

دراسة التوافق الفيزيائي والكيميائي لفبال سيفوتاكسيم الصوديوم مع مَحَلَّات مختلفة

طالبة الماجستير: مها معروف كلية الصيدلة - جامعة البعث
اشراف الدكتورة: هيفاء العلي + د. محمد هارون

Study of Physical and chemical
compatibility of Cefotaxime Na in vials with
different diluents

الخلاصة :

سيفوتاكسيم الصوديوم صاد حيوي من سيفالوسبورينات الجيل الثالث، يستخدم في علاج الإصابات المسببة بالجراثيم الإيجابية والسلبية الغرام . يحضر بشكل فيال، يعطى حقناً عضلياً أو وريدياً. تهدف الدراسة إلى تقييم ثبات سيفوتاكسيم الصوديوم بعد حله باستخدام أنواع مختلفة من المحلات بتركيز مختلفة مع الحفظ بدرجات حرارة مختلفة. تم استخدام خمس محلات (الليدوكائين 1%، الليدوكائين 2% ، السيروم السكري 5%، السيروم الملحي 0.9%، الماء العقيم المعد للحقن) ، وتحضير تركيزين (100 - 250 mg/ml) وتم الحفظ بدرجتي حرارة (25 C° ، 4 C°). بينت النتائج أن محاليل سيفوتاكسيم الصوديوم في الماء العقيم و السيروم السكري بتركيز 100 mg/ml كانت الأكثر ثباتاً، حيث بقيت ثابتة لمدة 48 ساعة في درجة الحرارة 25 C° ، ولمدة 7 أيام عند الحفظ في الدرجة 4 C° ، وكانت الأقل ثباتاً مع الليدوكائين 2% بتركيز 250 mg/ml حيث بقيت ثابتة لمدة 8 ساعات في درجة الحرارة 25 C° ، ولمدة 3 أيام في الدرجة 4 C° . إن قيمة pH المحل المستخدم وتركيز الدواء في المحلول النهائي ودرجة حرارة الحفظ لهم تأثير كبير على التوافق .

الكلمات المفتاحية : فيال سيفوتاكسيم الصوديوم، سيروم سكري 5%، سيروم ملحي 0.9 % ، ماء عقيم معد للحقن، ليدوكائين (1% ، 2%).

Abstract :

Cefotaxime sodium is a third-generation parenteral cephalosporin antibacterial used in the treatment of infections due to susceptible Gram – positive and Gram– negative bacteria. Cefotaxime is formulated as vial and administered by intramuscular or intravenous injection . The aim of this study is to evaluate the reconstitution stability of cefotaxime sodium in vials after reconstitution by different types of diluents and storage in different degrees of temperature in different concentrations. Five diluents were used ، lidocaine 1%، lidocaine 2%،dextrose serum 5%، sodium chloride serum 0.9%،sterile water used for injection ،two concentrations (100 –250 mg/ml) ، and stored at two degrees of temperature (4 C° ، 25 C°). The solutions of cefotaxime sodium in dextrose 5% and sterile water (100 mg / ml) showed the most stability for 48 hours when stored at 25 C° and for 7 days when stored at 4 C° ، whereas solutions in lidocaine 2% (250 mg /ml) showed the lowest stability for 8 hours at 25 C° and for 3 days when stored at 4 C°. The pH–value of diluent، the concentration of the resulted solution and the temperature degree have an important effect on the compatibility.

Key words: cefotaxime sodium vial, dextrose serum 5%,NaCl serum 0.9%, water for injection WFI , lidocaine (1%, 2%).

1- المقدمة :

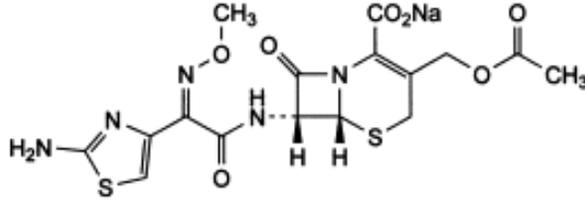
يتم تصنيع الأدوية الحقنية العقيمة بعدة أشكال (معلقات، محاليل، مسحوق جاف ...) تبعاً للخواص الفيزيائية والكيميائية المادة الفعالة . تحضر الصادات الحيوية التي تتعرض لتفاعلات حلمية سريعة بشكل فيال، لضمان عمر رف طويل . يتم حل مسحوق المادة الدوائية الجاف واستخدامها حقن مباشر أو على عدة جرعات، لذلك من المهم اختيار المحل المناسب لضمان الثبات والتوافق الفيزيائي والكيميائي . [1] [2] يكون الدواء غير متوافق فيزيائياً مع المحل عند حدوث تغيرات مرئية في مظهر المحلول يتم كشفها عيانياً بسهولة، قد يتشكل عكر، فقاعات، راسب أو يتغير اللون، ويصبح المحلول بعد ذلك غير قابل للحقن ، إن قيم pH و pKa المحاليل الحقنية المستخدمة والأدوية هي العوامل الأساسية المسؤولة عن حدوث التغيرات الفيزيائية، وتدرس التغيرات الفيزيائية خلال 4 ساعات من المزج ويكون تغير pH المحاليل بقيمة أكبر من 0.4 دليل على حدوث عدم التوافق. [3] [4] أما التوافق الكيميائي يدل على تخرب أقل من 10% من كمية المادة الدوائية الفعالة، حيث يحدث التخرب بسبب تفاعلات كيميائية (أكسدة، إرجاع، حلمية، ...)، ينتج عنه نقص الفعالية العلاجية أو ظهور نواتج سامة، لا يمكن الكشف عنه إلا بالطرائق التحليلية. يلعب التركيب الكيميائي والمجموعات الوظيفية لجزيء الدواء الدور الأساسي بحدوث التفاعلات الكيميائية. [5] [6]

العوامل التي تساعد على حدوث عدم التوافق الكيميائي :

1) درجة الحرارة : تسرع درجات الحرارة المرتفعة حدوث بعض التفاعلات الكيميائية، لذلك يجب أن يتم الحفظ في درجة حرارة منخفضة بعد إضافة المحل إلى فيال الدواء في حال عدم الحقن مباشرة ، 2) التركيز : يزداد احتمال حدوث عدم التوافق مع ارتفاع تركيز الدواء، 3) مدة الحفظ : يزداد احتمال حدوث عدم التوافق كلما زاد الزمن بين إضافة المحل إلى فيال الدواء والحقن، 4) المحل : إن قيمة pH المحل المستخدم من العوامل الأساسية المسببة لحدوث عدم التوافق. [7]

تمت دراسة سيفوتاكسيم الصوديوم، صاد حيوي، سيفالوسبورين نصف صناعي واسع الطيف يعطى حقناً عضلياً ووريدياً، يصنع بشكل فيال فقط ، يضاف المحل عند

الاستخدام لأنه يتخرب بسرعة بتفاعل الحلمهة، الذي يسبب فتح حلقة بيتالاکتام وفقدان الفعالية كما يوضح الشكل (1). [8] [9]



الشكل (1) البنية الكيميائية لسيفوتاكسيم الصوديوم

يستخدم سيفوتاكسيم الصوديوم بشكل واسع في علاج الكثير من الإصابات الجرثومية في وحدة العناية المشددة للأطفال ، و يحل الفيال باستخدام محلات مختلفة وتحسب جرعة الأطفال حسب الوزن ، لذلك يعطى الفيال الواحد بشكل جرعات متعددة، حيث تبقى المادة الفعالة على تماس مع المحل لمدة طويلة مما يقتضي معرفة ثبات المحلول .

2- هدف البحث :

تقييم التوافق الفيزيائي والكيميائي لمسحوق سيفوتاكسيم الصوديوم مع مجموعة من المحلات المستخدمة لحل الفيال المعد للحقن في الصيدليات والمشافي، ودراسة العوامل المسببة لحدوث عدم التوافق والتي تتضمن pH المحل المستخدم، تركيز الدواء في المحلول النهائي، ودرجة حرارة الحفظ .

3- المواد والطرائق :

مادة عيارية من سيفوتاكسيم الصوديوم (النقاوة 99%) (الذهبية للصناعات الدوائية).
فيال سيفوتاكسيم الصوديوم 1g (كلافوران) (الفا للصناعات الدوائية).

المحلات :

ليدوكائين 1% (ابن زهر للصناعات الدوائية)

ليدوكائين 2% (ابن زهر للصناعات الدوائية)

سيروم سكري (5 % Dextrose) (مسعود وقداح للصناعات الدوائية)

سيروم ملحي (0.9% NaCl) (مسعود وقداح للصناعات الدوائية)

ماء عقيم معد للحقن (مختبرات ميديكو للصناعات الدوائية)

الأجهزة المستعملة :

سبيكتروفوتوميتر (UV-1800 UV-VIS spectrophotometer from Shimazu)

ميزان حساس (Sartorius Entris 64/ Germany) وحساسيته (0.0001g)

مقياس الـ pH (MARTINI Mi 150 pH/ Italy)

القسم العملي :

تم أخذ 2 فيال كلافوران (سيفوتاكسيم الصوديوم) عيار (1g) وحلها باستخدام نفس المحل تمت إضافة 10 ml محل للفيال الأول للحصول على التركيز 100 mg/ml، وإضافة 4ml محل للفيال الثاني للحصول على التركيز 250 mg/ml، تمت إعادة العملية مع كل من المحلات المستخدمة في الدراسة حفظت المحاليل المحضرة في درجتي حرارة (4°C، 25°C) لفترات زمنية مختلفة الجدول (1) .

خلال مدة الحفظ تم تقييم التوافق الفيزيائي من خلال مراقبة المحاليل عيانياً، والتأكد من عدم حدوث تغيرات لونية أو تشكل راسب، وقياس الـ pH خلال 4 ساعات، وتقييم التوافق الكيميائي من خلال أخذ عينة من كل محلول وقياس الامتصاصية وحساب كمية المادة الفعالة من خلال العلاقة بين التركيز والامتصاصية، وحساب النسبة المئوية للمحتوى . نقول إن محلول سيفوتاكسيم الصوديوم ثابتاً كيميائياً عندما يتخرب أقل من 10% من المحتوى الكلي للمادة الفعالة في الظروف المدروسة .

الجدول (1) خطة العمل

شروط الحفظ		التركيز المستخدمة mg/ml	المحل المستخدم
25 C°	4 C°		
48 ساعة	7 أيام	100	السيروم السكري
48 ساعة	7 أيام	250	السيروم السكري
24 ساعة	5 أيام	100	الليدوكائين 1%
24 ساعة	5 أيام	250	الليدوكائين 1%
24 ساعة	5 أيام	100	الليدوكائين 2%
24 ساعة	5 أيام	250	الليدوكائين 2%
24 ساعة	7 أيام	100	السيروم الملحي
24 ساعة	7 أيام	250	السيروم الملحي
48 ساعة	7 أيام	100	الماء العقيم
48 ساعة	7 أيام	250	الماء العقيم

تم في البداية تحضير سلاسل عيارية مع المحلات المستخدمة حيث تم أخذ 100 مغ من المادة العيارية و حلها ب 100مل محل ، ثم تم التمديد للحصول على التراكيز (1-6 µg/ml) وقياس الامتصاصية عند طول الموجة 235 nm، وحساب معادلة الخط المستقيم، لإيجاد العلاقة بين التركيز والامتصاصية، وحساب معامل الارتباط الخطي: الجدول (2)

الجدول (2) السلاسل العيارية لمسحوق سيفوناكسيم الصوديوم مع المحلات المستخدمة

معامل الارتباط الخطي	معادلة الخط المستقيم	مجال التركيز	المحل المستخدم
$R^2=0.9995$	$y=0.0361x+0.0027$	(2-6 µg/ml)	السيروم السكري 5%
$R^2=0.9997$	$y=0.0382x+0.001$	(2-6 µg/ml)	السيروم الملحي 0.9%
$R^2=0.9989$	$y=0.038x+0.0043$	(2-6 µg/ml)	الليدوكائين 1%
$R^2=0.9998$	$y=0.0368x+0.004$	(2-6 µg/ml)	الليدوكائين 2%
$R^2=0.9998$	$y=0.0375x+0.0021$	(1-5 µg/ml)	الماء العقيم المعد للحقن

4- النتائج والمناقشة :

1. التوافق الفيزيائي (physical compatibility) :

تم فحص جميع العينات المحضرة عيانياً، لم يتشكل أي راسب أو عكر ولم يحدث تغير في اللون خلال 4 ساعات، وأظهرت قيم ال pH للمحاليل أن سيفوتاكسيم الصوديوم متوافق فيزيائياً مع المحلات المستخدمة لأنه تناقص بقيمة أقل من (0.4) مع جميع المحلات المستخدمة . الجدول (3)

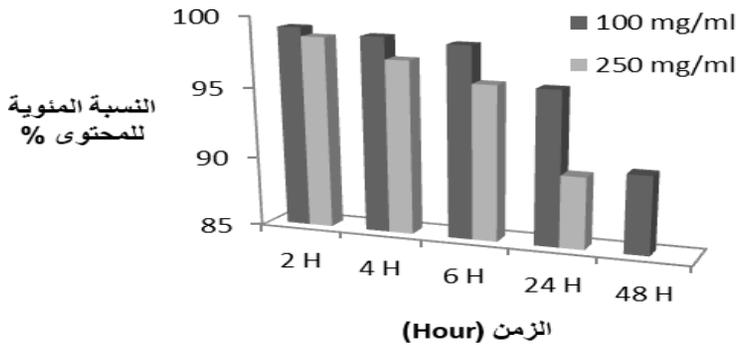
الجدول (3) دراسة تغيرات قيم ال pH خلال 4 ساعات

الزمن					المحل المستخدم	
4 ساعة	3 ساعة	2 ساعة	1 ساعة	0 ساعة		
5.29	5.31	5.34	5.4	5.5	pH	السيروم الملحي
5.37	5.4	5.43	5.44	5.44	pH	السيروم السكري
5.31	5.35	5.37	5.4	5.44	pH	الماء العقيم
5.5	5.55	5.6	5.67	5.77	pH	الليدوكائين 1%
5.65	5.71	5.77	5.78	5.88	pH	الليدوكائين 2%

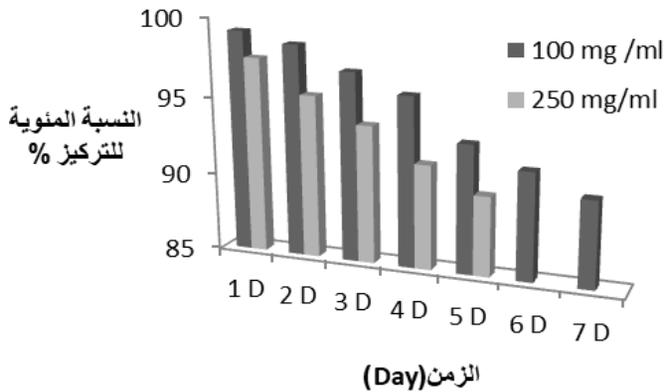
2. التوافق الكيميائي (Chemical compatibility) :

تم استخدام الماء العقيم المعد للحقن (Sterile water for injection) كمحل، وتحضير محلولين بتركيزين (100 - 250 mg/ml) والحفظ بدرجتي حرارة (25°C - 4°C) ، تم أخذ عينات خلال مدة الحفظ وتحديد محتوى سيفوتاكسيم الصوديوم للوصول إلى التركيز 90% ، أظهرت النتائج أن محتوى المحاليل من المادة الدوائية في درجة الحرارة 25°C بقي ضمن القيم الفعالة للتركيز 100 mg/ml مدة 48 ساعة ومدة 24 ساعة للتركيز 250 mg/ml الشكل (2) . أما المحاليل التي تم حفظها في درجة الحرارة 4°C كانت أكثر ثباتاً حيث أصبح المحتوى غير فعال (أقل من

90% للتركيز 100mg/ml بعد أسبوع، وبعد 5 أيام للتركيز 250mg/ml. [10]
الشكل (3)



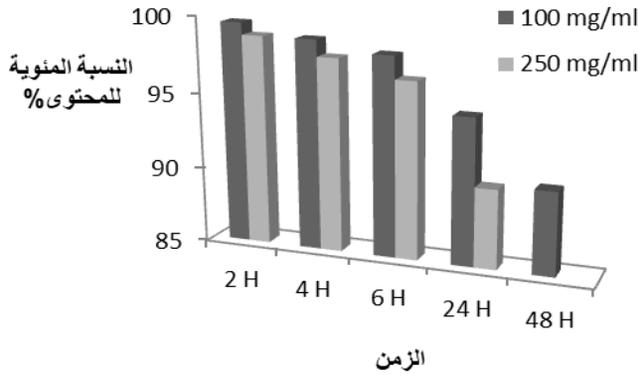
الشكل (2) النسبة المئوية لمحتوى سيفوتاكسيم الصوديوم في الماء العقيم في الدرجة 25 C°



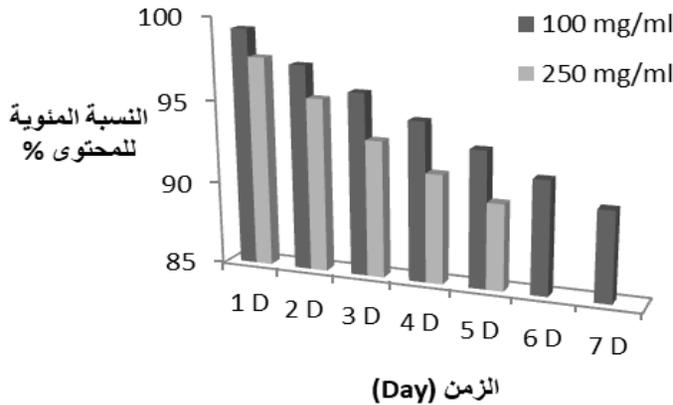
الشكل (3) النسبة المئوية لمحتوى سيفوتاكسيم الصوديوم في الماء العقيم في الدرجة 4 C°

وعند استخدام السيروم السكري (5% Dextrose) كمحل مع فيال سيفوتاكسيم الصوديوم وحفظ العينات في درجة الحرارة 25 C° أصبح التركيز 100 mg/ml خارج الحدود التي يمكن استخدامها بعد 48 ساعة، أما التركيز 250 mg/ml بعد 24 ساعة (الشكل 4) .

إن المحاليل التي تم حفظها في الدرجة 4°C هي أكثر ثباتاً، ويمكن استخدام التركيز 100 mg/ml لمدة أسبوع، والتركيز 250 mg/ml لمدة 5 أيام (الشكل 5). إن النتائج مقارنة بين السيروم السكري ($\text{pH} = 4.3$) والماء العقيم المعد للحقن ($\text{pH} = 5$) بسبب قيم ال pH حيث أن سيفوتاكسيم الصوديوم له خواص حمضية وأكثر ثبات في قيم ال pH المنخفضة.



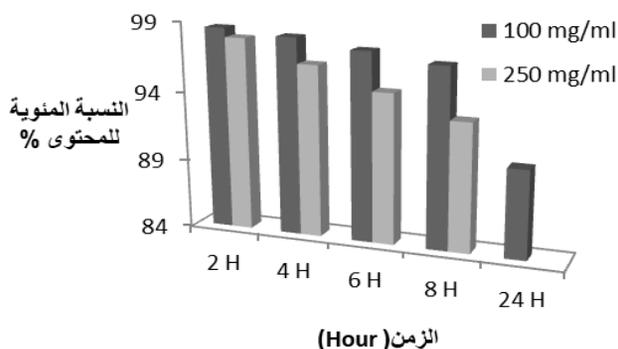
الشكل (4) النسبة المئوية لمحتوى سيفوتاكسيم الصوديوم في السيروم السكري في الدرجة 25°C



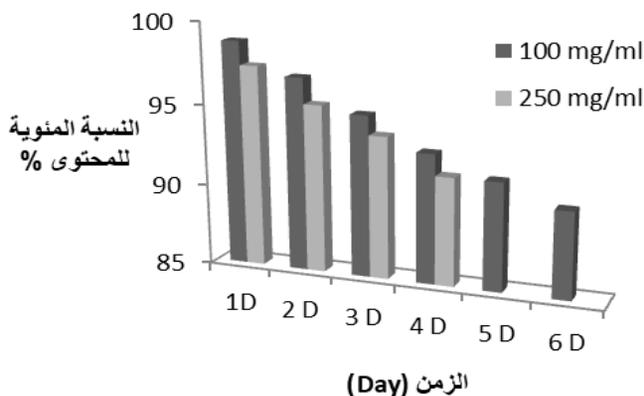
الشكل (5) النسبة المئوية لمحتوى سيفوتاكسيم الصوديوم في السيروم السكري في الدرجة 4°C

أما عند استخدام السيروم الملحي (0.9%) كمحل أظهرت النتائج أن سيفوتاكسيم الصوديوم أقل ثباتاً في السيروم الملحي حيث أن قيمة الـ pH (5.5 - 6)، بقي التركيز 100 mg/ml في الدرجة 25C° ضمن القيم الفعالة لمدة 24 ساعة أما التركيز 250 mg/ml لمدة 8 ساعات فقط . الشكل (6) . أما في درجة الحرارة 4C° كان المحتوى أعلى من 90% لمدة 6 أيام للتركيز 100 mg/ml ، و 4 أيام للتركيز 250 mg/ml.

[11] الشكل (7)



الشكل (6) النسبة المئوية لمحتوى سيفوتاكسيم الصوديوم في السيروم الملحي في الدرجة 25C°



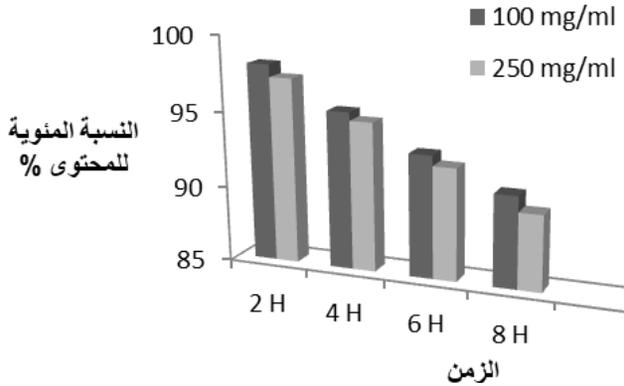
الشكل (7) النسبة المئوية لمحتوى سيفوتاكسيم الصوديوم في السيروم الملحي في الدرجة 4 C°

يستخدم الليدوكائين هيدروكلورايد بشكل واسع في الصيدليات كمحل لتخفيف ألم الحقن، لذلك تمت دراسة التوافق معه، بينت النتائج أن سيفوتاكسيم الصوديوم أقل ثبات مع الليدوكائين هيدروكلورايد بتركيزيه (1%، 2%) لأنه أكثر قلوية من المحلات السابقة (pH = 6-7).

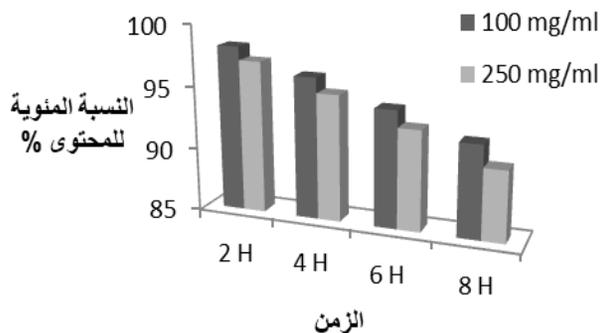
إن النتائج مقاربة في درجة الحرارة 25 C° ، يمكن استخدام التركيزين (250 mg/ml -100) خلال 8 ساعات الشكل (8، 9).

أما في درجة الحرارة 4 C° يمكن استخدام المحاليل مع الليدوكائين 1% بالتركيز mg/ml 100 مدة 5 أيام والتركيز 250 mg/ml لمدة 4 أيام .

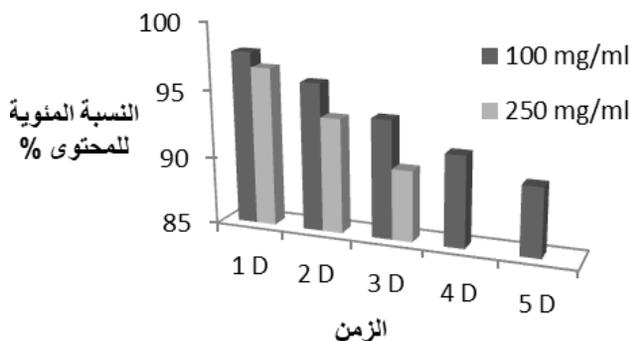
أما مع الليدوكائين (2%) كانت الأقل ثباتاً لمدة 3 أيام للتركيز 250 mg/ml ولمدة 5 أيام للتركيز 100 mg/ml. الشكل (10)، (11)



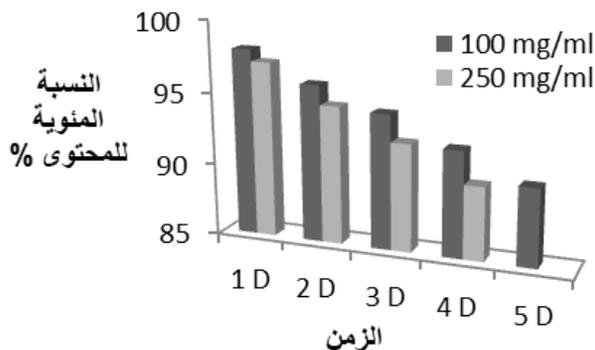
الشكل (8) النسبة المئوية لمحتوى سيفوتاكسيم الصوديوم في الليدوكائين 2% في الدرجة 25 C°



الشكل (9) النسبة المئوية لمحتوى سيفوناكسيم الصوديوم مع الليدوكائين (1%) في الدرجة 25 C°



الشكل (10) النسبة المئوية لمحتوى سيفوناكسيم الصوديوم في الليدوكائين 2% في الدرجة 4 C°



الشكل (11) النسبة المئوية لمحتوى سيفوناكسيم الصوديوم في الليدوكائين 1% في الدرجة 4 C°

5- الخلاصة :

أظهرت النتائج أن ثبات مسحوق سيفوتاكسيم الصوديوم بعد حله يتعلق بنوع المحل المستخدم حيث أنه أكثر ثباتاً مع السيروم السكري (pH=4.3) و الماء العقيم (pH=5)، وأقل منه في السيروم الملحي (pH= 5.5-6)، والأقل في محلول الليدوكائين هيدروكلورايد بتركيزيه 1%، 2% (pH = 6-7) أي أنه أكثر ثباتاً في الوسط الحمضي وبيئت أيضاً أهمية درجة الحرارة في تسريع حدوث تفاعلات التخرب، حيث أن جميع المحاليل المحضرة كانت أكثر ثباتاً في درجة الحرارة المنخفضة °C 4، وإن التركيز 100 mg/ml أكثر ثباتاً من ال 250 mg/ml ، حيث تتراوح مدة الثبات بعد الحل من عدة ساعات إلى أسبوع. [12] [13] [14] [15]

References:

1. ONG, W. M., & SUBASYINI, S. 2013– Medication errors in intravenous drug preparation and administration, Med Journal Malaysia, Vol.68 no1, 52–57.
2. MARSILIO, N. R., SILVA, D. D., & BUENO, D. 2016– Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital. Revista Brasileira de terapia intensiva, Vol. 28 no 2, 147–153.
3. GIKIC, M., DI PAOLO, E. R., PANNATIER, A., & COTTING, J. 2000– Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a pediatric intensive care unit. Pharmacy world & science. Vol.22 no 3, 88–91.
4. KANJI, S., LAM, J., JOHANSON, C., et.al. 2010– Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units, Critical care medicine, Vol.38 no 9, 1890–1898.
5. MURNEY, P. 2008– To mix or not to mix–compatibilities of parenteral drug solutions, Australian Prescriber, Vol.31 no 4 , 98–101.

6. HEARD, K., COLLINS, G., & CHUNG, C.2018– Mixing medicines: how to ensure patient safety, Stroke, Vol.13. 57.
7. NEWTON, D.W. 2009– Drug incompatibility chemistry, American journal of health–system pharmacy, Vol. 66 no 4, 348–57.
8. Stationery Office (Great Britain). (2008). British pharmacopoeia 2009. London: Stationery Office.
9. BUCOURT, R., BORMANN, D., HEYMES, R., & PERRONNET, M. 1980– Chemistry of cefotaxime, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Vol.6 no.supple_A, 63–67
10. BERGE, S. M., HENDERSON, N. L., & FRANK, M. J.1983– Kinetics and mechanism of degradation of cefotaxime sodium in aqueous solution, Journal of pharmaceutical Sciences, Vol.72 no 1, 59–63.
11. GUPTA VD. 2002– Stability of cefotaxime sodium after reconstitution in 0.9% sodium chloride injection and storage in polypropylene syringes for pediatric use, International Journal of Pharmaceutical Compounding, Vol. 6 no 3 :234–6. PMID: 23979191.
12. SUNDARA Raj, BEHIN. 2016– Physical and chemical stability studies on cefotaxime and cefepime by stability indicating HPTLC and HPLC methods respectively, research gate, 10.13140/RG.2.1.4386.0240.

- 13.SUNDARA Raj, BEHIN & SAMRAJ, PUNITHA. 2012– Physical and chemical stability studies on cefotaxime and its dosage forms by stability indicating HPTLC method, International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences, Vol.2 no 4, 517–523
- 14.FABRE H, EDDINE NH, BERGE G 1984– Degradation kinetics in aqueous solution of cefotaxime sodium, a third – generation cephalosporin, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 73 no 5, 611–8.
15. TRISSLE, L.A. 1998– Handbook on injectable drugs, American Society of Health System Pharmacists.

