دقيقة . كما في الشكل (3-1) :



شكل (3-1) : تأثير التغيير بالزمن مع كمية دواء سبروفلوكسين الممتزة على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة  $15^{\circ}\text{C}$

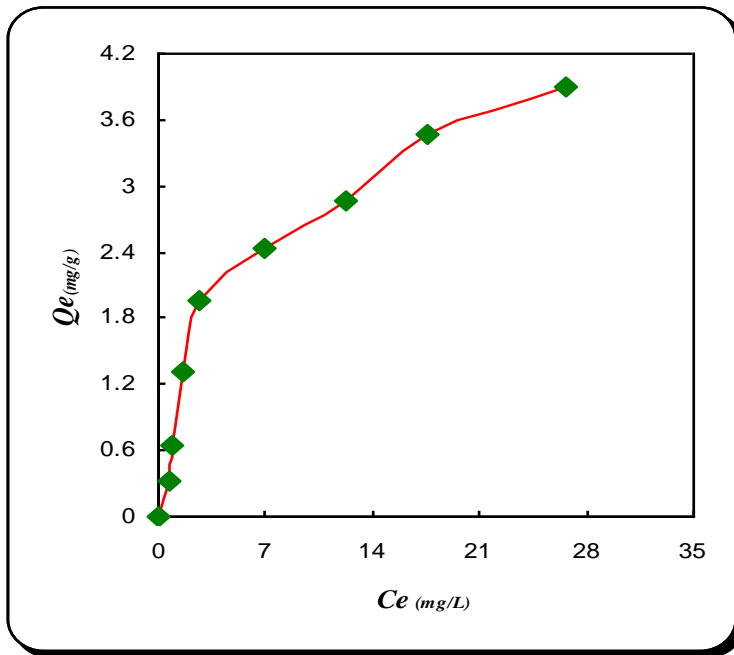
### 3-6-2. امتزاز دواء سبروفلوكسين على السطح الماز

يُوضح الشكل (3-12) عملية امتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر عند درجة الحرارة  $15^{\circ}\text{C}$ ، إذ تم رسم كمية المادة الممتزة مقابل التركيز للدواء، حيث لوحظ ان كمية المادة الممتزة تزداد مع زيادة تركيز الدواء، إذ تشير النتائج الى ان كمية المادة الممتزة لدواء السلفاديازين كانت كبيرة الى حدما على سطح البوليمر الماز ويعزى ذلك الى وجود مجاميع وظيفية فعالة في التركيبة الدوائية للسلفاديازين مثل ( $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{SO}_2$ ) إضافة الى ذلك احتواء دواء السلفاديازين على حلقة البريميدين والحاوية على ذرتي نتروجين التي لها القابلية على التآصر



الهيدروجيني بقوة مع سطح البوليمر الماز الحاوي على المجاميع الوظيفية المتمثلة بمجاميع الكربوكسيل

. CONH<sub>2</sub> والامايد COOH

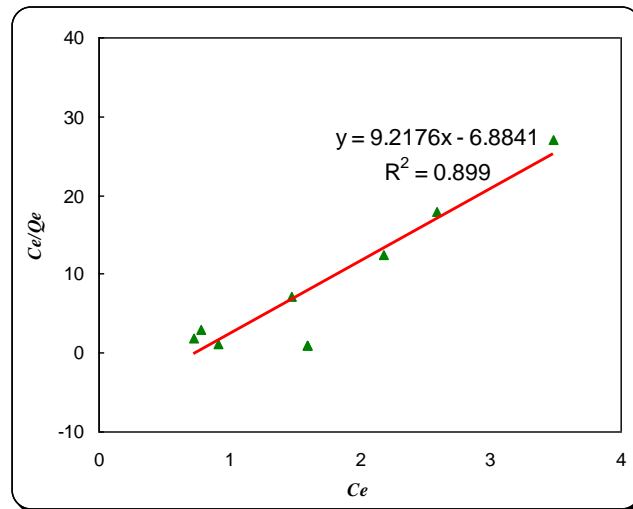


الشكل (2-3) : ايزوثيرم الامتزاز لدواء سبروفلوكسين على سطح البوليمر الماز عند درجة حرارة 25°C

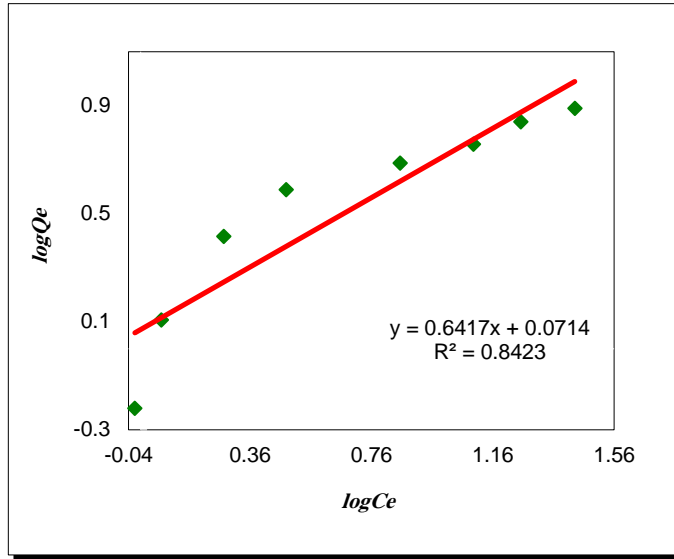
تم حساب ايزوثيرمات الامتزاز لدواء السلفاديازين على سطح البوليمر (AAM-co-AA)، إذ بينت النتائج أن عملية الامتزاز تنطبق مع الصنف (S) بحسب تصنيف جيلز (Giles Classification) كما موضح في الشكل (3-3) وفي هذا الصنف أن الجزيئات الممتزة سوف تتوجه بصورة عمودية أو مائلة على السطح الماز، تم تحليل البيانات الناتجة من عملية امتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند الاتزان وعند درجة حرارة  $15^{\circ}\text{C}$  من خلال استخدام معادلات لانكماير وفرندلش وتمكن، إذ أظهر ايزوثيرم فرندلش تطابق عالي لعملية الامتزاز مقارنةً مع ايزوثيرمات تمكّن ولانكماير، يمكن توضيح معاملات الارتباط وثوابت كل ايزوثيرم في الجدول (1-3).

جدول (1-3) : معاملات الارتباط وثوابت ايزوثيرمات لانكماير وفرندلش وتمكّن لامتزاز دواء سبروفلوكسين على سطح البوليمر الماز (AAM-co-AA)

Langmuir equation			Freundlich equation		
$K_L$	$q_m$	$R^2$	$K_F$	$N$	$R^2$
0.1	10	0.8	1.1	1.5	0.8
154	.25	990	787	584	423
	6				



شكل (3-3) : ايزوثيرم لانكماير لامتزاز دواء سبروفلوكسين على سطح البوليمر الماز AAM-co-AA عند درجة حرارة  $25^{\circ}\text{C}$



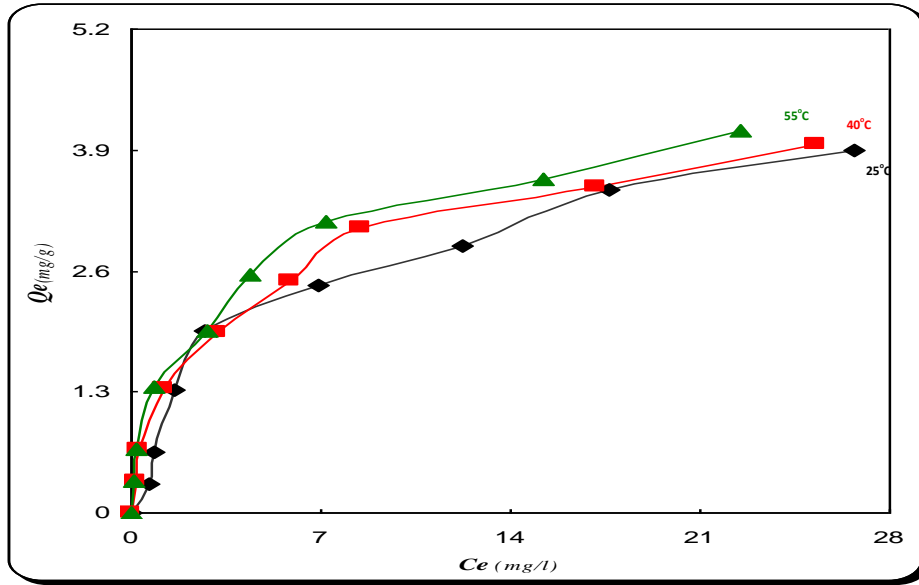
شكل (3-4) : ايزوثيرم فرنديش لامتزاز دواء سبروفلوكسين على سطح البوليمر الماز AAm-co-CA عند درجة 25°C

### 3-6-4. تأثير درجة الحرارة وحساب الدوال الترموديناميكية لعملية الامتزاز

تم دراسة امتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجات حرارية مختلفة واطهرت النتائج أن عملية الامتزاز تبدأ بالانخفاض مع ارتفاع درجة الحرارة، إذ أن عملية الامتزاز هي عملية باعثة للحرارة (Exothermic Process) كما في الجدول (3-2) والشكل (3-5)، ويعزى ذلك الى أن زيادة درجة الحرارة تزيد من ذوبانية المذاب في المذيب بالتالي تقل الالفة الامتزازية اتجاه السطح، أيضا زيادة درجة الحرارة تؤدي الى زيادة الطاقة الحركية للجزيئات الممتزة على السطح الماز ونتيجة ذلك تحدث زيادة في الانتروبي للنظام مما يؤدي الى انخفاض في انتظام الجزيئات الممتزة على السطح الماز وهذا يؤدي الى اضعاف القوى الجاذبة بين جزيئات الدواء والمواقع الرابطة على السطح الماز (111,94) .

جدول (2-3): كمية دواء سبروفلوكسين الممتزة بواسطة سطح البوليمر الماز عند درجات حرارية مختلفة

25 °C		40 °C		55 °C	
C <sub>e</sub> (mg/L)	Q <sub>e</sub> (mg/g)	C <sub>e</sub> (mg/L)	Q <sub>e</sub> (mg/g)	C <sub>e</sub> (mg/L)	Q <sub>e</sub> (mg/g)
0.106	0.339	0.177	0.315	0.674	6.967
0.142	0.682	0.284	0.652	0.887	13.933
0.887	1.335	1.170	1.314	1.596	27.867
2.766	1.932	3.156	1.953	2.730	41.800
4.397	2.492	5.887	2.443	6.879	55.734
7.163	3.060	8.475	2.873	12.199	69.667
15.213	3.498	17.128	3.473	17.624	87.084
22.447	3.961	25.284	3.890	26.702	104.501



شكل (3-5) : كمية دواء سبروفلوكسين الممتزة بواسطة سطح البوليمر عند درجات حرارية مختلفة

عند رسم  $\ln X_m$  مقابل مقلوب درجة الحرارة المطلقة  $1/T$  كما في الجدول (3-3) والشكل (3-6) يتم

الحصول على العلاقة الخطية وقيمة التغيير في الانتالبي ( $\Delta H$ ) لامتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر

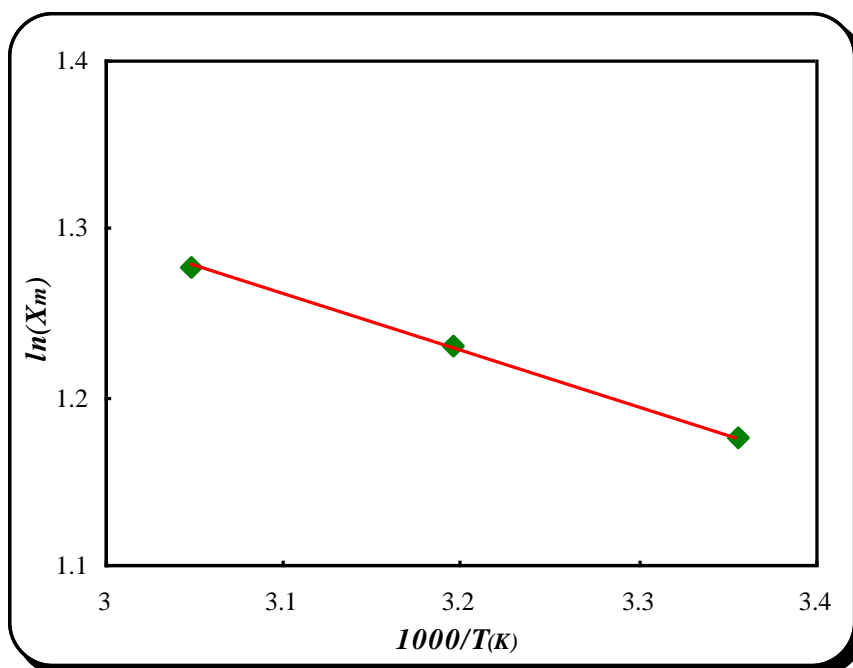
الماز.

جدول (3-3) : تأثير درجة الحرارة على اعلى كمية ممتزة لاممتاز دواء سبروفلوكسين على سطح البوليمر

الماز

T °C	T K	100 0/T K <sup>-1</sup>	C <sub>e</sub> = 15.40	
			X <sub>m</sub>	ln X <sub>m</sub>
1. 18	3. 24	3.36	29 8	25
1. 23	3. 42	3.19	31 3	40
1. 28	3. 59	3.05	32 8	55





شكل (3-6) : رسم  $\ln X_m$  مقابل مقلوب درجة الحرارة المطلقة لامتماز دواء سبروفلوكسين على سطح البوليمر الماز

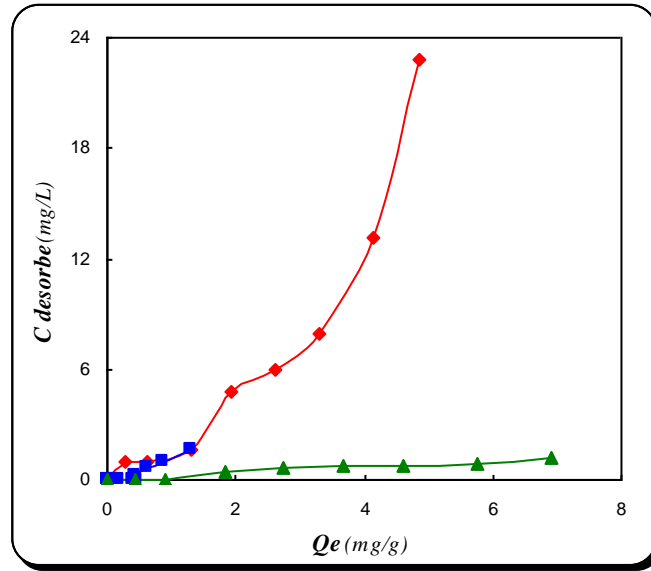
تم حساب الدوال الترموديناميكية كما موضحة في الجدول (3-4) ان القيمة السالبة للطاقة الحرة ( $\Delta G$ ) لدواء سبروفلوكسين تدل على أن عملية الامتماز تحصل بصورة تلقائية (Spontaneous)، في حين أن القيمة السالبة للتغير في الانتروبي ( $\Delta S$ ) تدل على انخفاض في درجات الحرية للجزيئات الممتزة اي أن الجزيئات تكون مقيدة. كما أن التغير في المحتوى الحراري ( $\Delta H$ ) يكون ذا قيمة سالبة والتي تدل على أن عملية الامتماز هي عملية باعثة للحرارة (Exothermic Process) إذ أنه بزيادة درجة الحرارة تنفصل الروابط المتكونة بين السطح والدواء . جدول (3-4) : الدوال الترموديناميكية لعملية امتماز دواء سبروفلوكسين على سطح البوليمر الماز عند

درجة حرارة  $25^{\circ}\text{C}$

Drug	$\Delta H$ (kJ.mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G$ (kJ.mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S$ (J.mol <sup>-1</sup> .K <sup>-1</sup> )	Equilibrium (k) Constant
Sulfadiazine	+2.779	-3.560	+21.272	4.208

### 3-6-8. دراسة التحرر لدواء سبروفلوكسين من الأقراص القالبية خارج الجسم الحي

تم درس تأثير الدالة الحامضية على نسبة تحرر دواء السلفاديازين من شبكة البوليمر وذلك من خلال وضع الأقراص الدوائية المحضرة في سائل المعدة الافتراضي (pH=1.2) وسائل الأمعاء الافتراضي (pH=7.4) وكذلك عند الدالة الحامضية (pH=5)، إذ أظهرت النتائج أن الدالة الحامضية لها تأثير كبير على معدل تحرر الأدوية، إذ أعطيت أعلى نسبة للتحرر في سائل الأمعاء الافتراضي (pH=7.4) كما موضح في الشكل (3-7) ويرجع ذلك إلى سلوك الانتفاخ (Swelling) الذي يعانيه الهلام المائي في سائل الأمعاء الافتراضي بسبب تأين مجاميع الكربوكسيل (COOH) لحمض الكروتونك إلى أيون الكربوكسلات (COO<sup>-</sup>)



شكل (3-7) : دراسة تحرر دواء السلفاديازين من الأقراص القالبية عند درجة حرارة 37°C

## الاستنتاجات

1- أظهرت الدراسة أن عملية الامتزاز **سبروفلوكسين** تحصل كعملية ماصة للحرارة وبصورة تلقائية (Spontaneous)

2- أظهرت النتائج أن نسبة امتزاز دواء **سبروفلوكسين** عالية من دواء السلفاثيازول ويرجع ذلك الى اختلاف بعض المجاميع الفعالة الموجودة في التركيب الكيميائي للمواد الدوائية .

3- أن قيم التحرر **سبروفلوكسين** من الهلام المائي كانت اعلى في سائل الأمعاء الافتراضي (pH=7.4) .

- 1- Vasiliu, S., et al., Adsorption of cefotaxime sodium salt on polymer coated ion exchange resin microparticles: Kinetics, equilibrium and thermodynamic studies. Carbohydrate Polymers, 2011. **85**(2): p. 376-387.
- 2- Demirci, S., et al., pH-responsive nanofibers with controlled drug release
- 5-Park, K., Drug delivery research: the invention cycle. Molecular pharmaceutics, 2016. **13**(7): p. 2143-2147.
- 6- Janssen, M., et al., Drugs and polymers for delivery systems in OA joints:
- 9- Vilar, G., J. Tulla-Puche, and F. Albericio, Polymers and drug delivery systems. Current Drug Delivery, 2012. **9**(4): p. 367-394.
- 10- Pragna, G., B. Shravani, and N.R. Rao, Pulsatile drug delivery system: an overview. International Journal of Pharmaceutical Development & Technology, 2013. **1**(3): p. 97-105.
- 11- Pandey, V.M. and D. Singh, Sustained release technologies: A review. IJAR, 2015. **1**(6): p. 10-20.
- 12- Ankit, B., et al., Oral sustained release dosage form: an opportunity to prolong the release of drug. International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical & Bio Sciences, 2013. **3**(1): p. 7-14.

