

# المقارنة بين المشاركتين الدوائيتين إستر (أمبيسييلين + سولباكتام) و (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك) من حيث الثبات

طالبة الدراسات العليا : ربي منصور كلية الصيدلة - جامعة البعث  
اشرف الدكتوراة: يمن الهلال

## ملخص البحث

تعتبر البنسلينات من أكثر الصادات الحيوية المستخدمة سواء بوصفة طبية أو بدونها وخاصة تلك التي يتم مشاركتها مع مثبطات بيتا لاكتاماز ك (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك)، وقد ظهر حديثاً في السوق السورية مشاركة جديدة ناتجة عن تشكيل رابطة استرية بين الأمبيسييلين والسولباكتام والتي يمكن إعطاؤها فموياً.

وبالاعتماد على دراسات سابقة قارنت بين كلا المشاركتين السابقتين تمت هذه الدراسة لتسليط الضوء على أهمية ثبات مثبط البيتا لاكتاماز كيميائياً، لما في ذلك من أهمية تنعكس على فعالية الصاد الحيوي المشارك معه في الصيغة الدوائية.

وتضمن البحث المقارنة بين السولتاميسييلين و (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك)، وأجري على مستحضرات كلا المشاركتين مجموعة من الاختبارات لمراقبة ثباتها وفعاليتها وهي: الاختبارات الفيزيائية، الكيميائية والمكروبيولوجية.

حيث أظهرت الدراسة أن حمض الكلافولانيك (clavulanic acid) حساس للغاية لدرجات الحرارة والرطوبة العالية، مما يجعله غير ثابت كيميائياً وذلك يؤثر بدوره على ثبات وفعالية الصاد

المقارنة بين المشاركتين الدوائيتين إستر (أمبيسيلين + سولباكتام) و (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك) من حيث الثبات

الحيوي، حيث يعتبر السولتاميسيلين مقارنة بغيره من الصادات خياراً بديلاً وجيداً وأكثر ثباتاً وذلك بفضل مشاركة الصاد الحيوي (الأمبيسيلين) مع مثبت البيتالاكتاماز (السولباكتام) والذي تبين أنه أكثر ثباتاً من الكلافونات تجاه العوامل المختلفة، كما أن السولتاميسيلين أفضل تحملاً وأقل آثاراً جانبية وخاصة الهضمية منها مقارنة فيها مع المشاركة (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك).

**الكلمات المفتاحية:** البنسلينات، مثبت بيتالاكتاماز، ثبات، حمض الكلافولانيك، السولباكتام، السولتاميسيلين.

**Comparison between two medicinal Combinations Ester (Ampicillin + Sulbactam) and (Amoxicillin + Clavulanic Acid) in Terms of Stability**

Abstract

Penicillins are considered one of the most common antibiotics used, whether with or without prescription, especially those that are combined with beta-lactamase inhibitors such as (amoxicillin + clavulanic acid), and recently a new participation appeared on the Syrian market that could be administered orally after forming an esterian bond between Ampicillin and Sulbactam. Based on the previous comparing studies of the previous two participants, this study conducted to highlight the importance of chemically stabilizing the beta-lactamase inhibitor, due to the importance reflection on the effectiveness of the antibiotic that

co-administered with it in the drug formulation. The research included a comparison between sultamycillin and (amoxicillin + clavulanic acid), and the preparations of both participants were studied by several tests to monitor their stability and effectiveness, namely: physical, chemical and microbiological tests. The results showed, that clavulanic acid is very sensitive to high temperatures and humidity, which makes it chemically unstable, and affects the stability and effectiveness of the antibiotic. Otherwise sultamicillin is considered compared to other antibiotics, including amoxicillin (Augmentin), an alternative, good and more stable option, thanks to Combination of the antibiotic (Ampicillin) with a beta-lactamase inhibitor (Sulbactam), which was found to be more stable than clavonate against various agents, and sultamicillin was better tolerated and had fewer side effects, especially gastrointestinal, compared to it.

**Key words:** penicillins, beta-lactamase inhibitors, firming, clavulanic acid, Sulbactam, sultamicillin.

## 1. مقدمة:

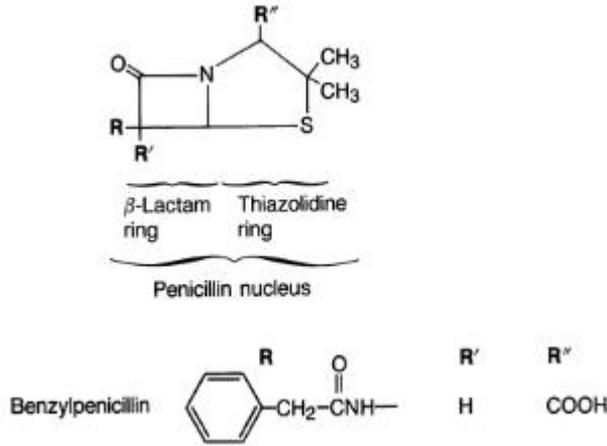
تمثل مقاومة الصادات الحيوية تهديداً كبيراً للصحة العالمية، ويلاحظ استمرار ارتفاع معدلات مقاومتها بسبب الاستخدام العشوائي والمفرط لها، حيث تعتبرها المراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها أحد أهم الأخطار المتعلقة بالصادات الحيوية في المستقبل القريب، إذ تؤدي العدوى بالجراثيم المقاومة للأدوية إلى فترة علاج أطول وتكلفة أعلى، كما أنها تزيد من خطر الوفاة [1].

وتعد الصادات الحيوية من أكثر الأدوية الموصوفة لعلاج الإنتانات، إلا أنه من المهم إدراك أنها تعالج العدوى الجرثومية فقط، وذلك عن طريق قتل أو تثبيط نمو الجراثيم -[2]، ويعد البنسلين أول صاد حيوي تم اكتشافه من قبل العالم ألكسندر فليمنج عام 1928 عن طريق الصدفة -[2,3]، ويتوفر اليوم أكثر من 100 صاد حيوي مختلف لعلاج الإنتانات البسيطة والمهددة للحياة [2]. و تقسم الصادات الحيوية من حيث البنية الكيميائية إلى -[4]:

1. Penicillins
2. Tetracyclines
3. Cephalosporins
4. Quinolones
5. Lincomycins
6. Macrolides
7. Sulfonamides
8. Glycopeptides
9. Aminoglycosides
10. Carbapenems

وتستخدم الصادات الحيوية من فئة بيتالاکتام ( $\beta$ -lactam) على نطاق واسع في علاج عدد كبير من الإنتانات الجرثومية. وتصنف إلى فئات فرعية من البنسلين والسيفالوسبورين والكاربابينيم والمونويآكتام، تشترك جميعها بوجود حلقة بيتا لاكتام ضمن بنيتها الكيميائية، وهذه البنية قليلة الثبات نظراً لوجود حلقة البيتا لاكتام [5]. كما تشكل أنزيمات البيتا لاكتاماز ( $\beta$ -lactamase) آلية المقاومة الرئيسية للجراثيم المسببة للأمراض ضد الصادات الحيوية من فئة بيتا لاكتام، ويتم تدمير

نشاط مركبات البيتا لاكتام الصاد للجراثيم عندما تتحلل حلقة بيتا لاكتام، وهنا تجدر الإشارة إلى أن البنسلينات تحتوي على حلقة بيتا لاكتام ( $\beta$ -lactam) وحلقة ثيازوليدين في بنيتها الكيميائية كما هو موضح في الشكل (1). وتعتبر مشاركة دواء مثبط لأنزيم بيتا لاكتاماز مع آخر له فعالية مضادة للجراثيم وحاوي على حلقة بيتا لاكتام، أحد أبرز الحلول لمشكلة المقاومة الجرثومية [6]. ويعد حمض الكلافولانيك و السولباكتام من أشهر مثبطات بيتا لاكتاماز التي يتم مشاركتها مع البنسلين [7]، حيث يعزز حمض الكلافولانيك طيف الأموكسيسيلين الصاد للجراثيم و يزيد فعاليته، بالإضافة إلى دوره في تثبيط تطور المقاومة الجرثومية [8].



الشكل (1): الصيغة الكيميائية لنواة البنسلين [9]

كما نذكر مشاركة السولباكتام مع الأمبيسيلين وهي عبارة عن مزيج من مثبط بيتا لاكتاماز / بيتا لاكتام، تم تسويقها لأول مرة في الولايات المتحدة عام 1987، واستخدمت بشكل أساسي في المشافي عن طريق الحقن ثم تم تطوير السولتاميسيلين ليعطى فموياً على شكل طليعة دواء (prodrug)، عن طريق ارتباط إستر مزدوج عبر مجموعة الميثيلين بين السولباكتام والأمبيسيلين [10]، كما هو مبين في الشكل (2)، حيث رفعت هذه المشاركة بشكل ملحوظ نشاط الأمبيسيلين الصاد للجراثيم [6].

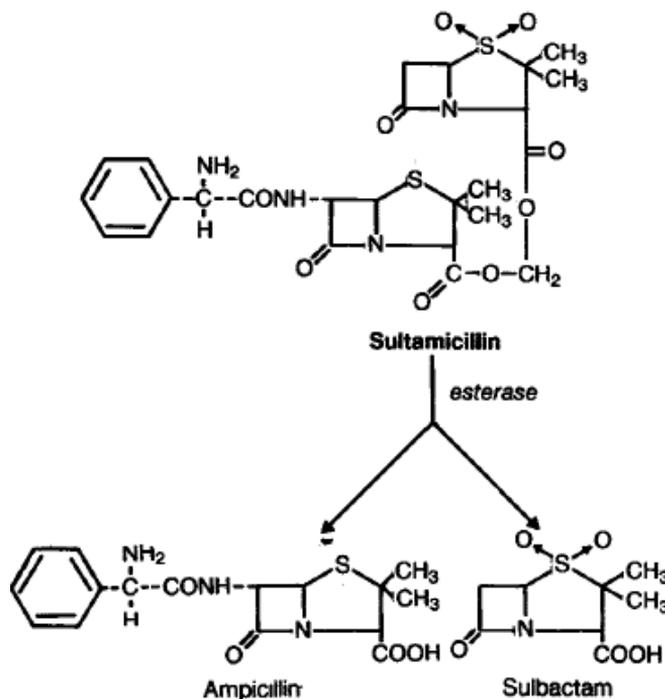
تكمّن سلبية المشاركة (السولباكتام والأمبيسيلين) في ضعف امتصاص كلا من الأمبيسيلين والسولباكتام عن طريق جهاز الهضم، وكانت إحدى استراتيجيات تحسين الامتصاص هي تسويقها

المقارنة بين المشاركتين الدوائيتين إستر (أمبيسيلين + سولباكتام) و (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك) من حيث الثبات

على شكل استر بين (السولباكتام والأمبيسيلين) مشكلة السولتاميسيلين الذي يجمع خاصية تحسين الامتصاص كونه استر، فعند تحلله بواسطة الأنزيمات الموجودة في جدار الأمعاء، يتحرر السولباكتام الذي يملك تأثير مثبط لأنزيم بيتا لاكتاماز [7]- كما هو موضح في الشكل (2).

حيث تختلف مثبطات بيتالاکتاماز و مركبات بيتالاکتام بشكل ملحوظ في ثباتها الكيميائي، ويجب أن يؤخذ هذه الاختلاف في الثبات الكيميائي بينها بعين الاعتبار في الاستخدام العلاجي للصيغ الدوائية المركبة مثل الأمبيسيلين والسولباكتام (Unasyn®)، حمض الكلافولانيك و أموكسيسيلين (Augmentin®) - [11].

حيث بينت دراسة تقارن بين أربعة محاليل حقنية مختلفة عند درجات حرارة مختلفة ( 4 و 25 و 37) درجة مئوية التسلسل التتالي التالي للثبات: (سولباكتام > أمبيسيلين > أموكسيسيلين > حمض الكلافولانيك)، وكان استقرار المركبات الأربعة السابقة يعتمد على الوقت ودرجة الحرارة - [11].



الشكل (2): الصيغة الكيميائية للسولتاميسيلين ونتائج أسثرته [7]

تشدد الرقابة الدوائية على ثبات المستحضرات الدوائية، حيث تعتمد دراسات الثبات على رصد أي تغيرات كيميائية أو فيزيائية قد تتعرض لها المواد الدوائية الأولية أو الصيغ الصيدلانية خلال تواجدها في ظل ظروف التخزين المختلفة، بهدف التأكد من فعالية وسلامة المواد والمنتجات الدوائية ضمن عبواتها المسوقة طوال فترة التخزين والتوزيع والاستخدام ( [12]، فإنه من الضروري التأكد من ثبات الصادات الحيوية وعلى الأخص المشاركتين التاليتين: السولباكتام / أمبيسيلين و أموكسيسيلين / حمض الكلافولانيك لأنهما من أكثر الصادات الموصوفة بوصفة طبية بالإضافة إلى استخدامها العشوائي من قبل المرضى في ظل تطور المقاومة الجرثومية ضد العديد من أنواع الصادات الحيوية -[13].

وبيّنت دراسة تقارن بين المشاركتين السابقتين، أن السولباكتام أكثر ثباتاً بشكل ملحوظ من حمض الكلافولانيك، مما يجعل مشاركته مع الصادات الحيوية الأخرى مفيداً من الناحية العلاجية -[11]. كما أثبتت دراسة قام بها بوش عام 1988، نجاعة مشاركة حمض الكلافونيك مع البنسلين في مواجهة مشكلة مقاومة الصادات الحيوية، كونه يقي البنسلين من التحلل المائي لحققة بيتا لاكتام فيه بواسطة الأنزيمات مما يجعل هذه المشاركة فعالة ضد الجراثيم المنتجة للبيتا لاكتاماز [6]، بالإضافة إلى أنّ حمض الكلافونيك في شكله الخام غير ثابت كيميائياً أو قليل الثبات ونظراً لانتشار المقاومة الجرثومية فمن الضروري تأكيد ثبات المستحضرات المسوقة -[14].

## 2. هدف البحث:

تعتبر مركبات بيتا لاكتام من فئة الصادات الحيوية واسعة الاستخدام، مما أدى لانتشار المقاومة الجرثومية بشكل كبير وبالتالي فقدان فعالية هذه المركبات لاحقاً. لذلك تم تطوير المشاركات التي تجمع بين البنسلين ومثبط بيتا لاكتاماز -[10] مثل (حمض الكلافولانيك، السولباكتام)، ومن الضروري إجراء دراسات ثبات للتأكد من بقاء مثبط بيتا لاكتاماز ثابتاً في جميع الظروف، ليوفر حماية الصاد الحيوي من الحلمة بواسطة أنزيمات بيتا لاكتاماز، ولابد من التنويه أن السولتاميسلين حديث التسويق في السوق المحلية، فكان الهدف من هذه الدراسة هو دراسة ثبات هذه الجزيئة الدوائية ضمن دراسات الثبات المسرعة ومقارنة ثباتها مع المشاركة (أموكسيسيلين / حمض الكلافولانيك).

المقارنة بين المشاركتين الدوائيتين إستر (أمببسيلين + سولباكتام) و (أموكسيسيللين + حمض الكلافولانيك) من حيث الثبات

لذلك تم تسليط الضوء في هذا البحث على المادة الدوائية (السولتاميسيللين)، والتي تجمع بين الأمببسيلين والسولباكتام بشكل مضغوطات توفرت حديثاً في السوق السورية، بالإضافة لعدم وجود دراسات محلية عن السولتاميسيللين أو دراسات تقارن بين السولتاميسيللين والمشاركة (أموكسيسيللين + حمض الكلافولانيك). وتم في هذا البحث تطبيق شروط شروط الثبات المسرع على كلاً من (أموكسيسيللين + حمض الكلافولانيك) والسولتاميسيللين للتأكد من ثباتها ومدى تأثير الرطوبة والحرارة على فعاليتها لاحقاً.

### 3. المواد والأجهزة والطرائق:

#### 3-1-المواد:

- ماء مقطر (WATER GRADE HPLC)
- فوسفات أحادي الصوديوم (99%) AVONCHEM
- ميتانول (99.9%) - ماركة شام لاب - بلجيكا
- اموكسيسيللين تري هيدرات (99.2%) Inner mongolia changsheng pharmaceutical - الصين
- كلافولانات البوتاسيوم (99.4%) Shandog new time pharmaceutical - الصين
- فوسفات أحادي البوتاسيوم (99%) SRL - الهند
- أسيتونتريل (99.9%) ماركة شام لاب - بلجيكا
- سولتاميسيللين توسيلا تثنائي الهيدرات (99.3%) Jiangxi fushine pharmaceutical - الصين

#### 3-2-شروط التخزين المطبقة على الصيغ الدوائية المدروسة:

جدول (1): شروط الثبات المسرع المطبقة - [11]

Storage condition	Temperature	Relative Humidity
-------------------	-------------	-------------------

Accelerated study	40 ± 2oC	75 ± 5 % RH
-------------------	----------	-------------

### 3-3- العينات المدروسة:

تم جمع العينات الدوائية المدروسة من عدة صيدليات في السوق السورية (وتم التأكد من أنها ضمن شروط الحفظ والتخزين) على النحو التالي: 3 شركات للمشاركة (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك) وشركة واحدة للسولتاميسيلين (بسبب عدم تواجد غيرها)، كما تم اختيار طبختين من كل شركة من الشركات المختارة، ولا بد من التنويه إلى أن جميع التحاليل التي سيتم ذكرها لاحقاً تم إجراؤها بتكرارية n=3 على العينات بدءاً من لحظة جمع العينات ثم تخزينها ضمن شروط مسرعة (درجة الحرارة 40، الرطوبة 75) ومتابعة التحاليل الفيزيائية والكيميائية ومراقبة ثبات المستحضرات الدوائية المدروسة بشكل دوري كل شهر حتى تم ملاحظة تخریبها تحت هذه الشروط، حيث تم إيقاف الاختبارات بعد تخریب جميع مضغوطات المشاركة (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك). ويوضح الجدول (2) العينات المدروسة وتركيبها مع الترميز المستخدم في هذه الدراسة.

جدول (2): العينات الدوائية المدروسة وترميزها

الطبخة	الشركة الدوائية	الشكل الصيدلاني	
B1	B	Tablet	أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك
B2			
C1	C		
C2			
D1	D		
D2			
A1	A	Tablet	السولتاميسيلين
A2			

### 3-4- الأدوات والأجهزة:

- أدوات مخبرية زجاجية مثل ماصات و بياشر و دوارق حجمية

- جهاز الـ HPLC من شركة SHIMADZU CORPORATION
- ميزان إلكتروني حساس (1 mg) من شركة SARTORIUS
- ميزان إلكتروني حساس (0.1 mg) من شركة PRECISA
- حمام الأمواج الصوتية Ultra Sonic Bath
- جهاز القساوة من شركة ERWEKA
- جهاز التفتت من شركة ERWEKA
- جهاز الهشاشة من شركة ERWEKA
- جهاز فقد بالتجفيف RADWAG
- مرشح ميكروية قياس 0.45 µm / CHROMPURE

### 3-5-5- الاختبارات المجرأة:

#### 3-5-5-1- اختبار المظهر الخارجي ( Appearance Test ):

تم إجراء اختبار عياني على 20 مضغوطة من كل طبخة عن طريق فحص الشكل واللون والنقش للتأكد من أي تغيرات في اللون أو التفلع أو التبقع كدليل على التخرب الفيزيائي [15].

#### 3-5-5-2- اختبار تجانس الوزن ( Homogeneity of weight test ):

يعتبر اختبار تجانس الوزن معياراً هاماً في مراقبة جودة المضغوطات، حيث يشير وجود أي اختلاف في وزن المضغوطات إلى اختلاف في كمية المادة الفعالة أو كمية السواغات بين مصغوطات الطبخة الواحدة، ويعطي دلالة واضحة عن تجانس محتوى الطبخات المختلفة من المواد الفعالة.

ولإجراء هذا الاختبار تم وزن 20 مضغوطة بشكل إفرادي على ميزان حساس وحساب الوزن الوسطي، ثم مقارنة الوزن الإفرادي لكل مضغوطة مع الوزن الوسطي عن طريق حساب انحراف وزن كل مضغوطة عن الوزن الوسطي وفق العلاقة التالية:

$$\text{الانحراف النسبي} = \frac{X - X_i}{X} \times 100$$

حيث أن: X الوزن الوسطي

Xi وزن القرص الإفرادي

يجب أن يكون الانحراف في وزن المضغوطة ضمن الحدود المسموح بها، حيث يُسمح بانحراف في وزن المضغوطة بمقدار يتناسب مع وزنها كما هو موضح في الجدول (3)، وتعتبر المضغوطات مقبولة من حيث تجانس الوزن إذا لم تتجاوز مضغوطتان على الأكثر الانحراف المسموح به دستورياً ودون أن تتجاوز أي مضغوطة ضعف هذا الانحراف [17,16].

جدول (3): النسب الدستورية لانحرافات اختبار تجانس الوزن

verage weight of tablets (mg)	Maximum percentage difference allowed
130 Or less	±10%
130-324	±7.5%
More than 324	±5%

### 3-5-3-3-اختبارات المقاومة الميكانيكية (Mechanical Strength Tests):

تعبّر هذه الاختبارات عن قدرة المستحضرات على مقاومة مختلف الظروف التي قد تتعرض لها المضغوطات خلال عملية التعبئة والتغليف والنقل حتى تصل إلى المستهلك دون فقدان شيء من محتواها [18] وتقسم إلى:

### 3-5-3-1-اختبار القساوة (Hardness Test):

تؤخذ 10 مضغوطات وتقاس قساوة كل منها باستخدام جهاز قياس القساوة، ثم يؤخذ متوسط قساوة المضغوطات [19]. لاتوجد متطلبات دستورية لاختبار القساوة فقد تختلف قيمتها حسب استخدام المضغوطات، وتختلف القساوة تبعاً لعدة عوامل كطبيعة المواد الداخلة في التحضير Formula أو طريقة التحضير [18].

### 3-5-3-2-اختبار الهشاشة (Friability):

المقارنة بين المشاركتين الدوائيتين إستر (أمبيسيولين + سولباكتام ) و (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك ) من حيث الثبات

الهشاشة هي مقدار ما تفقده المضغوطة من كتلتها مقدرة بالنسبة المئوية، وتأتي أهمية هذا الاختبار بأن أي خسارة في كتلة المادة قد تؤثر على تجانس الوزن وتجانس الوحدات الجرعية، إضافة إلى ضرورة محافظتها على شكلها.

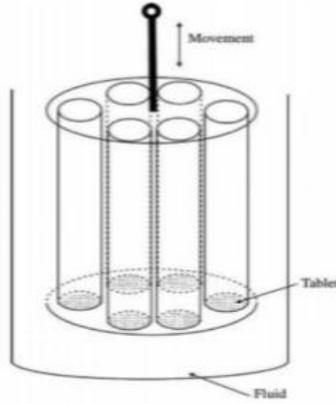
تم إجراء هذا الاختبار على المضغوطات الملبسة بالفيلم بحسب USP36 باستخدام جهاز الهشاشة، بحيث يوضع ضمن الجهاز 10 مضغوطات (استنادا على وزنها الوسطي فإذا كان وزنها الوسطي أكبر من 650 ملغ تؤخذ 10 مضغوطات، أما إذا كان وزنها أقل من 650 ملغ يؤخذ عدد من المضغوطات يعادل وزنها 6.5 غ)، ويدور الجهاز لمدة 4 دقائق بمعدل 25 دورة في الدقيقة (عدد الدورات 100 دورة)، ثم يقاس الوزن بعد إجراء الفحص ويزال الغبار عن المضغوطات، ليتم حساب الكمية المفقودة كنسبة مئوية وفق العلاقة التالية:

$$\% \text{ الهشاشة} = \frac{\text{وزن المضغوطات قبل الاختبار} - \text{وزن المضغوطات بعد الاختبار}}{\text{وزن المضغوطات قبل الاختبار}} \times 100$$

يجب ألا تتجاوز نسبة الهشاشة % 1 كحد أعظمي، وإذا ظهرت تشققات أو تكسرات على المضغوطات المقاسة تفشل في تجاوز الاختبار [18].

### 3-5-4 - اختبار التفنت (Disintegrating Time):

إنّ تفنت المضغوطات مرحلة أساسية لحصول الانحلال ومن ثم الحصول على التأثير الدوائي، حيث يتم الفحص باستخدام جهاز السلة الهزازة وهو عبارة عن سلة تحوي 6 أنابيب أسطوانية ذات قاعدة شبكية (الشكل 3)، حيث يوضع فيها 6 مضغوطات ويوضع فوقها ثقالة وتتحرك السلة نحو الأعلى و الأسفل ضمن بيشر مملوء بالماء المقطر بمعدل 30 حركة بالدقيقة وذلك ضمن حمام مائي درجة حرارته  $37 \pm 0.5C$  درجة مئوية، وينتهي الفحص بخروج المحتوى كاملا، وفي حال لم تتفنت عينة واحدة يعاد الاختبار على 6 عينات أخرى وهنا يجب أن تتفنت جميعا، أي يسمح لعينة واحدة من أصل 12 عينة ألا تتفنت، وفي حال التفنت الكامل تؤخذ قراءة الزمن وتسجل [20,21].



الشكل (3): جهاز السلة المهززة

### 3-5-5-اختبار الانحلالية (Dissolution test):

بالنسبة للمشاركة الأموكسيسيلين/ حمض الكلافولانيك: تم استخدام ماء مقطر لحجم 900 مل و 75 دورة ولمدة زمنية قدرها 30 min، درجة الحرارة 37، حيث يجب ألا تقل انحلالية الأموكسيسيلين عن 85% وحمض الكلافولانيك عن 80% [22].

أما بالنسبة للسولتاميسيلين: تم استخدام ماء مقطر لحجم 900ml و 75 دورة و لمدة زمنية قدرها 45 min، درجة الحرارة 37، حيث يجب ألا تقل انحلالية السولتاميسيلين عن 75% [22].

وتجدر الإشارة إلى أن السولتاميسيلين غير موجود في الدستور سوى كمادة أولية وتم إجراء اختبار الانحلالية عليه استنادا لانحلالية الأميسلين.

### 3-5-6-مقايصة المادة الفعالة (Assay):

يتم تحديد تركيز كل من مشاركة (الأموكسيسيلين/ حمض الكلافولانيك) والسولتاميسيلين في العينات المدروسة باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC .

### 3-5-6-1-تحضير الطور المتحرك:

المقارنة بين المشاركتين الدوائيتين إستر (أمبيسييلين + سولباكتام) و (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك) من حيث الثبات

من أجل تحليل الأموكسيسيلين/ حمض الكلافولانيك: نذيب ( 7.8 g ) من  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  في 900 ml من الماء المقطر، ونضبط الحموضة بحمض الفوسفور (10%) عند (pH = 4.4) ثم نكمل الحجم إلى 1000 ml، حيث يحضر الطور الناقل: ميثانول و وقاء بالنسب التالية 1: 19. ولتحليل السولتاميسييلين نذيب (1 g) من  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  في 1000 ml ماء مقطر، ونضبط الحموضة بحمض الفوسفور (10%) عند (pH= 3)، ويحضر الطور الناقل بمزج المواد التالية: أسيتونتريل و وقاء بالنسب التالية 20:80، كما يتم تحضير المحل: (أسيتونتريل و ماء مقطر) بالنسب التالية 20:80.

3-5-6-2- الشروط الكروماتوغرافية المطبقة في جهاز HPLC:

يوضح الجدول (4) الشروط الكروماتوغرافية المطبقة عند تحليل كل من المشاركة (الأموكسيسيلين/ حمض الكلافولانيك) وعند تحليل السولتاميسييلين من حيث درجة الحرارة والعمود الكروماتوغرافي المستخدم وطول الموجة وغيرها.

جدول (4): الشروط الكروماتوغرافية المطبقة في التحاليل حسب الـ USP

Hxsil C18 (150*4) mm EC	العمود المستخدم	الأموكسيسيلين/ حمض الكلافولانيك
1 ml /min	معدل التدفق	
220 nm	طول الموجة	
30 c°	درجة الحرارة	
20 µl	حجم الحقنة	
ميثانول و وقاء 1: 19	الطور الناقل	
Nucleosil 100 -5 C18 (250 * 4 ) mm EC	العمود المستخدم	السولتاميسييلين
1 ml /min	التدفق	
215 nm	طول الموجة	
40 c°	درجة الحرارة	
20 µl	حجم الحقنة	
أسيتونتريل و وقاء 20:80	الطور الناقل	

### 3-5-6-3- تحضير العينة المرجعية:

بالنسبة للمشاركة (الأموكسيسيللين/ حمض الكلافولانيك): يؤخذ ما يكافئ 57.3 mg من المادة المرجعية أموكسيسيللين تري هيدرات أي مايعادل 50 mg من أموكسيسيللين إلى دورق عياري سعة 100 ml، ويؤخذ إلى الدورق نفسه ما يكافئ 29.4 mg من مادة كلافولانات البوتاسيوم 50% مايعادل 12.5 mg من حمض الكلافولانيك، ثم يمدد بالماء المقطر حتى تمام الحجم مع المزج والمجانسة الجيدة لمدة عشر دقائق بواسطة حمام الأمواج الصوتية Ultra Sonic Bath.

أما في حال السولتاميسيلين: يؤخذ ما يكافئ 20 mg من المادة المرجعية سولتاسين توسيلات دي هيدرات إلى دورق عياري سعة 50ml ويمدد بالمحل (أسيتونتريل و ماء مقطر) ويكمل حتى تمام الحجم، مع المزج والمجانسة الجيدة بواسطة حمام الأمواج الصوتية Ultra Sonic Bath.

### 3-5-6-4- تحضير العينة:

بالنسبة لمشاركة (الأموكسيسيللين/ حمض الكلافولانيك): يتم وزن 20 مضغوطة وبحسب الوزن الوسطي لها، ثم تطحن معا و يؤخذ من البودرة المطحونة كمية تعادل (10 / وزن المضغوطة الوسطي) والتي تحوي 87.5 mg اموكسيسيللين و 12.5mg حمض الكلافولانيك إلى دورق عياري سعة 100 مل، ثم نكمل بالماء المقطر حتى تمام الحجم مع الخلط والتجانس الجيد بواسطة حمام الأمواج الصوتية Ultra Sonic Bath.

أما بالنسبة للسولتاميسيلين: يتم وزن 20 مضغوطة وبحسب الوزن الوسطي لها، ثم تطحن معا و يؤخذ من البودرة المطحونة كمية تعادل 20 mg إلى دورق عياري سعة 50ml، نضيف إليها 10 مل أسيتونتريل ونحرك حتى تمام الانحلال ثم نكمل بالماء المقطر حتى تمام الحجم مع الخلط والتجانس الجيد بواسطة حمام الأمواج الصوتية.

ترشح العينات باستخدام مرشح ميكروية ( قياس 0.45m μ ) ثم يتم حقن العينة المرجعية والعينات المدروسة المحضرة وتجرى الحسابات لتحديد تركيز كلا الصيغتين المدروستين، علما أن مجال المادة الفعالة: السولتاميسيلين 90\_ 110 %، وللأموكسيسيللين 90 - 120 %، و لحمض الكلافولانيك 90\_ 120 % - [22].

وكما ذكر سابقا فإن السولتاميسيلين غير موجود في الدساتير سوى كمادة أولية (وحرصا ضمن British pharmacopoeia 2013) وتم وضع مجال ضيق قريب للحدود الدستورية المعتمدة للأميسيلين لتحديد نسبة المادة الفعالة ضمن العينات المدروسة).

### 3-5-6-5-التحقق من ملاءمة النظام Suitability System:

تم التحقق من ملاءمة النظام الكروماتوغرافي للطريقة المستخدمة في المقايسة من خلال إجراء خمس حقنات متتالية من مستحضر العياري وتسجيل زمن الاحتباس  $R_t$  والمساحة تحت المنحني AUC لكل حقنة، كما تم حساب الانحراف المعياري النسبي RSD ومقارنته مع الحدود الدستورية المسموحة. حيث يجب أن يكون RSD أقل من 2% لزمن الاحتباس  $R_t$  وأقل من 5% من أجل AUC.

### 3-5-7-اختبار نسبة الرطوبة المتبقية:

يتم إجراء الفحص بالتجفيف باستخدام جهاز قياس الرطوبة، حيث يتم أخذ وزن يعادل (1غ) من مسحوق المضغوطات وتفرش جيداً على الطبقة الخاص بالجهاز وضبطت درجة حرارة الجهاز عند الدرجة 105 درجة مئوية [22]، حيث يقوم الجهاز بتجفيف العينة (الجهاز عبارة عن وشيعة تعطي حرارة حتى ثبات الوزن فيتوقف الجهاز ويعطي مباشرة نسبة الرطوبة الموجودة في العينة)، ينتهي القياس عند ثبات وزن العينة وتقرأ مباشرة من الجهاز نسبة الرطوبة المتبقية في العينة.

## 4. النتائج والمناقشة (Results and discussion):

تخربت جميع عينات المشاركة (الأموكسيسيلين/ حمض الكلافولانيك) بعد مرور 5 أشهر من تخزينها تحت الشروط المسرعة لذلك توقفت عمليات التحليل عندها.

### 4-1- نتائج اختبار المظهر الخارجي:

بينت النتائج أن جميع مضغوطات السولتاميسيلين مقبولة من حيث المظهر الخارجي طيلة فترة شروط التخزين المسرعة التي تعرض لها كلا المستحضرين بمختلف الطبخات، بينما أظهرت العبوات المغلفة لمضغوطات المشاركة (الأموكسيسيلين/ حمض الكلافولانيك) تشوه في شكلها بعد شهر من وضعها تحت الشروط المسرعة حيث بدت منتفخة وغير مقبولة المظهر كلياً (الشكل 4)، كما حصل تغير في لون محتواها بعد 3 أشهر من تعريضها للشروط المسرعة (الشكل 5).



الشكل (4) : تشوه وانتفاخ التغليف للشركة C (مضغوطات الـ Amoxicillin / Clavulanic acid) بعد 3 أشهر من تعريضها للشروط المسرعة

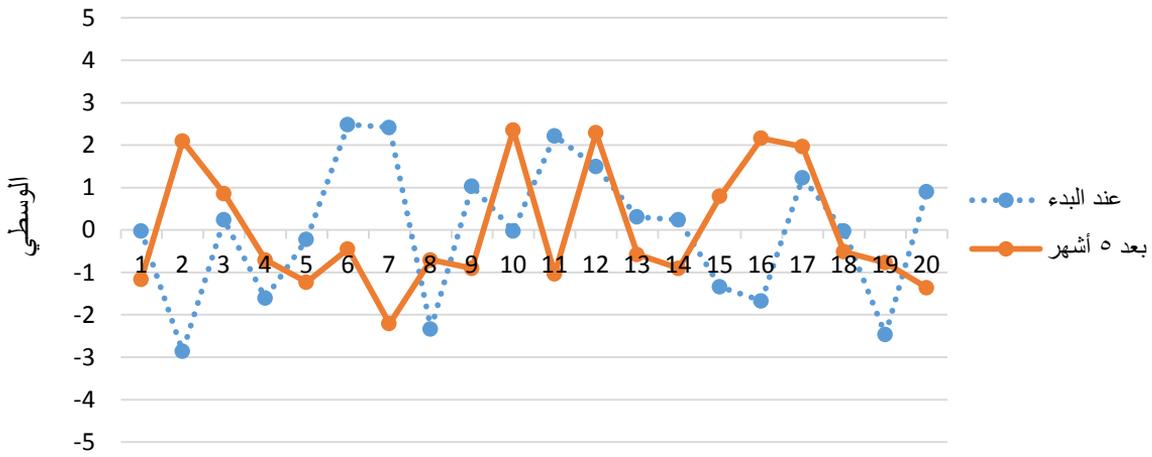


الشكل (5) : تغيير في لون المضغوطات للشركة D (مضغوطات الـ Amoxicillin / Clavulanic acid) بعد 3 أشهر من تعريضها للشروط المسرعة

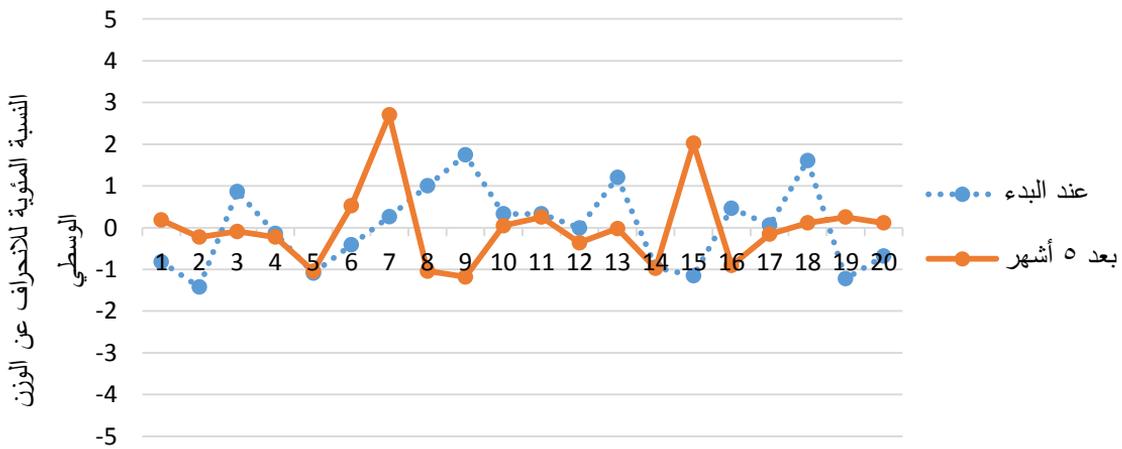
#### 4-2- نتائج اختبار تجانس الوزن:

اجتازت جميع المضغوطات لكلا المستحضرين اختبار تجانس الوزن قبل تطبيق شروط التخزين المسرعة وبعد مرور 5 أشهر على تخزينها تحت هذه الشروط، حيث لم يتجاوز الانحراف عن الوزن الوسطي الحدود المسموح بها (أقل من  $\pm 5\%$  للمضغوطات المدروسة والتي زاد وزنها عن 324 ملغ) وكان الانحراف بالاتجاهين، ويوضح الشكلان (6 و 7) النسبة المئوية للانحراف عن الوزن الوسطي للعينتين A1 و C1.

المقارنة بين المشاركتين الدوائيتين إستر (أمبيسييلين + سولباتام) و (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك) من حيث الثبات



الشكل (6): نتائج اختبار تجانس الوزن لطبخة السولتامبيسييلين A1 منذ البدء وحتى مرور 5 أشهر على التخزين تحت الشروط المسرعة

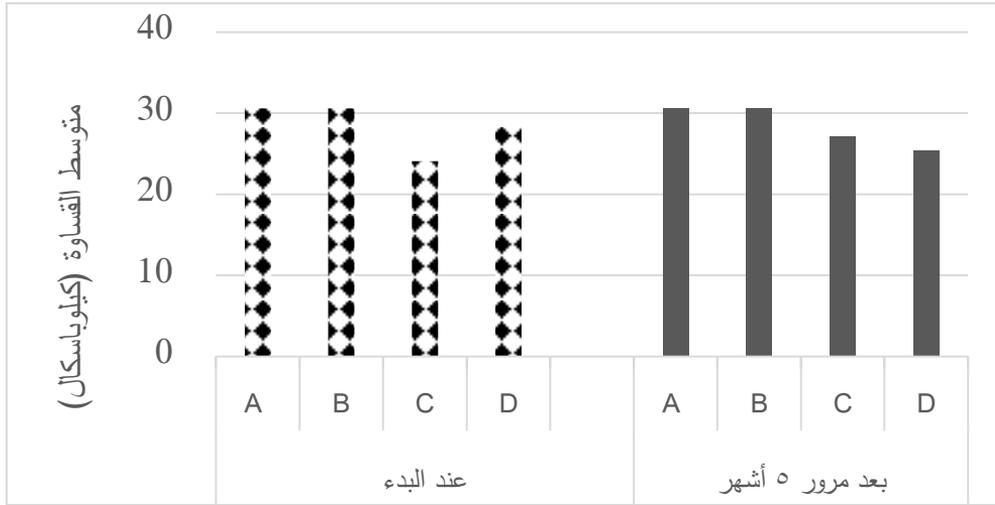


الشكل (7): نتائج اختبار تجانس الوزن للطبخة C1 من المشاركة (الأموكسيسيلين/حمض الكلافولانيك) منذ البدء وحتى مرور 5 أشهر على التخزين تحت الشروط المسرعة

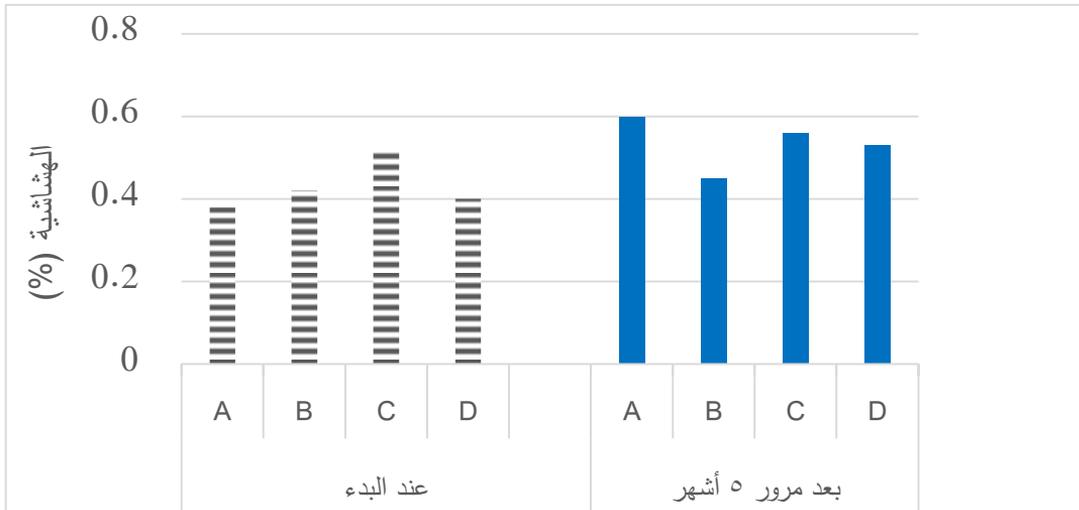
### 4-3- نتائج اختبارات المقاومة الميكانيكية:

أظهرت المستحضرات المدروسة مقاومة ميكانيكية جيدة، واجتازت جميعها اختبار القساوة، وأظهرت هشاشة جيدة (أقل من 1%) كما هو موضح في الشكلين (8) و (9) والتي تمثل مقارنة القساوة والهشاشة لجميع العينات المدروسة من لحظة البدء وحتى 5 أشهر. تعكس نتائج اختبارات

المقاومة الميكانيكية قدرة الأشكال الصيدلانية المدروسة على مقاومة العمليات المختلفة (التخزين، النقل والتعبئة) حتى وصولها إلى يد المريض



الشكل (8): نتائج اختبار القساوة للعينات المدروسة منذ البدء وحتى مرور 5 أشهر على التخزين تحت الشروط المسرعة

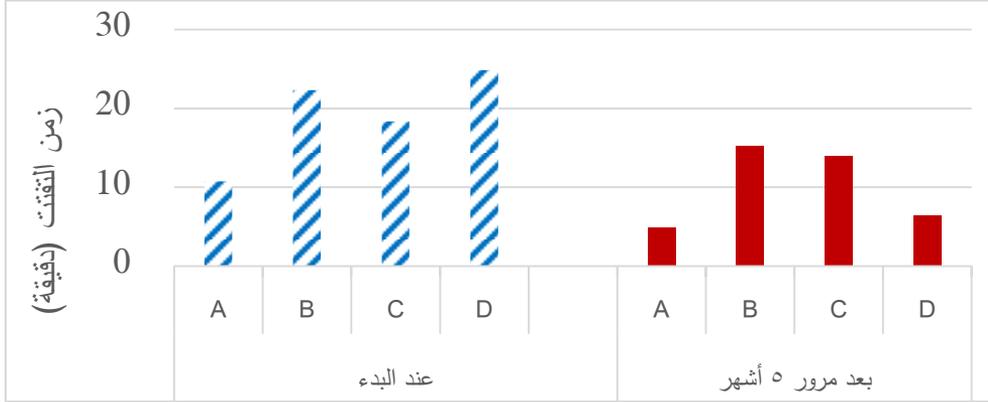


الشكل (9): نتائج اختبار الهشاشة للعينات المدروسة منذ البدء وحتى مرور 5 أشهر على التخزين تحت الشروط المسرعة

#### 4-4- نتائج اختبار التففت:

المقارنة بين المشاركتين الدوائيتين إستر (أمبيسييلين + سولباكتام ) و (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك ) من حيث الثبات

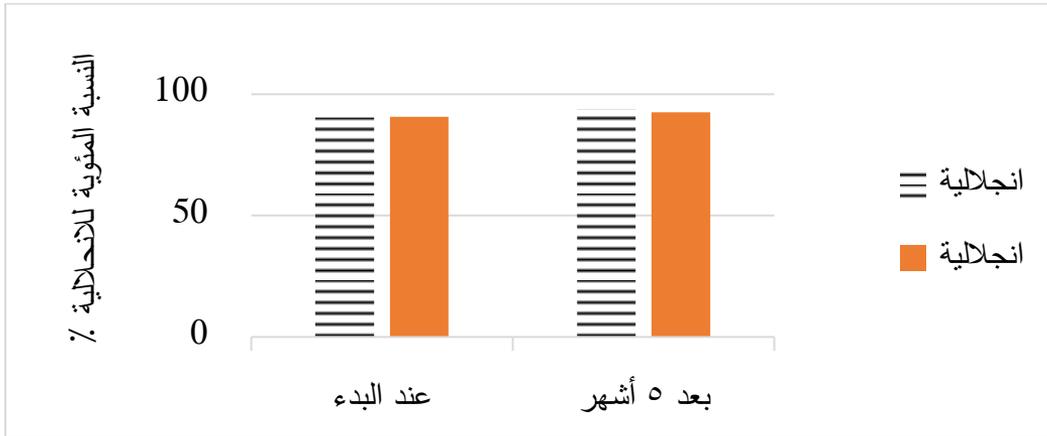
اجتازت جميع المضغوطات اختبار التفنت حيث لم يتجاوز الزمن 30 دقيقة، وفيما يلي النتائج موضحة بالشكل (10).



الشكل (10): نتائج اختبار التفنت لجميع العينات المدروسة منذ البدء وحتى تخریبها بعد مرور 5 أشهر على التخزين تحت الشروط المسرعة

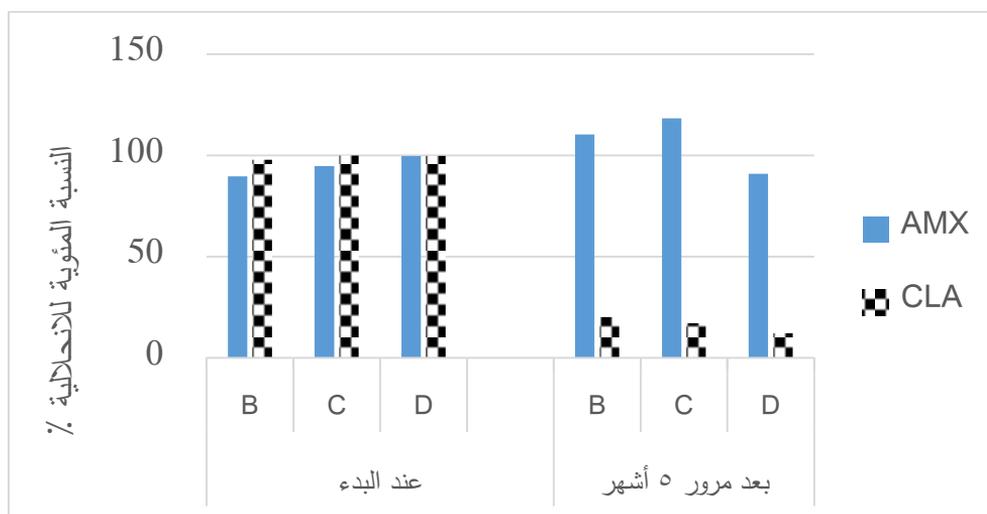
#### 4-5- نتائج اختبار الانحلالية:

حافظت مضغوطات السولتاميسييلين في كلا الطبختين على انحلالية جيدة منذ البدء وحتى بعد تخزينها تحت الشروط المسرعة كما هو موضح في الشكل(11).



الشكل (11) : نتائج اختبار الانحلالية لطبختي السولتاميسييلين منذ البدء وبعد مرور 5 أشهر على التخزين تحت الشروط المسرعة

بينما انخفضت انحلالية مضغوطات (الأموكسيسيلين/AMX / حمض الكلافولانيك CLA) عن المجال المسموح، وكان انخفاض انحلالية الكلافونات ملحوظا بشكل كبير بالمقارنة مع الأموكسيسيلين، ويعود السبب في ذلك إلى قلة ثبات الكلافونات بعد تخزينها تحت الشروط المسرعة ( درجة الحرارة 40 - رطوبة 75 )، واكتساب الكلافونات رطوبة عالية أثرت على انحلالها، وهذا ما يوضحه الشكل (12).



الشكل (12) : نتائج اختبار الانحلالية لجميع طبخات المشاركة (الأموكسيسيلين/ حمض الكلافولانيك ) منذ البدء وحتى مرور 5 أشهر على التخزين تحت الشروط المسرعة

STM = sultamicillin

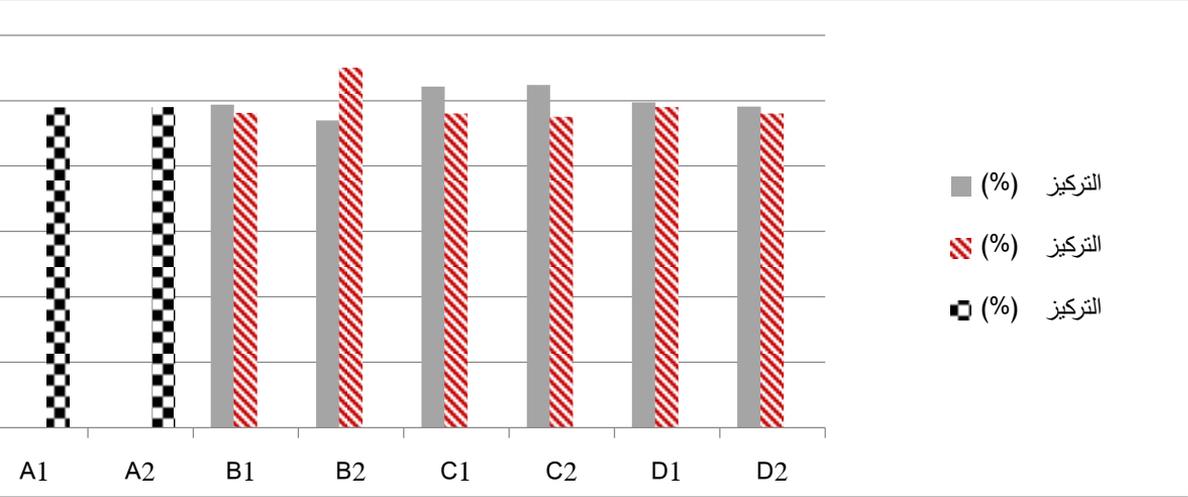
AMX/CLA = Amoxicillin / Clavulanic acid

#### 4-6- نتائج مقايسة المادة الفعالة:

كانت تراكيز المادة الفعالة عند البدء (قبل تخزين عينات كلا المستحضرين تحت الشروط المسرعة) ضمن مجالها المسموح وهذا ما يوضحه الشكل (13).  
تمت ملاحظة انخفاض النسبة المئوية للمادة الفعالة في جميع مضغوطات (الأموكسيسيلين/ حمض الكلافولانيك ) بعد مرور 5 أشهر من التخزين تحت الشروط المسرعة عن مجالها المسموح

المقارنة بين المشاركتين الدوائيتين إستر (أمبيسييلين + سولباكتام ) و (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك ) من حيث الثبات

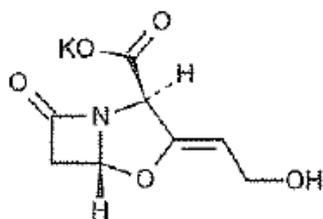
(الشكل 15) الذي يحقق الفعالية العلاجية المطلوبة. ولوحظ أيضا انخفاض فعالية مادة الكلافونات بمعدل أكبر من الأموكسيسيلين، بينما حافظت مادة السولتاميسيلين على فعاليتها ضمن المجال المسموح.



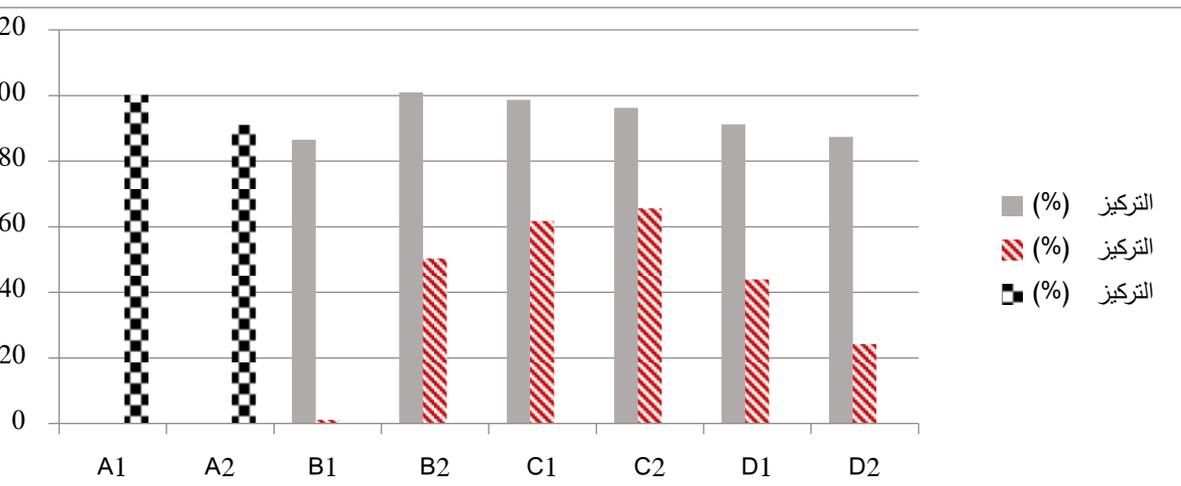
الشكل (13): نسبة المادة الفعالة في جميع العينات المدروسة عند البدء

STM = sultamicillin AMX/CLA = Amoxicillin / Clavulanic acid

حيث تبين دراسة قام بها كلا من ناجاراجو وزملائه [11] أن السبب يعود إلى قلة ثبات كلا من الأموكسيسيلين و حمض الكلافولانيك مقارنة بالسولتاميسيلين، حيث أن السولباكتام أكثر ثبات من الكلافونات بدرجات الحرارة والرطوبة العالية وربما يعود السبب إلى وجود رابط مضاعف ضمن حمض الكلافولانيك أسيد، بالإضافة لوجود إعاقة فراغية ضمن الكلافونات وهذا ما تبينه في الصيغة الكيميائية للكلافونات الموضحة بالشكل (14).



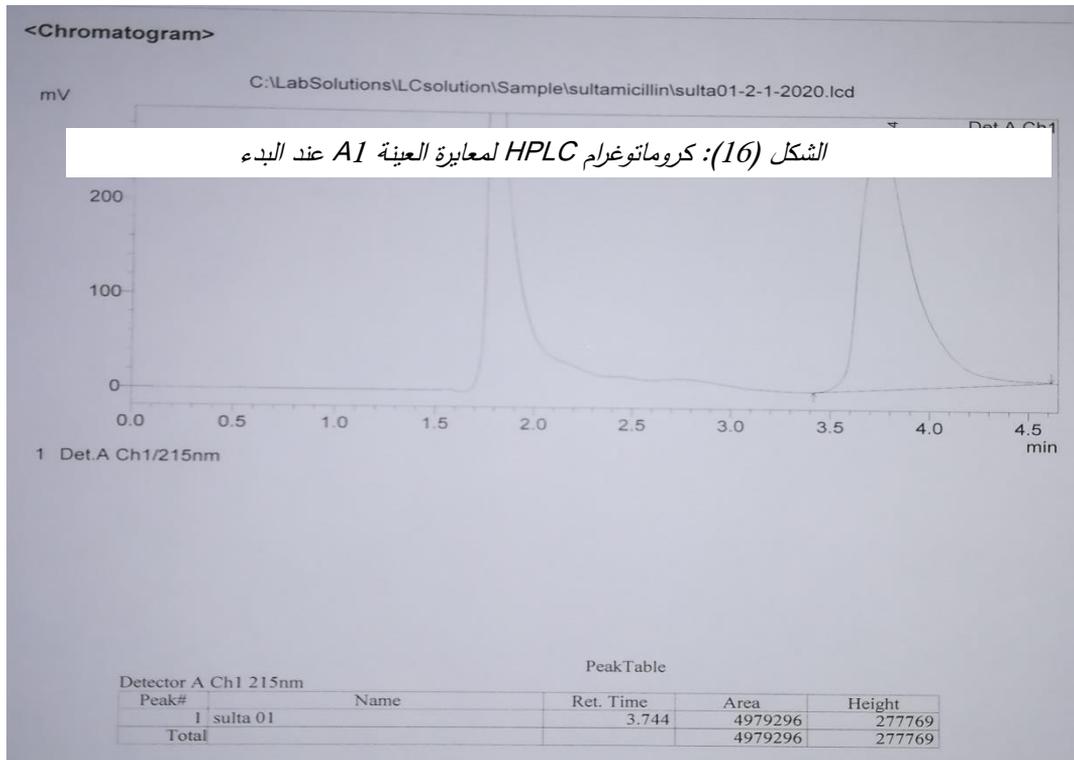
الشكل (14): كلافونات البوتاسيوم

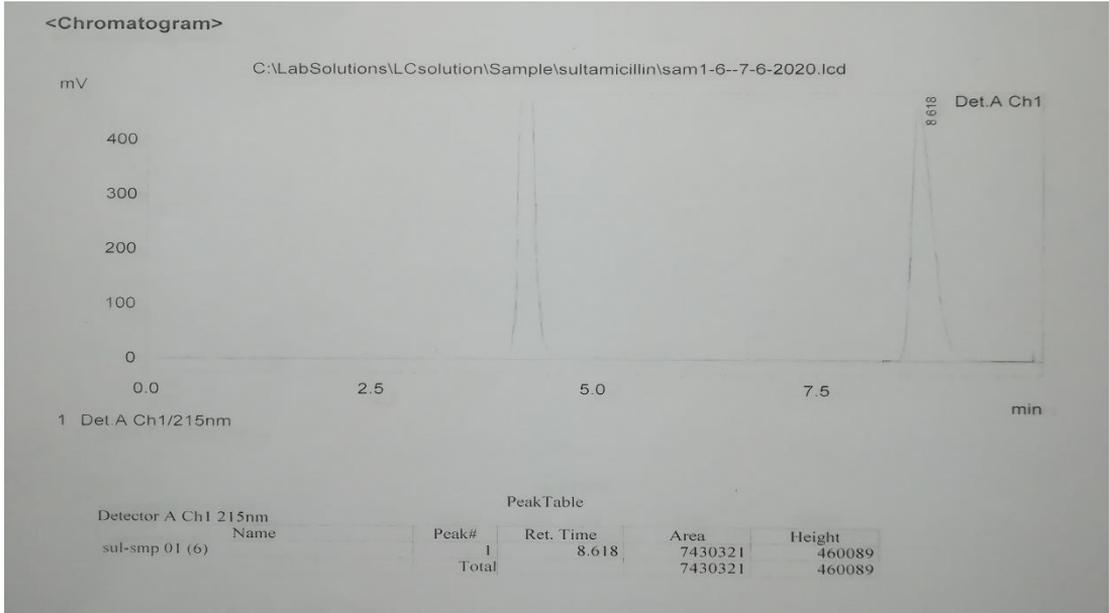


الشكل (15): نسبة المادة الفعالة في كلا المستحضرين بعد التخزين تحت الشروط المسرعة لمدة 5 أشهر

المقارنة بين المشاركتين الدوائيتين إستر (أمبيسيلين + سولباكتام) و (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك) من حيث الثبات

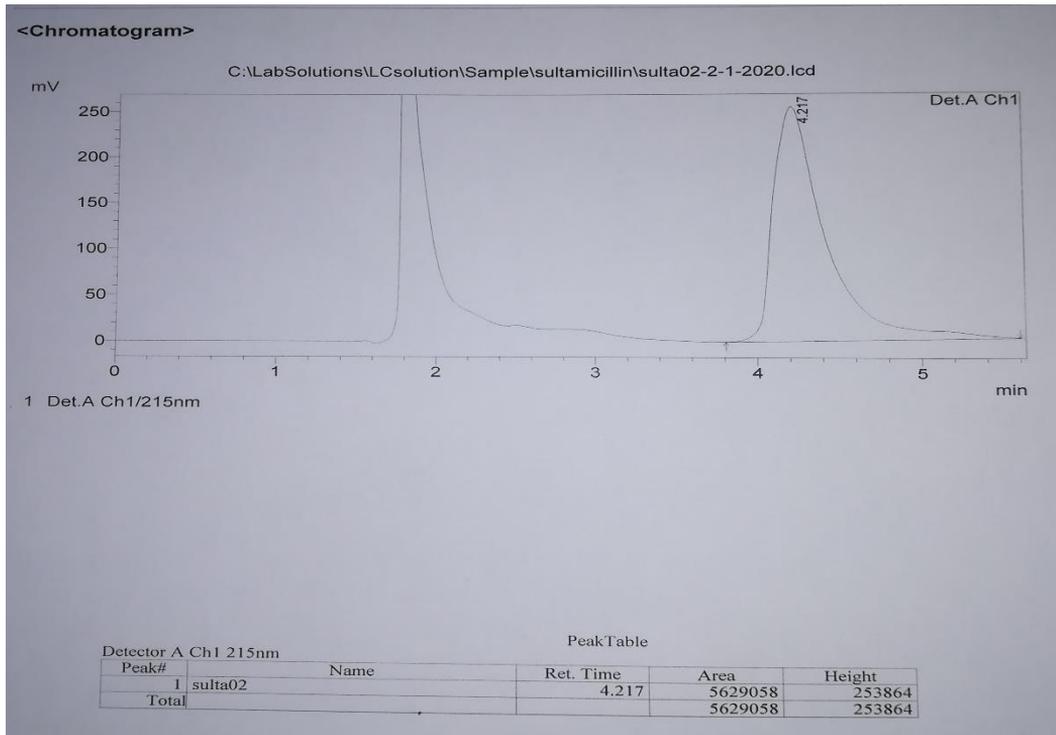
وفيما يلي كروماتوغرام إحدى الطبقات لكلا المستحضرين عند البدء وبعد مرور 5 أشهر على تخزينها تحت الشروط المسرعة:



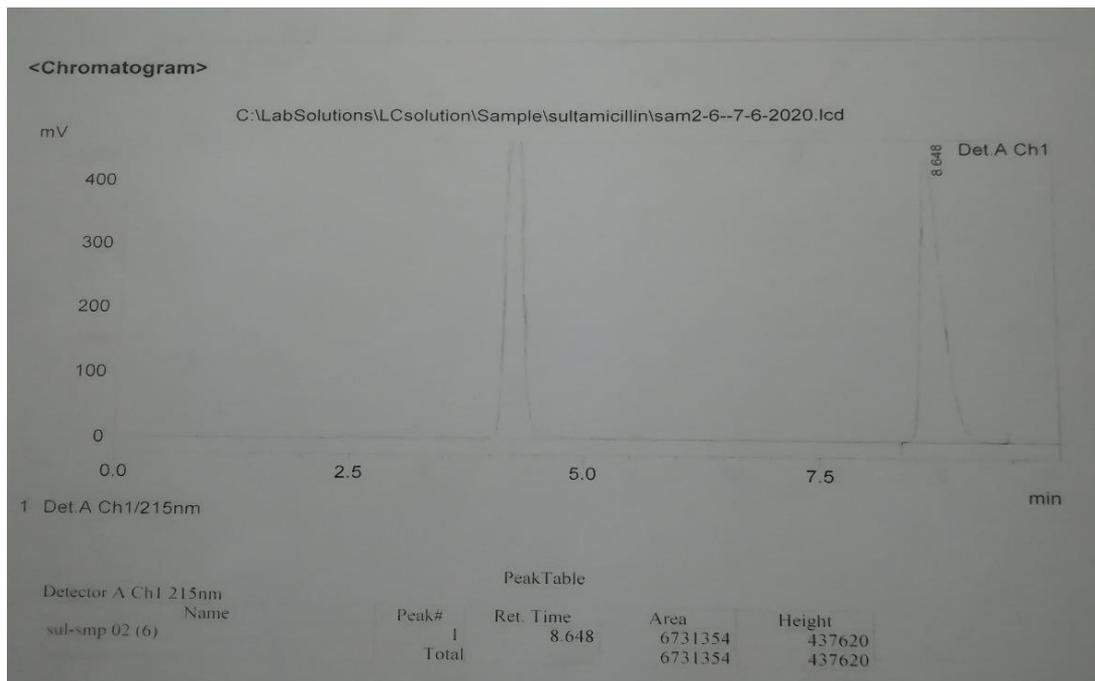


الشكل (17): كروماتوغرام HPLC لمعايرة العينة A1 بعد مرور 5 أشهر

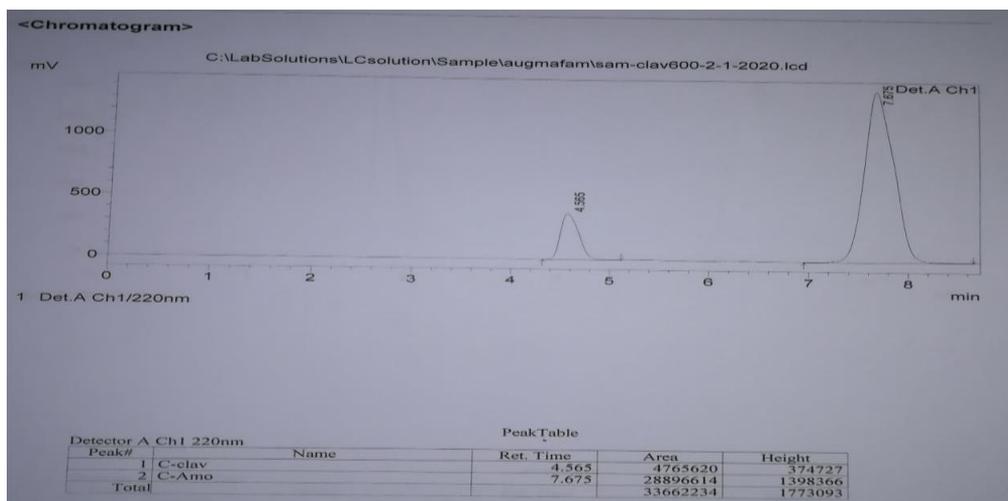
المقارنة بين المشاركتين الدوائيتين إستر (أمبيسيلين + سولباكتام ) و (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك ) من حيث الثبات



الشكل (18): كروماتوغرام HPLC لمعايرة العينة A2 عند البدء

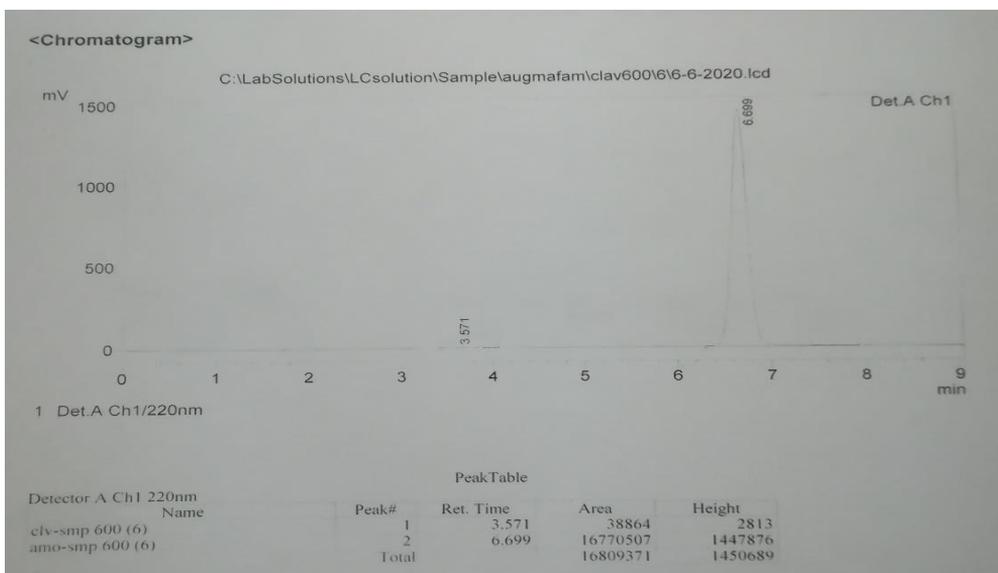


الشكل (19): كروماتوغرام HPLC لمعايرة العينة A2 بعد مرور 5 أشهر

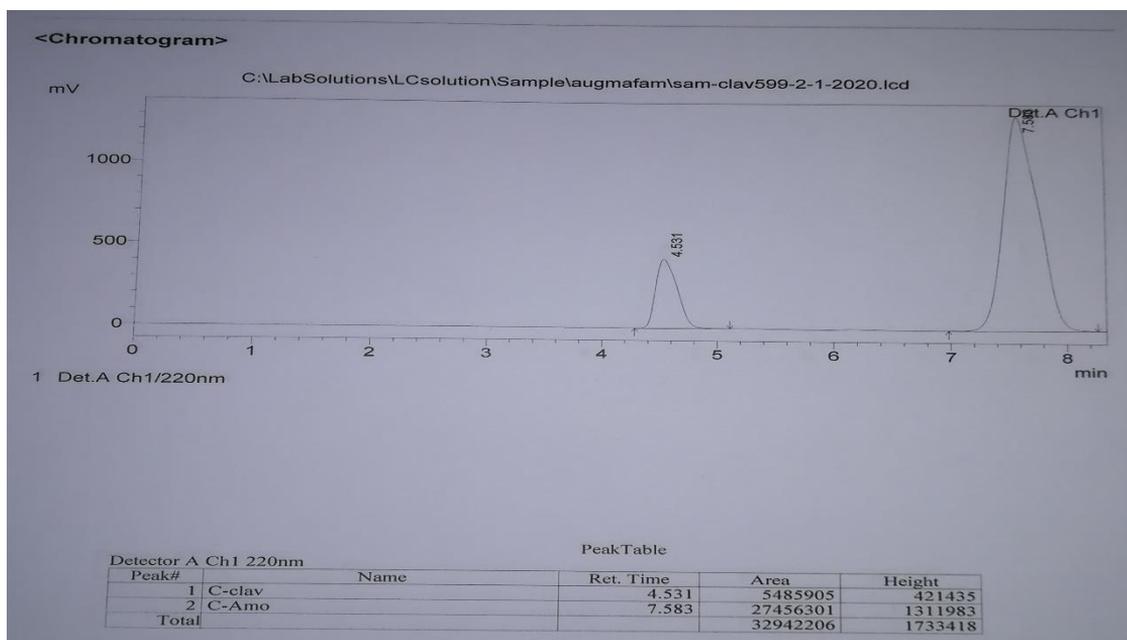


الشكل (20): كروماتوغرام HPLC لمعايرة العينة B1 عند البدء

المقارنة بين المشاركتين الدوائيتين إستر (أمبيسيلين + سولباكتم) و (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك) من حيث الثبات

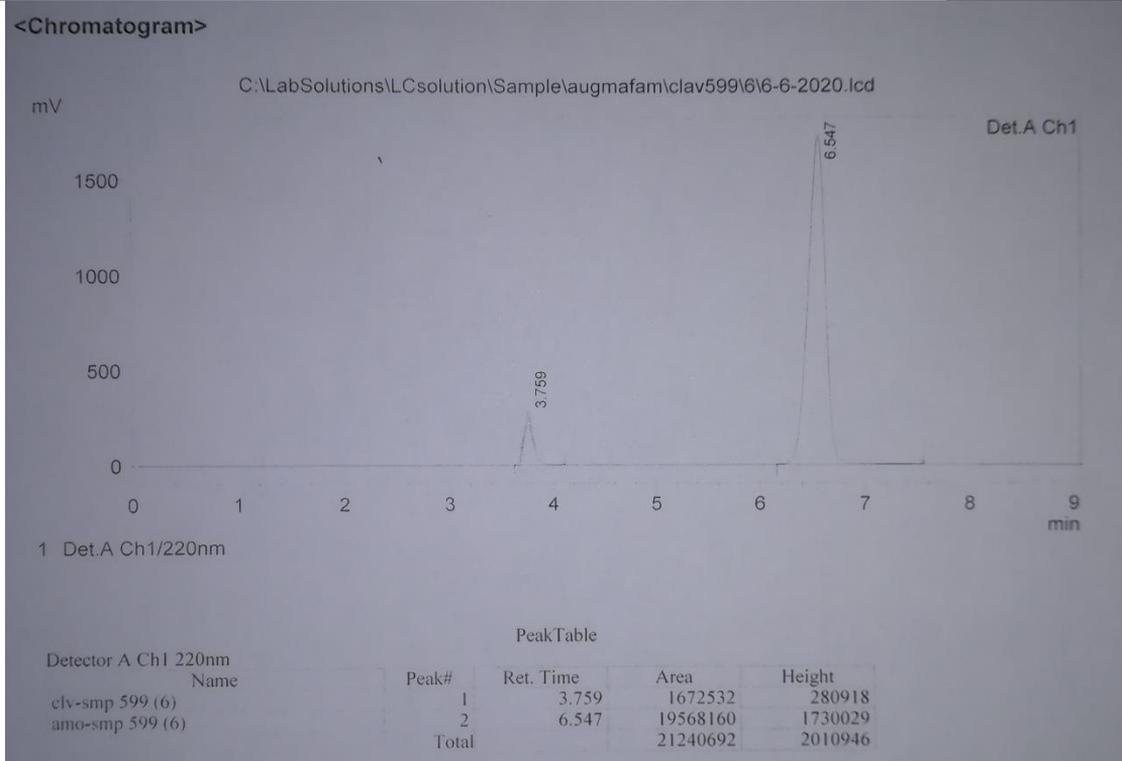


الشكل (21): كروماتوغرام HPLC لمعايرة العينة BI بعد مرور 5 أشهر





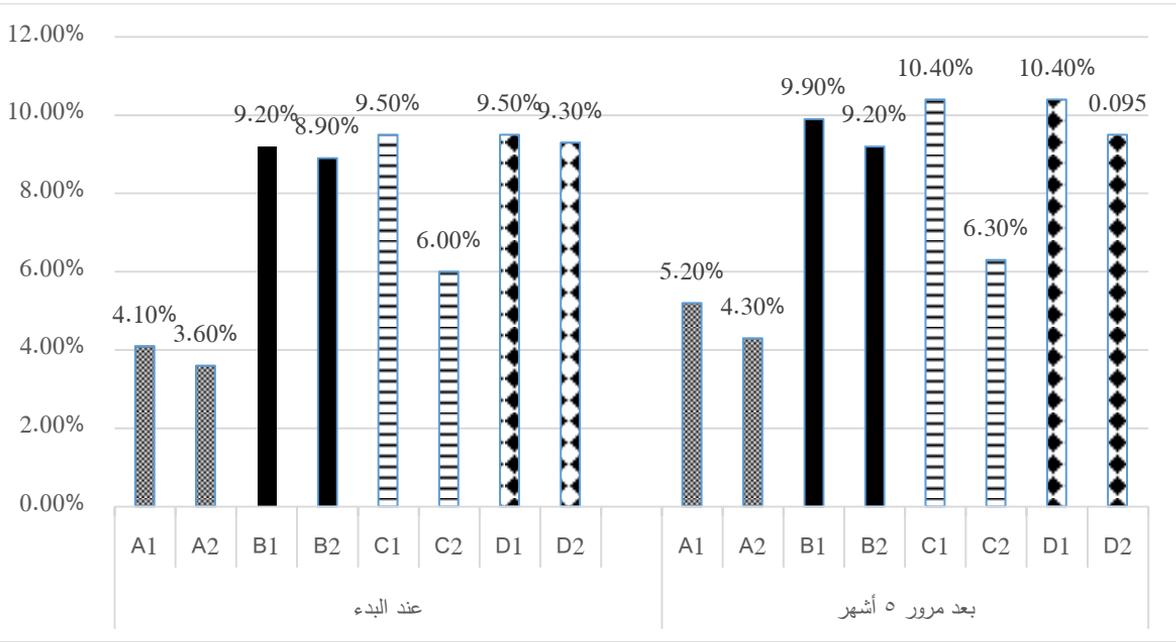
المقارنة بين المشاركتين الدوائيتين إستر (أمبيسيلين + سولباكتام) و (أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك) من حيث الثبات



الشكل (23): كروماتوغرام HPLC لمعايرة العينة B2 بعد مرور 5 أشهر

#### 4-7- نتائج اختبار نسبة الرطوبة المتبقية:

عند بدء الاختبارات وقبل تعريض العينات لشروط التخزين المسرعة كانت نسبة الرطوبة ضمن مجالها المسموح (يجب أن تقل الرطوبة عن 10% للمشاركة (الأموكسيسيلين/ حمض الكلافولانيك) وتقل عن 5% للسولتاميسيلين)، وبعد مرور 5 أشهر على التخزين تحت الشروط المسرعة يلاحظ ارتفاع نسبة الرطوبة عن مجالها المسموح لدى مضغوطات المشاركة (الأموكسيسيلين/ حمض الكلافولانيك) وبشكل خاص الشركتين (C,D) كما هو موضح في الشكل (16)، بالإضافة إلى ارتفاع النسبة لدى السولتاميسيلين ولكن لم يؤثر ذلك على فعاليتها.



الشكل (24): نسبة الرطوبة المتبقية عند البدء وبعد مرور 5 أشهر على تطبيق شروط التخزين المسرعة على الصيغتين المدروستين

## 5. الاستنتاجات والتوصيات:

أظهرت جميع عينات السولتاميسيلين مواصفات جودة جيدة، واجتازت جميع الاختبارات المجراة عليها سواء الاختبارات الفيزيائية أو الكيميائية، وحافظت على انحلالية وفعالية ضمن مجالها المسموح طيلة فترة تخزينها تحت شروط التخزين المسرعة.

أما بالنسبة لمضغوطات المشاركة (الأموكسيسيلين/ حمض الكلافولانيك)، فقد تجاوزت كلاً من اختبار تجانس الوزن والمقاومة الميكانيكية والتفتت، ولكن بعد شهر من تخزينها تحت الشروط المسرعة بدأت تنخفض انحلاليتها وفعاليتها تدريجياً؛ ويعود السبب في ذلك إلى قلة ثبات مادة الكلافونات عند تخزينها تحت الشروط المسرعة، فهي مادة ثباتها قليل كيميائياً كما وُضح سابقاً.

نتيجة لما سبق؛ ينصح بالانتباه لمكان حفظ مضغوطات (الأموكسيسيلين/ حمض الكلافولانيك)، وعدم إعطائها تواريخ صلاحية بعيدة، فهي سرعان ما تتخرب عند حفظها لفترة طويلة أو بشروط

المقارنة بين المشاركتين الدوائيتين إستر (أمبيسييلين + سولباكتام ) و (أموكسيسيللين + حمض الكلافولانيك ) من حيث الثبات

---

حفظ سيئة؛ مما يؤثر على فعاليتها الدوائية لاحقاً، وإجراء المزيد من الدراسات حول عمر الرف، كذلك التأكيد على استخدام السولتاميسيللين كبديل مناسب للمشاركة السابقة وفق ما ذكرته دراسة قارنت بين السولتاميسيللين و مشاركة (الأموكسيسيللين/ حمض الكلافولانيك )، والتي أكدت أن السولتاميسيللين مقارنة بغيره من الصادات ومنها الأموكسيسيللين ( الأوغمنتين ) يعتبر خياراً بديلاً جيداً وفعالاً في انتانات الطرق التنفسية العلوية -[23]، التهاب الجيوب -[24،25]، التهاب الاذن الوسطى الحاد والتهاب اللوزات وخاصة في حالات تكرار الإصابة.

## 6. المراجع:

1. 'Antibiotic Resistance: The Top 10 List', Drugs.com. (accessed Feb. 22, 2021).
2. 'Antibiotics Side Effects, Resistance, Types & Drug Interactions', eMedicineHealth.  
[https://www.emedicinehealth.com/antibiotics/article\\_em.htm](https://www.emedicinehealth.com/antibiotics/article_em.htm) (accessed Mar. 03, 2021).
3. 'List of Common Penicillins + Uses & Side Effects', Drugs.com.  
<https://www.drugs.com/drug-class/penicillins.html> (accessed Feb. 21, 2021).
4. 'Antibiotics: List of Common Antibiotics & Types Drugs.com'.  
<https://www.drugs.com/article/antibiotics.html> (accessed Feb. 21, 2021).
5. Kuriyama, Tomoari, Tadahiro Karasawa, and David W. Williams.  
"Antimicrobial chemotherapy: Significance to healthcare." Biofilms in Infection Prevention and Control. Academic Press, 2014. 209–244.
6. Bush, Karen. "Beta–lactamase inhibitors from laboratory to clinic." Clinical microbiology reviews 1.1 (1988): 109–123.
7. Friedel, Heather A., Deborah M. Campoli–Richards, and Karen L. Goa.  
"Sultamicillin." Drugs 37.4 (1989): 491–522.

8. Todd, Peter A., and Paul Benfield. "Amoxicillin/clavulanic acid." *Drugs* 39.2 (1990): 264–307.
9. Nathwani, Dilip, and Martin J. Wood. "Penicillins." *Drugs* 45.6 (1993): 866–894.
10. Betrosian, Alex P., and Emmanuel E. Douzinas. "Ampicillin–sulbactam: an update on the use of parenteral and oral forms in bacterial infections." *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 5.9 (2009): 1099–1112.
11. Wildfeuer, A., and K. Räder. "Stability of  $\beta$ -lactamase inhibitors and  $\beta$ lactam antibiotics in parenteral dosage forms and in body fluids and tissue homogenates: a comparative study of sulbactam, clavulanic acid, ampicillin and amoxycillin." *International journal of antimicrobial agents* 6 (1996): S31–S34.
12. Nagaraju, Ravouru, and Rajesh Kaza. "Stability evaluation of amoxicillin and potassium clavulanate tablets USP by accelerated studies." *Turkish Journal of Pharmaceutical Science* 5 (2008): 201–214.
13. Prestinaci, Francesca, Patrizio Pezzotti, and Annalisa Pantosti. "Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon." *Pathogens and global health* 109.7 (2015): 309–318.
14. Bersanetti, Patrícia A., et al. "Kinetic studies on clavulanic acid degradation." *Biochemical engineering journal* 23.1 (2005): 31–36.
15. WHO. Revision of monograph on tablets, 2011. [Accessed October 25, 2018]. Available at:

<http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopeia/TabsGeneralMono-rev-FINAL-31032011.pdf>.

16. USP 42 NF 37 The United States Pharmacopeia and National Formulary (2019).
17. European pharmacopeia, 9th edition (2017).
18. United States Pharmacopeia Convention-2010. United States Pharmacopeia 38-National Formulary 33, Stationery Office, USA.
19. Mardini M. A, Quality control of medicaments, Damascus university (In Arabic).
20. British Pharmacopeia Commission-2013 British Pharmacopeia, 13th Edition, Stationery Office, Great Britain.
21. Pharmacopoeial Tests for Different dosage forms, Pharmacophore Solutions. <https://gpatindia.com/wpcontent/uploads/2010/02/Pharmacopoeial-Tests-for-Differentdosageforms.pdf>.
22. USP 41 NF 36 The United States Pharmacopeia and National Formulary (2018).
23. Ferreira, João Batista, et al. "Efficacy and safety of Sultamicillin (Ampicillin/Sulbactan) and Amoxicillin/Clavulanic Acid in the treatment of upper respiratory tract infections in adults-an open-label, multicentric, randomized trial." Brazilian journal of otorhinolaryngology 72.1 (2006): 104-111.

- 24.B. Topuz, O. Katirciog, and H. Erbudak, 'Low dose sultamicillin in acute sinusitis', p. 4, 2002.
- 25.Hasibi, Mehrdad, et al. "Low-dose sultamicillin versus amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults: a randomized clinical trial." *Infectious Diseases in Clinical Practice* 15.2 (2007): 104-105.