Arab Journal of
Pharmaceutical Sciences

المجلد السادس، العدد التاسع
كانون الثاني 2022

تحري بلورة تشاركية للفلوربيبروفن مع النيكوتين أميد وحمض الأديبيك باستخدام طريقة تبخير المذيب البطيئة والسريعة.

Co-crystals screening of Flurbiprofen with Nicotinamide and Adipic Acid via slow and rapid solvent evaporation.

مريم البخاري وأ.د.هند الزين
Mariam Boukhary and Hind Al-Zein
قسم الصيدلانيات وتكنولوجيا الصيدلة، كلية الصيدلة، جامعة دمشق
Department of Pharmaceutics & Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Damascus University

الملخص Abstract:

يهدف البحث إلى تحري الحصول على بلورات تشاركية للفلوربيبروفن (FLU)، وهو من مضادات التهاب اللاستيروئيدية، من خلال دراسة السلوك الحراري والمسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء ومعدل الذوبان للبلورات المحضرة. تمت بلورة (FLU) مع كل من النيكوتين أميد (NCT) وحمض الأديبيك (ADP) بوصفهما عاملين مكونين للبلورة التشاركية (Coformers) بطريقتي تبخير المذيب البطيئة والسريعة ثم قورن السلوك الحراري من خلال المسح الحراري التفاضلي (DSC) ومقارنة المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR)ومقارنة معدل ذوبان (FLU) مع (FLU) المتحرر من المزيج الفيزيائي المؤلف من (FLU) مع كل من (coformers) على حدى بنسبة (1:1مول) ومع (FLU) المتحرر من المزيج المبلور. أظهرت النتائج تشكل بلورة تشاركية بين (FLU) مع (NCT) حيث ظهرت قمة حادة ماصة للحرارة مختلفة عن قمم المزيج الفيزيائي وقمم المواد البدئية وأظهر (FTIR)تناقص في شدة اهتزاز مجموعة الأمين في (NCT) وكذلك في مجموعة الكربونيل في (FLU) وازداد معدل ذوبان (FLU) مقارنة مع (FLU) المتحرر من المزيج الفيزيائي ومع (FLU) المتحرر من المزيج الموافق المبلور بشكل يعتد به إحصائياً .($P < 0.05$) بينما أظهرت نتائج المقارنة عدم قدرة (FLU)على تشكيل بلورت تشاركية مع(ADP).

The research aims to investigate obtaining co-crystals of flurbiprofen (FLU), which is an NSAID, by studying the thermal behavior, infrared spectroscopy and the dissolution rate of the produced crystals. The FLU was crystallized with nicotine amide (NCT) and adipic acid (ADP) as two components of the coformer by slow and fast solvent evaporation methods, then the thermal behavior was compared through differential thermal scanning (DSC). Infrared spectroscopy (FTIR) and the dissolution rate of (FLU) with (FLU) released from the physical mixture consisting of (FLU) with each of (coformers) separately in a ratio of (1: 1 mol) and with (FLU) released from the crystallized mixture. The results showed the formation of a co-crystal between (FLU) and (NCT), where a sharp endothermic peak appeared different from the peaks of the physical mixture and the peaks of the starting materials and (FTIR) showed a decrease in the intensity of vibration of the amine group in (NCT) as well as in the carbonyl group in (FLU). The dissolution rate of (FLU) increased significantly compared with (FLU) released from the physical mixture and with (FLU) released from the corresponding mixture crystallized, statistically significant ($P <0.05$). While the results of the comparison showed the inability of (FLU) to form a co-crystal with (ADP).

الكلمات المفتاح Key words:

فلوربيبروفن Flurbiprofen، بلورات تشاركية co-crystal، النيكوتين أميد Nicotinamide، حمض الأديبيك Adipic acid.

المقدمة Introduction:

يحدد توجه الجزيئة ثلاثي الأبعاد وانتظامها في المستوى البلوري العديد من خواص التعبئة لمادة ما كالكثافة والذوبانية والقابلية للذوبان والثبات الحراري وغيرها من الخواص، ومن ثم إذا كنا نسعى إلى ضبط الخصائص الفيزيوكيميائية لمادة ما من خلال نهج تصاعدي فإننا نحتاج إلى السيطرة على مقاييس وتنظيم الهيكل البنيوي الذي تسكنه الجزيئة المستهدفة، وهذا يفرض تحديات ومنها الحاجة إلى معرفة أحداث التعرّف الجزيئي والتي تؤمن القوة الدافعة خلف التجمع فوق الجزيئي supra-molecular assembly وهي بدورها نتيجة عمل توازن دقيق بين تداخلات غير تشاركية non-covalent ضعيفة نسبياً وعكوسة، ومن ثم من أحد الأسباب التي تجعل البلورة التشاركية توفر فرصاً فريدة لإجراء تعديلات متعمّدة لخصائص التعبئة أنه من الممكن عبر هذه التقنية إجراء تعديلات وتغييرات معيارية على الإطار البلوري الذي يحوي الجزيئة الفعالة، دون الحاجة إلى تغيير أي من الخصائص الجزيئية للمادة الهدف ويعتبر علم هندسة البلورات crystal engineeringذا أهمية كبيرة في تثبيت دعائم تقنية البلورة التشاركية. [1] ويعود ظهور هذه التقنية إلى عام 1844 على يد العالم Fridrich Wohler، وتم اقتراح عدة تعاريف للبلورة التشاركية وكان التعريف الأكثر شمولية: بأنها مواد صلبة بلورية أحادية الطور single phase تتألف من اثنين أو أكثر من الجزيئات المختلفة أو مركبات شاردية بنسب مولية عادة مع ظهور حالات شاذة من بلورات تشاركية بنسب مولية مختلفة باستخدام نفس العامل المكون للبلورة التشاركية co-former. [2،1] في الوقت الحالي، لا يمكن التنبؤ بالبنية البلورية والخواص الفيزيائية الناتجة عن البلورات التشاركية من أي خاصية لمواد البدء، ومازالت تطبيقات البلورات التشاركية كثيرة وتستمر في النمو ومنها تعديل التوافر الحيوي bioavailability وإمكانية الحصول على بلورات متعددة الأدوية multidrug cocrystals وضبط التحرر controlled release وتعديل الذوبانية solubility. [3]

تتضمن عملية تصميم البلورات التشاركية الصيدلانية خطوتين رئيسيتين: اختيار العامل المكون للبلورة التشاركية co-former، والتحليل الحسابي ثم توصيف البلورات التشاركية الناتجة. إنّ خطوة التحدي الرئيسية أثناء صياغة البلورات التشاركية الصيدلانية هو اختيار العامل المكون للبلورة التشاركية المناسب للمادة الدوائية، إلا أنه لا يوجد منهج حسابي منظم ودقيق يمكن من خلاله اختيار العامل المناسب، لقد قُدّم العديد من المناهج النظرية أو القائمة على المعرفة وطرق تجريبية من قبل الباحثين من أجل اختيار العامل المكون للبلورة التشاركية المناسب [4] ومنها: الميل لتشكيل روابط هيدروجينية وذلك مع الاستعانة بقاعدة بيانات هيكل كامبريدج Cambridge Structural Database (CSD) وطريقة اصطناع البنى فوق الجزيئية suprmolecular synthonic approach ومعايير هانسن للذوبانية Hansen solubility parameters وقاعدة الـ pKa. [5]

لقد أظهر البحث في بنية وتطبيقات البلورات زيادة هائلة في العقد الماضي، وهو واضح في عدد هياكل البلورات التشاركية المودعة في قاعدة بيانات كامبريدج الهيكلية [6] وتطبيقات براءات الاختراع المتعلقة بالبلورات التشاركية إلا أنّه، من المدهش أن طرق تحضير البلورات التشاركية مانزال، حتى وقت قريب نسبيًا، غير محددة إلى حد كبير، وُجّه اهتمام بحثي محدود على وجه التحديد لإعداد البلورات التشاركية، ويتلقى هذا الموضوع القليل من التفاصيل في غالبية المنشورات الموجودة. [3] تم توثيق مجموعة واسعة من طرق تحضير البلورات التشاركية الناجحة: تبخر المذيبات solvent evaporation وطحن الحالة الصلبة solid state grinding وتبلور المحاليل solution crystallization وتحويل الروبة slurry conversion والتبلور بالانصهار melt crystallization والانتزاع من المصهور الساخن hot melt extrusion والبلورة بالإرذاذ spray crystallization [3] ولكن هناك القليل من الاتساق في تطبيق أساليب التحضير المختلفة أو حتى في المصطلحات المستخدمة لوصف نفس الشيء[6].

أظهرت عدة دراسات أن اصطناع بلورات تشاركية جديدة يتأثر بالعديد من المتغيرات، والتي تتأثر في الغالب بطبيعة المذيبات والمواد المتفاعلة، على سبيل المثال: وجود مجموعات وظيفية functional groups وقابلية ذوبان solubility المواد المتفاعلة في المذيب بالإضافة إلى العديد من الظروف التجريبية مثل نسبة العناصر المتكافئة بين العامل المكون للبلورة التشاركية والمادة الدوائية الفعالة stoichiometric ratio of the coformer and API، API، ودرجة الحرارة، والتحريك stirring، ودرجة الحموضة pH، ونوع الأواني الزجاجي type of glassware، وكل ما سبق ليس سوى عدد قليل من المعلمات المؤثرة effective parameters. [7]

المواد والطرائق Materials and Methods:

المواد Materials:

في هذه الدراسة جرى الحصول على: الفلوربيبروفن كهدية من شركة الفارس للصناعات الدوائية، النيكوتين أميد من شركة MERCK الألمانية، حمض الأديبيك من شركة MERCK الألمانية، الكحول الإيتيلي والميتيلي من شركة MERCK الألمانية.

الأجهزة Instrumentation:

جرى استخدام الأدوات التالية: ميزان حساس ومبخر دوار وفرن تجفيف، جهاز المسح الحراري التفاضلي DSC نموذج DSC131 فرنسا، وجهاز مقياس طيف الأشعة تحت الحمراء Infra-Red من شركة Bruker، جهاز فحص الذوبان Pharmatest نموذج PT- DT7، وجهاز مقياس الطيف الضوئي نموذج T80+، جهاز HPLC من شركة Shimadzu.

الطرائق Methods:

تحضير البلورات التشاركية:

جرت عملية التحضير للبلورات التشاركية باستخدام طريقة تبخير المذيب البطيئة والسريعة.

A. البلورة البطيئة:

1) مع حمض الأديبيك :

جرى تحضير البلورات بطريقة المحلول بنسبة مولية (1:1):

حيث حُلّ مقدار 8.18 ميلي مول من الفلوربيبروفن وحمض الأديبيك في كمية كافية من الميتانول قادرة على إذابة كامل الكمية ثم تم ترشيح المحلول الناتج على مراشح ميلي بور 0.45 ميكرون وترك هذا المحلول فترة زمنية تقارب 120 ساعة في درجة حرارة 25° لتبخير كامل كمية المذيب والحصول على البلورات الجافة. ثم تم نخل البلورات الناتجة على منخل ذو أبعاد (500 ميكرون) ثم حُفظت البلورات الناتجة بعبوات محكمة الإغلاق حتى استخدامها في التحاليل اللاحقة.

2) مع النيكوتين أميد:

جرى تحضير البلورات بطريقة المحلول بنسبة مولية (1:1):

حيث تم حل مقدار 8.18 ميلي مول من الفلوربيبروفن والنيكوتين أميد في كمية كافية من الإيتانول قادرة على إذابة كامل الكمية ثم ثم رُشّح المحلول الناتج على مراشح ميلي بور 0.45 ميكرون وترك هذا المحلول فترة زمنية تقارب 72 ساعة في درجة حرارة 25° م لتبخير كامل كمية المذيب والحصول على البلورات الجافة. ثم تم نخل البلورات الناتجة على منخل ذو أبعاد (500 ميكرون) ثم حُفظت البلورات الناتجة بعبوات محكمة الإغلاق حتى استخدامها في التحاليل اللاحقة.

B. البلورة السريعة:

جرى تحضير البلورات التشاركية بطريقة المحلول وباستخدام المبخر الدوار:

حيث وُزنت كميات مكافئة بنسبة مولية ثابتة (1 : 1) من مادة الفلوربيبروفن مع كل من النيكوتين أميد وحمض الأديبيك كل منها على حدى ثم حلت في أقل كمية من المحل الموافق حيث تم استخدام الإيتانول مع النيكوتين أميد والميتانول مع حمض الأديبيك وبالاستعانة بالأمواج فوق الصوتية لفترة زمنية لا تزيد عن 60 ثانية بهدف تسريع الانحلال.

رُشّح المحلول الناتج على مراشح 0.45 ميكرون وتم وضع المحلول الناتج على المبخر الدوار حتى انتهاء كامل كمية المحل. بعد الحصول على البلورات جُففت في محم لمدة ساعتين ودرجة حرارة 30°م ثم نُخلت على منخل بأبعاد (500 ميكرون) ووُضعت في عبوات محكمة الإغلاق حتى استخدامها في التحاليل اللاحقة

اختبار تجانس المحتوى من الفلوربيبروفن للمسحوق (Uniformity of recrystallized powder):

وزنت كمية من المسحوق المعاد بلورته مكافئة لـ (10 مغ) دواء نظرياً وتمديدها بالطور المتحرك وصولاً إلى تركيز يقارب تركيز العياري ومن ثم تم تحليل المحلول على جهاز HPLC وفق الشروط الدستورية USP 41 NF 36 وحساب التركيز وكمية المادة الفعالة العملية. تم إعادة التجربة على ثلاث عينات من المسحوق المفحوص ذاته من عدة أماكن من العبوة (علبة بتري) ثم تم حساب الانحراف المعياري النسبي والوسيط (MEDIAN).

المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (Spectroscopy FTIR):

جرى مسح طيفي بالأشعة تحت الحمراء لكل من مادة الفلوربيبروفن والأديبيك أسيد والنيكوتين أميد، كما أجري مسح طيفي للمزيج الفيزيائي للفلوربيبروفن مع كل من المادتين السابقتين بنسبة (1:1 مول) والمزيج المبلور الموافق بالطريقتين البطيئة والسريعة، حيث مُزجت كل عينة من العينات السابقة مع كمية من حبيبات بروم البوتاسيوم الجافة تماماً ثم ضُغطت المزيج السابق على شكل قرص شفاف وتم وضعه ضمن الجهاز حيث تم تسجيل هذه الأطياف ضمن المجال (400 – 4000) سم $^{-1}$. [8]

التحليل الحراري باستخدام الماسح الحراري التفاضلي Differential Scanning Calorimetry:

نُقلت عينة (4–5) مغ من كل عينة إلى بوتقة خاصة مصنوعة من الألمنيوم وتم إحكام إغلاقها جيداً بواسطة مكبس خاص وأُجري الاختبار مع استخدام بوتقة فارغة من الألمنيوم كشاهد وذلك بتعريض العينات إلى حرارة متزايدة ضمن مجال مسح يتراوح بين (25–200)°م، وتم إجراء الفحص لكل من الفلوربيبروفن والنيكوتين أميد وحمض الأديبيك والمزيج الفيزيائي للفلوربيروفن مع كل من المادتين السابقتين بنسبة (1:1 مول) والمزيج المبلور الموافق بالطريقتين البطيئة والسريعة.

فحص الانحلال أو دراسة تحرر المادة الفعالة في الزجاج In Vitro Dissolution Profile:

دُرس معدل تحرر الدواء من المساحيق (API+Coformer) التالية وذلك بعد تمريرها على منخل بأبعاد 500 ميكرون بهدف مجانسة الأبعاد وذلك بوزن 3 عينات من كل مسحوق مكافئة لـ (50 مغ) فلوربيبروفن ووضعها في جهاز الانحلال.

حيث اعتمدت الطريقة الدستورية USP 41 NF 36 مع تعديل واحد فقط: حيث استخدم السلة الدوارة عوضاً عن المجداف مع المحافظة على باقي الشروط الدستورية. تم تحديد كمية الفلوربيبروفن المتحررة خلال الزمن بسحب عينات حجمها 5 مل عند فواصل زمنية مختلفة (5، 10، 15، 20، 30) دقيقة وترشيحها عبر مراشح ميللي بور فلتر (0.45) وتعويضها بكميات مساوية من وسط الانحلال، ثم جرى حساب كمية مادة الفلوربيبروفن المتحررة بقياس امتصاصها باستخدام جهاز الاستشراب السائل عالي الأداء وفق الشروط الدستورية. تم دراسة ثلاثة عينات لكل تجربة.

النتائج والمناقشة:

اختبار تجانس المحتوى من الفلوربيبروفن للمسحوق Uniformity of recrystallized powder:

تظهر الجداول التالية (1، 2) نتيجة معايرة الفلوربيبروفن في مساحيق البلورة التشاركية والبطيئة مع حمض الأديبيك والنيكوتين أميد على حدة، حيث بعد

معايرة كل عينة لوحدها لم تتجاوز قيمة الانحراف المعياري النسبي 5% وتراوحت القراءات الثلاث في مجال لا يتجاوز 10% من قيمة الوسيط ومن ثمّ كانت جميع المساحيق متجانسة المحتوى من الفلوربيبروفن.[9]

الجدول (1): نتائج تجانس مسحوق البلورات بطريقة البلورة البطيئة مع كل من حمض الأديبيك والنيكوتين أميد.

العينة	مع حمض الأديبيك	مع النيكوتين أميد
1	9.945	9.961
2	9.756	10.031
3	9.996	10.121
المحتوى النظري	10	10
RSD	1.279	0.798
MEAN	9.945	10.031
10%*MEAN	0.994	1.003
AVERAGE	9.899 ± 0.126	10.038 ± 0.080

الجدول(2): نتائج تجانس مسحوق البلورات بطريقة البلورة السريعة مع كل من حمض الأديبيك والنيكوتين أميد.

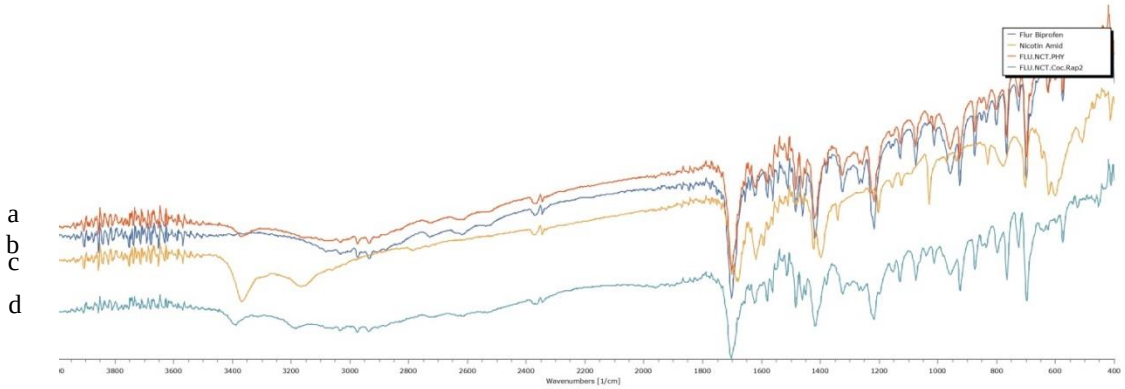
العينة	مع حمض الأديبيك	مع النيكوتين أميد
1	10.048	9.918
2	9.842	10.356
3	9.996	10.521
المحتوى النظري	10	10
RSD	1.077	2.744
MEAN	9.996	10.356
10%*MEAN	9.996	1.035
AVERAGE	9.962 ± 0.107	10.283 ± 0.282

المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (Spectroscopy FTIR):

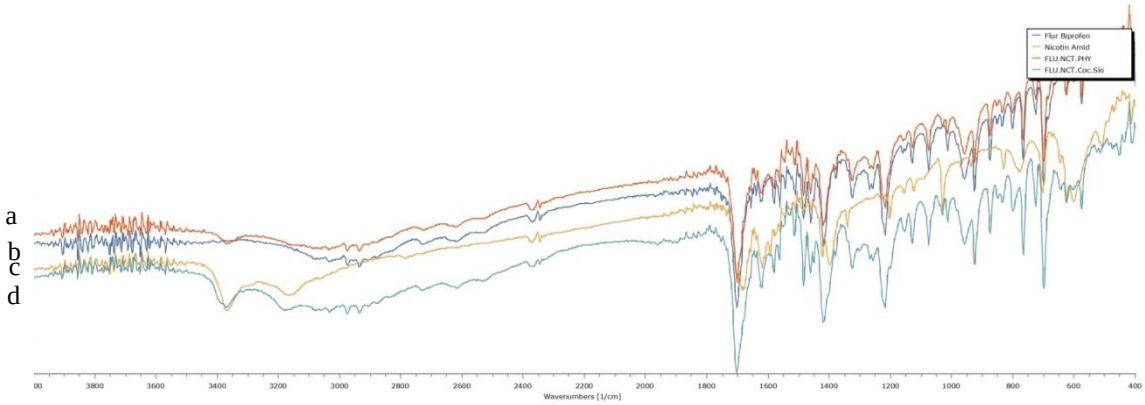
عند دراسة مخطط المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء جرى التركيز وملاحظة حدوث أي تغييرات وخاصة عند الوظائف القادرة على تكوين الروابط الهيدروجينية على اعتبار أن الرابط الهيدروجيني هو القوة الدافعة لتشكيل بلورات تشاركية. [1] أظهر مخطط المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لمادة الفلوربيبروفن (الشكل 1) ظهور قمة عريضة تمتد 2500-3200 سم$^{-1}$ تعود إلى امتطاط مجموعة الهيدروكسيل الحمضية المرتبطة بروابط هيدروجينية وهذا بسبب وجود الفلوربيبروفن على شكل تجمعات ثنائية dimer aggregation ، ونلاحظ ظهور قمة حادة عند 1700 سم$^{-1}$ تعود لمجموعة الكربونيل الحمضية وقمة عند 1217 سم$^{-1}$ تعود لامتطاط مجموعة C-F.[10] أما في مخطط المسح الطيفي لمادة النيكوتين أميد (الشكل 1) رصدت التغييرات على اهتزاز مجموعة الأمين الأولي التي تتواجد بشكل عصابتان وتمتد من 3100-3425 سم -1. [11] لوحظ في المسح الطيفي للمزيج الفيزيائي للفلوربيبروفن والنيكوتين أميد بنسبة (1:1) (الشكل 1) ظهور جميع القمم دون أي انزياح وهذا يعود مؤشر لعدم حدوث تغييرات جوهرية في التوضع والروابط بين الجزيئية. أظهر مخطط المسح الطيفي للمزيج المبلور للفلوربيبروفن والنيكوتين أميد بنسبة (1:1) بلورة سريعة (الشكل1) حدوث تغييرات طفيفة شملت انخفاض في شدة قمة امتطاط مجموعة الأمين في الفلوربيبروفن واتساع في عرض قمة امتطاط مجموعة OH في الفلوربيبروفن وانخفاض في شدة اهتزاز امتطاط مجموعة الكربونيل وانزياح طفيف في عدة قمم (1210 و 1050و 1120) سم$^{-1}$ وهذا بسبب وجود روابط هيدروجينية بين جزيئات الفلوربيبروفن بحد ذاتها وجزيئات النيكوتين أميد بحد ذاتها أيضاً ومن ثم فإن تشكل أي روابط هيدروجينية جديدة بين هاتين المادتين لن يعطي فروقات كبيرة في مخطط المسح الطيفي وإنما ستحدث فروقات طفيفة مشيرة إلى اختلاف نوع الجزيئات المتدخلة في تكوين الرابطة ذاتها. أما في مخطط المسح الطيفي للمزيج المبلور للمزيج المبلور للفلوربيبروفن والنيكوتين أميد بنسبة (1:1) بلورة بطيئة (الشكل 2) كانت التغييرات أقل من المزيج المبلور بلورة سريعة وإنما اقتصرت اتساع قمة اهتزاز مجموعة الهيدروكسيل لتشمل 2500-3450 لتتداخل مع اهتزاز امتطاط مجموعة الأمين في النيكوتين أميد واتساع عرض قمة الكربونيل لتمتد من 1650-1750 وهذه يشير إلى وجود اختلاف في الرابطة الهيدروجينية المتشكلة. وعند دراسة مخطط المسح الطيفي للمزيج الفيزيائي للفلوربيبروفن مع حمض الأديبيك بنسبة (1:1) (الشكل 3 و 4) يمكن اعتبار المخطط الناتج هو عبارة عن مجموع كل من مخطط الفلوربيبروفن وحمض الأديبيك مع عدم حدوث أي تغييرات تذكر.

المسح التفاضلي الحراري DSC:

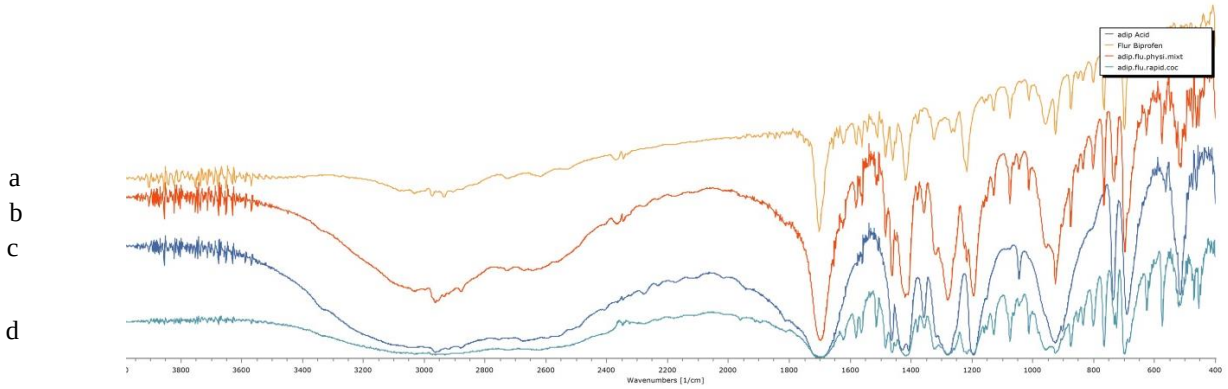
يظهر المسح الحراري التفاضلي لمادة الفلوربيبروفن ظهور قمة وحيدة حادة وشديدة ماصة للحرارة عند درجة حرارة 115.73°م وهي توافق درجة انصهار الفلوربيبروفن [12] كما هو واضح في الشكل 5، ويبين مخطط المسح الحراري التفاضلي لمادة النيكوتين أميد (الشكل 5) ظهور قمة وحيدة حادة ماصة للحرارة عند درجة حرارة 130.58°م وهي توافق درجة انصهار هذه المادة.[11] ويوضح مخطط المسح الحراري التفاضلي للمزيج الفيزيائي لمادة الفلوربيبروفن مع النيكوتين أميد بنسبة (1:1) ظهور قمتين ماصتين للحرارة متوسطتي الشدة عند درجة حرارة 79.92°م و درجة 96.67°م وظهور قمة عريضة وضعيفة عند درجة 108.01°م حيث يرجح كون القمة الأولى تعود إلى انصهار البلورة التشاركية المتشكلة و القمة الثانية المتوسطة توافق الحصول على مزيج أصهري (eutectic mixture) بينما مع كون هاتين القمتين مختلفتين عن قمم انصهار المواد المكونة لكل منهما



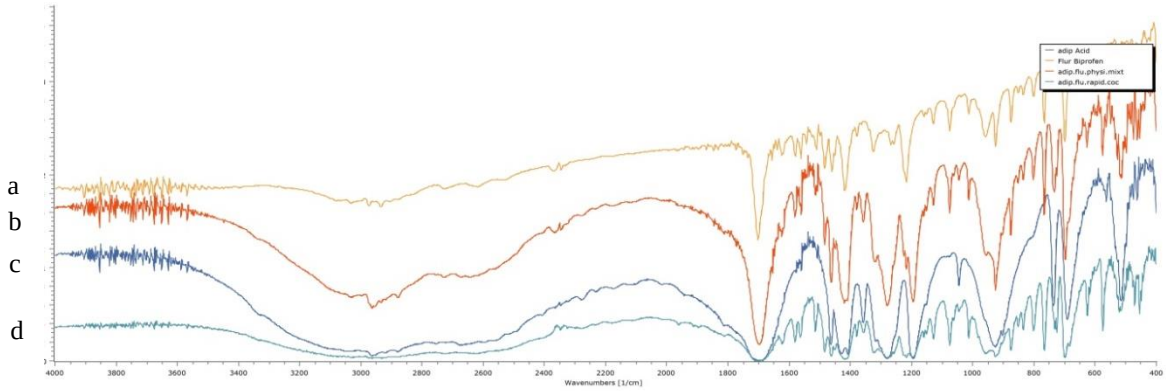
الشكل (1) يوضح المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للفلوربيبروفن والنيكوتين أميد : (a) المزيج الفيزيائي، (b) الفلوربيبروفن ، (c) النيكوتين أميد ، (d) المزيج المبلور بلورة سريعة.



الشكل (2) يوضح المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للفلوربيبروفن والنيكوتين أميد : (a) المزيج الفيزيائي، (b) الفلوربيبروفن ، (c) النيكوتين أميد ، (d) المزيج المبلور بلورة بطيئة.



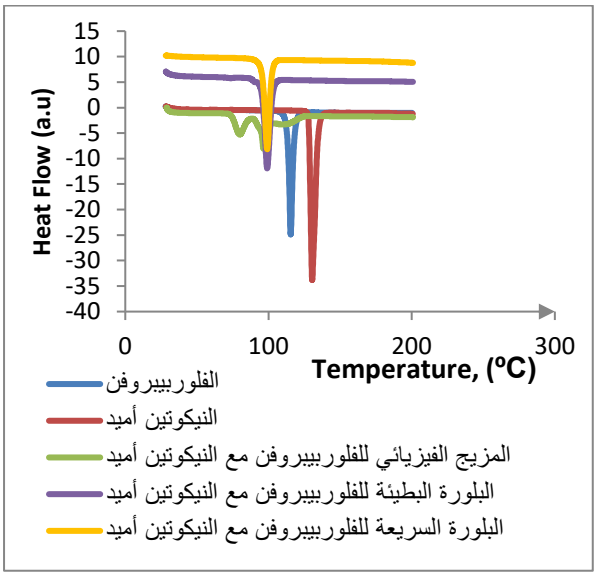
الشكل (3) يوضح المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للفلوربيبروفن وحمض الأديبيك : (a) الفلوربيبروفن، (b) المزيج الفيزيائي، (c) حمض الأديبيك، (d) المزيج المبلور بلورة سريعة.



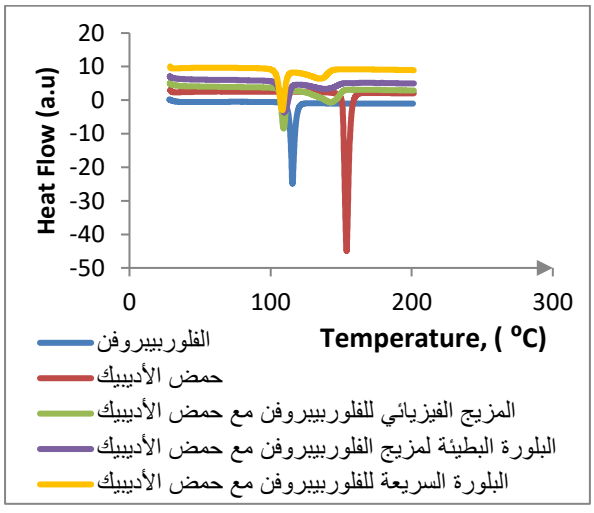
الشكل (4) يوضح المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للفلوربيبروفن وحمض الأديبيك : (a) الفلوربيبروفن، (b) المزيج الفيزيائي، (c) حمض الأديبيك، (d) المزيج المبلور بلورة بطيئة.

على حدة وذلك حسب نظرية الباحث Lu ومن ثمّ ظهور هاتين القمتين يعد مؤشراً على قدرة هذا المزيج على تشكيل بلورة تشاركية.[13] وكذلك يوضح مخطط المسح الحراري التفاضلي لمزيج الفلوربيبروفن والنيكوتين أميد بنسبة (1:1) المبلور بالطريقة السريعة قمة حادة ناشرة للحرارة عند درجة 99.11 °م تعود إلى قمة انصهار البلورة التشاركية المتشكلة بين هاتين المادتين وهذا يتوافق مع دراسات الباحث Chow.[14]

وكذلك يوضح مخطط المسح الحراري التفاضلي لمزيج الفلوربيبروفن والنيكوتين أميد بنسبة (1:1) المبلور بالطريقة البطيئة قمة حادة ناشرة للحرارة عند درجة 99.07 °م تعود إلى قمة انصهار البلورة التشاركية المتشكلة بين هاتين المادتين إلا أنه نلاحظ ظهور قمم عريضة إضافية عند 73.68 ° م و 87.89 ° م كمؤشر على عدم نقاوة البلورة التشاركية المحضرة بالطريقة البطيئة. بينما في مخطط المسح الحراري التفاضلي لحمض الأديبيك (الشكل 6) نلاحظ ظهور قمة وحيدة ناشرة للحرارة عند الدرجة 153.84 ° م توافق انصهار هذه المادة .[15] أما مخطط المسح الحراري التفاضلي للمزيج الفيزيائي للفلوربيبروفن وحمض الأديبيك بنسبة (1:1) يظهر قمتين عند 109.28 °م و 142.44 °م حيث توافق الأولى انصهار البلورة تشاركية المتشكلة والثانية الحصول على مزيج أصهري و ومن ثمّ فإنّ هذه المزيج قادر على تشكيل بلورة تشاركية وفقاً لدراسات الباحث Lu.[13] إلا أنه عند دراسة مخطط المسح الحراري التفاضلي للمزيج المبلور بالطريقة البطيئة والسريعة (الشكل 6) نلاحظ ظهور قمتين ناشرتين للحرارة عند الدرجة 109.45°م و 136.28°م وهذا يدل على عدم تشكل بلورة تشاركية بطريقة تبخير المذيب بالطريقة البطيئة والسريعة مع احتمال تشكلها بطريقة الصهر لقدرة هذا المزيج على تشكيل بلورة تشاركية وفق لدراسات الباحث Lu.



الشكل (5) يوضح المسح الحراري التفاضلي لكل من الفلوربيبروفن والنيكوتين أميد والمزيج الفيزيائي والمزيج الموافق المبلور بلورة بطيئة وسريعة.

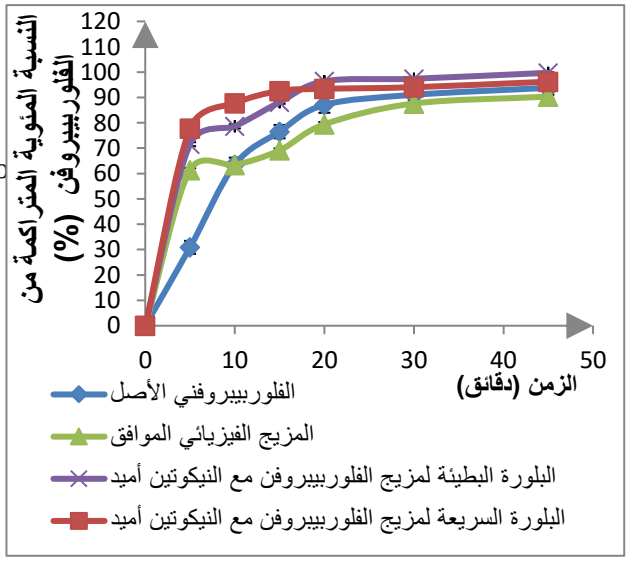


الشكل (6) يوضح المسح الحراري التفاضلي لكل من الفلوربيبروفن وحمض الأديبيك و والمزيج الفيزيائي والمزيج الموافق المبلور بلورة بطيئة وسريعة.

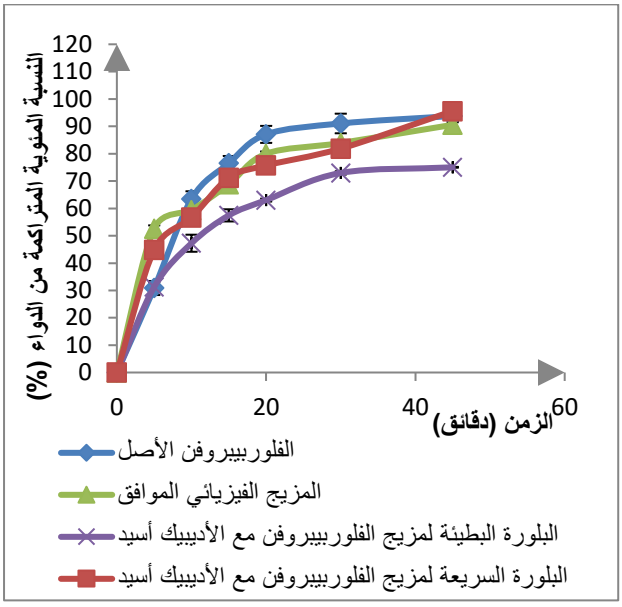
نتائج فحص معدل الذوبان:

عند دراسة معدل ذوبان الفلوربيبروفن النقي والفلوربيبروفن من المزيج الفيزيائي للنيكوتين أميد بنسبة (1:1) (الشكل 7) نلاحظ زيادة واضحة في معدل ذوبان الفلوربيبروفن من المزيج الفيزيائي في النقاط الزمنية الأولى بشكل يعتد به إحصائياً عند مستوى ثقة ($P<0.05$) لكون النيكوتين أميد عاملاً مبللاً يمنع تكتل وتراكم جزيئات الفلوربيبروفن.[16] أما عند دراسة معدل ذوبان الفلوربيبروفن من المزيج المبلورة بالطريقة البطيئة والسريعة (الشكل 7) نلاحظ زيادة واضحة عند الفواصل الزمنية 5 و 10 و 15 و 20 دقيقة مقارنة مع الفلوربيبروفن النقي والفلوربيبروفن المتحرر من المزيج الفيزيائي وهذا بسبب البلورة التشاركية الجديدة المتشكلة و قد كانت الزيادة أكثر وضوحاً في البلورة السريعة من البطيئة وهذا بسبب أن البلورة التشاركية المتشكلة بالطريقة السريعة أكثر نقاوة في الطريقة السريعة.

أما عند دراسة معدل ذوبان الفلوربيبروفن النقي مع الفلوربيببوفن المتحرر من المزيج الفيزيائي للفلوربيبروفن وحمض الأديبك بنسبة (1:1) (الشكل 8) نلاحظ ظهور زيادة فقط عند الزمن 5 دقيقة ثم انخفاض معدل ذوبان البلورة التشاركية ثم نلاحظ عدم وجود اختلافات جوهرية في النقاط الزمنية التالية وهذا يعود إلى قلة انحلالية حمض الأديبيك في الماء مقارنة مع النيكوتين أميد ومن ثمّ حافظ الفلوربيبروفن على معدل انحلاله. و عند دراسة معدل ذوبان الفلوربيبروفن من المزيج المبلور بالطريقة البطيئة (الشكل 8) نلاحظ انخفاض واضح في معدل ذوبان عند الفواصل الزمنية: 15 و 20 و 30 و 45 دقيقة أما في المزيج المبلور بالطريقة السريعة نلاحظ زيادة واضحة في الزمن 5 دقيقة ثم انخفاض معدل الذوبان في الفواصل 10 و15و 20 و 30 ليتطابق في النهاية مع معدل ذوبان الفلوربيبروفن النقي وهذه التغيرات قد تكون بسبب تغير الشكل البلوري للفلوربيبروفن polymorphism.



الشكل (7) يوضح معدل ذوبان الفلوربيبروفن النقي و الفلوربيبروفن المتحرر من المزيج الفيزيائي للفلوربيبروفن والنيكوتين أمين والمزيج الموافق المبلور بلورة بطيئة وسريعة.



الشكل (8) يوضح معدل ذوبان الفلوربيبروفن النقي والفلوربيبروفن المتحرر من المزيج الفيزيائي للفلوربيبروفن وحمض الأديبيك والمزيج الموافق المبلور بلورة بطيئة وسريعة.

الاستنتاجات Conclusions:

ناقشت هذه الدراسة تحضير بلورة تشاركية لمادة الفلوربيبروفن مع كل من النيكوتين أميد وحمض الأديبيك بالاعتماد على طريقتي تبخير المذيب البطيئة والسريعة. أظهر النيكوتين أميد قدرة على تكوين بلورة تشاركية مقارنة مع حمض الأديبيك حيث لم تعط الفحوص المجراة مؤشرات قوية على احتمال تكون بلورة تشاركية مع حمض الأديبيك وفق لطريقة التحضير المعتمدة بينما أظهرت البلورات التشاركية المحضرة مع النيكوتين أميد وفق طريقتي التحضير المؤشرات القوية على وجودها وذلك باستخدام طرق التحليل الحراري و الدراسات الاهتزازية إضافة إلى إظهار البلورات التشاركية مع النيكوتين أميد سرعة في الانحلال للفلوربيبروفن مقارنة مع الفلوربيبروفن الأصل.

المراجع References:

1. Aakeröy، C. B. & Sinha، A. S. *Co-crystals*. (The Ro Society of Chemistry، 2018).
2. Li، Z. & Matzger، A. J. Influence of Coformer Stoichiometric Ratio on Pharmaceutical Cocrystal Dissolution: Three Cocrystals of Carbamazepine / 4-Aminobenzoic Acid. (2016)
3. Karimi-jafari، M.، Padrela، L.، Walker، G. M. & Croker، D. M. Creating Cocrystals: A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications. (2018)
4. Thipparaboina، R.، Kumar، D.، Chavan، R. B. &

Shastri، N. R. *Drug Discov. Today* (2016).

5. Kumar، S. & Nanda، A. Approaches to Design of Pharmaceutical Cocrystals : A Review Approaches to Design of Pharmaceutical Cocrystals: *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **667**، 54–77 (2019).
6. Cocrystals، P.، Growth، C.، Growth، C.، Database، C. S. & Growth، C. The Reemergence of Cocrystals: The Crystal Clear Writing Is on the Wall Introduction to Virtual Special Issue on Pharmaceutical Cocrystals. **9**، 4208–4211 (2009).
7. Vioglio، P. C.، Chierotti، M. R. & Gobetto، R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **117**، 86–110 (2017).
8. Pindelska، E.، Sokal، A. & Kolodziejski، W. Pharmaceutical cocrystals ، salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **117**، 111–146 (2017).
9. Blends، P.، Dosage، F. & Sampling، U. Guidance for Industry Guidance for Industry. (2003).
10. Ramalingam، S.، Periandy، S.، Govindarajan، M. & Mohan، S. FT-IR and FT-Raman vibrational spectra and molecular structure investigation of nicotinamide: A combined experimental and theoretical study. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **75**، 1552–1558 (2010).
11. Kietzmann، M. *Analytical profiles of drug substances*. *Toxicon* vol. 32 (1994).
12. Abdel-Aziz، A. A. M.، Al-Badr، A. A. & Hafez، G. A. *Flurbiprofen*. *Profiles of Drug Substances، Excipients and Related Methodology* vol. 37 (2012).
13. Lu، E.، Rodríguez-Hornedo، N. & Suryanarayanan، R. A rapid thermal method for cocrystal screening. *CrystEngComm* **10**، 665–668 (2008).
14. Chow، S. F.، Chen، M.، Shi، L.، Chow، A. H. L. & Sun، C. C. Simultaneously Improving the Mechanical Properties ، Dissolution Performance ، and Hygroscopicity of Ibuprofen and Flurbiprofen by Cocrystallization with Nicotinamide. 1854–1865 (2012).
15. Rowe et al. Handbook of Pharmaceutical Excipients، Sixth Edition. *Handb. Pharm. Excipients، Sixth Ed.* 506–509 (2009).
16. Pandi، M. M. V. J. K. Dissolution ، Solubility ، XRD ، and DSC Studies on Solid Dispersions. 417–423 (2005) .