الجمهورية العربية السورية
هيئة الطاقة الذرية

هـ ط ذ س- ش / ت ت إ ٢٢١
آب ٢٠١٠

تقرير عن تجربة استطلاعية مخبرية
قسم تكنولوجيا الإشعاع

التعقيم الإشعاعي لمركب سيفوتاكسيم الصوديوم بالحالة الصلبة

الدكتورمنذر قطان
محمد عمار العدوي
أمـــــل حمـــودة
حميـــد البارودي

هـ ط ذ س- ش / ت ت إ ٢٢١

جدول المحتويات

الملخص	٣
١- المقدمة	٥
٢- مواد التجربة و طرائق العمل	٧
٢-١- مادة التجربة	٧
٢-٢- المعاملات الإشعاعية	٧
٢-٣- اختبارات الميكروبيولوجية	٧
٢-٤- الاختبارات الفيزيائية	٩
٢-٥- الاختبارات الكيميائية	١٠
٣- النتائج والمناقشة	١٠
٣-١- تأثير أشعة غاما في فاعلية مستحضر سيفوتاكسيم الصوديوم الميكروبيولوجية	١٠
٣-٢- تأثير أشعة غاما في الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمركب سيفوتاكسيم الصوديوم	١١
٤- الاستنتاجات	١٢
كلمة شكر	١٢
٥- المراجع	١٣

التعقيم الإشعاعي لمركب سيفوتاكسيم الصوديوم بالحالة الصلبة

د. منذر قطان، محمد عمار العدوي ، أمل حمودة ، حميد البارودي

هيئة الطاقة الذرية، قسم تكنولوجيا الإشعاع، دائرة القياسات الدقيقة
سوريا، دمشق – ص ب:٦٠٩١

الملخص:

بهدف دراسة تأثير أشعة غاما على مركب سيفوتاكسيم الصوديوم بالحالة الصلبة، كونه أحد مركبات الجيل الثالث لزمرة السيفالوسبورينات، فقد تم تعريض هذا المركب، كمنتج معد للحقن العضلي بحالته الجافة والمعبأ ضمن أمبولات زجاجية، للجرع (٠ - ٥- ١٠- ١٥- ٢٠ – ٢٥ – ٥٠ ك.غري) من أشعة غاما الصادرة عن النظير المشع كوبالت ٦٠، واختبرت خصائصه الفيزيائية والكيميائية باستخدام مطيافية الأشعة فوق البنفسجية ومطيافية الأشعة تحت الحمراء، كما قدرت درجة حموضته ، وقابلية انحلاله ودرجة حرارة انصهاره باستخدام تقانة التحليل الحراري التفاضلي (DSC)، و استخدمت تقنية الكروموتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC لمعرفة مدى التغير الذي قد تحدثه المعالجة الإشعاعية على تركيبه العام. هكذا و قد واختبرت فاعليته المضادة للميكروبات باستخدام بكتيريا الإيشيريشيا كولي (*Escherichia coli* ATCC 25922) وقورنت تلك الفعالية بين العينات المعاملة بالإشعاع وعينات الشاهد. بينت نتائج الاختبارات المنفذة عدم وجود أي تبدل في الخصائص الفيزيائية بينما لوحظ بعض التغيرات في الخصائص الكيميائية المميزة لمركب سيفوتاكسيم الصوديوم ترافقت بزيادة قيمة الفعالية البيولوجية ظهرت في زيادة تأثيره المضاد لبكتريا سالبة الغرام، وذلك عند كافة الجرع الإشعاعية المطبقة.

كلمات المفتاح : سيفوتاكسيم الصوديوم ، التعقيم الإشعاعي، الفاعلية المضادة للميكروبات، الخصائص الفيزيائية، الخصائص الكيميائية.

Gamma Sterilization of Cefotaxime sodium in the solid state

Munzer Kattan, Mohammed Ammar Aladawi, Amal Hammoudeh, Hamid Albaroudi
Atomic Energy Commission, Department of Radiation Technology, Micro-Measurements Section
Syria, Damascus, P. O . Box: 6091

Abstract

To investigate the effect of gamma irradiation on the solid state of Cefotaxime sodium salt (C18H16N8Na2O7S3) as a member of the third generation of cephalosporin. Solid Cefotaxime as a pharmaceutical dosage was exposed to doses of 0, 5, 10, 15, 20, 25, and 50 kGy in ^{60}Co package irradiator. Physical and chemical characteristics of Cefotaxime sodium have been investigated by using UV (Ultra Violet) and IR (Infra Red) spectroscopic, pH, solubility and DSC (Deferential Scanning Calorimetric) methods. The biological activity of Cefotaxime sodium was investigated using *Escherichia coli* ATCC 25922 as a strain of bacteria. The obtained results indicated that gamma irradiation have no effect on physical and chemical characteristics of Cefotaxime sodium, No significant differences were found between irradiated and non-irradiated samples in the biological activity of Cefotaxime sodium on E. Coli

Key words:
biological activity; Cefotaxime sodium Physical and chemical characteristics radiation sterilization.

المقدمة:

منذ أن استخدمت الأشعة المؤينة في مجال تعقيم المنتجات والمعدات الطبية، فقد أصبح وبشكل عام تطبيق المعالجة الإشعاعية على المنتجات الصيدلانية يحظى باهتمام عالمي واسع ومثير للجدل بذات الوقت، وذلك بسبب النتائج التي تم الحصول عليها نتيجة المعالجة التعقيمية الإشعاعية لهذه المنتجات و ظهور تغيرات غير مرغوبة على بعض مركباتها الكيميائية و الناتجة عن التأثير المباشر أو غير المباشر للأشعة بالإضافة لظهور تغيرات في الخواص الفيزيائية أيضا (Phillips,1973).

إن المركبات الصيدلانية تغطي نطاقاً عريضاً من الزمر الكيميائية، ولهذه المركبات تأثيرات متنوعة ومختلفة جداً بالنسبة لتعرضها للإشعاع ولذلك فإنه من الأهمية بمكان، دراسة أي تغيير في المركبات الصيدلانية والذي قد يؤثر في الفعالية البيولوجية بشكل عام سلبا أم إيجاباً. ومعرفة فيما إذا انه تم إنتاج أية مركبات جديدة قد تكون ضارة، قبل القيام بأي فعالية عملية لمعالجة مثل هذه المنتجات بالأشعة، وذلك لتجنب وصول أي شيء ضار للسكان الذين يستخدمون هذه المنتجات. ولسوء الحظ، إن المعلومات المتوفرة عن استخدام الإشعاع في تعقيم المواد الأولية الداخلة في تركيب المواد الصيدلانية وإزالة تلوثها محدودة جداً و تكاد تكون غير متوفرة (Gopal , et al., 1988).

و من أجل إزالة مثل هذه المخاوف فقد أجريت العديد من الدراسات والبحوث العلمية التي عنيت بالتحري عن سلامة وأمان عملية المعالجة بالأشعة المؤينة على العديد من المواد الغذائية والصيدلانية والطبية. و بناءاً على نتائج هذه الأعمال فقد تم إصدار العديد من التشريعات الدولية و المحلية التي تجيز استخدام هذه التقانة في معالجة العديد من المواد الغذائية وبعض المستحضرات الصيدلانية والتجهيزات والأدوات الطبية (IAEA, 2006).

إن المعايير الدولية المقبولة عموماً لم تحدد بشكل واضح فيما يخص تعقيم المنتجات الصيدلانية. وبشكل عام يمكن القول بأن الجرعة الإشعاعية تعتمد على درجة مقاومة الملوثات البيولوجية للأشعة وعلى ضمان مستوى العقامة للمنتج وعلى الحساسية الإشعاعية للمنتجات (Anon,1984). وبناءاً على هذه المعايير، فقد أوصت المنظمات الدولية بإمكانية استخدام هذه التقانة، واعتمدت هذه التوصية في العديد من دول العالم حيث بلغ عدد الدول التي سمحت باستخدامها في مجال حفظ الأغذية على سبيل المثال ٥٦ دولة (IAEA,2006). وأصبح التعقيم باستخدام الأشعة المؤينة أسلوباً معتمداً في التصنيع الطبي والدوائي في العديد من دول العالم.

حيث يتم تعقيم حوالي ٥٠% من الأدوات الطبية والمنتجات الصيدلانية في العالم بالأشعة ويتوقع زيادة هذه النسبة إلى حوالي ٨٠% في المستقبل القريب (Machi, 1995).

أشارت بعض الأدبيات العلمية إلى أنه قد نفذت العديد من الدراسات والبحوث العلمية للبحث في إمكانية استخدام الأشعة المؤينة في تعقيم المستحضرات الصيدلانية بشكل عام والصادات الحيوية بشكل خاص (Jacobs,1995; Berk and Özer, 1999; Olguner, 2000); (Zegota et al.,1995; Zalewski et al., 1988

حيث أشارت نتائج بعض هذه الدراسات إلى حدوث زيادة فاعلية المضادة للميكروبات لبعض الصادات الحيوية وذلك عند تعريضها لجرع منخفضة من الإشعاع، فقد أدى استخدام الجرع ٢ و٣ كيلوغري إلى زيادة الفاعلية المضادة للميكروبات الصاد الحيوي ***Selenomorphiline hydrochloride*** (Bashandy, 2002)، والصاد الحيوي ***Sulfonamides*** (Olguner *et al*,2004) ، و الصاد الحيوي ***Ampicillin*** (Aly, 1992)، أما النتائج توصل إليها ((Albashir *et al*., 2008) من خلال دراسة تأثير الأشعة على مركب ***Ceftriaxon sodium*** تشير إلى إمكانية استخدام أشعة غاما بالجرع التعقيمية المقترحة (١٠ و٢٥ كيلوغري) لتعقيم مركب سيفترياكسون الصوديوم المنتج محليا دون أن يكون لهذا المجال من الجرع، أو حتى لاستعمال جرع أعلى تصل حتى ٥٠ كيلوغري، آي تأثير معنوي على الخصائص الفيزيائية و الكيميائية و الفعالية المضادة للميكروبات لهذا المركب.

أوضحت العديد من الأدبيات العلمية الآلية التي يعمل بها الصاد الحيوي سيفوتاكسيم الصوديوم حيث انه يعمل على تثبيط تشكل الجدار الخلوي للبكتيريا، كما هو الحال بالنسبة لباقي مركبات زمرة السيفالوسبورينات Cephalosporins والتي ينتمي المركب موضوع هذه الدراسة إلى جيلها الثالث، والذي يتمتع بمجال تأثير واسع ضد البكتيريا السالبة الغرام والبكتريا الهوائية والبكتريا اللاهوائية على حد سواء (Willett and Absher, 1989)، و يعتبر مركب سيفوتاكسيم الصوديوم من الصادات الحيوية الأكثر ثباتاً تجاه معظم الإنزيمات وخاصة إنزيم β-لاكتاماز الذي يمكن أن يفرزه العديد من البكتيريا. كما تعد هذه الزمرة من الصادات الحيوية التي تعمل على الغلاف الخارجي للبكتريا، Bacterial Cell Wall (Jacop et al 1986 ;Jezowska – Trzebiatowska et al ., 1975) وقد بدأ استعمال هذه الزمرة من المركبات عام ١٩٠٨، و يعتبر تأثيرها على الجراثيم كبحي و ليس قاتلاً (Livermore ,١٩٩٥).

يعتبر الصاد الحيوي سيفوتاكسيم الصوديوم من الزمر الحساسة لارتفاع درجة الحرارة، والتي يمكن أن تؤدي إلى تخريب بنيته، و تجعل من الصعوبة بمكان تعقيمه بالطريقة الحرارية التقليدية

(الحرارة الرطبة أو الجافة) كما هو الحال لدى بقية زمرة السيفالوسبورينات (Zegota et al.,1995).

تعتبر زمرة السفالوسبورينات من أكثر الصادات الحيوية ثباتاً تجاه الأشعة باعتبارها طريقة شائعة الاستخدام في تعقيم المنتجات الصيدلانية بشكل عام والصادات لحيوية بشكل خاص (Zegota et al.,1994; Jacobs et al, 1986; Jacobs, 1983).

تشير المراجعة العلمية إلى محدودية الأعمال المنفذة في مجال تعقيم زمرة السيفالوسبورينات، الجيل الثالث، باستعمال الأشعة المؤينة بشكل خاص لذلك فقد كان الهدف من هذه الدراسة اختبار إمكانية استخدام أشعة غاما في تعقيم هذا المركب وتأثير عملية التشعيع في الفاعلية المضادة للميكروبات ومدى تاثيرها على الخصائص الفيزيائية والكيميائية لهذا المركب.

٢ـ مواد التجربة و طرائق العمل

٢ـ١ـ مادة التجربة

استخدم في هذه الدراسة مركب سيفوتاكسيم الصوديوم (Cefotaxime Soduim) وهو أحد مركبات الجيل الثالث لزمرة السيفالوسبورينات والذي يستخدم كمنتج صيدلاني معد للحقن بجرع تركيزها (١٠٠٠ mg). تم الحصول على المنتج من شركة آسيا للمنتجات الصيدلانية (حلب – سوريا) و يعرف تجارياً باسم كلافوران (Claforan) ذي الصيغة الإجمالية ($C_{16}H_{16}N_5O_7S_2.Na$) ويبين الشكل (١) الصيغة البنيوية الكيميائية لمركب سيفوتاكسيم الصوديوم كما تم تدوينها في دستور الأدوية الأمريكي (USP XXII, NF XVII ,1990).

٢ـ٢ـ المعاملات الإشعاعية

عرضت عينات من العقار بحالته الصلبة (الجافة) و المعبأ في أمبولات زجاجية محكمة الإغلاق و بشكل إفرادي بدرجة حرارة الغرفة للجرع ٠ و ٥ و ١٠ و ١٥ و ٢٠ و ٢٥ و ٥٠ كيلوغري من أشعة غاما الصادرة من النظير المشع ^{60}Co باستخدام خلية غاما الموجودة في قسم تكنولوجيا الإشعاع Ovatel .Gamma, Cell Issled وبمعدل جرعة قدره ١.٢ كيلو غري/ سا حيث تم تقدير معدل الجرعة باستخدام مشعر الفريكي كمقياس للجرعة. (Cserep *et al*, 1971)، وتم الحصول على الجرعة الموافقة من منحني المعايرة، الذي يحقق دقة عالية في القياس (٣±٩٥% كمعدل ثقة). وتم تقدير الخصائص الفيزيائية و الكيميائية و الفاعلية البيولوجية للمحلول المائي للمركب قبل التشعيع وبعده وتحت الشروط الطبيعية.

٢-٣- اختبارات الفعالية المضادة للميكروبات

اختبرت الفاعلية المضادة للميكروبات، كل من العينات المشعة وعينات الشاهد لعقار سيفوتاكسيم الصوديوم بطريقة تمديد الأنابيب (David, 2000) و باستخدام (*Escherichia coli* ATCC 25922) كنوع بكتيري مختبر. و لقد حضر معلق من هذه البكتيريا المشار إليها بعد أن تم إنمائها على وسط سائل من (Nutrient Broth (Biolfe, 20128 Milano,Italy والحضن لمدة ١٨-٢٤ ساعة في الدرجة ٣٧ م°).

ضبط تركيز المعلق البكتيري ليصبح معادلا لتركيز محلول Mc Farland ذي التركيز المعياري (٠.5x10^8 cfu /ml) تم بعد ذلك تمديد المعلق للحصول على التركيز (cfu /ml (1x10^6 (Bauer,1966).

حددت الفاعلية المضادة للميكروبات باستخدام السلالة البكتيرية المرجعية الإيشيريشيا كولي، وتم التعبير عن نتائج الاختبارات بالتركيز الأدنى المثبط لنمو المتعضي Minimal Inhibitory Concentration (MIC).

حضر المحلول الأم من الصاد الحيوي ذي التركيز (1 ملغ/ مل) باستخدام الماء المقطر، و تم تحضير سلسلة تراكيز معيارية باستخدام ٩ أنابيب حيث أن التركيز الأولي بدء بـ 50 ميكروغرام / مل من محلول العقار المحضر سابقاً. مددت كل عينة من التركيز الأول حتى التركيز الثامن للحصول على التراكيز التي وقعت ضمن المجال (0.39- 50 ميكروغرام/ مل). و تم الحفاظ على الأنبوب التاسع كشاهد. أضيفت المعلقات البكتيرية المحضرة سابقاً إلى كافة الأنابيب الحاوية على التراكيز المذكورة أعلاه من الصاد الحيوي وبنسبة واحدة، من ثم حضنت الأنابيب لمدة ١٨-٢٤ ساعة بدرجة الحرارة ٣٧م° بعد ذلك حددت قيم الـ MIC مقدرة بـ (ميكروغرم/مل) بأنها أدنى تمديد (التركيز) من العقار الذي أثر على النمو البكتيري من خلال قراءة العكارة الناتجة عن نمو ذلك الميكروب.

كما تم تحديد التركيز الأصغري للصاد الحيوي المستخدم و المثبط لنمو البكتيري Minimal inhibitory concentration (MIC) للعينات المشعة و عينات الشاهد باستخدام طريقة الانتشار على الغراء أو(طريقة الأقراص).

بحيث يعتمد مبدأ هذه الطريقة على تحديد مساحة هالة التثبيط و المقصود بها دراسة قطر المنطقة التي لم يتم فيها النمو البكتيري بسبب تأثير الصاد الحيوي على سطح الآغار.

يختلف قطر هالة التثبيط باختلاف تركيز الصاد الحيوي المدروس. حيث حضر المعلق البكتيري بنفس الطريقة المذكورة أنفاً ومن ثم فرش على سطح الأوساط الإنمائية المحضرة مسبقا بواسطة

ماسحة قطنية معقمة على كامل سطح الآغار بثلاثة مستويات سطحية أفقية وعمودية وقطرية لضمان تجانس توزع المعلق البكتيري على سطح الآغار.

حضنت الأطباق بدرجة حرارة ٣٧ م° لمدة ١٨ ساعة، حيث يتم خلال هذه المدة انتشار متتابع للصاد في الوسط ويترافق ذلك بتناقص تركيز الصاد كلما ابتعدنا عن مركز البئر الذي تم صنعه في وسط الاغار و أضيف إليه تركيزاً محدداً من الصاد الحيوي، و تبعاً لحساسية البكتريا للصاد أو عدم حساسيته نلاحظ بعد فترة الحضن وجود هالة محيطية حول الأقراص خالية من آي نمو جرثومي ، ويتوقف عادة النمو الجرثومي عندما يلتقي في الآغار بالتركيز الأصغري المثبط للنمو (MIC) ، ومن قياس قطر هالة عدم النمو حول القرص يمكن أن نحدد المقدار الأصغري المثبط لنمو البكتيريا (MIC) لعقار سيفوتاكسيم الصوديوم المستخدم في الدراسة وذلك بالرجوع إلى خط بياني شاهد يحدد العلاقة بين قطر هالة عدم النمو و المقدار الأصغري المثبط لنمو البكتيريا.

٢-٤- الاختبارات الفيزيائية

تم تقدير الخصائص الفيزيائية للمحلول المائي لمركب سيفوتاكسيم الصوديوم، بتسجيل طيوف امتصاص الأشعة فوق البنفسجية بدرجة حرارة الغرفة وباستخدام مقياس الطيف الضوئي، (SHIMADZU,UV-1601) لتراكيز مختلفة من المركب، لاختيار التركيز الأمثل، وإجراء المسح العام ضمن مجال يتراوح بين ١٩٠ و ١١٠٠ نانو متر.

و بهدف اختبار الزمر الوظيفية فقد تم اعتماد طيوف امتصاص الأشعة تحت الحمراء للمحاليل المائية للعينات المشععة وللمحاليل المائية لعينات الشاهد، بجهاز امتصاص الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) وبطول موجة من ٤٠٠ حتى ٤٠٠٠ نانو متر و (Resalution-4) حيث أخذ كمية من العينة المراد اختبارها ووضعت مع كمية من مركب بروميد البوتاسيوم KBr ، كمادة شفافة للأشعة تحت الحمراء، وتشكيل أقراص بمكبس خاص، ومن ثم إجراء القياس على مقياس طيف الأشعة تحت الحمراء. و تم تقدير النقاوة و تغيرات درجة الانصهار بتحليل العينات بجهاز التحليل الحراري التفاضلي DSC باستخدام جهاز .Mettler DSC 20 و بجو من النتروجين (تدفق ١٠٠ مل/د) ضمن المجال الحراري من ٣٠ حتى ٢٠٠ م° وبمعدل تسخين قدره ١٠ م° / دقيقة.

٢-٥- الاختبارات الكيميائية

تم تقدير قيم الحموضة pH للعينات المشعة و عينات الشاهد كمحاليل محضرة بتركيز ١٠٠ ميكرون / مل من خلال تغيرات الانحلالية بالماء ، وذلك باستخدام مقياس الـ pH المصنع في شركة (Hanna) نموذج (HI 8521).

٣- النتائج والمناقشة

٣-١- تأثير أشعة غاما في فاعلية مستحضر سيفوتاكسيم الصوديوم

لتقدير الفاعلية البيولوجية لمستحضر عقار سيفوتاكسيم الصوديوم في إعاقة نمو الكائنات الحية الدقيقة فقد تم اختبار تأثيره في تثبيط نمو بكتيريا *E. coli* ATCC 25922 حيث بينت نتائج هذه الاختبارات وجود اختلاف في التأثير بين العينات المعالجة بالأشعة و بين عينات الشاهد، وباعتبار التركيز الأدنى المثبط لنمو المتعضي Minimal Inhibitory Concentration (MIC) هو المعيار المستخدم في هذه الدراسة للدلالة على فاعلية مركب سيفوتاكسيم الصوديوم، فقد أشارت نتائج هذه الاختبارات إلى زيادة التركيز الأدنى المطلوب من العينات المعالجة بالأشعة مع التركيز الأدنى المطلوب من عينات الشاهد لدى جرعة ٥٠ KGy، و قدر هذا التركيز بـ $0.78\ \mu g.ml^{-1}$ في حين كان التركيز الأدنى لعينات الشاهد $1.56\ \mu g.ml^{-1}$ ، الجدول (١) والشكل (٤).

تتفق هذه النتائج مع نتائج دراسات أخرى، تناولت تأثير الأشعة المؤينة على إحدى مركبات هذه الزمرة وعلى أنواع أخرى من الصادات الحيوية، حيث أشارت نتائج بعض هذه الدراسات إلى وجود زيادة فاعلية الصاد الحيوي كمستحضر Sulfonamides (Olguner et al , 2004) ، Selenomorphiline hydrochloride (Bashandy, 2002)،

في حين أظهرت نتائج دراسات أخرى عدم وجود تأثير يذكر لاستخدام جرع إشعاعية تصل حتى ٥٠ كيلو غري على فاعلية مستحضر Cefotoxime، (Zegota et al, 1994)

وباختبار تأثير جرع مرتفعة من أشعة غاما (٥٠ كيلو غري) على فاعلية ١٥ نوع من الصادات الحيوية، فقد تبين عدم وجود أي تأثير يذكر لاستخدام هذا المستوى من الجرع على تخفيض فاعلية هذه الأنواع من الصادات الحيوية وذلك عند معالجتها بالأشعة في الحالة الجافة (Lee et al, 1977).

وباعتبار أن تعقيم الصادات الحيوية يتم عادة باستخدام جرع إشعاعية تقل كثيرا عن المستوى المطبق في هذه الدراسة والمستخدم في الدراسات المشار إليها أنفا، فقد اختبر تأثير المستوى

المقترح لتعقيم الصادات الحيوية تجاريا (١٠ كيلو غري) على أربع أنواع من الصادات الحيوية بالحالة الصلبة (مسحوق) وهي Penicillin G, Neomycin, Novobiocin, and Dihydrostreptomycin ، حيث بينت نتائج هذه الاختبارات أن نسبة التفكك لهذه الصادات هو ٠.٦، ١.٢، ٢.٣، ٠.٩٥ % على التتالي علما بأن هذه الحدود من التفكك يمكن أن تحدث حتى عند تعريض الصادات الحيوية لمعالجات أخرى كالتحميض Acidic أو التأسيس Basic أو الهدرجة Hydrolytic أو الأكسدة Oxidative (Tsuji et al, 1983).

٣-٢- تأثير أشعة غاما في الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمركب سيفوتاكسيم الصوديوم

تبين نتائج التحاليل المثبتة في الشكل (٢) وجدول رقم (٢) تركز طيوف الامتصاص لمحلول سيفوتاكسيم الصوديوم ضمن المجال من ١٩٠ إلى ٣٣٠ نانو متر، مع وجود تناظر في القمم والخطوط البيانية لطيوف امتصاص الأشعة فوق البنفسجية الـ UV للمحاليل لمائية لعينات سيفوتاكسيم المشعة وغير المشعة، و فروق طفيفة في شدة امتصاص الأشعة فوق البنفسجية الـ UV بين عينات الشاهد و العينات المعالجة بالأشعة، وتناسب هذه الفروق طردا مع زيادة الجرعة الإشعاعية المستخدمة.

وبمقارنة طيوف امتصاص الأشعة فوق البنفسجية UV للمحاليل المائية للعينات المشعة وغير المشعة لعينات سيفوتاكسيم المحضر بتركيز ($1\ mg\ ml^{-1}$)، معتبرين الطيوف الناتجة عن قياس الماء المقطّر الذي استخدم في تحضير العينات أساسا للمقارنة، فقد لوحظ تطابق في القمم والخطوط البيانية لطيوف امتصاص الأشعة فوق البنفسجية سيفوتاكسيم مع القيم والخطوط البيانية المميزة لهذا المركب والمدونة في تقارير علمية منشورة سابقاً (Żegota et al., 1995).

لقد أشارت نتائج بعض الدراسات إلى وجود تغير طفيف في طيوف امتصاص الأشعة فوق البنفسجية بين المحاليل المائية للعينات المشعة وغير المشعة، حيث سجل ازدياد في امتصاصية المحاليل المائية للعينات المشعة، بطول موجة تزيد عن ٣٠٠ nm ، (Zegota et al., 1995) وعزي تبدل لون المحلول واكتسابه اللون الأصفر إلى احتمال تغير بعض خصائص سيفوتاكسيم عند تعرضه للأشعة فوق البنفسجية بطول موجة من مرتبة ٢٥٤ nm و هذا ما قد أشار إليه (Lerner et at., 1988).

تبين نتائج تحليل المحاليل المائية لمركب سيفوتاكسيم بالأشعة تحت الحمراء والمشار إليها في الشكل (٥) عدم ظهور طيوف امتصاص جديدة أو اختلاف في كثافة الطيوف المتحصل عليها، وتشير نتائج هذه التحاليل أيضا إلى وجود تطابق في القمم والخطوط البيانية لطيوف امتصاص الأشعة تحت الحمراء الـ FTIR للمحاليل المائية لعينات سيفوتاكسيم المشعة وغير المشعة.

أجري التحليل الحراري التفاضلي للعينات المدروسة لدرست نقاوة عقار سيفوتاكسيم وبينت نتائج هذه الاختبارات للعينات الشاهد والمعالجة عدم وجود فروق معنوية في قيم نقاوة عقار سيفوتاكسيم بين العينات المعالجة بالأشعة وعينات الشاهد، حيث بقيت قيم النقاوة مرتفعة و تزيد عن ٧٦% $\pm$ ٢ لجميع العينات (الشكل ٣) بما في ذلك العينات المعالجة بجرع مرتفعة من الأشعة ٢٥ kGy و kGy ٥٠ الجدول (٣). لم يؤثر التشعيع على درجة انصهار مركب سيفوتاكسيم ،حيث بقيت درجة الانصهار متساوية عند العينات المشعة وعينات الشاهد، والتي حددت بـ ١٥٢±١ م^{o}.

تبين النتائج المدونة في الجدول (٢) عدم وجود فروق معنوية في قيم الحموضة الـ pH بين العينات المعالجة بالأشعة و عينات الشاهد كما بينت نتائج الملاحظات الحسية عدم وجود فروق معنوية في اللون بين العينات المعالجة وغير المعالجة بالأشعة إضافة لذلك فقد لوحظ ثبات في انحلالية سيفوتاكسيم في الماء، أسيتون، أثير و الكلوروفورم.

٤- الاستنتاجات

بينت نتائج هذه التجارب إمكانية استخدام أشعة غاما بالجرع التعقيمية المقترحة (١٠ و ٢٥ كيلوغري) لتعقيم مركب سيفوتاكسيم الصوديوم المنتج محليا دون أن يكون لهذا المجال من الجرع آي تأثير معنوي على الخصائص الفيزيائية و الكيميائية و البيولوجية لهذا المركب، أما عند تطبيق جرع أعلى تصل حتى ٥٠ كيلوغري فذلك يؤدي زيادة فعالية هذا المركب بيولوجيا.

كلمة شكر

يشكر القائمون في العمل إدارة الهيئة متمثلة بالسيد الدكتور المدير العام لهيئة الطاقة الذرية لتشجيعه المستمر على إجراء الأعمال العلمية، و الشكر الجزيل أيضا للسيد مهيد الحاج و الآنسة داليا دفراوي، عضوا الهيئة المخبرية في الدائرة، لمساهمتهما في إنجاز هذا العمل

٥- المراجع

- Aly, R.O. (1992) Gamma Irradiation and Antimicrobial Activity Stuudies on Ampicillin and Cyclodiphazone Compound. Arab journal of nuclear science and applications vol.25 (2) p. 229-241.

- Bashandy, A. S. (2002) Effect of Gamma Irradiation on the Antimicrobial Activity of Selenomorphiline hydrochloride . Isotope & Rad. Res. vol 34, 1, 53-60.Berk, F., Ozer, A.Y., 1999.Radiation sterilization I: radio-sterilization of medical devices .J. Pharm. Sci. 24, 223-231.

- Bauer, Kirby, Sherris and Turck.(1966).Am. J. Clin. Pathol. 45:493.

- Berk, F., Özer, A..Y. (1999) Radiation Sterilization I: Radiosterilization of medical devices. J. pharm. Sci. 24, 223-231.

- Cserep, Gy., Fejes, P., Foldiak, G., Gyorgy, I., Horvath, Zs., Jakab, A., Stenger, V., Wojnarovits, L. (1971) Chemical dosimetry course: a laboratory and institute of isotopes of Hungarian Acadey Sciences.

- David, M. R. (2000) Minimal inhibitory concentration (MIC). Broth Tube Dilution Method. BSCI 424- pathogenic microbiology-fall 2000. University of Maryland, College park. P 1-2.

- Gopal N. G.S., Patel K. M., Sharma G., Bhalla H .L., Pamela A., Wills A. and Nazly Hilmy (1988) Guide for radiation sterilization of pharmaceuticals and decontamination of raw materials. Radiat Phys. Chem. 32, 619.

- International Atomic Energy Commission (IAEC) (2006) Food and environmental protection newsletter. ISSN 1020-6671. Vol. 9, No 1. Vienna.

- Jacobs، G. P. (1995) A review of the effect of gamma irradiation on pharmaceutical materials. J. Biomater. Appl.10, 61-72.

- Jacobs G.P. (1983) Stability of cefazonlin and other new cephalosporins following gamma irradiation. Int. J. Pharm.17, 29.

- Jacobs G. P., Dobrilovic L., Coombes R. and Raghavan N. (1986) HPLC analysis of μ-irradiated β-lactam antibiotics. Int. J. Pharm. 32, 151.

- Jezowska-Trzebiatowska B., Dziegielewski J., Kuduk- Jazowska J., Kalecinska E., Kalecinski J.and NawojskaJ. (1975) Radiation and chemical processes occurring in viomycin under influence of gamma radiation . Nukleonika 20, 247.

- Lee, K.S., Chun, K.J., Kim, K.S. (1977) Radiosterilization of medical products pt. 3 Effect of gamma irradiation ^{60}Co on activity of antibiotics. Korean Journal of Microbiology. V. 15 (4) p. 154-158.

- Livermore D M. β-Lactamases in clinical and laboratory resistance. Clin Microbiol Rev. 1995;**8**:557–584

- Machi, S. (1995) Radiation Technology for Sustainable Development. Radiation Physics and Chemistry, Vol 46, N 4-6, pp 399- 410.

- Olguner, G. (2000) Radiation sterilization of sulfonamides and comparing with the other sterilization techniques. M. Sc. Thesis, Hacettepe University. Faculty of pharmacy, Turkey.

- Olguner, G., Özer, A..Y., Colak, S., korkamaz, M., Özlap, M., Ekizoglu, M., Barbarin, N., Tilquin, B. (2004) Radiosterilization of sulfonamides: I: determination of the effects of gamma irradiation on solid sulfonamides. Radiation Physics and Chemistry, vol 69(6) p. 511-520.

- Phillips, G.O (1973) Medicines and Pharmaceutical Base Materials.In: Manual on Radiation Sterilization of Medicines of Medical and Biological Materials pp:207-228 IAEA, Vienna.

- Tsuji, K., Rahn, P. D., Steindler, K. A. (1983) ^{60}CO irradiation an alternate method for sterilization of penicillin G, neomycin, novobiocin, and dihydrostreptomycin. Journal of Pharmaceutical Sciences. USA. V. 72 (1) p. 23-26.

- United States Pharmacopeia , The National Formulay (1990) 12601 Twinbrook Parkway , Rockville, MD 1, pp 257-259.

- Zalewski Ch., Schuettler Ch. And Boegl K. W. (1988) Der Einfluss der Strahlenbehandlung auf Arzneimittel und Hilfsstoffe. ISH-Heft 121.

- Zegota H., Koprowski M. and Zegota A. (1994) Stability of cefuroxime following gamma irradiation in the solid state. Radiat. Phys. Chem.43, 343.

- Zegota H., Koprowski M. and Zegota A. (1995) Effect of Gamma Irradiation on cefotaxime in the solid state. Radiat. Phys.Chem. Vol.45, No. 2, pp 223-229.

الجدول ١. تأثير أشعة غاما في تحديد التركيز الأدنى من مركب سيفوتاكسيم الصوديوم اللازم لتثبيط النمو الميكروبي

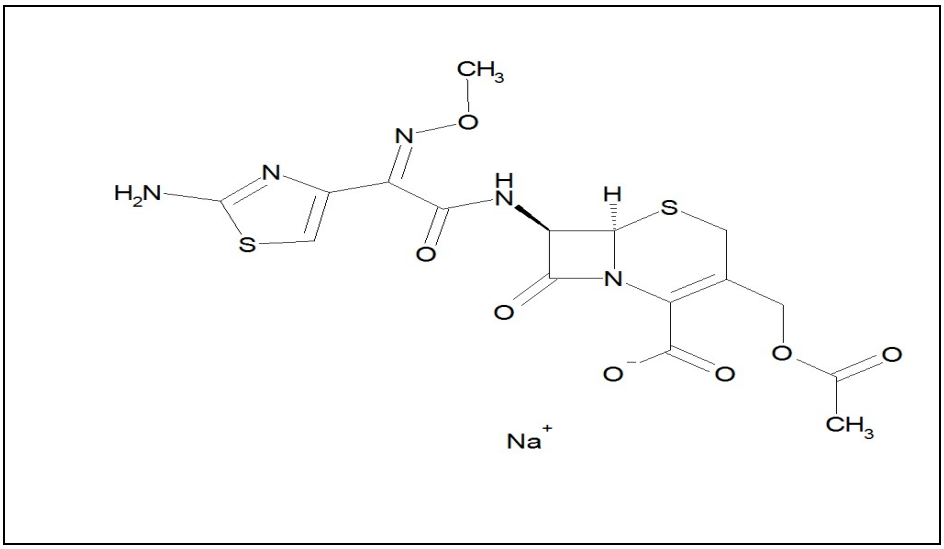
الجرعة (kGy)	الحساسية الجرثومية (MIC µg.ml^{-1})
٠	١.٥٦
٥	١.٥٦
10	١.٥٦
15	١.٥٦
20	١.٥٦
25	١.٥٦
50	٠.٧٨
البكتيريا المستخدمة	***E. coli* ATCC 25922**

الجدول ٢. تأثير أشعة غاما في قيم الحموضة للمحلول المائي لمركب سيفترياكسون الصوديوم

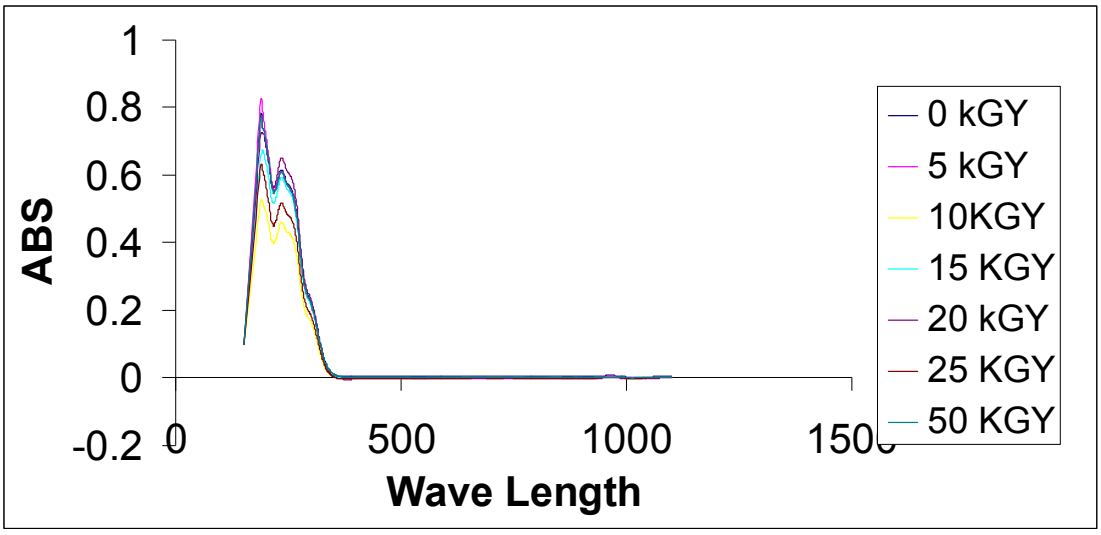
الجرعة (kGy)	درجة الحموضة
٠	4.55 ± 0.07
٥	4.50 ± 0.1
10	4.43 ± 0.09
15	4.42 ± 0.08
20	4.39 ± 0.09
25	4.39 ± 0.035
50	4.38 ± 0.06
LSD	**0.13**
التغيرات المعنوية < 0.0005	

الجدول ٣. تأثير أشعة غاما على نقاوة مركب سيفوتاكسيم الصوديوم

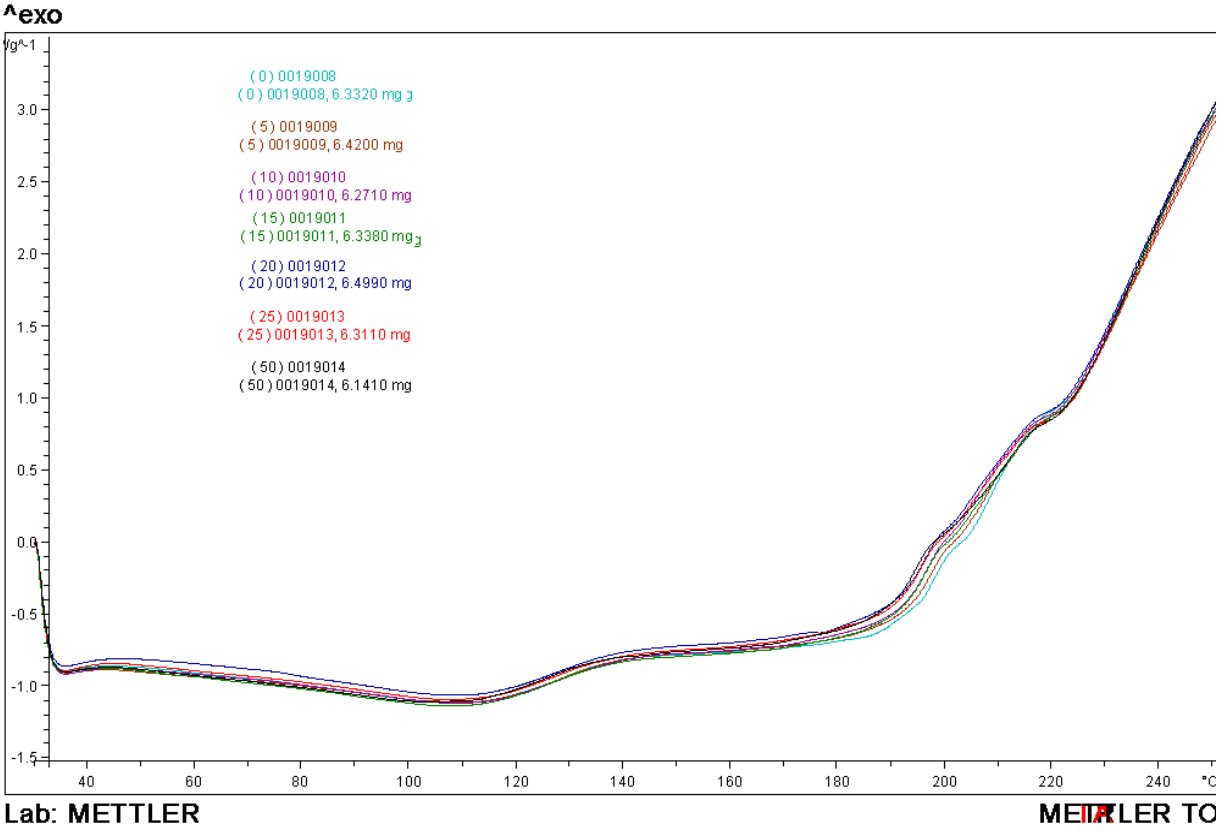
الجرعة (kGy)	0	5	10	15	20	25	50
النقاوة %	74.34	74.1	76.01	74.26	78.34	75.29	78.74



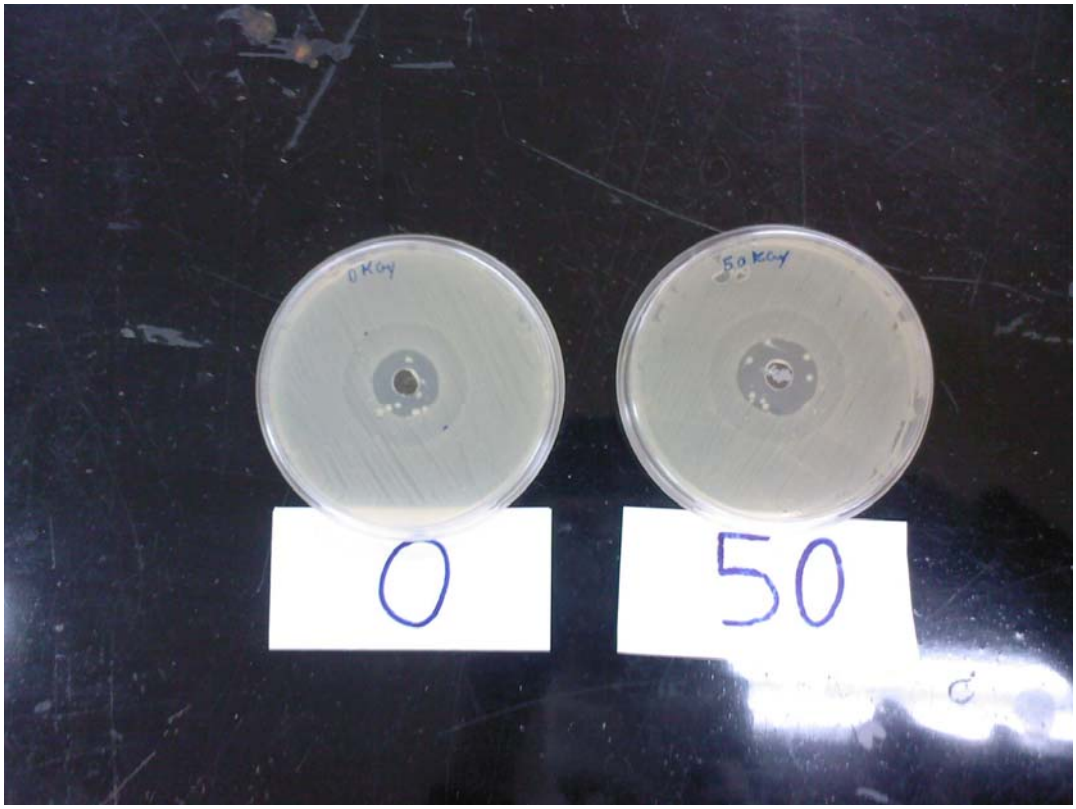
الشكل رقم ١. الصيغة الكيمائية لمركب سيفوتاكسيم الصوديوم كما وردت في دستور الأدوية الأمريكي



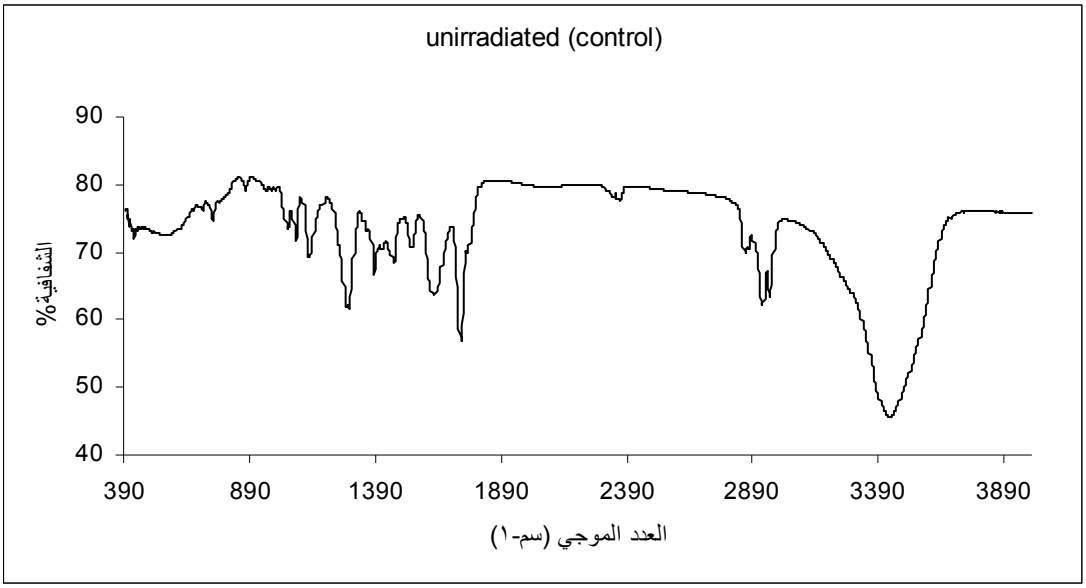
الشكل رقم ٢. طيوف الامتصاصية لمحاليل محضرة من مركب سيفوتاكسيم الصوديوم المعالج بالجرع ٠ و ٥٠ كيلوغري من أشعة غاما.

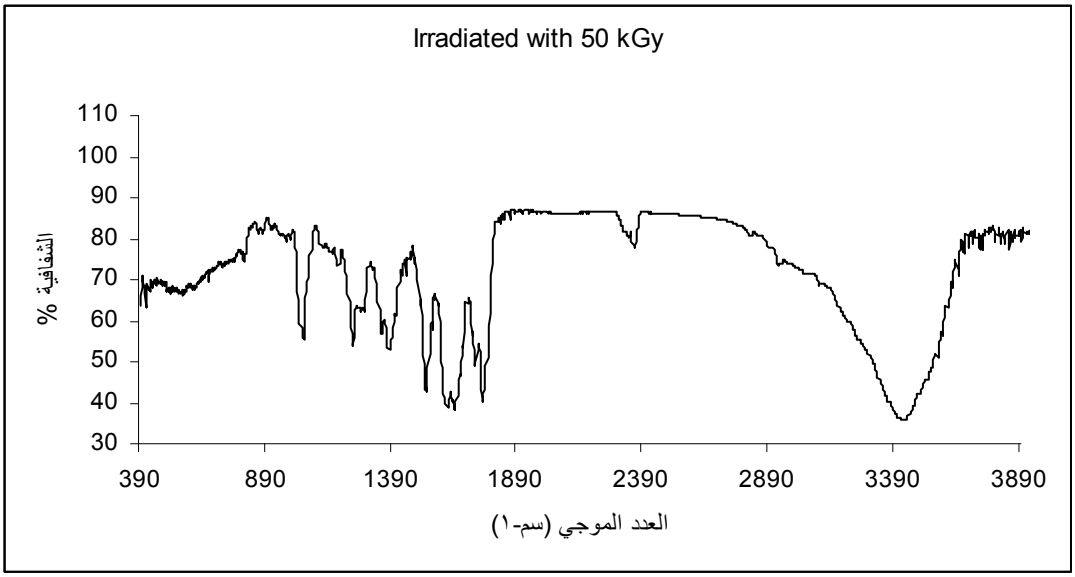


الشكل رقم ٣. طيوف التحليل الحراري التفاضلي لمحاليل محضرة من مركب سيفوتاكسيم الصوديوم المعالج بالجرع ٠، ٥، ١٠، ١٥، ٢٠، ٢٥ و ٥٠ كيلوغري من أشعة غاما.



الشكل رقم ٤. قيمة الهالة التي أحدثها مركب سيفوتاكسيم الصوديوم قبل التشعيع و عند جرعة ٥٠ كيلو غري.





الشكل رقم ٥. طيوف الامتصاصية للأشعة تحت الحمراء FTIR لمحاليل محضرة من مركب سيفوتاكسيم الصوديوم المعالج بالجرع ٠ و ٥٠ كيلوغري من أشعة غاما

SYRIAN ARAB REBABLIC
ATOMIC ENERGY COMMISSION
DAMASCUS- P.O.BOX: 6091

Report on **of Laboratory** Reconnaissance Experiment
Department of Radiation Technology

Gamma Sterilization of Cefotaxime Sodium in The Solid State

Dr. M. Kattan
M. A. Aladawi
A. Hammoudeh
H. Albarodi

AECS – R \ RRE 221 August 2010