

دراسة مختبرية لتأثير درجات الحرارة والاس الهيدروجيني المختلفة على استقرار

التلمايكوسين

لبنى أحمد العاني

فرع الفسلجة والأدوية - كلية الطب البيطري - جامعة بغداد

الخلاصة

تم دراسة تأثير الحرارة والاس الهيدروجيني على ثبات المضاد الجرثومي التلمايكوسين ، استخدمت درجات الحرارة 25 و 45 و 65 درجة مئوية ولمدة 24 ساعة لكل منها ، بينما درس الأس الهيدروجيني بقيم 6 و 7 و 8 كلاً في درجة حرارة الغرفة ولمدة 24 ساعة أيضاً. استخدمت طريقة تحليل مايكروبيولوجية لتقدير تركيز النماذج المستعملة.

أظهرت النتائج إنخفاضاً معنوياً في فعالية الدواء عند تعرضه إلى الحرارة أو الاس الهيدروجيني المختلفة المذكورة أعلاه مع مرور الزمن.

تشير النتائج إلى ضرورة الحفاظ على درجة حرارة ماء الشرب في خزانات مياه حقول الدواجن خاصة بدرجة أقل من 65 درجة مئوية وخصوصاً في فصل الصيف وذلك للحفاظ على الصيغة الكيماوية للدواء لضمان وصول التركيز العلاجي الكافي إلى الأنسجة.

**A laboratory Study On The Effect Of Temperature And pH On
The Stability Of Tilmicosin**

Lubna Ahmed Al-Ani

Dept. of Physiology and Pharmacology College of Vet. Med. – Baghdad
University

SUMMARY

The effect of temperature and pH on the stability of the antibacterial “tilmicosin” was evaluated in this study. The temperature degrees studied were 25 , 45 and 65 °C each for 24 hours , while the pH values studied were 6 , 7 and 8 each at room temperature and for 24 hours also.

A microbiological assay method was employed for analysis of the collected samples.

The results of analysis indicate significant drop in activity of the drug as a results of exposure to temperature or pH.

The above mentioned results necessitate the maintenance of drinking water in the storage depots of the field below 65 °C especially in summer season, so to keep the chemical structure of the drug and to offer enough therapeutic concentration to reach the tissue.

المقدمة

تستخدم المضادات الجرثومية لعلاج الأمراض المختلفة بالإضافة الى إستخدامها كإضافات علفية ومحفزات للنمو لزيادة الإنتاج الحيواني وكمواد حافظة في الصناعات الغذائية، وبالرغم من هذه الإستعمالات العديدة إلا إنها قليلاً ما يتم تقويم الأصلح منها والذي يكون مستقراً بدرجات الحرارة العالية وذلك لارتفاعها في قطرنا صيفاً، إذ إن أغلب خزانات مياه الشرب التي تذاب فيها المضادات الجرثومية موجودة على سطوح حقول التربية ومعرضة الى أشعة الشمس ودرجات الحرارة العالية تؤثر على إستقرار المضادات الجرثومية غير المستقرة ومن ثم وصول تراكيز غير كافية من الدواء الى أنسجة الجسم والتي تؤدي الى فشل العلاج وظهور المقاومة لتعرضها الى تراكيز أقل من المطلوب (1) ، ومن الجدير بالذكر قلة المصادر الخاصة بإستقرار محاليل المضادات الجرثومية في الطب البيطري (2) وإرتفاع درجات الحرارة صيفاً والتي قد تصل الى 55 درجة مئوية في الظل.

أجري البحث على عقار التلمايكوسين وهو من المضادات الجرثومية التي تعود الى مجموعة الماكرولد وقد أستحدثته شركة إيلانكو التابعة لشركة إيل ليلي الأمريكية في منتصف الثمانينيات ، وهو مركب شبه مصنع من التالوسين (3) ، يستعمل عقار التلمايكوسين للسيطرة والعلاج على الأمراض التنفسية في الطيور الداجنة (4، 5) والأبقار (6) والأغنام (7) والخنازير (8 ، 9) فضلاً عن علاج إلتهاب الضرع في الأبقار المتسبب عن الستافيلوكوكس أوريس (10، 11) وعلاج الإجهاض في الأغنام المتسبب عن الكلاميديا (12)، ولكون هذا العقار دخل الى العراق منذ سنوات قليلة لذلك فالدراسات التي أجريت عليه لم تغط كثيراً من الجوانب ومنها دراسة ثبوتية التلمايكوسين بدرجات الحرارة المختلفة وتغير الأس الهيدروجيني المذاب فيها العقار ، لذا أجري هذا البحث والذي شمل دراسة تأثير درجات حرارة مختلفة وهي 25 و45 و65 درجة مئوية و دارئ ذو بأها مختلف أيضاً 6 و 7 و 8 على هذا العقار (التلمايكوسين).

المواد وطرائق العمل

أستخدم عقار التلمايكوسين القياسي وبتركيز 75 ملغرام / لتر حسب تعليمات شركة إيلانكو المنتجة للعقار وقد عرض العقار الى درجات الحرارة 25 و 45 و 65 درجة مئوية لمدة 24 ساعة وجمعت النماذج لكل درجة حرارية بعد الإذابة مباشرة و 1 و 3 و 6 و 12 و 24 ساعة من تعرض المضاد

الجرثومي لكل درجة حرارية ، أما الأس ألهدروجيني فقد أذيب التلمايكوسين بإستعمال دارئ ذو بأها 6 و 7 و 8 و بدرجة حرارة الغرفة 25 درجة مئوية ولمدة 24 ساعة وجمعت النماذج قبل التعرض و بعد الإذابة مباشرة وبعد 1 و 3 و 6 و 12 و 24 ساعة من الإذابة في كل دارئ ، تم تحليل العينات بإستعمال طريقة تحليل مايكروبايولوجية اعتمدت في خطواتها على تلك التي وصفتها (13) لتحديد تركيز التلمايكوسين في جميع العينات مع العلم أن الأس ألهدروجيني لتحليل جميع العينات كان متساو □ ، وقد أستخدم two way analysis of variance لتحليل النتائج وأعتمدت نسبة خطأ أقل من 5% حداً لقبول النتائج.

النتائج

تشير النتائج إلى انخفاض تركيز التلمايكوسين من 74.93 ± 0.05 ميكروغرام/مللتر الى 69.97 ± 0.01 ميكروغرام/مللتر بعد مرور 24 ساعة بدرجة 25 مؤوي ، ومن 74.44 ± 0.40 ميكروغرام/مللتر الى 60.35 ± 0.25 ميكروغرام/مللتر بعد مرور 24 ساعة بدرجة 45 مؤوي، أما بدرجة 65 مؤوي فقد إنخفض التركيز من 74.05 ± 0.34 ميكروغرام/مللتر الى 13.45 ± 0.26 ميكروغرام/مللتر بعد مرور 24 ساعة ، وقد ظهر فرقاً معنوياً بين المجاميع الثلاث وكما موضح في الجدول (1).

أما في ما يخص الأس ألهدروجيني فقد إنخفض تركيز العقار من 74.70 ± 0.22 ميكروغرام/مللتر الى 66.18 ± 0.01 ميكروغرام/مللتر بعد مرور 24 ساعة بيأها 6 ، ومن 74.05 ± 0.41 ميكروغرام/مللتر الى 62.27 ± 0.65 ميكروغرام/مللتر بعد مرور 24 ساعة بيأها 7 ، ومن 74.33 ± 0.17 ميكروغرام/مللتر الى 36.53 ± 0.11 ميكروغرام/مللتر بعد مرور 24 ساعة بيأها 8 ، وقد ظهر فرقاً معنوياً ايضاً بين المجاميع الثلاث وكما موضح في الجدول (2).

جدول (1): تأثير درجات الحرارة المختلفة على تركيز التلمايكوسين مقاس (مكروغرام/ملتر)

الوقت بالساعة	25 مئوي	45 مئوي	65 مئوي
قبل التعرض للحرارة	A a 0.05 ± 74.93	A a 0.40 ± 74.44	A a 0.34 ± 74.05
بعد 1 ساعة	A b 0.07 ± 73.67	B b 0.60 ± 69.69	C b 0.54 ± 50.62
بعد 3 ساعة	A c 0.60 ± 72.20	B b 0.01 ± 68.93	C c 0.36 ± 34.50
بعد 6 ساعة	A d 0.50 ± 71.26	B c 0.54 ± 65.44	C d 0.01 ± 25.00
بعد 12 ساعة	A d 0.40 ± 70.47	B d 0.60 ± 63.53	C e 0.41 ± 19.18
بعد 24 ساعة	A d 0.01 ± 69.97	B e 0.25 ± 60.35	C f 0.26 ± 13.45

المعدل ± الخطأ القياسي, n=3

الأحرف الكبيرة تشير الى وجود فرقاً معنوياً على مستوى أقل من 5 % لدرجات الحرارة .
الأحرف الصغيرة تشير الى وجود فرقاً معنوياً على مستوى أقل من 5 % لتقدم الزمن.

جدول (2): تأثير الأس الهيدروجيني المختلفة على تركيز التلمايكوسين مقاس (مكروغرام/ملتر)

الوقت بالساعة	الأس الهيدروجيني 6	الأس الهيدروجيني 7	الأس الهيدروجيني 8
قبل التعرض للدارئ	A a 0.22 ± 74.70	A a 0.41 ± 74.05	A a 0.17 ± 74.33
بعد الإذابة مباشرة	A b 0.12 ± 72.25	A b 0.19 ± 71.80	B b 0.90 ± 57.22
بعد 1 ساعة	A b 0.77 ± 71.30	A c 0.70 ± 70.44	B c 0.71 ± 55.58
بعد 3 ساعة	A b 0.06 ± 70.58	A c 0.05 ± 69.70	B c 0.68 ± 54.88
بعد 6 ساعة	A b 0.11 ± 69.67	B d 0.29 ± 68.57	C d 0.18 ± 47.46
بعد 12 ساعة	A c 0.69 ± 67.76	A e 0.80 ± 67.24	B e 0.60 ± 41.88
بعد 24 ساعة	A d 0.01 ± 66.18	B f 0.65 ± 62.27	C f 0.11 ± 36.53

المعدل ± الخطأ القياسي, n=3

الأحرف الكبيرة تشير الى وجود فرقاً معنوياً على مستوى أقل من 5 % لدرجات الأس الهيدروجيني .
الأحرف الصغيرة تشير الى وجود فرقاً معنوياً على مستوى أقل من 5 % لتقدم الزمن.

المناقشة

تلعب الكثير من العوامل دوراً مهماً في إستقرار المضادات الجرثومية ووصول التراكيز المطلوبة في الدم والأنسجة لإنجاح العلاج ، وإن إنخفاض الفعالية للمضاد الجرثومي عادة يكون بسبب التغير الكيميائي الحاصل في المضاد الجرثومي (14) ، ومن العوامل التي تؤثر على إستقرارية المضادات الجرثومية هي درجات الحرارة ودرجات الأس الهيدروجيني وعوامل أخرى كالضوء مثلاً ، وهذا بدوره يؤثر على مستوى نجاح العلاج وبالتالي على الإنتاج الحيواني ولعدم توفر المعلومات الكافية حول إستقرار المضادات الجرثومية وبشكل خاص المستخدمة في الطب البيطري ، لذا نرى من الضروري معرفة تأثير هذه العوامل على إستقرار المضادات الجرثومية.

أظهرت فعالية العقار فرقاً بين درجات الحرارة المدروسة في هذا البحث 25 و 45 و 65 مئوي ، إذ إنخفض التركيز الذي يعكس بطريقة التحليل المايكروبيولوجي انخفاض الفعالية بصورة كبيرة بدرجة 65 مئوي وعلى نحو أقل بدرجة 45 مئوي و أقلها بدرجة 25 مئوي ، وهذا يدل على تأثير إرتفاع درجات الحرارة على العقار ، من الجدير بالذكر عدم توفر معلومات كافية حول إستقرار التلمايكوسين في درجات الحرارة المختلفة و الأس الهيدروجيني وطبيعة التفاعلات التي تحصل له ، لذلك تمت مقارنته مع التايلوسين ، إذ ذكر (15) أن التايلوسين يعمل بالصورة المثلى بدرجة 25 مئوي ، كذلك فقد ذكر (3) أن التلمايكوسين يبقى ثابتاً بتركيبه الكيميائي عندما يخزن بدرجة حرارية أقل من 30 مئوي ويجب أن يبذل كل 24 ساعة من الإذابة في ماء الشرب بالنسبة للحقول وكذلك فإن عبوة العقار تتلف بعد مرور ثلاثة أشهر من فتح العبوة ، كل ذلك يشير الى الاعتقاد بتأثر العقار بالظروف الجوية المختلفة من الحرارة والرطوبة وغيرها ، إذ إن إرتفاع درجة الحرارة يؤدي الى إنخفاض تراكيز التلمايكوسين بسبب عدم مقاومة بنائه الكيميائي للتحلل المائي في درجات الحرارة المختلفة.

أما بالنسبة الى الأس الهيدروجيني فقد ظهر فرقاً معنوياً بين الأس الهيدروجيني 6 و 7 و 8 ، إذ أظهر التلمايكوسين إستقراراً جيداً في الأس الهيدروجيني 6 ، وبدرجة أقل في الأس الهيدروجيني 7، وعلى نحو أقل في الأس الهيدروجيني 8 ، وهذا قد يعود الى عدم إستقرار التلمايكوسين في الوسط القاعدي بسبب تحلله الى مركب غير فعال ، إذ ذكر (15) أن التايلوسين (وهو المركب الذي يصنع منه التلمايكوسين) يبقى ثابتاً ببأها (5.5 . 7.5) بدرجة حرارة 25 مئوي ولمدة 3 أشهر وكلما زادت القاعدية سوف يتحلل الى مركب دسمايكوسين الأقل فعالية ، وهو نفس المركب الذي يدخل ضمن تركيب التلمايكوسين، أما

الإحتمال الآخر فإن الجزيئات متعادلة الشحنة تكون أكثر مقاومة لهجوم المحاليل ذات الأس ألهدروجيني المختلفة من التي تحمل الشحنة الموجبة أو السالبة (16)، وبما أن الماكرولد من القواعد الضعيفة لذلك قد يكون هذا التفسير منطقياً بالنسبة له أيضاً.

المصادر

1. Fagerberg DT, Quarles JA , Hancock CB & Seaman SL (1976) Experimental procedure for testing the effect of the low level antibiotic feeding & therapeutic treatment on *Salmonella typhimurium* Var *Copenhagen* infection in broiler chicks. Poultry Sci.55 (5): 1848-1857.
2. Bogdan I (1982) Chemical stability ,storage ,quantitative determination & identification of some drug used in veterinary medicine (antibiotic) Revista de cresterea animalerlor .32(10):43-48.
3. Elanco Guide for tilmicosin (1997) Eli lili.
4. Massi P,Tosi G ,Pretolani S & Saggiorato M (2000) Use of tilmicosin in drinking water control *Mycoplasma synoviae* infection in broilers. Selezione- Veterinaria.8 (9):701-704.
5. Erlacher T(2001) Pulmotil AC-one year of successful use in broiler feeding in the Czech Republic.Veterinarstvi(Czech Republic).51(12):556.
6. Chin AC, Morck DW, Merrill JK, Ceri H, Olsen ME, Read RR, Dick P & Buret AG (1998) Anti-inflammatory benefits of tilmicosin in calves with *Pasteurella haemolytica* – infected lungs. Am. J. of Vet. Research.59 (6):765-771.
7. Sargison ND & Scott PR (1995) Evaluation of antibiotic treatment of respiratory disease, including suspected septicemia pasteurellosis in five week – old lambs .Agri-Practice.16 (10):25-28.
8. Morre GM, Mowrey DH, Tonkinson LV, Lechtenberg KF & Schneider JH (1996) Efficacy dose determination study of tilmicosin phosphate in feed for control of pneumonia caused by *Actinobacillus pleuropneumonia* in swine. Am.J.of Vet. Research.57 (2):220-223.
9. Martinez-Revera, Obja-C, Herradora MA ,Borbolla- Sosa,German-A, Navarro J, Jimenez E & Rodarte L (1997) Effect of the oral administration of tilmicosin in growing pigs exposed to *Actinobacillus pleuropneumonia* . Reunion. Nacionalde Investigation Pecuaría .3(8): 303.
10. Biggs A (1998) Treatment of persistent *Staphylococcus aureus* infected cows at drying off with tilmicosin. British Mastitis Conference.1998: 89-90.
11. Nickerson SC , Owens WE , Fox LK , Scheifinger CC, Shryock TR & Spike TE (1999) Comparison of tilmicosin & cephalosporin as therapeutics for

- Staphylococcus aureus* mastitis at dry-off .J. of dairy science.82(4):696-703.
12. Morgante M, Cuteri V & Ranucchini M (2000) Control of enzootic abortion in ewes [efficacy of tilmicosin –Latium- Umbria (Italy)] .O & DV – Obiettivi –Documennti –Veterinari.21(4):39-42.
 13. Al-Ani LA (2005) A comparative study of pharmacokinetic between tilmicosin and enrofloxacin in normal and infected state of chicks. PhD. Thesis. Baghdad University. Iraq.
 14. UNITED STATE PHARMACOPIA XXII (1990) The National formulary; Stability consideration in dispensing practice by authority of USP. Inc., Published by the Board of Trustees.
 15. Brander GC, Pugh DM & Bywater RJ (1985) Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics. (4th ed.) Baillere Tindall. London.
 16. Hou JP & John WP (1969) Kinetics & mechanism of degradation of ampicillin in solution. J. Pharmaceutical Sci. 58(4): 447-454.