



جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية - كلية التربية

قسم الكيمياء

دراسة التحمر المسيطر عليه لمركبي السلفاثيانزول والسلفاديانزين الدوائية
من محاليلها المائية والمحملة بالامتزاز على سطح هلامي الاكربيل أميد - حامض
الكروتونك المتشابك المحضر محتمياً

مرسالة مقدمة الى مجلس كلية التربية - جامعة القادسية

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في الكيمياء / الكيمياء التحليلية

من قبل الطالب

وسام لطيف بنيان

بكالوريوس علوم كيمياء - جامعة القادسية

2010 - 2009

إشراف

أ.م.د. ليث سمير جاسم

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِیْمُ الْحَكِیْمُ ﴾

صدق الله العلي العظيم

سورة البقرة: الآية (32)

إقرار المشرف على الرسالة

أقر أن الرسالة الموسومة بـ:

((دراسة التحمر المسيطر عليه لمركبي السلفاثيازول والسلفاديبازين الدوائية من محاليلها المائية والمحملة بالامتزاز على سطح هلامي الأكريل أمايد - حامض الكروتونك المتشابك المحضر مختبرياً)) قد أشرفت عليها في كلية التربية بجامعة القادسية وهي من متطلبات نيل شهادة الماجستير في تخصص الكيمياء التحليلية .

التوقيع :

الاسم : أ.م.د. ليث سمير جاسم

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : جامعة القادسية - كلية التربية

التاريخ : / / 2017

إقرار رئيس القسم / مقرر لجنة الدراسات العليا

بناءً على التوصيات المقدمة من قبل المشرف أرشح هذه الرسالة للمناقشة

رئيس قسم الكيمياء

التوقيع :

الاسم : أ.م.د. ليث سمير جاسم

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

التاريخ: / / 2017

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن رسالة الماجستير الموسومة بـ :

((دراسة التححر المسبطر عليه لمركبي السلفاثيازول والسلفاديازين الدوائية من محاليلها المائية والمحملة بالامتزاز على سطح هلامي الأكريل أمايد- حامض الكروتونك المتشابك المحضر مختبرياً)) قد تمت مراجعتها من الناحية اللغوية واصبحت بذلك مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بالسلامة اللغوية .

التوقيع :

الاسم : أ. خالد عبد فزاع

المرتبة العلمية : أستاذ

التاريخ : / / 2017

إقرار المقوم العلمي

أشهد أن رسالة الماجستير الموسومة بـ :

((دراسة التحلل المسبب عليه لمركبي السلفاثيازول والسلفاديازين الدوائية من محاليلها المائية

والمحملة بالامتزاز على سطح هلامي الأكريل أميد - حامض الكروتونك المتشابك المحضر مختبرياً))

قد قومت علمياً وهي من متطلبات نيل شهادة الماجستير في علوم الكيمياء .

التوقيع :

الاسم : أ.د. منير عبد العالي عباس

المرتبة العلمية : أستاذ

التاريخ : / / 2017

إقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن اعضاء لجنة المناقشة اننا اطلعنا على الرسالة الموسومة بـ ((دراسة التحرر المسيطر عليه لمركبي

السلفانثيازول والسلفاديازين الدوائية من محاليلها المائية والمحملة بالامتزاز على سطح هلامي الأكريل أمايد - حامض

الكروتونك المتشابك المحضر مختبرياً)) وناقشنا الطالب (وسام لطيف بنيان) في محتوياتها بتاريخ 2017/9/20

وهي جديرة بالقبول لنيل شهادة ماجستير في علوم الكيمياء / كيمياء تحليلية وبدرجة (امتياز) .

رئيس اللجنة

التوقيع:

الاسم : أ.د. حسن عباس حبيب

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان : جامعة القادسية - كلية التربية

التاريخ : 2017 / 9 / 27

عضو اللجنة

التوقيع:

الاسم : أ.د. قاسم كاظم محمد

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : جامعة الكوفة - كلية العلوم

التاريخ : 2017 / 9 / 25

عضو اللجنة

التوقيع:

الاسم : أ.م.د. فائق فتح الله كرم

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : جامعة القادسية - كلية العلوم

التاريخ : 2017 / 9 / 26

عضو اللجنة (المشرف)

التوقيع:

الاسم : أ.م.د. ليث سمير جاسم

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : جامعة القادسية - كلية التربية

التاريخ : 2017 / 9 / 26

مصادقة عمادة كلية التربية

التوقيع:

الاسم : أ.د. خالد جواد العادلي

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : عميد كلية التربية - جامعة القادسية

التاريخ : 2017 / 10 / 19

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على أشرف الخلق أجمعين وخاتم الانبياء والمرسلين سيدنا محمد (صل الله عليه وآله وسلم) وعلى آل بيته الطيبين الطاهرين ومن تبعهم بإحسان الى يوم الدين .

في البداية أشكر الله عز وجل جلاله الذي وفقني لإتمام هذه الرسالة وبسرني أولاً أن أتوجه بشكري وتقديري الى أستاذي الفاضل **أ. م. د. د. ليث سمير جاسم الحيدر** الذي أشرف على رسالتي وقدم لي الملاحظات العلمية القيمة لإنجاز هذا الرسالة فجزاه الله خير الجزاء .

وأقدم بخالص شكري وأمتناني إلى عمادة كلية التربية المتمثلة بعميدها **أ. د. خالد جواد العادلي** والى رئاسة قسم الكيمياء والى أعضاء الهيئة التدريسية لتشجيعهم ودعمهم لي متمنياً لهم دوام الصحة والعافية وداعياً لهم الله عز وجل أن يمد في أعمارهم وأن يوفقهم في مسيرتهم العلمية .

كما انحني شكراً و عرفاناً الى أسرتي الحبيبة، شكراً لصبرهم وبقائهم بجانبني خلال هذه السنوات .

و يطيب لي أن أتقدم ببالغ شكري وتقدير الى أخي وزميلي (**سلام حسين علوان**) لما قدمه لي من مساعدة ودعم والوقوف بجانبني طوال فترة الدراسة .

واخيراً أتقدم بخالص شكري وأمتناني الى كل من ساعدني في إنجاز هذا البحث وفي تحقيق طموحي ولم يسمع المجال لذكره وأسأل الله أن يجزي الجميع خير الجزاء أنه سميع مجيب .

و الله ولي التوفيق

الباحث

وسام

الإهداء

أهدي هذا الجهد المتواضع الى

قوات جيشنا العراقي الباسل وقوات حشدنا

الأبية الذي حققوا النصر لعراقنا الحبيب

الباحث:

وسام

يتضمن موضوع هذه الرسالة تحضير بوليمر الهلامي المائي المتشابك الاكريل امايد - حامض الكروتونك (AAm- co-CA) ، إذ حضر هذا البوليمر بواسطة البلمرة المشتركة بين مونمري الاكريل امايد مع حامض الكروتونك بوجود بيرسلفات البوتاسيوم (KPS) كبادئ للتفاعل ومثيلين ثنائي اكريل امايد (MBA) كعامل مشابك ورباعي مثيل اثلين ثنائي الأمين (TMEDA) كمسرع للتفاعل .

تم تشخيص ودراسة الخصائص التركيبية والسطحية للبوليمر المحضر بواسطة تقنيات مختلفة مثل مطيافية الأشعة تحت الحمراء (FTIR) والمجهر الإلكتروني الماسح (SEM) ومسعر المسح التبايني (DSC) والتحليل الحراري الوزني (TGA) .

تم استخدام هذا البوليمر في دراسة امتزاز وتحرر مركبي السلفاديازين والسلفاثيازول الدوائية من محاليلها المائية وذلك بهدف التوصل إلى معرفة فعالية هذه السطح وإمكانية استخدامه كسطح ماز لمتابعة التحرر المسيطر عليه لهذه الادوية .

استخدمت مطيافية الأشعة فوق البنفسجية في تعيين كميات الامتزاز وأظهرت النتائج أن ايزوثيرمات الامتزاز للادوية على السطح الماز كانت من نوع (S₄) بحسب تصنيف جيلز (Giles Classification) ووضحت النتائج أيضا أن ايزوثيرمات الامتزاز على السطح الماز تتبع نموذج فريندلش للامتزاز وأن الادوية المستخدمة في هذه الدراسة تمتلك الترتيب المبين أدناه في قدرتها على الامتزاز على السطح الماز :

Sulfadiazine > Sulfathiazole

وان هذا الترتيب في الفعالية يبقى ثابتا مع تغير درجة الحرارة والدالة الحامضية والقوة الأيونية للنظام .

تمت دراسة تأثير درجة الحرارة على عملية الامتزاز وأظهرت النتائج أن امتزاز الادوية من محاليلها المائية على سطح الهلام المائي يزداد مع نقصان درجة الحرارة، هذا يعني أن

الامتزاز من النوع الباعث للحرارة (**Exothermic**) وأن درجة الحرارة المثلى لامتزاز الادوية هي (15°C)، وقد تم حساب الدوال الترموديناميكية للتوصل إلى فهم فيزيائي أفضل لعمليات الامتزاز وفسرت النتائج على ضوءها .

تم دراسة تأثير تغيير حامضية المحلول على عملية الامتزاز واطهرت النتائج أن كمية امتزاز المواد الدوائية على سطح الهلام المائي تزداد مع انخفاض حامضية المحلول وتلاحظ هذه الزيادة بصورة اكبر في امتزاز السلفاديازين .

كما درست تأثيرات تغير القوة الأيونية للمحلول على كميات الامتزاز بإضافة اوزان ($0.01-0.3\text{gm}$) من سلسلة من الاملاح (NaCl و KCl و CaCO_3) إلى 10mL من محلول الدواء، فوجد أن امتزاز المركبات الدوائية يزداد مع زيادة القوة الأيونية للمحلول المائي الحاوي على املاح الصوديوم والبوتاسيوم، بينما وجد أن كمية امتزاز المركبات الدوائية تقل بصورة ملحوظة على سطح الهلام المائي عند تواجد ملح كربونات الكالسيوم .

أجريت دراسة حركية الامتزاز واطهرت النتائج بان عملية امتزاز المركبات الدوائية على سطح الهلام المائي تتبع قوانين السرعة من المرتبة الثانية الكاذبة .

تم دراسة التحرر المسيطر عليه للادوية المحمله على سطح الهلام المائي المتشابك عند دوال حامضية مختلفة، أذ اظهرت النتائج أن كمية الادوية المتحررة من الهلام المائي هي اعلى عند الدالة الحامضية ($\text{pH}=7.4$) والدالة الحامضية ($\text{pH}=5$) مقارنةً مع الدالة الحامضية ($\text{pH}=1.2$) .

تم دراسة تأثير الشدة الايونية لمجموعة من الاملاح (CaCO_3 , KCl , NaCl) على تحرر الادوية عند الدالة الحامضية ($\text{pH}=7.4$) وأظهرت النتائج أن كمية الادوية المتحررة من الهلام المائي تنخفض في وجود ايونات هذه الاملاح .

قائمة المحتويات (List of contents)

الصفحة	Title	العنوان	التسلسل
I-II	Abstract	الخلاصة	
III -VIII	List of Contents	قائمة المحتويات	
IX - X	List of Tables	قائمة الجداول	
XI-XIV	List of Figures	قائمة الأشكال	
XIV-XVI	List of Symbols and Abbreviations	المختصرات	
Chapter one: Introduction الفصل الاول: المقدمة			
1	General Introduction	مقدمة عامة	1-1
1	Drug Release	تحرر الدواء	2-1
2	Types of Drug Release	انواع التحرر للدواء	3-1
2	Immediate release	التحرر الفوري	1-3-1
2	Modified release	التحرر المعدل	2-3-1
2	Extended release	التحرر المديد	3-3-1
2	Controlled release	التحرر المسيطر عليه	1-3-3-1
2	Sustained release	التحرر المستمر	2-3-3-1
3	Traditional Drug Delivery Systems	انظمة إيصال الدواء التقليدية	4-1
3	Oral Controlled Drug Delivery Systems	انظمة إيصال الدواء المسيطر عليه عن طريق الفم	5-1
4	Classification of Oral Controlled Drug Delivery Systems	تصنيف أنظمة إيصال الدواء المسيطر عليه عن طريق الفم	6-1
5	Diffusion Controlled Systems	أنظمة الانتشار المسيطر عليه	1-6-1
5	Reservoir System	نظام المستودع	1-1-6-1
5	Matrix System	نظام القالب	2-1-6-1
6	Adsorption	الامتزاز	7-1
8	Adsorption Isotherms	إيزوثيرمات الامتزاز	8-1

10	Langmuir Isotherm	ايزوثيرم لانكماير	1-8-1
10	Freundlich Isotherm	ايزوثيرم فريندلش	2-8-1
11	Temkin Isotherm	ايزوثيرم تمكن	3-8-1
12	Kinetic Models of Adsorption Process	النماذج الحركية لعملية الامتزاز	9-1
12	Pseudo-First Order Model	نموذج المرتبة الأولى - الكاذبة	1-9-1
12	Pseudo-Second Order Model	نموذج المرتبة الثانية - الكاذبة	2-9-1
13	Thermodynamic Functions of Adsorption Process	الدوال الترموديناميكية لعملية الامتزاز	10-1
16	Sulfa Drugs	أدوية السلفا	11-1
16	Sulfonamides	السلفوناميدات	12-1
17	Sulfadiazine	السلفاديازين	1-12-1
17	Sulfathiazole	السلفاثيازول	2-12-1
18	Polymers	البوليمرات	13-1
18	Classification of Polymers According to Biodegradation	تصنيف البوليمرات طبقاً الى تحللها البيولوجي	14-1
18	Biodegradation Polymers	البوليمرات المتحللة بايولوجياً	1-14-1
19	Non-Biodegradation Polymers	البوليمرات غير المتحللة بايولوجياً	2-14-1
19	Classification of Polymer according to its Structure	تصنيف البوليمرات طبقاً الى تركيبها البنائي	15-1
19	Linear Polymers	البوليمرات الخطية	1-15-1
19	Branched Polymers	البوليمرات المتفرعة	2-15-1
20	Crosslinked Polymers	البوليمرات المتشابكة	3-15-1
20	Hydrogels	الهلاميات المائية	16-1
22	The pH-Responsive Hydrogels	استجابة الهلاميات المائية للدالة الحامضية	17-1
23	Literature Survey	مراجعة الادبيات	18-1
28	Aims of the Study	اهداف الدراسة	19-1

29	Used Instruments	الاجهزة المستخدمة	1-2
30	Chemicals	المواد الكيميائية	2-2
30	The drugs	المواد الدوائية المستعملة	3-2
31	Determination of Maximum Wavelength of Sulfadiazine and Sulfathiazole	تعيين الطول الموجي الأعظم للسلفاديازين والسلفاثيازول	4-2
32	Preparation of Adsorbent Surface	تحضير السطح الماز	5-2
34	Study of Swelling Ratio of prepared polymer	دراسة نسب الانتفاخ للبوليمر المحضر	6-2
35	Preparation of Adsorbent Surface	تهيئة السطح الماز	7-2
35	Analysis of Prepared Surface	تحليل السطح المحضر	8-2
35	Fourier Transform Infrared Analysis	تحليل اطياف تحت الحمراء	1-8-2
35	Scanning Electron Microscopy	المجهر الالكتروني الماسح	2-8-2
36	Differential Scanning Calorimetry	مسعر المسح التبايني	3-8-2
36	Thermal gravimetric analysis	التحليل الحراري الوزني	4-8-2
36	Preparation of Stock Solution of Drugs	تحضير المحاليل القياسية للدوية	9-2
36	Preparation of Stock Solution of Sulfadiazine	تحضير المحلول القياسي للسلفاديازين	1-9-2
36	Preparation of Stock Solution of Sulfathiazole	تحضير المحلول القياسي للسلفاثيازول	2-9-2
37	Calibration Curves	منحنيات المعايرة	10-2
37	Calibration Curve of Sulfadiazine	منحني المعايرة للسلفاديازين	1-10-2
38	Calibration Curve of Sulfathiazole	منحني المعايرة للسلفاثيازول	2-10-2
38	Determine of Weight of adsorbent	تحديد وزن المادة المازة	11-2

39	Equilibrium Time of Adsorption System	زمن الاتزان لنظام الامتزاز	12-2
39	Adsorption Isotherms	ايزوثيرمات الامتزاز	13-2
40	Factors Influencing Adsorption Process	العوامل المؤثرة على عملية الامتزاز	14-2
40	Effect of Temperature	تأثير درجة الحرارة	1-14-2
40	Effect of Ionic Strength	تأثير الشدة الايونية	2-14-2
41	Effect of pH	تأثير الدالة الحامضية	3-14-2
41	Preparation of Matrix Tablets	تحضير الأقراص القالبية	15-2
41	Preparation of Matrix Tablets of Sulfadiazine	تحضير الأقراص القالبية للسلفاديازين	1-15-2
42	Preparation of Matrix Tablets of Sulfathiazole	تحضير الأقراص القالبية للسلفاثيازول	2-15-2
42	In Vitro Drug Release Studies	دراسة تحرر الدواء في المختبر	16-2
43	Effect of Ionic Strength on Drug Release	تأثير الشدة الايونية على تحرر الدواء	17-2
Chapter three: Results and discussion			الفصل الثالث: النتائج والمناقشة
44	Analysis of the Surface by FTIR	تحليل السطح بتقنية FTIR	1-3
44	Analysis of Surface before Adsorption	تحليل السطح قبل الامتزاز	1-1-3
45	Analysis of Surfaces after Sulfadiazine Adsorption	تحليل السطح بعد امتزاز دواء السلفاديازين	2-1-3
47	Analysis of Surfaces after Sulfathiazole Adsorption	تحليل السطح بعد امتزاز دواء السلفاثيازول	3-1-3
48	Scanning Electron Microscopy	المجهر الالكتروني الماسح	2-3
52	Differential Scanning Calorimetry	مسعر المسح التبايني	3-3
54	Thermal Gravimetric Analysis	التحليل الحراري الوزني	4-3

55	Swelling Ratio Study for preparation polymer	دراسة نسب الانتفاخ للبوليمر المحضر	5-3
56	Effect of Particles Size of Adsorbent	تأثير حجم دقائق المادة المازة	6-3
57	Effect of Surface Weight	تأثير وزن السطح	7-3
58	Study of Adsorption of Sulfadiazine	دراسة امتزاز دواء السلفاديازين	8-3
58	Equilibrium Time to Sulfadiazine on Adsorbent Surface	زمن الاتزان لدواء السلفاديازين على السطح الماز	1-8-3
59	Adsorption of Sulfadiazine on Adsorbent Surface	امتزاز دواء السلفاديازين على السطح الماز	2-8-3
60	Adsorption Isotherm	ايزوثيرم الامتزاز	3-8-3
62	Effect of Temperature and Calculation of Thermodynamic Functions of Adsorption process	تأثير درجة الحرارة وحساب الدوال الترموديناميكية لعملية الامتزاز	4-8-3
65	Effect pH on Adsorption process	تأثير الدالة الحامضية على عملية الامتزاز	5-8-3
68	Effect of Ionic Strength on Adsorption Process	تأثير الشدة الايونية على عملية الامتزاز	6-8-3
70	Adsorption Kinetic of Sulfadiazine Drug on Adsorbent Surface	حركية الامتزاز لدواء السلفاديازين على السطح الماز	7-8-3
72	Release Study of Sulfadiazine Drug From Matrix Tablets in Vitro	دراسة التحرر لدواء السلفاديازين من الأقراص القالبية خارج الجسم الحي	8-8-3
72	Effect pH on Release Ratio of Sulfadiazine Drug	تأثير الدالة الحامضية (pH) على نسبة تحرر دواء السلفاديازين	1-8-8-3
74	Effect of Ionic Strength on Sulfadiazine Release in Intestinal Fluid	تأثير الشدة الايونية على تحرر السلفاديازين في سائل الامعاء	2-8-8-3
76	Study of Adsorption of Sulfathiazole	دراسة امتزاز دواء السلفاثيازول	9-3

76	Equilibrium Time of Sulfathiazole on Adsorbent Surface	زمن الاتزان لدواء السلفاثيازول على السطح الماز	1-9-3
77	Adsorption of Sulfathiazole Drug on Adsorbent Surface	امتزاز دواء السلفاثيازول على السطح الماز	2-9-3
78	Adsorption Isotherm of Sulfathiazole Drug on Adsorbent Surface	ايزوثيرم الامتزاز لدواء السلفاثيازول على السطح الماز	3-9-3
81	Effect of Temperature and Calculation of Thermodynamic Functions of Adsorption Process	تأثير درجة الحرارة وحساب الدوال الترموديناميكية لعملية الامتزاز	4-9-3
84	Effect pH on Adsorption Process	تأثير الدالة الحامضية على عملية الأمتزاز	5-9-3
87	Effect of Ionic Strength on Adsorption Process	تأثير الشدة الايونية على عملية الامتزاز	6-9-3
89	Adsorption Kinetic of Sulfadiazine Drug on Adsorbent Surface	حركية الامتزاز لدواء السلفاثيازول على السطح الماز	7-9-3
91	Release Study of Sulfathiazole drug From Matrix Tablets in Vitro	دراسة التحرر لدواء السلفاثيازول من الأقراص القالبية خارج الجسم الحي	8-9-3
91	Effect pH on Release Ratio of Sulfathiazole Drug	تأثير الدالة الحامضية (pH) على نسبة تحرر دواء السلفاثيازول	1-8-9-3
93	Effect of Ionic Strength on Sulfathiazole Release in Intestinal Fluid	تأثير الشدة الايونية على تحرر السلفاثيازول في سائل الامعاء	2-8-9-3
95	Conclusions	الاستنتاجات	
97	Recommendations	التوصيات	
98	References	المصادر	

قائمة الجداول (List of Tables)

الصفحة	العنوان	رقم الجدول
Chapter one: Introduction		
الفصل الاول: المقدمة		
-	-	-
Chapter Two: Experimental part		
الفصل الثاني: الجزء العملي		
29	الاجهزة المستخدمة في الدراسة	1-2
30	المواد الكيميائية المستعملة في الدراسة	2-2
30	المواد الدوائية المستعملة في الدراسة	3-2
39	زمن الاتزان الامثل لامتزاز نوعي الدواء على سطح البوليمر الماز	4-2
Chapter three: Results and discussion		
الفصل الثالث: النتائج والمناقشة		
44	قيم FTIR للمجاميع الوظيفية للبوليمر المحضر (AAm-co-CA)	1-3
46	قيم FTIR للمجاميع الوظيفية لامتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز	2-3
47	قيم FTIR للمجاميع الوظيفية لامتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز	3-3
56	تأثير حجم دقائق السطح على كمية المادة الممتزة عند درجة حرارة 15°C	4-3
57	قيم كمية المادة الممتزة باستخدام اوزان مختلفة من السطح عند درجة حرارة 15°C	5-3
60	معاملات الارتباط وثوابت ايزوثيرمات لانكماير وفريندلش وتمكن لامتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز (AAm-co-CA)	6-3
63	كمية دواء السلفاديازين الممتزة بواسطة سطح البوليمر الماز عند درجات حرارية مختلفة	7-3
64	تأثير درجة الحرارة على اعلى كمية ممتزة لامتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز	8-3
65	الدوال الترموديناميكية لعملية امتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجة حرارة 15°C	9-3
67	تأثير الدالة الحامضية على امتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة 15°C	10-3

69	تأثير الشدة الأيونية على امتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجة حرارة 15 °C	11-3
70	معاملات الارتباط و الثوابت الحركية للمرتبة الأولى الكاذبة والمرتبة الثانية الكاذبة الامتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجة حرارة 15°C	12-3
73	تأثير الدالة الحامضية على كمية دواء السلفاديازين المتحررة من الأقراص القالبية عند درجة حرارة 37°C	13-3
75	تأثير الشدة الايونية على كمية دواء السلفاديازين المتحررة من الأقراص القالبية عند درجة حرارة 37 °C و pH=7.4	14-3
79	معاملات الارتباط وثوابت ايزوثيرمات لانكماير وفريندلش وتمكن لامتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز (AAm-co-CA)	15-3
82	كمية دواء السلفاثيازول الممتزة على سطح البوليمر الماز عند درجات حرارية مختلفة	16-3
83	تأثير درجة الحرارة على اعلى كمية للمادة الممتزة لامتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز	17-3
84	الدوال الترموديناميكية لعملية امتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز عند درجة حرارة 15°C	18-3
85	تأثير الدالة الحامضية على امتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة 15°C	19-3
87	تأثير الشدة الأيونية على امتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة 15°C	20-3
89	معاملات الارتباط و الثوابت الحركية للمرتبة الأولى الكاذبة والمرتبة الثانية الكاذبة لامتزاز عقار السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة 15°C	21-3
92	تأثير الدالة الحامضية على كمية دواء السلفاثيازول المتحررة من الأقراص القالبية عند درجة حرارة 37°C	22-3
94	تأثير الشدة الايونية على كمية دواء السلفاثيازول المتحررة من الأقراص القالبية عند درجة حرارة 37 °C و pH=7.4	23-3

قائمة الاشكال (List of Figures)

رقم الشكل	العنوان	الصفحة
الفصل الاول: المقدمة		Chapter one: Introduction
1-1	تركيز الدواء البلازمي في حالة الجرعات المتعددة (تحرر تقليدي) والجرعات المنفردة (تحرر مسيطر عليه)	4
2-1	تصنيف انظمة إيصال الدواء المسيطر عليها عن طريق الفم	4
3-1	تحرر الدواء من نظام المستودع	5
4-1	تحرر الدواء من نظام القلب	6
5-1	المصطلحات الاساسية لعملية الامتزاز	7
6-1	ايزوثيرمات الامتزاز حسب تصنيف (Giles)	9
7-1	التركيب الكيميائي للسلفوناميدات	17
8-1	التركيب الكيميائي للسلفاديازين	17
9-1	التركيب الكيميائي للسلفاثيازول	17
10-1	أنواع البوليمرات الخطية والمتفرعة والمتشابكة	20
11-1	الأجزاء الأساسية في تحضير الهلاميات المائية	21
12-1	سلوك الهلاميات المائية في الأوساط الحامضية المختلفة	22
الفصل الثاني: الجزء العملي		Chapter Two: Experimental part
1-2	طيف الأشعة فوق البنفسجية للسلفاديازين النقي	31
2-2	طيف الأشعة فوق البنفسجية للسلفاثيازول النقي	32
3-2	خطوات تحضير البوليمر المتشابك AAm- co- CA	33
4-2	صورة فوتوغرافية للبوليمر المحضر	34
5-2	منحني المعايرة لدواء السلفاديازين عند pH=1.2	37
6-2	منحني المعايرة لدواء السلفاثيازول عند pH=1.2	38
7-2	الأقرص الدوائية المحضرة	42
الفصل الثالث: النتائج والمناقشة		Chapter three: Results and discussion

45	طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR للبوليمر AAm-co-CA	1-3
46	طيف الأشعة تحت الحمراء لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر AAm-co-CA	2-3
47	طيف الأشعة تحت الحمراء لامتماز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر AAm-co-AA	3-3
50	سطح البوليمر الماز (AAm-co-CA) عند قوى تكبيرية مختلفة، (a) - 5 μm ، (b) - 2 μm ، (c) - 4 μm (d) - 3 μm	4-3
51	دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز (AAm-co-CA) عند قوى تكبيرية مختلفة، (a) - 4 μm ، (b) - 2 μm	5-3
52	دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز (AAm-co-CA) عند قوى تكبيرية مختلفة، (a) - 2 μm ، (b) - 1 μm	6-3
53	منحني (DSC) للبوليمر المحضر AAm-co-CA	7-3
54	منحني (TGA) للبوليمر المحضر AAm-co-CA	8-3
55	سلوك اللانتماخ للهلام المائي عند دوال حامضية مختلفة	9-3
56	تأثير حجم دقائق السطح على كمية المادة الممتزة عند درجة حرارة 15°C	10-3
57	تأثير الاوزان المختلفة لسطح البوليمر الماز الامتماز المواد الدوائية عند درجة حرارة 15°C	11-3
58	تأثير التغيير بالزمن مع كمية دواء السلفاديازين الممتزة على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة 15°C	12-3
59	ايزوثيرم الامتماز لدواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجة حرارة 15°C	13-3
61	ايزوثيرم لانتماير لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز-AAm-co-CA عند درجة حرارية 15°C	14-3
61	ايزوثيرم فريندليش لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز AAm-co-CA عند درجة حرارية 15°C	15-3
62	أيزوثيرم تمكّن لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز AAm-co-CA عند درجة حرارية 15°C	16-3
63	كمية دواء السلفاديازين الممتزة بواسطة سطح البوليمر عند درجات حرارية مختلفة	17-3

64	رسم $\ln X_m$ مقابل مقلوب درجة الحرارة المطلقة لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز	18-3
66	السلوك الامفوتيري لدواء السلفاديازين في الأوساط الحامضية المختلفة	19-3
67	تأثير الدالة الحامضية على امتماز دواء السلفاديازين في درجة الحرارة 15°C	20-3
69	تأثير الملح على امتماز دواء السلفاديازين بواسطة سطح البوليمر عند درجة الحرارة 15°C	21-3
71	نموزج حركية المرتبة الاولى - الكاذبة لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرار 15°C	22-3
71	نموزج حركية المرتبة الثانية - الكاذبة لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرار 15°C	23-3
74	تأثير الدالة الحامضية على تحرر دواء السلفاديازين من الأقراص القالبية عند درجة حرارة 37°C	24-3
76	تأثير الشدة الايونية على تحرر دواء السلفاديازين من الأقراص القالبية عند درجة حرارة 37°C و $\text{pH}=7.4$	25-3
77	تأثير التغيير بالزمن مع كمية دواء السلفاثيازول الممتزة على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة 15°C	26-3
78	ايزوثيرم الامتماز لدواء السلفاثيازول على سطح البوليمر عند درجة حرارة 15°C	27-3
79	ايزوثيرم لانكماير لامتماز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز AAm-co-CA عند درجة حرارة 15°C	28-3
80	ايزوثيرم فريندلش لامتماز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر AAm-co-CA عند درجة حرارة 15°C	29-3
80	ايزوثيرم تمكنا لامتماز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر AAm-co-CA عند درجة حرارة 15°C	30-3
82	كمية دواء السلفاثيازول الممتزة بواسطة سطح البوليمر عند درجات حرارية مختلفة	31-3
83	رسم $\ln X_m$ مقابل مقلوب الدرجة الحرارية المطلقة لامتماز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز	32-3
85	تأثير الدالة الحامضية على امتماز دواء السلفاثيازول عند درجة الحرارة 15°C	33-3
86	سلوك دواء السلفاثيازول في الأوساط الحامضية المختلفة	34-3

88	تأثير الملح على امتزاز دواء السلفاثيازول بواسطة سطح البوليمر عند درجة الحرارة 15°C	35-3
90	نموذج حركية المرتبة الاولى - الكاذبة لامتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرار 15°C	36-3
90	نموذج حركية المرتبة الثانية - الكاذبة لامتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة 15°C	37-3
93	تأثير الدالة الحامضية على تحرر دواء السلفاثيازول من الأقراص القالبية عند درجة حرارة 37°C	38-3
95	تأثير الشدة الايونية على تحرر دواء السلفاثيازول من الأقراص القالبية عند درجة حرارة 37°C و $\text{pH}=7.4$	39-3

قائمة الرموز والمختصرات (List of Symbols and Abbreviations)

المختصر	الأسم باللغة العربية	الأسم باللغة الأنكليزية
A	الامتصاصية	Absorbance
AAm	ألاكريل أمايد	Acryl amide
AAm-co-CA	الهلام المائي المتشابك الاكريل أمايد مع حامض الكروتونك	Acrylamide -co-crotonic acid hydrogel
b	حرارة الامتزاز	Heat of adsorption
B	ثابت تمكن	Temkin constant
CA	حامض الكروتونك	Crotonic acid
C_e	التركيز عند زمن الاتزان	Concentration at equilibrium time
DSC	مسعر المسح التبايني	Differential Scanning Calorimetry
FT-IR	مطيافية الاشعة تحت الحمراء	Fourier transform infrared spectroscopy
h	السرعة الابتدائية للأمتزاز	Speed primary adsorption
k₁	ثابت السرعة للمرتبة الاولى الكاذبة	The pseudo-first order rate constant
k₂	ثابت السرعة للمرتبة الثانية الكاذبة	The pseudo-second order rate constant

Equilibrium constant	ثابت التوازن	K_{eq}
Empirical Freundlich constant or capacity factor	ثابت فرندلش التجريبي او عامل السعة	k_F
Langmuir constant	ثابت لانكماير	k_L
Potassium persulfate	بيرسلفات البوتاسيوم	KPS
The equilibrium binding constant	ثابت التوازن للتأصر	K_T
Mass of adsorbent	وزن المادة المازة	m
Methylene- Bisacrylamide	مثلين ثنائي اكريل امايد	MBA
Freundlich isotherm constant	ثابت ايزوثيرم فرندلش	n
Acidic function	الدالة الحامضية	pH
First dissociation constant of sulfadiazine	ثابت التفكك الاول للسلفاديازين	pKa₁
Second dissociation constant of sulfadiazine	ثابت التفكك الثاني للسلفاديازين	pKa₂
Amount of adsorbate per unit weight of adsorbent at equilibrium	كمية المادة الممتزة لكل وحدة وزن من السطح الماز عند الاتزان	q_e
maximum adsorption capacity	سعة الامتزاز القصوى	q_m
Amount of adsorbate in time	كمية المادة الممتزة عند زمن معين	q_t
Universal gas constant	الثابت العام للغازات	R
Correlation coefficient	معامل الارتباط	R²
Scanning Electron Microscopy	المجهر الالكتروني الماسح	SEM
Absolute temperature	درجة الحرارة المطلقة	T
Time	الزمن	t
Tetramethylethylenediamine	رباعي مثيل اثلين ثاني الأمين	TMEDA
Thermal gravimetric analysis	التحليل الحراري الوزني	TGA
Ultraviolet–visible spectroscopy	لأشعة المرئية - فوق البنفسجية	UV-Vis
Volume	الحجم	v
The maximum adsorption capacity at a certain equilibrium concentration	سعة الامتزاز القصوى عند زمن اتزان معين	X_m

Maximum wavelength	الطول الموجي الاعظم	λ_{\max}
Change in free energy	التغير في الطاقة الحرة	ΔG
Change in enthalpy	التغير في الانتالبي	ΔH
Change in entropy	التغير في الانتروبي	ΔS

الفصل الأول

المقدمة

Introduction

1-1. مقدمة عامة

General Introduction

استخدمت 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 لأنظمة 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⁽¹⁾. إذ كانت جميع الأدوية قبل عام 1950 تقدم على شكل اقراص أو كبسول والتي تتحرر بشكل فوري عند اتصالها مع الماء، أي عدم القدرة على التحكم في حركية الدواء، إذ كانت معظم الأدوية تؤخذ عن طريق الفم من ثلاث إلى أربع مرات في اليوم الأمر الذي يتطلب من المرضى أخذ الدواء في اوقات مختلفة التي ليس من السهل الملاءمة مع المرضى^(2,3). اكتسبت أنظمة تحرر الدواء المسيطر عليه عناية كبيرة واصبحت موضوعاً مهماً في الطب وهذا يعود إلى مزاياها المختلفة من خلال إيصال الدواء في معدلات مسيطر عليها ومساعدة الدواء في عبور الحواجز الفسيولوجية لحماية الدواء من القضاء قبل وصوله إلى موقع الهدف، وأيضاً تقليل التعرض للدواء في أماكن أخرى من الجسم^(4,5). في عام 1987 قدم راتكليف (Ratcliffe) وآخرون أول دليل أن الألبومين (Albumin) يؤخر إزالة الدواء من المفصل⁽⁶⁾.

1-2. تحرر الدواء

Drug Release

يعرف تحرر الدواء بأنه العملية التي من خلالها يترك الدواء المادة المحمل عليها ليصبح متاحاً إلى الامتصاص (Absorption)، والتوزيع (Distribution)، والتمثيل الغذائي (Metabolism)، والطرح (Excretion)، ليصبح في نهاية المطاف متاحاً للعمل الدوائي⁽⁷⁾.

Types of Drug Release

1-3-1. أنواع تحرر الدواء

1-3-1-1. التحرر الفوري (Immediate release) : يشير هذا النوع الى التوافر الفوري للدواء للعمل العلاجي أو الامتصاص والتي تسمح المنتجات الدوائية للدواء بالانحلال من دون الميل للتأخير، أو إطالة الانحلال أو الامتصاص للدواء⁽⁸⁾.

1-3-1-2. 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⁽⁹⁾.

1-3-1-3. التحرر المديد (Extended Release) : في هذا النوع تتحرر المادة الفعالة في البداية بكمية كافية لإنتاج التأثير العلاجي مع الاستمرار بالتحرر ويؤدي هذا النوع الى خفض تكرار الجرعات والمحافظة على تركيز دوائي ثابت لتجنب التأثيرات الجانبية المرتبطة مع التراكيز العالية بالمقارنة مع أشكال جرعة التحرر الفوري وينقسم على نوعين⁽¹⁰⁻¹²⁾ :

1-3-3-1-1. 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 .

1-3-3-1-2. التحرر المستمر (Sustained Release) : هذا النوع يهدف الى تحقيق تأثير علاجي لأوقات طويلة من خلال تحرر مستمر للدواء على مدة طويلة من الزمن بعد تناول جرعة واحدة أي يهدف هذا النوع الى تحرر بدائي للدواء كافٍ لاعطاء جرعة علاجية عالية يتبعها تحرر تدريجي يمتد لفترة من الزمن .

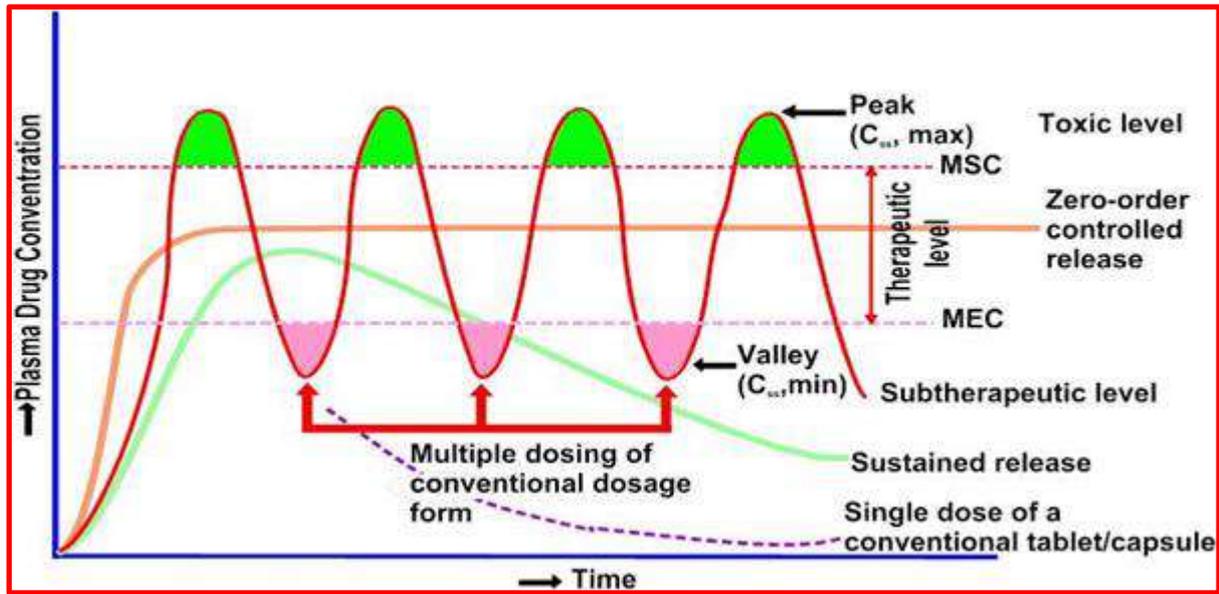
1-4. أنظمة إيصال الدواء التقليدية Traditional Drug Delivery Systems

أن نظام إيصال الدواء التقليدي يتميز بالتححرر الفوري وتكرار الجرعات للدواء والتي تؤدي الى خطر نتيجة التقلبات في الجرعات الدوائية⁽¹³⁾. بالإضافة الى ذلك أن هذه الانظمة تؤدي الى سوء الامتثال للمرضى وزيادة فقدان جزء من الجرعة الدوائية وحدوث ارتفاع وانخفاض في مستوى التركيز البلازمي العلاجي مما يجعل صعوبة تحقيق حالة الاستقرار⁽¹⁴⁾. كذلك تعمل هذه الأنظمة على خفض الكفاءة العلاجية⁽¹⁵⁾.

1-5. أنظمة إيصال الدواء المسيطر عليه عن طريق الفم

Oral Controlled Drug Delivery Systems

تاريخياً، كان تناول الدواء عن طريق الفم هو السائد لإيصال الدواء ومن المعروف انه الطريق الرئيسي الأكثر ملاءمة ويرجع ذلك الى حقيقة فسيولوجية أن الجهاز الهضمي يوفر المزيد من المرونة في تصميم أشكال الجرعات أكثر من المسارات الأخرى⁽¹⁶⁾. أيضا يفضل استخدام الاقراص من قبل المرضى والأطباء في العلاج على المدى الطويل في الحالات المرضية المزمنة⁽¹⁷⁾. أن أكثر من 50% من أنظمة إيصال الدواء المتوفرة في الاسواق هي عن طريق الفم⁽¹⁸⁾. إذ استخدمت أنظمة إيصال الدواء المسيطر عليه من أجل تقليل التذبذب في مستوى توزيع الجرعات وتحسين الكفاءة العلاجية وتجنب الجرعات الليلية وخفض السمية من خلال امتصاص بطيء للدواء وتقليل تراكم الدواء مع الجرعات المزمنة^(19,20). يمكن التمييز بين تركيز الدواء البلازمي في حالة الجرعات المتعددة (تحرر تقليدي) والجرعات المنفردة (تحرر مسيطر عليه) في الشكل (1-1)^(21,22):



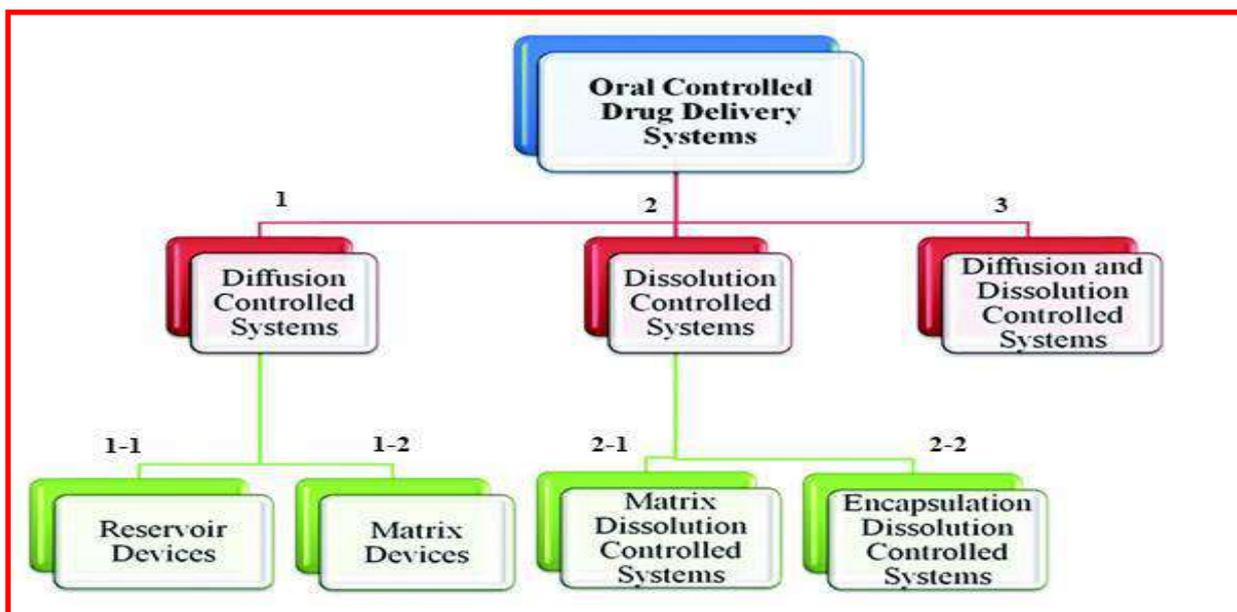
شكل (1-1) : تركيز الدواء البلازمي في حالة الجرعات المتعددة (تحرر تقليدي) والجرعات المنفردة (تحرر مسيطر عليه)

6-1. تصنيف أنظمة إيصال الدواء المسيطر عليه عن طريق الفم

Classification of Oral Controlled Drug Delivery Systems

أن أنظمة إيصال الدواء المسيطر عليها عن طريق الفم يمكن تصنيفها الى عدة طرائق كما موضحة

في الشكل (2-1) (23) :



شكل (2-1) : تصنيف أنظمة إيصال الدواء المسيطر عليها عن طريق الفم

Diffusion Controlled Systems

1-6-1. أنظمة الانتشار المسيطر عليه

وهي الأكثر قبولاً وشيوعاً من بين جميع نماذج التحرر الأخرى لوصف تحرر الدواء من الهلام

المائي وتنقسم هذه الطريقة على نوعين :

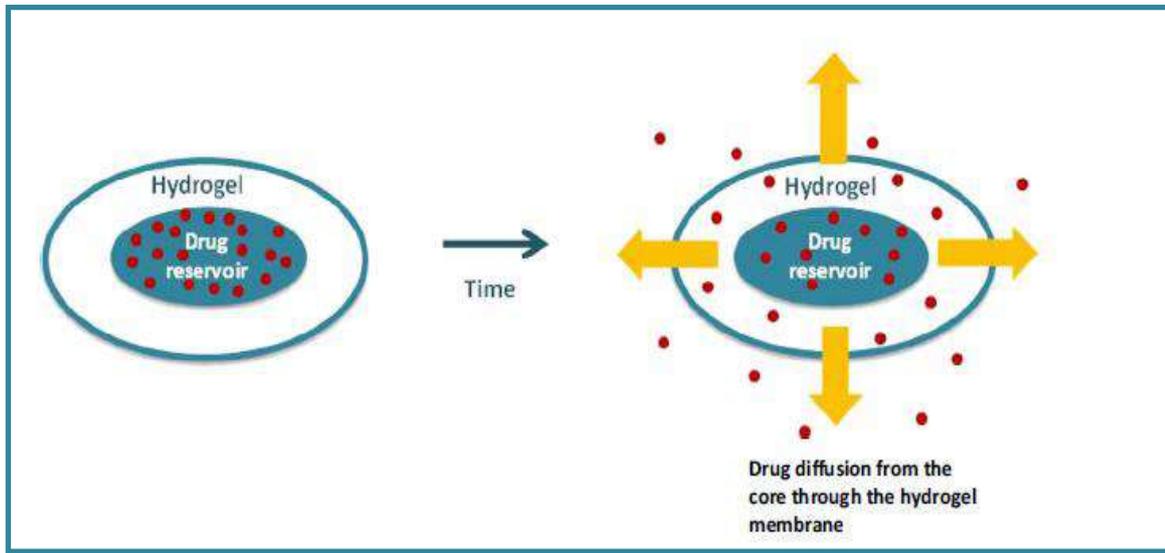
Reservoir System

1-1-6-1. نظام المستودع

هذا النظام يتألف من غشاء بوليمري محاط بالنواة المحتوية على الدواء وهو متوفر بشكل اقراص

أو كبسولات وأن تركيز الدواء يكون أعلى في مركز النظام للسماح بتحرر ثابت كما موضح في الشكل

: (3-1)



شكل (3-1) : تحرر الدواء من نظام المستودع

Matrix System

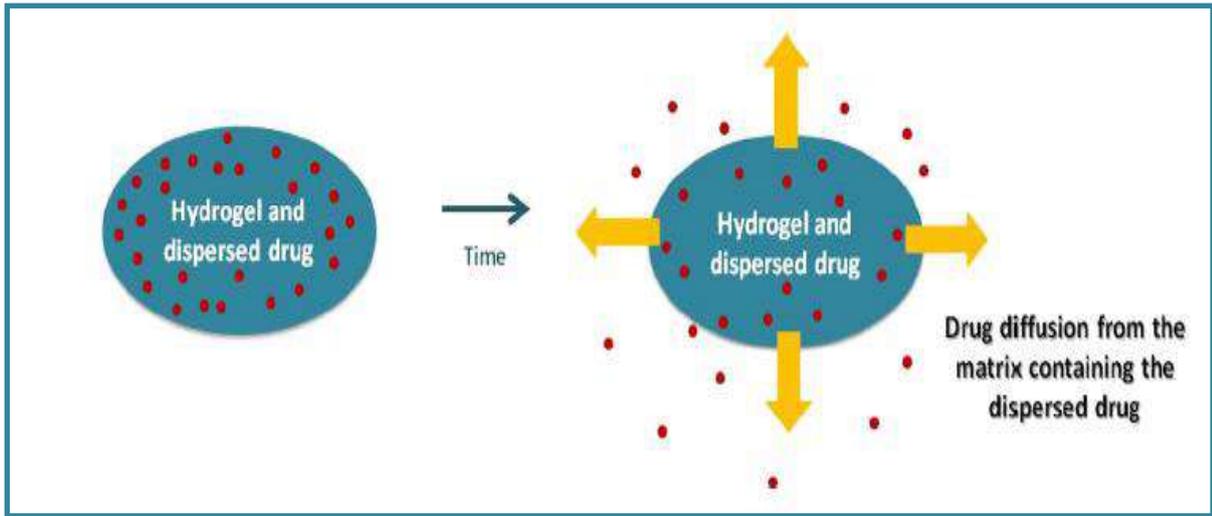
1-6-1-2. نظام القالب

هذا النوع يتضمن أنتشاراً موحداً للدواء في التركيب الكلي للهلام المائي وأن عملية تحرر الدواء

تحدث من خلال المسامات الموجودة في الهلام المائي، وليس من النواة المحاطة بالغشاء البوليمري كما

في نظام المستودع، في نظام القالب سرعة التحرر تتناسب مع الجذر التربيعي للزمن والتي تكون ثابتة

وغير معتمدة على الزمن كما في نظام المستودع، يمكن توضيح نظام القالب في الشكل (4-1) :



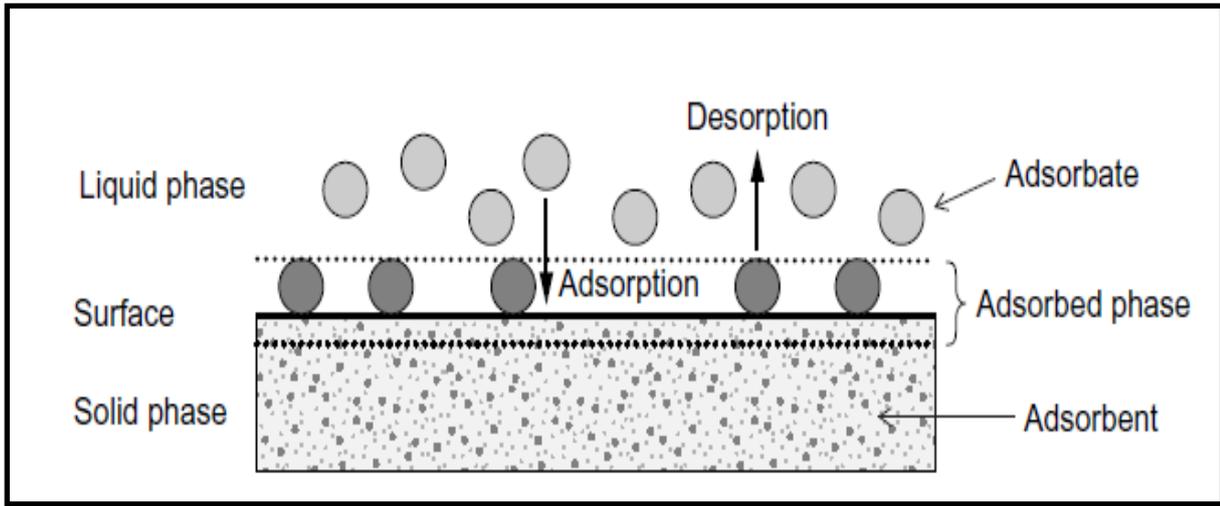
شكل (1-4) : تحرر الدواء من نظام القالب

عندما يوضع نظام الهلام المائي في المحلول المائي بما في ذلك سوائل الجسم ينتشر الماء الى النظام حيث يحدث امتصاص للماء مؤدي الى انتفاخ جسيمات البوليمر يليها تحرر الدواء وأن سرعة تحرر الدواء تحدد من خلال سرعة انتشار الماء وكذلك سرعة استرخاء سلاسل البوليمر وأن حجم المسامات الموجودة في شبكة الهلام المائي تلعب دوراً مركزياً في السيطرة على سلوك تحرر الدواء (24-28) .

Adsorption

1-7. الامتزاز

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 (29, 30) . الامتزاز هو في الأساس ظاهرة تحدث على السطح وتتكون من عنصرين هما: المواد التي تلتصق على السطح الصلب و تعرف باسم "الممتزة" (Adsorbate)، والمركب الذي يحدث على سطح الامتزاز، والذي يعرف باسم "الماز" (Adsorbent) (31) . يمكن توضيح المصطلحات الأساسية لعملية الامتزاز في الشكل (1-5) (32) :



شكل (1-5) : المصطلحات الأساسية لعملية الامتزاز

يمكن تصنيف الامتزاز الى صنفين بالاستناد الى طبيعة الأواصر الناشئة بين جزيئات المادة المتمزة والسطح الماز، الأول هو الامتزاز الفيزيائي (**Physisorption**) إذ يحدث هذا الصنف من عمليات الامتزاز على السطوح الخاملة (المشعبة 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 (ΔH) أقل من 40kJ/mol وأيضاً بكونه غير انتقائي⁽³³⁾. أما الصنف الاخر فهو الامتزاز الكيميائي (**chemisorption**) يحدث بالعادة على سطح المواد المازة غير المشعبة الكترونياً حيث يكون التاصر بين جزيئات المادة المتمزة والسطح الماز تاصراً كيميائياً، ويتميز بتكوين طبقة واحدة من الجزيئات على سطح الماز ويتطلب محتوى حرارياً أعلى من 80kJ/mol ويكون هذا الصنف من عمليات الامتزاز انتقائياً⁽³⁴⁾. تؤثر على عملية الامتزاز عدد من العوامل، أما بالسطح الماز أو الجزيئات المتمزة أو بالوسط المحيط بهما، ومن أهم هذه العوامل المؤثرة على الامتزاز^(35,36) :

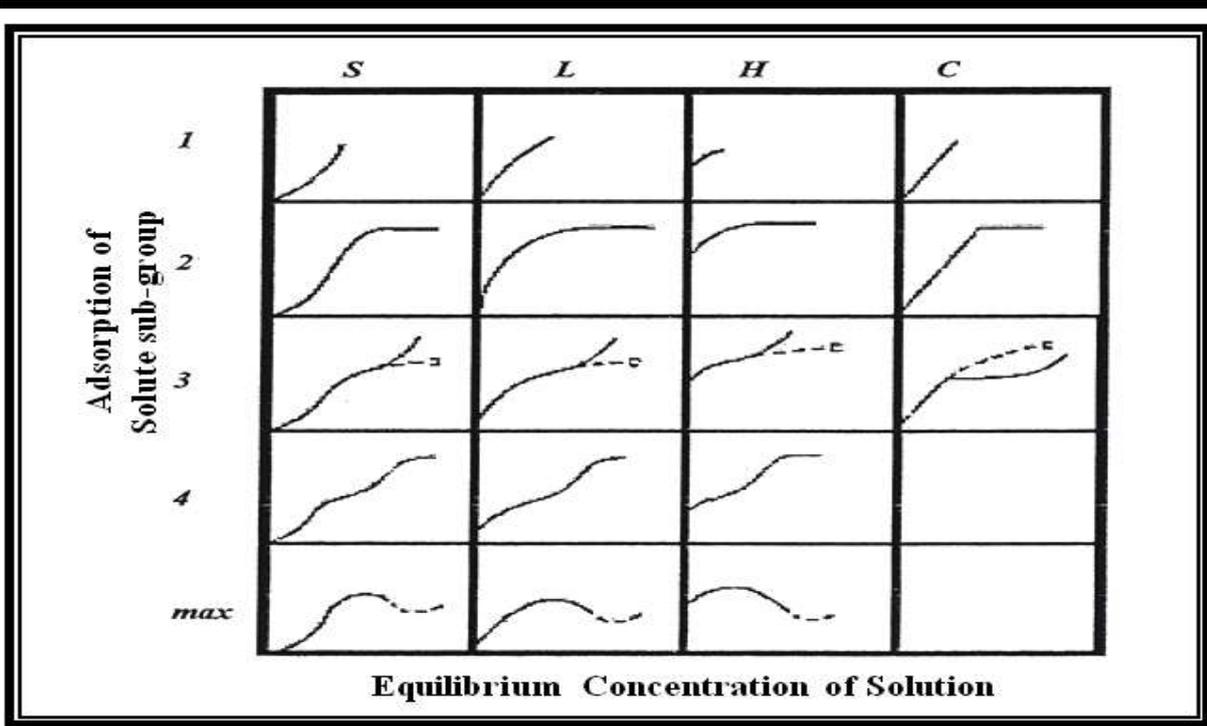
✓ **طبيعة السطح الماز** مثل: الطبيعة الكيميائية وأبعاد المسام، والمساحة السطحية للسطح الماز، وكتلة السطح الماز، تعدد الحلقات الاروماتية .

- ✓ 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 الايونية .

Adsorption Isotherms

8-1. ايزوثيرمات الامتزاز

يستدل من ايزوثيرم الامتزاز على التداخل بين السطح المازّ والمادة الممتزة وإعطاء فكرة عن سعة الامتزاز، كما أنه يلعب دوراً هاماً في فهم ميكانيكية الإمتزاز وتحديد عدد الطبقات التي يمكن أن تتكون على السطح الماز سواء كانت طبقة واحدة أو طبقات متعددة (37) . حيث قام (Giles) بوضع تصنيف لايزوثيرمات الامتزاز واعطى هذا التصنيف الرموز (C, H, L, S) المشتقة من التسميات (Partition Constant ,Haute affinite, Langmuir, Sigmoide) على التوالي وكما موضح في الشكل (6-1) (38, 39) :



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

- 1- **الصف (S)** : هذا النوع من الايزوثيرم والذي يبدأ بالنقعر ثم يميل الى الصعود يشير الى أنه هناك امتزاز شديد يعانیه المذيب، وأن الجزيئات الممتزة سوف تتوجّه بصورة عمودية أو مائلة على السطح الماز .
- 2- **الصف (L)** : يحدث هذا النوع من الامتزاز عندما تكون قوى التجاذب بين جزيئات المادة الممتزة ضعيفة جداً حيث يكون توجيه الجزيئات الممتزة بصورة أفقية على السطح الماز .
- 3- **الصف (H)** : وهو النوع الاول من الايزوثيرم، يلاحظ هذا النوع في امتزاز المحاليل المخففة جداً، وكذلك في امتزاز الجزيئات الكبيرة مثل البوليمرات .
- 4- **الصف (C)** : ويشير هذا النوع من الايزوثيرم الى وجود حاجز ثابت (Constant Partition) بين المحلول والسطح الماز من جهة وبين المادة الممتزة من جهة أخرى، كما أنه يمكن أن يؤدي الى حدوث امتزاز كيميائي .

Langmuir Isotherm

1-8-1. أيزوثيرم لانكماير

يفترض أيزوثيرم لانكماير أن الجزيئات تمتز على عدد ثابت من مواقع الامتزاز على سطح المادة المازة، 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 المازة (40). ويمكن التعبير عن أيزوثيرم لانكماير رياضياً على النحو الآتي (41) :

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

إذ أن C_e التركيز المتبقي، q_e ، q_m سعة الامتزاز عند الاتزان وسعة الامتزاز القصوى على التوالي، K_L ثابت لانكماير. أما الشكل الخطي لمعادلة أيزوثيرم لانكماير فيكون وفقاً للمعادلة الآتية :

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

Freundlich Isotherm

1-8-2. أيزوثيرم فريندلش

تعد معادلة فريندلش من أهم الايزوثيرمات المستخدمة بنجاح في حالة الامتزاز من المحلول. ويفترض هذا النموذج أن عملية الامتزاز تحدث على السطوح غير المتجانسة (Heterogenous-Surfaces) وأن مواقع الامتزاز تمتلك الفة مختلفة بالنسبة للمادة الممتزة وأن عملية الامتزاز تكون متعددة الطبقات وذلك لتباين مستويات الطاقة لمواقع الامتزاز، ويمكن التعبير عن العلاقة الرياضية لايزوثيرم فريندلش كما يأتي (42,43) :

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

إذ أن n, K_F ثابت فرندلش وتعتمد قيمتهما على طبيعة كل من المادة الممتزة والسطح الماز ودرجة الحرارة. ويمكن التعبير عن الشكل الخطي لايزوثيرم فرندلش كآتي :

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

Temkin Isotherm

1-8-3. أيزوثيرم تمكين

درس كل من Tempkin and Pyzhev تأثير بعض التداخلات غير المباشرة بين السطح الماز والمادة الممتزة على أيزوثيرمات الامتزاز، واقترحا بإن النقصان بحرارة الامتزاز يكون خطياً وليس لوغاريتمياً نتيجة الى تداخلات الجزئيات الممتزة مع السطح الماز، إذ يشخص الامتزاز بالتوزيع المتساوي لطاقات التآصر binding energies، وصعوداً الى بعض طاقات التآصر القصوى، يمكن التعبير عن علاقة الرياضية كآتي⁽⁴⁴⁾:

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

ويمكن التعبير عن المعادلة بالشكل الخطي وعلى النحو الآتي:

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

إذ أن K_T هو ثابت التوازن للتآصر، B هو ثابت تمكين والذي يمكن إيجاده من المعادلة الآتية :

$$B = \frac{RT}{b} \quad \text{-----} \quad (7-1)$$

b : حرارة الامتزاز (J/mol)

R : ثابت الغازات (8.314J/K.mol)

T : درجة الحرارة المطلقة (K)

1-9. النماذج الحركية لعملية الامتزاز

Kinetic Models of Adsorption Process

1-9-1. نموذج المرتبة الأولى الكاذبة Pseudo First Order Model

يمكن التعبير عن معادلة المرتبة الأولى الكاذبة بالشكل الآتي:

$$\frac{dq_t}{dt} = k_1 (q_e - q_t) \quad \text{-----} \quad (8-1)$$

q_t تمثل كمية المادة الممتزة عند الزمن t ، q_e تمثل كمية المادة الممتزة عند التوازن بوحدة (mg/g)

K_1 يمثل ثابت سرعة التفاعل للمرتبة الأولى الكاذبة بوحدة (min^{-1})

وبتكامل المعادلة بتطبيق الشروط الحدودية $t = 0$ الى $t = t$ ، $q_t = 0$ الى $q_t = t$ تصبح بالشكل الآتي :

$$\log(q_e - q_t) = \log q_e - k_1 / 2.303 \cdot t \quad \text{-----} \quad (9-1)$$

عند رسم $\log(q_e - q_t)$ مقابل t نحصل على الخط المستقيم والذي يمثل حركية المرتبة الأولى الكاذبة، ويمكن حساب ثابت السرعة k_1 من خلال الميل (45) .

1-9-2. نموذج المرتبة الثانية الكاذبة

Pseudo Second Order Model

يمكن وصف معادلة المرتبة الثانية الكاذبة لعملية الامتزاز بالشكل الآتي :

$$\frac{dq_t}{dt} = k_2 (q_e - q_t)^2 \quad \text{-----} \quad (10-1)$$

K_2 يمثل ثابت سرعة التفاعل للمرتبة الثانية الكاذبة بوحدة ($\text{g} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)، عند تكامل المعادلة اعلاه

ت = 0 الى t = t ، q_t = 0 الى q_t = t تصبح المعادلة بالشكل الاتي :

$$\frac{1}{q_e - q_t} = \frac{1}{q_e} + k_2 \cdot t \quad \text{-----} \quad (11-1)$$

وبترتيب المعادلة (11-1) نحصل على

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \left(\frac{1}{q_e} \right) t \quad \text{-----} \quad (12-1)$$

سرعة الأمتزاز الابتدائية (h) تحسب من المعادلة :

$$h = k_2 q_e^2 \quad \text{-----} \quad (13-1)$$

ونقاس بوحدة (mg/g. min)

عند تعويض معادلة (13-1) في معادلة (12-1) نحصل على المعادلة النهائية :

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{h} + \left(\frac{1}{q_e} \right) t \quad \text{-----} \quad (14-1)$$

عند رسم t/q_t مقابل t نحصل على الدوال (K₂, q_e, H) من خلال خط التقاطع والميل (46) .

10-1. الدوال الترموديناميكية لعملية الامتزاز

Thermodynamic Functions of Adsorption Process

أن دراسة الدوال الترموديناميكية لعملية الأمتزاز تعطينا معلومات مهمة حول قوة الاصرة والعشوائية وتلقائية التفاعل، أن الدوال الترموديناميكية يمكن وصفها رياضياً من خلال معادلة كيبس كما موضحة بالشكل الآتي (47) :

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad \text{-----} \quad (15-1)$$

ΔS : تمثل التغير في عشوائية النظام (الانتروبي)

ΔG : تمثل التغير بالطاقة الحرة

ΔH : تمثل التغير في الانثالي للنظام (حرارة الامتزاز)

T : درجة الحرارة المطلقة

عند دراسة ايزوثيرمات الأمتزاز عند الاتزان في درجات حرارية مختلفة نستخدم قيمتين للتركيز أو

الضغط (P_1, P_2) ، (C_{e1}, C_{e2}) وعند درجة حرارة (T_1, T_2) وعند تعويض هذه القيم في معادلة

فانت- هوف أرهينوس (Van't Hoff – Arrhenius equation) تصبح المعادلة بالشكل الآتي :

$$\ln \frac{X_{m_2}}{X_{m_1}} = \frac{\Delta H (T_2 - T_1)}{RT_1 T_2} \quad \text{-----} \quad (16-1)$$

R : الثابت العام للغازات 8.314 J/K.mol

يمكن الحصول على اعلى كمية ممتزة (X_m) عند درجتين حراريتين مختلفتين (T_2, T_1) عند ثبوت تركيز

الاتزان (C_e) يمكن كتابة معادلة فانت هوف بالشكل الآتي (48) :

$$\ln X_m = \frac{-\Delta H}{RT} + \text{constant} \quad \text{-----} \quad (17-1)$$

عند رسم $(\ln X_m)$ مقابل $(1/T)$ نحصل على الخط المستقيم قيمة الميل له تساوي $(-\Delta H/R)$ والتي من

خلالها نحصل على قيمة التغير بالانثالي (ΔH) ، أما طاقة كبس الحرة (ΔG) يمكن حسابها من

المعادلة الآتية :

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{eq} \quad \text{-----} \quad (18-1)$$

K_{eq} يمثل ثابت التوازن ويمكن حسابة عند درجة حرارة معينة من المعادلة الآتية :

$$K_{eq} = \frac{Q_e \cdot m (g)}{C_e \cdot V (L)} \quad \text{-----} \quad (19-1)$$

C_e : يمثل تركيز المادة الممتزة عند الاتزان بوحدة (mg/L) .

Q_e : تمثل كمية المادة الممتزة بوحدة (mg /g) .

V : حجم المحلول بوحدة (L) .

m : وزن السطح الماز بوحدة (g) .

يمكن حساب التغير في الانتروبي من خلال معادلة كيبس الآتية :

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad \text{-----} \quad (20-1)$$

اما قيم ΔS و ΔH يتم حسابها من المعادلة الآتية :

$$\ln K_{eq} = \frac{-\Delta G}{RT} \quad \text{-----} \quad (21-1)$$

عند تعويض معادلة (15-1) في معادلة (21-1) نحصل على

$$\ln K_{eq} = -\frac{\Delta H - T\Delta S}{RT} \quad \text{-----} \quad (22-1)$$

$$\ln K_{eq} = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R} \quad \text{-----} \quad (23-1)$$

عند رسم $\ln K_{eq}$ مقابل مقلوب $1/T$ نحصل على الخط المستقيم ميله يساوي $\frac{-\Delta H}{R}$ وتقاطعته يمثل $\frac{\Delta S}{R}$

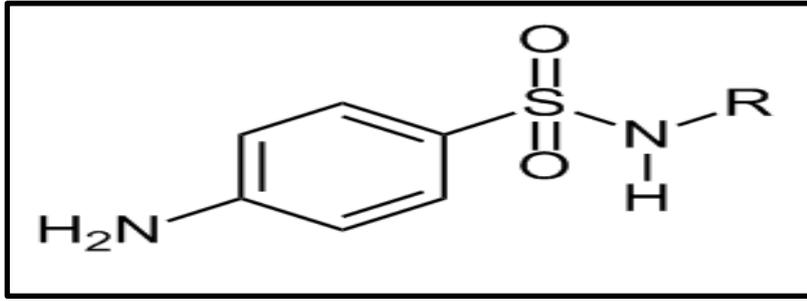
بعد ذلك يتم حساب الطاقة الحرة من معادلة كيبس (49, 50) .

Sulfa Drugs**1-11. أدوية السلفا**

وهي أقدم المركبات الكيميائية المضادة للميكروبات (antimicrobial) المصنعة كيميائياً كما انها مازال تستخدم على نطاق واسع لعلاج مختلف الالتهابات البكتيرية والفيروسية و الفطرية وتستخدم عادةً في الاتحاد مع مثبطات Dihydrofolate reductase(DHFR) لعلاج الالتهابات البكتيرية الشائعة مثل : التهاب المسالك البولية، تسمم الدم والتهاب الجيوب الانفية الحاد والتهاب الشعب الهوائية المزمنة خصوصاً مع المرضى الذين يعانون من حساسية البنسلين ومع ذلك فان الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لهذه الفئة من الأدوية هي : الغثيان والتقيؤ والاسهال وفقدان الشهية وردود فعل فرط الحساسية⁽⁵¹⁾.

Sulfonamides**1-12. السلفوناميدات**

وهي مركبات مضادة للميكروبات⁽⁵²⁾. تستخدم على نطاق واسع في الأدوية البشرية والبيطرية لعلاج ومنع الالتهابات البكتيرية وهي نظير مهم من بارا امينو حامض البنزويك (P- amino benzoic acid) وتستخدم في علاج التهاب المسالك البولية والوقاية من حمى الروماتيزم، أن السلفوناميدات المضادة للبكتريا تعمل كمثبطات تنافسية للانزيم Dihydropteroate synthetase (DHPS) في البكتريا والذي يحفز تحول P- amino benzoate (PABA) الى (Dihydropteroate) وهي خطوة رئيسية في تخليق حامض الفوليك (Folic acid) وهو أمر ضروري للخلية لتخليق الاحماض النووية ومن ثم تظهر تأثير الجراثيم^(53, 54). إذ أن السلفوناميدات تعمل على تثبيط حامض الفوليك في البكتريا وهو اساسي بالنسبة لجميع انواع البكتريا ولا تتأثر خلايا الانسان لانها لاتستطيع تخليق حامض الفوليك، يمكن توضيح التركيب الكيميائي للسلفوناميدات في الشكل (1-7)⁽⁵⁵⁾ :

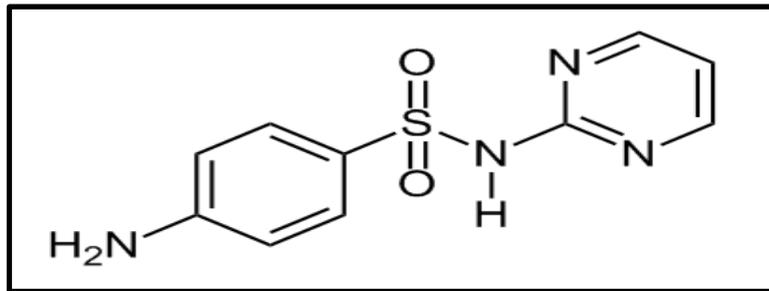


شكل (7-1) : التركيب الكيميائي للسلفوناميدات

1-12-1. **السلفاديازين (Sulfadiazine)** : تنتمي الى فئة السلفوناميدات وتستخدم في الطب

البشري والطب البيطري وهي واحد من الأدوية المضادة للبكتريا الأكثر استخداماً على نطاق واسع (56) .

يمكن توضيح التركيب الكيميائي للسلفاديازين في الشكل (8-1) (57) :

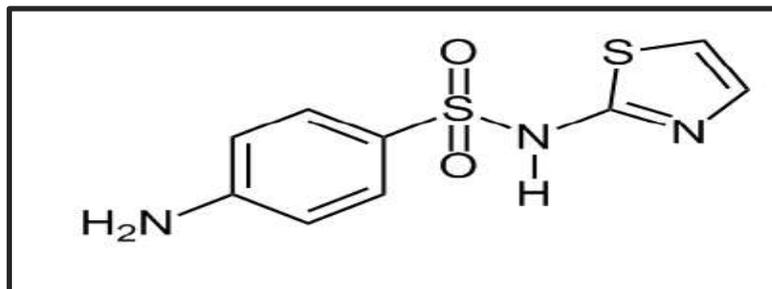


شكل (8-1) : التركيب الكيميائي للسلفاديازين

2-12-1. **السلفاثيازول (Sulfathiazole)** وهي مضادات حيوية من مجموعة السلفوناميدات (58) .

وتستخدم في الطب البشري لمعالجة العدوى البكتيرية والفطرية (59) . يمكن توضيح التركيب الكيميائي

للسلفاثيازول في الشكل (9-1) (60) :



شكل (9-1) : التركيب الكيميائي للسلفاثيازول

Polymers

1-13. البوليمرات

البوليمرات هي عبارة عن جزيئات كبيرة جداً ذات اوزان جزيئية عالية تتكون بواسطة اتحاد العديد من الجزيئات الصغيرة والتي تدعى بـ المونمرات (monomers) قبل تحولها الى البوليمر (61, 62) .

استخدمت البوليمرات في العديد من التطبيقات الطبية كأنظمة لإيصال الدواء على سبيل المثال كأنظمة لإيصال الانسولين والادوية المضادة للسرطان وقد تم استخدامها اما موضعياً أو عن طريق الفم (63) .

البوليمرات بصورة عامة تكون اما طبيعية أو مصنعة حيث أن البوليمرات المصنعة لها صفة الحفاظ على تحرر الدواء لفترات طويلة مقارنةً مع البوليمرات الطبيعية التي لها مدة قصيرة في إطلاق الدواء (64) . أن استخدام البوليمرات في صناعة المستحضرات الصيدلانية يجب أن تمتلك عدد من المعايير الرئيسية التي تؤهلها للاستخدام منها: التوافق الحيوي مع جسم الانسان (biocompatibility) وسهولة ادارتها والقدرة على إيصال الدواء الى الموقع المطلوب وغير سامة (65, 66) . أن استخدام البوليمرات في تطبيقات إيصال الدواء توفر العديد من الفوائد والمتضمنة: تحسين الايصال وضبط الخصائص الحركية والتوزيع الحيوي للادوية (67) وزيادة فعالية الدواء والحد من تأثيره السلبي (68) وتحسين زمن الانتشار وإفراز أمن للدواء (69) .

1-14. تصنيف البوليمرات طبقاً الى تحللها البيولوجي

Classification of Polymers According to Biodegradation

1-14-1. البوليمرات المتحللة بايولوجياً

Biodegradation Polymers

تلعب دوراً كبيراً في الصناعة والمعالجة الطبية وأنظمة إيصال الدواء وغيرها من المجالات الأخرى وتتحلل داخل الجسم الحي أما عن طريق التحلل الانزيمي أو غير الانزيمي أو كلاهما حيث يحدث انقسام في أواصر البوليمر مؤدية الى تآكل البوليمر من اجل إنتاج نواتج ثانوية آمنة من الناحية

السمية والتي يتم التخلص منها عن طريق المسارات الأيضية الطبيعية^(70,71). البوليمرات القابلة للتحلل البايولوجي تكون أما طبيعية مثل: الكيتوسان⁽⁷²⁾، البكتين⁽⁷³⁾، أو مصنعة مثل: بولي كابرولاكتون⁽⁷⁴⁾.

1-14-2. البوليمرات الغير متحللة بايولوجياً Non-Biodegradable Polymer

تمتاز البوليمرات الغير قابلة للتحلل البايولوجي بمتانة وقوة ميكانيكية عالية من خلال تطبيقها داخل الجسم كما في زراعة العظام والأسنان وتكون الأسطح لهذا النوع من البوليمرات طاردة للماء لتجنب الإنحلال أو عمليات التآكل⁽⁷⁵⁾. ومن الأمثلة على هذا النوع من البوليمرات هي: بولي ايثر يورثان وبولي ثنائي ميثيل سيلوكسان⁽⁷⁶⁾.

1-15-1. تصنيف البوليمرات طبقاً الى تركيبها البنائي⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾

Classification of Polymers According to its Structure

1-15-1. البوليمرات الخطية Linear Polymers

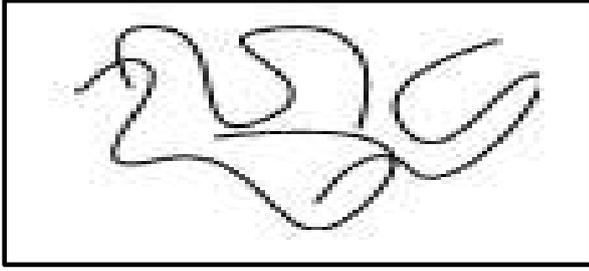
يتكون هذا النوع من سلاسل بوليمرية خطية لا تحتوي على تفرعات جانبية على طول السلسلة الرئيسية مثل: البولي اثيلين.

1-15-2. البوليمرات المتفرعة Branched polymers

يحتوي هذا النوع على فرع واحد على الأقل على طول السلسلة البوليمرية وتصنف هذه الفروع أما قصيرة (عادةً ماتكون اقل من 10 وحدة متكررة) أو طويلة مثل: الاميلوبكتين.

1-15-3. البوليمرات المتشابكة Crosslinked polymers

يتكون هذا النوع من شبكة ثلاثية الابعاد فهي غير قابلة للذوبان وأكثر استقرارية حرارية وميكانيكية من الأنواع السابقة.



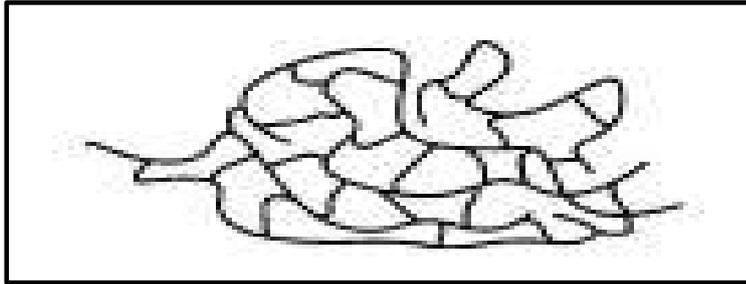
Linear polymers

خطية



Branched polymers

متفرعة



Croslinked polymers

متشابكة

شكل (10-1) : يمثل انواع البوليمرات الخطية والمتفرعة والمتشابكة

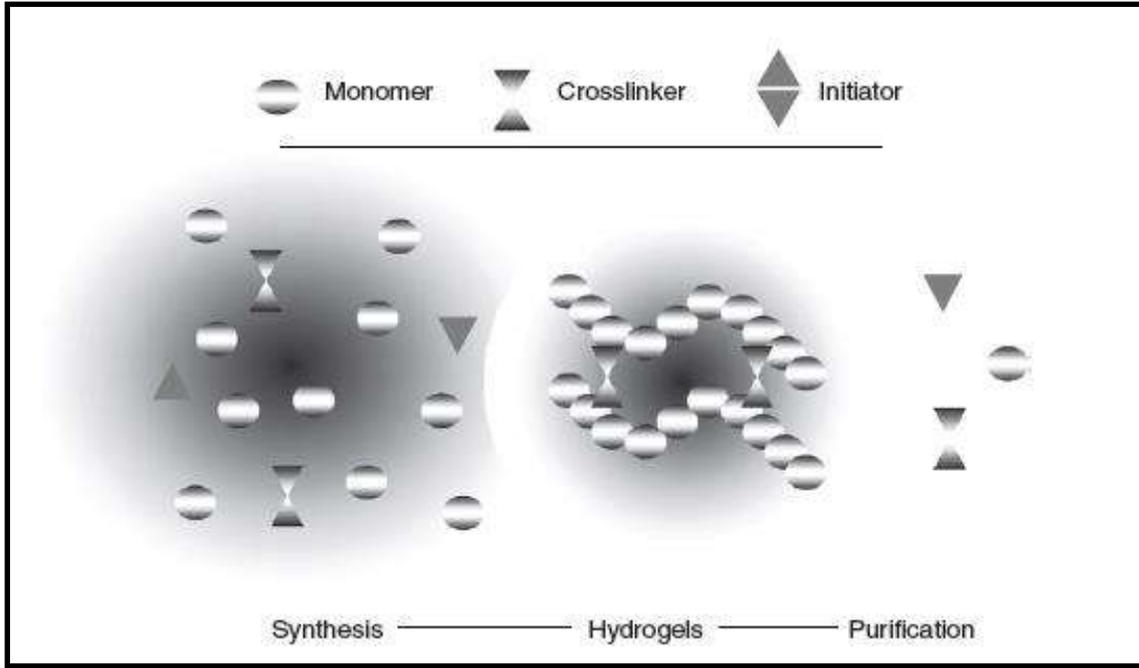
Hydrogels

16-1. الهلاميات المائية

هي عبارة عن شبكة بوليمرية متشابكة ثلاثية الأبعاد 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, CONH₂, SO₃H) في سلاسل البوليمر وأن التشابك العرضي يجعل للهلاميات المائية غير ذائبة في الماء كما تمتاز الهلاميات المائية بليونتها لذا فهي مماثلة للأنسجة الحية (80 - 82). الهلاميات المائية بصورة عامة تحضّر اعتماداً على المونمرات المحبة للماء والمونمرات الكارهة له (Hydrophobic) المستخدمة في تحضير الهلاميات المائية من أجل تنظيم الخصائص لبعض التطبيقات المحددة، وهناك ثلاثة أجزاء في تخليق الهلاميات

المائية هي : المونمر (monomer) والبادئ (initiator) والعامل المشابك (cross-linked) ويمكن

توضيح ذلك في الشكل (11-1) (84, 83) :



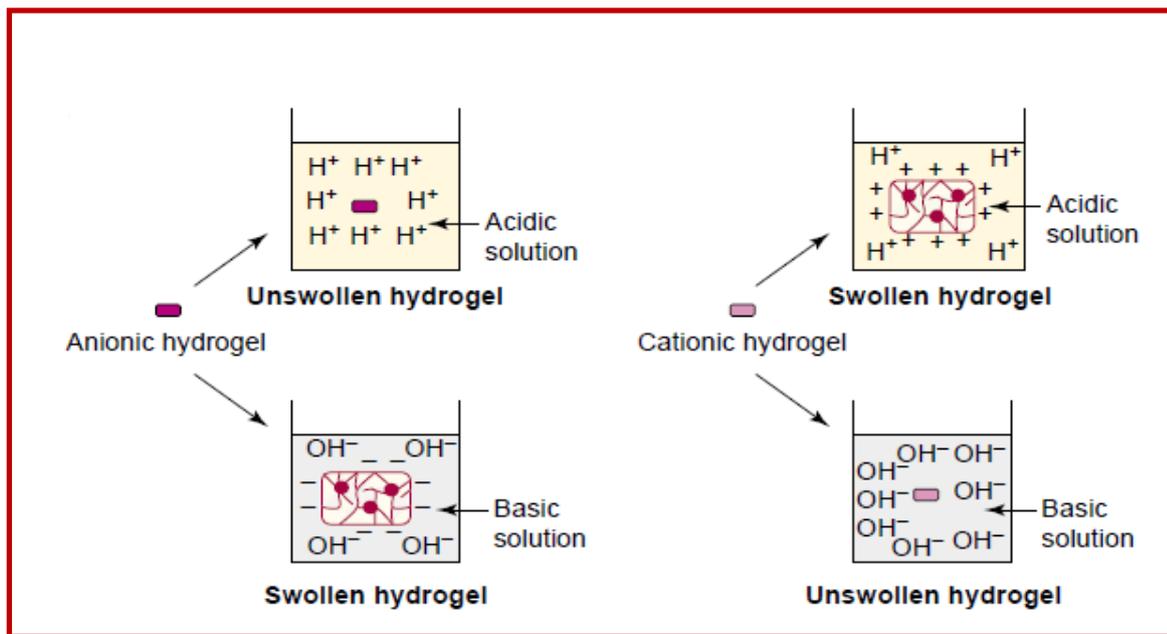
شكل (11-1) : الاجزاء الاساسية في تحضير الهلاميات المائية

استخدمت الهلاميات المائية في التطبيقات الطبية نتيجة خصائصها الجيدة الناشئة عن طبيعتها البوليمرية والتوافق الحيوي ونفاذيتها للماء (85). إذ استخدمت في المجالات الاتية : ترقيع الاوعية الدموية (86) وهندسة الأنسجة (87) وأنظمة إيصال الدواء (88) وتنقية المياه (89). بالإضافة الى ذلك تعمل الهلاميات المائية على حماية مرغوبة للمواد الدوائية من البيئة القاسية في محيط موقع الإطلاق أي انها تعمل على تحسين الاستقرار الكيميائية والفيزيائية للتركيبية الدوائية (90).

1-17. استجابة الهلاميات المائية للدالة الحامضية

The pH - Responsive Hydrogels

الهلاميات المائية الحساسة للدالة الحامضية تمتلك دوراً مهماً في أنظمة إيصال الدواء وقد تم التحقق لمختلف الهلاميات المائية الحساسة للدالة الحامضية على نطاق واسع ويتأثر سلوك الانتفاخ (Swelling) للهلاميات المائية بواسطة بيئة الدالة الحامضية للجهاز الهضمي في جسم الإنسان والتي تختلف من حامضية المعدة الى الامعاء التي تمتلك وسطاً متعادلاً، ومن ثمّ فهي تسمح لتحرر الدواء عند موقع معين⁽⁹¹⁾. تعتمد آلية استجابة الهلاميات المائية للدالة الحامضية على التركيب الكيميائي لشبكة البوليمر أي على المجاميع الوظيفية التي توجد على جانب السلسلة البوليمرية على سبيل المثال الهلاميات المائية التي تحتوي على مجاميع حامضية أو قاعدية تمتص الماء مؤدية الى تأين هذه المجاميع اعتماداً على الدالة الحامضية للمحلول لذا فإن الهلاميات التي تحتوي على مجاميع حامضية ضعيفة يزداد انتفاخها مع زيادة الدالة الحامضية للمحلول في حين أن الهلاميات التي تحتوي على مجاميع قاعدية ضعيفة يزداد انتفاخها مع نقصان الدالة الحامضية للمحلول كما موضح في الشكل (1-12)^(92,93):



شكل (1-12) : سلوك الهلاميات المائية في الأوساط الحامضية المختلفة

Literature Survey

1-18. مراجعة الأدبيات

قام الباحث (SK Bajpai) وجماعته بتحضير بوليمر الهلام المائي المتشابك بولي (ميثا حامض الأكريليك)، شخص هذا البوليمر من خلال تقنيات مختلفة مثل : حيود الأشعة السينية ومسعر المسح التبايني ومطيافية الأشعة تحت الحمراء ومجهر المسح الإلكتروني، إذ تم استخدام هذا البوليمر كسطح ماز الامتزاز دواء السيبروفلوكساسين (Ciprofloxacin) من المحاليل المائية والذي يعمل كمضاد حيوي، إذ تم دراسة عملية الامتزاز عند درجات حرارية مختلفة (37, 25, 15 °C) ودوال حامضية مختلفة وتم تفسير النتائج من خلال ايزوثيرمات لانكماير، تمكن و فرندلش، إذ بينت النتائج أن عملية الامتزاز تتبع نموذج ايزوثيرم لانكماير، وإن كمية المادة الممتزة تتخفض مع زيادة درجة الحرارة للمحلول بالتالي فان عملية الامتزاز هي باعثة للحرارة (Exothermic Process)، وإن أعظم امتزاز للدواء على سطح البوليمر وجد عند الدالة الحامضية (pH= 5 - 8) (94) .

قام الباحثين (S. K. Bajpai & Shatrudhan Jhariya) بتحضير الهلام المائي بولي (ميثا حامض الأكريليك) لإزالة دواء الاميكاسين (Amikacin) من المياه الصناعية الملوثة، أظهرت النتائج ان ايزوثيرمات الامتزاز تتبع التسلسل الاتي : Freundlich > Temkin > Langmuir وأن عملية الامتزاز تتخفض مع ارتفاع درجة الحرارة (95) .

قام الباحثين (S. K. Bajpai, Mousumi Bhowmik) بتحضير بوليمر البولي انلين (Polyaniline) من خلال البلمرة المؤكسدة للانلين وشخص هذا البوليمر بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء وتقنية التحليل الحراري الوزني، إذ استخدم كسطح ماز الامتزاز دواء الديكلوفيناك الصوديوم (Diclofenac sodium) من المحاليل المائية عند ظروف مختلفة وطبقت مختلف النماذج الحركية

وأظهرت النتائج أن حركية الامتزاز تتبع معادلة المرتبة الثانية الكاذبة وأن أعظم امتزاز للدواء على سطح البوليمر وجد عند الدالة الحامضية (pH=2)⁽⁹⁶⁾ .

تم استخدام الكرافيت الموسع (Expanded graphite) من قبل الباحث (Ling Zhang) وجماعته كسطح ماز الامتزاز دواء السلفاديازين (Sulfadiazine) من محاليلها المائية، إذ تم دراسة تأثير زمن الاتزان والدالة الحامضية ودرجة الحرارة والشدة الايونية على عملية الامتزاز وأظهرت النتائج أن عملية الامتزاز تتبع أيزوثيرم لانكماير وتمكن وأن حركية الامتزاز تتبع معادلة المرتبة الثانية الكاذبة، كما لوحظ أن سعة الامتزاز تزداد مع زيادة الدالة الحامضية للمحلول من (pH=2-6) ونقل سعة الامتزاز عند الدالة الحامضية من (pH=6-11)، كما لوحظ أن الشدة الايونية لها تأثير طفيف على عملية الامتزاز إذ وجد أن الزيادة التدريجية لايون Cl^- في محلول السلفاديازين من (0.001-0.1mol/L) يحدث تغيراً طفيفاً في عملية الامتزاز وهذا يعود الى التداخل الالكتروستاتيكي القوي بين دواء السلفاديازين والكرافيت، كذلك تم درست الدوال الترموديناميكية ($\Delta S, \Delta G, \Delta H$) والتي من خلالها وجد أن عملية الامتزاز السلفاديازين هي عملية تلقائية وباعثة للحرارة⁽⁹⁷⁾ .

قام الباحث (Jian XU) وجماعته باستخدام طين الكاولين (Kaoline) كسطح ماز لامتزاز دواء السلفاديازين (Sulfadiazine) من محاليلها المائية، إذ تم دراسة تأثير زمن الاتزان والدالة الحامضية والشدة الايونية ودرجات حرارية مختلفة (15, 25, 35 °C) على عملية الامتزاز، أظهرت النتائج أن سعة الامتزاز تزداد مع نقصان الدالة الحامضية والشدة الايونية للمحلول، وبزيادة درجة الحرارة تزداد كمية المادة الممتزة وأن حركية الامتزاز تتبع معادلة المرتبة الثانية الكاذبة، أيضا أظهرت النتائج توافق أيزوثيرمات الامتزاز مع معادلة فرنديش، كذلك درست الدوال الترموديناميكية ($\Delta G, \Delta S, \Delta H$) والتي وجد من خلالها أن عملية الامتزاز للسلفاديازين كانت تلقائية وماصة للحرارة (Endothermic Process)⁽⁹⁸⁾ .

استخدم الباحث (Fukahori) وجماعته هلام السيليكا الزيوليت (Zeolite) لامتنزاز ادوية السلفا من محاليلها المائية، إذ استخدم الامتنزاز (السلفاثيازول والسلفاميرازين والسلفاميثازول)، كما بينت الدراسة أن الدالة الحامضية لها تأثير كبير على كفاءة الامتنزاز وأن ادوية السلفا الممتزة على سطح السيليكا (الزيوليت) تقل عند انخفاض الدالة الحامضية وهذا يعود الى ذوبان الزيوليت تحت الظروف الحامضية، كما أظهرت النتائج أن أدوية السلفا في شكلها المتعادل تكون أكثر امتزازاً على سطح السيليكا (الزيوليت) بالمقارنة مع الأشكال الموجبة والسالبة وأن عملية الامتنزاز تحدث من خلال التداخلات الكارهة للماء، كما اظهرت الدراسة أن أيزوثيرم لانكماير هو المناسب لعملية الامتنزاز وإن حركية الامتنزاز تتبع معادلة المرتبة الثانية الكاذبة، أيضا اشارت النتائج أن امتزاز أدوية السلفا تحدث بشكل سريع وتصل الى حالة الاتزان خلال 15 دقيقة مشيراً الى أن هلام السيليكا (الزيوليت) هو من المواد المازة الناجحة لإزالة المستحضرات الصيدلانية من الأوساط المائية⁽⁹⁹⁾.

قام الباحث (Manal .F) وجماعته بدراسة امتزاز وتحرر دواء كلورتتراسيكلين (Chlortetracycline) من الهلام المائي هيدروكسي إيثيل ميثاكريليت - حامض ميثاكريليك المحضر بواسطة البلمرة المشتركة بين مونمر هيدروكسي اثيل ميثاكريليت ومونمر حامض ميثاكريليك عن طريق اشعة كما Gama Radiation، إذ تم تحميل الدواء على سطح البوليمر عن طريق عملية الامتنزاز المباشرة، إذ أظهرت النتائج أن سعة الامتنزاز للدواء تزداد من (8-138mg/g) من الهلام الجاف عند زيادة كمية حامض ميثا اكريليك في الهلام المائي، أما تحرر الدواء من سطح الهلام المائي تم دراسته عند درجة حرارة 37°C، كذلك أظهرت النتائج أن عملية التحرر تعتمد على الدالة الحامضية للمحلول، إذ وجد أن الحد الأدنى لتحرر الدواء عند الدالة الحامضية (pH=1) أما الحد الأعلى لتحرر الدواء وجد عند الدالة الحامضية pH (7-8) وهذا يعود الى أن مجاميع الكاربوكسيل الموجودة على سلسلة البوليمر تتأين عند درجات (pH) عالية⁽¹⁰⁰⁾.

قام الباحث (Murat S_{en}) وجماعته بدراسة التحرر المسيطر عليه لدواء التيربينافين (Terbinafine) والذي يعمل كمضاد فطري من سطح الهلام المائي بولي (الأكريل أميد - حامض الماليك) المحضر من بلمرة الأكريل أميد مع حامض الماليك، تم تحميل الدواء على سطح البوليمر من خلال عملية الامتزاز المباشرة، أظهرت النتائج أن سعة الامتزاز للهلام المائي تزداد مع زيادة حامض الماليك، إذ وجد أن عملية الامتزاز للدواء تزداد من (2-38mg/g) من الهلام الجاف عند زيادة كمية حامض الماليك في نظام الهلام المائي، كما تم دراسة تحرر الدواء في أوساط حامضية مختلفة وأظهرت النتائج أن الأوساط القاعدية لها تأثير كبير على سلوك تحرر الدواء من الهلام المائي (101).

قام الباحث (Nazar M) وجماعته بتحضير بوليمر الهلام المائي بولي (كيتوسان - حامض الأكريليك) من خلال البلمرة المطعمة بين بوليمر الكيتوسان (Chitosan) مع مونمر حامض الأكريليك (Acrylic acid) مع استخدام (MBA) كعامل مشابه وبيروكسيد البنزويل كبادئ للتفاعل، تم تشخيص البوليمر من خلال مطيافية الأشعة تحت الحمراء ومجهر المسح الإلكتروني إذ وجد أن السطح الخارجي للبوليمر يكون على شكللياف أسفنجية، استخدم هذا البوليمر لدراسة التحرر المسيطر عليه لدواء الفيراباميل (Verapamil) إذ تم دراسة التحرر عند دوال حامضية مختلفة (1.2 , 5.5 , 6.5 , 7.5) وظهرت النتائج أن عملية الانتفاخ تزداد مع زيادة محتوى حامض الأكريليك في تركيب الهلام المائي وهذا يعود الى وجود مجاميع الكربوكسيل والذي تتأين عند درجات pH عالية، من ناحية أخرى زيادة محتوى الكيتوسان يزداد الانتفاخ في الوسط الحامضي لكن هذا الانتفاخ ليست بشكل كبير وهذا يعود الى تأين مجاميع الامين الموجودة في تركيب الهلام المائي، اثبتت النتائج أن حركية تحرر الدواء من الهلام المائي تكون أقل عند الدالة الحامضية (pH=1.2) في حين يزداد تحرر الدواء عند الدالة الحامضية (pH) =7.5، بينت النتائج أيضا انخفاض تحرر الدواء مع زيادة درجة العامل المشابك (102).

قام الباحث (Nazar Mohammad) وجماعته بتحضير بوليمر الهلام المائي المتشابك (أسيئات الفينيل - حامض الأكريليك)، إذ حضر هذا البوليمر من خلال بلمرة الجذور الحرة مع استخدام (MBA) كعامل مشابك، وشخص البوليمر من خلال مطيافية الأشعة تحت الحمراء ومجهر المسح الإلكتروني، استخدم البوليمر لدراسة تحرر دواء الأسبرين (Asprin)، كما تمت دراسة التحرر عند درجة حرارة 37 °C ودوال حامضية مختلفة (1.2, 5.5, 7) واطهرت النتائج أن تحرر الأسبرين يزداد عند الدالة الحامضية (pH=7)، أيضا بينت النتائج أن تحرر الأسبرين يزداد مع زيادة محتوى حامض الأكريليك في الهلام المائي (103).

قام الباحث (Mohammad sadeghi) وجماعته بدراسة التحرر المسيطر عليه لدواء اسيتامينوفين (Acetaminophen) من سطح الهلام المائي المتشابك (كربوكسي ميثيل السليلوز - الأكريل أميد)، إذ تم تحضير البوليمر من خلال البلمرة المشتركة المطعمة بين مونمر الأكريل أميد وبوليمر كربوكسي ميثيل السليلوز مع استخدام (MBA) كعامل مشابك وبيرسلفات الأمونيوم كبادئ للتفاعل، تم فحص البوليمر بواسطة مجهر المسح الإلكتروني وجد انه ذات بنية مسامية، كما تم دراسة التحرر في سائل المعدة الافتراضي (pH=1.2) وسائل الامعاء الافتراضي (pH =7.4)، اظهرت النتائج أن تحرر اسيتامينوفين من الهلام المائي يكون اعلى عند (pH=7.4)، كما لوحظ أن تحرر الدواء يقل مع زيادة محتوى العامل المشابك (104).

قام الباحث (Talib Hussain) وجماعته بتحضير بوليمر الهلام المائي المتشابك بولي (حامض الأكريليك - فينيل حامض السلفونيك)، إذ حضر البوليمر من خلال البلمرة بالجذور الحرة باستخدام الاثلين كلايكول ثنائي ميثاكريليت كعامل مشابك وبيروكسيد البينزويل كبادئ للتفاعل، كما شخص البوليمر من خلال مطيافية الاشعة تحت الحمراء والتحليل الحراري الوزني ومسعر المسح التبايني، استخدم هذا البوليمر لدراسة التحرر المسيطر عليه لدواء ايزوسوربيد أحادي النترات (Isosorbide mononitrate)،

تم إجراء الدراسة عند درجة حرارة 37°C ودوال حامضية مختلفة (1.2 , 5.5 , 6.5 , 7.5)، اظهرت النتائج أن انتفاخ الهلام المائي يزداد عندما يزداد تركيز فينيل حامض السلفونيك ويقل عندما يزداد تركيز حامض الأكريليك والعامل المشابك، أيضا اظهرت النتائج ان تحرر الدواء يزداد عند الدالة الحامضية ($\text{pH}=7.5$) وهذا يعود الى تأين مجاميع الكربوكسيل ومجاميع السلفونيل مما يؤدي الى تنافر ايوني داخلي لسلسلة البوليمر وهذا يؤدي الى زيادة سعة الانتفاخ للهلام المائي⁽¹⁰⁵⁾.

19-1. اهداف الدراسة

Aims of The Study

تهدف هذه الدراسة الى تحضير بوليمر الهلام المائي المتشابك (الأكريل أميد - حامض الكروتونك) واستخدامه كسطح ماز في امتزاز وتحضير الأقراص الدوائية للسلفاديازين والسلفاثيازول ذات تأثير علاجي لفترات طويلة .

- 1- دراسة فعالية البوليمر واستخدامه كسطح ماز لامتزاز المواد الدوائية من محاليلها المائية .
- 2- دراسة تأثير الظروف المختلفة (الدالة الحامضية وزمن الاتزان ودرجة الحرارة والشدة الايونية) على عملية امتزاز المواد الدوائية .
- 3- حساب الدوال الترموديناميكية ($\Delta G, \Delta S, \Delta H$) لعملية الامتزاز .
- 4- معرفة حركية الامتزاز للمواد الدوائية على سطح البوليمر الماز .
- 5- دراسة اطلاق الدواء من سطح البوليمر وضمن الدالة الحامضية للمعدة والأمعاء الدقيقة خارج الجسم (*in vitro*) لبيان مدى صلاحية الادوية التي تخضع لنظام الاطلاق البطيء .
- 6- دراسة تأثير الشدة الايونية على عملية إطلاق الادوية من شبكة البوليمر .

الفصل الثاني

الجزء العملي

**Experimental
Partial**

Used Instruments

1-2. الأجهزة المستخدمة

استخدم عدد من الأجهزة في هذه الدراسة وكما موضح في الجدول أدناه :

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
7	جهاز قياس الدالة الحامضية pH-meter	pH-3110	Intertek, Germany
8	مسخن ذو محرك مغناطيسي Hotplate-Stirrer	L-81	Jlabtech, Korea
9	جهاز تقطير Distilled- water	CO-LTD	Jlabtech, Korea
10	جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء FTIR	8500	Shimadzu, Japan
11	Differential scanning calorimetry مسعر المسح التبايني	DSC 131 Evo, Setaram	France
12	المجهر الالكتروني الماسح Scanning Electron Microscopy	Quanta450	FEL, Bruker
13	Thermal Gravemetric Analysis	TGA4000	Perkin Elmer, USA
14	Tablet Machine	TP1.5	China

Chemicals

2-2. المواد الكيميائية

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

بالتقاوه العالية ولم تعالج بأي عملية تنقية عليها.

جدول (2-2) : المواد الكيميائية

No	Compound	Company	M.wt.	Purity %
1	Acrylamide	Himedia	71.08	99.0
2	Crotonic acid	Himedia	86.09	99.0
3	Calcium Carbonate	Fluka	100.086	99.0
4	Ethanol	ENERGY	46.07	95.0
5	Hydrochloric Acid	Fluka	36.5	37.0 w/w
6	Nitrogen Gas	Xinrui	28.01	-
7	Potassium persulfate	Fluka	270.3	99.9
8	Potassium chloride	Fluka	74.55	99.5
9	Sodium Chloride	Fluka	58.5	99.5
10	Sodium Hydroxide	Fluka	39.99	99.0
11	N,N'-Methylene- bis-acrylamide	Sigma Alderich	154.15	99.9
12	Tetramethylethylenediamine	Himedia	116.208	99

The Drugs

2-3. المواد الدوائية المستعمله

أستعمل أيضا في هذه الدراسة المواد الدوائية المبينة أدناه في الجدول (3-2) .

الجدول (3-2) : المواد الدوائية المستعمله

Compound	Company	M.Wt	Solubility
Sulfadiazine	Sigma-Aldrich	250.27	77mg/L
Sulfathiazole	Sigma-Aldrich	255.31	373mg/L

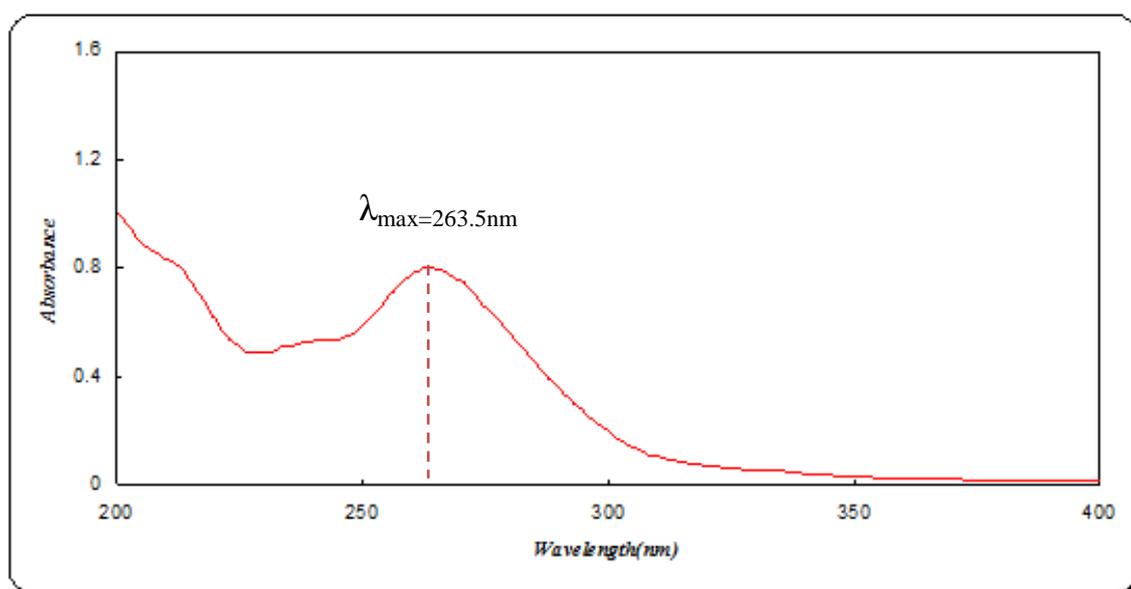
4-2. تعيين الطول الموجي الأعظم (λ_{max}) للسلفاديازين والسلفاثيازول**Determination of Maximum Wavelength of Sulfadiazine and Sulfathiazole**

تم تسجيل طيف الأشعة فوق البنفسجية (U.V) للمواد الدوائية السلفاديازين والسلفاثيازول المذابة

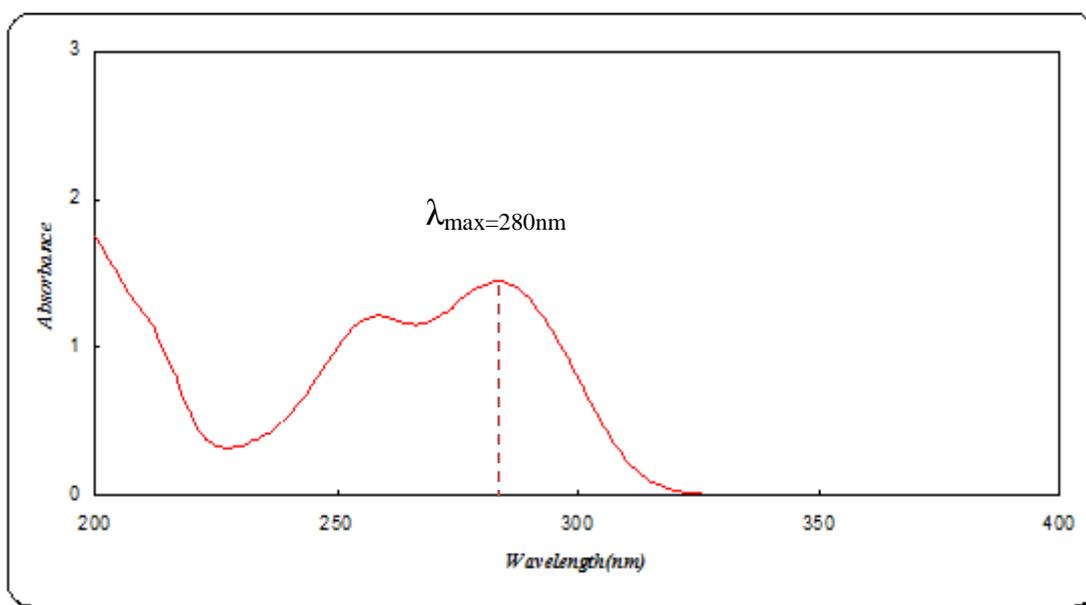
في الأوساط المائية بتركيز (25mg/L)، ثم سجل طيف (U.V) باستخدام خلية الكوارتز سمكها 1cm^{-1}

إذ وجد أن (λ_{max}) يساوي 263.5nm للسلفاديازين و 280nm بالنسبة للسلفاثيازول كما موضحة في

الشكل (1-2) والشكل (2-2) :



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



شكل (2-2) : طيف الأشعة فوق البنفسجية للسلفاثيازول النقي

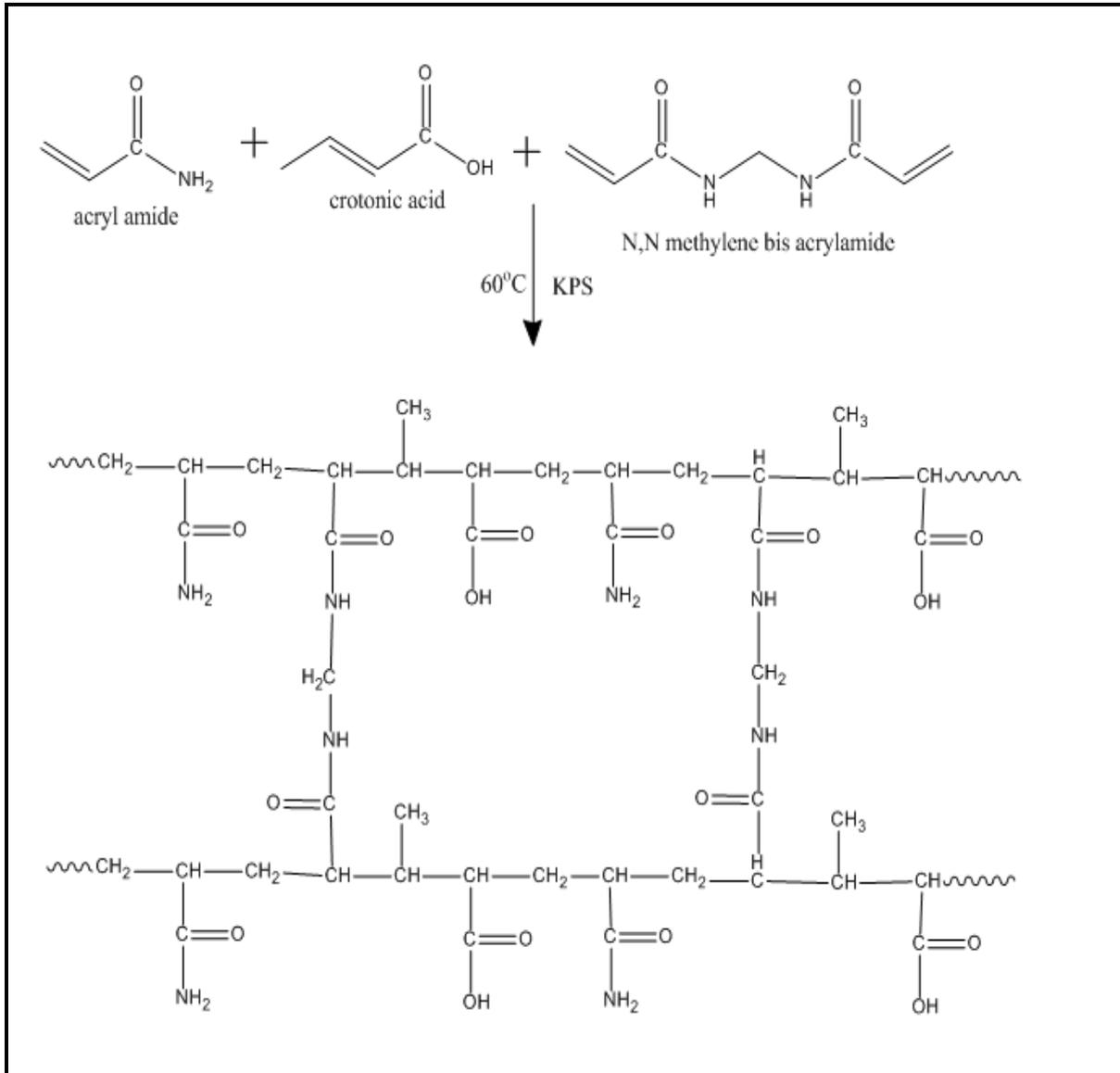
Preparation of Adsorbent Surface

5-2. تحضير السطح الماز

هناك سلسلة من العمليات التي يتم فيها تحضير سطح الهلام المائي المتشابك AAm-co-CA والمتضمنه إذابة 5gm من الأكريل أمايد (AAm) في 5ml من الماء المقطر ثم يضاف 100mg من حامض الكروتونك 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 المشابك MBA (المحضر بإذابة 0.1gm في 5ml من الماء المقطر) الى مزيج التفاعل بواسطة قمع الفصل . ثم يضاف بعد ذلك البادئ Initiator بيرسلفات البوتاسيوم KPS (المحضر بإذابة 0.02gm في 2ml من الماء المقطر) بشكل قطرات الى مزيج التفاعل، و يضاف 1.25ml من TMEDA كمسرّع للتفاعل . كل هذه العمليات تتم بوجود غاز النيتروجين (N₂) . 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^(106, 107). يمكن توضيح المعادلات الكيميائية لتحضير

البوليمر في الشكل الآتي (2-3) :



شكل (2-3) : خطوات تحضير البوليمر المتشابك AAm-co-CA



شكل (2-4) : صورة فوتوغرافية للبوليمر المحضر

2-6 . دراسة نسب الانتفاخ للبوليمر المحضر

Study of Swelling Ratio of prepared polymer

تم دراسة نسبة الانتفاخ للبوليمر المحضر وذلك من خلال وضع 1gm من البوليمر في أوساط حامضية مختلفة (pH=1.2 , pH=5 , pH=7.4) وخلال أوقات مختلفة يتم سحب البوليمر من المحاليل ووضعه على ورقة ترشيح للتخلص من السائل الزائد ثم تحسب نسبة الانتفاخ حسب المعادلة الآتية :

$$\text{Swelling Ratio} = \frac{w_s - w_d}{w_d} * 100 \quad \text{-----} \quad (1-2)$$

إذ أن :

W_s : تمثل وزن الهلام المنتفخ ، W_d : وزن الهلام الجاف

Preparation of Adsorbent Surface**7-2. تهيئة السطح الماز**

يتم طحن البوليمر (AAm- co- CA) بشكل دقيق لغرض الحصول على دقائق ناعمة بعدها يتم نخل المسحوق المطحون باستخدام مناخل مناسبة (Sieves) ذات أحجام (250µm، 120 µm، 75µm)، إذ اختيرت الدقائق ذات القياس (75µm) لإتمام جميع التجارب في هذه الدراسة .

Analysis of Prepared Surface**8-2. تحليل السطح المحضر**

تم تحليل السطح المحضر من خلال تقنيات المجهر الإلكتروني الماسح (SEM) الذي تم إجراؤه في جامعة بابل كلية الصيدلة والتحليل الحراري الوزن (TGA) في جامعة المثنى كلية العلوم، إما تحاليل الأشعة تحت الحمراء (FTIR) ومسعر المسح التبايني (DSC) تم إجراؤها في مختبرات جامعة القادسية كلية التربية .

1-8-2. تحليل اطياف الأشعة تحت الحمراء**Fourier Transform Infrared (FTIR) Analysis**

تم استخدام تقنية الأشعة تحت الحمراء (FTIR) لتحديد المجاميع الفعالة التي توجد في تركيب البوليمر المتشابك (AAm- co- CA) . إذ تم الحصول على طيف (FTIR) ضمن مدى العدد الموجي من $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ وقد استخدم قرص بروميد البوتاسيوم (KBr) في هذا التحليل .

2-8-2. المجهر الإلكتروني الماسح Scanning Electron Microscopy (SEM)

أستخدم المجهر الإلكتروني الماسح لدراسة خصائص البنية الخارجية (Morphology) للبوليمر المحضر والبوليمر الماز للدواء، إذ تم القياس باستخدام فولتية (5-12.5) Kv وعند قوى تكبيرية مختلفة .

Differential Scanning Calorimetry**3-8-2. مسعر المسح التبايني**

تستخدم هذه التقنية لدراسة الخصائص الفيزيائية الحرارية للبوليمرات مثل درجة التحول الزجاجي (T_g) ودرجة التبلور (T_c) ودرجة الانصهار (T_m) ، إذ تم تسخين عينة البوليمر المحضر (AAm-co-CA) عند درجة حرارية من 20°C الى 450°C وكانت سرعة التسخين 5°C لكل دقيقة .

Thermal Gravimetric Analysis**4-8-2. التحليل الحراري الوزني**

تستخدم هذه التقنية لدراسة الخصائص الحرارية للبوليمر وتعطينا معلومات عن الخواص الفيزيائية مثل التبخر والتسامي وتغير الحالة وأيضا تعطينا معلومات عن العمليات الكيميائية مثل : الذوبان والتحلل وفقدان الماء . إذ تعتمد هذه التقنية على قياس النقص في الوزن نتيجة التسخين إذ تم تسخين العينة من (100°C الى 800°C)، إذ لوحظ أن مكونات العينة تبدأ بالتحلل مع زيادة درجة الحرارة .

9-2. تحضير المحاليل القياسية للأدوية**Preparation of Stock Solution of Drugs****1-9-2. تحضير المحلول القياسي للسلفاديازين (50mg/L)****Preparation of Stock Solution of Sulfadiazine**

حضر المحلول القياسي بإذابة 0.05gm من السلفاديازين في كمية قليلة من محلول ($\text{pH}=1.2$)

تم النقل بعناية الى القنينة الحجمية سعة 1000mL وإكمال الحجم بواسطة محلول ($\text{pH}=1.2$) الى حد العلامة .

2-9-2. تحضير المحلول القياسي للسلفاثيازول (50mg/L)

Preparation of Stock Solution of Sulfathiazole

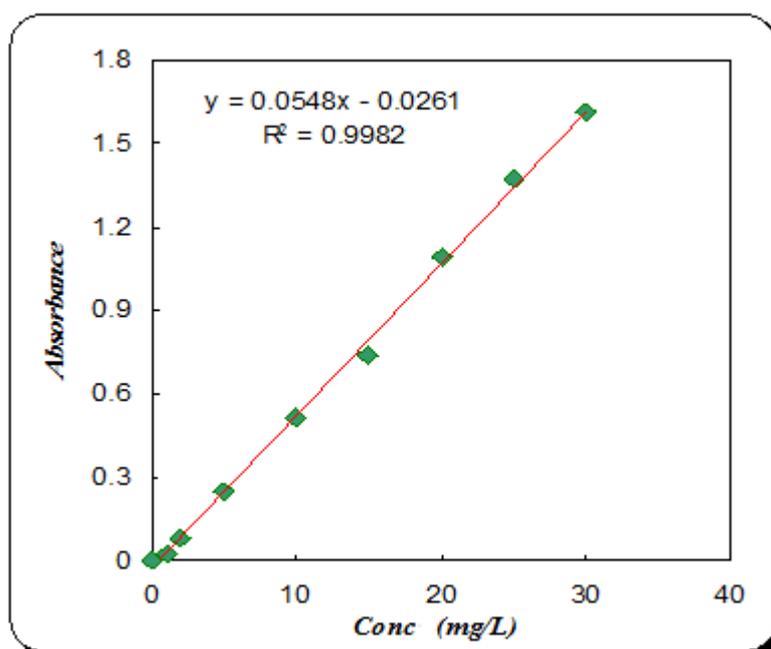
حضر المحلول القياسي بإذابة 0.05gm من السلفاثيازول في كمية قليلة من محلول (pH=1.2) ثم النقل بعناية الى القنينة الحجمية سعة 1000mL و إكمال الحجم بواسطة محلول (pH=1.2) الى حد العلامة .

Calibration Curves

10-2. منحنيات المعايرة

1-10-2. منحنى المعايرة للسلفاديازين Calibration Curve of Sulfadiazine

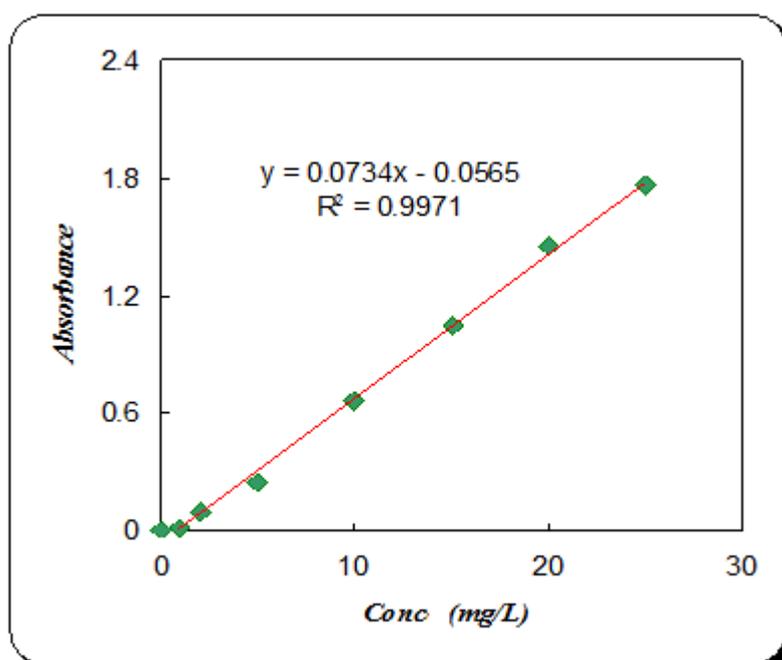
تم تعيين منحنى المعايرة للسلفاديازين من خلال تحضير سلسلة من المحاليل القياسية للسلفاديازين بتراكيز تتراوح (1-30mg/L) وباستخدام جهاز (UV-Visible) تم الحصول على قيم الامتصاصية (Absorbance) لهذه المحاليل عند الطول الموجي الأعظم 263.50nm، ومن خلال رسم قيم الامتصاصية مقابل التركيز تم الحصول على منحنى المعايرة كما في الشكل (2-5) :



الشكل (2-5) : منحنى المعايرة لدواء السلفاديازين عند pH=1.2

2-10-2. منحنى المعايرة للسلفاثيازول Calibration Curve of Sulfathiazole

تم تحضير محاليل مختلفة التركيز من المحلول القياسي للسلفاثيازول والتي تتراوح (1-30mg/L) وباستخدام جهاز (UV-Visible) تم قياس الامتصاصية (Absorbance) لهذه المحاليل عند الطول الموجي الأعظم 280nm ، إذ تم الحصول على منحنى المعايرة من خلال رسم قيم الامتصاصية مقابل التركيز بحسب قانون بير- لامبرت كما في الشكل (2-6) :



شكل(2-6) : منحنى المعايرة لدواء السلفاثيازول عند pH=1.2

2-11. تحديد وزن المادة المازة**Determine of Weight of Adsorbent**

تم أخذ سلسلة من الأوزان (0.01 - 0.3gm) من البوليمر المحضر واضيف لها 10ml من محلول الدواء بتركيز 25mg/L ثم توضع في جهاز الرج (Shaker) لمدة ساعتين بعد ذلك تفصل بواسطة جهاز الطرد المركزي ثم تقاس الامتصاصية لكل محلول لتحديد الوزن المناسب لعملية الأمتزاز .

2-12. 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 أضيف لها 0.1gm من البوليمر ووضعها في جهاز الرج (Shaker) عند درجة حرارية 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 .

جدول (2-4) : زمن الاتزان الأمثل الامتزاز نوعي الدواء على سطح البوليمر الماز

<i>Adsorbent</i>	<i>Adsorbate</i>	<i>Equilibrium time (min)</i>
AAm-co-CA	Sulfadiazine	90
	Sulfathiazole	120

Adsorption Isotherms

2-13. ايزوثيرمات الامتزاز

لإيجاد ايزوثيرم الامتزاز تم تحضير تراكيز مختلفة من المادة الممتزة (Adsorbate) ضمن المدى (1-50mg/L) واضيف 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 و 120 دقيقة بالنسبة للسلفاثيازول، إذ تم تحديد تراكيز الادوية طيفياً بواسطة جهاز (UV- Visible) ثم وجدت كمية المادة الممتزة من خلال العلاقة الآتية :

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

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 (gm) .

Q_e : كمية المادة الممتزة (mg/g) .

2-14. العوامل المؤثرة على عملية الامتزاز

Factors Influencing Adsorption Process

Effect of Temperature

2-14-1. تأثير درجة الحرارة

تم دراسة تأثير درجة الحرارة على امتزاز البوليمر للمحاليل الدوائية وعند درجات حرارية مختلفة (15, 25, 30, 35 °C)، إذ أُضيف 0.1gm من البوليمر الى تراكيز مختلفة (1-50mg/L) من المحاليل الدوائية وتم وضعها في جهاز الرجّ (Shaker) لمدة 90 دقيقة بالنسبة للسلفاديازين و 120 دقيقة بالنسبة للسلفاثيازول بعدها تفصل بواسطة جهاز الطرد المركزي وتقاس الامتصاصية للمحاليل الدوائية بواسطة جهاز (UV- Visible) .

Effect of Ionic Strength

2-14-2. تأثير الشدة الايونية

في هذه الدراسة استخدمت اوزان مختلفة (0.01- 0.3 gm) من ملح كلوريد الصوديوم NaCl وكلوريد البوتاسيوم KCl و كاربونات الكالسيوم CaCO₃ . إذ تمّ دراسة كل ملح على حدة وذلك بإضافة كل وزن من الملح الى 10 mL من محلول الدواء بتركيز 25mg/L مع 0.1gm من البوليمر ووضعت

هذه المحاليل في جهاز الرجّ (Shaker) لمدة 90 دقيقة بالنسبة للسلفاديازين و 120 دقيقة للسلفاثيازول بعد ذلك فصلت بواسطة جهاز الطرد المركزي وقيست الامتصاصية لها .

Effect of pH

3-14-2. تأثير الدالة الحامضية

تم دراسة تأثير الدالة الحامضية على عملية الامتزاز من خلال تحضير محاليل مختلفة الدوال الحامضية (11-1.2 pH) وذلك باستعمال 1mol/L من محلول حامض الهيدروكلوريك مع 1mol/L من محلول هيدروكسيد الصوديوم، وتم ضبط الـ (pH) من خلال جهاز قياس الدالة الحامضية، إذ تمّ تثبيت درجة الحرارة والتركيز لكلا محلولي الدواء مع إضافة 0.1gm من البوليمر عند قيم الدوال الحامضية المختلفة بعد ذلك تمت متابعة تغير الدالة الحامضية مع كمية المادة الممتزة (q_e) من خلال رسم الدالة الحامضية مقابل كمية المادة الممتزة لمعرفة تأثيرها على عملية الامتزاز .

Preparation of Matrix Tablets

2-15. تحضير الاقراص القالبية

2-15-1. تحضير الاقراص القالبية للسلفاديازين

Preparation of Matrix Tablets of Sulfadiazine

يضاف 1gm من البوليمر الى 100mL من محلول السلفاديازين المحضّر في محلول (pH=1.2) بتركيز 50mg/L ثم يوضع في جهاز الرجّ (Shaker) لمدة 90 دقيقة عند درجة حرارة 15°C بعد ذلك يفصل السطح عن المحلول ويجفّف البوليمر مع الدواء المحمل في فرن التجفيف عند درجة حرارة 60°C ثم يكبس على شكل أقراص ذات سمك (4mm) وذات قطر (10mm) كما موضحة في الشكل (2-7) .

2-15-2. تحضير الاقراص القالبية للسلفاثيازول

Preparation of Matrix Tablets of Sulfathiazole

يضاف 1gm من البوليمر الى 100mL من محلول السلفاثيازول المحضر في محلول (pH=1.2) بتركيز 50mg/L ثم يوضع في جهاز الرج (Shaker) لمدة 120 دقيقة عند درجة حرارة 15°C بعد ذلك يفصل السطح عن المحلول ويجفف البوليمر مع الدواء المحمل في فرن التجفيف عند درجة حرارة 60°C ثم يكبس على شكل اقراص ذات سمك (4mm) وذات قطر (10mm) كما موضحة في الشكل (2-7) :



شكل (2-7) : الاقراص الدوائية المحضرة

2-16. دراسة تحرر الدواء في المختبر

In Vitro Drug Release Studies

تم دراسة حساسية الأقراص الدوائية المحضرة للدالة الحامضية في أوساط حامضية مختلفة، إذ تمّ دراسة التحرر للمادة الدوائية في سائل المعدة الافتراضي (pH=1.2) وكذلك عند الدالة الحامضية (pH=5) وسائل الأمعاء الافتراضي (pH=7.4) حيث وضعت الأقراص المحضرة بوزن 0.2gm في

20 mL من الاوساط الحامضية المختلفة ثم وضعها في جهاز الرجّ (Shaker) عند سرعة (150 دورة / دقيقة) و درجة حرارة $37 \pm 5^\circ \text{C}$ وخلال أزمنا مختلفة يتم سحب 3mL من المحاليل وقياس الامتصاصية لها بواسطة جهاز (UV-Visible) لمعرفة كمية الدواء المتحرر . يتم حساب كمية الدواء المتحرر من خلال العلاقة الآتية (108) :

$$\text{Amount drug release} = \frac{C_e * V}{m} \quad \text{-----} \quad (3-2)$$

إذ أن :

C_e : تركيز الدواء المتحرر عند الاتزان بوحدة (mg/L)

V : حجم المحلول (L)

m : وزن المادة المازة (gm)

اما النسبة المئوية لتحرر الدواء فيتم حسابها من العلاقة الآتية :

$$\text{Percentage drug release (\%)} = \frac{\text{amount drug release}}{\text{amount drug loading}} * 100 \quad \text{-----} \quad (4-2)$$

17-2. تأثير الشدة الايونية على تحرر الدواء

Effect of Ionic Strength on Drug Release

تم دراسة تأثير الشدة الايونية على تحرر المواد الدوائية من الأقراص القالبية وذلك بإضافة وزن (0.2gm) من الملح الى 20 mL من محلول (pH= 7.4) والحاوية على الاقراص الدوائية المحضرة ثم وضعها في جهاز الرجّ (Shaker) عند سرعة (150 دورة / دقيقة) ودرجة حرارة $37 \pm 5^\circ \text{C}$ وخلال أزمنا مختلفة يتم سحب 3mL من المحاليل وقياس الامتصاصية لها لمعرفة كمية الدواء المتحرر من الأقراص القالبية عند وجود الاملاح .

الفصل الثالث

النتائج والمناقشة

**Results and
Discussion**

1-3. تحليل السطح بتقنية FTIR

Analysis of the Surface by FTIR

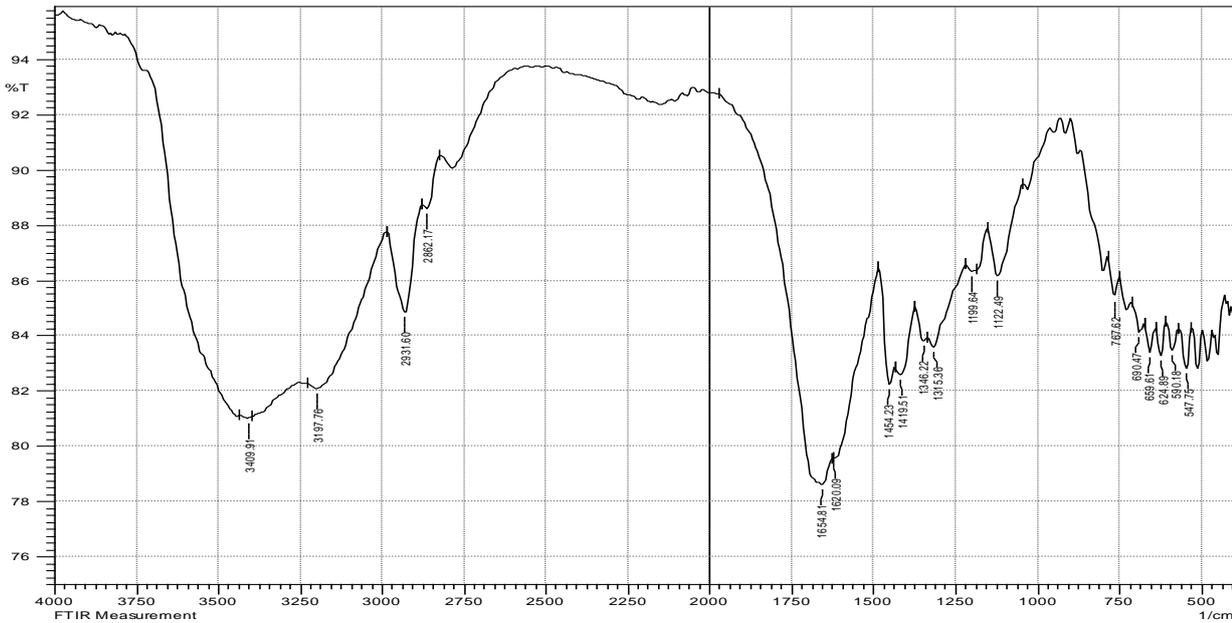
1-1-3. تحليل السطح قبل الامتزاز Analysis of Surface before Adsorption

تم استخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء في تشخيص مواقع الحزم في طيف البوليمر (AAm-co-CA) لوصف التآصر بين الذرات حول مواقع حزم كل من المجاميع الوظيفية الفعالة للكاربونيل والأمين في مجموعة الامايد ومجموعة الهيدروكسيل والكاربونيل في مجموعة الكاربوكسيل ضمن مدى اعداد موجية تتراوح بين $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ حيث تم تشخيص الهلام المائي بعد تجفيفه عند درجة حرارة 70°C وسحقه مع بروميد البوتاسيوم (KBr) جيداً ومن ثم الحصول على النتائج كما في الجدول (1-3).

جدول (1-3) : قيم FTIR للمجاميع الوظيفية للبوليمر المحضر (AAm-co-CA)

Wave number (cm^{-1})	Assignment groups
3409	O-H, N-H Overlapping amide, carboxylic acid
2931	C-H (-CH ₃) Stretching
2862	C-H (-CH ₂) Stretching
1664	C=O carbonyl group of carboxylic acid
1620	C=O carbonyl group of amide
1419	O-H bending carboxylic acid
1315	C-N alphatic stretching
1199	C-O stretching of carboxylic group
1122	C-C alphatic streching
1454	N-H bending
547	C-H bending

لقد أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء في الشكل (1-3) ظهور حزمة امتصاص عريضة عند المدى $3500-3197 \text{ cm}^{-1}$ والتي تدل على وجود تداخل (Overlapping) بين حزمة (OH) وحزمة (NH) اما الحزم التي تظهر عند المديات $2950 - 2800 \text{ cm}^{-1}$ تمثل الاهتزاز الامتطاطي لمجاميع الاكيل (CH_3- CH_2-) ويعزى ذلك الى وجود أواصر (C-H) في المركبات الاليفاتية . أيضا ظهور حزم عند العدد الموجي $1750-1600 \text{ cm}^{-1}$ تدل على وجود أواصر الكربونيل (C=O) لمجاميع الكاربوكسيل والامايد، اما الحزم التي تظهر عند المدى $1400 - 1000 \text{ cm}^{-1}$ يشير الى وجود أواصر (C-N) و (C-O) و (C-C) الاليفاتية (110,109) .



الشكل (1-3) : طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للبوليمر AAm-co-CA

2-1-3. تحليل السطح بعد امتزاز دواء السلفاديازين

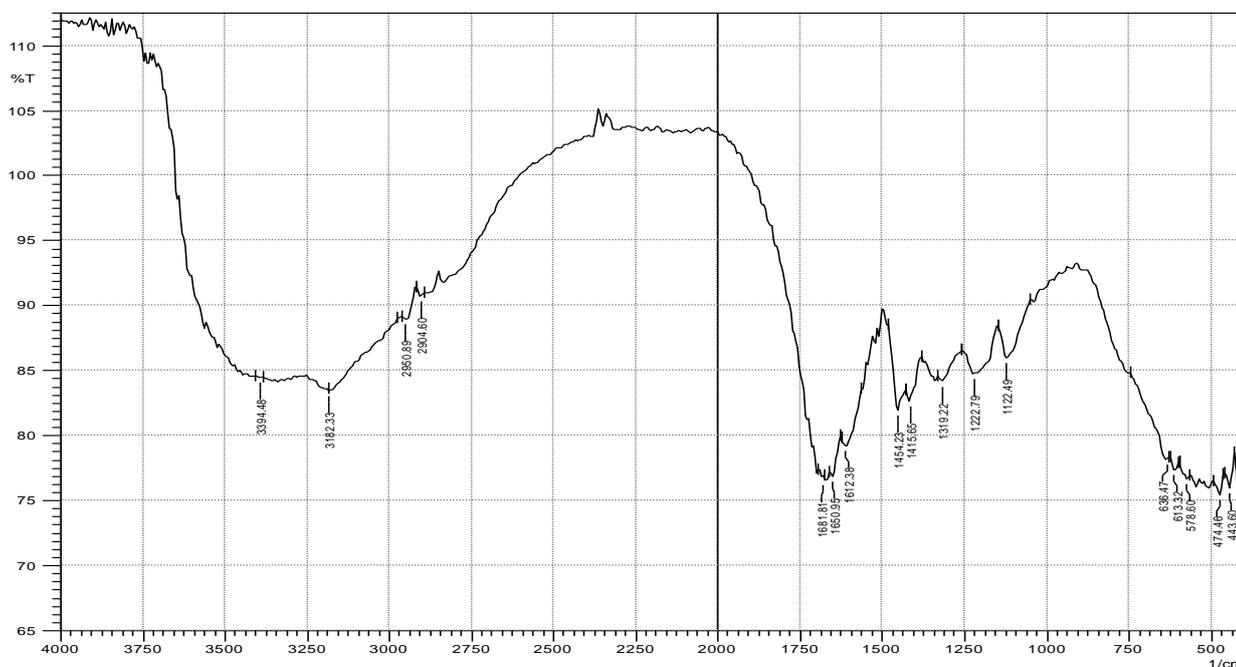
Analysis of Surfaces after Sulfadiazine Adsorption

يوضح الجدول (2-3) المجاميع الوظيفية الرئيسية الموجودة على سطح البوليمر الماز لدواء

السلفاديازين :

جدول (3-2) : قيم FTIR للمجاميع الوظيفية لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز

Adsorbent	Assignment groups	Wavenumber (cm ⁻¹)
		<i>Sulfadiazine</i>
AAm-co-CA	O-H, N-H Overlapping amide, carboxylic acid	3394
	C=O carboxylic acid	1681
	C=O amide stretching	1650
	O-H bending	1415
	C-N stretching	1319
	C-O stretching	1222



الشكل (3-2) : طيف الأشعة تحت الحمراء لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر

AAm-co-CA

3-1-3. تحليل السطح بعد امتزاز دواء السلفاثيازول

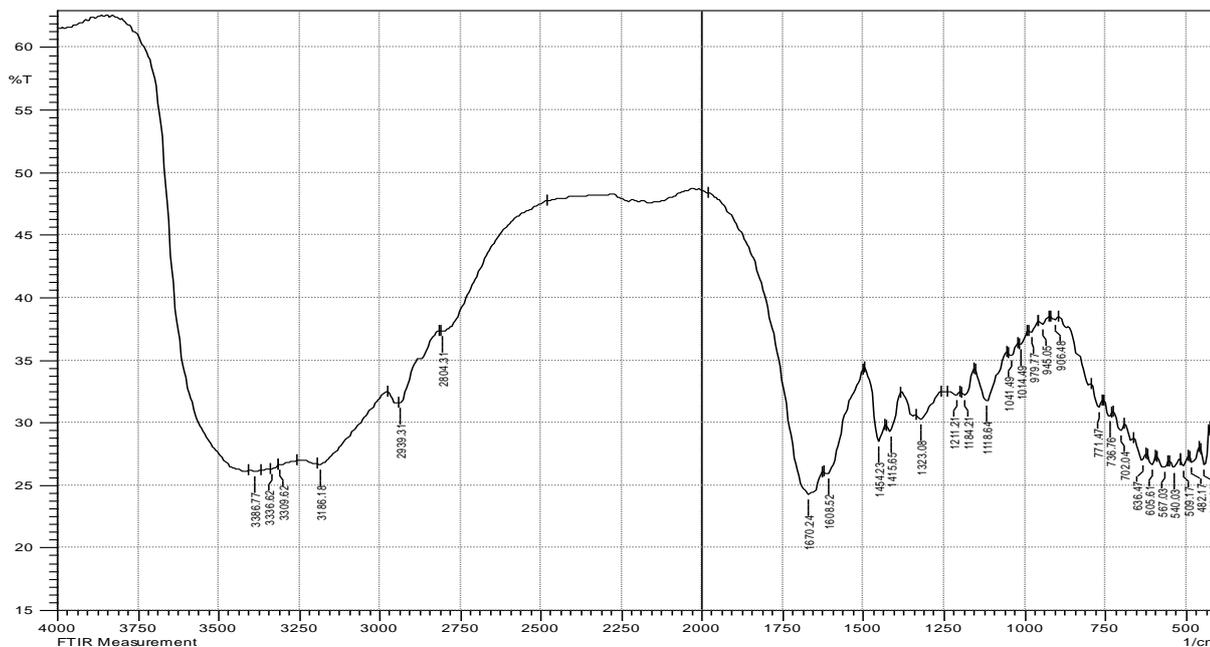
Analysis of Surfaces after Sulfathiazole Adsorption

يوضح الجدول (3-3) المجاميع الوظيفية الرئيسية الموجودة على سطح البوليمر الماز لدواء

السلفاثيازول :

جدول (3-3) : قيم FTIR للمجاميع الوظيفية لامتماز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز

Adsorbent	Assignment groups	Wavenumber (cm^{-1})
		<i>sulfathiazole</i>
AAm-co-CA	O-H, N-H Overlapping amide, carboxylic acid	3386
	C=O carboxylic acid	1670
	C=O amide stretching	1608
	O-H bending	1415
	C-O stretching	1184
	C-N stretching	1323



الشكل (3-3) : طيف الاشعة تحت الحمراء FTIR لامتماز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر

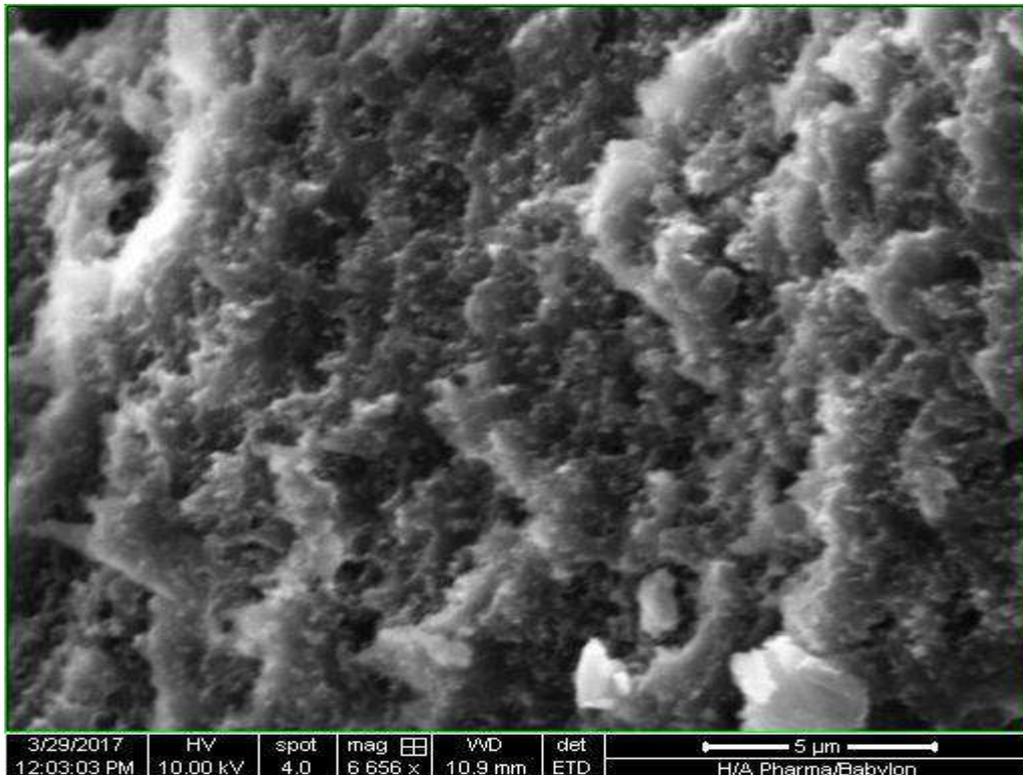
الماز AAm-co-CA

المجاميع الوظيفية تكون متشابهة في الأنظمة الدوائية السلفاديازين (Sulfadiazine) والسلفاثيازول (Sulfathiazole) والتي تسبب انزياًحاً وانخفاضاً في حزم الامتصاص للمجاميع الفعالة الموجودة على سطح البوليمر نتيجة التاصر الهيدروجيني مع هذه المجاميع الموجودة على سطح البوليمر الماز .

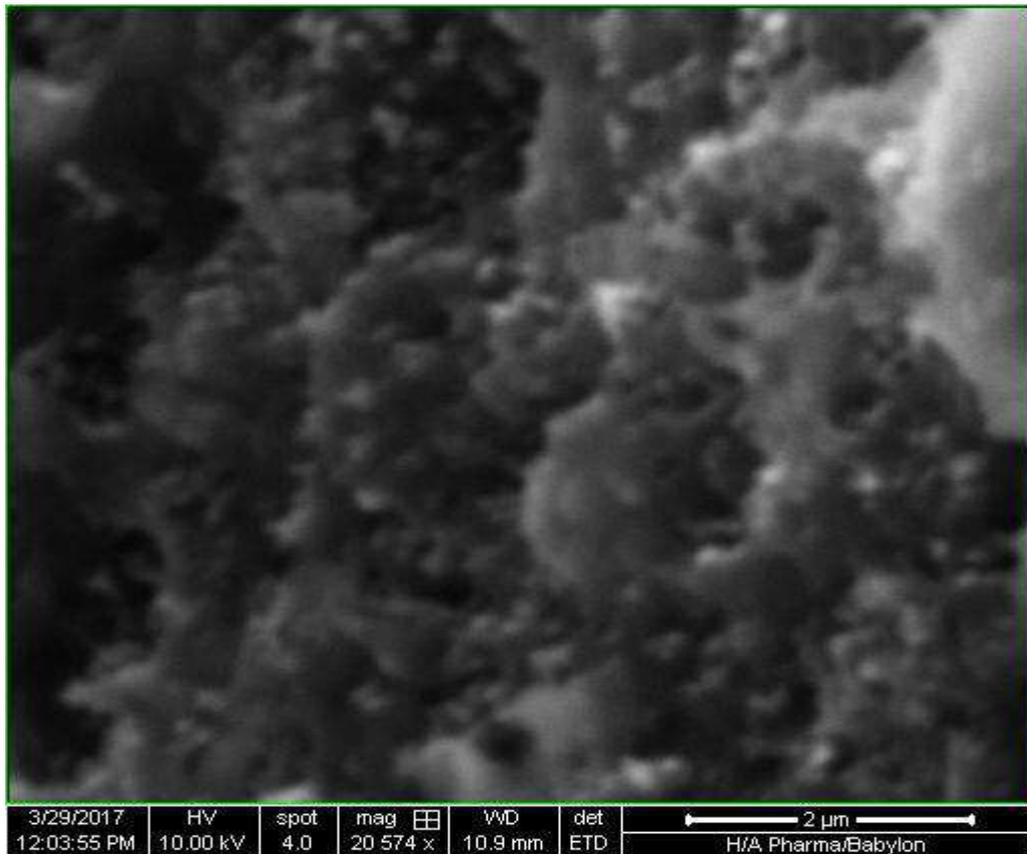
2-3. المجهر الالكتروني الماسح

Scanning Electron Microscopy (SEM)

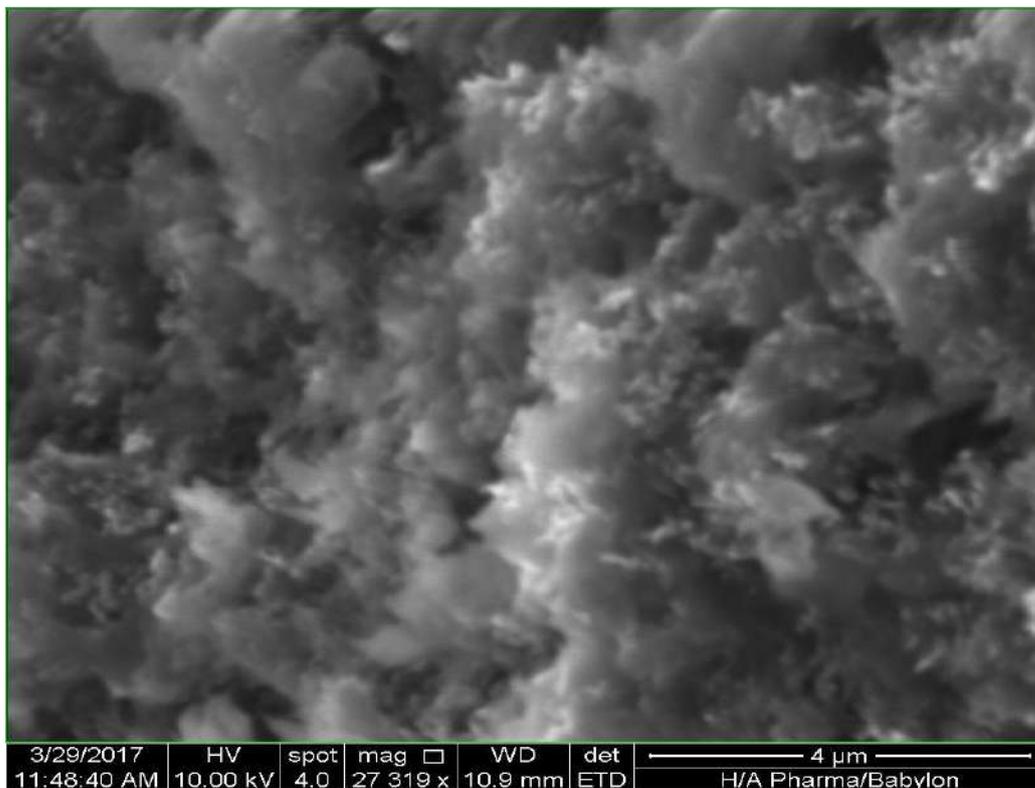
تم أخذ صور للسطح البوليمر وذلك باستخدام تقنية المجهر الالكتروني الماسح . إذ تعتمد خصائص سطح البوليمر وفعاليته (AAM - co - CA) بشكل كبير على طبيعة وهيئة سطحه. إذ يبين الشكل (4-3) صورة SEM لسطح البوليمر المحضر عند قوى تكبيرية مختلفة . وكما يظهر من خلال هذه الصور ان سطح البوليمر المحضّر يكون على شكل شبكة مسامية، كما أظهر مجهر المسح الالكتروني تجمع عقار السلفاديازين والسلفاثيازول على سطح البوليمر بشكل جسيمات بيضاء كروية الشكل كما في الشكل (5-3) و الشكل (6-3) :



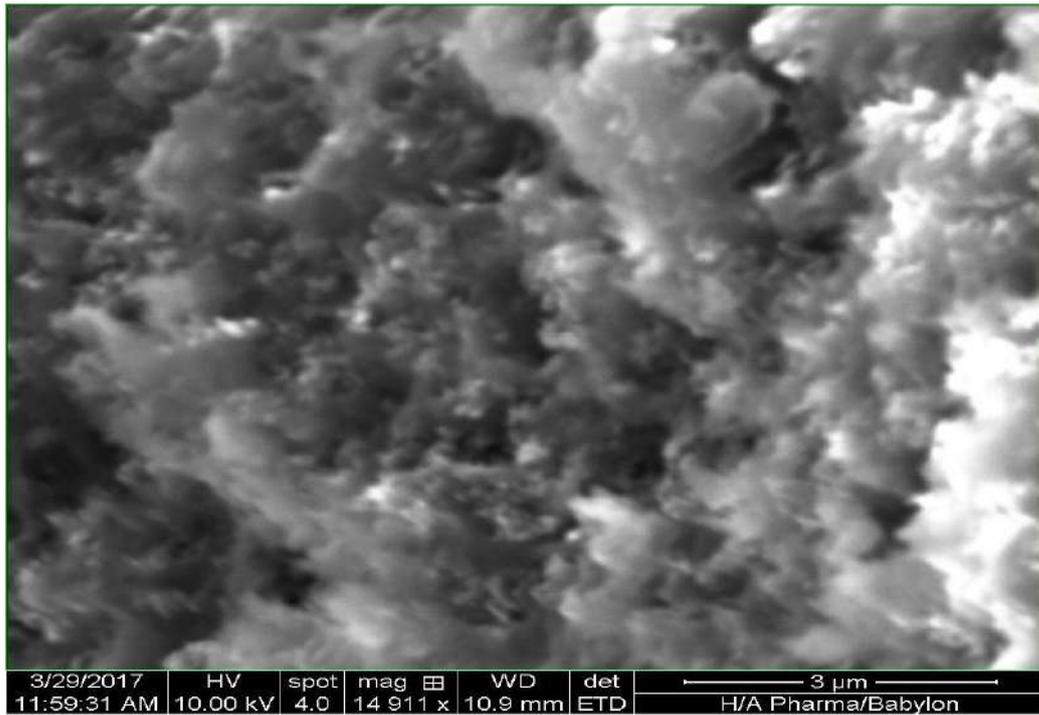
(a)



(b)



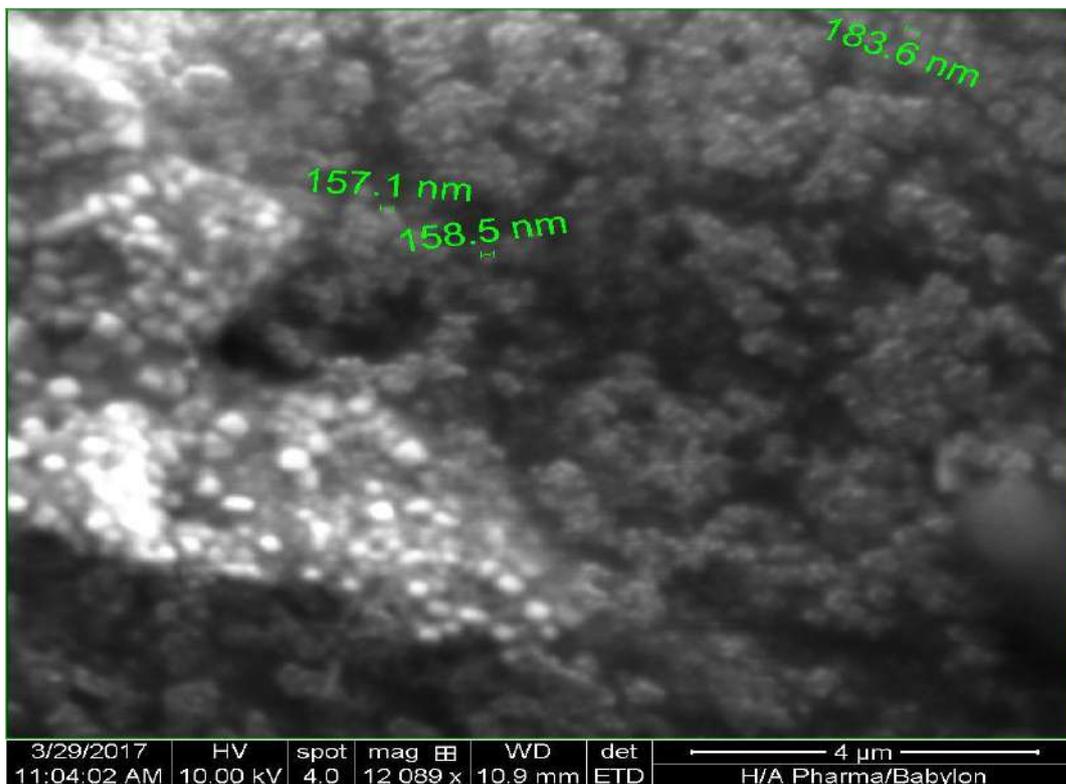
(c)



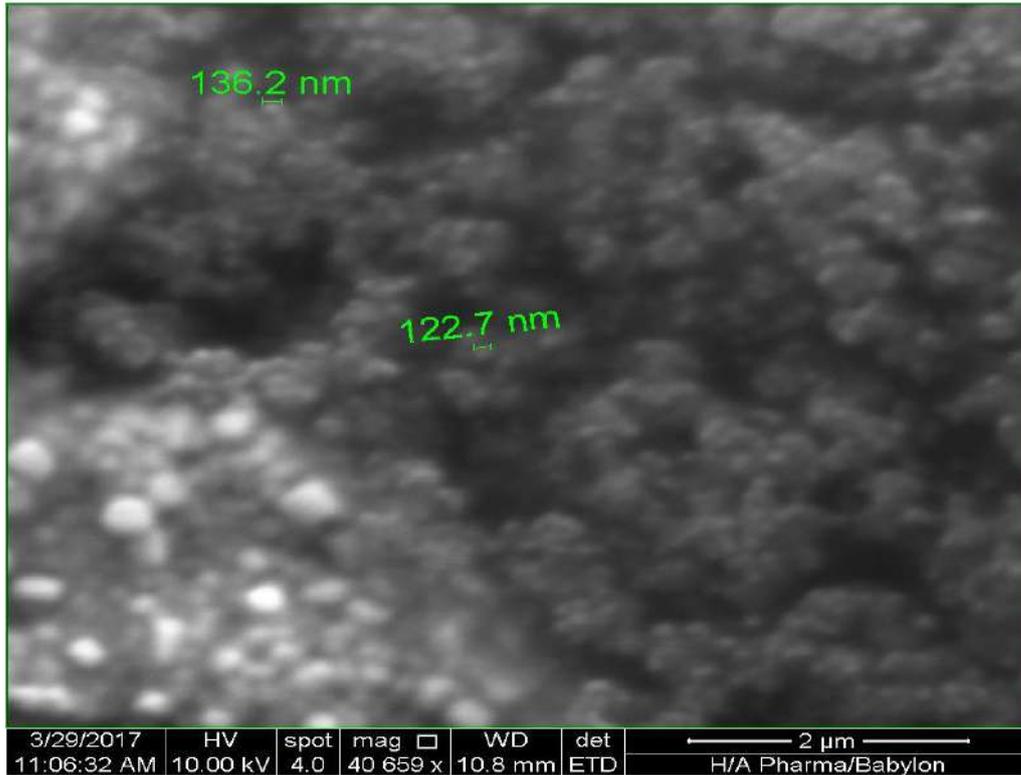
(d)

الشكل (3-4) : سطح البوليمر الماز (AAm-co-CA) عند قوى تكبيرية مختلفة،

3 μm-(d) ، 4 μm-(c) ، 2 μm - (b) ، 5 μm - (a)



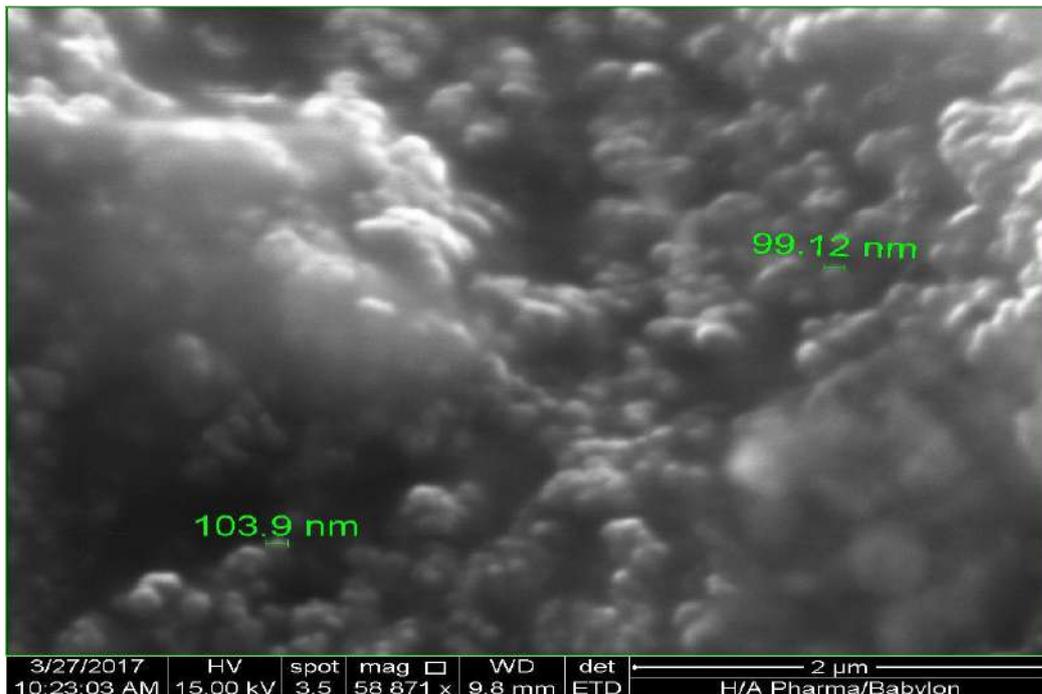
(a)



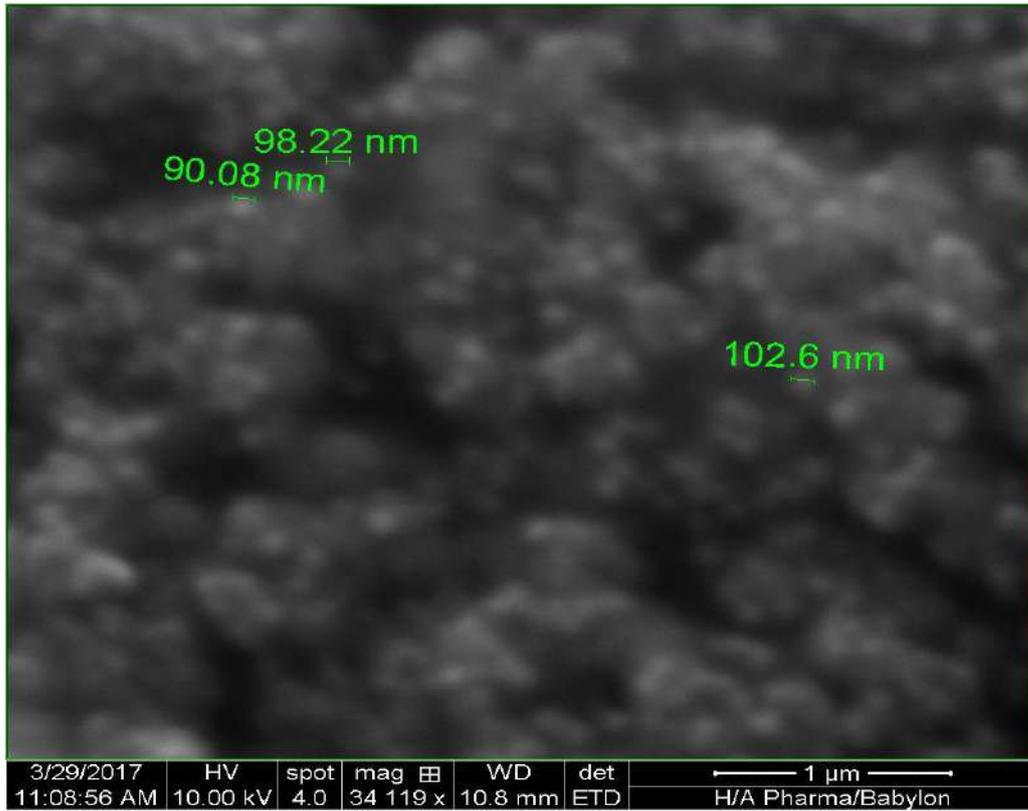
(b)

الشكل (3-5) : دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز (AAm-co-CA) عند قوى تكبيرية

مختلفة ، (a) - 4 μm ، (b) - 2 μm



(a)



(b)

الشكل (3-6) : دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز (AAm-co-CA) عند قوى تكبيرية

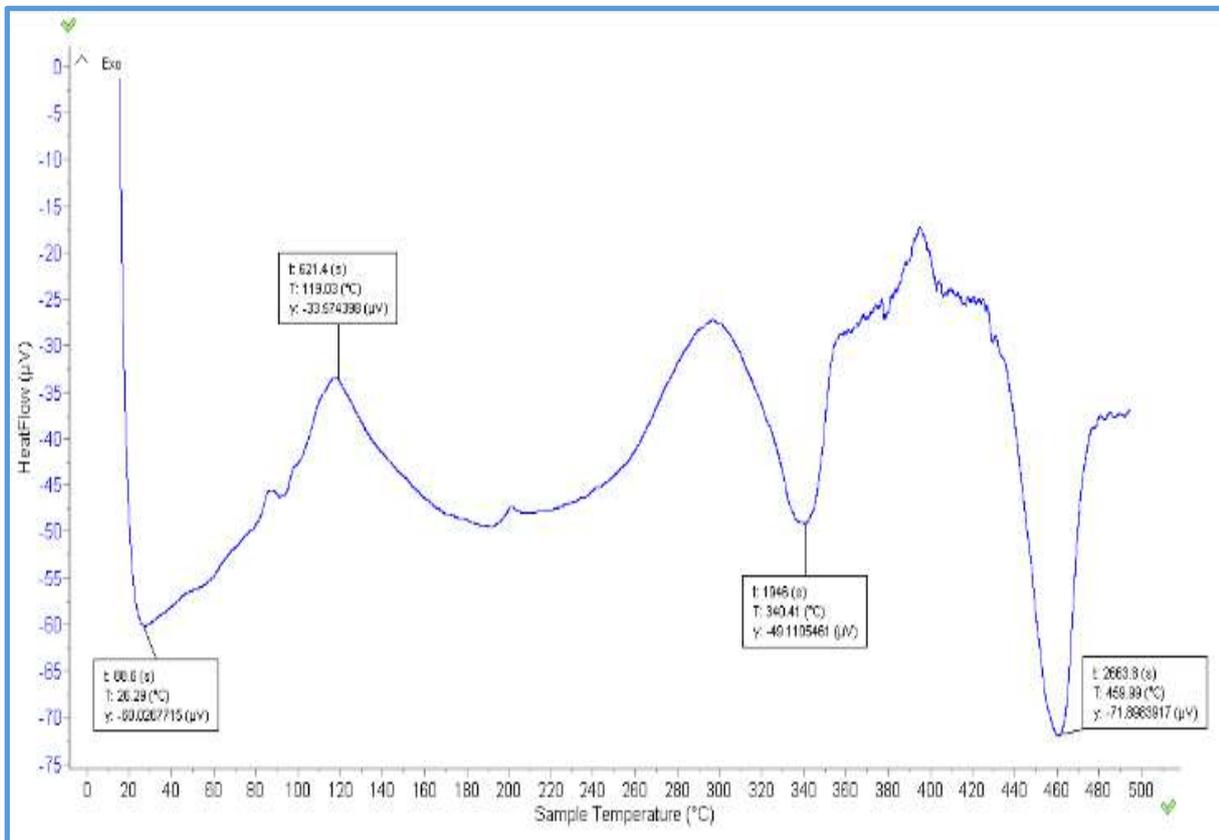
مختلفة (a) - 2 μm ، (b) - 1 μm

3-3. مسعر المسح التبايني Differential Scanning Calorimetry

يعطي هذا النوع من التحليل معلومات حول كمية الطاقة الممتصة او المتحررة من النموذج اثناء تسخينها وتبريدها، ويتم ذلك عن طريق وضع النموذج (AAm-co-CA) داخل جهاز القياس وعند درجة حرارة ثابتة ووقت ثابت ليتم بعدها تحديد درجة التحول الزجاجي (Tg)، ودرجة التبلور (Tc)، ودرجة الانصهار (Tm).

عندما نبدأ بتسخين غرفة العينة وبعد درجة حرارة 26°C نلاحظ ان المنحني سوف يميل فجأة نحو الأسفل وهذا يعني أن التدفق الحراري سوف يزداد تدريجياً كما موضح في الشكل (3-7).

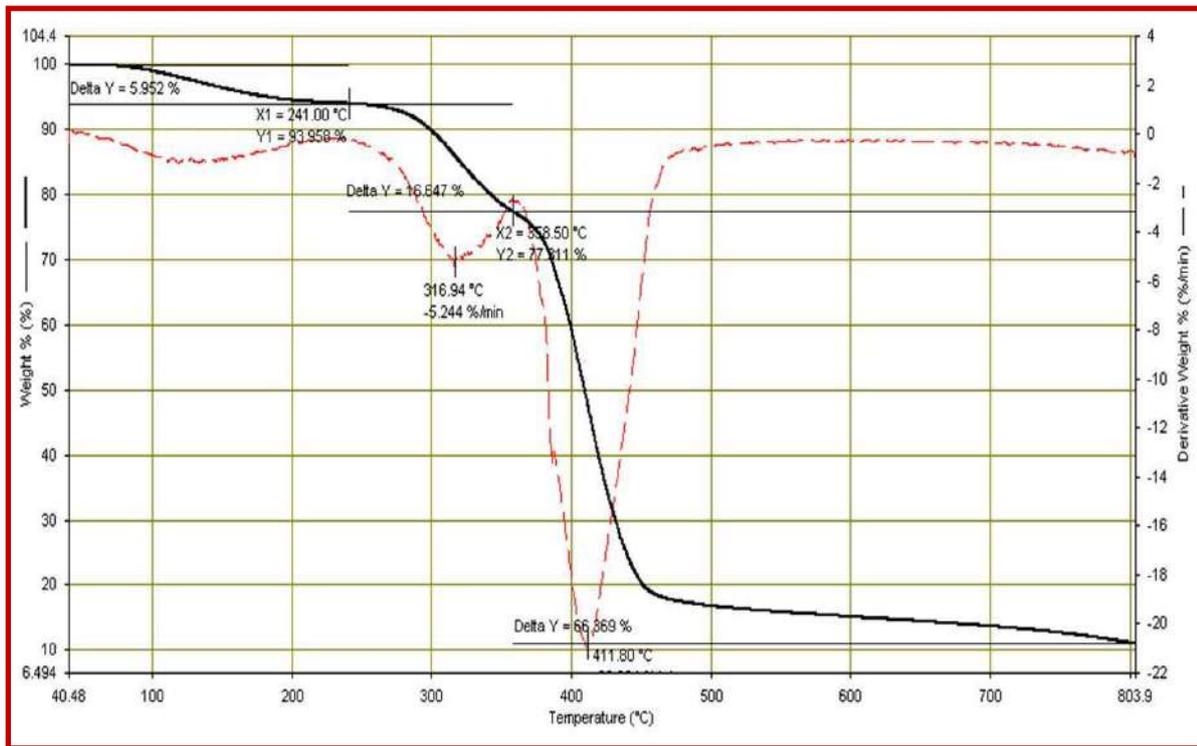
واظهرت نتائج DSC لعينة البوليمر المحضر (AAm-co-CA) مقدار قيمة التحول الزجاجي (Tg) للمزيج عند درجة حرارة (26.29°C) وبعد ذلك تحصل زيادة في عملية التدفق في درجة الحرارة حيث يزداد معدل امتصاص النموذج للحرارة الى أن تحدث عملية التبلور للبوليمر (Tc) عند الدرجة الحرارية (119°C) و يعقب ذلك استمرار تدفق الحرارة الى النموذج الى أن تحصل عملية الانصهار للبوليمر (Tm) عند الدرجة الحرارية (340.41°C) إذ تذوب العينة تماماً ، اما عند درجة الحرارة (458°C) تحصل عملية التفكك للبوليمر .



شكل (7-3) : منحنى (DSC) للبوليمر المحضر AAm-co-CA

4-3 . التحليل الحراري الوزني (TGA) للبوليمر الماز (AAm-co-CA)

أن منحنى (TGA) للبوليمر الماز (AAm-co-CA) الموضح في الشكل (3-8) يظهر أن العينة تمر بمراحل متعددة خلال عملية الانحلال الحراري (Thermal degradation)، إذ لوحظ أن فقدان الوزن الابتدائي للبوليمر عند الدرجة الحرارية 90°C يعود الى فقدان جزيئات الماء من البوليمر الماز، كما لوحظ أيضا فقدان 16.6% من وزن البوليمر عند المدى الحراري $241-358^{\circ}\text{C}$ والتي تدل على تفكك مجاميع الكربوكسيل والامايد في البوليمر المتشابك، في حين أن النقصان الحاد في وزن البوليمر والذي يصل الى 66.3% عند المدى الحراري $358-450^{\circ}\text{C}$ يشير الى تكسر سلاسل البوليمر (111).

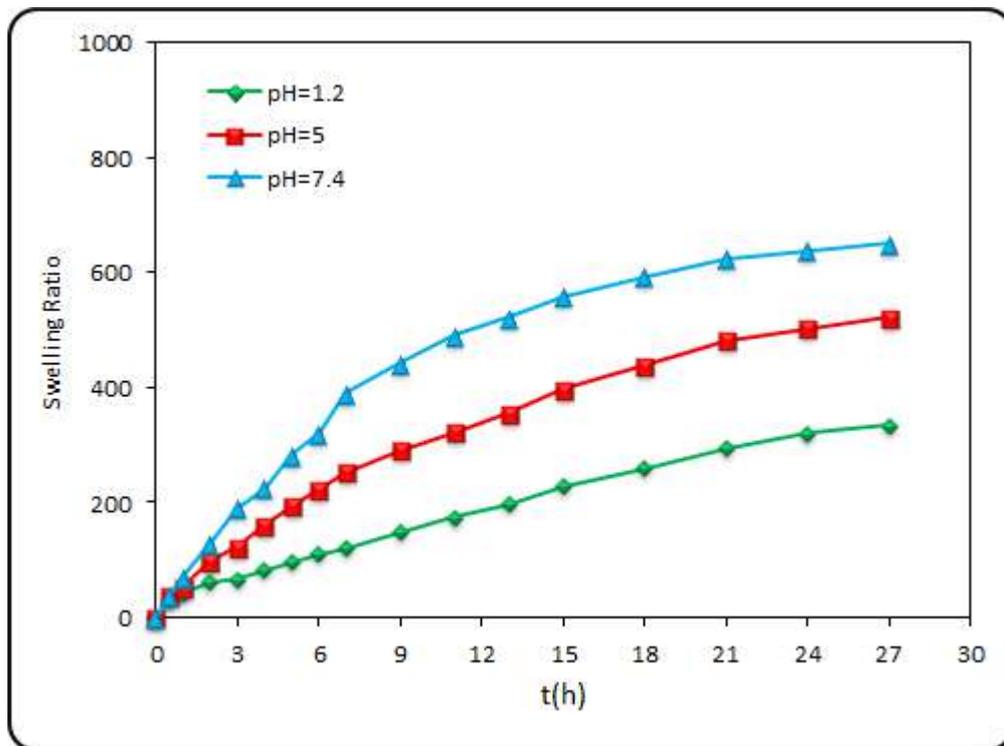


شكل (3-8) : منحنى (TGA) للبوليمر المحضر AAm-co-CA

3-5. دراسة نسب الانتفاخ للبوليمر المحضر

Swelling Ratio Study for preparation polymer

تم دراسة سلوك الانتفاخ للبوليمر المحضر عند دوال حامضية ($\text{pH}=1.2$, $\text{pH}=5$, $\text{pH}=7.4$)، أظهرت النتائج أن الزيادة في امتصاص الماء تكون اعلى عند الدالة الحامضية ($\text{pH}=7.4$) و ($\text{pH}=5$) بالمقارنة مع الدالة الحامضية ($\text{pH}=1.2$) التي تكون فيها نسبة الانتفاخ للهلام المائية قليلة كما موضح في الشكل (3-9)، أن سبب هذا الاختلاف في سلوك الانتفاخ (Swelling) يعزى الى أن سطح البوليمر يحتوي على نسبة عالية من الشحنات السالبة والتي تنتج نتيجة تأين مجاميع الكربوكسيل (COOH) الى مجاميع (COO^-) عند الدالة الحامضية ($\text{pH}=7.4$) و ($\text{pH}=5$) والتي تتنافر فيما بينها مما يزيد من سعة الانتفاخ .



شكل (3-9) : سلوك الانتفاخ للهلام المائي عند دوال حامضية مختلفة

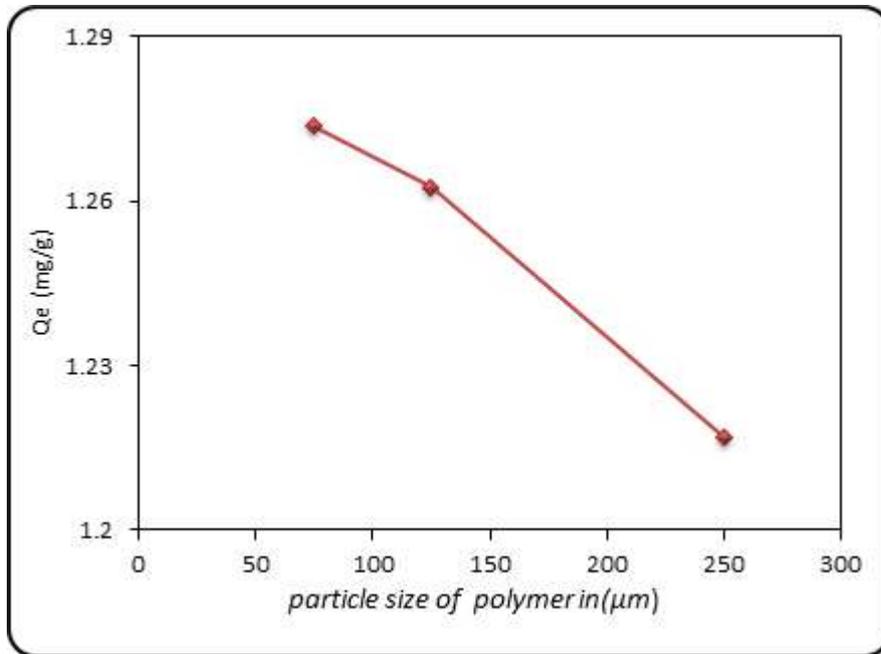
3-6. تأثير حجم دقائق المادة المازة

Effect of Particles Size of Adsorbent

تم دراسة تأثير حجم دقائق السطح الماز وذلك لأهميته في عملية الامتزاز، إذ تم استخدام تركيز ثابت لكلا نوعي الدواء (25mg/L) ووزن 0.1gm من السطح الماز ، أظهرت النتائج في الجدول (3-4) والشكل (3-10) أن كمية المادة الممتزة تكون اعلى في حالة الدقائق ذات الحجم (75 μ m) .

جدول(3-4) : تأثير حجم دقائق السطح على كمية المادة الممتزة عند درجة حرارة 15°C

C_0 (mg/L)	particle size of polymer in(μ m)	Q_e (mg/g)
25	75	1.273
	125	1.262
	250	1.216



شكل (3-10) : تأثير حجم دقائق السطح على كمية المادة الممتزة عند درجة حرارة 15°C

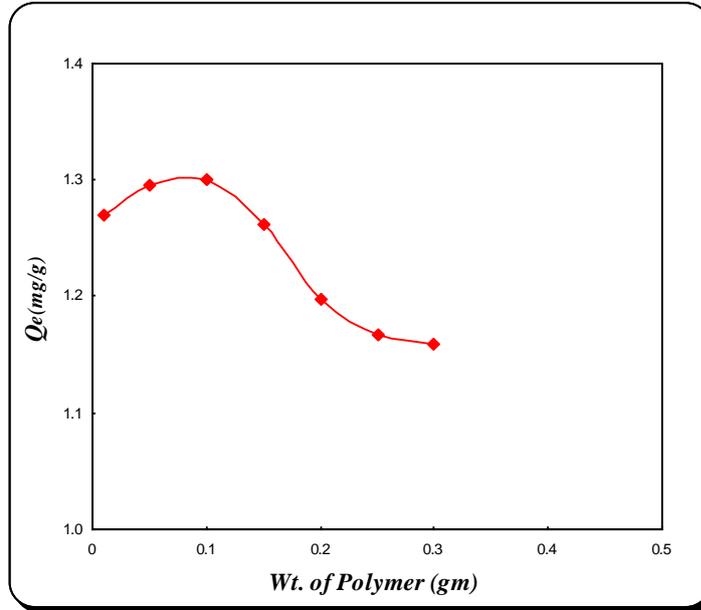
Effect of Surface Weight

3-7. تأثير وزن السطح

تمت دراسة امتزاز المواد الدوائية باستخدام البوليمر الماز (AAm-co-CA) عند تركيز ثابت (25 mg/L) وأوزان مختلفة من السطح الماز وعند درجة حرارة 15°C . إذ أظهرت نتائج الدراسة في الجدول (5-3) والشكل (11-3).

جدول (5-3) : قيم كمية المادة الممتزة باستخدام اوزان مختلفة من السطح عند درجة حرارة 15°C

C_o (mg/L)	Adsorbent Weight (g)	Q_e (mg/g)
25	0.01	1.269
	0.05	1.295
	0.1	1.300
	0.15	1.262
	0.2	1.196
	0.25	1.167
	0.3	1.158



الشكل (11-3) : تأثير الاوزان المختلفة لسطح البوليمر الماز لأمتزاز المواد الدوائية

عند درجة حرارة 15°C

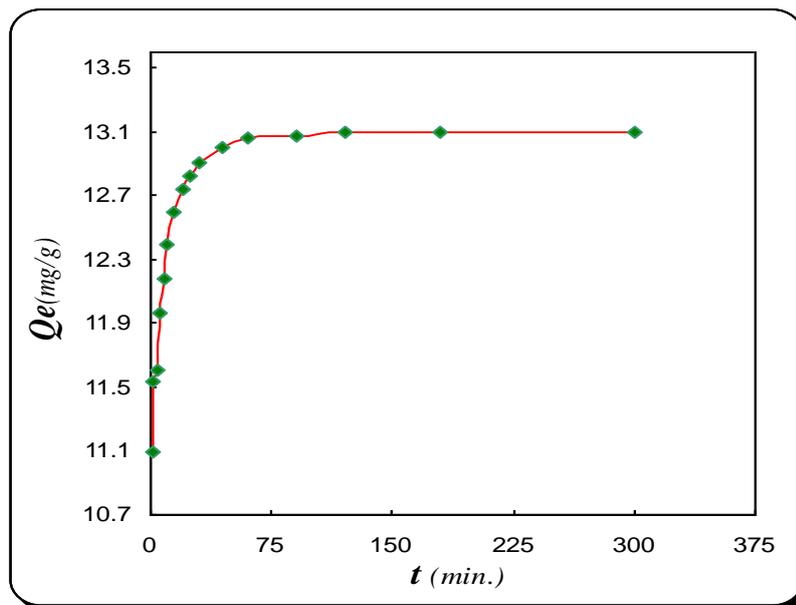
أن النتائج المبينة في الجدول (3-5) وفي الشكل (3-11) تبين أن كمية المادة الممتزة للمواد الدوائية تزداد بزيادة وزن المادة المازة، حيث ان زيادة وزن المادة المازة يعني زيادة عدد المواقع الفعالة (Active Sites) للبوليمر المهيأة لامتزاز المواد الدوائية، حيث تزداد فعالية السطح لامتزاز كميات عالية من المواد الدوائية الموجودة في المحلول حتى تصل الى قيمة محددة تمثل كمية المادة المازة في مرحلة الاشباع، ولا تتأثر بزيادة وزن البوليمر أي يصبح المحلول في حالة اتزان تام .

3-8. دراسة امتزاز دواء السلفاديازين **Study of Adsorption of Sulfadiazine**

3-8-1. زمن الاتزان لدواء السلفاديازين على السطح الماز

Equilibrium Time of Sulfadiazine on Adsorbent Surface

تمت دراسة زمن الاتزان لدواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند فترات زمنية مختلفة (1-180 min) وعند درجة حرارة 15°C لمعرفة الزمن الأمثل لعملية الامتزاز، وذلك بإضافة وزن 0.1gm من البوليمر الى 10mL بتركيز 25mg/L من محلول السلفاديازين، إذ لوحظ أن سعة الامتزاز سوف تزداد مع مرور الزمن ثم تبدأ بالاستقرار والثبات عند الزمن 90 دقيقة . كما في الشكل (3-12) :



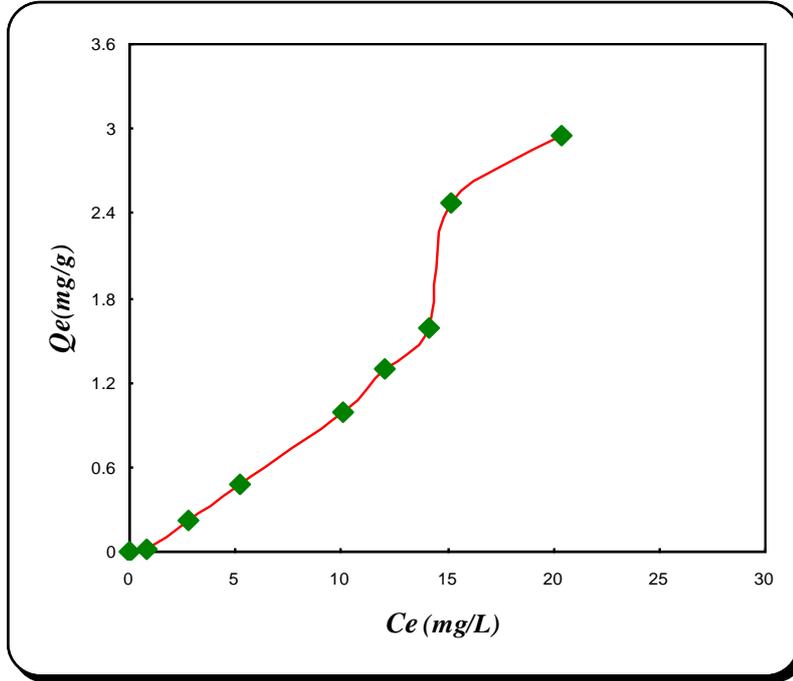
شكل (3-12): تأثير التغير بالزمن على كمية المادة الممتزة لدواء السلفاديازين عند درجة حرارة 15°C

3-8-2. امتزاز دواء السلفاديازين على السطح الماز

Adsorption of Sulfadiazine Drug on Adsorbent Surface

يُوضح الشكل (3-13) عملية امتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر عند درجة الحرارة 15°C ، إذ تم رسم كمية المادة الممتزة مقابل التركيز للدواء، إذ لوحظ أن كمية المادة الممتزة تزداد مع زيادة تركيز الدواء، إذ تشير النتائج إلى أن كمية المادة الممتزة لدواء السلفاديازين كانت كبيرة إلى حد ما على سطح البوليمر الماز ويعزى ذلك إلى وجود مجاميع وظيفية فعّالة في التركيبة الدوائية للسلفاديازين مثل:

(SO_2 , NH_2 , NH) إضافة إلى ذلك احتواء دواء السلفاديازين على حلقة البيريميدين والحاوية على ذرتي نتروجين التي لها القابلية على التفاعل الهيدروجيني بقوة مع سطح البوليمر الماز الحاوي على المجاميع الوظيفية المتمثلة بمجاميع الكربوكسيل COOH والاميد CONH_2 .



الشكل (3-13) : ايزوثيرم الامتزاز لدواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجة حرارة

15°C

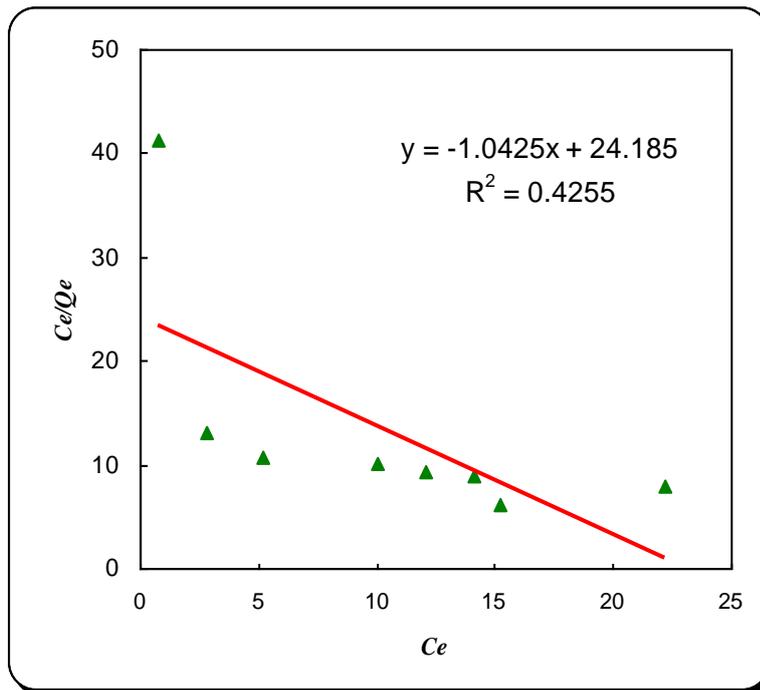
3-8-3. ايزوثيرم الامتزاز

Adsorption Isotherm

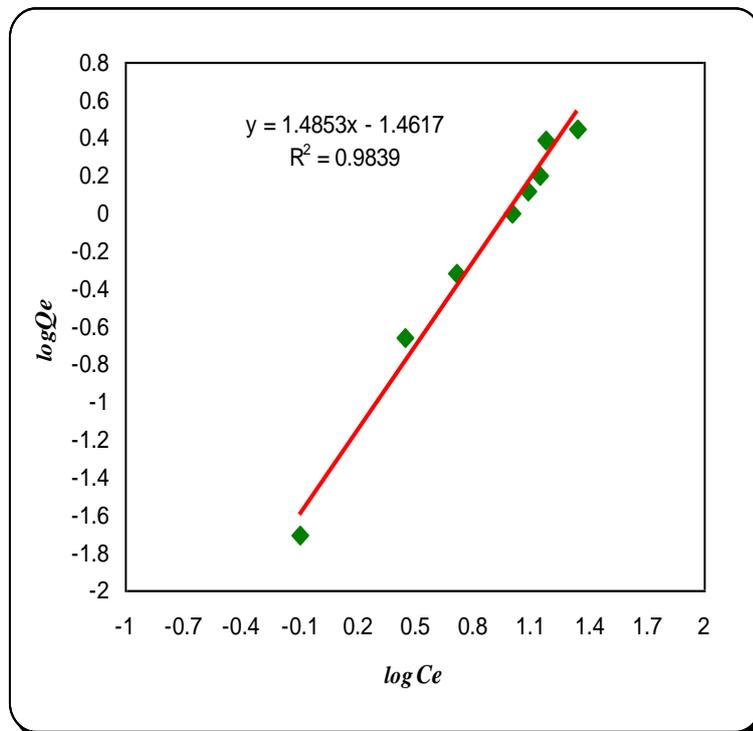
تم حساب ايزوثيرمات الامتزاز لدواء السلفاديازين على سطح البوليمر (AAm-co-CA)، إذ بينت النتائج أن عملية الامتزاز تنطبق مع الصنف (S₄) بحسب تصنيف جيلز (Giles Classification) كما موضح في الشكل (3-13) وفي هذا الصنف أن الجزيئات الممتزة سوف تتوجه بصورة عمودية أو مائلة على السطح الماز كذلك يدل هذا النوع على حدوث امتزاز متعدد الطبقات نتيجة كون السطح غير متجانس. تم تحليل البيانات الناتجة من عملية امتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند الاتزان وعند درجة حرارة حرارية 15°C من خلال استخدام معادلات لانكماير وفريندلش وتمكن، إذ أظهر ايزوثيرم فريندلش تطابق عالي لعملية الامتزاز مقارنة مع ايزوثيرمات تمكن ولانكماير، يمكن توضيح معاملات الارتباط وثابت كل ايزوثيرم في الجدول (3-6).

جدول (3-6) : معاملات الارتباط وثوابت ايزوثيرمات لانكماير وفريندلش وتمكن لامتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز (AAm-co-CA)

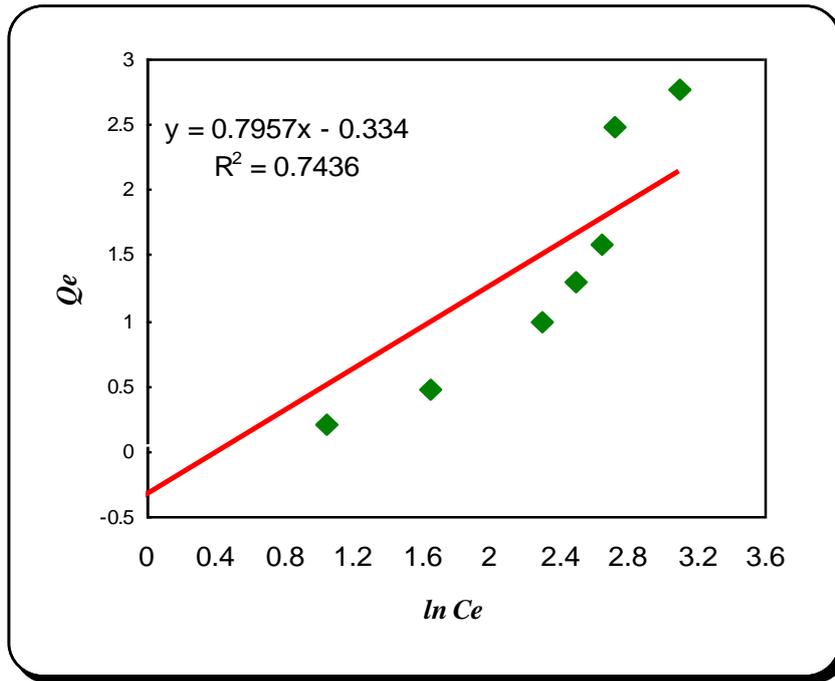
Sulfadiazine drug	Langmuir equation			Freundlich equation			Timken equation		
	K_L	q_m	R^2	K_F	N	R^2	K_T	b	R^2
	-	-	0.4255	0.034	0.673	0.9839	0.657	0.795	0.7436



شكل (3-14) : ايزوثيرم لانكماير لامتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز
AAm-co-CA عند درجة حرارة 15°C



شكل (3-15) : ايزوثيرم فريندليش لامتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز
AAm-co-CA عند درجة حرارة 15°C



شكل (3-16) : ايزوثيرم تمكن لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز
AAM-co-CA عند درجة 15°C

3-8-4. تأثير درجة الحرارة وحساب الدوال الترموديناميكية لعملية الامتماز

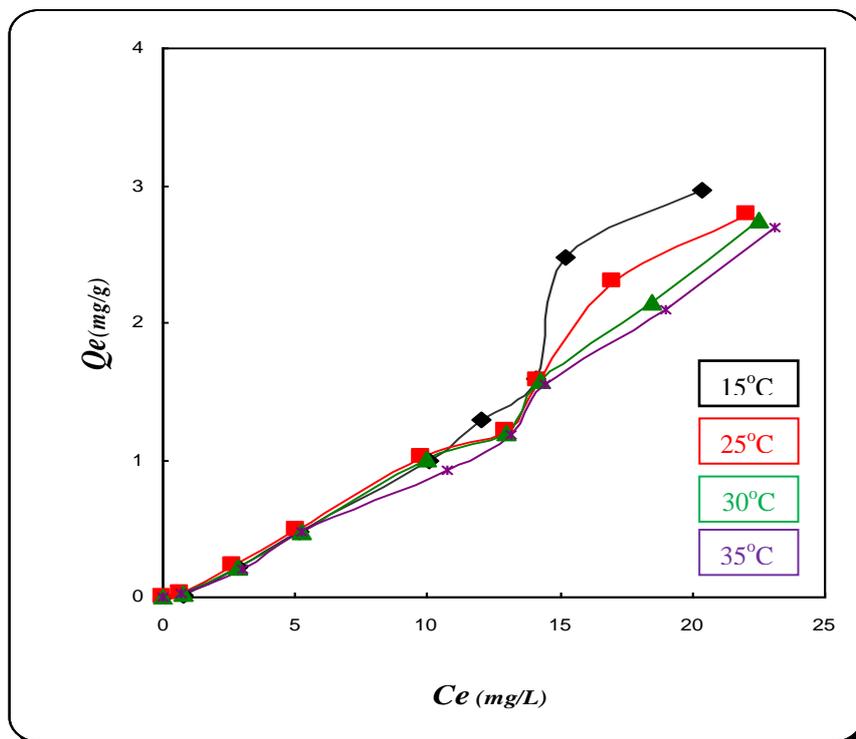
Effect of Temperature and Calculation of Thermodynamic

Functions of Adsorption Process

تم دراسة امتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجات حرارية مختلفة واطهرت النتائج أن عملية الامتماز تبدأ بالانخفاض مع ارتفاع درجة الحرارة، إذ أن عملية الامتماز هي عملية باعثة للحرارة (Exothermic Process) كما في الجدول (3-7) والشكل (3-17)، ويعزى ذلك الى أن زيادة درجة الحرارة تزيد من ذوبانية المذاب في المذيب بالتالي تقل اللفة الامتمازية 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 (112,94).

جدول (3-7): كمية دواء السلفاديازين الممتزة بواسطة سطح البوليمر الماز عند درجات حرارية مختلفة

Sulfadiazine drug	15 °C		25 °C		30 °C		35 °C	
	C_e (mg/L)	Q_e (mg/g)	C_e (mg/L)	Q_e (mg/g)	C_e (mg/L)	Q_e (mg/g)	C_e (mg/L)	Q_e (mg/g)
	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.804	0.019	0.695	0.030	0.75	0.025	0.677	0.032
	2.830	0.216	2.666	0.233	2.830	0.216	2.994	0.200
	5.184	0.481	5.056	0.494	5.202	0.479	5.239	0.476
	10.038	0.996	9.819	1.018	9.947	1.005	10.713	0.928
	12.063	1.293	12.939	1.206	12.994	1.200	13.122	1.187
	14.125	1.587	14.217	1.578	14.271	1.572	14.454	1.554
	15.220	2.477	17.009	2.299	18.463	2.153	18.979	2.102
	20.403	2.959	22.063	2.793	22.483	2.751	23.085	2.691

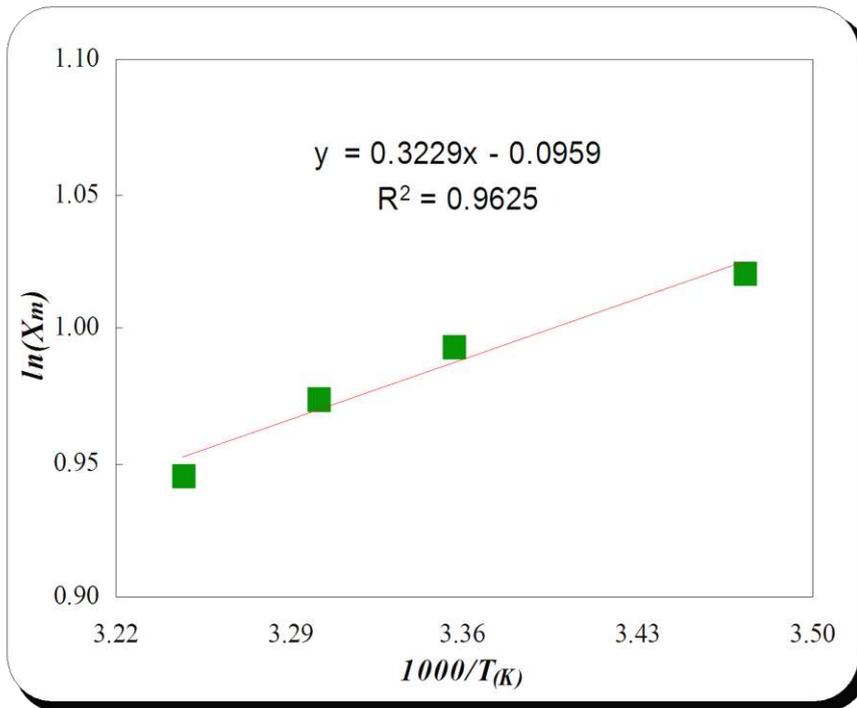


شكل (3-17): كمية دواء السلفاديازين الممتزة بواسطة سطح البوليمر عند درجات حرارية مختلفة

عند رسم $\ln X_m$ مقابل مقلوب درجة الحرارة المطلقة $1/T$ كما في الجدول (8-3) والشكل (18-3) يتم الحصول على العلاقة الخطية وقيمة التغيير في الانتالبي (ΔH) لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز.

جدول (8-3) : تأثير درجة الحرارة على أعلى كمية ممتزة لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز

Sulfadiazine drug	T °C	T K	1000/T K ⁻¹	C _e = 22.2281	
				X _m	ln X _m
	15	288	3.472	2.777	1.021
	25	298	3.355	2.7	0.993
	30	303	3.300	2.65	0.974
	35	308	3.246	2.575	0.945



شكل (18-3) : رسم $\ln X_m$ مقابل مقلوب درجة الحرارة المطلقة لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز

تم حساب الدوال الترموديناميكية كما موضحة في الجدول (9-3) ان القيمة السالبة للطاقة الحرة (ΔG) لدواء السلفاديازين تدلّ على أنّ عملية الامتزاز تحصل بصورة تلقائية (Spontaneous)، في حين أن القيمة السالبة للتغير في الانتروبي (ΔS) تدل على انخفاض في درجات الحرية للجزيئات الممتزة أيّ أن الجزيئات تكون مقيدة. كما أن التغير في المحتوى الحراري (ΔH) يكون ذا قيمة سالبة والتي تدل على أن عملية الامتزاز هي عملية باعثة للحرارة (Exothermic Process) إذ أنه بزيادة درجة الحرارة تنفصل الروابط المتكونة بين السطح والدواء .

جدول (9-3) : الدوال الترموديناميكية لعملية امتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجة حرارة 15°C

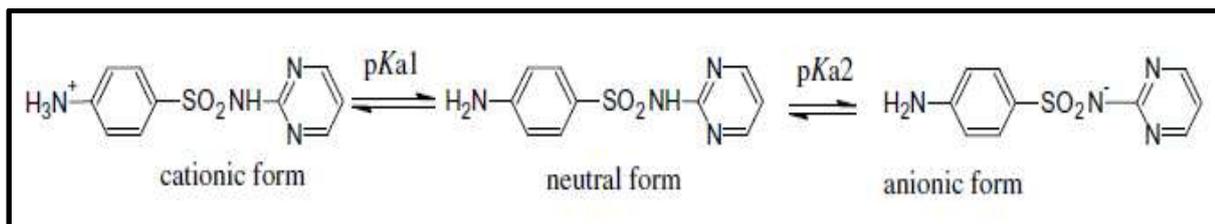
Drug	ΔH (kJ.mol^{-1})	ΔG (kJ.mol^{-1})	ΔS ($\text{J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$)	Equilibrium Constant (k)
Sulfadiazine	-2.684	-2.117	-1.873	2.429

3-8-5. تأثير الدالة الحامضية على عملية الامتزاز

Effect pH on Adsorption Process

تمّ دراسة تأثير الدالة الحامضية على عملية امتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز ضمن مدى واسع من قيم pH كما موضحة في الجدول (3-10) والشكل (3-20)، إذ وجد أن كمية المادة الممتزة تزداد مع نقصان الدالة الحامضية، هنالك العديد من التغيرات التي تحدث على المادة الممتزة والسطح الماز نتيجة تغير الدالة الحامضية، أن دواء السلفاديازين يسلك سلوك أمفوتيري اعتمادا على الدالة الحامضية للمحلول، إذ تمتلك ثابتين للتفكك ($\text{pK}_{a1} = 2.7$ ، $\text{pK}_{a2} = 6.4$) عند الدالة الحامضية المنخفضة ($\text{PH} < 2.7$) تحصل عملية البرتنة لمجموعة الأمين (NH_2) لدواء للسلفاديازين فتتحول الى

مجموعة الأمونيوم الموجبة ($-NH_3^+$) كما في الشكل (3-18)، هذا يؤدي الى حدوث تجاذب بين الشحنات الموجبة ($-NH_3^+$) للسلفاديازين والشحنات السالبة على سطح البوليمر المتمثلة بمجاميع الكربوكسيل والكربونيل، أيضا أن سطح البوليمر يحتوي على مجموعة الأميد ($-CONH_2$) التي يتم برتنتها في الأوساط الحامضية المنخفضة فتتحول الى ($-CONH_3^+$) حيث يحصل تنافر فيما بينها مما تؤدي الى زيادة نسبة الانتفاخ (Swelling) للبوليمر والتي تزيد من حجم المسامات للبوليمر مما يسهل من دخول الجزيئات الدوائية داخل البوليمر، إضافة الى ذلك أن مجاميع ($-CONH_3^+$) على سطح البوليمر تتجذب باتجاه الشحنات السالبة المتمثلة بمجاميع السلفونيل ($O=S=O$) للسلفاديازين مما يزيد من سعة الامتزاز، أما عند الدالة الحامضية ($pH > 6.4$) فان السلفاديازين تعطي بروتونا وتصبح سالبة الشحنة كما في الشكل (3-19)، إضافة الى ذلك أن سطح البوليمر الماز يحتوي على مجموعة الكربوكسيل ($COOH$) والتي تتأين في الأوساط القاعدية الى مجموعة الكربوكسليت سالبة الشحنة (COO^-) مما يؤدي الى حصول تنافر بين الشحنات السالبة للسلفاديازين والسطح الماز مما يقلل من عملية الامتزاز (113-115).

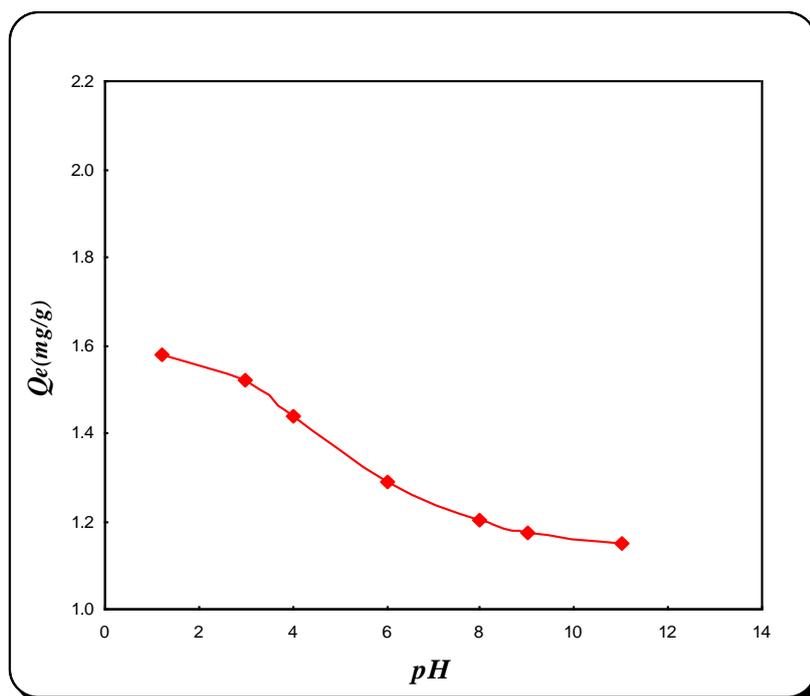


شكل (3-19) : السلوك الامفوتيري لدواء السلفاديازين في الأوساط الحامضية المختلفة

جدول (3-10) : تأثير الدالة الحامضية على امتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند

عند درجة الحرارة 15°C

Sulfadiazine Drug	C ₀ =25(mg/L)	
	pH	Q _e (mg/g)
	1.2	1.580
	3	1.522
	4	1.438
	6	1.288
	8	1.204
	9	1.173
	11	1.151



شكل (3-20) : تأثير الدالة الحامضية على امتزاز دواء السلفاديازين عند درجة الحرارة 15°C

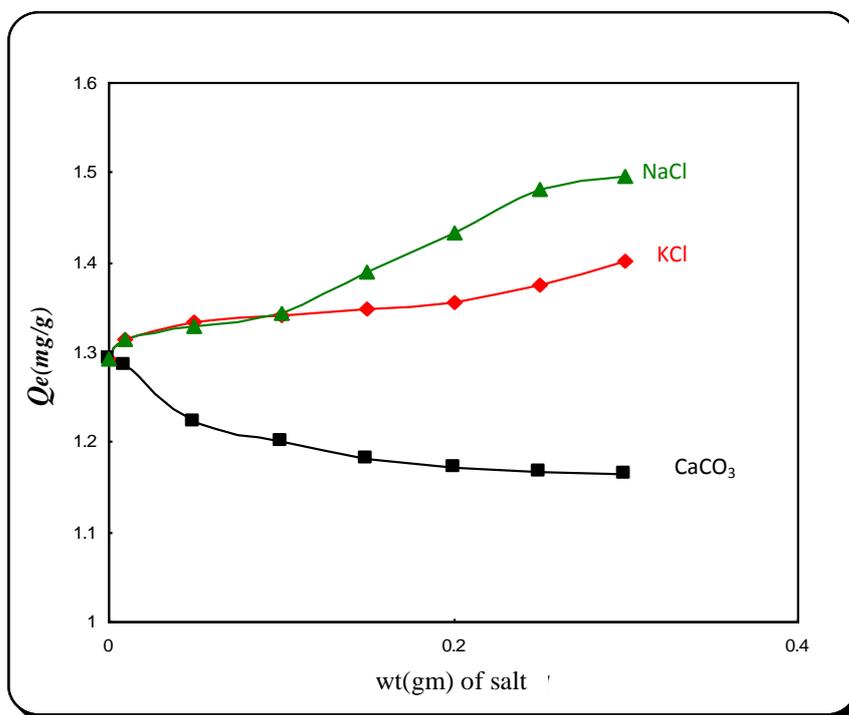
3-8-6. تأثير الشدة الايونية على عملية الامتزاز

Effect of Ionic Strength on Adsorption Process

أجريت دراسة تأثير الشدة الايونية على امتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز وذلك باستخدام أوزان مختلفة من الأملاح (ملح كلوريد الصوديوم NaCl وملح كلوريد البوتاسيوم KCl وملح كاربونات الكالسيوم CaCO₃) وكان مدى الاوزان المستخدمة (0.01-0.3 gm) إذ لوحظ أن كمية المادة الممتزة تزداد مع زيادة تركيز الملح كما في الجدول (3-11) والشكل (3-21) وهذا يعود الى خفض ذوبانية المادة الممتزة مما يؤدي الى تداخل عالي لايونات الالكتروليت مع المذيب المائي، إذ أن ذوبانية الاملاح الايونية في الأوساط المائية هي أعلى من الجزيئات الدوائية العضوية لذا فان المنافسة بينهما للتفاعل مع جزيئات المذيب يؤدي الى زيادة التجاذب بين السطح وجزيئات الدواء والتي بدورها سوف يقلل من تداخل الدواء مع المذيب (116). بالإضافة الى ذلك أن حجم وشحنة الأيون لها تأثير على عملية الامتزاز، إذ لوحظ أن قدرة الهلام المائي على الانتفاخ (Swelling) تقل مع زيادة حجم وشحنة الايون الموجب بالتالي يصعب تغلغل المادة الممتزة الى داخل الهلام المائي لذا فان كمية المادة الممتزة تزداد في حالة NaCl وذلك لان ايون الصوديوم الموجب Na⁺ أصغر حجم ذري مقارنة مع ايون البوتاسيوم الموجب K⁺ واقل شحنة بالمقارنة مع ايون الكالسيوم الموجب Ca²⁺ لذا تزداد عملية الامتزاز للسلفاديازين في حالة ملح كلوريد الصوديوم (117).

جدول (3-11) : تأثير الشدة الأيونية على امتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة 15 °C

C _o =25(mg/L)						
Sulfadiazine Drug	Conc.NaCl Mol/L	Q _e (mg/g)	Conc.KCl Mol/ L	Q _e (mg/g)	Conc.CaCO ₃ Mol/L	Q _e (mg/g)
	0	1.293	0	1.293	0	1.293
	0.01	1.315	0.01	1.315	0.01	1.284
	0.05	1.328	0.05	1.333	0.05	1.223
	0.1	1.344	0.1	1.341	0.1	1.199
	0.15	1.388	0.15	1.348	0.15	1.182
	0.2	1.434	0.2	1.355	0.2	1.171
	0.25	1.481	0.25	1.375	0.25	1.167
	0.3	1.496	0.3	1.401	0.3	1.163



شكل (3-21) : تأثير الملح على امتزاز دواء السلفاديازين بواسطة سطح البوليمر عند درجة الحرارة

15 °C

3-8-7. حركية الامتزاز لدواء السلفاديازين على السطح الماز

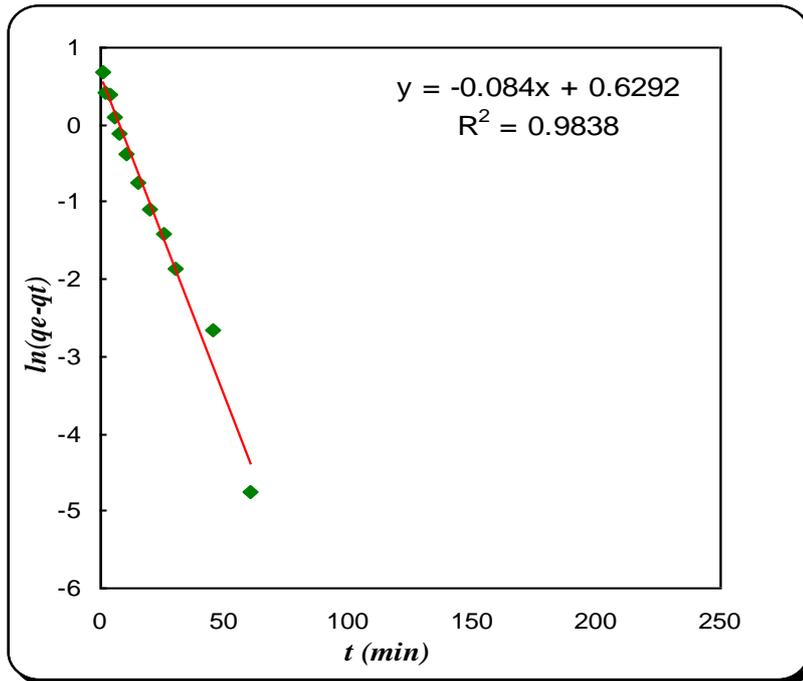
Adsorption Kinetic of Sulfadiazine Drug on Adsorbent Surface

لتحديد النماذج الحركية لامتزاز لدواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز، تم إجراء تحليل نماذج المرتبة الأولى الكاذبة والمرتبة الثانية الكاذبة، كما تم حساب معاملات الارتباط والثوابت الحركية كما موضحة في الجدول (3-12) والاشكال (3-22) و (3-23).

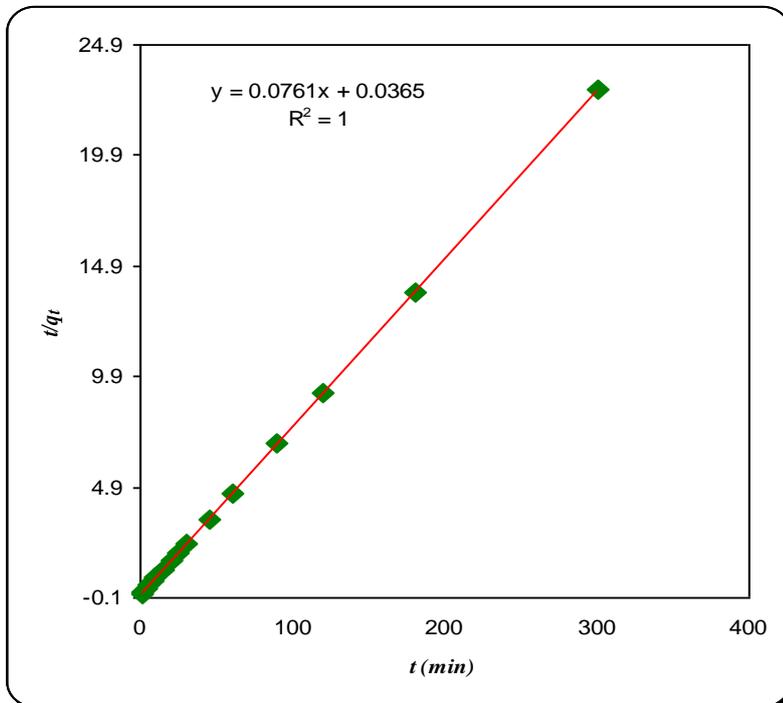
اعتماداً على قيمة معامل الارتباط (R^2) تم تحديد النموذج الأكثر ملاءمة لوصف حركية الامتزاز لدواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز، إذ وجد أن معامل الارتباط يكون عالياً بالنسبة لنموذج حركية المرتبة الثانية الكاذبة ويقدر ($R^2=1$)، لذا فان حركية الامتزاز لدواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز تتبع نموذج المرتبة الثانية الكاذبة.

جدول (3-12) : معاملات الارتباط و الثوابت الحركية للمرتبة الأولى الكاذبة والمرتبة الثانية الكاذبة لامتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة 15°C

Sulfadiazine drug	Pseudo- first order			Pseudo- second order			
	k_1 (min^{-1})	q_e (mg/g)	R^2	K_2 ($\text{g} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	q_e (mg/g)	R^2	H ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)
	0.084	1.876	0.983	0.158	13.140	1.000	27.397



شكل (3-22) : نموذج حركية المرتبة الاولى - الكاذبة لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة 15°C



شكل (3-23) : نموذج حركية المرتبة الثانية - الكاذبة لامتماز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة 15°C

3-8-8. دراسة التحرر لدواء السلفاديازين من الأقراص القالبية خارج الجسم الحي

Release Study of Sulfadiazine Drug from Matrix Tablets In Vitro

3-8-8-1. تأثير الدالة الحامضية (pH) على نسبة تحرر دواء السلفاديازين

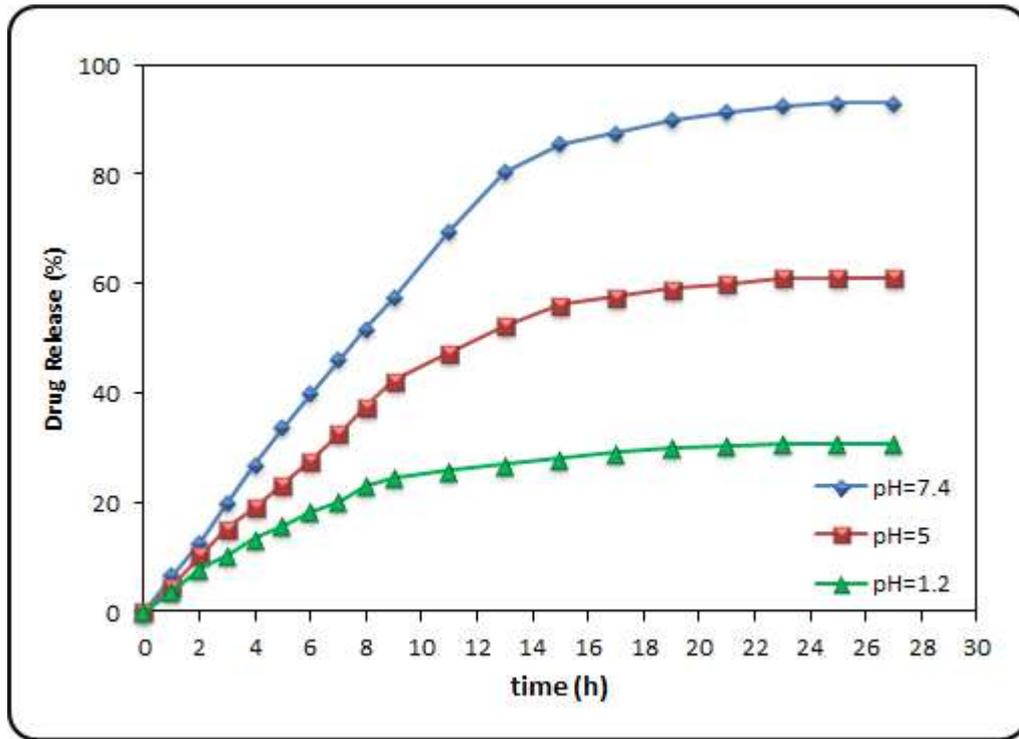
Effect pH on Release Ratio of Sulfadiazine Drug

تم دراسة 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 الجدول (3-13) والشكل (3-24) ويرجع ذلك الى سلوك الانتفاخ (Swelling) الذي يعانية الهلام المائي في سائل الأمعاء الافتراضي بسبب تأين مجاميع الكربوكسيل (COOH) لحامض الكروتونك الى أيون الكربوكسليت (COO⁻) اعتمادا على قيمة ثابت التفكك لحامض الكروتونك والذي تساوي (pK_a= 4.65)، مما يؤدي الى حدوث تنافر الكترولستاتيكي بين مجاميع الكربوكسليت (COO⁻) بالتالي يزيد من عملية الانتفاخ (Swelling) للأقراص الدوائية المحضرة، بالإضافة الى ذلك أن السلفاديازين تكون سالبة الشحنة في سائل الأمعاء الافتراضي (pH=7.4) هذا يؤدي أيضا الى حدوث تنافر بين السلفاديازين والهلام المائي ممايزيد من عملية تحرر الدواء في سائل الأمعاء الافتراضي (118, 119).

جدول (3-13) : تأثير الدالة الحامضية على كمية دواء السلفاديازين المتحررة من الأقراص القالبية

عند درجة حرارة 37°C

pH	1.2			5.0			7.4		
time (h)	$C_{desor.}$	Amount Releasing	%Releasing	$C_{desor.}$	Amount Releasing	%Releasing	$C_{desor.}$	Amount Releasing	%Releasing
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1.114	0.111	3.768	1.388	0.138	4.693	1.936	0.193	6.545
2	2.319	0.231	7.838	3.031	0.303	10.243	3.760	0.376	12.714
3	3.067	0.306	10.366	4.509	0.450	15.238	5.859	0.585	19.808
4	3.979	0.397	13.450	5.640	0.564	19.062	7.976	0.797	26.965
5	4.673	0.467	15.793	6.899	0.689	23.317	9.965	0.996	33.689
6	5.421	0.542	18.322	8.177	0.817	27.634	11.790	1.179	39.858
7	5.968	0.596	20.172	9.618	0.961	32.506	13.651	1.365	46.150
8	6.844	0.684	23.132	11.078	1.107	37.439	15.293	1.529	51.703
9	7.264	0.726	24.550	12.501	1.250	42.250	16.972	1.697	57.378
11	7.629	0.762	25.784	14.034	1.403	47.430	20.622	2.062	69.716
13	7.976	0.797	26.955	15.494	1.549	52.364	23.760	2.376	80.327
15	8.304	0.830	28.066	16.589	1.658	56.064	25.275	2.527	85.448
17	8.633	0.863	29.176	17.045	1.704	57.606	25.895	2.589	87.545
19	8.888	0.888	30.039	17.465	1.746	59.024	26.589	2.658	89.889
21	8.961	0.896	30.286	17.720	1.772	59.887	27.027	2.702	91.370
23	9.071	0.907	30.656	18.049	1.804	60.997	27.355	2.735	92.480
25	9.071	0.907	30.656	18.049	1.804	60.997	27.520	2.752	93.036
27	9.071	0.907	30.656	18.049	1.804	60.997	27.520	2.752	93.036



شكل (3-24) : تأثير الدالة الحامضية على تحرر دواء السلفاديازين من الأقراص القالبية عند درجة حرارة 37°C

3-8-8-2. تأثير الشدة الايونية على تحرر السلفاديازين في سائل الأمعاء

Effect of Ionic Strength on Sulfadiazine Release in Intestinal Fluid

تم دراسة تأثير الشدة الايونية على تحرر السلفاديازين من شبكة الهلام المائي في سائل الأمعاء الافتراضي (pH=7.4)، أظهرت النتائج أن معدل التحرر للدواء ينخفض بوجود الأملاح كما موضح في الجدول (3-14) والشكل (3-25) ويرجع سبب ذلك أن انتفاخ الهلاميات المائية (Swelling) في المحاليل الملحية ينخفض بشكل ملحوظ مقارنةً مع القيم المقاسة في المحاليل الخالية من الايونات والذي عادةً يعزى الى تأثير حجب الشحنة للكثيونات المضافة والتي تسبب عدم اكتمال التنافر الالكتروستاتيكي بين الايونات السالبة مما يؤدي الى انخفاض الضغط الاسموزي (الضغط الايوني)، أن الايونات المضادة مثل: (k^+ , Na^+) تتغلغل داخل الهلام المائي وتتحد مع أيون الكاربوكسيلات (COO^-) لحمض الكروتونك مما يسبب حجب واضعاف التنافر الالكتروستاتيكي بين الايونات السالبة (COO^-)

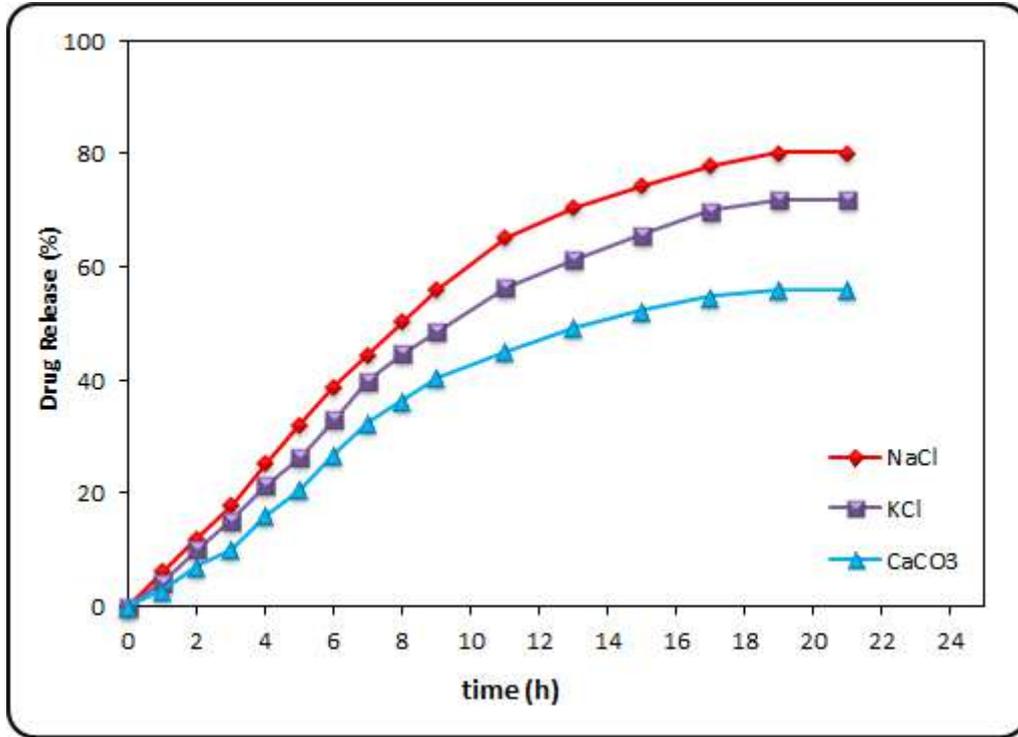
بالتالي تتخفض عملية الانتفاخ للهلام المائي، علاوة على ذلك أن نسبة الانتفاخ للهلاميات المائية تعتمد على التكافؤ الأيوني للأملح المستخدمة (monovalent > divalent > trivalent) أي انه الانتفاخ يقل مع زيادة الشحنة الموجبة أي يحدث نقصان في كمية الدواء المتحرر كما في حالة أيون الكالسيوم (Ca^{+2}) ، أيضا أن (الضغط الاسموزي) يزداد مع انخفاض الحجم الذري لأيونات الفلز كما هو الحال مع أيون البوتاسيوم k^{+} و أيون الصوديوم Na^{+} حيث نلاحظ أن كمية الدواء المتحرر تكون أكبر في حالة أيون الصوديوم ويرجع سبب ذلك الى صغر الحجم الذري لأيون الصوديوم مقارنةً مع أيون البوتاسيوم^(120, 121).

جدول (3-14) : تأثير الشدة الأيونية على كمية دواء السلفاديازين المتحررة من الأقراص القالبية

عند درجة حرارة $37^{\circ}C$ و $pH=7.4$

Type of Salt	NaCl			KCl			CaCO ₃		
	$C_{desor.}$	Amount Releasing	%Releasing	$C_{desor.}$	Amount Releasing	%Releasing	$C_{desor.}$	Amount Releasing	%Releasing
time (h)									
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1.844	0.184	6.180	1.260	0.126	4.261	0.841	0.084	2.842
2	3.578	0.357	11.988	3.012	0.301	10.181	2.100	0.2100	7.098
3	5.312	0.531	17.795	4.527	0.452	15.300	2.994	0.299	10.120
4	7.574	0.757	25.376	6.333	0.633	21.405	4.746	0.474	16.040
5	9.582	0.958	32.100	7.812	0.781	26.400	6.151	0.615	20.788
6	11.607	1.160	38.886	9.782	0.978	33.061	7.976	0.797	26.955
7	13.268	1.326	44.449	11.808	1.180	39.906	9.636	0.963	32.567
8	15.020	1.502	50.318	13.231	1.323	44.716	10.768	1.076	36.391
9	16.698	1.669	55.942	14.399	1.439	48.663	11.990	1.199	40.523
11	19.454	1.945	65.173	16.680	1.668	56.372	13.319	1.331	45.012
13	21.023	2.102	70.431	18.122	1.812	61.244	14.605	1.460	49.360
15	22.173	2.217	74.282	19.454	1.945	65.746	15.494	1.549	52.364
17	23.231	2.323	77.828	20.695	2.069	69.940	16.206	1.620	54.769

19	23.925	2.392	80.151	21.260	2.126	71.851	16.552	1.655	55.940
21	23.925	2.392	80.151	21.260	2.126	71.851	16.552	1.655	55.940



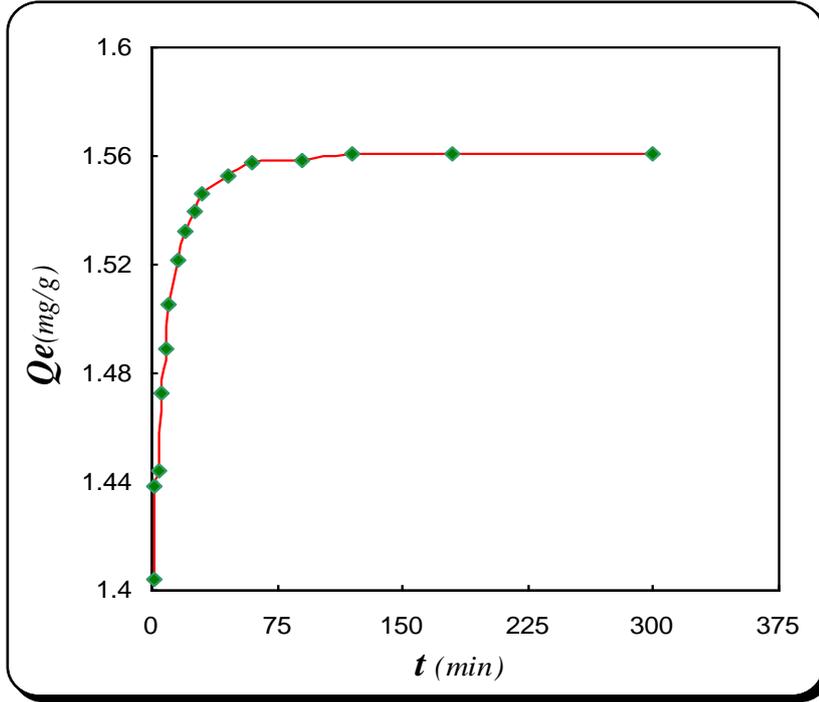
شكل (3-25) : تأثير الشدة الأيونية على تحرر دواء السلفاثيازول من الأقراص القالبية عند درجة حرارة 37°C و $\text{pH}=7.4$

3-9. دراسة امتزاز دواء السلفاثيازول Study of Adsorption of Sulfathiazole

3-9-1. زمن الاتزان لدواء السلفاثيازول على السطح الماز

Equilibrium Time of Sulfathiazole on Adsorbent Surface

لمعرفة الزمن الأمثل للوصول إلى حالة الاتزان لدواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز تم من خلال متابعة التغير بنسبة الامتزاز للدواء على سطح البوليمر الماز عند فترات زمنية مختلفة، إذ لوحظ أن سعة الامتزاز تزداد تدريجياً مع زيادة الزمن ثم تبدأ بالثبات عند الزمن 120 دقيقة كما موضح في الشكل (3-26) :

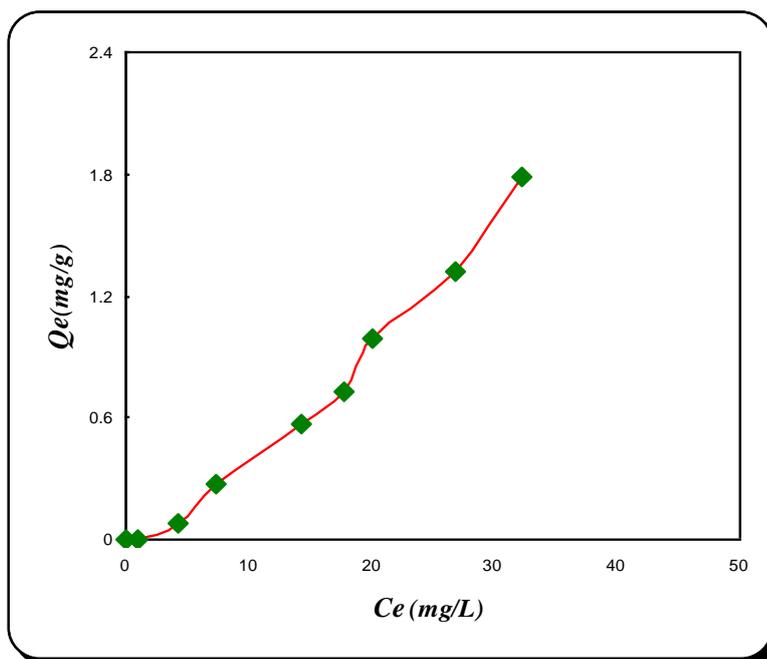


شكل (3-26) : تأثير التغيير بالزمن مع كمية دواء السلفاثيازول الممتزة على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة 15°C

3-9-2. امتزاز دواء السلفاثيازول على السطح الماز

Adsorption of Sulfathiazole drug on Adsorbent Surface

أن ايزوثيرم الامتزاز لدواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز يوضح في الشكل (3-27) أن سعة الامتزاز لدواء السلفاثيازول تكون ضعيفة على سطح البوليمر الماز ويعزى ذلك الى احتواء دواء السلفاثيازول على حلقة الثيازول (Thiazole Ring) التي تكون اقل تاصر هيدروجيني مع المجاميع الفعالة المتمثلة بمجاميع الكاربوكسيل والامايد الموجودة على سطح البوليمر الماز.



الشكل (3-27) : ايزوثيرم الامتزاز لدواء السلفاثيازول على سطح البوليمر عند درجة حرارة 15°C

3-9-3. ايزوثيرم الامتزاز لدواء السلفاثيازول على سطح الماز

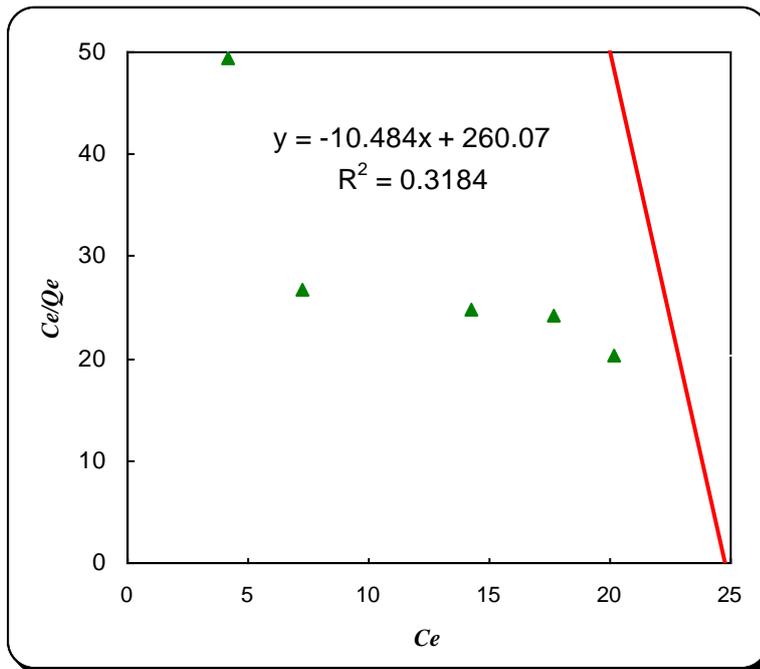
Adsorption Isotherm of Sulfathiazole Drug on Adsorbent Surface

أن ايزوثيرم الامتزاز لدواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز يكون من نوع (S₄) بحسب تصنيف جيلز (Giles Classification) كما موضح في الشكل (3-27) والذي يبدأ بالتقعر ثم يميل الى الصعود يشير الى تنافس المذيب على الامتزاز بصورة قوية، يكمن أن يعزى ذلك الى طبيعة المجاميع الفعالة الموجودة في تركيبية السلفاثيازول المتمثلة بمجاميع الامين (-NH₂) و حلقة الثيازول ومجموعة السلفونيل (O=S=O) في حين يحتوي سطح البوليمر الماز على مجاميع الكاربوكسيل (COOH) والاميد (-CONH₂) مما يؤدي الى تداخل الالكتروستاتيكي بين دواء السلفاثيازول و سطح البوليمر الماز، تم تفسير النتائج المستحصل عليها من امتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز عند الاتزان ودرجة حرارة 15°C من خلال استخدام ايزوثيرمات لانكماير وفريندلش وتمكن، الجدول (3-15) يبين ثوابت ومعاملات الارتباط لكل ايزوثيرم، إذ أظهر ايزوثيرم فريندلش تطابق عالي مع

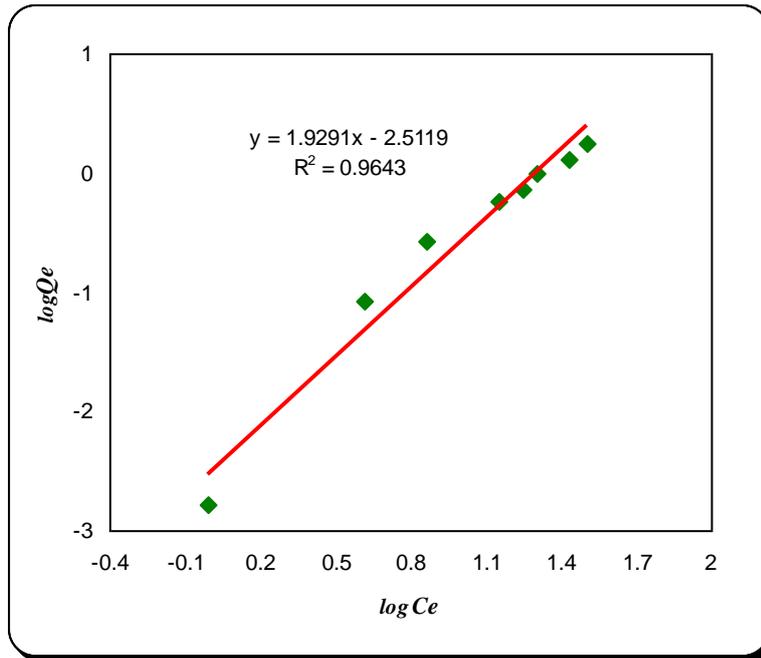
عملية الامتزاز وهذا يشير الى أن عملية الامتزاز تكون متعددة الطبقات مع توزيع غير متجانس للمواقع الفعالة على السطح .

جدول (3-15) : معاملات الارتباط وثوابت ايزوثيرمات لانكماير وفريندلش وتمكن لامتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز (AAm-co-CA)

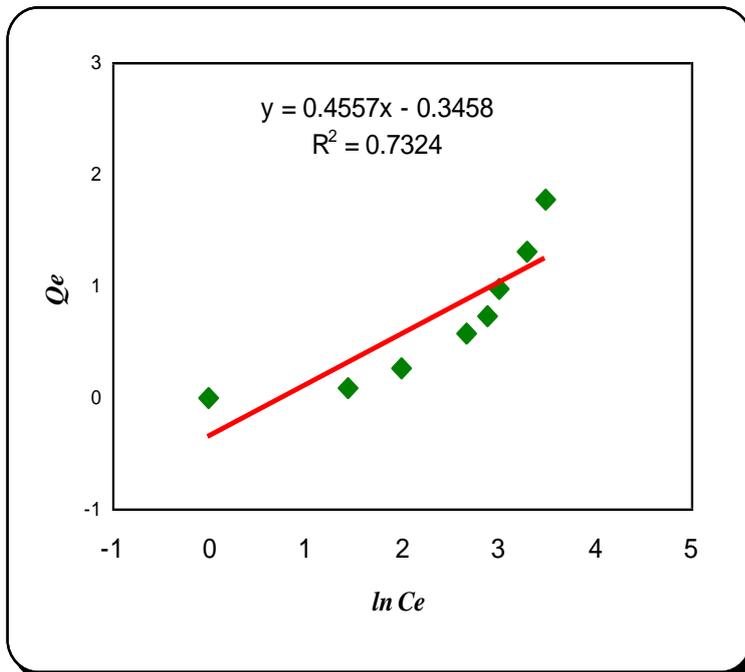
Sulfathiazole drug	Langmuir equation			Freundlich equation			Timken equation		
	K_L	q_m	R^2	K_F	N	R^2	K_T	b	R^2
	-	-	0.3184	0.003	0.518	0.9643	0.468	0.455	0.7324



شكل (3-28) : ايزوثيرم لانكماير لامتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز AAm-co-CA عند درجة حرارة 15°C



شكل (3-29): ايزوثيرم فريندلش لامتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز AAm-co-CA عند درجة حرارة 15°C



شكل (3-30): ايزوثيرم تمكّن لامتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز AAm-co-CA عند درجة حرارة 15°C

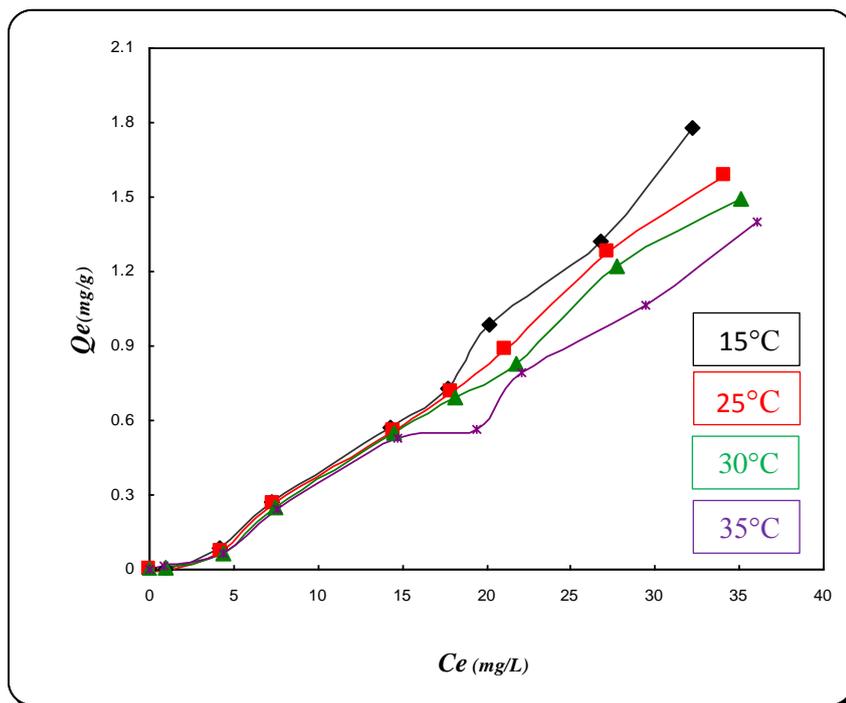
3-9-4. تأثير درجة الحرارة وحساب الدوال الترموديناميكية لعملية الامتزاز

Effect of Temperature and Calculation of Thermodynamic Functions of Adsorption Process

أن تأثير درجة الحرارة على امتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز يمكن أن توضح في الجدول (3-16) والشكل (3-31)، إذ وجد أن درجة الحرارة تؤثر سلباً على عملية الامتزاز، إذ لوحظ أن بزيادة درجة الحرارة فإن سعة الامتزاز تنخفض بشكل ملحوظ، أي أن زيادة درجة الحرارة من 15°C إلى 35°C تؤدي إلى انخفاض في كمية المادة الممتزة ويعزى ذلك إلى أن ارتفاع درجة الحرارة يؤدي إلى عدم الاستقرار للقوى الفيزيائية الرابطة بين السطح الماز والمادة الممتزة، لذا هنالك قيمة مثلى لدرجة الحرارة لتعزيز امتزاز المستحضرات الصيدلانية (122). أيضاً أن بزيادة درجة الحرارة يبدأ البوليمر بفقدان الماء مما يؤدي إلى حدوث تداخل بين السلاسل الجانبية للبوليمر مما يؤدي إلى صغر المسامات لشبكة البوليمر بالتالي يصعب دخول الجزيئات الممتزة إلى داخل البوليمر مما يقلل من عملية الامتزاز (123).

جدول (3-16) : كمية دواء السلفاثيازول الممتزة على سطح البوليمر الماز عند درجات حرارية مختلفة

Sulfathiazole drug	15 °C		25 °C		30 °C		35 °C	
	C _e (mg/L)	Q _e (mg/g)						
	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.983	0.001	1.051	-0.005	0.956	0.004	0.888	0.011
	4.158	0.084	4.294	0.070	4.335	0.066	4.321	0.067
	7.277	0.272	7.386	0.261	7.495	0.250	7.577	0.242
	14.267	0.573	14.457	0.554	14.485	0.551	14.703	0.529
	17.700	0.729	17.891	0.710	18.095	0.690	19.389	0.561
	20.125	0.987	21.133	0.886	21.719	0.828	22.059	0.794
	26.814	1.318	27.237	1.276	27.754	1.224	29.389	1.061
	32.182	1.781	34.158	1.584	35.070	1.492	36.010	1.398

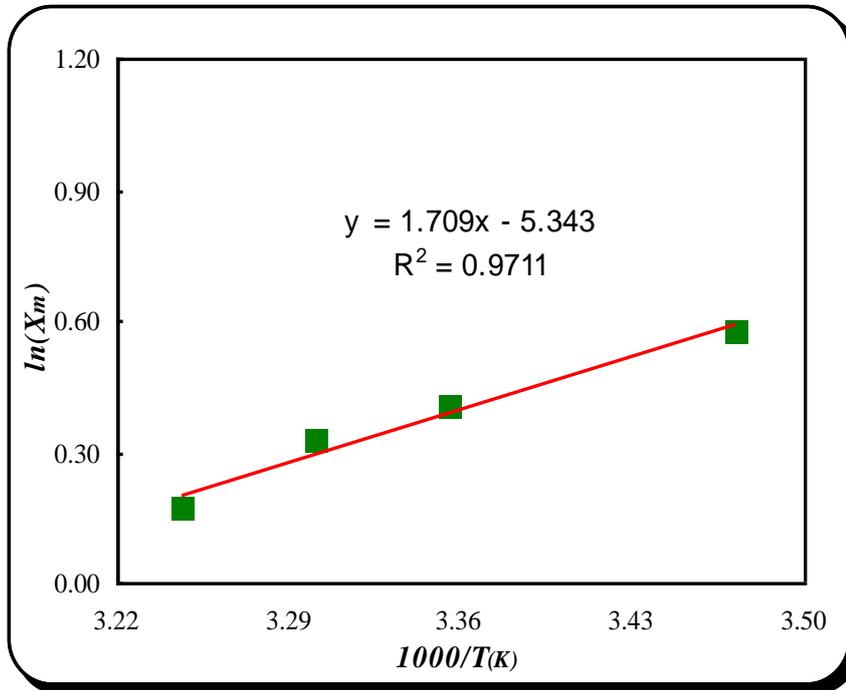


شكل (3-31) : كمية دواء السلفاثيازول الممتزة بواسطة سطح البوليمر عند درجات حرارية مختلفة

عند رسم $\ln(X_m)$ مقابل مقلوب درجة الحرارة المطلقة $1/T$ نحصل على العلاقة الخطية وقيمة التغير في الانتالبي (ΔH) لامتماز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز كما موضح في الجدول (17-3) والشكل (32-3) :

جدول (17-3) : تأثير درجة الحرارة على اعلى كمية للمادة الممتزة لامتماز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز

Sulfathiazole drug	T °C	T (K)	1000/T K ⁻¹	C _e = 32.2	
				X _m	ln X _m
	15	288	3.472	1.78	0.576
	25	298	3.355	1.5	0.405
	30	303	3.300	1.39	0.329
	35	308	3.246	1.19	0.173



شكل (32-3) : رسم $\ln X_m$ مقابل مقلوب درجة الحرارة المطلقة لامتماز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز

أن القيمة السالبة للمحتوى الحراري (الانتالبي) والتي تساوي ($\Delta H = -14.208 \text{ KJ.mol}^{-1}$) والمحسوبة من ميل العلاقة الخطية $\ln X_m$ مقابل $1/T$ كما موضحة في الشكل (3-32) تدل على أن عملية الامتزاز هي باعثة للحرارة (Exothermic Process)، وبما أن قيمة الانتالبي (ΔH) أقل من 20 KJ.mol^{-1} فإن عملية امتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز تكون ذات طبيعة فيزيائية (Physical adsorption) (124).

أما بقية الدوال الترموديناميكية والمحسوبة في الجدول (3-18)، أن القيمة الموجبة للطاقة الحرة (ΔG) تدل على أن عملية الامتزاز تحصل بصورة غير تلقائية (non-spontaneous) هذا يعود الى قيمة ثابت الاتزان ($K_{eq} < 1$)، في حين أن القيمة السالبة للتغير في الانتروبي ($\Delta S < 0$) تعني أن الجزيئات الممتزة على سطح البوليمر الماز تكون أكثر انتظاماً.

جدول (3-18) : الدوال الترموديناميكية لعملية امتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز عند درجة حرارة 15°C

Drug	ΔH (kJ.mol^{-1})	ΔG (kJ.mol^{-1})	ΔS ($\text{J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$)	Equilibrium Constant (k)
Sulfathiazole	-14.208	357.922	-1.228	0.931

3-9-5. تأثير الدالة الحامضية على عملية الامتزاز

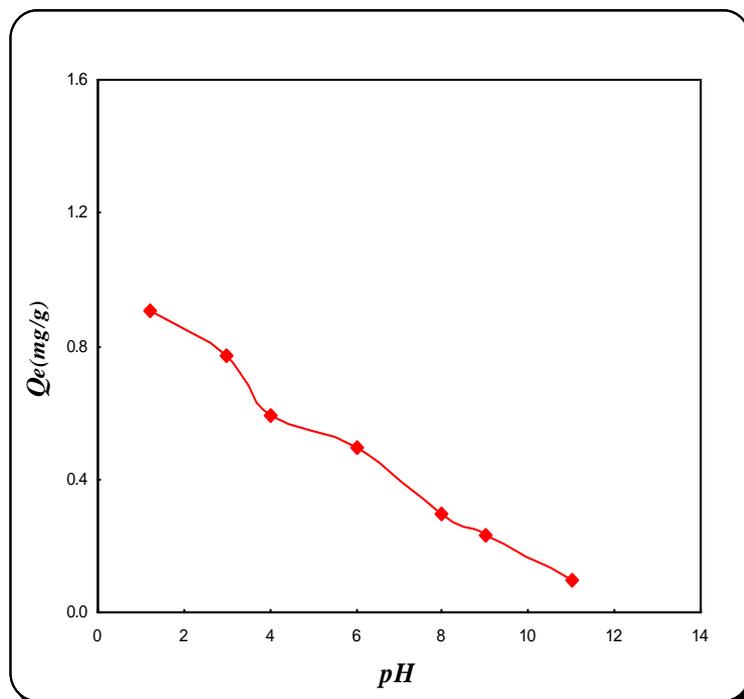
Effect pH on adsorption Process

تم دراسة تأثير الدالة الحامضية على امتزاز دواء السلفاثيازول ضمن مدى واسع من قيم pH كما موضح في الجدول (3-19) والشكل (3-33) :

جدول (3-19) : تأثير الدالة الحامضية على امتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز عند

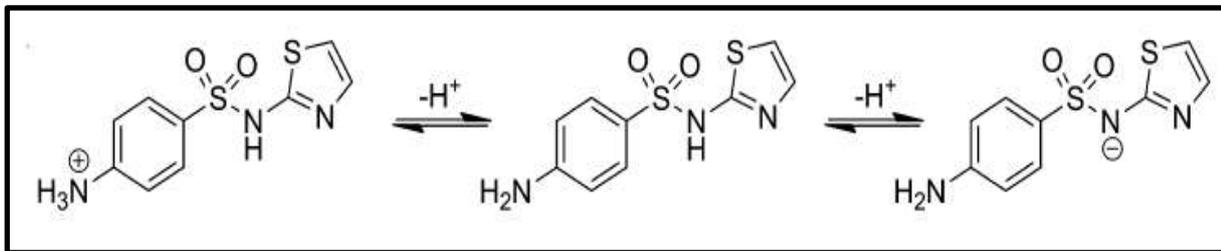
عند درجة الحرارة 15°C

Sulfathiazole Drug	$C_0 = (25\text{mg/L})$	
	pH	Q_e (mg/g)
	1.2	0.902
	3	0.773
	4	0.589
	6	0.495
	8	0.298
	9	0.229
	11	0.093



شكل (3-33) : تأثير الدالة الحامضية على امتزاز دواء السلفاثيازول عند درجة الحرارة 15°C

لوحظ عند زيادة الدالة الحامضية يحدث نقصان في كمية المادة الممتزة، أي أن أعلى كمية للمادة الممتزة وجدت عند الدالة الحامضية (pH=1.2) ويمكن تفسير ذلك أن مجموعة الأمين (-NH₂) العائدة للسلفاثيازول تكتسب بروتون (H⁺) في الأوساط الحامضية المنخفضة جداً فتتحول إلى مجموعة الأمونيوم الموجبة (-NH₃⁺) كما موضح في الشكل (3-34) والتي تتجذب باتجاه الشحنات السالبة على سطح البوليمر الماز، أيضاً في الوسط الحامضي تزداد عملية الانتفاخ (Swelling) للبوليمر بسبب حدوث تنافر الكترولستاتيكي بين مجاميع الأمايد المبرتنة (-CONH₃⁺) في الوسط الحامضي مما يؤدي إلى زيادة حجم المسامات داخل البوليمر بالتالي يسهل من دخول الجزيئات الدوائية داخل البوليمر، إضافة إلى ذلك حدوث تجاذب بين الشحنات الموجبة على سطح البوليمر والمجاميع السالبة الموجودة في تركيبة السلفاثيازول، أما في الوسط القاعدي فإن السلفاثيازول تمنح بروتون (H⁺) فتصبح سالبة الشحنة كما موضح في الشكل (3-34)، أيضاً أن سطح البوليمر يحتوي على مجاميع الكربوكسيل (COOH) والتي تتأين في الوسط القاعدي إلى أيون الكربوكسلات (COO⁻) مما يؤدي إلى حدوث تنافر بين الشحنات السالبة للسطح الماز والشحنات السالبة للسلفاثيازول (58, 125). أيضاً أن النقصان في كمية المادة الممتزة مع زيادة الدالة الحامضية لها علاقة مع درجة التأين والنوبانية للدواء إذ وجد أن نوبانية دواء السلفاثيازول تزداد مع زيادة الدالة الحامضية للمحلول مما تقلل من عملية الامتزاز .



شكل (3-34) : سلوك دواء السلفاثيازول في الأوساط الحامضية المختلفة

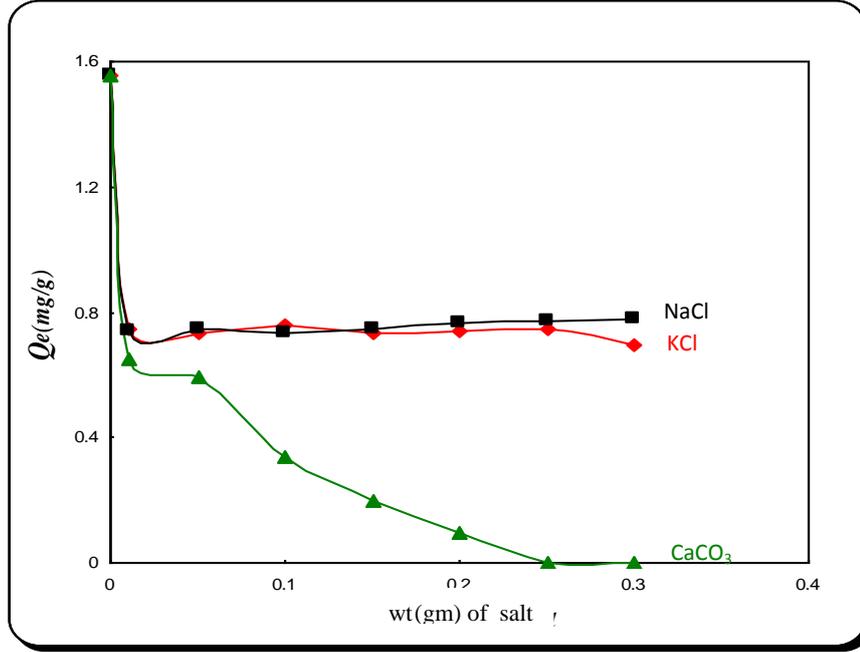
3-9-6. تأثير الشدة الايونية على عملية الامتزاز

Effect of Ionic Strength on Adsorption Process

أن دراسة تأثير الشدة الايونية إضافة كبيرة في تفسير سلوك الامتزاز لدواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز، إذ تم استخدام أملاح (كلوريد الصوديوم NaCl وكلوريد البوتاسيوم KCl وكاربونات الكالسيوم $CaCO_3$) عند أوزان مختلفة (0.01-0.3gm)، إذ وجد أن كمية المادة الممتزة تزداد مع زيادة مع زيادة تركيز كلوريد الصوديوم في حين يحدث انخفاض طفيف في كمية المادة الممتزة عند زيادة تركيز كلوريد البوتاسيوم، اما في حالة كاربونات الكالسيوم فيحدث انخفاض واضح في كمية المادة الممتزة حتى تصل الى الصفر، كما موضح في الجدول (3-20) والشكل (3-35) :

جدول (3-20) : تأثير الشدة الأيونية على امتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة $15^\circ C$

		$C_0=(25mg/L)$					
Sulfathiazole Drug	Conc.NaCl Mol/L	Q_e (mg/g)	Conc.KCl Mol/ L	Q_e (mg/g)	Conc.CaCO ₃ Mol/L	Q_e (mg/g)	
	0	1.558	0	1.558	0	1.558	
	0.01	0.742	0.01	0.744	0.01	0.648	
	0.05	0.746	0.05	0.734	0.05	0.591	
	0.1	0.729	0.1	0.755	0.1	0.334	
	0.15	0.747	0.15	0.734	0.15	0.194	
	0.2	0.764	0.2	0.742	0.2	0.097	
	0.25	0.770	0.25	0.747	0.25	0	
	0.3	0.780	0.3	0.694	0.3	0	



شكل (3-35) : تأثير الملح على امتزاز دواء السلفاثيازول بواسطة سطح البوليمر عند درجة الحرارة 15°C

أن إضافة كلوريد الصوديوم يسبب معادلة الشحنة الموجبة للسطح بالتالي تكوين طبقة مزدوجة كهربائية بواسطة الايونات السالبة للملح والتي تساعد الجسيمات الماصّة والجسيمات الممتزة على الاقتراب مع بعضها البعض بشكل وثيق وبالتالي تصبح القوى الجاذبة كبيرة مما يؤدي الى زيادة الامتزاز (126) .

اما في حالة ايون الكالسيوم Ca^{+2} حيث تصل كمية المادة الممتزة الى الصفر يعزى ذلك أن بزيادة الشحنة الموجبة تزداد قدرة الايون الموجب على تكوين معقد غير ذائب (غير ممتز) مع الجزء السالب للدواء بالتالي تقل عملية الامتزاز .

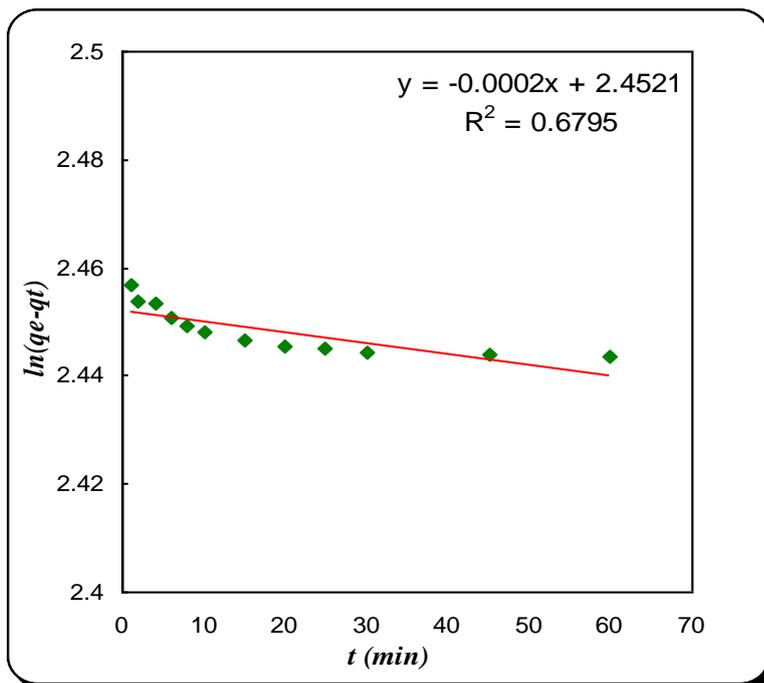
3-9-7. حركية الامتزاز لدواء السلفاثيازول على سطح الماز

Adsorption Kinetic of Sulfathiazole Drug on Adsorbent Surface

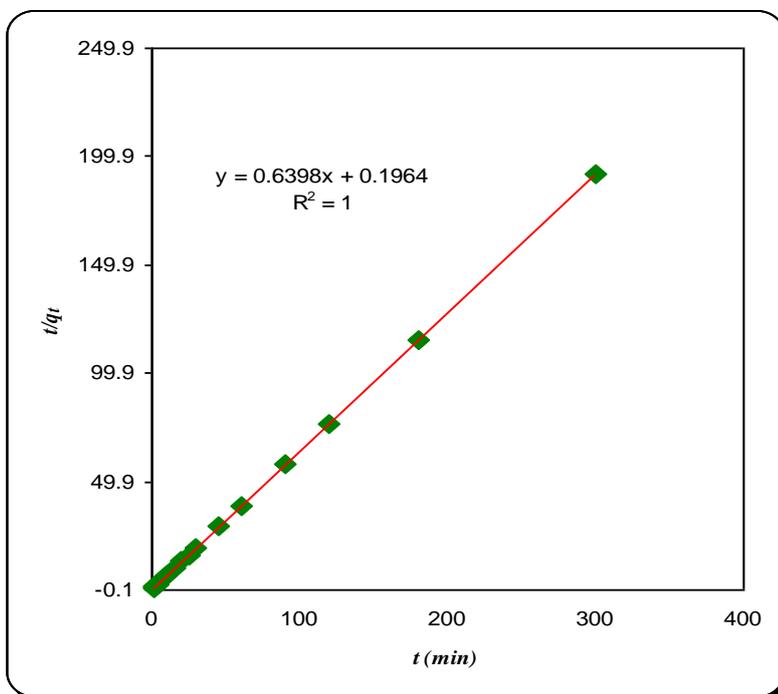
تم تعيين النماذج الحركية لعملية الامتزاز لوصف البيانات التجريبية بصورة أدق لامتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز، فقد حلل نموذج المرتبة الأولى الكاذبة والمرتبة الثانية الكاذبة كما موضحة في الشكل (3-36) والشكل (3-37)، كما تم حساب الثوابت الحركية ومعاملات الارتباط لعملية الامتزاز كما موضح في الجدول (3-21)، إذ وجد أن قيمة معامل الارتباط (R^2) تكون عالية نسبياً بالنسبة لنموذج المرتبة الثانية الكاذبة، لذا فإن عملية امتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز (AAm-co-CA) تتبع نموذج المرتبة الثانية الكاذبة .

جدول (3-21) : معاملات الارتباط و الثوابت الحركية للمرتبة الأولى الكاذبة والمرتبة الثانية الكاذبة لامتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة $15\text{ }^\circ\text{C}$

Sulfathiazole drug	Pseudo- first order			Pseudo- second order			
	k_1 (min^{-1})	q_e (mg/g)	R^2	K_2 ($\text{g. mg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	q_e (mg/g)	R^2	H ($\text{mg. g}^{-1}.\text{min}^{-1}$)
	0.0002	11.612	0.6795	2.084	1.562	1.000	5.091



شكل (3-36) : نموذج حركية المرتبة الاولى - الكاذبة لامتماز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة 15°C



شكل (3-37) : نموذج حركية المرتبة الثانية - الكاذبة لامتماز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز عند درجة الحرارة 15°C

3-9-8. دراسة التحرر لدواء السلفاثيازول من الأقراص القالبية خارج الجسم الحي

Release Study of Sulfathiazole Drug from Matrix Tablets In Vitro

3-9-8-1. تأثير الدالة الحامضية (pH) على نسبة تحرر دواء السلفاثيازول

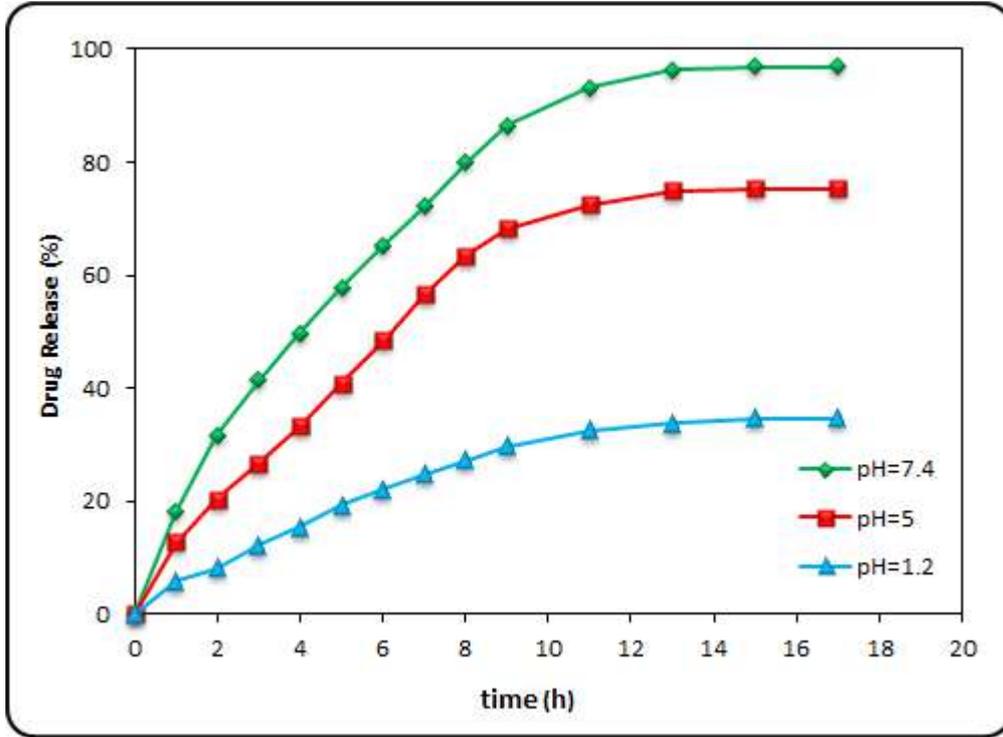
Effect pH on Release Ratio of Sulfathiazole Drug

أن التركيب الكيميائي للهلام المائي يؤثر على سلوك التحرر للدواء إذ أن سرعة التحرر للدواء تتناسب طردياً مع نسبة الانتفاخ للهلام المائي أي أن نسبة الانتفاخ العالية تولد مساحة سطحية كبيرة لانتشار الدواء من داخل الهلام المائي الى البيئة المحيطة بالهلام المائي، إذ أن تحرر الادوية القابلة للذوبان في الماء من الهلاميات المائية يحدث فقط بعد تغلغل الماء الى داخل شبكة الهلام المائي والتي سوف تنتفخ ويذوب الدواء والتي تليها عملية الانتشار⁽¹²⁷⁾. يوضح الجدول (3-22) والشكل (3-38) أن سرعة تحرر دواء السلفاثيازول هي أعلى عند الدالة الحامضية (pH=7.4) والدالة الحامضية (pH=5) مقارنة مع الدالة الحامضية (pH=1.2) هذا يعود الى أن درجة الانتفاخ (Swelling Degree) للهلام المائي تتأثر بواسطة الدالة الحامضية للمحلول اعتماداً على درجة التفكك لحمض الكروتونك عند الظروف الحامضية فان مجاميع الكاربوكسيل توجد على شكل (COOH) لكن عند قيم pH العالية تحصل عملية إزالة البروتون (H^+) (Deprotonated) من مجموعة الكاربوكسيل فتتحول الى ايون الكربوكسليت (COO^-) لذا فإن وجود هذه الشحنات السالبة تسبب بظهور تنافر فيما بينها مما يزيد من عملية الانتفاخ ودخول كميات كبير من المذيب داخل الهلام المائي ممّا يؤدي الى زيادة انتشار الدواء من نظام القالب، أن النقصان الحاصل في تحرر الدواء عند الظروف الحامضية أي بمعنى عند الدالة الحامضية (pH=1.2) يعود الى ان المجاميع المحبة للماء يتم برتنتها والذي تمنع من تكوين تاصر هيدروجيني مع الماء مما يؤدي الى انخفاض في نسبة الانتفاخ للهلام المائي ممّا يقلل من تحرر الدواء (128, 129).

جدول (3-22) : تأثير الدالة الحامضية على كمية دواء السلفاثيازول المتحررة من الأقراص القالبية

عند درجة حرارة 37°C

pH	1.2			5.0			7.4		
time (h)	$C_{desor.}$	Amount Releasing	%Releasing	$C_{desor.}$	Amount Releasing	%Releasing	$C_{desor.}$	Amount Releasing	%Releasing
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1.042	0.104	5.851	2.268	0.226	12.736	3.222	0.322	18.09
2	1.450	0.145	8.146	3.617	0.361	20.309	5.633	0.563	31.631
3	2.159	0.215	12.124	4.761	0.476	26.735	7.363	0.736	41.346
4	2.717	0.271	15.261	5.919	0.591	33.237	8.835	0.883	49.607
5	3.412	0.341	19.162	7.268	0.726	40.810	10.292	1.029	57.792
6	3.916	0.391	21.992	8.630	0.863	48.460	11.600	1.160	65.136
7	4.393	0.439	24.670	10.074	1.007	56.568	12.854	1.285	72.174
8	4.856	0.485	27.270	11.287	1.128	63.377	14.243	1.424	79.976
9	5.292	0.529	29.718	12.145	1.214	68.196	15.401	1.540	86.478
11	5.783	0.578	32.472	12.908	1.290	72.480	16.587	1.658	93.134
13	6.014	0.601	33.773	13.344	1.334	74.928	17.145	1.714	96.270
15	6.151	0.615	34.538	13.399	1.339	75.234	17.254	1.725	96.882
17	6.151	0.615	34.538	13.399	1.339	75.234	17.254	1.725	96.882



شكل (3-38) : تأثير الدالة الحامضية على تحرر دواء السلفاثيازول من الأقراص القالبية عند درجة

حرارة 37°C

3-8-9-2. تأثير الشدة الايونية على تحرر السلفاثيازول في سائل الامعاء

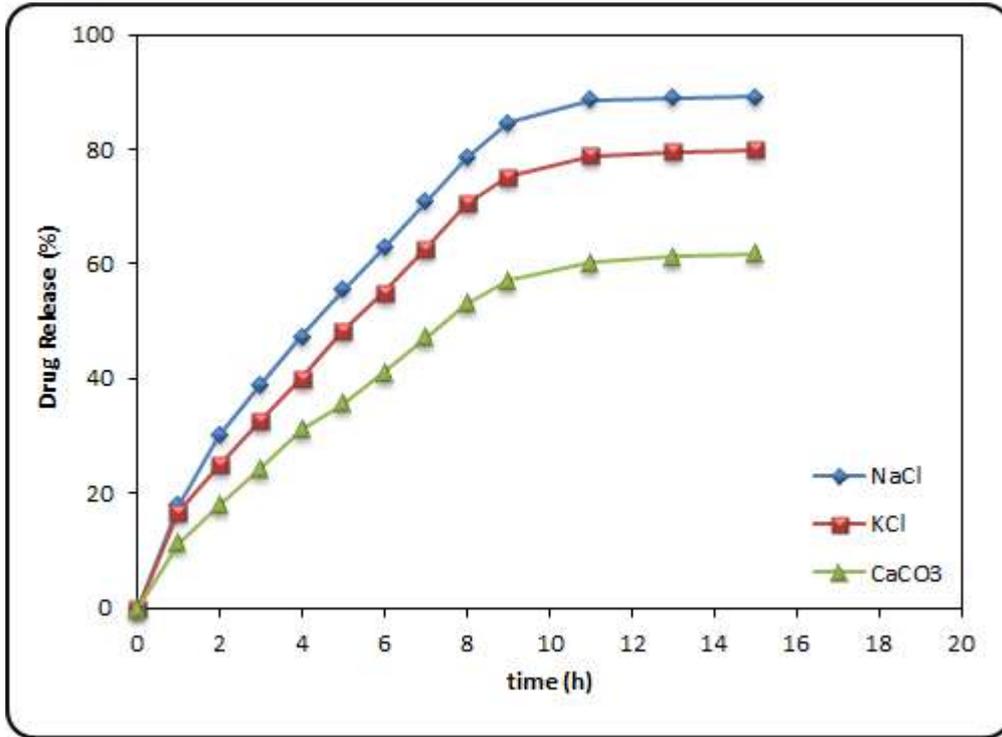
Effect of Ionic Strength on Sulfathiazole Release in Intestinal Fluid

درست تأثير الشدة الايونية على معدل إطلاق دواء السلفاثيازول من الأقراص الدوائية المحضرة وذلك من خلال استخدام وزن (0.2gm) من املاح (CaCO₃, KCl, NaCl) مع الأقراص الدوائية المحضرة وغمرها في سائل الأمعاء الافتراضي (pH=7.4)، إذ بينت النتائج في الجدول (3-23) والشكل (3-39) أن معدل تحرر الدواء من البوليمر تتخفف بوجود ايونات (Ca²⁺, Na⁺, K⁺) في المحلول حيث أن تركيز الملح وتكافؤ شحنته تؤثر بشكل كبير على سلوك الانتفاخ للهلاميات المائية أن النتيجة المحتملة من ايونات الملح في وسط الانتفاخ هو تغير الضغط الاسموزي (Osmotic Pressure) للأقراص الدوائية لذا فان الزيادة في الايونات المتحركة المعاكسة في المحلول تؤدي الى خفض الضغط

الاسموزي مما يتسبب في تقليص الهلام المائي (Deswelling) بسبب حجب (Shield) التنافر بين مجاميع (COO⁻) من قبل الايونات الموجبة (K⁺, Na⁺) في المحلول مما يؤدي الى انخفاض تحرر الدواء من شبكة الهلام المائي (130, 131). في حالة أخرى أن الانتفاخ ينخفض مع زيادة الشحنة الموجبة للفلز كما هو الحال مع ايون الكالسيوم (Ca⁺²) يتم تفسير ذلك من خلال تناسق الكتيونات المتعددة التكافؤ مع مجاميع (COO⁻) والنواتج تكوين معقد داخل السلاسل والذي بدوره يخفض من نسبة الانتفاخ للهلام المائي أي نقصان انتشار الماء الى داخل شبكة الهلام المائي مما يقلل من تحرر الدواء (132).

جدول (3-23) : تأثير الشدة الايونية على كمية دواء السلفاثيازول المتحررة من الأقراص القالبية عند درجة حرارة 37°C و pH=7.4

Type of Salt	NaCl			KCl			CaCO ₃		
	C _{desor.}	Amount Releasing	%Releasing	C _{desor.}	Amount Releasing	%Releasing	C _{desor.}	Amount Releasing	%Releasing
time (h)									
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	3.181	0.318	17.861	2.963	0.296	16.637	1.995	0.199	11.206
2	5.361	0.536	30.101	4.420	0.442	24.823	3.181	0.318	17.861
3	6.955	0.695	39.051	5.837	0.583	32.778	4.352	0.435	24.440
4	8.426	0.842	47.312	7.132	0.713	40.045	5.551	0.555	31.172
5	9.884	0.988	55.498	8.603	0.860	48.307	6.341	0.634	35.608
6	11.192	1.119	62.841	9.802	0.980	55.039	7.322	0.732	41.116
7	12.608	1.260	70.797	11.151	1.115	62.612	8.412	0.841	47.236
8	13.971	1.397	78.446	12.554	1.255	70.491	9.448	0.944	53.050
9	15.074	1.507	84.643	13.385	1.338	75.157	10.156	1.015	57.027
11	15.783	1.578	88.620	14.039	1.403	78.829	10.728	1.072	60.240
13	15.837	1.583	88.926	14.175	1.417	79.594	10.919	1.091	61.311
15	15.865	1.586	89.079	14.243	1.424	79.976	11.001	1.100	61.770
17	15.865	1.586	89.079	14.243	1.424	79.976	11.001	1.100	61.770



شكل (3-39) : تأثير الشدة الايونية على تحرر دواء السلفاثيازول من الأقراص القالبية عند درجة

حرارة 37°C و pH=7.4

Conclusions

الاستنتاجات

استنادا الى الدراسة التجريبية التي تم إجراؤها تم التوصل الى الاستنتاجات الآتية :

1- اظهر سطح البوليمر الماز AAm-co-CA فعالية عالية الامتزاز للسلفاديازين والسلفاثيازول الدوائية

من محاليلها المائية .

2- أن زمن الاتزان الأعظم بالنسبة الامتزاز دواء السلفاديازين على سطح البوليمر الماز يتطلب 90

دقيقة بينما زمن الاتزان الأعظم الامتزاز دواء السلفاثيازول على سطح البوليمر الماز يتطلب 120

دقيقة .

3- وجد أن ايزوثيرم الامتزاز للسلفاديازين والسلفاثيازول الدوائية على سطح البوليمر الماز يتبع ايزوثيرم

فريندلش وهذه النتيجة تدل على أن السطح يكون غير متجانس .

- 4- وجد أن كمية المادة الممتازة للسلفاديازين والسلفاثيازول الدوائية تنخفض مع زيادة درجة الحرارة وهذا يدل على أن عملية الامتزاز تكون باعثة للحرارة (Exothermic process) .
- 5- وجد أن كمية المادة الممتازة للسلفاديازين والسلفاثيازول على سطح البوليمر الماز تزداد في سائل المعدة الافتراضي (pH=1.2) أي مع نقصان الدالة الحامضية .
- 6- وجد أن سعة الامتزاز للسلفاديازين والسلفاثيازول على سطح البوليمر الماز تزداد مع زيادة الشدة الأيونية .
- 7- أظهرت الدراسة أن عملية الامتزاز للسلفاديازين والسلفاثيازول على سطح البوليمر الماز تتبع نموذج المرتبة الثانية - الكاذبة .
- 8- أظهرت الدراسة أن عملية الامتزاز للسلفاديازين تحصل بصورة تلقائية (Spontaneous) في حين أن عملية الامتزاز للسلفاثيازول تحصل بصورة غير تلقائية (Non-spontaneous) .
- 9- أظهرت النتائج أن نسبة امتزاز دواء السلفاديازين اعلى من دواء السلفاثيازول ويرجع ذلك الى اختلاف بعض المجاميع الفعالة الموجودة في التركيب الكيميائي للمواد الدوائية، إضافة الى ذلك اختلاف الذوبانية إذ وجد أن ذوبانية السلفاثيازول اعلى من ذوبانية السلفاديازين مما يقلل من امتزازها على السطح الماز .
- 10- أن قيم التحرر للسلفاديازين والسلفاثيازول من الهلام المائي كانت أعلى في سائل الأمعاء الافتراضي (pH=7.4)، وأن تحرر دواء السلفاثيازول اسرع من تحرر دواء السلفاديازين .
- 10- وجد أن عملية التحرر للسلفاديازين والسلفاثيازول الدوائية من سطح الهلام المائي تنخفض بوجود الألكتروليتات المختلفة مثل : CaCO_3 , NaCl , KCl .

Recommendation

التوصيات

- 1- إجراء المزيد من الدراسات والتجارب المختبرية على سطح البوليمر واستخدامه في امتزاز الأدوية الأخرى من محاليلها المائية .
- 2- دراسة تحميل أكثر من دواء واحد بحيث لا يتعارض أو يتداخل طبيياً .
- 3- دراسة المقارنة بين طريقة التحميل للأدوية في هذه الدراسة مع الطرق المستخدمة الأخرى .
- 4- استكمال دراسة إطلاق الأدوية داخل الجسم الحي (In vivo) ومتابعة التغيرات عبر سحب الدم من الجسم .

المصادر

References

- 1- Vasiliu, S., Bunia, I., Racovita, S. and Neagu, V., 2011. Adsorption of cefotaxime sodium salt on polymer coated ion exchange resin microparticles: kinetics, equilibrium and thermodynamic studies. *Carbohydrate Polymers*, 85(2), 376-387.
- 2- Yun, Y.H., Lee, B.K. and Park, K., 2015. Controlled drug delivery: historical perspective for the next generation. *Journal of Controlled Release*, 219, 2-7.
- 3- Park, K., 2016. Drug delivery research: The invention cycle. *Molecular pharmaceutics*, 13(7), 2143-2147.
- 4- Demirci, S., Celebioglu, A., Aytac, Z. and Uyar, T., 2014. pH-responsive nanofibers with controlled drug release properties. *Polymer Chemistry*, 5(6), .2050-2056.
- 5- Rehman, F., Ahmed, K., Airoidi, C., Gaisford, S., Buanz, A., Rahim, A., Muhammad, N. and Volpe, P.L., 2017. Amine bridges grafted mesoporous silica, as a prolonged/controlled drug release system for the enhanced therapeutic effect of short life drugs. *Materials Science and Engineering: C*, 72, 34-41.
- 6- Ratcliffe, J., Hunneyball, I., Wilson, C., Smith, A. & Davis, S. 1987. Albumin microspheres for intra-articular drug delivery: Investigation of their retention in normal and arthritic knee joints of rabbits. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 39, 290-295.
- 7- Singhvi, G. and Singh, M., 2011. In-vitro drug release characterization models. *Int J Pharm Stud Res*, 2(1), 77-84.
- 8- Kamel, S., Ali, N., Jahangir, K., Shah, S.M. and El-Gendy, A.A., 2008. Pharmaceutical significance of cellulose: a review. *Express Polymer Letters* , 2(11), 758-778.
- 9- Vilar, G., Tulla-Puche, J. and Albericio, F., 2012. Polymers and drug delivery systems. *Current drug delivery*, 9(4), 367-394.
- 10- Pandey, V.M. and Singh, D., 2015. Sustained release technologies: A review. *International Journal of Applied Research*, 1(6), 10-20.

- 11- Pragna, G. and NG, S.B.R.R., 2013. Pulsatile drug delivery system: an overview. *International Journal Pharmaceutical. Dev. Tech*, 3(2), 97-105.
- 12- Ankit, B., Rathore, R.P.S., Tanwar, Y.S., Gupta, S. and Bhaduka, G., 2013. Oral sustained release dosage form: an opportunity to prolong the release of drug. *International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical & Bio Sciences*, 3(1), 7-14.
- 13-Tahseen, F. and Gangurde, A.B., 2014. Formulation Development and In-vitro Evaluation of Sustained Release Tablets of Carvedilol Solid Dispersion . *International Journal*, 3(4), 52-61.
- 14- Misal, R., Waghmare, A., Aqueel, S. and Hattiangbire, K., 2013. Matrix tablets: A promising Technique for controlled drug delivery. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 3(5), 3791-3803.
- 15-Zameeruddin, M., Namdev, H., Jadhav, S.B., Kadam, V.S., Bharkad, V.B. and Anil, B., 2014. Recent Advances of Sustained Release Oral Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Biomedical Sciences*, 3, 1479-1489.
- 16-Nokhodchi, A., Raja, S., Patel, P. and Asare-Addo, K., 2012. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *BioImpacts: BI*, 2(4), 175.
- 17- Girish, B., Ismail, P. and Gowda, D., 2012. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of flurbiprofen using guar gum. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(5), 120-123.
- 18- Narang, N., 2011. An updated review on: floating drug delivery system (FDDS). *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 3(1), 1-7.
- 19- Barzeh, H., Sogali, B.S. and Shadvar, S., 2016. A Review on Extended Release Matrix Tablet. *Journal of Pharmaceutical Research*, 15(4), 147-152.

- 20- Patel, H., Panchal, D.R., Patel, U., Brahmabhatt, T. and Suthar, M., 2011. Matrix type drug delivery system: A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences Research and Bioscientific Research*, 1(3), 143-151.
- 21- Dnyaneshwar, J., Rekha, K. Santosh, J. and Manojkumar, P., 2015. Design and evaluation of sustained release matrix tablets of Propranolol hydrochloride. *Indo American journal of Pharmaceutical Research*, 5(3), 1109-1117.
- 22- Domala, S., Kobragade, D.S. and Sellappan, V., 2013. Formulation and evaluation of sustained release tablets of Capecitabine using Different hydrophylic Polymers. *Indo American journal of Pharmaceutical Research*, 3(10), 8237-8248 .
- 23- Das, D. and Pal, S., 2015. Modified biopolymer-dextrin based crosslinked hydrogels: application in controlled drug delivery. *Royal Society Chemistry Advances*, 5(32), 25014-25050.
- 24- Ganji, F. and Vasheghani-Farahani, E., 2009. Hydrogels in controlled drug delivery systems. *Iran Polymer Journal* , 18(1), 63-88.
- 25- Caló, E. and Khutoryanskiy, V.V., 2015. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*, 65, 252-267.
- 26- Zalte, H.D. and Saudagar, R.B., 2013. Review on sustained release matrix tablet. *International Journal of Pharmacy and Biological Science*, 3(4), 17-29.
- 27- Gahlyan, M. and Jain, S., 2014. Oral Controlled Release Drug Delivery System-A Review. *PharmaTutor*, 2(8), 170-178.
- 28- Lee, J.H. and Yeo, Y., 2015. Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers. *Chemical engineering science*, 125, 75-84.
- 29- Gupta, V.K., 2009. Application of low-cost adsorbents for dye removal—A review. *Journal of environmental management*, 90(8), 2313-2342.

- 30-Yadanaparthi, S.K.R., Graybill, D. and von Wandruszka, R., 2009. Adsorbents for the removal of arsenic, cadmium, and lead from contaminated waters. *Journal of Hazardous Materials*, 171(1), 1-15.
- 31- Dąbrowski, A., 2001. Adsorption—from theory to practice. *Advances in colloid and interface science*, 93(1), 135-224.
- 32- Worch, E., 2012. Adsorption technology in water treatment: fundamentals, processes, and modeling. Walter de Gruyter. p. 1.
- 33- Babick, F., Schießl, K. and Stintz, M., 2011. van-der-Waals interaction between two fractal aggregates. *Advanced Powder Technology*, 22(2), 220-225.
- 34-Králik, M., 2014. Adsorption, chemisorption, and catalysis. *Chemical papers*, 68(12), 1625-1638.
- 35- Gupta, V.K., Mittal, A. and Gajbe, V., 2005. Adsorption and desorption studies of a water soluble dye, Quinoline Yellow, using waste materials. *Journal of Colloid and Interface Science*, 284(1), 89-98.
- 36- Bulut, Y. and Aydın, H., 2006. A kinetics and thermodynamics study of methylene blue adsorption on wheat shells. *Desalination*, 194(1-3), 259-267.
- 37- Hashemian, S. and Salimi, M., 2012. Nano composite a potential low cost adsorbent for removal of cyanine acid. *Chemical Engineering Journal*, 188, 57-63.
- 38- Al-Haidari, A.M., Al-Taweel, S.S.J. and Jassim, L.S., 2013. Wheat Chaff and Waste of Molasses Dates Production-New Surfaces for Removal of Biological Pollutants from Aqueous Solutions. *Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 7(1), 40 .
- 39- Giles, C.H., MacEwan, T.H., Nakhwa, S.N. and Smith, D., 1960. Studies in adsorption. Part XI. A system of classification of solution adsorption isotherms, and its use in diagnosis of adsorption mechanisms and in measurement of specific surface areas of solids. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 3973-3993.

- 40- Ajifack, D.L., Ghogomu, J.N., Noufame, T.D., Ndi, J.N. and Ketcha, J.M., 2014. Adsorption of Cu (II) Ions from Aqueous Solution onto Chemically Prepared Activated Carbon from Theobroma cacao. *British Journal of Applied Science & Technology*, 4(36), 5021.
- 41- De Oliveira Sousa Neto, V., Melo, D.Q., de Oliveira, T.C., Nonato, R., Teixeira, P., Silva, M.A.A. and Nascimento, R.F.D., 2014. Evaluation of new chemically modified coconut shell adsorbents with tannic acid for Cu (II) removal from wastewater. *Journal of Applied Polymer Science*, 131(18), 1-11.
- 42- Melo, D.Q., Vidal, C.B., Silva, A.L., Teixeira, R.N., Raulino, G.S.C., Medeiros, T.C., Fachine, P., Mazzeto, S.E., Keukeleire, D. and Nascimento, R.F., 2014. Removal of Cd^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , and Pb^{2+} ions from aqueous solutions using tururi fibers as an adsorbent. *Journal of Applied Polymer Science*, 131(20), 1-12.
- 43- Melo, D.Q., Neto, V.O., Oliveira, J.T., Barros, A.L., Gomes, E.C., Raulino, G.S., Longuinotti, E. and Nascimento, R.F., 2013. Adsorption equilibria of Cu^{2+} , Zn^{2+} , and Cd^{2+} on EDTA-functionalized silica spheres. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 58(3), 798-806.
- 44 - Dada, A.O., Olalekan, A.P., Olatunya, A.M. and Dada, O., 2012. Langmuir, Freundlich, Temkin and Dubinin–Radushkevich isotherms studies of equilibrium sorption of Zn^{2+} unto phosphoric acid modified rice husk. *IOSR Journal of Applied Chemistry*, 3(1), 38-45.
- 45- Lin, J. and Wang, L., 2009. Comparison between linear and non-linear forms of pseudo-first-order and pseudo-second-order adsorption kinetic models for the removal of methylene blue by activated carbon. *Frontiers of Environmental Science & Engineering in China*, 3(3), 320-324.
- 46 - Özacar, M. and Şengil, İ.A., 2005. A kinetic study of metal complex dye sorption onto pine sawdust. *Process Biochemistry*, 40(2), 565-572.

- 47- Ruel-Gariepy, E. and Leroux, J.C., 2004. In situ-forming hydrogels—review of temperature-sensitive systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58(2), 409-426.
- 48- Al-Bayati, R.A. and Ahmed, A.S., 2011. Adsorption-desorption of trimethoprim antibiotic drug from aqueous solution by two different natural occurring adsorbents. *International Journal of Chemistry*, 3(3), 21.
- 49- Ghatai, S.K., 2017. Removal of Chlorpyrifos (Dursban) Pesticide from Aqueous Solutions using Barley Husks. *Ibn AL-Haitham Journal For Pure and Applied Science*, 29(3), 54-68.
- 50- Maszkowska, J., Wagil, M., Mioduszevska, K., Kumirska, J., Stepnowski, P. and Biak-Bielińska, A., 2014. Thermodynamic studies for adsorption of ionizable pharmaceuticals onto soil. *Chemosphere*, 111, 568-574.
- 51- Ibrahim, H.S., Eldehna, W.M., Abdel-Aziz, H.A., Elaasser, M.M. and Abdel-Aziz, M.M., 2014. Improvement of antibacterial activity of some sulfa drugs through linkage to certain phthalazin-1 (2H)-one scaffolds. *European journal of medicinal chemistry*, 85, 480-486.
- 52- Kahle, M. and Stamm, C., 2007. Sorption of the veterinary antimicrobial sulfathiazole to organic materials of different origin. *Environmental Science & Technology*, 41(1), 132-138.
- 53- Yang, W., Zheng, F., Xue, X. and Lu, Y., 2011. Investigation into adsorption mechanisms of sulfonamides onto porous adsorbents. *Journal of colloid and interface science*, 362(2), 503-509.
- 54- Nagaraja, P., Naik, S., Shrestha, A. and Shivakumar, A., 2007. A sensitive spectrophotometric method for the determination of sulfonamides in pharmaceutical preparations. *Acta pharmaceutical*, 57(3), 333-342.
- 55- Bhattacharjee, M.K., 2016. Development of resistance to antibiotics. In *Chemistry of Antibiotics and Related Drugs* (p. 27-48). Springer International Publishing.

- 56- Doretto, K.M. and Rath, S., 2013. Sorption of sulfadiazine on Brazilian soils. *Chemosphere*, 90(6), 2027-2034.
- 57- Guo, J., Li, L., Ti, Y. and Zhu, J., 2007. Synthesis and properties of a novel pH sensitive poly (N-vinyl-pyrrolidone-co-sulfadiazine) hydrogel. *Express Polym Letters*, 1, 166-172.
- 58- Ratkaj, M. and Miljanić, S., 2014. Adsorption mechanisms of sulfathiazole on gold, silver and copper surfaces studied by SERS. *Vibrational Spectroscopy*, 74, 104-109.
- 59- Leston, S., Nebot, C., Nunes, M., Cepeda, A., Pardal, M.Â. and Ramos, F., 2015. Sulfathiazole: Analytical methods for quantification in seawater and macroalgae. *Environmental toxicology and pharmacology*, 39(1), 77-84.
- 60-Oprea, S., Hitruc, E.G. and Oprea, V., 2014. Structure–properties relationship of sulfathiazole and silver sulfathiazole-based polyurethane elastomers. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 53(7), 671-677.
- 61-Parisi, O.I., Curcio, M. and Puoci, F., 2015. Polymer Chemistry and Synthetic Polymers. In *Advanced Polymers in Medicine* (p. 1-31). Springer International Publishing.
- 62-Sirousazar, M., Forough, M., Farhadi, K., Shaabani, Y. and Molaei, R., 2014. Hydrogels: Properties, Preparation, characterization and Biomedical, Applications in Tissue Engineering, Drug, Delivery and Wound Care. *Advanced Healthcare Materials*, 295-357.
- 63- Hunter, A.C. and Moghimi, S.M., 2017. Smart polymers in drug delivery: a biological perspective. *Polymer Chemistry*, 8(1), 41-51.
- 64- Panyam, J. and Labhasetwar, V., 2003. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. *Advanced drug delivery reviews*, 55(3), 329-347.

- 65- Kamaly, N., Yameen, B., Wu, J. and Farokhzad, O.C., 2016. Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release. *Chemical. Reviews*, 116(4), 2602-2663.
- 66-Wei, M., Gao, Y., Li, X. and Serpe, M.J., 2017. Stimuli-responsive polymers and their applications. *Polymer Chemistry*, 8(1), 127-143.
- 67- Li, J., Yu, F., Chen, Y. and Oupický, D., 2015. Polymeric drugs: Advances in the development of pharmacologically active polymers. *Journal of Controlled Release*, 219, 369-382.
- 68- Skorokhoda, V., Melnyk, Y., Shalata, V., Skorokhoda, T. and Suberliak, S., 2017. An investigation of obtaining patterns, structure and diffusion properties of biomedical purpose hydrogel membranes. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*, 6 (85), 50-55.
- 69- Srivastava, A., Yadav, T., Sharma, S., Nayak, A., Kumari, A. and Mishra, N., 2016. Polymers in drug delivery. *Journal of Biosciences and Medicines*, 4(01), 69-84.
- 70-Wei, X.W., Guo, G., Gong, C.Y., Gou, M.L. and Qian, Z.Y., 2011. Biodegradable polymers: research and applications. In *A Handbook of Applied Biopolymer Technology* (p. 365-387). *Royal Society of Chemistry*.
- 71- Makadia, H.K. and Siegel, S.J., 2011. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. *Polymers*, 3(3), 1377-1397.
- 72- Mogoşanu, G.D., Grumezescu, A.M., Bejenaru, C. and Bejenaru, L.E., 2016. Polymeric protective agents for nanoparticles in drug delivery and targeting . *International journal of pharmaceutics*, 510(2), 419-429.
- 73- Tang, X.H., Xie, P., Ding, Y., Chu, L.Y., Hou, J.P., Yang, J.L., Song, X. and Xie, Y.M., 2010. Synthesis, characterization, and in vitro and in vivo evaluation of a novel pectin–adriamycin conjugate. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(4), 1599-1609.

- 74- Yang, W.W. and Pierstorff, E., 2012. Reservoir-based polymer drug delivery systems. *Journal of laboratory automation*, 17(1), 50-58.
- 75 - Fu, Y. and Kao, W.J., 2010. Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. *Expert opinion on drug delivery*, 7(4), 429-444.
- 76-Mody, N., Agrawal, U., Sharma, R. and Vyas, S., 2015. Structured biodegradable polymers for drug delivery. *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies: Biodegradable Polymers*, 3, 243-274.
- 77- Saldivar-Guerra, E. and Vivaldo-Lima, E., 2013. Handbook of polymer synthesis, characterization, and processing. John Wiley & Sons. p.10.
- 78-Kadajji, V.G. and Betageri, G.V., 2011. Water soluble polymers for pharmaceutical applications. *Polymers*, 3(4), 1972-2009.
- 79- Arndt, K.F. and Krahl, F., 2013. 1. Classification and Chemical Structure of Polymers. In *Polymer Solids and Polymer Melts—Definitions and Physical Properties I* (p. 5-32). Springer Berlin Heidelberg.
- 80- Pal, K., Banthia, A.K. and Majumdar, D.K., 2009. Polymeric hydrogels: characterization and biomedical applications. *Designed monomers and polymers*, 12(3), 197-220.
- 81- Deligkaris, K., Tadele, T.S., Olthuis, W. and van den Berg, A., 2010. Hydrogel-based devices for biomedical applications. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 147(2), 765-774.
- 82- Dragan, E.S., 2014. Design and applications of interpenetrating polymer network hydrogels. A review. *Chemical Engineering Journal*, 243, 572-590.
- 83-Peppas, N.A., 2010. Biomedical applications of hydrogels handbook. Springer Science & Business Media. p. 2.
- 84- Ilić-Stojanović, S., Nikolić, L., Nikolić, V., Petrović, S., Stanković, M. and Mladenović-Ranisavljević, I., 2011. Stimuli-sensitive hydrogels for pharmaceu-

- tical and medical applications. *Facta universitatis-series: Physics, Chemistry and Technology*, 9(1), 37-56.
- 85- Pissis, P. and Kyritsis, A., 2013 . Hydration studies in polymer hydrogels . *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 51(3), 159-175.
- 86- Singhal, R. and Gupta, K., 2016. A review: tailor-made hydrogel structures (classifications and synthesis parameters). *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 55(1), 54-70.
- 87- He, X.L., Ge, L.L., Liu, Z.L., Lu, W.J., Li, J.Q., Zhao, Y.M., Li, X.X., Yang, N., Chen, L. and Wei, D.S., 2014. Glycyrrhetic Acid-Based Thermoresponsive Hydrogel As a Synthetic Extracellular Matrix for Hepatocyte Culture and Recovery. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 53(26), 10618-10628.
- 88-Sood, S., Gupta, V.K., Agarwal, S., Dev, K. and Pathania, D., 2017. Controlled release of antibiotic amoxicillin drug using carboxymethyl cellulose-cl-poly(lacticacid-co-itaconic acid) hydrogel. *International Journal of Biological Macromolecules*, 101, 612-620.
- 89-Xu, D., Hein, S., Loo, L.S. and Wang, K., 2011. Modified chitosan hydrogels for the removal of acid dyes at high pH : modification and regeneration . *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 50(10), 6343-6346.
- 90- Martínez-Gómez, F., Guerrero, J., Matsuhiro, B. and Pavez, J., 2017. In vitro release of metformin hydrochloride from sodium alginate/polyvinyl alcohol hydrogels. *Carbohydrate polymers*, 155, 182-191.
- 91- Wang, K., Fu, Q., Chen, X., Gao, Y. and Dong, K., 2012. Preparation and characterization of pH-sensitive hydrogel for drug delivery system. *Royal Society Chemistry Advances*, 2(20), 7772-7780.
- 92-Peppas, N.A., Hilt, J.Z., Khademhosseini, A. and Langer, R., 2006. Hydrogels in biology and medicine : from molecular principles to bionanotechnology . *Advanced materials*, 18(11), 1345-1360.

- 93- Gupta, P., Vermani, K. and Garg, S., 2002. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug discovery today*, 7(10), 569-579.
- 94- Bajpai, S.K., Chand, N. and Mahendra, M., 2014. The adsorptive removal of a cationic drug from aqueous solution using poly (methacrylic acid) hydrogels. *Water SA*, 40(1), 49-56.
- 95- Bajpai, S.K. and Jhariya, S., 2015. Selective Removal of Amikacin From Simulated Polluted Water Using Molecularly Imprinting Polymer (MIP). *Journal of Macromolecular Science*, 52(11), 901-911.
- 96- Bajpai, S.K. and Bhowmik, M., 2010. Adsorption of diclofenac sodium from aqueous solution using polyaniline as a potential sorbent. I. Kinetic studies. *Journal of applied polymer science*, 117(6), 3615-3622.
- 97- Zhang, L., Wang, Y., Jin, S., Lu, Q. and Ji, J., 2017. Adsorption isotherm, kinetic and mechanism of expanded graphite for sulfadiazine antibiotics removal from aqueous solutions. *Environmental technology*, 1-10.
- 98- Xu, J., He, Y., Zhang, Y., Guo, C., Li, L. and Wang, Y., 2013. Removal of sulfadiazine from aqueous solution on kaolinite. *Frontiers of Environmental Science & Engineering*, 7(6), 836-843.
- 99- Fukahori, S., Fujiwara, T., Ito, R. and Funamizu, N., 2011. pH-dependent adsorption of sulfa drugs on high silica zeolite: modeling and kinetic study. *Desalination*, 275(1), 237-242.
- 100- Taleb, M.F.A., Abdel-Aal, S.E., El-Kelesh, N.A. and Hegazy, E.S.A., 2007. Adsorption and controlled release of chlortetracycline HCl by using multifunctional polymeric hydrogels. *European polymer journal*, 43(2), 468-477.
- 101- Sen, M., Uzun, C. and Güven, O., 2000. Controlled release of terbinafine hydrochloride from pH sensitive poly (acrylamide / maleic acid) hydrogels. *International journal of pharmaceutics*, 203(1), 149-157.

- 102- Ranjha, N.M., Ayub, G., Naseem, S. and Ansari, M.T., 2010. Preparation and characterization of hybrid pH-sensitive hydrogels of chitosan-co-acrylic acid for controlled release of verapamil. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 21(10), 2805-2816.
- 103- Ranjha, N.M. and Mudassir, J., 2008. Swelling and aspirin release study: cross-linked pH-sensitive vinyl acetate-co-acrylic acid (VAC-co-AA) Hydrogels. *Drug development and industrial pharmacy*, 34(5), 512-521.
- 104- Sadeghi, M., 2011. Controlled release of acetaminophen from CMC-based hydrogels. *Oriental Journal of Chemistry*, 27(3), 895.
- 105- Hussain, T., Ansari, M., Ranjha, N.M., Khan, I.U. and Shahzad, Y., 2013. Chemically cross-linked poly (acrylic-co-vinylsulfonic) acid hydrogel for the delivery of isosorbide mononitrate. *The Scientific World Journal*, 2013, 1-9.
- 106- Karadağ, E., Üzüm, Ö.B. and Saraydin, D., 2005. Water uptake in chemically crosslinked poly (acrylamide-co-crotonic acid) hydrogels. *Materials & design*, 26(4), 265-270.
- 107- Jasim, L.S., Kmal, R and Daman, N., 2015. A study of Adsorption of Azure B and C from Aqueous Solutions on Poly (Acrylamide-co-Crotonic acid) Hydrogels Surface. *Chemical and Process Engineering Research*, 32, 63.
- 108- Ali, D.J., Al-Bayati, R.A. and Alani, R.R., 2016. Adsorption-Desorption and Theoretical Study of Propranolol Hydrochloride Drug on Chitosan and Cellulose Acetate Surfaces. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 10(4), 1-8.
- 109- Tiwari, A. and Sharma, N., 2013. Adsorption of Hg^{2+} ions onto super paramagnetic poly (acrylamide-co-crotonic acid) hydrogel: Kinetic and thermodynamic studies. *Analytical Chemistry Letters*, 3(4), 249-263.
- 110- Yiamsawas, D., Kangwansupamonkon, W., Chailapakul, O. and Kiatkamjornwong, S., 2007. Synthesis and swelling properties of poly [acrylamide-co-

- (crotonic acid)] superabsorbents. *Reactive and Functional Polymers*, 67(10), 865-882.
- 111- Tang, Y., Wang, X. and Zhu, L., 2013. Removal of methyl orange from aqueous solutions with poly (acrylic acid-co-acrylamide) superabsorbent resin . *Polymer bulletin*, 70(3), 905-918.
- 112- Jasim, S.M., Baban, R.S. and Jasim, H.S., 2013. Adsorption of Glimepiride on Activated Charcoal and Iraqi Kaolin from Aqueous Solution . *Iraqi Journal of Medical Sciences*, 11(1), 30.
- 113- Lv, G., Li, Z., Hoepfner, N., Wu, L. and Liao, L., 2014. Interactions between sulfa drug sulfadiazine and hydrophobic talc surfaces. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 446, 172-178.
- 114- Duran, S., Solpan, D. and Güven, O., 1999. Synthesis and characterization of acrylamide-acrylic acid hydrogels and adsorption of some textile dyes . *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 151(1), 196-199.
- 115- Sukul, P., Lamshöft, M., Zühlke, S. and Spiteller, M., 2008. Sorption and desorption of sulfadiazine in soil and soil-manure systems. *Chemosphere*, 73(8), 1344-1350.
- 116- Al-Bayati, R.A. and Ahmed, A.S., 2011. Adsorption Studies of Enalapril Maleate in Solution on Selected Iraqi Clays. *International Journal of Chemistry*, 3(3), 134.
- 117- Zhao, Y., Su, H., Fang, L. and Tan, T., 2005. Superabsorbent hydrogels from poly (aspartic acid) with salt-temperature and pH-responsiveness properties . *Polymer*, 46(14), 5368-5376.
- 118- Pulat, M. and Çetin, M., 2008. Pantoprazole-Na Release from Poly (acrylamide-co-crotonic acid) and Poly (acrylic acid-co-crotonic acid) hydrogels. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 23(4), 305-318.

- 119- Qi, X., Wei, W., Li, J., Zuo, G., Hu, X., Zhang, J. and Dong, W., 2016. Development of novel hydrogels based on Salecan and poly (N-isopropyl acrylamide-co-methacrylic acid) for controlled doxorubicin release. *Royal Society Chemistry Advances*, 6(74), 69869-69881.
- 120- Che, Y., Li, D., Liu, Y., Ma, Q., Tan, Y., Yue, Q. and Meng, F., 2016. Physically cross-linked pH-responsive chitosan-based hydrogels with enhanced mechanical performance for controlled drug delivery. *Royal Society Chemistry Advances*, 6(107), 106035-106045.
- 121- Ilgin, P. and Ozay, O., 2017. Novel stimuli-responsive hydrogels derived from morpholine: synthesis, characterization and absorption uptake of textile azo dye. *Iranian Polymer Journal*, 26(6), 391-404.
- 122- Khazri, H., Ghorbel-Abid, I., Kalfat, R. and Trabelsi-Ayadi, M., 2016. Removal of ibuprofen, naproxen and carbamazepine in aqueous solution onto natural clay: equilibrium, kinetics, and thermodynamic study. *Applied Water Science*, 1-10.
- 123- Maderuelo, C., Zarzuelo, A. and Lanao, J.M., 2011. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of controlled release*, 154(1), 2-19.
- 124- Solpan, D., Duran, S., Saraydin, D. and Güven, O., 2003. Adsorption of methyl violet in aqueous solutions by poly (acrylamide-co-acrylic acid) hydrogels. *Radiation Physics and Chemistry*, 66(2), 117-127.
- 125- Xie, J., Liu, X. and Liang, J., 2007. Absorbency and adsorption of poly (acrylic acid-co-acrylamide) hydrogel. *Journal of applied polymer science*, 106(3), 1606-1613.
- 126- Al-Heetimi, D.T.A., Kadhum, M.A.R., Alkhazrajy, O.S. and Baghdad, B.I., 2014. Adsorption of Ciprofloxacin Hydrochloride from Aqueous Solution by Iraqi Porcelinaite Adsorbent. *Journal of Al-Nahrain University*, 17, 41-49.

- 127- Das, D., Das, R., Ghosh, P., Dhara, S., Panda, A.B. and Pal, S., 2013. Dextrin cross linked with poly (HEMA): a novel hydrogel for colon specific delivery of ornidazole. *Royal Society Chemistry Advances*, 3(47), 25340-25350.
- 128- Álvarez-Bautista, A., Mendizábal, E., Duarte, C.M.M. and Katime, I., 2016. Poly (N-Isopropylacrylamide-Co-Acrylic Acid) Smart Nanocarriers for Drug Release: A Study of Theophylline Delivery. *J. Mol. Genet. Med*, 9, 196.
- 129- Das, D., Ghosh, P., Dhara, S., Panda, A.B. and Pal, S., 2015. Dextrin and poly (acrylic acid)-based biodegradable, non-cytotoxic, chemically cross-linked hydrogel for sustained release of ornidazole and ciprofloxacin. *ACS applied materials & interfaces*, 7(8), 4791-4803.
- 130- Murali Mohan, Y., Sudhakar, K., Keshava Murthy, P.S. and Mohan Raju, K., 2006. Swelling properties of chemically crosslinked poly (acrylamide-co-maleic acid) hydrogels. *International Journal of Polymeric Materials*, 55(7), 513-536.
- 131- Hosseinzadeh, H. and Alijani, D., 2014. Synthesis, Characterization and Swelling Properties of Chitosan/Poly (acrylic acid-co-crotonic acid) Semi-Interpenetrating Polymer Networks. *Polymer Korea*, 38(5), 588-595.
- 132- Rasool, N., Yasin, T., Heng, J.Y. and Akhter, Z., 2010. Synthesis and characterization of novel pH-, ionic strength and temperature-sensitive hydrogel for insulin delivery. *Polymer*, 51(8), 1687-1693.

The topic of the thesis includes preparation poly(acrylamide - co - crotonic acid) cross-linked hydrogel, this polymer prepared by the free radical copolymerization between acrylamide with crotonic acid in the presence of potassium persulfate (KPS) as initiator and N,N'-Methylene-bis-acrylamide (MBA) as acrosslinker and Tetramethylethylenediamine (TMEDA) as accelerator .

The compositional and external properties of the polymer prepared are characterised by various techniques such as Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy, Scanning electron microscopy (SEM) analysis, differential scanning calorimetry (DSC) and thermal gravimetric analysis(TGA) .

Hydrogel was used in adsorption and controlled releasing of (**Sulfadiazine** and **Sulfathiazole**) drugs from aqueous solutions, in order to reach the knowledge of the effectiveness of this surface and possibility use as an adsorbent surface for the follow-up of the controlled releasing for these drugs .

U.V spectroscopy was used in the determination of adsorption quantities, the results showed that the adsorption of isotherm of drugs on adsorbent surface is (S_4) kind according to (**Giles Classification**), also the results showed that the adsorption isotherm of drugs on adsorbent surface follow freundlich model and the drugs used in this study have the follow sequence in its ability on adsorption on adsorbent surface :

Sulfadiazine > Sulfathiazole

This sequence in the activity remain unchanged with changed the temperature, pH, and ionic strength of the system .

The effect of temperature on the adsorption process was also studied. The results showed that the adsorption of drugs of aqueous solutions on hydrogel surface increased as the temperature decreased, this mean that adsorption (Exothermic Process) and the optimal temperature for the adsorption of drugs is 15°C . Usual thermodynamic functions were estimated and utilized in the interpretation of the results .

Adsorption on hydrogel surface was examined as a function of pH, the results showed that adsorbed amount of drugs on hydrogel surface was increased as the pH decreased .

The increase of ionic strength (NaCl and KCl) of the solution was found to increase the quantities of adsorption of the two drugs on the surface. The adsorbed amount of drugs on hydrogel surface was decreased as the CaCO_3 increased .

The kinetics of adsorption was followed, based on the amounts of adsorbate sorbed at various time intervals. The sorption kinetics was tested with pseudo-first order and pseudo-second order models and it was found that the adsorption process for most systems followed the pseudo-second order rate expression. The rate constant and other kinetic parameters have been calculated .

Controlled release of drugs from cross-linked hydrogel surface was studied at different acidic functions, the results showed that amount of drugs releasing from hydrogel surface are higher at (pH=7.4) and (pH=5) compared with (pH=1.2) .

The impact of ionic strength such as (NaCl, KCl and CaCO_3) on drugs releasing was studied at (pH=7.4), the results showed that amount of drugs releasing from hydrogel decreased in the presence of ions these salts .

*Republic of Iraq
Ministry of Higher
Education and Scientific
Research*



*University of Al- Qadisiyah
College of Education
Department of
Chemistry*

**Study Controlled Release For Sulfadiazine and Sulfathiazole
Drugs from aqueous Solutions loading by Adsorption onto
Acrylamide - co - Crotonic Acid Croos-Linked Hydrogel
Surface**

A Thesis

Submitted to the college of Education

*of the University of AL- Qadisiyah in Partial Fulfillment of the
Requirements For the Degree of Master of Science in chemistry*

Analytical chemistry

by

Wissam Litef penyan

B.sc. in chemistry 2010 Al- Qadisiyah University

Supervised by

Asst. prof. Dr. Layth Sameer Jasim Al- Hayder

2017 AC

1438 AH