الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الصيدلة
قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية

تحضير تحاميل للأطفال من مادة ليفودربروبيزين وتقييمها في الزجاج

Preparation and In Vitro Evaluation of Levodropropizine Suppository For Children

أطروحة قُدّمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة ماجستير في الصيدلة الصناعية

إعداد الطالبة:
أمل زهير يوسفان

إشراف:
د. جميلة حسيّان

1437هـ/2015م

الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

قرار مجلس البحث العلمي والدراسات العليا رقم /٣٣٨/ المتخذ
بالجلسة رقم /٤/ تاريخ ٢٠١٥/١١/٩

اطلع مجلس البحث العلمي والدراسات العليا على قرار مجلس كلية الصيدلة رقم /٦١/ تاريخ ٢٠١٥/١٠/٢٩ .

وبعد الرجوع إلى اللائحة التنفيذية لقانون تنظيم الجامعات الصادرة بالمرسوم /٢٥٠/ لعام ٢٠٠٦ .

قرار مجلس جامعة دمشق رقم /١٦٢٥/ص.م تاريخ ٢٠١٤/٤/١٥ بشأن الموافقة على تسجيل رسالة الطالبة .

وبنتيجة المذاكرة قرر مجلس البحث العلمي والدراسات العليا :

الموافقة على تأليف لجنة الحكم على رسالة الماجستير في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية التي أعدتها الطالبة **أمل يوسفان** بعنوان : ((تحضير تحاميل للأطفال من مادة ليفودربروبيزين وتقييمها في الزجاج)) بكلية الصيدلة من السادة الأساتذة :

د. عبد الحكيم نتوف	الأستاذ المساعد في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية	كلية الصيدلة
جامعة دمشق	الاختصاص: صيدلة سريرية	عضواً
د. جميلة حسيان	المدرس في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية	كلية الصيدلة
جامعة دمشق	الاختصاص : صيدلة صناعية	عضواً مشرفاً
د. محمد عثمان	المدرس في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية	كلية الصيدلة
جامعة دمشق	الاختصاص: صيدلة فيزيائية	عضواً

وذلك وفق ما هو وارد في قرار مجلس الكلية آنف الذكر،،،

ملاحظة: يرجى إرسال نسخة عن الإعلان الخاص بتحديد موعد المناقشة فور صدوره إلى مكتب نائب رئيس الجامعة لشؤون البحث العلمي والدراسات العليا.

صدق الله العظيم

❖ **الفترة الزمنية لإنجاز البحث:**

تم إنجار البحث ابتداءً من تاريخ 2014/5/1 **وانتهاءً بـ** 2015/8/15

❖ **الأماكن ومراكز البحث التي تم إتمام جزء أو كامل العمل فيها:**

- **كلية الصيدلة، جامعة دمشق، دمشق.**
- **مديرية مخابر الرقابة والبحوث الدوائية في وزارة الصحة، دمشق.**
- **هيئة الطاقة الذرية، دمشق.**

- **تاريخ مناقشة الرسالة بـ** 2015/12/9.
- **برئاسة الدكتور أ. م. د. عبد الحكيم نتوف.**
- **الفاحص الأول : م. د. محمد عثمان.**
- **الفاحص الثاني : م. د. جميلة حسيّان.**

الإهداء

Dedication

❖ إلى من رسمت طريق نجاحنا بصبرها وعطائها... إلى القلب الذي ألجأ إليه عند خوفي وضعفي... إلى من أستمد منها الطمأنينة والأمان..... **أمي الحبيبة**

❖ إلى من علمني التصميم والطموح ولم يرضَ إلا بالتفوق عنواناً... إلى من زرع في قلبي حب الكتاب و أرشدني لطريق العلم ..... **والدي الحبيب**

❖ إلى القلب الجميل والبسمة الحنون... إلى ريحانة العمر ورفيقة الدرب.... **أختي حياة**

❖ إلى من أرى المستقبل في عينيه إلى شعلة النور والذكاء..... **أخي هشام**

❖ إلى من شاركني حزني وفرحي ومن كان لي حباً وملاذاً وسنداً.... **زوجي الغالي سامر**

❖ إلى زهرات حياتي وروعتها إلى نور قلبي وجمال عمري ..... **بناتي ريمه وندى**

❖ إلى الحضن الدافئ المعطاء إلى من علمتني معنى الحياة وهدفها.... **جدتي الحبيبة**

❖ إلى الروضة التي ألجأ إليها عند ضياعي لأتنشق من عبيرها الراحة والأمل.....

إلى خالي د. أكرم معتوق وعائلته

❖ إلى من أشرقت نفسي بجمال روحهم وروعة بسمتهم إلى من أونس وحشتي ومسح الهم عن قلبي..... **صديقاتي رغد، أسيل، يمام، ايناس، ماري**

❖ إلى من لم يبخل عليَّ بجهد أو علم إلى مشاعل المستقبل **ميس باش إمام، عبد الخالق اليافي، نبراس عقيل، عبد الله مراد** جزاكم الله عني كل خير

❖ إلى سورية الحبيبة التي عشت فيها أجمل وأغلى أيام حياتي...

إليكم جميعاً أهدي هذا البحث

أمل يوسفان

كلمة شكر

Acknowledgment

- الشكر أولاً وأخيراً لله رب العالمين .. لمن كان فضله عليَّ عظيم .. لمن هانت الصعاب بذكره .
- إلى التي أعطتني الكثير وكانت متابعتها الحثيثة وملاحظاتها القيمة وتوجيهاتها كنزي الحقيقي الذي جعل البحث يكتمل على وجهه الأكمل .
- إلى من وقفت بجانبي طول الدرب، إلى من تعلمت منها الصمود مهما تبدلت الظروف، إلى معلمتي **الدكتورة جميلة حسيّان..** لك مني كل الشكر و الامتنان.. لك مني كل التقدير و الاحترام.. لك كل دعواتي .
- خالص شكري وامتناني لكل من بذل جهداً لإخراج هذا البحث بالصورة المطلوبة .
- **الأستاذ الدكتور عبد الحكيم نتوف** لتفضله بالمشاركة في لجنة الحكم و إغناء هذا البحث بملاحظاته القيمة والذي ما بخل يوماً بتقديم كل الدعم ولطالما كان بابه مفتوحاً لحل كل مشكلة وتقديم كل نصح ومساعدة .
- **الدكتور محمد عثمان** لتفضله بالمشاركة في لجنة الحكم ومساهمته في تقييم هذا البحث وإنجاحه أتقدم له ببالغ الامتنان ، وجزيل العرفان لما قدمه من عون ونصح أنار لي الطريق .
- الشكر الجزيل **لأسرة كلية الصيدلة** بكادريها التعليمي والإداري ممثلة بالعميد **الأستاذ الدكتور عبد الحكيم نتوف** .
- والوكيل العلمي **الأستاذ الدكتور مصطفى العموري** والوكيل الإداري **الدكتورة جمانة الصالح** .
- أتوجه بالشكر والامتنان لرئيسة قسم الصيدلانيات و التكنولوجيا الصيدلية ممثلة **بالدكتورة هند الزين** رئيسة القسم التي لم تألُ جهداً في توجيهي وإمدادي بما احتجت إليه من نصائح وإرشادات .

❖ أتوجه بالشكر الجزيل إلى جميع **الأساتذة الفاضلين والسادة المخبريين** في قسم الصيدلانيات .

❖ الشكر والامتنان لمديرية مخابر المراقبة الدوائية في وزارة الصحة ممثلة **بالدكتور حبيب عبود** .

❖ و إلى جميع الكادر في **قسم الانحلالية والمخبر الكيمائي والفيزيائي** وذلك لمساعدتهم لي في إنجاز هذا البحث.

❖ الشكر والامتنان لهيئة الطاقة الذرية ممثلة **بالأستاذ تمام أبو رشيد** .

❖ الشكر والامتنان **لجامعة الأندلس** لمساعدتهم الكبيرة لإنجاز هذا البحث .

أمل يوسفان

لمحة عن الباحث

❖ **الاسم: أمل يوسفان .**

❖ **مكان وتاريخ الولادة: دمشق 1985/1/20.**

❖ **البريد الالكتروني:** amal85ph@gmail.com

❖ **حصلت على شهادة الباكالوريا السّورية (الفرع العلمي)، عام 2002 .**

❖ **حصلت على إجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية، جامعة دمشق، دمشق، سورية، عام 2007 .**

❖ **عملت في صيدلية جامعة الأندلس بطرطوس2007-2009 .**

❖ **عملت في صيدلية مشفى الأندلس بدمشق 2009-2013 .**

❖ **تم قبولي كطالب دراسات عليا في كلية الصيدلة، جامعة دمشق، سورية، عام 2013 .**

تصـــريـــح

الاسم الكامل : أمل زهير يوسفان

مكان وتاريخ الولادة : دمشق 1985/1/20

عنوان البحث باللغة العربية:

تحضير تحاميل للأطفال من مادة ليفودربروبيزين وتقييمها في الزجاج

لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه بالكامل من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي داخل أو خارج القطر.

لم يتم قبض أي مبلغ مادي أو مكافأة عينية سواء بشكل مباشر أم غير مباشر مقابل القيام بعمل يمس جوهر هذه الأطروحة أو نتائجها.

أتعهد بأنني لم أقل إلا الحقيقة ولم أخف شيئاً تحت طائلة المعاقبة والمحاسبة القانونية وعليه أوقع.

التاريخ **توقيع الباحث**

قائمة المحتويات : List of Contents

العنوان	رقم الصفحة
قائمة المحتويات	**1**
قائمة الجداول	**5**
قائمة الأشكال	**7**
القسم النظري	**12**
1 - المقدمة	**13**
2 - السّعال	**15**
2-1- العصبونات الحسية في الطرق الهوائية (Airway sensory nerves)	15
2-1-1- مستقبلات C-fiber	15
2-1-2- مستقبلات (Aδ) cough receptors	16
2-1-3- مستقبلات الشد السريعة والبطيئة	16
2-2- أطوار السّعال	16
2-3- تصنيف السّعال	18
2-3-1- السّعال الحاد	18
2-3-2- السّعال تحت الحاد	19
2-3-3- السّعال المزمن	20
2-4- معالجة السّعال	21
2-4-1- معالجة السّعال الحاد وتحت الحاد	21
2-4-2- معالجة السّعال المزمن	21
2-5- أدوية السّعال	22
2-5-1- كابتات السّعال	22
2-5-1-1- كابتات السّعال ذات التأثير المحيطي	22
2-5-1-2- كابتات السّعال ذات التأثير المركزي	22

العنوان	رقم الصفحة
2-5-2- حـــالات المخـــاط	23
2-5-3- طـــاردات الـــبلغم	23
3 - معالجــة السّــعال عنــد الأطفــال	**24**
4- دراسة إحصائية حول نسبة الإصابة بالأمراض التنفسية عند الأطفال	**28**
5 - التحاميـــــــــل	**29**
5-1- أســـــس التحاميـــــل	30
5-1-1- الأسس الدهنيـة أو الدسمة	30
5-1-2- الأسـس الذوابـة فـي المـاء	30
5-1-3- الأســـس المشـــتركة	31
5-2- تحضـــير التحاميـــل	32
5-3- ضـــبط محتـــوى القالـــب	33
5-4- اسـتخدام التحاميـل عنـد الأطفـال	33
6- المتطلبات الحديثة لصناعة التحاميل المعدة للاستخدام عند الأطفال	**35**
6-1- تجنب التأثير المخرش لمخاطية المستقيم	35
6-2- الجمـــل اللصـــوقة حيويـــاً	36
6-3- تأمين التحرر المضبوط للمواد الدوائية المصاغة بشكل تحاميل	39
6-3-1- الخـواص الفيزيوكيميائيـة والحيويـة للمـادة الدوائيـة	39
6-3-2- إمكانية صياغة مادة الليفودروبروبيزين بشكل مديد التحرر	40
6-3-3- أنظمة القالب المحب للماء Hydrophilic Matrix Systems	41
6-4- تحسين انحلالية ومعدل ذوبـان المـادة الدوائيـة ضـعيفة الانحـلال بالمـاء	43
6-4-1- العوامـل المـؤثرة فـي معـدل انحـلال المـادة الدوائيـة	43
6-4-2- طـرق تحسـين الانحلاليـة	44
6-4-3- المبعثـــرات الصـــلبة	44
6-4-3-1- تصـنيف المبعثـرات الصـلبة	45
6-4-3-2- طرق تحضير المبعثرات الصلبة	45

العنوان	رقم الصفحة
6-4-3-3- طرق تحديد وكشف المبعثرات الصلبة	46
6-4-3-4- المبعثرات الصلبة ذات المكونات المتعددة	48
6-5- ثبـات التحاميـل المُصـنعة	48
6-5-1- أهم تفاعلات التدرك التي تطرأ على الشكل الصيدلاني	49
6-5-2- ثبـــات المبعثـــر الصـــلب	50
7 - دراسة حرائك تحرر المادة الدوائية في الزجاج	**51**
7-1- نمط التحرر من الرتبة صفر Zero order release model	51
7-2- نمط التحرر من الرتبة الأولى (First order release model)	51
7-3- نمط التحرر وفق هيكسون – كرول (Hixson-crowell)	52
7-4- نمـط التحـرر وفـق هيغوشـي (Higuchi release)	52
7-5- نمط التحرر وفق كورس ماير – بيباس (Korsmeyer – Peppas)	53
7-6- زمـن الانحـلال الوسـطي	54
القســم العملــي	**55**
1 - الهدف من الدراسة	**56**
2 - المواد والطرائق	**58**
2-1- المواد	58
2-2- الأدوات	67
2-3- الطرائق	68
2-3-1- التأكد من ذاتية المادة	68
2-3-2- التأكد من مصدوقية طريقة المقايسة المتبعة	68
2-3-3- طـرق التحضـير والصـياغة	73
2-3-3-1- صيغ تحاميل الليفودروبروبيزين من الأسس المحبة للماء آنية التحرر	77
2-3-3-2- صيغ تحاميل الليفودروبروبيزين من الأسس الدسمة آنية التحرر	77
2-3-3-3- صيغ تحاميل الليفودروبروبيزين من الأسس المحبة للماء مديدة التحرر	77

العنوان	رقم الصفحة
2-3-3-4- صيغ تحاميل الليفودروبروبيزين من الأسس الدسمة مديدة التأثير	78
2-3-4- الفحوص الفيزيائية للتحاميل المحضرة	78
2-3-4-1- اختبار تجانس الوزن	78
2-3-4-2- اختبار تجانس المحتوى	78
2-3-4-3- اختبارالقساوة	79
2-3-4-4- اختبار زمن التفتت	79
2-3-4-5- اختبار زمن التلين	79
2-3-4-6- فحص الانصهار	80
2-3-5- دراسة البينة البلورية وتداخل المادة الدوائية مع السواغات المستخدمة	80
2-3-5-1- المسح الطيفي باستخدام الأشعة تحت الحمراء	81
2-3-5-2- المسح الحراري التفاضلي	81
2-3-5-3- تعيين التدوير البصري(Optical Rotation)	82
2-3-5-4- رؤية الشكل البلوري واختبار البلورة المعاكسة	82
2-3-6- فحص الذوبان (Dissolution test)	83
2-3-6-1- شروط فحص الذوبان	83
2-3-6-2- الدراسة الإحصائية لمقارنة منحنيات الانحلال	84
2-3-7- دراسة ثباتية الشكل الصيدلاني	85
- النتائج	**86**
- المناقشة والاستنتاجات	**128**
- التطلعات المستقبلية	**148**
3 - الملخص	**150**
*** الملخص باللغة العربية**	**151**
*** الملخص باللغة الأجنبية**	**153**
4 - المراجع	**155**
5 – أبحاث منشورة	

قائمة الجداول : List of tables

رقم الجدول	العنوان	رقم الصفحة
1 - القسم النظري		
الجدول (1)	أدوية الرشح والسّعال الممنوع استخدامها للسّعال عند الأطفال دون الست سنوات	25
الجدول (2)	يبين تغير أبعاد المستقيم مع عمر الطفل	34
2 - القسم العملي		
الجدول (3)	المواد التي تم استخدامها في الدراسة	58
الجدول (4)	الصفات الفيزيائية لأنواع البوليكزامير المستخدمة بالبحث	63
الجدول (5)	الأدوات والأجهزة التي تم استخدامها في الدراسة	67
الجدول (6)	نسبة الشوائب في المادة المستخدمة في البحث وفق الشهادة التحليلية الواردة من المصدر	68
الجدول (7)	السلسلة العيارية المحضرة لدراسة خطية الطر يقة التحليلية	70
الجدول (8)	قيمة عامل الإزاحة وكمية السواغ الواجب إضافتها لكلٍ من الصيغ المحضرة	74
الجدول (9)	تركيب الصيغ ذات الأساس المحب للماء الآنية التحرر	77
الجدول (10)	تركيب الصيغ ذات الأساس الدسم آنية التحرر	77
الجدول (11)	تركيب الصيغ ذات الأساس المحب للماء مديد التحرر	77
الجدول (12)	تركيب الصيغ ذات الأساس الدسم الآنية التحرر	78
الجدول (13)	امتصاص تراكيز السلسلة العيارية	88
الجدول (14)	نتائج إجراءات الدقة الوسطى	88
الجدول (15)	نتائج إجراءات التكرارية	89
الجدول (16)	نتائج معايير توثيق المصدوقية	89
الجدول (17)	نتائج الفحص العياني للصيغ المحضرة	90
الجدول (18)	نتائج الفحوص الفيزيائية للصيغ المحضرة	92

رقم الجدول	العنوان	رقم الصفحة
الجدول (19)	قيم النسب المئوية المتحررة من المادة الدوائية مع الزمن والمقارنة الإحصائية بين الصيغ المدروسة	93
الجدول (20)	قيم النسب المئوية المتحررة من المادة الدوائية مع الزمن والمقارنة الإحصائية بين الصيغ المدروسة.	94
الجدول (21)	قيم r2 عند تطبيق معادلات التحرر المختلفة	99
الجدول (22)	قيم n وفق علاقة Korsmeyer – Peppas	100
الجدول (23)	أهم المجموعات الوظيفية والروابط الموجودة في صيغة المادة الدوائية وطيف امتصاصها بالأشعة تحت الحمراء.	102
الجدول (24)	نتائج المسح الحرار ي التفاضلي للمواد النقية.	122
الجدول (25)	نتائج المسح الحراري التفاضلي للمزائج الفيزيائية بين المادة الدوائية والسواغات المستخدمة بالصياغة.	122
الجدول (26)	نتائج فحص المحتوى تحت شروط الحفظ المختلفة لمدة 3 أشهر	126
الجدول (27)	نتائج قساوة التحاميل تحت شروط الحفظ المختلفة لمدة 3 أشهر	126
الجدول (28)	نتائج فحص زمن التلين تحت شروط الحفظ المختلفة لمدة 3 أشهر	127
الجدول (29)	يبين نتائج فحص درجة انصهار التحاميل تحت شروط الحفظ المختلفة لمدة 3 أشهر	127

قائمة الأشكال : List of Figures

رقم الشكل	العنوان	رقم الصفحة
2 - القسم العملي		
الشكل (1)	مكان توضع الألياف من النمط c-fiber في الرئة	16
الشكل (2)	يوضح أطوار السّعال	17
الشكل (3)	أسباب وتشخيص السّعال الحاد	18
الشكل (4)	أسباب وتشخيص السّعال تحت الحاد	19
الشكل (5)	أسباب وتشخيص السّعال المزمن	20
الشكل (6)	مدى تداخل السّعال مع النشاط الفيزلوجي عند البالغين والأطفال	24
الشكل (7)	مقارنة بين مادتي الديكستروميتورفان والليفودروبروبيزين في التخفيف من تواتر السّعال عند الأطفال	26
الشكل (8)	مقارنة في نتائج معالجة السّعال الشديد عند الأطفال بين كابتات السّعال المحيطية والمركزية	26
الشكل (9)	نسبة الشكايات التنفسية عند الأطفال ونسبة صرف تحاميل تحتوي مادة مثبطة للسّعال مركزية في مشافي دمشق لعام 2013	28
الشكل (10)	صورة لمقطع عرضي في مخاطية المستقيم A في الحالة الطبيعية، B بعد تطبيق تحاميل من السابوزيرAP، C بعد تطبيق تحاميل من الوتيبسول H19، D بعد تطبيق تحاميل من PEG1500.	36
الشكل (11)	مراحل عملية الالتصاق في الجمل اللصوقة حيوياً	37
الشكل (12)	نظرية النفوذ (interpenetration theory) والتي توضح التداخل بين البلمر والمخاط الغليكوبروتيني	38

رقم الشكل	العنوان	رقم الصفحة
الشكل (13)	نظرية نزع الماء من الغشاء المخاطي	38
الشكل (14)	نسبة تواجد المادة بشكليها المتشرد وغير المتشرد في قيم pHالمختلفة	41
الشكل (15)	مراحل تحرر الدواء من القوالب المحبة للماء	42
الشكل (16)	الطبقات المختلفة في الجمل المنتبجة	42
الشكل (17)	الصيغة العامة للبولوكزامير	63
الشكل (18)	البنية الكيمائية العامة للأسس الدسمة المستخدمة في صناعة التحاميل	64
الشكل (19)	بنية هيدروكسي بروبيل ميتل سيللوز	65
الشكل (20)	صيغة البولي فينيل بيروليدون المنحل في الماء	66
الشكل (21)	جهاز التفتت المستخدم لتحديد زمن تفتت التحاميل	79
الشكل (22)	السلك المعدني الدستوري المستخدم في فحص الذوبان	84
الشكل (23)	طول موجة الامتصاص الأعظمي لمادة الليفودروبروبيزين في مجال UV	87
الشكل (24)	خطية العلاقة بين تركيز الليفودروبروبيزين وبين الامتصاص الضوئي على جهاز السيبكتروفوتومتر	87
الشكل (25)	منحنيات التحرر لكل من الصيغ F1/F2/F3	93
الشكل (26)	منحنيات التحرر لكل من الصيغ F4/F5/F6	94
الشكل (27)	منحنيات التحرر لكل من F7/F8/F9	95
الشكل (28)	منحنيات التحرر لكل من F10/F11/F12	95
الشكل (29)	منحنيات التحرر لكلٍ من F7/F10	96
الشكل (30)	منحنيات التحرر لكل من F13/F14/F15	97
الشكل (31)	منحنيات التحرر لكل من F16/F17/F18	97

رقم الشكل	العنوان	رقم الصفحة
الشكل (32)	منحنيات التحرر لكل من F19/F20/F21	98
الشكل (33)	زمن الانحلال الوسطي للصيغ المحضرة	101
الشكل (34)	طيف الأشعة تحت الحمراء لمادة الليفودروبروبيزين المستخدمة في البحث	103
الشكل (35)	طيف الأشعة تحت الحمراء لمادة الليفودروبروبيزين المرجعية	103
الشكل (36)	طيف الأشعة تحت الحمراء للبولي ايتيلين غليكول 4000	104
الشكل (37)	طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين وPEG4000 (50:50)%	104
الشكل (38)	طيف الأشعة تحت الحمراء للبولوكزامير 188	105
الشكل (39)	طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين وPoloxamer 188(50:50)%	105
الشكل (40)	طيف الأشعة تحت الحمراء للوتيبسول H15	106
الشكل (41)	طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين وWitepsol H15(50:50)%	106
الشكل (42)	طيف الأشعة تحت الحمراء للنوفاتا BCF	107
الشكل (43)	طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين وNovata BCF(50:50)%	107
الشكل (44)	طيف الأشعة تحت الحمراء للتوين 80	108
الشكل (45)	طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين وTween 80(50:50)%	108
الشكل (46)	طيف الأشعة تحت الحمراء لـ HPMC K15	109
الشكل (47)	طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين وHPMC K15 (50:50)%	109
الشكل (48)	طيف PVP K30 بالأشعة تحت الحمراء	110

رقم الشكل	العنوان	رقم الصفحة
الشكل (49)	طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين وPVP K30(50:50)%	110
الشكل (50)	طيف الأشعة تحت الحمراء لـ Cutina GMS	111
الشكل (51)	طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين وCutina GMS(50:50)%	111
الشكل (52)	مخطط DSC للمادة المستخدمة في البحث وتحديد نقاوتها	113
الشكل (53)	مخطط DSC لمادة الليفودروبروبيزين المرجعية	113
الشكل (54)	مخطط DSC للبولي ايتيلين غليكول 4000	114
الشكل (55)	مخطط DSC للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع البولي ايتيلين غليكول (50:50)%	114
الشكل (56)	مخطط DSC للبولوكزامير 188	115
الشكل (57)	مخطط DSC للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع البولوكزامير 188 (50:50)%	115
الشكل (58)	مخطط DSC للوتيبسول H15	116
الشكل (59)	مخطط DSC للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع الوتيبسول H15 (50:50)%	116
الشكل (60)	مخطط DSC للنوفاتا BCF	117
الشكل (61)	مخطط المزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع النوفاتا BCF(50:50)%	117
الشكل (62)	مخطط DSC للتوين 80	118
الشكل (63)	مخطط DSC للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع التوين 80 (50:50)%	118
الشكل (64)	مخطط DSC لهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC K15	119

رقم الشكل	العنوان	رقم الصفحة
الشكل (65)	مخطط DSC للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع HPMC K15 (50:50)%	119
الشكل (66)	مخطط DSC لمادة البولي فينيل بيروليدونK30	120
الشكل (67)	مخطط DSC للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع PVP K30 (50:50)%	120
الشكل (68)	مخطط DSC للمزيج الفيزيائي للمونوستئيرات الغليسيرول (كوتينا GMS)	121
الشكل (69)	مخطط DSC للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع مونو ستيئرات الغليسيرول (50:50)%	121
الشكل (70)	بلورة المادة الدوائية مضيئة	123
الشكل (71)	بلورة المادة الدوائية بعد الانطفاء التام	123
الشكل (72)	شكل بلورات المادة الدوائية عند فحصها بالمجهر المستقطب وذلك بعد صياغتها بشكل تحاميل آنية التأثير	124
الشكل (73)	شكل بلورات المادة الدوائية عند فحصها بالمجهر المستقطب وذلك بعد صياغتها بشكل تحاميل مديدة التأثير	124
الشكل(74)	محتوى البوبوكزامير من الماء في درجات مختلفة من الرطوبة النسبية	144

القســم النظــري

Theoretical section

1

1- المقدمة Introduction[1]:

يتـألف جهـاز التـنفس مـن الطـرق التنفسـية العلويـة التـي تشـمل: الأنـف والبلعـوم (Pharynx) والحنجـرة (Larynx) والطـرق التنفسـية السـفلية والتـي تشـمل: القصـبة الهوائية (Trachea) والشعب التنفسية (Bronchi) والرئتان (Lungs).

تطرأ تغيرات على الطرق التنفسية بشكل مستمر خلال الـ 12 سنة الأولى من حياة الإنسان ما يجعل الأمراض المتعلقة بالجهاز التنفسي شائعة عند الأطفال، وتكون معظم هذه الأمراض متوسطة الشدة ويمكن تدبيرها، كذلك هناك أمراض مزمنة تُعالج تلقائياً مع نمو الطفل.

من أكثر الأمراض التنفسية شيوعاً عند الأطفال:

- **التهاب الطرق القصيبات (Bronchiolitis):**

يكثر عادة في فصل الخريف وأواخر فصل الربيع عند الأطفال فوق السنتين من العمر ويكون سبب هذا المرض فيروسياً في كثير من الحالات من خلال الإصابة بـ: الفيروس المخلوي التنفسي (respiratory syncytial virus) (RSV)، وتترافق الإصابة بهذا المرض مع سّعال، عُطاس، سيلان أنف، وارتفاع طفيف في درجات الحرارة.

- **الرشح (Common Cold):**

أيضـاً يكـون السـبب غالبـاً فيروسـي فـي كثيـر مـن الحـالات، وينتقـل عـن طريـق السّعال والعطاس.

- **خمج اللوزتين والنّاميات (Tonsillitis AND Adenoditis):**

تتوضع اللوزتين والناميات في البلعوم أو الحلق وهي مؤلفة من النسيج اللمفي الذي يلعب دوراً أساسياً في الآلية الدفاعية للجسم ضد الأخماج. تُعد المكورات العقدية من الزمرة A والمصنفة ضمن الفلورا الطبيعية الموجودة في البلعوم مع عدد من الجراثيم الممرضة مثل المكورات العنقودية الذهبية (Staphylococcus aureus)، المستدمية النزلية (Haemophilus influenza) المسؤولة عن الإصابة بخمج البلعوم وتستوجب استخدام البنلسين للعلاج.

- **الربو (Asthma):**

ويعتبر من أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً عند الأطفال وخاصة دون 5 سنوات، ويتظاهر المرض بانسّداد عكوس للطرق التنفسية الصغيرة والكبيرة الناتج عن حدوث وذمة وتقلص بالعضلات الملساء ومخاط لزج وسميك ويُحفز بالمؤرجات مثل غبار الطلع وأنواع الأطعمة والغبار وكذلك تتحفز بتغيرات الحرارة والإصابات الفيروسية والهواء البارد والتعرض لدخان السجائر.

- **التهاب الشعب الهوائية (Bronchitis)**: وهو التهاب يحدث في فرعي القصبة الهوائية.

- **ذات الرئة (Pneumonia):**

عبارة عن خمج يصيب الطرق التنفسية العلوية حيث تمتلئ الأسناخ الرئوية بالسائل المُرتشح ويكون السبب في 80% من الحالات فيروسي و20% من الحالات جرثومي.

- **الثدن القصبي الرئوي (Bronchopulmonary dysplasia) (BPD):**

مرض رئوي مزمن يصيب الخدج والأطفال الذين لديهم اضطرابات تنفسية ما يستدعي الحاجة لاستخدام المنفسة الميكانيكية التي تمدهم بضغط إيجابي عالٍ من الأوكسجين حيث تكون الأنسجة الرئوية غير ناضجة وغير قادرة على إصلاح الأذية النسيجية الناتجة عن عوز الأوكسجين.

- **التليف الكيسي (Cystic fibrosis) (CF):**

وهو اضطراب وراثي يشمل أغشية الخلايا والنظام المائي الشاردي في الخلايا ويتسبب بعدة أمراض جهازية ويؤثر على عدة أعضاء في الجسم وخصوصاً الرئة والبنكرياس.

- **الخُانوق (Croup):**

يكثر عند الأطفال بين سن 3 أشهر وحتى 6 سنوات ويكون السبب فيروسي غالباً.

- **متلازمة الموت المفاجئ عند الرضع (Sudden infant death syndrome) (SIDS) :**

يُعرف بأنه الموت المفاجئ غير المتوقع للأطفال الأصحاء بعمر أقل من سنة، يكثر في المناطق الصناعية المزدحمة وفي فصل الشتاء، له عدة أسباب قد يكون بسبب وضعيات نوم الطفل الخاطئة أو خلل عصبي لا إرادي قد يسبب الاختناق.

يكون السّعال من الأعراض الرئيسة المرافقة لمعظم أمراض الجهاز التنفسي التي سبق ذكرها.

2- السّعال (Cough):

يُعَّرف السّعال بأنه آلية دفاع طبيعة وضرورية من قبل الجسم لطرد البلغم والأجسام الغريبة الداخلة عن طريق التنفس والمتواجدة في الطرق التنفسية والرئة، من ناحية أخرى فإن السّعال الشديد قد يكون مرهقاً للمريض، وقد تتعقد الحالة لتترافق مع إقياء، إغماء، ألم في العضلات، أو كسور في الأضلاع؛ كما يمكن أن تؤدي إلى تفاقم الفتق البطني أو الأربي وتطور سلس البول عند المريض، وغالباً ما يكون السّعال الشديد دليلاً على وجود حالة مرضية في الجهاز التنفسي مثل خمج الطرق التنفسية الحاد. يتم كبح السّعال إما بعلاج الحالة المرضية المسببة له أو معالجة الأعراض من خلال استخدام كابتات السّعال[2] .

ولمعرفة آلية حدوث السّعال لابد من ذكر لمحة بسيطة عن المستقبلات والأعصاب المسؤولة عن ذلك:

2-1- العصبونات الحسية في الطرق الهوائية (Airway sensory nerves)[3]:

يُحدث منعكس السّعال عن طريق مجموعة من المستقبلات أو الأعصاب الحسية والتي تختلف عن بعضها، إما بمكان توضعها (في الطرق التنفسية العلوية أو السفلية) أو بمنشئها (العقد الحسية) أوصفاتها الفيزلوجية (تكوّن الميالين myelination، سرعة الناقلية، رد فعل المستقبل) أوالحساسية للمحفزات، إن منشأ مستقبلات السّعال الرئيسي تشريحياً هو من العقدة المبهمية والعقد الوداجية المتوضعة أسفل العظم الأذني في الجمجمة.

2-1-1- مستقبلات C-fiber:

وهي ألياف حسية مجردة من الغمد النخاعي ذات عتبة تنبيه منخفضة وهي إما أن تكون علوية متوضعة في الشعب الهوائية أو تكون سفلية وتتوضع في الرئة.

تتنبه هذه المستقبلات بشكل أساسي نتيجة لأسباب خارجية تتعلق بالمحفزات الكيميائية كالخلاصات الغذائية (الكابسيسين، زيت الخردل، الزنجبيل) الملوثات البيئية (دخان السجائر، الهواء الملوث، دخان عوادم السيارات) أو أسباب داخلية (براديكينين، نواتج الأكسدة). إن استجابة هذه المستقبلات للمحفزات الكيميائية تجعلها هدفاً لاستخدام المواد الدوائية بغاية تثبيط منعكس السّعال.

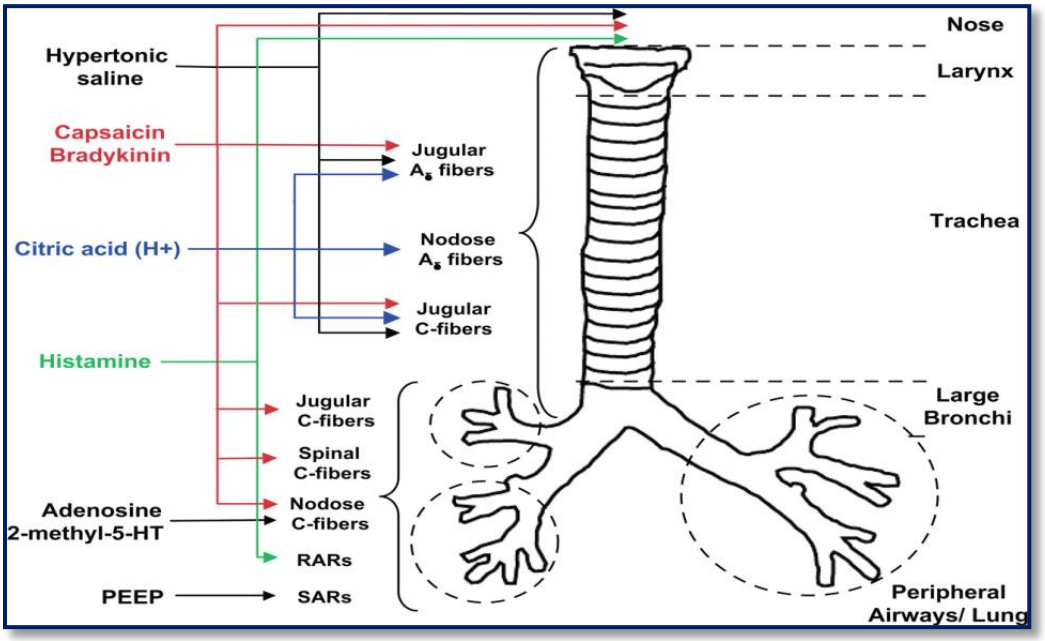
2-1-2- مستقبلات Aδ (Aδ cough receptors):

أليـاف محاطـة بغمـد نخـاعي رقيـق تتوضـع فـي مخاطيـة القصـبة الهوائيـة، تتنبـه بالمحفزات الميكانيكية وليس لها دور في السّعال التحسسي.

2-1-3 مستقبلات سريعة وبطيئة التكيّف:

Rapidly adapting receptors (RARs) and slowly adapting receptors (SARs)

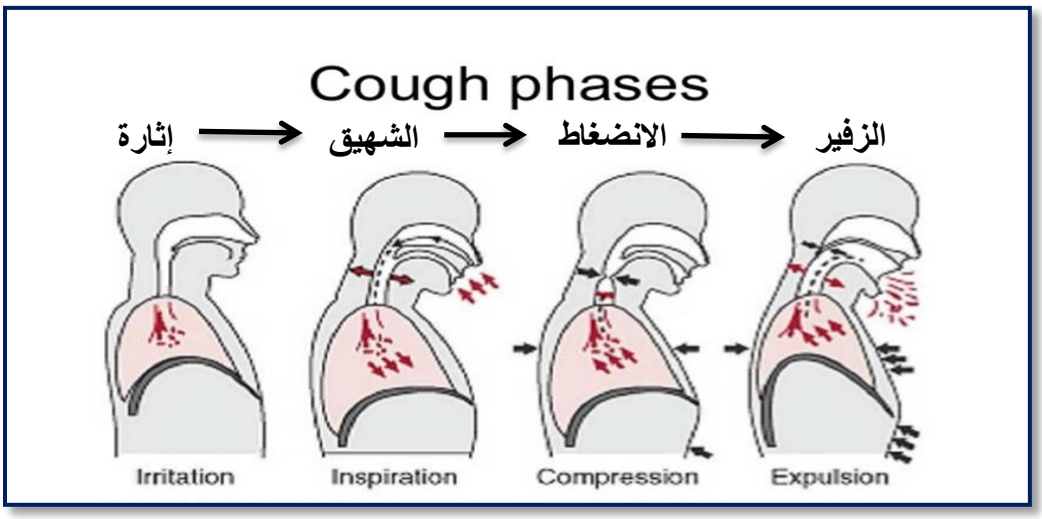
هذه المستقبلات تتوضع في الرئة، وتتنبه بالمحفزات الميكانيكية. يوضح الشكل (1) مكان توضع ألياف c-fiber في الجهاز التنفسي كما يبين المحفزات الكيميائية التي تؤثر على المستقبلات العصبية المتوضعة في الجهاز التنفسي، حيث تتحفز مستقبلات c-fiber بالبراديكينين والكابسيسين حمض الليمون.



الشكل (1): مكان توضع الألياف من النمط c-fiber في الرئة[4]

2-2- أطوار السّعال[5]:

- يُحرّض منعكس السّعال بعوامل كيميائية وفيزيائية أو مناعية تقوم بتنبيه مستقبلات السّعال.
- تنتقل الإشارات الحسية عن طريق العصب المبهم وأعصاب الحنجرة العلوية إلى منطقة من الدماغ وهي نواة السبيل المفرد (nucleus tractus solitarius) تُعرف باسم مركز السّعال.
- تعود السيالة العصبية وتنتقل عبر الأعصاب النخاعية المحركة إلى العضلات التنفسية والعصب الحلقي الراجع (recurrent laryngeal nerve) إلى الحنجرة.
- يبدأ السّعال بشهيق داخلي عميق يتبعه اقتراب الحبال الصوتية ما يؤدي إلى انسداد عابر لمجرى الهواء العلوي يُتبع بتقلص لعضلات الزفير ما يولد ضغطاً إيجابياً داخل الصدر يصل إلى 300 ملم زئبقي.
- يولد الإفراج المفاجئ لانكماش الحنجرة زفيراً سريعاً يتجاوز تدفق الزفير الطبيعي الأقصى، أسرع من 50 ميلاً في الساعة.
- تتناسب الطاقة الحركية المتاحة لطرد المخاط من داخل جدران مجرى الهواء طرداً مع مربع سرعة تدفق هواء الزفير[6]، يوضح الشكل (2) أطوار السّعال المختلفة.



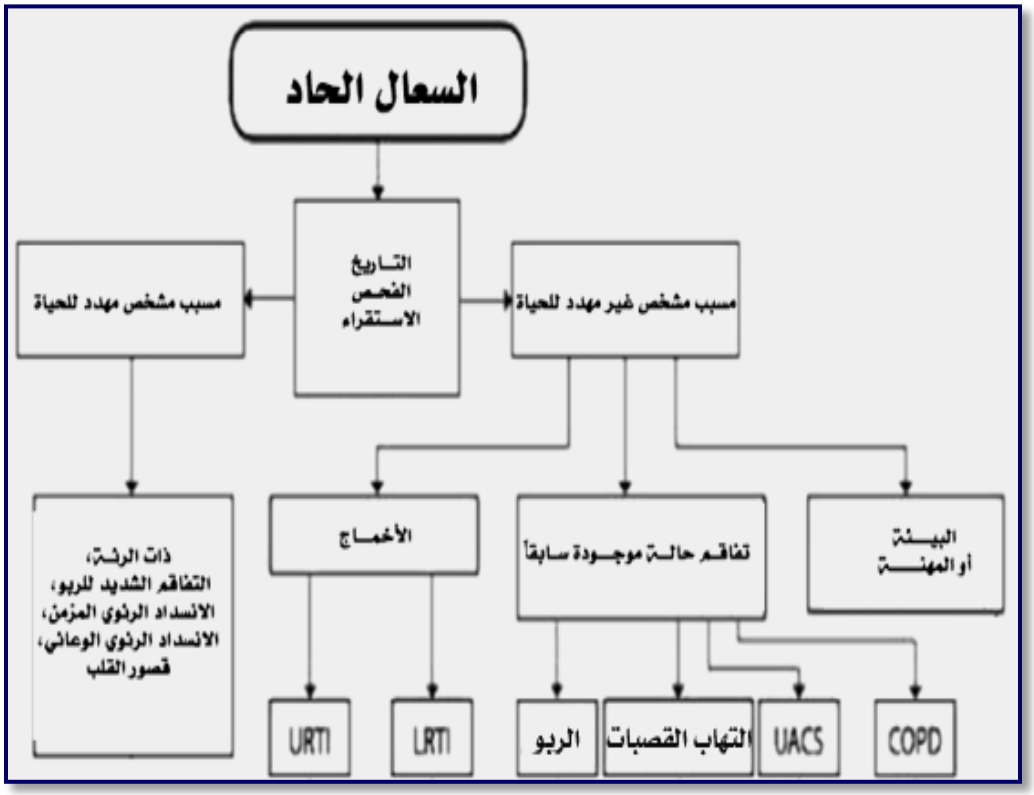
الشكل(2): يوضح أطوار السّعال[7]

2-3- تصنيف السّعال[2]:

يُصنف السّعال إما حسب الإصابة أو حسب مدة الإصابة إلى عدة أنواع:

2-3-1- السّعال الحاد:

هو السّعال الذي يستمر لأقل من 3 أسابيع، ويكون ناتجاً بشكل أساسي عن التهاب الطرق التنفسية العليا والتهاب القصبات الحاد الناتج عن الأخماج الجرثومية أوالفيروسية غالباً، وقد تكون أسباب هذا السّعال مهددة للحياة كما في حال الإصابة بذات الرئة أو تكون غير مهددة للحياة كما هو الحال عند الإصابة بالتهاب القصبات، ويوضح الشكل (3) أسباب وتشخيص السّعال الحاد.



الشكل (3): أسباب وتشخيص السّعال الحاد[2]

PE: pulmonary embolis الانسداد الوعائي الرئوي.

URTI: upper respiratory tract infection خمج الطرق التنفسية العلوية.

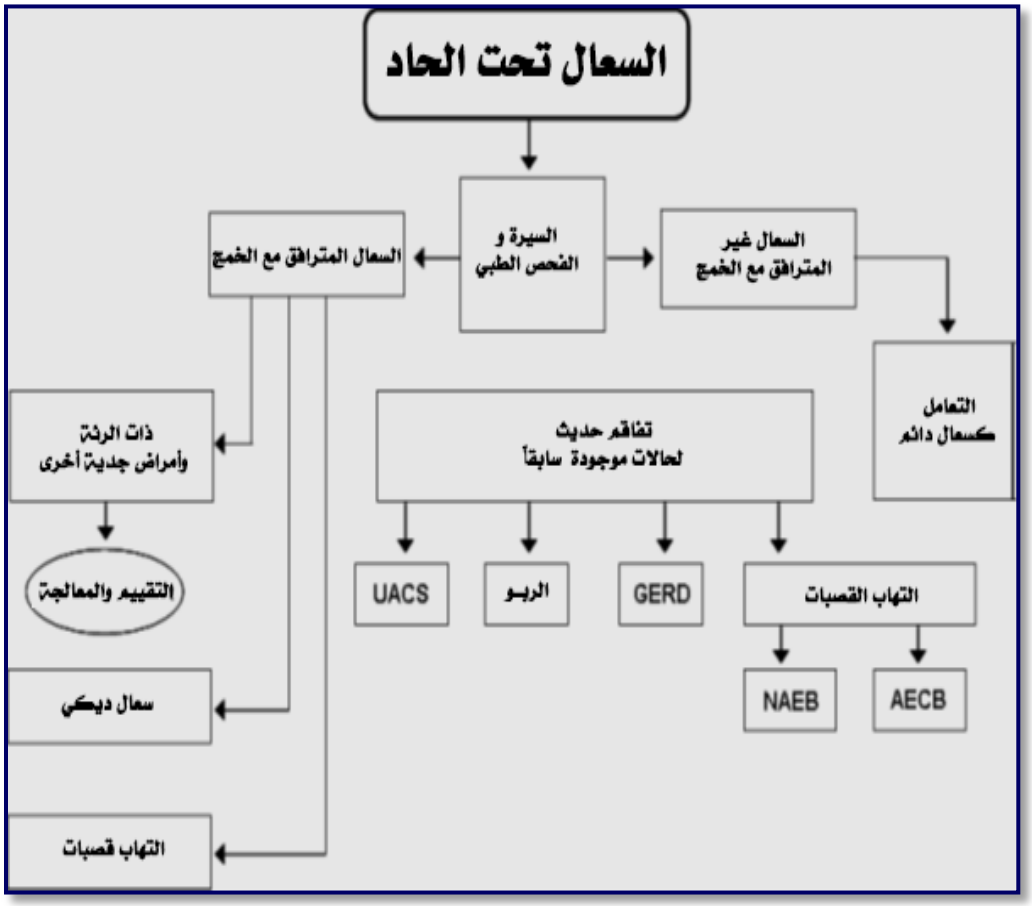
LRTI: lower-respiratory tract infection خمج الطرق التفسية السفلية.

COPD: chronic obstructive pulmonary disease الانسداد الرئوي المزمن.

UACS: upper airway cough syndrome: متلازمة الطرق التنفسية العلوية.

3-2-2- السّعال تحت الحاد:

يستمر من 3-8 أسابيع، يحدث غالباً بعد خمج جرثومي نوعي مثل جراثيم السّعال الديكي (B. Pertussis)، أو يكون سببه غير خمجي مثل القلس المعدي المريئي (gastroesophageal)، الربو القصبي، قصور القلب الاحتقاني تحت السريري، ويوضح الشكل (4) أسباب السّعال تحت الحاد حيث ينقسم إلى السّعال المترافق مع الخمج مثل السّعال المُرافق لذات الرئة والسّعال الديكي والتهاب القصبات والسّعال غير المترافق مع الخمج.



الشكل (4): أسباب وتشخيص السّعال تحت الحاد[2]

upper airway cough syndrome:UACS :متلازمة الطرق التنفسية العلوية.

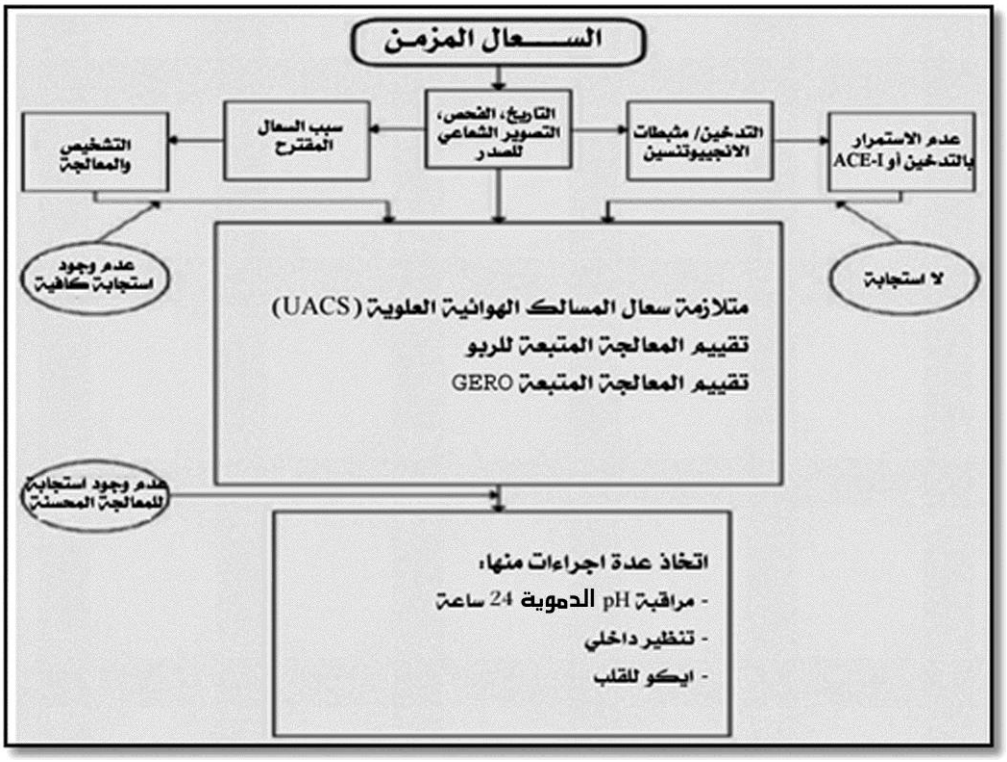
gastroesophageal reflux disease:GERD :القلس المعدي المريئي.

nonasthmatic eosinophilic bronchitis:NAEB :التهاب الشعب اليوزيني غير الربوي.

acute exacerbation of chronic bronchitis:AECB :التفاقم الحاد لالتهاب الشعب المزمن.

3-2-3- السّعال المزمن:

غالباً ما يكون ناجماً عن التدخين أو استنشاق المريض لدخان السجائر(مدخن سلبي)، كما أن استخدام مثبطات خميرة الانجيوتنسين لعلاج ارتفاع الضغط الشرياني، والإصابة الربوية، القلس المريئي المعدي تعتبر من أسباب هذا النوع من السّعال، يوضح الشكل(5) أسباب وتشخيص السّعال المزمن.



الشكل (5) : أسباب وتشخيص السّعال المزمن[2]

2-4- معالجة السّعال[2]:

2-4-1- معالجة السّعال الحاد وتحت الحاد:

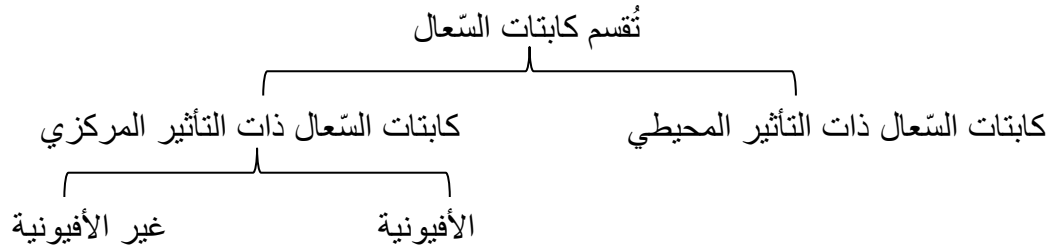
تكون المعالجة الأساسية للسّعال بإزالة السبب الكامن للسّعال ولكن ذلك لا يكون مجدياً إذا كان السبب مجهولاً، وقد يحتاج العلاج لفترة طويلة أو قد تكون المعالجة غير ممكنة، وهنا تكمن أهمية استخدام مثبطات السّعال لإيقاف السّعال بالإضافة إلى أنها تساهم في عدم انتشار الخمج الفيروسي وتحسين نمط حياة المريض، وفي حال كان سبب السّعال معلوماً كالتهاب الشعب الحاد والمزمن يوصى باستخدام مثبطات السّعال المحيطية لعلاج السّعال، ومن أهمها مادة الليفودروبروبيزين وهذه المادة موضوع الدراسة في هذا البحث.

2-4-2- معالجة السّعال المزمن:

تكون معالجة السّعال المزمن بعلاج السبب ولكن في كثير من الأحيان تتعذر المعالجة حتى في حال معالجة السبب كما في حال تليّف الرئة أو سرطان الرئة. في حال السّعال الناتج عن الربو يتم استخدام الكورتيزون الاستنشاقي أما في حال السّعال الناتج عن القلس يتم استخدام مثبطات المضخة البروتونية وفي متلازمة الطرق التنفسية العلوية (Upper airway syndrom) تُستخدم حاصرات الهيستامين من الجيل الأول كالديفنهيدرامين[6].

2-5- أدوية السّعال:

2-5-1- كابتات السّعال (Cough Suppression)[2،6]:



2-5-1-1- كابتات السّعال ذات التأثير المحيطي (Antitussives that act peripherally):

تعمل أدوية هذه الزمرة بآلية تثبيط مستقبلات السّعال المخاطية عبر التأثير بنهايات الليف C مباشرة وتثبيط تحرر الببتيدات العصبية الحسية (sensory neuropeptide) منها، كما تثبط التشنج القصبي المُحرض بالهيستامين والبراديكينين والسيروتينين، ومن أهم كابتات السّعال المحيطة مادة الليفودروبروبيزين وmoguisteine، حيث تبدي كابتات السّعال المحيطية فعالية كبيرة في إنقاص تواتر السّعال الليلي بدون إحداث الوسن (somnolence)[8]، وإيقاف فرط الحساسية الناتجة عن التدخين[9] وتهدئة السّعال المعند المُرهق المرافق لجميع أنواع السرطانات المتقدمة بشكل عام ولسرطان الرئة والقصبات بشكل خاص[6].

2-5-1-2- مضادات السّعال ذات التأثير المركزي(Antitussive that act centrally)[6]:

وهي تعمل على كبت السّعال بغض النظر عن سببه وذلك عبر حصار مركز السّعال السيسائي (medullary cough center). هذه المركبات قد تكون أفيونية مثل الميتادون والكودئين والتي قد يؤدي استخدامه لتثبيط التنفس وتطور الاعتماد عند المريض[10]، وقد تكون غير أفيونية مثل الديكستروميتورفان والفولكودين وليس لهذه المركبات غير الأفيونية تأثيرات مسكنة مهمة أو مثبطة للتنفس، وذلك بجرعاتها المطلوبة من أجل فعلها المضاد للسّعال.

2-5-2- حالات المخاط (Mucolytics) [6] :

تنتج الخصائص المخاطية للسوائل في السبيل التنفسي عن البروتينات السكرية المتصالبة المرتبطة بروابط ثنائية السلفيد، ويزداد إنتاج المخاط في الحالات المرضية، كما يُسبب نضح بروتينات البلازما وارتباطها مع البروتينات السكرية تَشكّل متماثرات كبيرة تجعل المخاط أكثر لزوجة، ويمكن للأدوية الحالة للمخاط مثل اسيتيل سيستيئين والميسيستيئين والبرومهيكسن والتي تمتلك مجموعة السلفهيدريل الحرة أن تفتح روابط ثنائية السلفيد المخاطية وتنقص من لزوجة المخاط.

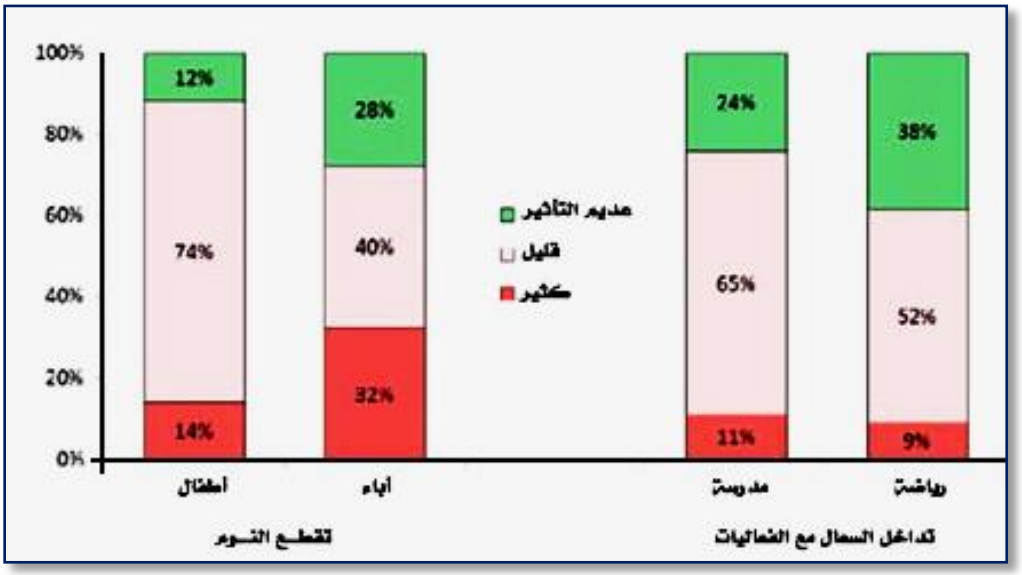
2-5-3- طاردات البلغم (Expectorants)[6]:

هذه الأدوية تنشط السّعال بزيادة حجم المفرزات القصبية ومثال عليها يود البوتاسيوم والغوافنيزين كذلك الكاربوسيستئين، لكن الأدلة السريرية تبين أن فعالية استخدام هذه المركبات قليلة.

- بالإضافة لما تم ذكره من الأدوية المعالجة للسّعال تتوافر في الصيدليات العديد من المركبات التي تتألف من عدد من المواد الفعالة المُضادة للسّعال في مركب واحد مثل: كابتات السعال المركزية، طاردات البلغم، حالات المخاط، موسعات القصبات إلا أنه لا يوجد أهمية مثبتة لاستخدام الشرابات أو اللعوقات المركبة كالشراب الحاوي على (ديكسترومیتورفان، بسودوايفيدرين، تريبروليدين) معاً والمُستخدم بكثرة في علاج أعراض الرشح والسّعال عند الأطفال[6].

3- معالجة السّعال عند الأطفال[8]:

يعدّ السّعال من أكثر الأعراض المرضية شيوعاً عند الأطفال والتي تتطلب زيارة الطبيب ومراكز العناية الصحية، ويكون هذا المرض أكثر تواتراً عند الأطفال بعد سن الثانية من العمر، حيث يعد الإنتان الفيروسي للطرق التنفسية العلوية من أهم أسباب السّعال عند الأطفال ويترافق عادة مع سّعال حاد، وانتشار للعدوى في الوسط المحيط بالطفل من آباء ومعلمين وبقية أفراد العائلة. عندما يزداد السّعال ويكون غير منتج (غير مترافق مع طرح البلغم)، فإن ذلك يؤدي لإيذاء مخاطية الطرق التنفسية[11,2]. يكون للسّعال تأثيراً على الفعالية الفيزلوجية والحياة اليومية (نوم، رياضة، ذهاب إلى المدرسة) عند الأطفال والبالغين كما هو موضح في الشكل (6) حيث تزداد فترات القلق عند الأطفال والكبار ويحصل اضطراب في النوم وانقطاع الطفل عن الذهاب إلى المدرسة وخمول لدى الطفل ما يصعب عليه القيام بأي جهد.



الشكل (6): تداخل السّعال مع النشاط الفيزلوجي عند البالغين والأطفال[8]

تبقى خيارات معالجة السّعال الحاد عند الأطفال محدودة بسبب قلة الأدوية التي تجمع بين الفعالية ودرجة الأمان المقبولة[8] وذلك للأسباب التالية:

1- تُعدّ أدوية السّعال للبالغين غير مرخصة من قبل FDA للأطفال دون الأربع سنوات، فقد حذّرت FDA والأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال والكلية الأمريكية لأخصائيي الصدرمن استخدام مسكنات السّعال المركزية مثل الكودئين والديكستروميتورفان لعلاج السّعال عند الأطفال وأثبتت أمان استخدام المثبطات المحيطية للسّعال ومن أهمها مادة الليفودروبروبيزين[2] .

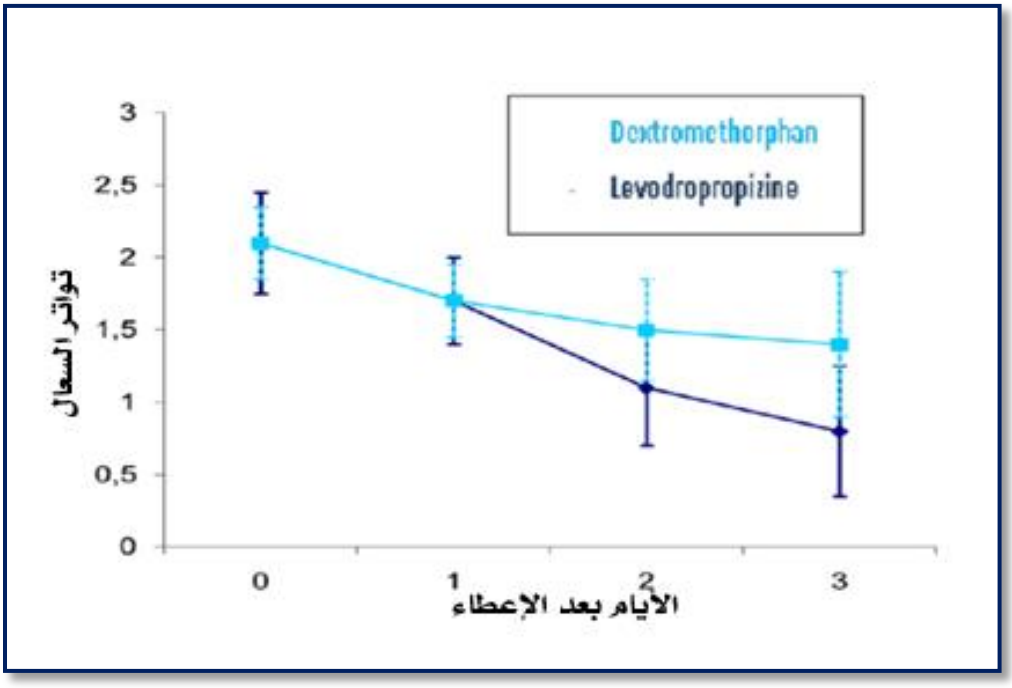
2- يوصي BNF بمنع استعمال أدوية الرشح وأدوية السّعال التي تحتوي مجموعة من المركبات الدوائية المذكورة في الجدول (1) عند الأطفال دون 6 سنوات[11]:

جدول (1): أدوية الرشح والسّعال الممنوع استخدامها للسّعال عند الأطفال دون الست سنوات[11]

مضادات الهيستامين	مضادات الاحتقان	كوابت السّعال المركزية	المقشعات
Brompheniramine	phenylephrine	dextromethorphan	guaifenesin
Diphenhydramine	pseudoephedrine	pholcodine	ipecacuanha
Doxylamine	Ephedrine		
Promethazine	oxymetazoline		
Triprolidine	xylometazoline		

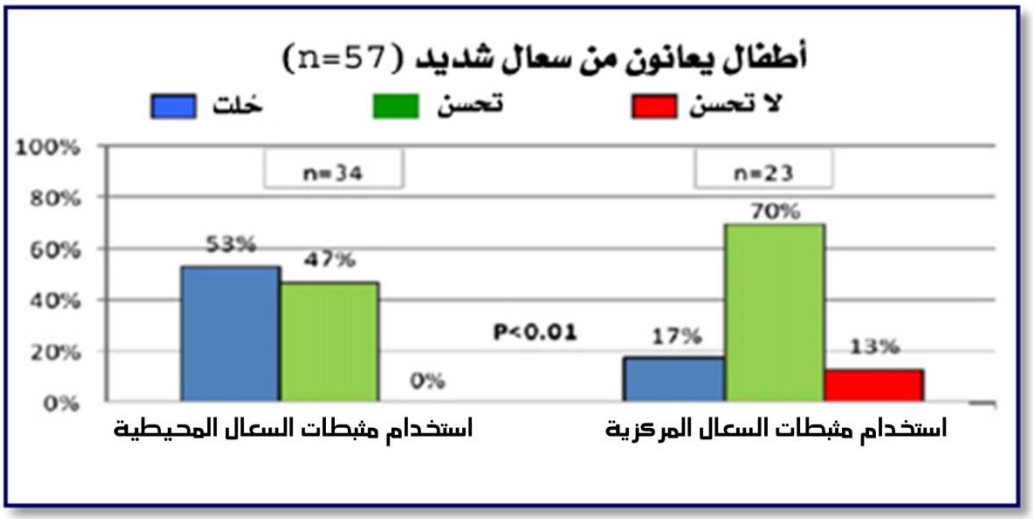
3- إن صرف الصادات الحيوية المُبالغ به لعلاج الأخماج التنفسية العلوية ينتج عادة عن عن التشخيص الخاطئ خاصة فيما يتعلق بالأخماج الفيروسية والفطرية، وعندئذٍ يسبب استخدام الصاد الحيوي ظهور سلالات جرثومية مقاومة ومعندة إضافة إلى الآثار الجانبية السيئة لهذه الصادات[11،12].

4- أجرى دراسة حول فعالية الليفودروبروبيزين ووجدوا أنه يتناقص تواتر السّعال بشكل كبير بعد إعطاء مادة الليفودروبروبيزين لمدة ثلاثة أيام عند أطفال يُعانون من سّعال شديد وذلك بالمقارنة مع العلاج بالديكستروميتورفان[8] كما هو موضح بالشكل (7).



الشكل (7) مقارنة بين مادتي الديكستروميتورفان والليفودروبروبيزين في التخفيف من تواتر السّعال عند الأطفال[11]

كما لُوحظ بنفس الدراسة توقف السّعال بشكل كامل عند 53% من الأطفال الذين يعانون من سّعال شديد بعد إعطائهم مادة الليفودروبروبيزين، بينما كانت نسبة توقف السّعال 17% فقط عند إعطاء الكودئين[8] كما هو موضّح بالشكل (8).



الشكل (8) مقارنة في نتائج معالجة السّعال الشديد عند الأطفال بين كابتات السّعال المحيطية والمركزية

- **أهمية استخدام مادة الليفودروبروبيزين في علاج السّعال عند الأطفال:**

يتبن مما سبق أن مادة الليفودروبروبيزين تُعتبر خياراً واعداً لمعالجة السّعال غير المنتج بنوعيه الحاد والمزمن وكذلك السّعال المترافق مع التهاب الشعب الهوائية العلوية كما أنه يحد من تقطع النوم الناتج عن السّعال عند الأطفال وهو مُفضل على خيارات المعالجة الأخرى عند الأطفال لما يحققه من مأمونية وفعالية[8،13،14]. يُعطى الليفودروبروبيزين للأطفال بجرعة 60 ملغ بشكل شراب ثلاث مرات يومياً بسبب نصف زمن إطراحه القصير والذي يبلغ (2-3) ساعة[15]. وليس له آثار جانبية فيما يتعلق بالتنفس وليس له تأثير على فعالية الأهداب الظهارية للطرق التنفسية[16]، لا يوجد أي تأثيرات سمية لليفودروبروبيزين فهو آمن إذا ما أُعطي بعشر أضعاف الجرعة المطبقة سريرياً، وهناك آثار جانبية قليلة في حال أعطيت بجرعة تساوي ثلاثين ضعف جرعتها الأساسية[17]، يتميز الليفودروبروبيزين بتحمله الجيد حيث لا يسبب الإمساك أو الوسن ولا يثبط الجهاز التنفسي وليس له أي تأثيرات قلبية أو تأثيرات على وظائف الغدة الدرقية كما أنه لا يؤدي إلى الإدمان[18]، وإلى الآن لم يُسجل للدواء إلا بعض الآثار الهضمية كآثار جانبية[19]، قد يسبب في حالات نادرة حساسية مُسببة بالغلوبولين المناعي E (immunoglobulinE)[20,21]، يتم استقلاب المادة بعملية 4-hydroxylation-aromatic إلى عدة مستقلبات وهي الليفودروبروبيزين المُقترن والحر وp- هيدروكسي الليفودروبروبيزين ويطرح الليفودروبروبيزين ومستقلباته بشكل أساسي عن طريق البول ولا يوجد دليل على تراكم الدواء في الجسم أو تغير الحرائك الدوائية بين الأطفال والبالغين[22].

4- دراسة إحصائية حول نسبة الإصابة بالأمراض التنفسية والمترافقة مع السّعال عند الأطفال:

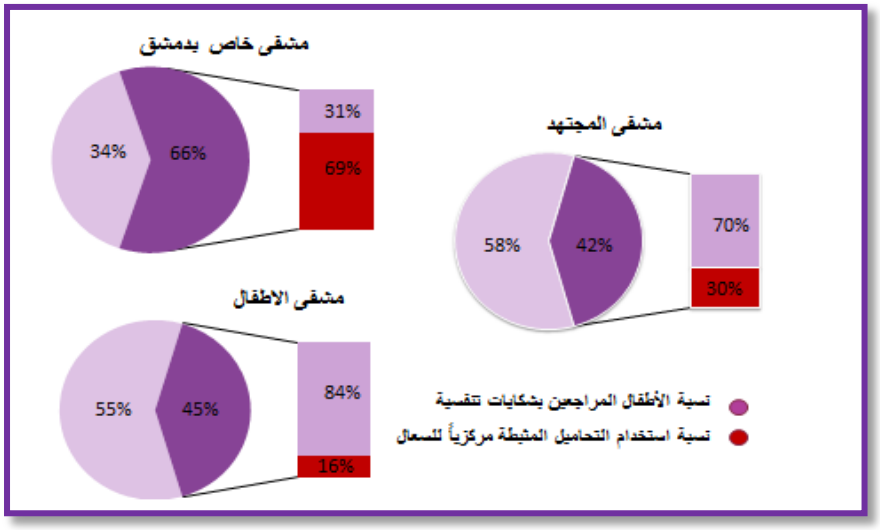
تشير الإحصائيات العالمية إلى أن الأمراض التنفسية تشكل 25% من القبولات في المشافي للأطفال دون عمر 15 سنة، تشكل ذات الرئة 31% والتهاب الشعب الهوائية 25% والربو 25% وذلك حسب إحصائيات (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 2007)[1،23].

ومن خلال الاطلاع على إحصائيات وزارة الصحة السورية عام 2013 فيما يتعلق بالمرضى المراجعين بشكايات تنفسية تبين ما يلي [24] :

- **المشفى الوطني (المجتهد) بدمشق شعبة الأطفال:** بلغت الشكايات التنفسية عند الأطفال نسبة 42% في شعبة الأطفال بمشفى المجتهد في دمشق، وقد تم صرف التحاميل لـ 30% منهم.
- **مشفى الأطفال بدمشق:** بلغت الشكايات التنفسية عند الأطفال نسبة 45%، وقد تم صرف التحاميل لـ 16% منهم.
- **مشفى خاص بدمشق:** بلغت الشكايات التنفسية عند الأطفال نسبة 66.3%، وقد تم صرف التحاميل لـ 69% منهم.

  - شملت الشكايات التنفسية السّعال: التهاب الشعب الهوائية وذات الرئة.
  - شملت التحاميل المستخدمة: موسعات القصبات وكابتات السّعال المركزية غير الأفيونية، وقد استخدمت في معظم حالات الرشح الجرثومي والفيروسي.
  - تراوح سن الأطفال من الولادة حتى عمر 12 سنة.

يوضح الشكل (9) نسبة الشكايات التنفسية عند الأطفال ونسبة صرف التحاميل الكابتة للسّعال في مشافي دمشق لعام 2013.



الشكل (9) نسبة الشكايات التنفسية عند الأطفال ونسبة صرف تحاميل تحتوي مادة مثبطة للسّعال مركزية في مشافي دمشق لعام 2013

5- التحـــاميـل[26,25]:

- تُعدّ التحاميل أشكالاً صيدلانيّة مُعدة للإدخال في فوهات الجسم المختلفة مـا عدا الفم حيث تنصهر أو تتلين أو تذوب لتعطـي تـأثيرات دوائيـة موضـعية أو جهازيـة، لكن أهم طرق إعطاء التحاميل هو عبر المستقيم.
- ميزات الإعطاء عن طريق المستقيم عديدة وتفيد فـي حـال الأدويـة التـي تتخرب أو تُعطل بواسطة pH او النشاط الانزيمي المعدي المعوي حيث إنها لن تتعرض لهذه الأوساط، كما يمكن أن تعطى الأدوية المهيجة للمعدة بشكل تحاميل دون أن تسبب مثل هذا التهيج، كذلك فإن الأدويـة التـي تتخرب بالدوران الكبدي يمكن أن تتجنب الكبد بعد امتصاصها عن طريق المستقيم، كما أن هذا الطريق يلائم إعطـاء الأدويـة للمرضـى البالغين والمرضـى الأطفـال غير القـادرين أو غير راغبين بتنـأول الـدواء عـن طريـق الفـم، كمـا أن إعطـاء الـدواء عـن طريـق المسـتقيم فعّـال عنـد معالجـة المرضـى أثناء نوبات السّعال المترافق مع الإقياء.
- لمحة تشريحية: يبلغ طول المستقيم عند الإنسان (15-20) سم تقريباً وتبلـغ كميـة السائل في المستقيم بين 1-3 مل ودرجة الحموضة pH بين (7-8) مع قدرة وقائية ضعيفة، تبلغ مساحة سطح الامتصاص في المستقيم بين (200-400) سم^2، تتكون ظهارة المستقيم من طبقة واحدة من الخلايا الإسطوانية أو المكعبية والخلايا الكأسية بشكل مماثل للطريـق الهضـمي العلـوي، مـا يعطيـه قدرة مماثلـة علـى الامتصـاص بالإضافة لوجود تروية وافرة لجدار المستقيم بالدم والأوعية اللمفية.
- دُرس تـأثير الأسس الحاملـة للدواء فـي التحاميل ومدى تأثيرها علـى تحـرر المـادة الدوائية في الزجاج في العديد من المقالات المنشورة عالمياً، والتـي بينـت أن تحـرر الدواء من التحاميل يعتمد على الطبيعة الكيميائية للسواغ وانحلالية الدواء فيه وحجم أجزاء الدواء، إذ يمتلك الدواء المحب للماء والمتوزع فـي أسـاس التحميلـة الدسـمة بتركيز منخفض نزعة للهروب إلى السوائل المائيـة المحيطـة أكبـر مـن الـدواء غيـر الأليف للماء والموجود في قاعدة دسمة إلى مدى الاقتراب من تشبعه وعندما يوجد الدواء بصورة غير ذوابة فإنه كلما كانت أجزاؤه أصغر كلما كانـت الانحلاليـة أكثـر سهولة، وبالتالي ازدادت فرصة امتصاصه بشكل أسرع، ويمكن استخدام السواغات المستخدمة لتحضير أشكال صيدلانية فموية في تحضير التحاميل حيث يعد المستقيم أكثر مقاومةً بسبب سطحه الصغير وإفرازه للمخاط.

5-1- أسس التحاميل[25,27]:

تُصنف أسس التحاميل تبعاً لخواصها الفيزيائية إلى أسس دسمة أو زيتية وأسس ذوابة أو مزوجة بالماء، وأسس متنوعة عادة ما تُشكل بمزائج لمواد أليفة للدسم وأليفة للماء.

5-1-1- الأسس الدسمة أو الزيتية (Fatty or Oleaginous Bases):

وهي تشمل بشكل رئيسي زبدة الكاكاو والكثير من الحموض الدسمة المهدرجة لزيوت نباتية كزيت النخيل وزيت بذور القطن، كما تضم هذه الأسس المركبات ذات القاعدة الدسمة المكونة من الغليسيرين مع حموض دسمة ذات أوزان جزيئية عالية كحمض البالمتيك وحمض الستيئيريك (Stearic acid)، حيث تُعدّ مركبات مثل الغليسيريل أحادي الستيئرات وغليسيريل أحادي البالميتات أمثلة على هذا النمط من العوامل، وتنصهر السواغات الدسمة في الجسم لتشكل طبقة رقيقة تغلف الطبقة المخاطية المبطنة للمستقيم ومنها ينفذ الدواء إلى مكان الامتصاص في المستقيم حيث تتروح درجة انصهارها (drop point) بين (32- 45) درجة مئوية وقرينة الهيدروكسيل KOH بين (3- 50) ملغ في الغرام من الدسم.

- عندما تكون المادة غير منحلة بالماء فإنها قد تؤدي لرفع لزوجة السواغ بحيث لا تتلين التحاميل في الدرجة 37° ضمن الزمن المحدد، لذلك فإن السواغات ذات درجة الانصهار الأقل من37° هي المفضلة في هذه الحالة.
- تتبلور الأسس الدسمة ذات قرينة الهيدروكسيل المرتفعة بسرعة أكبر من الأنواع الأخرى من الأسس الدسمة بسبب احتوائها على العديد من مجموعات أحادي الغليسيرول، وتبدي هذه الأسس درجة تصلب أعلى من بقية مكونات الدسم الصلبة مثل الغليسيريدات الثلاثية، كما تزيد مجموعات الهيدروكسيل الحرة من قدرة كتلة التحاميل على التفاعل مع الماء وبالتالي تزيد من انحلالية المادة الفعالة، مع الانتباه إلى أن السواغات ذات القلوية المرتفعة يمكن أن تُخرش المستقيم[26].

5-1-2- الأسس الذوابة في الماء والمزوجة بالماء (Water soluble and Water miscible Bases)[25]:

تشمل هذه المجموعة أسس الجيلاتين الغليسيريني، وأسس البولي ايتيلين غليكول والتي تحضر بشكل متنوع من البولي ايتيلين غليكول بأوزان جزئية مختلفة، حيث يمكن

تشكيل عدة أمزجة من البولي ايتلين غليكول بالصهر(fusion) باستعمال اثنين أو أكثر من هذه الأنماط المتنوعة لتكوين أساس تحميلة بالقوام والمميزات المرغوبة، ولا تنصهر تحاميل البولي ايتلين غليكول بدرجة حرارة الجسم، لكنها تنحل ببطء في سوائل الجسم لذلك لن يكون ضرورياً أن يكون الأساس المُصاغ منصهراً بدرجة حرارة الجسم إذ تسمح هذه الخاصة بإطلاق بطيء للدواء من الأساس بمجرد إدخالها ويمكن تخزين التحاميل المصنعة دون الحاجة إلى تبريدها ودون خطر تليينها في الطقس الحار كما تمكن من إدخالها في المستقيم ببطء دون الخوف من انصهارها بين أصابع اليد، ونظراً لأنها لا تنصهر بدرجة حرارة الجسم بل تمتزج مع الإفرازات المخاطية لدى ذوبانها فإنها لن تتسرب (Leak) من فتحات الجسم كما في حال استخدام زبدة الكاكاو[25] إذا لم تحتوي صيغة تحاميل البولي ايتيلين غليكول على 10% من الماء وتجنباً لتهيج الأغشية المخاطية بعد إدخالها إلى المستقيم يمكن أن تغطس في الماء قبل الاستعمال مباشرة ما يمنع من سحب النداوة من الأنسجة بعد إدخال التحاميل وهذا يمنع الحس اللاسع (Stinging sensation) الذي يمكن أن يسببه، كما قد تُسبب سواغات البولي ايتيلين غليكول ذات الأوزان الجزيئية المنخفضة فرط تحسس في مخاطية المستقيم أكثر من ذات الأوزان الجزيئية المرتفعة[26].

5-1-3- الأسس المشتركة المتنوعة (Miscellaneous Bases)[26,25]:

يتم في صناعة التحاميل استخدام مزائج متُعدّدة ومتنوعة للحصول على أساس للتحاميل يمتلك القساوة المرغوبة ضمن شروط الشحن والتخزين والجودة المرغوبة عند التعرض لدرجة حرارة الجسم كي يتم تحرير الدواء منها بشكل جيد، وعلى أي حال يمكن أن يضاف لهذه الأسس الدسمة عدة إضافات منها الغليسريدات الأحادية لتسريع تحرر الدواء، والعوامل الاستحلابية لتسريع استحلاب السوائل المائية ضمن الأساس الدسم للتحاميل أو للحصول على استحلاب معزز (Prompt emulsification) عندما توضع التحميلة بتماس مع سوائل الجسم المائية[25]، ويفضل منها غير المتشردة لأنها لا تسبب أي تخريش للمستقيم، ويجب الانتباه إلى عدم المبالغة بإضافة العوامل المقسية كشمع سترات السيتيل وشمع العسل إلى حد يمنع انصهار القاعدة بعد إدخالها إلى الجسم.

وقد تكون هذه المواد مزيجاً كيميائياً أو فيزيائياً بعضها يعد مستحلبات م/ز أو ز/م أو أنها قادرة على التوزع في الأوساط المائية.

2-5- تحضير التحاميل (Preparation of suppositories)[25,27]:

تحضر التحاميل حسب ثلاث طرائق وهي:

- القولبة (molding from a melt) والتي تُعتبر الأكثر استخداماً في المجال المخبري وفي المجال الصناعي.
- الضغط (compression)
- يدوياً (hand rolling and shaping)

طريقة القولبة تتضمن المراحل التالية:

- صهر السواغات حيث يتم تسخين السواغات لدرجة حرارة فوق درجة انصهارها بـ 10 - 20° أثناء عملية التصنيع لتأمين الانصهار التام لبلورات السواغ ومنع تبلورها على سطح المستحضر الدوائي ما يجنب تأثيرها المخرش[26,28].
- تعليق المواد الدوائية في قسم من السواغ المصهور بالمزج باستعمال الملوق على زجاجة ساعة مُسخنة سابقاً وفق قاعدة المزج الهندسي (Geometric Mixing) ثم يُضاف المزيج مع التحريك إلى السواغ المصهور المتبقي[27].
- صب (pouring) المزيج المصهور بالقالب بعد تبريده لدرجة حرارة مناسبة للصب ويُراعى أن يكون فاصل الانصهار والتصلب للسواغات المستخدمة قصيراً لتجنب ترسب المادة عند رأس التحاميل ما يجنب تأثيرها المخرش[26,28].
- ترك الصهارة لتبرد وتتجمد لتشكيل التحاميل.
- نزع التحاميل المتشكلة من القالب.
- تُصنع القوالب المُستخدمة في هذه الطريقة من الفولاذ المُضاد للصدأ وتنظف قبل وبعد التحضير بعناية لأن أي خدش (scratches) على سطح القالب سيؤثر على القوام الأملس للتحاميل الناتجة، وما زالت التحاميل تحضر بطريقة الصب في القوالب المعدنية في الصيدليات والمشافي ومختبرات الجامعات وفي المعامل في كثير من الدول المتطورة[26].

3-5- ضبط محتوى القالب (Calibration of the Mold):

يحمل كل قالب حجماً نوعياً من المادة في فتحاته، ويختلف وزن التحاميل الناتجة باختلاف السواغ المستخدم بسبب اختلاف كثافة المواد، وإن إضافة أي مادة دوائية سيغير من كثافة السواغات، ولذلك لابد من حساب عامل الإزاحة لتحديد كمية السواغ المطلوبة لتحضير التحاميل حسب العدد المطلوب[27,25].

4-5- استخدام التحاميل عند الأطفال[26]:

- تكون تحاميل الأطفال صغيرة ولها شكل القلم (pencil shaped) ذات وزن 1غ تقريباً.
- وفقاً لدراسة قام بها الباحث [Vincent Jannin et al,2014] فإن التحاميل تُعدّ شكلاً صيدلانياً واعداً في القرن الواحد والعشرين لإيتاء الدواء عند الأطفال وخصوصاً دون عمر الـ 6 سنوات[26] إذ:
  - تُعدّ بيئة المستقيم ثابتة بالمقارنة مع البيئة المعوية والتي تلعب فيها عوامل كثيرة دوراً في امتصاص الدواء، مثل درجة الحموضة، حجم السائل في المعدة والأمعاء، وأخذ الجرعة قبل أو بعد الطعام.
  - يتراوح عدد مرات التبرز عند الأطفال في سن 3 سنوات بين 3 مرات/باليوم إلى 3 مرات/ في الأسبوع وبين سن 5-8 سنوات يصبح التبرز يومياً أو مرة كل يومين، ومن ثمّ يمكن تصنيع أشكال صيدلانية مديدة التأثير من المادة قابلة للبقاء ضمن المستقيم دون طردها بعملية التبرز أي لمدة 6 ساعات على الأكثر.
- يجب الانتباه عند صياغة المواد الدوائية بشكل تحاميل للأطفال إلى عدة نقاط منها[29] :

1- أن تؤمن التحاميل المصنعة انحلالية، ثباتية، ونفوذية كافية للمادة الدوائية لتأمين السرعة في تحرر وامتصاص الدواء وتجنب ضياع الجرعة بعد الإعطاء بسبب الحركة الانقباضية غير المسيطر عليها عند الأطفال.

2- يؤثر مكان توضع التحميلة في المستقيم على التوافر الحيوي بسبب اختلاف التروية الدموية بين أجزاء المستقيم الثلاث ويؤخذ بعين الاعتبار عمر/ حجم الطفل لتحديد مكان وضع التحميلة الأمثل في المستقيم. ويبين الجدول (2) تغير أبعاد مستقيم الطفل مع زيادة العمر.

جدول (2) تغير أبعاد المستقيم مع عمر الطفل[26]

عمر الطفل	الأبعاد سم	الطول سم	مساحة السطح سم^2	الحجم سم^3
شهر	15	3	18	11
3 أشهر	30	6	71	85
سنة	35	7	96	135
سنتين	40	8	126	201
6 سنوات	45	9	199	286
10 سنوات	50	12	228	471

3- إن إعطاء التحاميل بشكل بارد للأطفال بعد إخراجها من الثلاجة مباشرة يزيد من عدم الارتياح ويحرض منعكس التبرز ما يؤدي لخروج التحميلة قبل تمام مرحلة الامتصاص.

4- يزيد ترطيب التحميلة قبل الإعطاء من راحة الطفل[28,26].

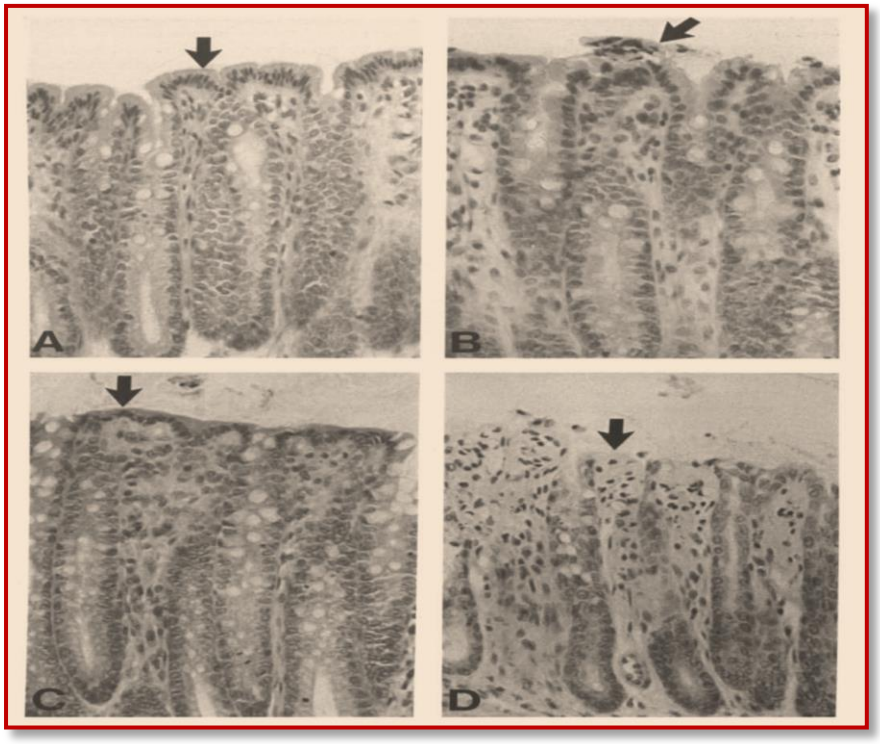
6- المتطلبات الحديثة لصناعة التحاميل المعدة للاستخدام عند الأطفال[26]:

حدد (Vincent Jannin et al,2014) في بحثه الرؤية المستقبلية لصناعة التحاميل والمتطلبات الواجب توفرها لتأمين شكل صيدلاني يؤمن أفضل فائدة علاجية ممكنة عند الاطفال وهذه المتطلبات تشمل:

1- تجنب التأثير المُخرش لمخاطية المستقيم.
2- أن تكون التحاميل ذات جمل لصوقة حيوياً.
3- التحرر المضبوط للمواد الدوائية المصاغة.
4- زيادة انحلالية المواد الدوائية وبالتالي توافرها الحيوي.
5- ثبات التحاميل المُحضرة وإمكانية تصنيع تحاميل ثابتة بالدرجات المرتفعة من الحرارة.

6-1- تجنب التأثير المخرش لمخاطية المستقيم[30]:

تعتمد حماية مخاطية المستقيم على التوازن بين خسارة الخلايا الظهارية وبين تحفيز تكاثر الخلايا في الجريب (crypts)، بينت دراسة قام بها الباحث (Ried et al,1987) وجود زيادة في خسارة الخلايا الظهارية في مخاطية المستقيم عند استخدام الوتيبسول H19 ولكن النقص كان قابلاً للتعويض عن طريق زيادة انتشار الخلايا الظهارية من خلال تغيير شكلها لتغطي لمعة المستقيم، ولذلك لا يمكن وصف التأثير بالمخرش، بينما كانت الخسارة بالخلايا الظهارية غير قابلة للتعويض في حال استخدام البولي ايتلين غليكول ما يؤدي لانحسار الطبقة الظهارية الخارجية وكشف الطبقة القاعدية وبالتالي ظهور منطقة متوسفة في مخاطية المستقيم ما قد يؤدي لردّ فعل التهابي يعقبه تغير في طبيعة حاجز الامتصاص، يبين الشكل (10) صورة لمقطع عرضي في مخاطية المستقيم أجراها الباحث (Reid I وزملاؤه،1987) في الحالة الطبيعية، وبعد تطبيق تحاميل من السابوزير Suppocire، الوتيبسولH19، PEG1500 إذ يُلاحظ التأثير المخرش الأكبر الذي كان بعد تطبيق سواغات البولي ايتيلين غليكول على مخاطية المستقيم.



الشكل (10) صورة لمقطع عرضي في مخاطية المستقيم A في الحالة الطبيعية، B بعد تطبيق تحاميل من السابوزيرAP، C بعد تطبيق تحاميل من الوتيبسول H19، D بعد تطبيق تحاميل من PEG1500

تكمن المشكلة في الإعطاء عن طريق المستقيم هو أن بطانة لمعة المستقيم تكون على تماس مباشر مع السواغ والمادة الدوائية المطبقة بدون أي تمديد وبالتالي فإن مكان تطبيق التحميلة ومدة التعرض وخواص السواغ الحامل من حيث زمن التلين وانتشاره هي العوامل التي تحدد مدى تأثير السواغ على مخاطية المستقيم، وهنا تبرز الحاجة لتطوير سواغات لا تسبب فعلاً تخريشياً للمستقيم وخصوصاً عندما يكون تكرار الجرعات هو المطلوب.

2-6- الجمل اللصوقة حيوياً[31]:

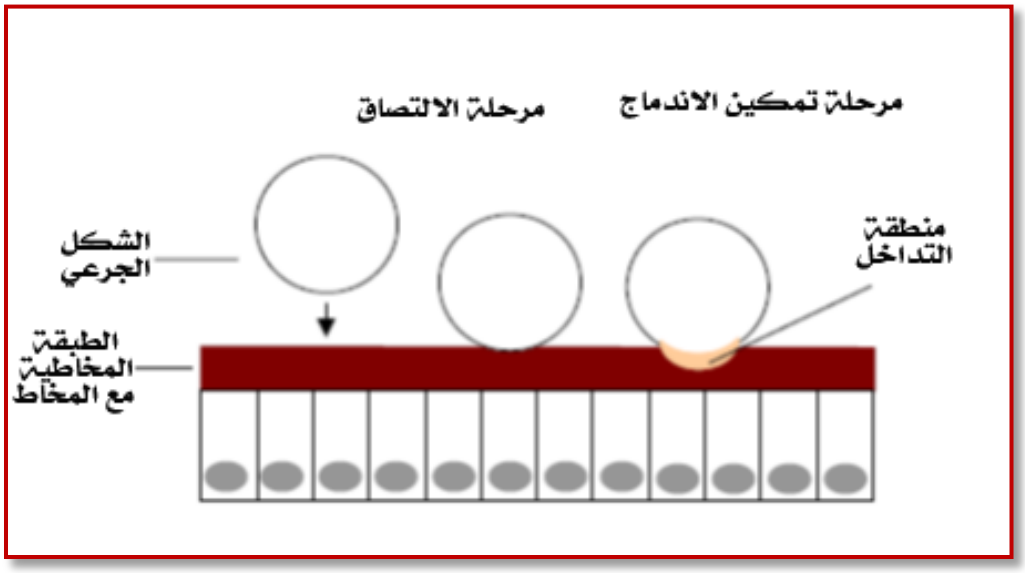
الالتصاق الحيوي (Bioadhesion) هو أن يلتصق (adhere) سطحان ببعضهما على أن يكون إحدهما غشاءً مخاطياً، وتُعدّ هذه الجمل محط اهتمام أبحاث الصناعة الصيدلانية لأنها تحقق ما يلي:

- تحقيق توضع الشكل الصيدلاني في موضع الامتصاص الأمثل.
- إيصال الدواء بشكل نوعي إلى مكان التأثير.
- إيصال جزئيات الأدوية الضخمة الجزيء مثل البروتينات والنيكليوتيدات (oligonucleotides) إلى جهاز الدوران، حيث تحدث ظاهرة الالتصاق نتيجة قوى التآثر بين السطوح (interfacial forces).

تمثل الأغشية المخاطية السطح الرطب المبطن لتجاويف البدن مثل الطرق التنفسية والهضمية وهي تضم طبقة نسيجية ظهارية رابطة (lamina propria) تتكون من طبقة أو عدة طبقات من الخلايا الكأسية المفرزة للمخاط لتصل بالنهاية إلى الطبقة المخاطية، تتألف الطبقة المخاطية بشكل أساسي من الغليكوبروتين المخاطي (mucin glycoproteins) الذي يعطيها خواص لصوقة (cohesive and adhesive,gel-like).

تحدث عملية الالتصاق بين الشكل الصيدلاني والغشاء المخاطي وفق مرحلتين كما يبين الشكل (11):

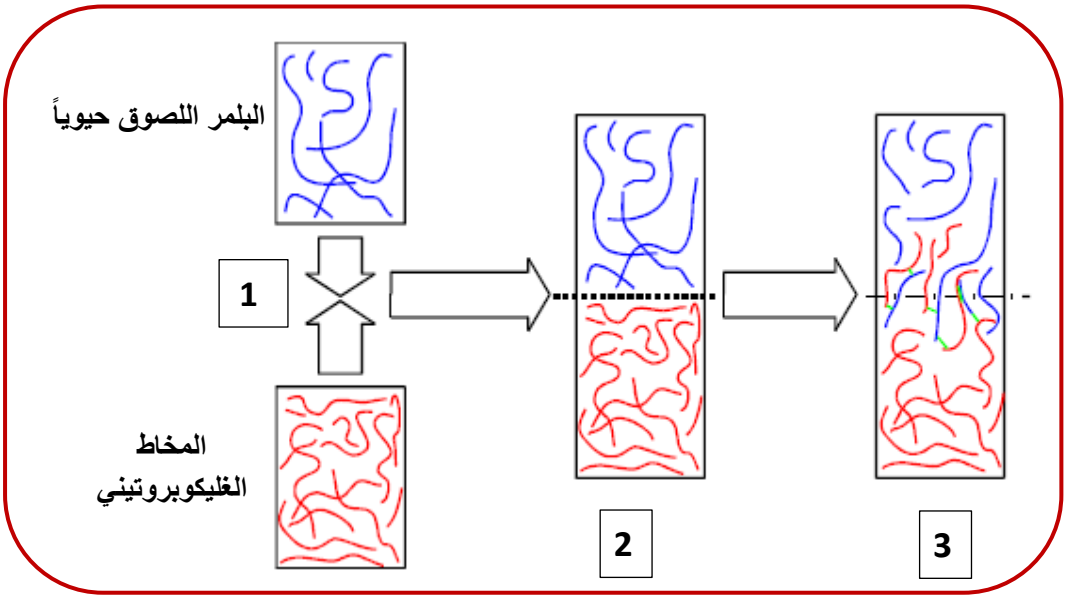
- أولاً مرحلة الالتصاق: يتم فيها التراص المتين بين الشكل الصيدلاني والغشاء المخاطي.
- ثانياً مرحلة الاندماج: يحدث فيها تداخلات فيزيوكيميائية تؤدي لتقوية روابط وقوى التلاصق ما يؤدي لتلاحم أطول.



الشكل (11) مراحل عملية الالتصاق في الجمل اللصوقة حيوياً[31]

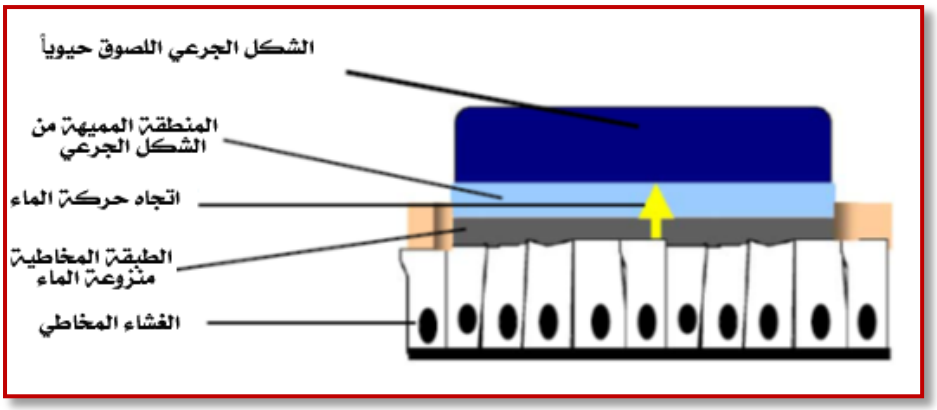
تُعدّ المواد اللصوقة حيوياً من المواد المحبة للماء، وتكون قادرة على تشكيل روابط هيدروجينية، حيث أن وجود المجموعات الهيدروكسيلية والكربوكسيلية والأمينية في المادة يكسبها خواصها اللصوقة حيوياً حيث تلتصق بالسطوح بعد تبللها، من هذه المواد مشتقات السيللوز، الكيتوزان (chitosan)، الكاربومير وألجينات الصوديوم وتدعى ببلمرات الجيل الأول ويتم إداخالها في صناعة التحاميل.

تـــم لاحقـــاً اســـتخدام مـــواد عديـــد حمـــض الاكريليـــك، إذ تشـــير نظريـــة (Peppas Sahlin) إلى أن مركب عديد حمض الاكريليك سيشكل شرائط رفيعة رابطة تتغلغل لاحقاً ضمن المادة المخاطية، كما يبين الشكل (12).



الشكل (12) نظرية النفوذ (interpenetration theory) والتي توضح التداخل بين البلمر والمخاط الغليكوبروتيني[31]

تعطـــي المـــواد اللصـــوقة حيويـــاً مـــادة هلاميـــة متُعـــدّدة الكهـــارل (polyelectrolyte gel) ذات إلفة كبيرة للماء، الأمر الذي يولد ضغطاً حلولياً عالياً وقوى ناتجة عن الانتباج يتبعه التلامس والتلاحم بين الشكل الصيدلاني والغشاء، ثم يستمر الماء بالحركة من الطبقة المخاطية إلى المادة اللصوقة حيوياً، ما يؤدي لنزع الماء (dehydration) من الطبقة المخاطية وتحويل خواص الغشاء المخاطي المزلقة إلى خواص لصوقة وبالنتيجة تمكين الاندماج بين الشكل الصيدلاني والغشاء المخاطي كما يوضح الشكل(13).



الشكل (13) نظرية نزع الماء من الغشاء المخاطي[31]

6-3- تأمين التحرر المضبوط للمواد الدوائية المصاغة بشكل تحاميل:

من الأهداف الأساسية في المعالجة الدوائية المثلى للعديد من الأمراض:

- الحفاظ على مقدار علاجي ثابت من الدواء في موقع محدد من الجسم دون حدوث السمية بسبب زيادة التركيز وذلك لأطول فترة ممكنة من الزمن، ما يؤمن تخفيض تكرارية إعطاء الدواء خاصة الأدوية التي تمتلك نصف عمر حيوي قصير حيث إن نصف عمر الإطراح القليل يستوجب إعطاء الدواء عدة مرات في اليوم لنفس المادة وهذا ما يقلل من مطاوعة المريض لتناول الدواء خاصة في حال كان الشكل الصيدلاني هو التحاميل[15].
- التقليل من التأثيرات الجانبية الجهازية والموضعية غير المرغوبة.
- إمكانية الحفاظ على التأثير الدوائي طيلة فترة الليل الذي لا يؤخذ فيه دواء.
- تأمين إيتاء متجانس للدواء وبالتالي الحفاظ على مستويات واحدة من التركيز لمدة طويلة[32].

إن تصميم الأنظمة الجرعية بشكل ملائم وصحيح يُعدّ عنصراً مهماً في الوصول إلى تلك الأهداف[33].

6-3-1- الخواص الفيزيوكيميائية والحيوية للمادة الدوائية التي يجب أخذها بعين الاعتبار[29,32,34]:

عندما تحرر الأشكال الجرعية موادها الفعالة مباشرة في مكان الامتصاص، يوجد لدينا ثابتين لامتصاص الدواء، هما: ثابتة سرعة تحرر الدواء، وثابتة سرعة امتصاص الدواء المتحرر. يجب الأخذ بعين الاعتبار عند تصميم الأشكال الدوائية المضبوطة التحرر أن تكون ثابتة سرعة الامتصاص أكبر بكثير من ثابتة سرعة تحرر الدواء، أي أن سرعة تحرر المادة الدوائية من الشكل الجرعي هو الخطوة المحددة لمعدل وصول الدواء إلى منطقة الامتصاص[32]. يعتمد امتصاص المادة الدوائية على:

- ثابتة التشرد (Dissociation coefficient) [35].
- درجة حموضة وسط الانحلال إذ إن الشكل غير المتشرد للدواء يمتلك نفاذية أفضل عبر الأغشية الحيوية.

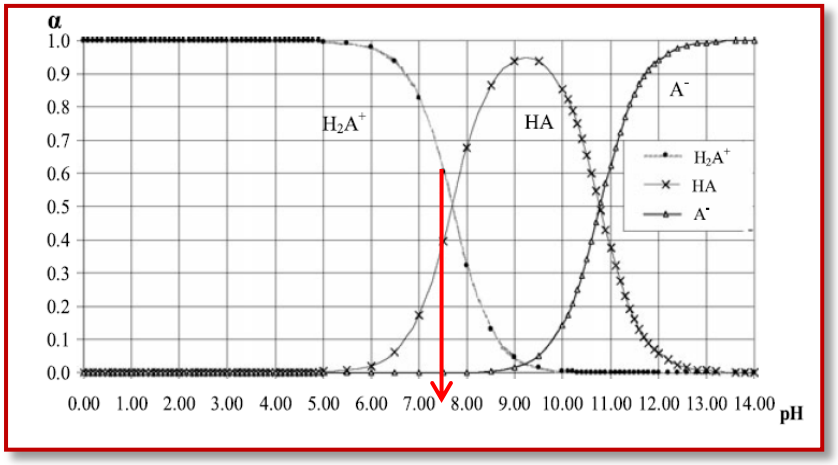
- معامل تقاسم المادة الدوائية بين الطور العضوي/الماء حيث يوجد لكل مادة فعالة معامل تقاسم محدد ويُعرف بأنه مقياس للخاصية الأليفة للدسم، فالأدوية ذات معاملات التقاسم العالية تكون ذات طبيعة محبة للدسم الأمر الذي يمكنها من اختراق الأغشية الحيوية بسهولة، لكنها تعبر بصعوبة إلى جهاز الدوران، والعكس صحيح بالنسبة للأدوية ذات معاملات التقاسم المنخفضة.
- يجب ألاّ تكون المادة شديدة الانحلال بالماء وبنفس الوقت أن تكون انحلاليتها أكبر من 0. 01 ملغ / مل .

أن يكون لها نصف عمر حيوي بين (2-8) ساعات مع الإشارة إلى أن بعض الأدوية التي تمتلك نصف عمر حيوي قصير يمكن أن تعطي تأثيرات صيدلانية مديدة، وهذا يعود إلى الآليات التالية[34]:

- ارتباط الدواء وتراكمه في بعض النسج.
- أن تكون تأثيرات الدواء غير عكوسة.
- أن تكون مستقلبات الدواء الناتجة فعّالة وذات تصفية بطيئة.

6-3-2- إمكانية صياغة مادة الليفودروبروبيزين بشكل مديد التحرر:

تتصف مادة الليفودروبروبيزين بأنها أساس ضعيف[36] وذات نفاذية عالية وانحلالية منخفضة Class II، وتمتلك ثابتة تشرد يساوي (pKa=7.12±0. 50) في الدرجة 20° مئوية [35] وبالتالي فهي تحافظ على شكلها غير المتشرد بنسبة 40% تقريباً ضمن pH المستقيم البالغ 7.4، وتحافظ على الشكل المتشرد بنسبة 60% كما يوضح الشكل (15)[35]، كما أن لها معامل تقاسم يساوي 0.03- = $Log\ P_{(octanol/water)}$[22]. تمتلك مادة الليفودروبروبيزين نصف عمر حيوي قصير حوالي 2.6 ساعة[15]، كما أن مستقلباتها غير فعالة وتمتص على طول السبيل المعدي المعوي[37]، ومن ثمَّ فإن لهذه المادة هامش أمان جيد وتستخدم في معالجة السّعال الحاد والمزمن بجرعة 60 ملغ وبالنتيجة فإن المادة تُعدّ مناسبة للصياغة ضمن شكل صيدلاني مديد التحرر.



الشكل (14) نسب تواجد المادة بشكليها المتشرد وغير المتشرد في قيم الـ pH المختلفة[35]

6-3-3- أنظمة القالب المحب للماء (Hydrophilic Matrix Systems):

وهي من طرق اطالة زمن تحرر المادة من الشكل إذ يوضع الدواء ويبعثر بشكل متجانس ضمن نوع واحد أو أكثر من السواغات والبلمرات المحبة للماء ذات المنشأ الطبيعي مثل : مشتقات السلولوز (ميتيل سلولوز – هيدروكسي بروبيل ميتيل سلولوز)، مشتقات غير سيللوزية (ألجينات الصوديوم – صمغ الكزنتان – البكتين)، أو بلمرات صنعية مثل : مشتقات حمض الأكريليك (كاربوبول) والتي تنتبج عند ملامسة الماء لتعطي هلامة مائية تضبط تحرر الدواء[38].

إن تحرر الدواء عبر أنظمة ضبط التحرر المنتبجة يمرّ بالمراحل التالية[39،40]:

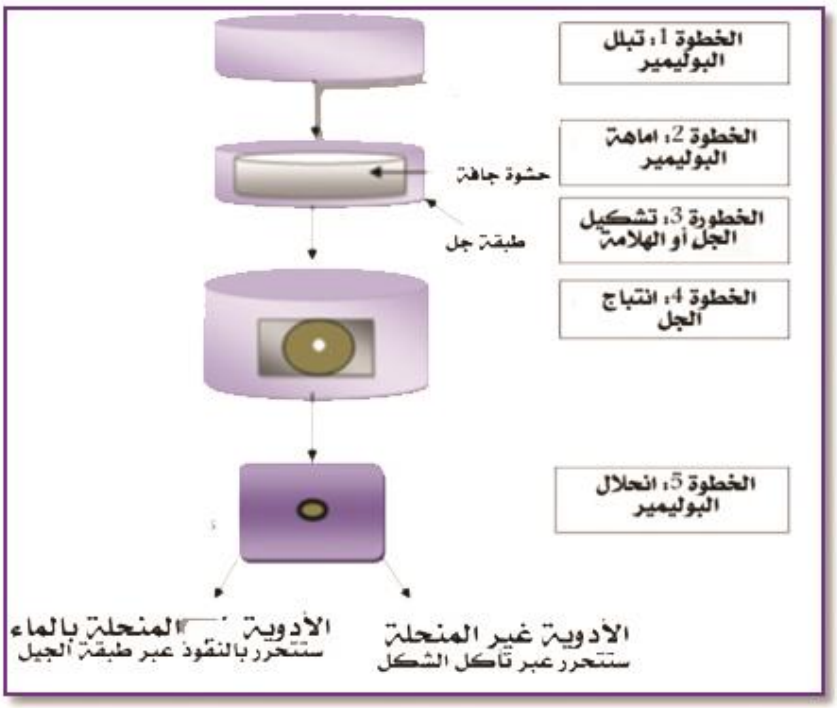
1- عندما يصبح البلمر الجاف على تماس مع الماء فإن المحل ينفذ عبر الفراغات على السطح بين السلاسل الضخمة الجزيئية، وعندما تدخل كمية كافية من الماء إلى القالب فإن درجة التحول الزجاجي للبلمر Tg (glass transition temperature) ستنخفض إلى درجة حرارة التجربة، إن وجود الماء في البلمر الزجاجي (glassy) أو الجاف سيؤدي إلى شدة (stress) داخل البلمر والذي يتكيف معه بزيادة المسافات بين نهاية سلاسل البلمر وزيادة حركة الجسميات بازدياد دخول الماء.

2- تشكل مرحلة انتباج أو ظاهرة ارتخاء البلمر المرحلة الأهم في ضبط تحرر الدواء من القالب البلمري وفيها يحدث انتقال لجزيئات البلمر من الحالة الزجاجية (الأقل حركية) إلى الحالة المطاطية (الأكثر حركية) ما يؤدي إلى زيادة طول ممر الانتشار وبالنتيجة تناقص في مدروج تركيز الدواء الخارج من القالب أي تناقص في سرعة تحرر الدواء منه [39].

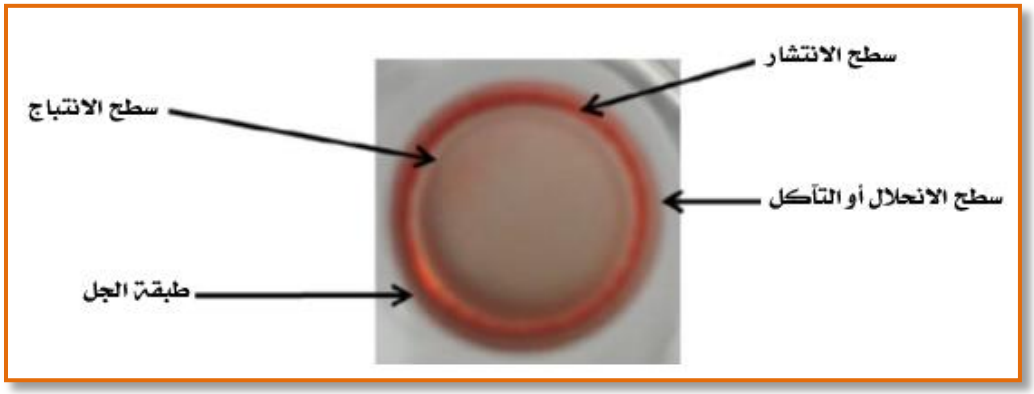
3- يزداد معامل انتشار الدواء بشكل مستمر مع زيادة محتوى الماء داخل القالب وزيادة حركة جزيئات البلمر، ما يؤدي إلى انتشار جزيئات الدواء المنحلة أو غير المنحلة بالماء إلى خارج القالب، ويتم الحفاظ على سماكة محددة من الطبقة المنتبجة نتيجة للتزامن بين انتباج البلمر وتآكله عند سطح القالب.

4- تتناقص سماكة الطبقة الهلامية للقالب نتيجة توقف انتباج القالب بينما يستمر تآكله وذوبانه، بالنهاية تنحل وتذوب سلاسل البلمر المكون للقالب [40].

يوضح الشكلان (15و16) مراحل تحرر الدواء من القوالب المحبة للماء.



الشكل (15) مراحل تحرر الدواء من القوالب المحبة للماء[40]



الشكل (16) الطبقات المختلفة في الجمل المنتبجة[40]

6-4- تحسين انحلالية ومعدل ذوبان المادة الدوائية الضعيفة الانحلال بالماء:

أعداد كبيرة من المواد الدوائية لها تأثيرات سريرية محدودة وتوافر حيوي قليل بسبب انخفاض انحلالية المادة الدوائية في الماء[41]، إذ يمر امتصاص الدواء المطبق عبر المستقيم بعدة عمليات متعاقبة وتتحدد سرعة وصول الدواء إلى جهاز الدوران بالخطوة الأبطأ وهي عملية انحلال الدواء في حال الأدوية ضعيفة الانحلال بالماء[42]، تشمل الأدوية ضعيفة الانحلال بالماء أدوية الصف الثاني والرابع (Class II،Class IV) وذلك بحسب التصنيف الصيدلاني الحيوي (System Pharmaceutica Classification)[44,43]، وتُصنف مادة الليفودروبروبيزين ضمن (Class II) لأنها قليلة الانحلال بالماء[36] وذات نفاذية عالية[15].

6-4-1- العوامل المؤثرة في معدل انحلال المادة الدوائية:

إن معادلة نويس – ويتني المعدلة (Noyes-Whitney equation) هي التي تعطي فكرة عن إمكانية تحسين انحلالية المواد ضعيفة الانحلال بالماء.

$$\frac{\mathrm{d}c}{\mathrm{dt}} = \frac{AD(Cs - C)}{h}$$

$\frac{\mathbf{dc}}{\mathbf{dt}}$ هو معدل الذوبان.

A مساحة السطح المتاح للانحلال.

D (Diffusion coefficient) معامل انتشار المادة المُذابة في المذيب.

Cs تركيز الاشباع للدواء في طبقة الانتشار وتساوي ذوبانية الدواء في وسط الانحلال.

C هو تركيز المادة في وسط الانحلال في الزمن t.

$\boldsymbol{h}$ (boundary layer) سماكة طبقة الانتشار.

إن زيادة مساحة السطح المُتاح لعملية الانحلال وانقاص سماكة طبقة الانتشارعن طريق تصغير أبعاد أجزاء المادة الصلبة، وتحسين الصفات المبللة لسطح المادة والتحريك يحسن من انحلالية الدواء في العضوية الحية بحسب معادلة نويس – ويتني، وهذا ممكن عن طريق وضع المادة ضمن صيغة مناسبة[25].

كما أن للخصائص التي تمتلكها الحالة الصلبة للمادة الدوائية (انعدام الشكل البلوري، التبلور) تأثيراً مهماً على معدل ذوبانه، حيث ينحل الشكل اللامائي للمادة بشكل سريع وذلك لكونه أكثر فعالية من الناحية التربوديناميكية، كما تنحل الأشكال عديمة الشكل البلوري للدواء بشكل أسرع من المواد البلورية[30،48]، هذا وتمتلك الأشكال البلورية (Polymorphism: Anhydrate, Hydrate, Solvate) للدواء الواحد البنية الكيميائية ذاتها لكنها تختلف عن بعضها بالخواص الفيزيوكيميائية مثل معدل الذوبان[46،47].

6-4-2- طرق تحسين الانحلالية:

لا بد من زيادة مساحة سطح التماس المعرض لوسط التحرر[49،50] لزيادة الانحلالية ومعدل الذوبان، ويتم ذلك عن طريق إجراء تعديلات فيزيائية وكيمائية على المادة الدوائية ومن أهمها تشكيل المبعثرات الصلبة.

6-4-3- المبعثرات الصلبة:

عادةً يتم تصغير أبعاد الأجزاء بهدف زيادة انحلالية المواد الدوائية حيث إن حجم الأجزاء (particle size) له علاقة مباشرة مع معدل ذوبان الدواء ومساحة السطح المعرض للمذيب لكن بالمقابل فإن عملية تنعيم المساحيق الكارهة للماء تؤدي إلى ادمصاص الهواء على سطح المواد الكارهة للماء، ما يحول دون ترطيب السطوح، بالإضافة إلى أن الجسيمات الدقيقة تميل إلى التكتل من أجل تقليل طاقة السطح، وهو بدوره يقلل أيضاً من مساحة السطح الفعالة[25,51].

إن تقديم الدواء بشكل مبعثر جزيئي في بلمر محب للماء يؤدي لزيادة الانحلالية ومضاعفة سطح التماس مع وسط الانحلال، إذ تصبح المادة على تماس مع وسط الانحلال عند انحلال السواغ الحامل، وتتحرر بشكل مبعثر غرويدي مما يؤدي لسطح تماس كبير مع وسط الانحلال وعدم الحاجة لتطبيق طاقة اضافية لتحطيم البنية البلورية للمادة الدوائية مما ينتج عنه تحسن التوافر الحيوي، وتجنب تغيّرالأشكال البلورية كما ويمكن الحصول على مبعثر متجانس لكمية صغيرة من الدواء بالحالة الصلبة خصوصاً في حال كان الأساس الحامل من البولي ايتلين غليكول والبولوكزامير[45,52].

6-4-3-1- تصنيف المبعثرات الصلبة:

تُصنف المبعثرات الصلبة بحسب سلوك المادة الدوائية مع الحامل:

1- الدواء والحامل غير قابلين للامتزاج بالحالة السائلة:

- يتشكل المبعثر الصلب البلوري عندما يكون ميل الدواء للتبلور من المزيج أكبر من سرعة تصلب المزيج (دواء- بلمر)
- يتشكل المبعثر الصلب عديم التبلورعند تبريد المزيج بسرعة لا تسمح معها للدواء بالتبلور، ومن ثمَّ يُحتجز الدواء بالشكل عديم التبلور ولكن هذه المبعثرات تعاني من خطورة تحول الدواء إلى الشكل البلوري الأكثر ثباتاً والأقل انحلالاً[50, 54,53].

2- الدواء والحامل ممتزجان بالحالة السائلة:

- تتشكل المحاليل الصلبة البلورية أو عديمة الشكل البلوري في حال كان الحامل والدواء مزوجان بالحالة الصلبة.
- تتشكل المُعلقات الزجاجية (مبعثرات صلبة عديمة التبلور) والبلورية (مبعثرات صلبة بلورية) والمزائج الأصهرية في حال كان الحامل والدواء غير مزوجان بالحالة الصلبة.

6-4-3-1-1- المزائج الأصهرية:

تتشكل عندما تتبلور المادة والحامل (السواغ) بتأثير تبريد المصهور، ولكن إحداهما ستبدأ بالتبلور قبل الاخرى وبذلك ينتج مزيج فيزيائي من بلورات دقيقة لكل من المادتين وستكون نقطة انصهار المزيج أقل من نقطة انصهار كل من الدواء والحامل لوحدهما.

عندما تتواجد مادة قليلة الانحلالية بالماء مع مادة خاملة كأساس حامل منحل بالماء، فإن الحامل سينحل بسرعة محرراً البلورات الصغيرة للمادة، وبالتالي فإن مساحة سطح التماس المتاحة للمبعثر الناتج ستكون كبيرة ما ينتج عنه زيادة معدل الذوبان وبالتالي يزداد التوافر الحيوي للمادة الدوائية[50].

6-4-3-2- طرائق تحضير المبعثرات الصلبة:

من طرائق تحضير المبعثرات الصلبة: طريقة الصهر، طريقة تبخير المذيب، طريقة الحوامل[50].

1- طريقة الصهر (Hot melt method):

يسخن السواغ الحامل إلى درجة حرارة أعلى من نقطة الانصهار بقليل ثم يضاف الدواء ليندمج مع السواغ، تمتاز هذه الطريقة بأنها اقتصادية[55] وتتم بدرجات حرارة منخفضة ما يجنب تخرب المواد الدوائية، كما أنها سهلة من الناحية التقنية ولايتم فيها استخدام مذيبات عضوية وقد طوِّرت من هذه الطريقة، طريقة بثق الصهارة الحارة (Hot Melt Extrusion) [57،53].

2- طريقة تبخر المذيب (Solvent evaporation method):

هي الطريقة المستخدمة في تحضير المبعثرات الصلبة الحاوية على (PVP K30) كحامل محب للماء، إذ يمتلك درجة انصهار مرتفعة ما يحول دون استخدام طريقة الصهر[58,49].

3- طريقة الحوامل (Carriers):

إذ يكون تصنيف المبعثرات الصلبة بالاعتماد على الحامل المستخدم، حيث يتم استخدام حوامل بلورية أو حوامل عديمة الشكل البلوري مثل البولي ايتلين غليكول ومشتقات السيللوز أو حوامل فعالة على السطح مثل البولوكزامير[58]، ويتم انتقاء الحامل بحيث يكون منحلاً بشكل حرّ في الماء، غير سام، خامل دوائيا، ثابت حرارياً، درجات انصهاره منخفضة، ذواب في العديد من المذيبات، يحسن الانحلالية المائية للدواء، يتوافق كيميائياً مع الدواء، يشكل معقداً ضعيف الارتباط مع الدواء ويمكن للحامل أن يمتلك تأثيراً مذيباً للدواء[59].

تتواجد الحوامل المستخدمة في صناعة المبعثرات الصلبة بكثرة في المعامل حيث إنها تدخل كسواغات مهمة لتصنيع العديد من الأشكال الصيدلانية لكنها تحتاج للانتباه لشروط الحفظ من حيث الحرارة والرطوبة النسبية، كما يمكن استخدام المبعثرات الصلبة لتأمين تحرر مديد للجرعة الدوائية باستخدام حوامل قليلة الانحلال بالماء أو جمل منتبجة بالوسط المائي ما يؤدي لضبط تحرر الجرعة الدوائية[50].

6-4-3-3- طرائق تحديد وكشف المبعثرات الصلبة[50]:

يمكن من خلال هذه الطرق الكشف عن الآلية التي ساعد فيها الحامل على تحسين انحلالية المادة الدوائية سواء عن طريق التبلل أو وجود عوامل مساعدة على الانحلالية أو عن طريق تشكيل المبعثرات أم المحاليل الصلبة.

1- **فحص الذوبان (Dissolution testing):** إن فحص الذوبان يساعد في الكشف عن جدوى ونجاح المبعثرات الصلبة المتشكلة في زيادة انحلالية المادة الدوائية وفيما إذا كان المحلول المشبع المتشكل قادراً على الثبات أم إنه يميل للترسب بسرعة[50].

2- **الطرائق الحرارية:** التحليل الحراري التفاضلي (Differential thermoanalysis)، المجهر ذو الصفيحة الساخنة (Hot stage microscopy)[50].

3- **انعراج الأشعة السينية** (X-Ray diffraction) [50].

4- **التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء:** قد يؤدي التغير بالبنية وزوال الشكل البلوري إلى تغير الروابط في المجموعات الوظيفية، والتي تكشف بالمسح بالأشعة تحت الحمراء[50].

5- **الطرق المجهرية:** مجهر الضوء المستقطب(Polarization microscopy) والمجهر الالكتروني الماسح(Scanning electron microscopy)[50].

6- **التحاليل المسعرية (Calorimetric analysis):** وهي تقيس تغيرات المحتوى الحراري الناتجة عن عمليات الصهر أو الانحلال [50]، وتُعدّ تقنية المسح الحراري التفاضلي الأكثر استخداماً في هذا المجال، والتي تعكس التنافر أو التداخل بين المادة الدوائية والسواغ، من خلال غياب قمة ماصة أو ناشرة للحرارة، ظهور قمة جديدة، التغير بنقطة بداية الانصهار (onset point)، أو تغير نسبة عرض وارتفاع القمة.

- **انخفاض درجة الانصهار (Melting Point Depression)[63]:**

تُعرف درجة الانصهار للمادة الصلبة البلورية، وتستخدم كمشعر لنقاوة المادة الكيميائية إذ يُستدل عليها بظهور ذروة انصهار حادة على مخطط DSC. ترتبط درجة الانصهار بأنماط الروابط في المادة النوعية وتكون مرتفعة في المواد ذات الروابط الشاردية وتكون أقل في الروابط الهيدروجينية والمواد ذات قوى فاندرفالس على الترتيب.

إن إضافة مكون ثانٍ إلى المركب النقي ليصبح مزيجاً سيؤدي إلى درجة انصهار أقل من درجة انصهار المركب النقي، وتتناسب الدرجة التي تنخفض إليها درجة الانصهار طردياً مع الكسر المولي (NA) للمكون الثاني الذي تمت إضافته ومع درجة انصهار المركب النقي ويُعبر عنه بالعلاقة التالية:

$$\Delta T = \frac{2.303RTT_{\circ}}{\Delta H_{f}} \log N\,A$$

ΔHf: الحرارة المولية للانصهار وتُعرف بأنها كمية الحرارة الممتصة عندما ينصهر 1مول من المادة الصلبة.

R: ثابتة الغازات.

T: درجة الحرارة المطلقة للتوازن.

$T_{\circ}$: درجة انصهار المركب النقي A.

6-4-3-4- المبعثرات الصلبة ذات المكونات المتُعدّدة:

تمتاز الأنظمة متُعدّدة المكونات بمزايا انتالبية من حيث تشكيل روابط بين جزيئية قوية مثل الروابط الهيدروجينية وله مزايا انتروبية من حيث ثباتية الشكل اللابلوري للمادة، إن إضافة بلمر آخر أو سواغ وظيفي مثل العوامل الفعالة على السطح، الحموض العضوية، الأسس العضوية قد يزيد من سهولة تصنيع وأداء وفعالية المبعثر الصلب في زيادة معدل انحلالية وامتصاص المواد الدوائية قليلة الانحلال بالماء وتزيد من الثباتية الفيزيائية والكيميائية للجملة المصنعة[60].

6-5- ثبات التحاميل المُصنعة:

يُعرف الثبات بأنه المدى الذي يبقى فيه الدواء محتفظاً خلال فترة تخزينه بنفس الخواص والصفات التي كان يمتلكها وقت تصنيعه وتشمل عدة أنماط وهي: الكيميائية، الفيزيائية، الميكروبيولوجية، العلاجية، السمية، ولدراسة الثباتية الكيميائية أهمية بالغة لتحديد شروط حفظ المنتج الصيدلاني من حيث الحرارة والرطوبة والضوء والتغليف.

تُعدّ فحوص الثبات من أهم متطلبات الجودة والأداء لتقييم الأشكال الصيدلانية أثناء مرحلة تطوير الشكل وتعطي فكرة عن الشروط الواجب تطبيقها أثناء التخزين لذلك فمن المهم إجراء فحص المظهر الخارجي وفحوص القساوة وزمن تلين التحاميل في الدرجة 37° درجة مئوية حيث إن التغيرات في الصفات الفيزيائية للتحاميل أو إعادة البلورة للشكل البلوري للمادة قد تؤدي لحدوث تخريش موضعي لمخاطية المستقيم، وتحريض منعكس التبرز والتقليل من معدل الانحلالية وبالتالي انقاص التوافر الحيوي والفائدة العلاجية للمادة الدوائية[61,62].

ومن أجل تحقيق ثباتية فيزيائية مثلى يجب تحقيق ما يلي:

1- ثباتية المادة الفعالة نفسها.

2- دراسة الخواص الفيزيوكيميائية للسواغ الحامل مثل الوزن الجزيئي، درجة التيلور، نقطة الانصهار، درجة حرارة التحول الزجاجي، قدرة السواغ على تشرب الماء (hygroscopicity)، قدرة السواغ على تشكيل روابط هيدرجينية مع المادة الدوائية، الوظائف الحمضية والقلوية القادرة على التفاعل مع المادة الدوائية أو الشوائب.

3- نسبة الدواء بالنسبة للأساس الحامل حيث إن إنقاص نسبة الدواء المحمول على السواغ سيؤدي لانقاص التداخلات بين المادة والسواغ كما يحدّ من حدوث إعادة البلورة للمادة الدوائية.

4- دراسة الخواص الترموديناميكية والتي تضم الطاقات ومنها الانتروبي والانتالبية والطاقات الحرة[60].

1-5-6- أهم تفاعلات التدرك التي تطرأ على الشكل الصيدلاني:

تكون أغلب التغيرات التي تطرأ على المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية أثناء الحفظ تكون بشكل عام بسبب تفاعلات التدرك ومن أهمها:

1- **الحلمهة (Hydrolysis):** هي عملية تفكيك لجزيئات الدواء الموجودة بتماس مع جزيئات الماء للحصول على نواتج تكسر ذات تكوين مختلف كيميائياً، ، أكثر المجموعات عرضة للحلمهة هي الاسترات والأميدات واللاكتونات واللاكتامات [63].

2- الأكسدة (Oxidation)[65,64,63]: هي عملية مخربة للعديد من أنماط الأدوية وتُعرف بأنها خسارة الكترونات من ذرة أو جزيئة ويتم قبول كل الكترون مفقود بواسطة ذرة أو جزيء آخر.

إن العديد من التفاعلات التأكسدية في المستحضرات الصيدلانية لها خاصية التأكسد التلقائي تحت تأثير الأوكسجين الجوي ويقوم الضوء بدور محفز في تفاعلات الأكسدة حيث تنتقل طاقة الضوء من الفوتونات إلى جزيئات الدواء ويساعد الضوء على تشكيل الجذور الحرة، كما تتحفز تفاعلات الأكسدة بزيادة درجة حرارة.

تزداد عملية الأكسدة في المواد الدوائية ذات الوظائف الهيدروكسيلية المرتبطة مع حلقة عطرية أو حلقة سداسية تحتوي على الآزوت[63,64]. وتترافق تفاعلات الأكسدة غالباً مع تغير في لون المنتج[65,66].

6-5-2- ثبات المبعثر الصلب:

للماء تأثير كبير على الثباتية الفيزيائية والكيميائية للمبعثر الصلب ولتحديد عمر المستحضر الصيدلاني على الرف.

إن الشكل اللابلوري للمادة الدوائية والبلمر هو الأكثر قدرة على امتصاص الماء أو الاسترطاب من الشكل البلوري، لأنه يمتص الماء بآليات متُعدّدة ويتوزع الماء في معظم بنية المبعثر الصلب، ما يؤدي لانقاص درجة التحول الزجاجي وانتقال الشكل اللابلوري من الحالة الزجاجية للحالة المطاطية ما يزيد من الحركة الجزيئية وعند زيادة امتصاص الماء يتحول البلمر إلى الشكل البلوري المائي الأكثر ثباتاً.

وبالنتيجة فإن المبعثر الصلب الحاوي على مكونات تبدي القدرة الأقل على امتصاص الماء والذي يبدي تداخلات بين المادة الدوائية والحامل مثل الروابط الهيدروجينية هو المبعثر الذي يبدي الثباتية الأفضل مع الأخذ بعين الاعتبار شروط التعبئة والتخزين[60].

7- دراسة حرائك تحرر المادة الدوائية في الزجاج[47]:

تُعدّ الدراسة في الزجاج من أهم إجراءات تطوير الدواء، ويؤثر نوع الدواء، نوع البلمر المستخدم، درجة البلورة، حجم الأجزاء، الانحلالية وكمية الدواء في الشكل الصيدلاني في حركية تحرر الدواء من الشكل، تُعدّ منحنيات الكمية المتراكمة من الدواء المحرر هي الأكثر استخداماً لوصف تحرر الدواء وانحلاليته (dissolution)، وقد تم تطوير نماذج رياضية حركية (Kinetic models) تستخدم معلومات ونتائج تحرر الأدوية في الزجاج لدراسة حركية تحرر الأدوية من الأشكال الجرعية وبالتالي التنبؤ بسلوكها وفعاليتها في العضوية.

إن النمط الذي يمتاز بقيمة معامل ارتباط عالية (0.95<) مقارنة مع بقية الأنماط يعتبر هو الأفضل لوصف تحرر المادة الفعالة من الشكل[47,39].

7-1- نمط التحرر من الرتبة صفر (Zero order release model):

في هذا النمط تكون سرعة تحرر الدواء من القالب ثابتة وغير معتمدة على التركيز البدئي حيث يتحرر الدواء من الشكل الصيدلاني ببطء وتمثله المعادلة التالية:

$$f_t = K_0\, t$$

يُرسم الخط البياني بين المتغيرين f_t وt.

حيث f_t هي نسبة الدواء المنحلة في وسط التحرر في اللحظة t.

K_0 ثابتة تحرر الرتبة صفر.

يستخدم هذا النمط عموماً في وصف انحلال وتحرر الأدوية من الأشكال الصيدلانية الجرعية معدلة التحرر والأنظمة الملبسة وبعض الأنظمة الحلولية والجلدية، بالإضافة إلى أنظمة القوالب الحاوية على أدوية قليلة الانحلال بالماء[47].

7-2- نمط التحرر من الرتبة الأولى (First order release model):

في هذا النمط ترتبط سرعة التحرر من القالب بالتركيز (النسبة المئوية المتبقية من الدواء في الشكل الصيدلاني) وتمثله المعادلة التالية:

$$\log Q_t = \log Q_0 + \frac{K1.t}{2.303}$$

يُرسم المنحني بين ($\log Q_t$) .

حيث إن Q_t كمية الدواء المتحررة في اللحظة t.

Q_0 هي الكمية الابتدائية للدواء في وسط الانحلال.

K_1 ثابتة تحرر الرتبة الأولى.

يستخدم هذا النمط عموماً في وصف انحلال وتحرر الأدوية من الأشكال الصيدلانية الجرعية مثل أنظمة القوالب الحاوية على أدوية منحلة في الماء، وفيها فإن كمية الدواء المتحررة من الشكل تتضاءل مع الزمن[47].

7-3- نمط التحرر وفق هيكسون – كرول (Hixson-crowell):

يبين هذا النمط أن سرعة تحرر الدواء من القالب تتناسب مع الجذر التكعيبي للتركيز البدئي من الدواء، وهذا النمط يتناسب مع الأنظمة التي تتآكل بمرور الزمن، أي إن زمن التحرر يعتمد على التغير في مساحة السطح وقطر القرص، ويعطى بالعلاقة:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s.t$$

يُرسم المنحني بين ($W_t^{1/3}$) و t.

W_0 كمية الدواء البدئية في الشكل الصيدلاني.

W_t هي كمية الدواء المتبقة في الشكل الصيلاني.

K_s ثابتة تحرر تدمج علاقة الحجم والسطح.

إن هذا النمط يُعدّ مناسباً لدراسة الأشكال الصيدلانية الجرعية، والتي يتم فيها انحلال الدواء من سطح الشكل أي ابتداءً من الجسيمات الدوائية، الموجودة على السطح، مع الأخذ بعين الاعتبارالتناقص في حجم الشكل بشكل ثابت خلال كامل زمن الانحلال[47].

7-4- نمط التحرر وفق هيغوشي (Higuchi release):

في هذا النمط من التحرر تتناسب سرعة تحرر الدواء من القالب مع الجذر التربيعي للزمن، ويعتمد تحرر الدواء على قانون فيك للانتشار (Fickian Diffusion) ويعطى بالعلاقة:

$$f_t = K_H t^{1/2}$$

يُرسم المنحني Q_t و$t^{1/2}$.

حيث إن f_t كمية الدواء المتحررة في الزمن t.

K_t ثابتة التحرر وفق هيغوشي.

t: الزمن(ساعة).

يستخدم هذا النمط عموماً في وصف انحلال وتحرر الأدوية من أنواع عديدة لأشكال الصيدلانية الجرعية معدلة التحرر كالأنظمة الجلدية وأنظمة القوالب الحاوية على أدوية منحلة في الماء[47].

5-7- نمط التحرر وفق كورس ماير – بيباس(Korsmeyer – Peppas):

يشرح هذا النمط من التحرر علاقة تحرر الدواء بآلية تحرره وفق المعادلة التالية:

$$f_t = at^n$$

f_t : نسبة الدواء المتحررة عند الزمن t.

a: ثابتة تعبر عن الخواص الهندسية geometric للشكل الصيدلاني.

n: أس التحرر أو الانتشار والتي تدل على نمط التحرر.

t : الزمن (ساعة)

تستخرج قيمة n من الخط البياني المرسوم بين (Q_t) log و(t) log فمن أجل الشكل الاسطواني:

- إذا كانت قيمة (n) تساوي 0.45 كان التحرر وفق قانون فيك الأول، أي إن آلية الانتشار هي العملية التي تضبط تحرر الأدوية عبر البلمر المستخدم.
- إذا كانت قيمة n تتراوح بين 0.45-0.89: كان الانتشار شاذاً ولا يتبع قانون فيك، أي إن تحرر الدواء يعتمد وبشكل مستمر على ظاهرة الانتشار عبر البلمر والانتباج والتآكل للبلمر المستخدم.
- إذا كانت قيمة (n)≤0.89: كان الانتشار شاذاً أو لا يتبع قانون فيك الأول ويكون التحرر حسب قانون فيك الثاني (تحرر من الرتبة صفر) أي إن تحرر الدواء يكون مضبوطاً بظاهرة انتباج البلمر المستخدم فقط.

6-7- زمن الانحلال الوسطي:

نتيجة الاختلاف في حرائك التحرر للدواء فإن قيمة الثابتة K والتي تقيس سرعة تحرر الدواء لا يجب أن تستخدم في المقارنة بين الصيغ المحضرة بشكل مباشر بسبب ارتباطها مع (t^n) ولذلك تم حساب زمن الانحلال الوسطي لكل صيغة MDT(Mean Dissolution Time) والذي نستطيع من خلاله وصف معدل تحرر الدواء من الشكل الجرعي وكذلك وصف الفعالية المعوقة للسواغ المستخدم في ضبط وتأخير تحرر الدواء منه ويمكن حسابه من بيانات الانحلال وفقاً للمعادلة التالية:

$$MDT=\frac{\sum_{j=1}^{n} \hat{t}j\Delta Mj}{\sum_{j=1}^{n} \Delta Mj}$$

حيث j رقم العينة المسحوبة.

n عدد أزمنة عينات الانحلال المسحوبة.

$\hat{t}_j$ هو النقطة الزمنية بين t_j وt_{j-1}.

ΔM_j هو الكمية المنحلة من الدواء بين t_j وt_{j-1} .

حيث تشير قيمة MDT المرتفعة إلى فعالية معوقة أكبر للسواغ المستخدم في ضبط وتأخير تحرر الدواء منه والعكس صحيح[67,68]، حيث تختلف قيمته باختلاف السواغ المستخدم كما تلعب قيمته دوراً في امتصاص الدواء عندما يكون الامتصاص محدداً بمعدل انحلال الدواء من الشكل الجرعي[69].

2

القســم العملـــي

Practical section

1- الهدف من الدراسة:

- محاولة تطوير تحاميل تحرر سريع لمادة الليفودروبروبيزين لإعطاء تأثير فوري لتثبيط السعال عند الطفل.
- تطوير صيغ ذات تحرر مديد لتثبيط السعال لأطول فترة ممكنة خاصة أثناء الليل.
- تأمين المتطلبات التصنيعية الحديثة في التحاميل المُصنعة.
- دراسة التنافرات بين المادة الدوائية والسواغات المُستخدمة.
- دراسة الصفات الفيزيائية وتحرر مادة الليفودروبروبيزين من التحاميل المُصنعة.

المواد والطرائق

Materials and methods

2- المواد والطرائق:

2-1- المواد:

يبين الجدول (3) المواد التي تم استخدامها في الدراسة.

جدول (3): المواد التي تم استخدامها في الدراسة

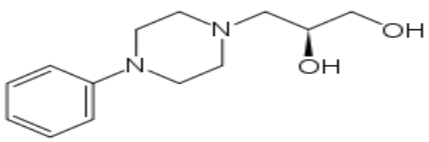
المادة	المصدر
Levodropropizine	Shanghai Soyoung Biotech.Inc.China
Levodropropizine(Referance)	SIGMA-ALDRICH .Germany
PEG400,1000,1500,4000,6000	RIEDEL-DE HAEN AG SEELZE-HANNOVER.Germany
Propylene Glycol	Ineo . Belgium
Witepsol H15	Lotte chemical .Korea
Novata BCR	Lotte chemical .Korea
Tween 80	RIEDEL-DE HAEN AG SEELZE-HANNOVER.Germany
Poloxamer 188,407	SIGMA-ALDRICH.Germany
HPMC K15	Hangzhou Zhongbao IMP.China
PVP K30	WORLD JIANGSU INDUSTRY CO.China
NaoH	SIGMA-ALDRICH.Germany
$KH_2 PO_3$	AVONCHEM.UK

2-1-1- ليفودروبروبيزين Levodropropizine[36] :

الصيغة الكيميائية الإجمالية: $C_{13}H_2N_2O_2$

الاسم الكيميائي: (2S)-3-(4-Phenylpiperazin-1-yl)propane-1,2-diol

الصيغة الفراغية



الوزن الجزيئي: 236.3 دالتون.

الفعالية والاستخدام: مثبط سّعال (Cough suppressant)

الصفات الفيزيائية والانحلالية: مسحوق أبيض بلوري قليل الانحلال بالماء (Slightly soluble in water) ومنحل بحرية في حمض الخل الممدد والميتانول، قليل الانحلال في الايتانول 96%.

المحتوى: 98.5%- 101.0% بالنسبة للوزن الجاف.

قدرة التدوير النوعية (Specific optical rotation): - 30.0 إلى – 33.5.

درجة الحموضة pH: 9.2- 10.2 بتركيز 0.25غ/ل.

التخزين: بعيداً عن الضوء.

الكثافة الحقيقية (Density): 1.168 غ/سم^3.

نقطة الانصهار (Melting point): 102 - 106درجة مئوية.

درجة الغليان (Boiling point): 412.7 درجة مئوية عند 760ملم زئبقي.

ثابتة التفارق (التشرد) Pka: 7.12± 0.50 بالدرجة 20˚ مئوية.

معامل التقاسم أو التوزع (Partition Coefficient):

Log *P*(octanol/water) = -0.03 [22,70]

المصاوغات المرآتية:

- Levodropropizine(S) مادة بلورية ايسرية التدوير وعديمة التناظر المرآتي.
- dropropizine(R.S) هو الشكل المصاوغ مرآتياً للمادة.

تمتلك الأشكال المتصاوغة صفات كيميائية وفيزيائية وحيوية مختلفة وقد بينت الأبحاث أن الشكل الميسر (S) هو الشكل الأكثر فعالية حيوياً والأكثر مأمونية من حيث الآثار الجانبية وخصوصاً في إحداث الوسن (somnolence)[71,72,73].

الحرائك الدوائية (Pharmacokinetic)[37,15] **:**

الشكل المرجعي: LEVOTUS SYR 60mg

الامتصاص: يُمتص الدواء من السبيل المعدي المعوي ويتوزع بسرعة بعد الإعطاء الفموي.

التوافر الحيوي النسبي: 0.74

التركيز البلازمي الأعظمي (C max (ng/ml: 108.63±402.60.

زمن بلوغ التركيز البلازمي الأعظمي (Tmax (h: 0.44 ± 0.20.

الارتباط ببروتينات البلازما: 11-14%.

نصف زمن الإطراح ($t_{1/2}$ (h): 1.1±2.7.

الاستعمال والجرعة (Uses and Dose) [74]**:**

البالغين: يعطى بجرعة 60 ملغ ثلاث مرات يومياً.

الأطفال: يعطى 1ملغ / كلغ للأعمار فوق السنتين و60 ملغ للأطفال فوق 12 سنة ثلاث مرات يومياً.

مضادات الاستطباب (Contra indication)[74]:

الإفراز المخاطي الهدبي (mucociliary) والأذية الكبدية (liver impairment)

التحذيرات:

الفشل الكلوي الحاد وقيادة السيارة والأطفال دون السنتين، وكذلك الحمل حيث يصنف ضمن الجدول D كما يجب تجنبه أثناء الإرضاع ، الحفظ بدرجة حرارة الغرفة[74].

التداخلات الدوائية: قد يتداخل مع الكحول، المهدئات، حالّات القلق، المنومات، مضادات الهيستامين.

2-1-2- الدراسة ما قبل الصياغة للسواغات المستخدمة في التحضير:

I. البولي ايتيلين غليكول:

- هو متماثرات لأوكسيد الايتيلين، يترواح الوزن الجزيئي لها من 200-300000 دالتون.

HOCH2(CH2OCH2n)CH20H

حيث n عدد مجموعات اوكسي ايتيلين.

تزداد اللزوجة كلما ازداد الوزن الجزيئي، فعند 600 دالتون تكون المادة سائلة، وبين 800-1500 دالتون تكون ذات قوام نصف صلب، ويكون القوام شمعياً وصلباً فوق 1500، انحلاليته بالماء عالية وتتناقص مع ازدياد الوزن الجزيئي.

تنخفض قدرة البولي ايتيلين غليكول على امتصاص الماء مع زيادة وزنه الجزيئي[75]، كما يعتمد تحرر الدواء من سواغات البولي ايتلين غليكول على حجم جزيئة البولي ايتيلين غليكول.

- يمتلك PFG6000 مسافة كابحة لتحرر الدواء تبلغ 1.8 سم حيث n>84.
- يمتلك PEG4000 مسافة كابحة لتحرر الدواء تبلغ 1.75سم حيث n = 69 - 84.
- يمتلك PEG1500 مسافة كابحة لتحرر الدواء تبلغ 1.70سم حيث n=30-36 [76].

تُعدّ مركبات البولي ايتلين غليكول التي تتراوح أوزانها الجزيئية ما بين 1500-6000 الأكثر استخداماً في المبعثرات الصلبة لأن انحلاليتها بالماء جيدة ودرجة انصهارها مناسبة، أما المركبات ذات الأوزان الجزيئية الأعلى فإنها تعطي محضرات صعبة التصنيع، كما تحمل المركبات ذات الأوزان الجزئية الصغيرة بعض السمية، وقد تسبب بعض المشكلات في ثباتية الصيغة.

- يعد البولي ايتلين غليكول PEG سواغاً مثالياً لزيادة انحلالية المواد قليلة الانحلال بالماء كمادة الليفودروبروبيزين[77] عن طريق تشكيل المبعثرات الصلبة، والتي يكون فيها الدواء بشكل لا بلوري عالي الطاقة كما تشكل قالباً محباً للماء يحيط بأجزاء المادة، وبالتالي تحسن في خواص انحلالية المادة المحمولة عليه[79,80].

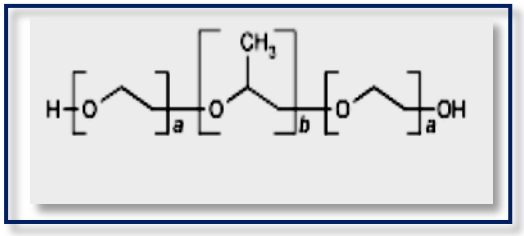
- في العضوية الحية قد تتلين التحاميل ذات قاعدة البولي ايتيلين غليكول، أو تنحل بشكل متأخر في المستقيم، وذلك بسبب درجة انصهارها المرتفعة نسبياً، وبالتالي فهي لا تؤمن امتصاصاً سريعاً للمادة الدوائية عبر مخاطية المستقيم، وتؤدي إضافة البروبيلين غليكول إلى الصيغة لإنقاص درجة انصهار قاعدة التحاميل وزيادة معامل انتشار الوسط المائي عبر التحاميل المصنعة[81]، كما تترافق التحاميل المصنعة من البولي ايتيلين غليكول مع مشكلة هجرة الدواء بشكل تصاعدي إلى القولون ما يؤدي إلى تخريش مخاطية المستقيم ويعرضه للاستقلاب الكبدي الأول[45,81].

- تم استخدام PEG6000 في تصنيع الصيغ مديدة التحرر إذ تمنع لزوجة PEG6000 العالية من ترسب الدواء ضمن السواغ الحامل وتساهم في إطالة زمن تحرر المادة الدوائية، كما تم استخدام PEG1000 إذ تشير الأبحاث إلى أنه الأفضل للاستخدام في الأشكال المديدة للتحاميل بالمشاركة مع HPMC K15 كما بين (Dilek Ermi) وزملاؤه عام 1995[83].

II. البولوكزامير Poloxamers:

- لتجنب المشكلات المرافقة للتحاميل المصنعة من البولي ايتلين غليكول تم العمل على تصنيع تحاميل ذات قاعدة من البولوكزامير تكون صلبة في درجة حرارة الغرفة تتهلم وتتميع في درجة حرارة الجسم وتكون لصوقة حيوياً مع مخاطية المستقيم، حيث تسمح المواد اللصوقة حيوياً بتوضع التحميلة في موضع الامتصاص الأمثل وهو الجزء الثاني والسفلي من المستقيم، دون السماح بحدوث أي تسرب للمادة خارج المستقيم عبر الشرج أو إلى الكولون[81].

- البولوكزامير بلمر لصوق حيوياً منحل بالماء بسبب وجود بولي اوكسي الايتلين، ومنحل بالمحلات العضوية بسبب وجود بولي اوكسي البروبيلين، مناسبة لصناعة المبعثرات الصلبة، كما إنها عوامل فعالة سطحياً غير متشردة وبالتالي فهو يقوم بدور مبلل للمادة الدوائية وخافض للتوتر السطحي بين المادة الدوائية ووسط الانحلال ما يؤدي لزيادة نفوذ وسط الانحلال إلى داخل التحميلة[75] ولا تسبب أي تخريش لمخاطية المستقيم ما يحسِّن من تقبل المريض للشكل المُصنع[75،81]، يبين الشكل (17) الصيغة العامة للبولوكزامير.



الشكل (17): الصيغة العامة للبولوكزامير[75]

لدراسة تأثير البولكزامير على ضبط معدل تحرر المادة الدوائية تم استخدام (Lutrol® F68) وهو البوليكزامير 188 و(Lutrol® F127) وهو البوليكزامير 407 إذ يمتلكان درجات انصهار قليلة نسبياً[75]، يبين الجدول (4) الصفات الفيزيائية للبولوكزامير المستخدم لتصنيع الصيغ المدروسة.

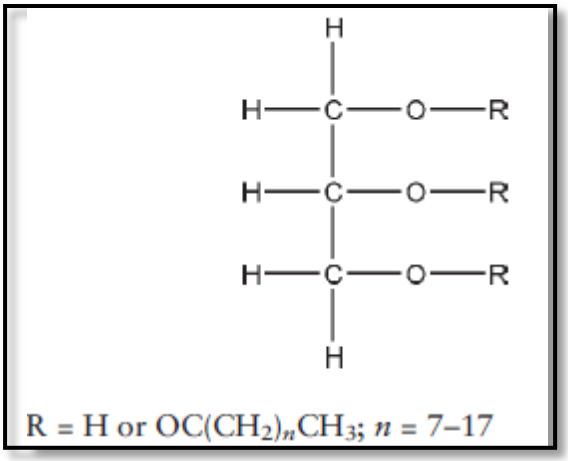
جدول (4) الصفات الفيزيائية لأنواع البوليكزامير المستخدمة بالبحث

نوع البوليكزامير المستخدم	الجاذبية النوعية (Specific gravity)	درجة الانصهار (درجة مئوية)	قيمة التوازن المائي الزيتي الحرج (HLB value)
البولوكزامير 407	1.05	56	23-18
البولوكزامير188	1.06	52	24<

- يمتلك البولوكزامير407 قدرة أقل من البولوكزامير 188على زيادة الانحلالية بسبب وزنه الجزيئي المرتفع وغلبة قسمه الكاره للماء على المحب للماء ما يعطيه قيمة توازن مائي زيتي أقل والكمية المتزايدة منه تؤدي لزيادة فرص تشكل الجيل الحساس لدرجة الحرارة عند التماس مع الماء ما يعمل عائقاً لنفوذ الدواء وعاملاً لضبط تحرر المادة الدوائية وتأخير تحررها[85].
- تُعرّف درجة التجلتن (gelation temperature) بأنها درجة حرارة التحول من المحلول للهلامة وتُعدّل حرارة التجلتن للصيغ الحاوية على البولوكزامير بمزج عدة أنواع من البوليكزامير ذات أوزان جزيئية مختلفة أو إضافة شوارد أو تغيير حموضة الوسط[86].

III. القواعد الدسمة النصف صنعية:

هي استرات لحموض دسمة طويلة السلسلة أحادية أو ثنائية الغليسيرول[87]، ويوضح الشكل(18) البنية الكيميائية العامة للأسس الدسمة المستخدمة في صناعة التحاميل.



الشكل (18): البنية الكيميائية العامة للأسس الدسمة المستخدمة في صناعة التحاميل[75]

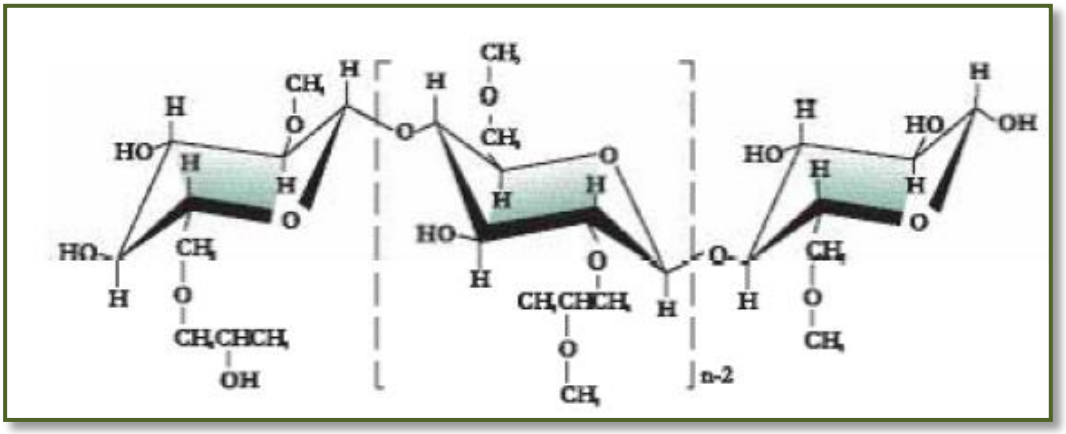
- يعد الانصهار التام للتحميلة في وسط الانحلال شرطاً أساسياً لتحرر المادة من التحاميل ذات الأساس الدسم إذ يكون التحرر نتيجة لانصهار الأساس ومن ثم هجرة أجزاء الدواء إلى الحيز بين الكتلة المنصهرة ووسط الانحلال ثم تصبح هذه الأجزاء على المستوى الجزيئي بتماس مع مخاطية المستقيم[88].
- تسلك الأسس الدسمة للتحاميل سلوك السوائل النيوتونية وإضافة المادة الدوائية أو التوين 80 تزيدان من لزوجة السواغ الدسم لكنها لا تؤثر على انسيابية السواغ (rheological behavior) وبالتالي فهي لا تعوق تحرر المادة الدوائية من الشكل الصيدلاني[89].

IV. التوين 80 (polyethylene sorbitan fatty acid ester) :

عامل فعال على السطح غير متشرد محب للماء وذو توازن مائي زيتي يبلغ(HLB)=15 أُضيف التوين 80 إلى كل من الويتبسول H15 وإلى النوفاتا BCR في الصيغ المُصنعة، إذ يتم إدخال الليفودروبروبيزين في قاعدة التحاميل المصهورة بعد رذ المادة الدوائية في التوين 80 والتحريك حتى التجانس التام [121،89]، كل أنواع العوامل الفعالة على السطح تقوم بدور مهم بتحرير الدواء من التحاميل[77]، وذلك بحسب طبيعتها وتركيزها بالصيغة[88].

V. هيدروكسي بروبيل ميتيل السيللوز:

تمتلك مشتقات السلليوز (بولي سكاريدات من المملكة النباتية) وزناً جزيئياً عالياً وهي متماثرات لسلاسل من الغلوكوز غير متفرعة تكون مرتبطة عبر روابط غليكوزيدية بيتا 1-4. ويوضح الشكل (19) بنية هيدروكسي بروبيل ميتل السيللوز.



الشكل (19): بنية هيدروكسي بروبيل ميتل سيللوز[75]

يحتوي هيدوركسي بروبيل ميتل السيللوز (HPMC)على وحدات سيللوز فيها ثلاث مجموعات هيدروكسيل قابلة للاشتقاق بمجموعات الميتيل والهيدركسي بروبيل[75] وهوبلمر منحل بالماء غير متشرد، HPMC K15 هو الأكثر استخداماً بسبب اماهته السريعة إذ يتهلم بمجرد تلامسه مع الماء، ثابت في درجات حموضة تتراوح بين 3- 11 ومقاوم لتأثير الأنزيمات[40].

يستخدم HPMC K15 كرافع قوام بتركيز 5% ومحسن للانحلالية ويؤمن تحرراً مضبوطاً بالتركيز بين 10 - 80%، من خلال تشكيل شبكة حلولة بالماء حابسة للمادة الدوائية على سطح وداخل التحميلة، إذ يترطب القالب بالسائل المستقيمي بعد إدخال التحميلة إلى المستقيم ويبدأ سطح البلمر بالتميه وتتشكل روابط هيدوجينية بين مجموعات الأوكسجين الايترية ووظائف الهيدروكسيل في البلمر فتتكون طبقة هلامية لزجة حاجزية تعوق ولوج الماء وبالتالي سيُحدد تحرر المادة الدوائية من قوالب HPMC بتركيز البلمر، سماكة الجيل المتشكل، حركة سلاسل البلمر ونفوذية الدواء[40،91،90].

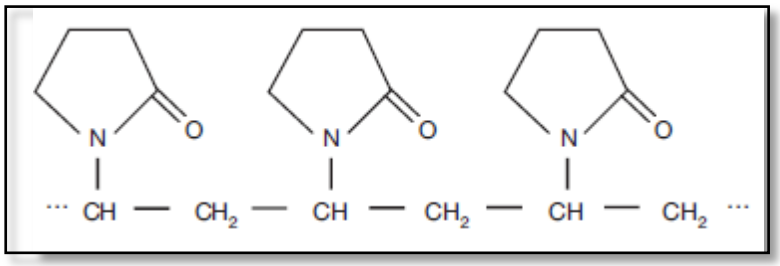
VI. مونو ستيئرات الغليسيرول (كوتينا GMS):

تستخدم مونو ستيرات الغلليسيرول لتعزيز تحرر المادة من الشكل الصيدلاني فهي عامل استحلابي غير متشرد وملدن ومحسن لامتصاصية المواد الدوائية في موضع الامتصاص، إن وجود العامل الفعال على السطح الغير متشرد قد يزيد أو ينقص من تحرر المادة في الزجاج سلباً أو إيجاباً بحسب نوع وتركيز العامل الفعال على السطح[77].

- يؤدي الاستخدام المستمر للتحاميل المُصنعة من البولي ايتيلين غليكول أو الأسس الدسمة الثلاثية الغليسيريد مثل الوتيبسول لتأثير مخرش على مخاطية المستقيم، يُخَفف ذلك الأثر بإضافة المونو غليسيريدات إلى الصيغة[25,94].

VII. بولي فينيل بيروليدون PVP K30:

- بلمر حلول بالماء ذو وزن جزيئي 50000-55000 دالتون ودرجة تحول زجاجي 167 درجة مئوية، تعطي محاليله المائية بنسبة 1% لزوجة مقدارها 1.201–1.281(mPa.s)[92]، يبين الشكل (20) بنية البولي فينيل بيروليدون المنحل بالماء.



الشكل (20): صيغة البولي فينيل بيروليدون المنحل في الماء [49]

يستخدم لزيادة انحلالية المواد الدوائية عبر قدرته على تشكيل معقدات منحلة بالماء، ما يزيد من توافرها الحيوي كما أن له خواص رافعة للقوام وخصوصاً في التحاميل[49] إن للوزن الجزيئي للبولي فينيل بيروليدون ونسبته في الصيغة أهمية في تحديد قدرته على زيادة انحلالية المواد الدوائية ويعتبر PVP K30 هو الأفضل في هذا المجال[49]، كما يمتلك PVP K30 خواص تطيل التحرر حيث يشكل شبكة أو ندف محبة للماء حابسة للمادة الدوائية وذلك عند استخدام المواد المساعدة لتحقيق التحرر المديد مثل حمض السيتريك والغول السيتيلي ومركباتهما، حيث تضاف المادة الدوائية بشكل مزيج مع PVP K30 إلى مصهور الأساس الدسم، وذلك لضبط أو تنظيم تحرر المادة الفعالة من التحاميل[49]. مع الإشارة إلى أن وجود الـPVP K30 لا يؤثرعلى قيمة التوتر السطحي أو أداء العامل الفعال على السطح (المونو ستئيرات الغليسيرول) الموجود بالصيغة [49].

2-2- الأدوات:

يبين الجدول (5) المواد التي تم استخدامها في الدراسة. وقد تم التأكد من كفاءة وأداء المعدات المستخدمة بمقارنتها بمرجع معياري وتتم العملية ضمن ظروف مشابها للظروف التي يتم فيها استخدام وتشغيل الأدات.

جدول (5): الأدوات والأجهزة التي تم استخدامها في الدراسة

اسم الجهاز	الشركة المُصنعة
جهاز التحليل الطيفي في مجال الأشعة المرئية وفوق البنفسجية	Cary 500 Scan-UV-Vis-NIR spectrophotometer EL, USA
جهاز اختبار الذوبان	COPLEY NEG-CIP- UK
فحص التلين	ERWEKA,MPI,Germany
فحص زمن التفتت	COPLEY type:NE4-COPD:UK
فحص القساوة	ERWEKA-APPARATEAU-19359-Germany
جهاز المطياف الضوئي بالأشعة تحت الحمراء	Bruker IR-10049361,Germany
المسح الحراري التفاضلي	METTLER TOLEDO-OH, USA
جهاز قياس حموضة درجة الوسط	CRISON GLP-22, Spain
ميزان حساس(p=0.001)	Sartorius Weighing-Goettingen-AZ153,Germany
جهاز تعيين قدرة التدوير البصري	POLARIMETER,A.KRUSS
المجهر الضوئي الاستقطابي	OLYMPUS-BX41,JAPAN
تعيين نقطة الانصهار	BUCHI Melting Point B=540,Germany

2-3- الطرائق (Methods):

2-3-1- التأكد من ذاتية المادة:

تم التأكد من ذاتية المادة عن طريق إجراء مسح بالأشعة تحت الحمراء ومسح حراري تفاضلي، لكل من المادة المرجعية أو العياري (Standard) والمادة التي تم العمل بها في البحث ومقارنة المخططات الناتجة.

2-3-2- التأكد من مصدوقية طريقة المقايسة المتبعة (Validation):

- تم ذكر طريقة مقايسة المادة في دستور الأدوية الأوروبي الاصدار السابع والذي ينص على معايرة المادة معايرة لا مائية باستخدام مقياس الكمون لتحديد نقطة الانقلاب الثانية وانتهاء المعايرة ولكن الطريقة بحاجة لكمية كبيرة من المحلات العضوية وكمية كبيرة من المادة الفعالة. تم تطوير طريقة تحليلية لمقايسة المادة وفحوص الذوبان في الزجاج، وتم توثيق مصدوقية الطريقة التحليلية المتبعة في البحث وفق المؤتمر الدولي للموائمة (ICH) من خلال إجراءات الخطية والمضبوطية والدقة (الوسطى والتكرارية) والمتانة والنوعية وحساب حدي الكشف والكم[95,96].
- توثيق المصدوقية هي دليل موثوق يثبت بدرجة عالية من الثقة أن العملية المحددة سوف تؤدي وباستمرار لمنتج يطابق معايير القبول والجودة المطلوبة المحددة مسبقاً، ولاعتماد أي طريقة تحليلية غير دستورية لابد من إجراء توثيق لمصدوقيتها[96].
- الطريقة التحليلية المُتبعة في البحث تتفق مع أبحاث منشورة حول مقايسة المادة في البلازما عند الكلاب قام بها (Lin Yan) وزملاؤه عام 2006[97].
- كما يعتمد الدستور الأوروبي على استخدام الكروماتوغرافيا السائلة لفصل الشوائب ونواتج التخرب وهي Impurity C, Impurity B، المصاوغات المرآتية[36].

جدول (6) نسب الشوائب في المادة المستخدمة في البحث وفق الشهادة التحليلية الواردة من المصدر[98]

نوع الشائبة	المواصفة الدستورية	النتائج
Impurity B	% 0.5≥	N.D
Total impurity	% 0.6≥	0.07%
Dextrodropropizine	% 2.0≥	0.55%

الشروط التحليلية:

I. تحديد طول موجة الامتصاص الأعظمي:

تم وزن 2.4 ملغ من المادة الدوائية الفعالة ووضعها في بالون معايرة سعة 10 مل، ثم إكمال الحجم إلى خط العيار بالوقاء الفوسفاتي ذي درجة الحموضة 7.2. أُخذ 1 مل من المحلول السابق ووُضع في بالون معايرة آخر سعة 10 مل وتم إكمال الحجم إلى خط العلام بالوقاء الفوسفاتي السابق المُحضر وفق الدستور الأمريكي[84]، تم التأكد من حموضة الوقاء باستخدام جهاز قياس الحموضة وإجراء مسح طيفي للمادة بين طولي الموجة (400-200) nm باستخدام جهاز (COPLEY NEG-CIP-UK No:19695)

II. تحضير الوقاء الفوسفاتي:

يتم حل 4 غ من هيدروكسيد الصوديوم في بالون سعة 500 مل بالماء المقطر ويُكمل الحجم حتى خط العيار للحصول على محلول 0.2 مول/ل.

يتم حل 27.22 غ من فوسفات وحيدة البوتاسيوم (KH_2PO_3) في بالون 1 ليتر ثم يُكمل الحجم حتى خط العيار بالماء المقطر للحصول على محلول 0.2 مول/ل.

في بالون 1 ليتر يضاف 173.5 مل من المحلول الأول مع 250 مل من المحلول الثاني ويُكمل الحجم حتى خط العيار للحصول على وقاء فوسفاتي ذو pH=7.2 وذلك حسب دستور الأدوية الأمريكي 34[84]

خطوات توثيق المصدوقية[95]:

تشمل المصدوقية التحقق من النوعية، الخطية، المضبوطية، الدقة والتكرارية، متانة الطريقة وحساب حدي الكشف والكم.

i. النوعية (specification):

وهي قابلية الطريقة التحليلية على تحديد المادة المفحوصة بشكل واضح بوجود مواد أخرى مثل السواغات، الشوائب، ونواتج التخرب، باعتبار AP هو امتصاص البلاسيبو، AS هو امتصاص العينة، V هو الحجم مقدراً بالمل، L هو كمية المادة المعنونة، C هو التركيز مقدراً بـ ملغ/مل يتم التحقق من أن ناتج العلاقة:

$$\frac{C * AP * V * 100}{AS * L}$$

يساوي أو أصغر من 2% من أجل كل الصيغ وفي كل النقاط الزمنية التي تم فيها الاعتيان وذلك بين (Placebo) يحوي مزيج السواغات بذات النسب الداخلة في التحاميل من جهة والتحاميل الحاوية على المادة الدوائية من جهة أخرى.

ii. الخطية (Linearity):

وهي قابلية الطريقة التحليلية لإعطاء نتائج متناسبة طرداً مع تركيز المادة المفحوصة في العينة ضمن المجال المعطى، يتم تحضير سلسلة معيارية من الليفودروبروبيزين وذلك بنقل كمية من المحلول الأم ذي التركيز (240) مكغ/مل ومن ثم تمديده بالمحلول الموقى الفوسفاتي ذي pH 7.2 في بالون 100مل حتى خط العيار ليعطي التراكيز المطلوبة وفق الجدول (7):

جدول (7) السلسلة العيارية المحضرة لدراسة خطية الطر يقة التحليلية

الحجم المنقول من المحلول الأم(مل)	الحجم النهائي للمحلول(مل)	تركيز محلول المادة(مكغ/مل)
0	100مل	0
1	100مل	2.4
3	100مل	7.2
5	100مل	12
7	100مل	16.8
8	100مل	19.2
9	100مل	21.6
10	100مل	24
11	100مل	26.4
12	100مل	28.8

iii. المضبوطية (Accuracy):

هي مدى تقارب نتائج الفحص المأخوذة من الطريقة قيد الدراسة من القيمة الحقيقية ويطبق هذا الفحص ضمن مجال الطريقة وذلك كما يلي:

تؤخذ 3 عينات بتراكيز مختلفة (80-100-120)% ثم يجرى القياس 3 مرات ويستخدم معادلة الخط البياني الناتج من دراسة الخطية لحساب التركيز الفعلي لكل عينة وليكن A ثم نحسب النسبة المئوية لكل عينة باستخدام العلاقة التالية:

(النسبة المئوية للعينة = التركيز الفعلي للعينة A/التركيز النظري للعينة*100)

يُحسب وسطي النسبة المئوية للعينات التسعة ($\bar{A}$) ثم يحسب الخطأ النسبي من العلاقة

$$RSD\% = \frac{(R - \bar{A}) * 100}{R}$$

حيث R هي قيمة معايرة المادة الفعالة مأخوذة من شهادة تحليل الشركة المصنعة للمادة. يجب ألّا تكون قيمة الخطأ النسبي أكبر من 2%.

iv. الدقة والتكرارية (Precision and Repeatability):

تشمل الدقة الوسطى والتكرارية.

A. الدقة الوسطى (Intermediate Precision):

وهي مدى تطابق نتائج عدة عينات مقتطعة من عينة متجانسة عند تكرار الطريقة التحليلية المدروسة عليها باختلاف شرطين من الشروط التحليلية على الأقل (المحلل، الجهاز، الزمن، الكواشف، الحرارة).

أجريت ثلاث مكررات عند ثلاث تراكيز 80 /100/ 120%حيث تحضر كل عينة بأخذ وزنة منفصلة ثم يتم تحديد التركيز الفعلي بعد تغيير كلٍ من تاريخ التحليل والجهاز، تُحسب نسبة الاسترداد والنسبة المئوية لكل عينة والانحراف المعياري النسبي.

يجب أن يكون الانحراف المعياري النسبي أقل من (2%)

B. التكرارية (Repeatability):

وهي دراسة مدى تطابق نتائج قياس عدة عينات مقتطعة من عينة متجانسة عند تكرار الطريقة المدروسة عليها بنفس الشروط، أجريت ثلاث مكررات لثلاث تراكيز 80 /100/ 120% حيث تُحضّر بأخذ وزنة منفصلة لكل عينة وإذابتها كما في السلسة ثم يجرى القياس للعينات السابقة بنفس الشروط التحليلية (المحلل، الجهاز، اليوم) تُحسب النسبة المئوية لكل عينة ثم الانحراف المعياري النسبي حيث يجب أن يكون الانحراف المعياري النسبي أقل من 2%.

v. متانة الطريقة (Robustness):

وهي قياس قدرة الطريقة على بقائها غير متأثرة بالتغيرات الطفيفة في شروط الطريقة التحليلية حيث تم الاختبار بتغيير قيمة pH بين 7- 7.2 – 7.4 .

يُحسب RSD% يجب ألّا يزيد عن 2%.

vi. حد الكشف (Detection Limit):

هو الكمية الأقل التي يمكن كشفها من المادة الدوائية المراد تحليلها في العينة ويحسب من العلاقة:

$$3.3 * \frac{SD}{Slope}$$

حيث SD هو الانحراف النسبي، Slope هو ميل خط السلسلة العيارية.

vii. حد الكم (Quantitation Limit) :

الكمية الأقل من المادة الدوائية المراد تحليلها في العينة والتي يمكن قياسها بدقة ومضبوطية مقبولتين ويحسب من العلاقة

$$10 * \frac{SD}{Slope}$$

2-3-3- طرائق التحضير والصياغة:

a) تم تحديد أبعاد المادة الدوائية المُستخدمة في التصنيع إلى ما دون 125 ميكرون بامرار المادة عبر منخل 125 ميكروناً (CISA,sieve shaker mod,RP,09) نظراً لأهمية حجم أجزاء المادة الدوائية في تغيير لزوجة قاعدة التحاميل وتحرر المادة في الزجاج[50].

b) تم تصنيع صيغ مختلفة تحتوي كلاً منها على 60 ملغ/تحميلة من الليفودروبروبيزين بطريقة الصهر والصب بالقالب (melting and molding technique)[99] وفق مايلي:

- يتم مزج وصهر السواغات المستخدمة باستخدام حمام مائي، حيث تُضاف كل مادة ببطء وفق درجة انصهارها ووفق قاعدة المزج الهندسي لضمان تجانس توزع المادة الفعالة في المزيج، مع التحريك المستمر بسرعة 150 دورة/دقيقة تقريباً، يجري العمل بدرجة حرارة أكبر بـ 10-20 من درجة انصهار المادة لضمان انصهار كل بلورات السواغ، مع تجنّب التسخين لأكثر من 66 درجة، يتم التحريك لمدة بين 2-4 د ثم تُصب الصهارة الناتجة في القالب بعد تبريدها قليلاً، بأدنى حرارة ممكنة إذ قد يؤدي الفرق الكبير بين حرارة التصلب وحرارة الصب إلى مشكلات عديدة منها تزهر السواغ الدسم (polymorphism) والتكسر الناتج عن انكماش السواغ الدسم، وترسب المادة الدوائية، ثم يتم التبريد حتى 25 درجة.
- يتم حساب عامل الإزاحة لكل صيغة وكمية السواغ الواجب إضافته أثناء التصنيع بتطبيق المعادلات التالية:

$$f = \frac{100(E-G)}{G*x} + 1 \qquad Tm = E - \sum_{i=1}^{n} f1 * s1$$

f عامل الإزاحة.

E وزن التحاميل المصنعة من السواغ فقط.

G وزن التحاميل الحاوية على نسبة معينة من المادة الدوائية مع السواغ.

x نسبة المادة الدوائية في التحاميل المصنعة

s الجرعة الدوائية في كل تحميلة[100].

جدول (8) يوضح قيمة عامل الإزاحة وكمية السواغ الواجب إضافتها لكلٍ من الصيغ المحضرة

الصيغ	كمية السواغ المضافة (ملغ)	عامل الإزاحة
F1	1268.264	0.862259
F2	1264.536	0.874403
F3	1267.271	0.862155
F4	926.6389	0.393515
F5	1049.583	0.640288
F6	1044.294	0.57844
F7	1027.12	0.647995
F8	1029.339	0.877676
F9	1038.189	0.863512
F10	1017.638	0.922696
F11	1031.41	0.893162
F12	1040.358	0.894036
F13	1215.567	0.973877
F14	1241.14	0.897672
F15	1222.56	0.857328
F16	998.1828	0.302865
F17	980.8311	0.536148
F18	984.337	0.610515
F19	1010.858	0.735697
F20	1002.857	0.702381
F21	1014.375	0.643742

- ينبغي أن يتم صب التحاميل بالقالب بسرعة، وتوضع التحاميل فيما بعد في رقاقة ألمنيوم، وتحفظ في البراد بدرجة 4° درجة مئوية في المجفف مع استخدام حبيبات كلور الكالسيوم (ماص للرطوبة)[83] .
- لم تتجاوز الفترة الزمنية بين تصنيع التحاميل والاختبارات المطبقة عليها عن 5 أيام[83] .

c) تحقق طريقة الصهر والصب بالقالب عدة ميزات منها[45] :

- تصنيع التحاميل خلال وقت قصير.
- تزيد عملية التحريك المستمر للمادة الدوائية مع السواغ أثناء التصنيع من تجانس توزع المادة الفعالة في قاعدة التحاميل.
- إنتاج مبعثرات صلبة إذ تتحول المادة الدوائية إلى الحالة اللابللورية، أو قد تصبح البلورات أصغر مما يزيد من انحلالية المادة الفعالة وتوافرها الحيوي.
- تمتاز البلمرات الحساسة للحرارة والمحبة للماء التي تم استخدامها بالبحث (البولي ايتيلين غليكول والبوليكزامير) بأنها ذات درجات انصهار منخفضة، فهي تنصهر أثناء التحضير عند الدرجة 50° درجة مئوية، ما يجنب تخرب المادة الدوائية بسبب ارتفاع درجة انصهار المادة الدوائية عن درجة حرارة التصنيع[45]

d) شملت الدراسة تصنيع عدة صيغ بهدف تحديد النسبة المثلى لكل إضافة للوصول إلى التحرر المطلوب، وقد تم اختيار قواعد التحاميل المصنعة مع الأخذ بعين الاعتبار الأمور التالية[83,77] :

- يكون الدواء جاهزاً للامتصاص بعد أن يتحرر من التحميلة، ثم يتوزع في السوائل المحيطة بالتحميلة، وينحل في السوائل، ليحصل تماس كبير للدواء مع أغشية المستقيم. يجب أن يتم اختيار الأساس بحيث تُعلق المادة الدوائية بالسواغ ولا تنحل وذلك كي تتم مغادرة الدواء للسواغ داخل المستقيم.
- ينبغي أن يكون فاصل انصهار الأساس مناسباً، وذو قدرة على التقلص ضمن مدى مناسب ودرجة انصهار أقل من حرارة المستقيم 36.2-37.6 درجة مئوية.

- قدرة السواغ على امتصاص الماء بما يحتويه من عوامل استحلابية ضمن تركيبه.
- يعتمد انتشار المادة الدوائية إلى مخاطية المستقيم على لزوجة السواغ الحامل ما يؤثر على سطح التماس بين التحميلة وسوائل المستقيم وعلى ترسب المادة ضمن التحميلة ونفاذها إلى وسط الامتصاص، الإضافات المختلفة التي تضاف للسواغات الدسمة من عوامل فعالة على السطح أو بوليميرات أو شموع تؤثر على درجة انصهار قاعدة التحاميل وعلى خواص اللزوجة والانسيابية وبالتالي يؤثر على تحرر المادة وامتصاصها وبالتالي على توافرها الحيوي[89].
- تزداد درجة التجلتن بزيادة نسبة البولوكزامير407، ما يؤدي لصعوبة في عملية صب الصهارة ضمن قوالب التحاميل[101,45]، ولهذا لم يُستخدم بنسبة أكبر من 4% في تصنيع التحاميل المدروسة، وقد تم استخدام البولوكزامير407 من قبل الباحث (Jei-Man Ryu) عام 1999 بنسبة 0.6% لتصنيع تحاميل البروبرانولول السائلة[102].

e) تم استخدام المواد التالية بنسب مختلفة لدراسة تأثيرها على الصفات الفيزيائية والكيميائية للتحاميل المُصنعة:

- التوين 80: العامل الفعال على السطح في الصيغ المحبة للدسم.
- البروبيلين غليكول: العامل الملدن المساعد على الانحلال في الصيغ المحبة للماء.
- HPMC K30، البولوكزامير 407: العوامل المشكلة للهلامة في الصيغ المحبة للماء مديدة التحرر.
- مونو ستيرات الغليسيرول (Cutina GMS): العامل الفعال على السطح ذو الطبيعة الدسمة والرافع لدرجة انصهار الأساس الحامل في الصيغ الدسمة مديدة التحرر[87].

تبين الجداول (9 , 10 , 12,11) الصيغ التي تم تحضيرها في الدراسة.

2-3-3-1- صيغ تحاميل اليفودروبروبيزين من الأسس المحبة للماء آنية التحرر:

جدول (9) تركيب الصيغ ذات الأساس المحب للماء الآنية التحرر

الصيغ	PEG400(%)	PEG1500(%)	PEG4000(%)	PG(%)	Poloxamer188(%)
F1	5	47.5	47.5	0	0
F2	5	45	45	5	0
F3	5	44	44	7	0
F4	0	0	0	0	100
F5	0	0	0	30	70
F6	0	0	0	50	50

2-3-3-2- صيغ تحاميل الليفودروبروبيزين من الأسس الدسمة آنية التحرر:

جدول (10) تركيب الصيغ ذات الأساس الدسم آنية التحرر

الصيغ	Witepsol H15(%)	Novata BCF(%)	Tween 80(%)
F7	100	0	0
F8	95	0	5
F9	90	0	10
F10	0	100	0
F11	0	95	5
F12	0	90	10

2-3-3-3- صيغ تحاميل الليفودروبروبيزين من الأسس المحبة للماء مديدة التحرر:

جدول (11) تركيب الصيغ ذات الأساس المحب للماء مديد التحرر

الصيغ	PEG 1000(%)	PEG 6000(%)	HPMC H15(%)	PG (%)	Poloxamer 188(%)	Poloxamer 408(%)
F13	47.5	37.5	5	10	0	0
F14	45	35	10	10	0	0
F15	40	30	20	10	0	0
F16	0	0	0	30	69	1
F17	0	0	0	30	68	2
F18	0	0	0	30	66	4

2-3-3-4- صيغ تحاميل الليفودروبروبيزين من الأسس الدسمة مديدة التأثير:

جدول (12) تركيب الصيغ ذات الأساس الدسم الآنية التحرر

الصيغ	Witepsol H15(%)	PVP K30(%)	Monostearate glycerl(%)
F19	93	2	5
F20	88	2	10
F21	78	2	20

2-3-4- الفحوص الفيزيائية للتحاميل المحضرة:

تمت الفحوص الفيزيائية وفق دستور الأدوية الأوروبي وهو الدستور الوحيد الواصف لفحوص التحاميل النوعية[26].

2-3-4-1- اختبار تجانس الوزن[36]:

تم وزن عشرين تحميلة باستخدام ميزان حساس من نوع (Sartorius,AG GOTTINGEN,Germany M2P 11710709) ومن ثم حساب الانحراف النسبي عن متوسط الوزن.

2-3-4-2- اختبار تجانس المحتوى (Uniformity of dosage units)[99]:

تم الاختبار على عشرة تحاميل إذ تم قياس امتصاصية المادة الفعالة في كل تحميلة عند طول موجة 240 نانومتر، باستخدام جهاز المطياف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية من نوع (Cary500 ScanUV Vis NIR spectrophotometer EL02015161).

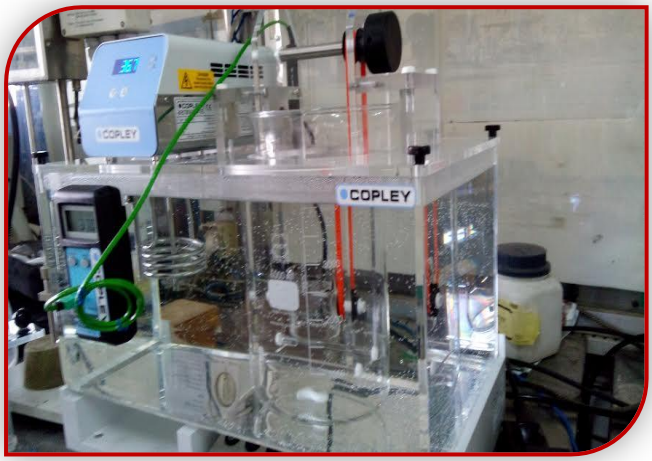
يتم استخلاص المادة الفعالة من السواغ بوضع التحاميل في بالون سعة 50 مل ويُكمل الحجم بالوقاء الفوسفاتي pH 7.2 إلى خط العيار، توضع البوالين في جهاز التحريك فوق الصوتي (Phylo,Italy,USH-IoD) بدرجة حرارة (37±1) درجة مئوية لمدة 4 ساعات ثم يُسحب 10مل وتُوضع في بالون 50 مل ويُكمل الحجم حتى خط العيار بالوقاء الفوسفاتي ذو درجة الحموضة 7.2[117,76].

2-3-4-3- اختبارالقساوة (Hardness):

يتم باستخدام جهاز فحص قساوة التحاميل من نوع (ERWEKA-19359 Germany) وذلك بعد تخزين التحاميل مدة 24 ساعة بدرجة حرارة الغرفة 25°، يتضمن تطبيق أوزان 200 غ حتى التصدع وهو يكشف مدى تحمل التحميلة لظروف النقل والاستخدام من قبل للمريض، تم إجراء الاختبار بثلاث مكررات وحساب المتوسط والانحراف المعياري لكل صيغة[99,77].

2-3-4-4- اختبار زمن التفتت (Disintegration test):

يتم باستخدام جهاز (COPLEY,NE4-COPD:UK) يضم الجهاز حجرة معدنية تحتوي منخل ذو 39 ثقباً وتكون منغمسة في بيشر يحتوي 4 ليترات من الماء المقطر، إذ تتوضع الحجرة تحت الماء مسافة 90 ملم وتقلب كل عشرة دقائق أثناء الفحص دون إخراجها من الماء، وقد تم إجراء الاختبار بثلاث مكررات لكل صيغة وحساب المتوسط والانحراف المعياري [104]. يوضح الشكل (21) جهاز فحص زمن التفتت.



الشكل (21) يوضح جهاز التفتت المستخدم لتحديد زمن تفتت التحاميل

2-3-4-5- اختبار زمن الاختراق(Suppository penetration test):

يتم باستخدام جهاز فحص زمن التلين (ERWEKA PM3 Germany) وهو يقيس الزمن اللازم لتصبح التحميلة لينة لدرجة كافية لنفوذ عمود زجاجي على طول التحميلة بشكل شاقولي بعد وضع العمود والتحاميل في حمام مائي 37° درجة مئوية، وقد تم إجراء الاختبار بثلاث مكررات لكل صيغة وحساب المتوسط والانحراف المعياري [99].

2-3-4-6- قياس درجة الانصهار(Determination of melting point):

توفر نقطة الانصهار معلومات دقيقة عن السيطرة والاتساق في عملية الإنتاج وتتم باستخدام جهاز تحديد نقطة الانصهار (BUCHI Melting Point B=540)[99] ، وقد تم إجراء الاختبار بثلاث مكررات لكل صيغة وحساب المتوسط والانحراف المعياري.

2-3-5- دراسة البينة البلورية وتداخل المادة الدوائية مع السواغات المستخدمة[105]:

قد يؤدي التداخل بين المادة الدوائية والسواغ إلى انخفاض في الفعالية العلاجية، صعوبة بالتصنيع والصياغة، تفاعلات حمض - أساس بين المواد الداخلة بتركيب الشكل الصيدلاني، تشكيل محاليل أو مبعثرات صلبة ما قد يزيد انحلالية ومعدل ذوبان المادة الدوائية وهذا بدوره يزيد من التوافر الحيوي ويزيد من الفعالية الدوائية في حال كان معدل ذوبان المادة الدوائية هو الخطوة المحددة لمعدل وصول الدواء إلى منطقة الامتصاص.

يتم استخدام عدة تقنيات من أجل التقييم السريع والدقيق لإمكانية حدوث تداخل بين السواغ والمادة الدوائية ومنها:

1- المسح الحراري التفاضلي differential scanning calorimetry (DSC)

2- التحليل الحراري التفاضلي differential thermal analysis (DTA)

3- مقياس الوزن الحراري thermogravimetry (TG)

4- المجهر ذو الصفيحة الساخنة hot stage microscopy (HSM)

5- قياس طيف المسح بالأشعة تحت الحمراء Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)

6- استخدام الأشعة السينية X-ray powder diffraction (XRPD)

7- المجهر الالكتروني الماسح scanning electron microscopy (SEM)

وتُعدّ تقنيات المسح الحراري التفاضلي وقياس طيف المسح بالأشعة تحت الحمراء من أكثر التقنيات المستخدمة في هذا المجال[105] وهي الفحوصات التي تم القيام بها قبل تصنيع التحاميل المدروسة بهدف دراسة امكانية حدوث تفاعل مباشر فيزيائي أو كيمائي بين المادة الدوائية والسواغات المدروسة، بالرغم من أن تقنية استخدام الأشعة السينية هي المفضلة لدراسة البنية البلورية واللابلورية للمواد الدوائية إلا أنه تم الاكتفاء باستخدام تقنيات المسح الحراري التفاضلي والمسح بالأشعة تحت الحمراء ورؤية بلورات المادة باستخدام المجهر الاستقطابي في هذا البحث ليتم تطبيق الفحص بالأشعة السينية فيما بعد[85].

2-3-5-1- المسح الطيفي باستخدام الأشعة تحت الحمراء (FT-IR scan)[45] :

تمّ القيام بالمسح بالأشعة تحت الحمراء لكلٍ من:

- مادة الليفودروبروبيزين (Raw material, Standard) للتأكد من هوية المادة.
- السواغات PEG4000/ بوليكزامير188/ وتيبسول H15/ نوفاتا BCR/ PVPK30/ HPMC k15/ مونو ستئيرات الغليسيرول كل على حدة.
- المزيج الفيزيائي لكلٍ من السواغات مع المادة الدوائية بنسبة 50:50%.

وذلك بهدف دراسة إمكانية حدوث تفاعل مباشر بين المادة الدوائية والبلمرات المستخدمة في صياغة التحاميل.

تم القياس مباشرةً دون الضغط مع بروميد البوتاسيوم باستخدام جهاز المطياف الضوئي بالأشعة تحت الحمراء من نوع (Bruker IR 10049361,Germany).

2-3-5-2- المسح الحراري التفاضلي Thermal analysis (DSC) [45]:

إن طرق التحليل الحراري هي الأكثر استخداماً لكشف التداخل والتآثر بين المادة الدوائية والسواغ وذلك بمقارنة المخططات الحرارية للمادة منفردة وللمادة مع السواغات المستخدمة على التتابع وتناقش النتائج على ضوء التُعدّيلات التي تطرأ على المخطط الحراري الخاص بالمادة بوجود السواغ، حيث تم مزج المادة الدوائية مع السواغ بهاون بورسيليني ويتم المزج بين المواد ذات الوزن الجزيء نفسه وفق النسب الجزيئية أما المواد المختلفة بأوزانها الجزيئية فيكون المزج وفق النسب الكتلية[105]، كما يعتبر المسح الحراري التفاضلي التقنية الأمثل لتحديد وجود المادة في المبعثر الصلب بشكل لا بلوري أو بلوري أو مبعثر على المستوى الجزيئي حيث تبين التقنية تحول شكل بلوري لشكل بلوري آخر أكثر ثباتاً كما أن اختفاء قمة الانصهار لمادة يعني تحولها من الشكل البلوري إلى الشكل اللا بلوري، ويكشف وجود تداخل بين المادة والسواغ الذي قد يخفض من بلّورية المادة وبالتالي يزيد من انحلاليتها[50,85].

تتعرض كل من العينة والشاهد في جهاز مسح الحرارة التفاضلي إلى تسخين خطي، مع الحفاظ عليهما ضمن شروط التوازن الحراري، لا يسجل الجهاز هنا تغير درجة الحرارة وإنما التدفق الحراري إلى النظام الذي يعدّ ضرورياً للحفاظ على شروط التوازن الحراري [50].

أُستخدم جهاز (METTLER TOLEDO, OH, USA)، وُضعت العينات المأخوذة (من رتبة 4 – 5 ملغ) في حجرة ألمنيوم مفتوحة بينما تُستخدم حجرة أخرى من الألمينيوم كشاهد وتُرفع درجة الحرارة من 30°- 350° درجة مئوية بمعدل 5° درجات بالدقيقة.

تم القيام بالمسح الحراري التفاضلي لكلٍ من :

- مادة الليفودروبروبيزين (Raw material, Standard) للتأكد من هوية المادة.
- السواغات PEG4000/ بوليكزامير188/ وتيبسول H15/ نوفاتا BCR/ PVPK30/ HPMC k15/ مونو ستئيرات الغليسيرول كل على حدة.
- المزيج الفيزيائي لكلٍ من السواغات مع المادة الدوائية بنسبة 50:50%.

2-3-5-3- تعيين التدوير البصري(Optical Rotation):

للمادة الفعالة حيوياً قدرة على حرف الضوء المستقطب إلى اليسار ولذلك تمّ فحص القدرة التدويرية للمادة باستخدام جهاز الضوء المستقطب (POLARIMETER,A.KRUSS)، وقد تمّ التأكد من أن المادة الدوائية ميسرة قبل وبعد التصنيع وذلك لكل الصيغ التي تمّ تصنيعها[106].

2-3-5-4- رؤية الشكل البلوري واختبار البلورة المعاكسة (Recrystallisation Test):

تم استخدام المجهر المستقطب لإعطاء فكرة عن التركيب الداخلي للبلورات وأشكالها ورؤية بلورات المادة قبل وبعد التصنيع [107] عن طريق عمل مقاطع رقيقية جداً طولية وعرضية في التحاميل مع القليل من التسخين، وذلك لإنقاص لزوجة الأساس الحامل ووضعه فوق شريحة الفحص[108]، وقد تمت رؤية الشكل البلوري للمادة باستخدام جهاز الضوء المستقطب (OLYMPUS,BX41,JAPAN) قبل التصنيع وبعد التصنيع وقياس زاوية انطفاء البلورات، وملاحظة وجود أي بلورات غريبة على سطح التحاميل ناتجة عن تبلور البلمر ما قد يؤدي إلى تخريش المستقيم [109].

2-3-6- فحص الذوبان (Dissolution test)[85،99،110]:

يعطي اختبار الذوبان فكرة عن جدوى تصنيع الشكل الصيدلاني وتحرره بالزجاج، يُعدّ استخدام جهاز الطيف الضوئي UV/VIS spectrophotometric لتحديد الامتصاص الطريقة التقليدية في المقايسة لفحص الذوبان، تمثل المواد التي تبدي امتصاص في مجال فوق البنفسجي مواد حاوية على واحد أو أكثر من حوامل اللون chromophores كالحلقات العطرية الحاوية على النترو، أزوكسي، كاربونيل، أو مجموعات الازو. يقع المجال الديناميكي لامتصاص UV/VIS بين 0.1-2 وذلك من أجل الأجهزة التجارية المتوافرة، أما من أجل التحديد الكمي لأي قياس فيجب أن يقع الامتصاص في المجال بين 0.3-1، من مساوئ هذه الطريقة أن التوين يبدي تداخلاً واضحاً بتركيز بين 0.1-5% عند استخدام طريقة المطياف الضوئي لمعايرة المادة الدوائية، والذي يضاف إلى مستحضرات المواد القليلة الانحلال بالماء لتحسين التبلل والانحلالية، لذا من المهم استخدام التوين بنقاوة عالية لتقليل التداخل مع المادة أثناء المقايسة، أما من ميزات الطريقة فنذكر السرعة والبساطة والتكلفة المنخفضة وهي المفضلة في الفحوص الدورية لضمان الجودة وفي المراحل الأخيرة لتطوير الشكل الصيدلاني[111].

2-3-6-1- شروط فحص الذوبان :

تم استخدام جهاز الذوبان (COPLEY NEG-CIP-UK No:19695) واتباع طريقة المجداف apparatus II، بسرعة 50 دورة في الدقيقة[99]، حجم الوسط 250 مل مكونة من دارئة فوسفاتية ذات درجة حموضة: 7.2±0.05 (تم تحضيره حسب دستور الأدوية الأمريكي USP34) [84,112]، تم سحب عينات بحجم 5 مل بدرجة حرارة 37° ±0.5° عُوضت بالمحلول الموقي والترشيح عبر مراشح ميكرونية بأبعاد 0.45 ميكروناً، تم اختبار 6 تحاميل في كل تجربة وكررت التجربة 3 مرات، جرى حساب المتوسط والانحراف المعياري ورسم منحنيات الذوبان باستخدام برنامج اكسل Excel 2010، تم استخدام سلك معدني خلال الفحص لتأمين غوص الشكل الصيدلاني ذو السواغ الحامل قليل الكثافة والطافي على الماء وفق ما ينص عليه دستور الأدوية الأمريكي[84]، يوضح الشكل (22) السلك المعدني المُستخدم لتأمين غوص التحاميل المدروسة في وسط الانحلال.

الشكل (22) يوضح السلك المعدني الدستوري المستخدم في فحص الذوبان[113]

2-3-6-2- الدراسة الإحصائية لمقارنة منحنيات الانحلال:

تم الاعتماد على اختبار تحليل التباين في اتجاهين (Two Way ANOVA) باستخدام برنامج ((SPSS®10.0 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) للنسبة المئوية المتحررة من الليفودروبروبيزين بمعدل عينة كل خمس دقائق وذلك للصيغ آنية التحرر، وعينة كل 15 دقيقة للصيغ مديدة التحرر، من زمن فحص الذوبان للتحاميل المحضرة. تقارن F المحسوبة مع F الجدولية وتفسر النتيجة كما يلي:

قيمة F (المحسوبة) <قيمة F (الجدولية) أوP>0.05: لا يوجد فارق جوهري معتد به إحصائياً في النسبة المئوية المتحررة من مادة الليفودروبروبيزين وذلك عند تغيير أحد مكونات الأساس الحامل أو تركيزه المستخدم في صياغة التحاميل (أي إن تغيير المكون المدروس في الأساس الحامل أو التركيز المستخدم منه لم يؤدي إلى تغير في منحني الذوبان للمادة الفعالة).

قيمة F (المحسوبة) >قيمة (Fالجدولية) أوP<0.05: يوجد فارق جوهري معتد به إحصائياً في النسبة المئوية المتحررة من مادة الليفودروبروبيزين وذلك عند تغيير أحد مكونات الأساس الحامل أو تركيزه المستخدم في صياغة التحاميل (أي إن تغيير المكون المدروس في الأساس الحامل أو التركيز المستخدم منه يؤدي إلى تغير في منحني الذوبان للمادة الفعالة) [114].

2-3-7- دراسة ثباتية الشكل الصيدلاني[63]:

يتم إجراء الدراسات المسرعة بغرض تحديد أكثر الصيغ المقترحة للمنتوج الدوائي ثباتاً، وتشمل الفحص المظهر والقساوة وزمن التلين ودرجة الانصهار ومحتوى الشكل من المادة الفعالة، حيث تم اختيار الصيغ الأفضل من حيث الصفات الفيزيائية والتحرر الأفضل في الزجاج وحفظ :

- 12 تحميلة من كل صيغة في البراد بدرجة 4 درجات مئوية.
- 12 تحميلة في محم نوع (Carbolite,s33 6RB, England) بدرجة حرارة 30° درجة مئوية (رطوبة نسبية داخل المحم 40%).
- 12 تحميلة في رطوبة نسبية 74.4% (درجة الحرارة 19°) تم تأمينها عن طريق وضع محلول مشبع من كلور الصوديوم في (desiccator) [115].

النتـــائـج

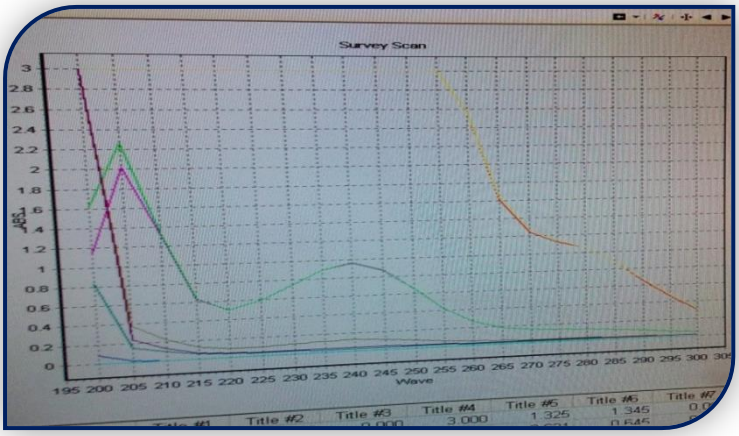
Results

3- النتائج :

3-1- خطوات توثيق المصدوقية (Validation):

3-1-1- تحديد طول موجة الامتصاص الأعظمي:

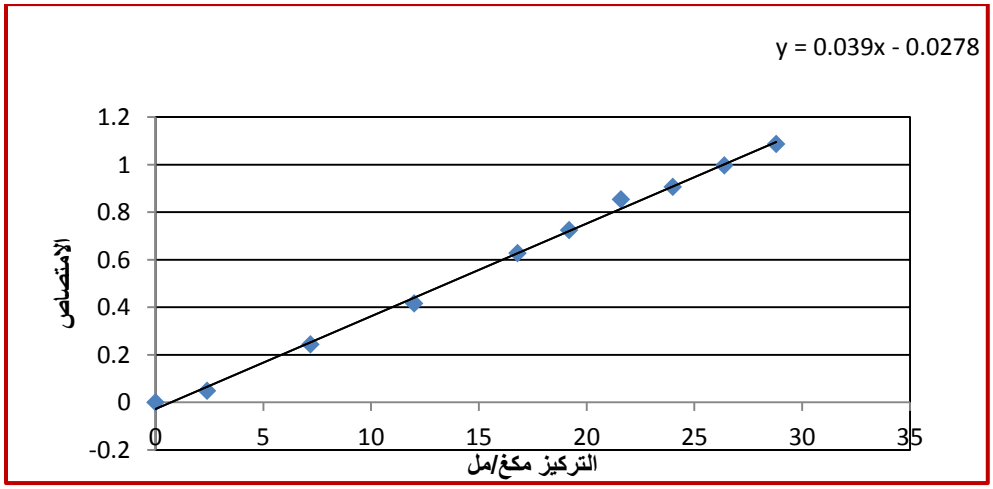
تبين أن طول موجة الامتصاص الأعظمي 240nm بعد إجراء مسح للمادة ضمن المجال الضوئي المرئي وفوق البنفسيجة[97]، ويبين الشكل (23) طول موجة الامتصاص الأعظمي لمادة الليفودروبروبيزين في مجال UV.



الشكل (23) طول موجة الامتصاص الأعظمي لمادة الليفودروبروبيزين في مجال UV

3-1-2- الخطية (Linearity):

تم التحقق منها وفق الشكل (24) إذ بلغ معامل الارتباط 0.9975.



الشكل (24) خطية العلاقة بين تركيز الليفودروبروبيزين وبين الامتصاص الضوئي على جهاز السيبكتروفوتومتر

كان امتصاص تراكيز السلسلة العيارية وفق الجدول (13):

جدول (13) امتصاص تراكيز السلسلة العيارية

Abs	(mcg/ml)	Conc(%)
0	0	0
0.048	2.4	10
0.244	7.2	30
0.416	12	50
0.628	16.8	70
0.724	19.2	80
0.854	21.6	90
0.906	24	100
0.996	26.4	110
1.087	28.8	120

3-1-3- النوعية (specification):

كانت العلاقة المحددة لنوعية الطريقة التحليلية مطبقة من أجل جميع الصيغ ولجميع النقط الزمنية التي أجري فيها الاعتيان والذي تم للبلاسيبو بشكل متزامن مع العينات الحاوية على المادة الدوائية خلال فحص الذوبان.

3-1-4- الدقة الوسطى (intermediate Precision):

تم تغيير التاريخ والجهاز المستخدم وكانت النتائج وفق الجدول (14):

جدول (14) نتائج إجراءات الدقة الوسطى

الأجهزة المستخدمة	تاريخ إجراء الفحص	التركيز النظري للعينات	التركيز العملي لعينات الدقة الوسطى%	الاسترداد%
Cary 500 scan	12.12.2014	80	79.65	99.56
Optizen 3 20u	12.12.2014	80	78.76	98.46
Cary 500 scan	12.12.2014	80	80.09	100.11
Optizen 3 20u	12.12.2014	100	100.72	100.72
Cary 500 scan	12.12.2014	100	100.83	100.83
Optizen 3 20u	27.12.2014	100	97.51	97.51
Cary 500 scan	27.12.2014	120	117.66	98.05
Optizen 3 20u	27.12.2014	120	118.85	99.04
Cary 500 scan	27.12.2014	120	117.23	97.69
Avg=99.11 SD=1.27 RSD%=1.28				

3-1-5- نتائج التكرارية (Repeatability):

نتائج القياسات موضحة بالجدول (15):

جدول (15) نتائج اجراءات التكرارية

التركيز النظري للعينات	التركيز العملي لعينات التكرارية	الاسترداد%
80	77.63	97.04
80	78.06	97.58
80	77.96	97.45
100	98.28	98.28
100	98.49	98.49
100	99.14	99.14
120	116.45	97.04
120	116.34	96.95
120	116.56	97.13
Avg=97.68 SD=0.78 %RSD=0.80		

3-1-6- نتائج معايير توثيق المصدوقية:

نتائج توثيق المصدوقية موضحة بالجدول(16)وكانت كل القيم ضمن المجال المسموح به[96,95,84]:

جدول (16) نتائج معايير توثيق المصدوقية

مجال الخطية (مكغ/مل) Linearity Range	28.8-2.4 مكغ/مل
معامل الارتباط Correlation Coeffcient	0.9975
المضبوطية (RSD%)	%1.53
الاسترداد (%)	%100.1
التكرارية (RSD%)	%0.8
الدقة الوسطى (RSD%)	%1.28
المتانة (RSD%)	%0.16
حد الكشف (مكغ/مل)	0.366
حد الكم (مكغ/مل)	1.11

3-2- الفحوص الفيزيائية:

تؤثر الخواص الفيزيائية للتحاميل بشكل كبير على تحرر المادة الدوائية من الصيغ المحضرة[116].

3-2-1- الفحص العياني:

صُنفت الصفات الملاحظة عيانياً وفق القواعد الواردة في ضمان جودة التحاميل (Quality Control)[99] ووُضحت بالجدول (17) حيث أبدت جميع الصيغ المُصنعة شكلاً مقبولاً غير متشقق وذات ملمس دبق قليلاً في الصيغ (F4,F5,F6,F16,F17,F18) بسبب الخواص اللصوقة حيوياً للبلمر الحامل.

جدول (17) نتائج الفحص العياني للصيغ المحضرة

الصيغ	سطح دبق Feels sticky	الشكل الجاف Appearance dry	ميزات السطح Surface condition	الشفافية Clarity	اللون Color	بنية السطح surface texture
F1	لا	جاف	ناعم	شفاف قليلاً	أبيض	بعض التشققات
F2	دبق	جاف	ناعم	شفاف قليلاً	أبيض	لا تشققات
F3	دبق قليلاً	زيتي رطب	ناعم	شفاف قليلاً	أبيض	بعض التشققات
F4	دبق	جاف	خشن قليلاً	عاتم	أبيض كامد	لا تشققات
F5	دبق	زيتي رطب قليلاً	ناعم	عاتم	أبيض كامد	لا تشققات
F6	دبق	زيتي رطب	ناعم	عاتم	أبيض كامد	لا تشققات
F7	لا	جاف	ناعم	عاتم	أصفر فاتح	لا تشققات
F8	لا	جاف	ناعم	عاتم	أصفر فاتح	لا تشققات
F9	لا	جاف	ناعم	عاتم	أصفر فاتح	لا تشققات
F10	لا	جاف	ناعم	عاتم	أبيض كامد	لا تشققات
F11	لا	جاف	ناعم	عاتم	أبيض كامد	لا تشققات
F12	لا	جاف	ناعم	عاتم	أبيض كامد	لا تشققات
F13	لا	جاف	ناعم	شفاف قليلاً	أبيض	بعض التشققات
F14	لا	جاف	ناعم	شفاف قليلاً	أبيض	لا تشققات
F15	لا	جاف	ناعم	شفاف قليلاً	أبيض	لا تشققات
F16	دبق	جاف	خشن قليلاً	عاتم	أبيض كامد	لا تشققات
F17	دبق	جاف	خشن قليلاً	عاتم	أبيض كامد	لا تشققات
F18	دبق	زيتي رطب قليلاً	خشن قليلاً	عاتم	أبيض كامد	لا تشققات
F19	لا	جاف	ناعم	عاتم	أصفر فاتح	لا تشققات
F20	لا	جاف	ناعم	عاتم	أصفر فاتح	لا تشققات
F21	لا	جاف	ناعم	عاتم	أصفر فاتح	لا تشققات

3-2-2- نتائج الفحوص الفيزيائية:

- تُوضح نتائج هذه الفحوص وفق الجدول (18).
- كان الانحراف النسبي لفحص تجانس الوزن لكل الصيغ أقل من 5% وكان محتوى من المادة الفعالة لكل الصيغ بين (85-115)% ، حيث ينص فحص تجانس المحتوى على أن يكون محتوى الـ 10 تحاميل المفحوصة من المادة الدوائية يقع في المجال (85-115)% بانحراف معياري أقل من 0.6% [99].
- نتائج فحص القساوة كانت أكبر من 1.8 كلغ لجميع الصيغ المصنعة ما يجعل التحاميل المُصنعة مقاومة لظروف التعبئة والنقل والاستخدام[99].
- حققت جميع الصيغ المدروسة زمن تفتت مقبول <60 دقيقة للصيغ ذات الأساس المحب للماء، و<30 دقيقة للصيغ ذات الأساس الدسم ما يتفق مع الشروط الدستورية[99]. باستثناء الصيغ F15، F20،F21.
- حققت جميع الصيغ زمن تلين مقبول وهو أقل من 30 دقيقة ما يتفق مع الشروط المرجعية باستثناء F21 الحاوية على مونو ستئيرات الغليسيرول بنسبة 20% والصيغ F15/ F4.
- حققت جميع الصيغ المدروسة درجات انصهار ≥37 درجة مئوية ما يتفق مع الشروط المرجعية باستثناء الصيغ F1، F2، F3، F4، F13، F14، F15 حيث تبدي قواعد التحاميل المحبة للماء كالبولي ايتلين غليكول مجالات انصهار (41-45)° أعلى منها في حالة القواعد المحبة للدسم[117] وتنخفض درجة الانصهار للتحاميل مع زيادة نسبة البروبيلين غليكول في الصيغة.

جدول (18) نتائج الفحوص الفيزيائية للصيغ المحضرة

الصيغ	زمن التفتت (دقيقة) disintegration time	زمن التلين (دقيقة) Liquefaction time	فحص الانصهار (c°) Melting Test	القساوة (كلغ) Hardness	المحتوى% Drug content	اختلاف الوزن% Weight variation
F1	1.52±21.66	0.5±8.43	0.4±45.46	0.11±3.66	2.08±100.67	0.0021±1.33
F2	0.57±19.64	0.28±4.84	1±41.56	0.11±2.72	2.2±93.23	0.028±1.30
F3	0.5±19.66	0.26±3.16	0.51±41.34	0.11±2.33	0.6±86.11	0.005±1.30
F4	0.40±42.66	1.7±61.45	0.51±45.53	0.11±3.06	1.21±102.87	0.17±0.98
F5	0.57±18.33	0.35±22.38	0.15±43.03	0.11±2.73	2.3±103.28	0.007±1.04
F6	0.57±14.33	0.40±8.56	0.5±32.53	0.11±2.13	1.68±102.44	0.0072±1.13
F7	0.52±10.43	0.52±7.03	0.55±35.63	0.11±4.33	2.6±98.93	0.004±1.06
F8	0.42±6.75	0.28±5.16	0.5±34.43	0.11±5.06	1.2±104.15	0.005±1.07
F9	0.56±3.47	0.5±4.54	0.51±32.56	0.11±4.53	1.3±105.21	0.003±1.09
F10	0.40±10.56	0.11±5.41	0.74±35.36	0.11±3.06	2.2±100.53	0.004±1.07
F11	0.16±8.38	0.251±5.23	0.24±33.48	0.11±4.66	2.4±106.72	0.009±1.08
F12	0.173±7.18	0.115±4.06	0.4±31.42	0.11±4.73	0.76±99.89	0.007±1.09
F13	0.25±17.23	0.33±28.87	0.6±41.63	0.11±3.06	2.29±110.75	0.0073±1.29
F14	0.5±25.46	0.72±40.83	0.25±42.03	0.11±3.53	1.4±106.12	0.012±1.33
F15	1.25±69.66	0.57±82.33	0.94±42.96	0.11±3.73	2.10±100.53	0.012±1.30
F16	0.52±43.36	0.75±12.65	0.34±34.84	0.11±2.33	1.42±102.65	0.14±1.02
F17	0.501±51.46	0.404±6.23	0.61±32.73	0.11±2.06	0.87±100.10	0.021±0.98
F18	1.11±60.71	0.25±4.23	0.42±30.55	0.11±1.8	1.22±101.23	0.014±0.98
F19	0.75±10.18	0.36±6.13	0.61±35.78	0.11±4.13	1.49±104.26	0.001±1.07
F20	2.2±67.46	0.25±7.33	0.6±36.46	0.11±4.06	1.26±100.94	0.003±1.04
F21	0.44±132.33	0.5±46.56	0.42±37.16	0.11±4.73	1.105±90.3	0.001±1.05

3-3- فحص الذوبان (Dissolution test) ونتائج الدراسة الإحصائية:

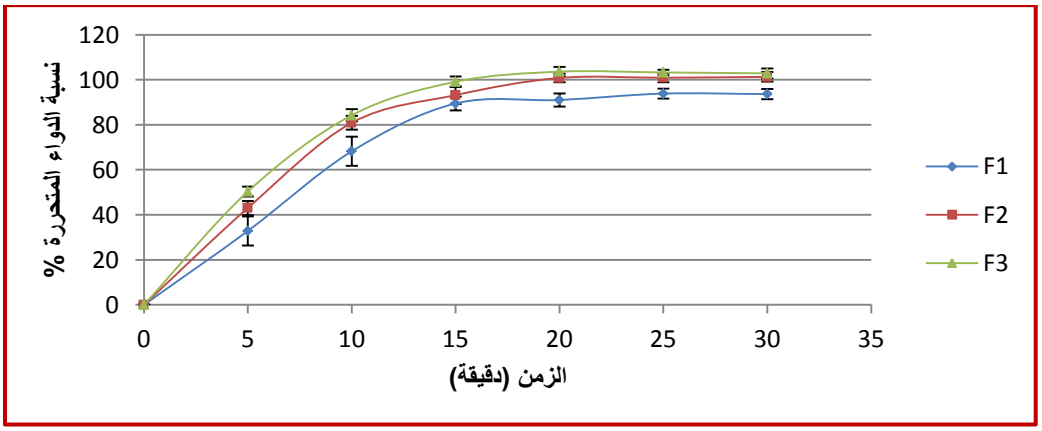
تمت دراسة تحرر المادة الدوائية من الصيغ ذات الأسس المحبة للماء والأسس الدسمة آنية ومديدة التحرر.

3-3-1- تحرر المادة الدوائية من الصيغ ذات الأسس المحبة للماء آنية التحرر:

- يوضح الجدول (19) قيم النسب المئوية المتحررة من المادة الدوائية مع الزمن والمقارنة الإحصائية بين الصيغ المدروسة كما يوضح الشكل (25) منحنيات التحرر للصيغ $F_1/F_2/F_3$ الحاوية على مزائج PEG مع البروبيلين غليكول بنسب مختلفة.

جدول (19) قيم النسب المئوية المتحررة من المادة الدوائية مع الزمن والمقارنة الإحصائية بين الصيغ المدروسة، (*/p<0.05,/p<0.01,***/p<0.001,****/p<0.0001)**

	F1	F2	F3	F1 vs F2	F1 vs F3	F2 vs F3
Time(min)	Q1%	Q2%	Q3%	P	P	P
0	0	0	0	ns	ns	ns
5	32.84±6.4	43.04±3.13	50.34±2.22	****	****	****
10	68.20±6.4	80.87±3.09	84.22±2.66	****	****	ns
15	89.46±3.03	93.18±3.92	99.1±2.28	ns	****	**
20	91.02±2.92	100.8±1.85	103.58±2.06	****	****	ns
25	93.83±2.27	100.9±2.08	103.24±1.2	***	****	ns
30	93.62±2.31	101.27±2.12	102.83±2.22	****	****	ns



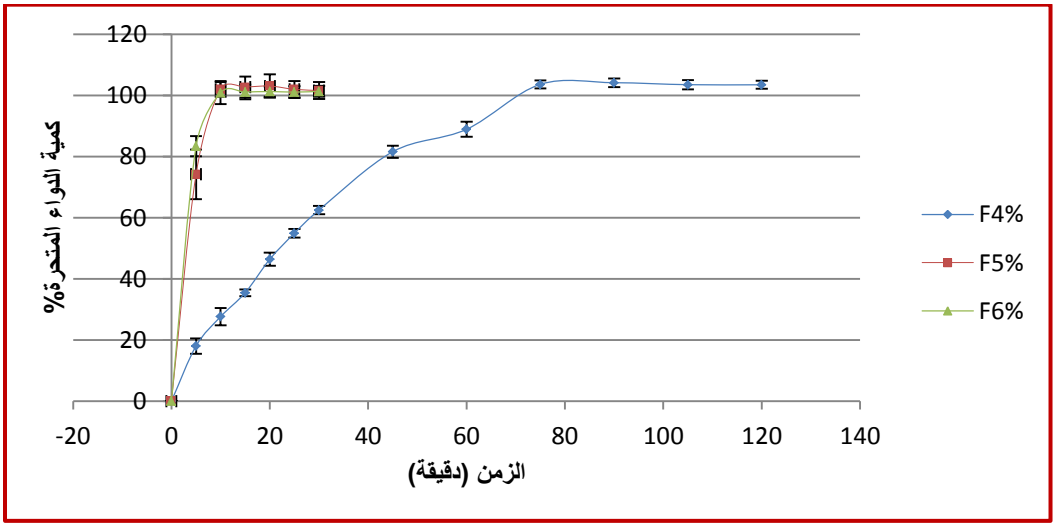
الشكل (25) منحنيات التحرر لكل من الصيغ $F_1/F_2/F_3$

كان معدل تحرر الليفودروبروبيزين من التحاميل المدروسة مرتفعاً بشكل عام، فقد تحررت كامل الجرعة الدوائية خلال 20 دقيقة في الصيغة F_1 وخلال 15 دقيقة في الصيغتين F_2/F_3 ولا يوجد بين الصيغتين F_2/F_3 فرق يُعتد به إحصائياً بالنسبة لكمية الدواء المتحررة خلال الزمن.

- يوضح الجدول (20) قيم النسبة المئوية المتحررة من المادة الدوائية مع الزمن والمقارنة الإحصائية بين الصيغ المدروسة كما يوضح الشكل (26) منحنيات التحرر للصيغ F4/F5/F6 الحاوية على البوليكزامير 188مع البروبيلين غليكول بنسب مختلفة.

الجدول (20) قيم النسبة المئوية المتحررة من المادة الدوائية مع الزمن والمقارنة الإحصائية بين الصيغ المدروسة، (*/p<0.05,/p<0.01,***/p<0.001,****/p<0.0001)**

	F4	F5	F6	F4 vs F5	F4 vs F6	F5 vs F6
Time(min)	Q4%	Q5%	Q6%	P	P	P
0	0	0	0	ns	ns	ns
5	18.02±2.5	74.17±8.1	83.32±3.2	****	****	**
10	27.63±2.8	101.95±2.4	100.88±3.7	****	****	ns
15	35.45±1.1	102.66±3.4	101.07±2.4	****	****	ns
20	46.39±2.1	103.02±3.8	101.24±1.6	****	****	ns
25	54.91±1.3	101.95±2.6	101.04±1.8	****	****	ns
30	62.47±1.3	101.58±2.7	101.30±1.7	****	****	ns

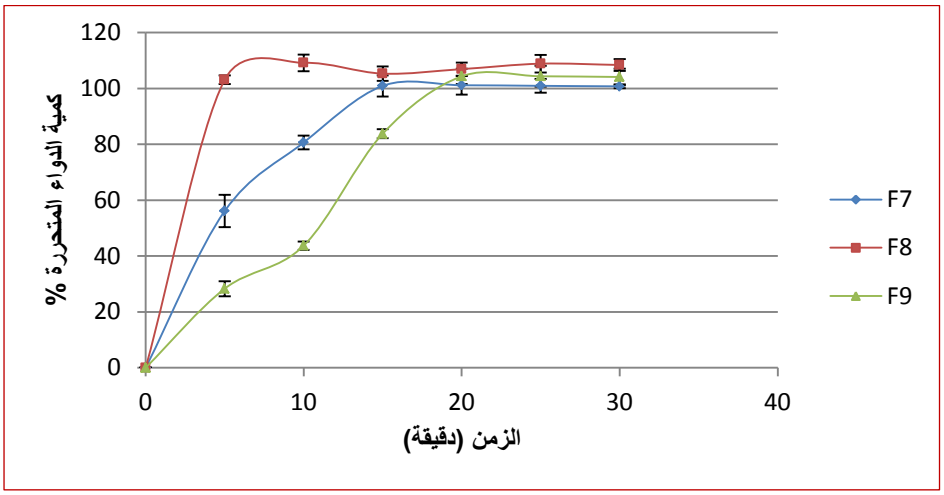


الشكل (26) منحنيات التحرر لكل من الصيغ $F_4/F_5/F$

يُلاحظ عدم وجود فرق يُعتد به إحصائياً بالنسبة لكمية الدواء المتحررة خلال الزمن بين الصيغتين F_5 وF_6.

3-3-2- تحرر المادة الدوائية من الصيغ ذات الأساس الدسم آنية التحرر:

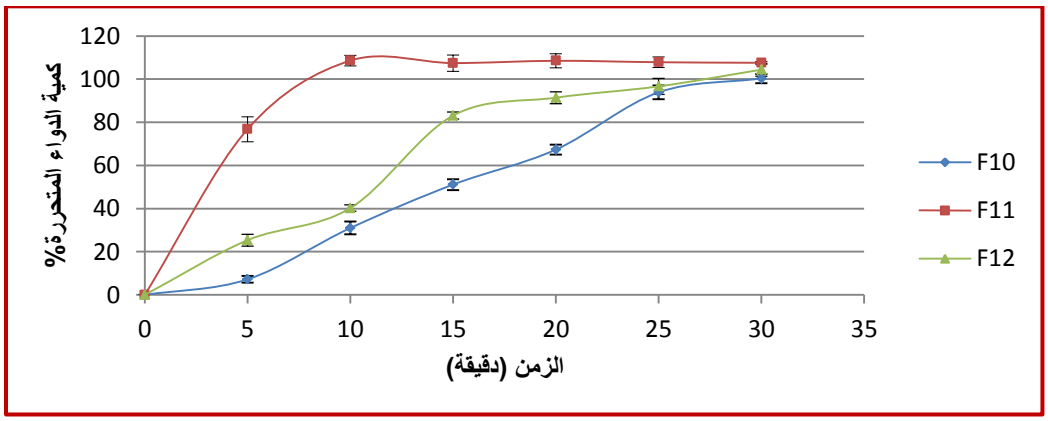
- يوضح الشكل (27) منحنيات التحرر للصيغ $F_7/F_8/F_9$ الحاوية على الويتيبسول H_{15} والتوين 80 بنسب مختلفة.



الشكل (27) منحنيات التحرر لكل من $F_7/F_8/F_9$

لوحظ وجود فرق يُعتد به إحصائياً بالنسبة لكمية الدواء المتحررة خلال الزمن بين الصيغ الثلاث المدروسة.

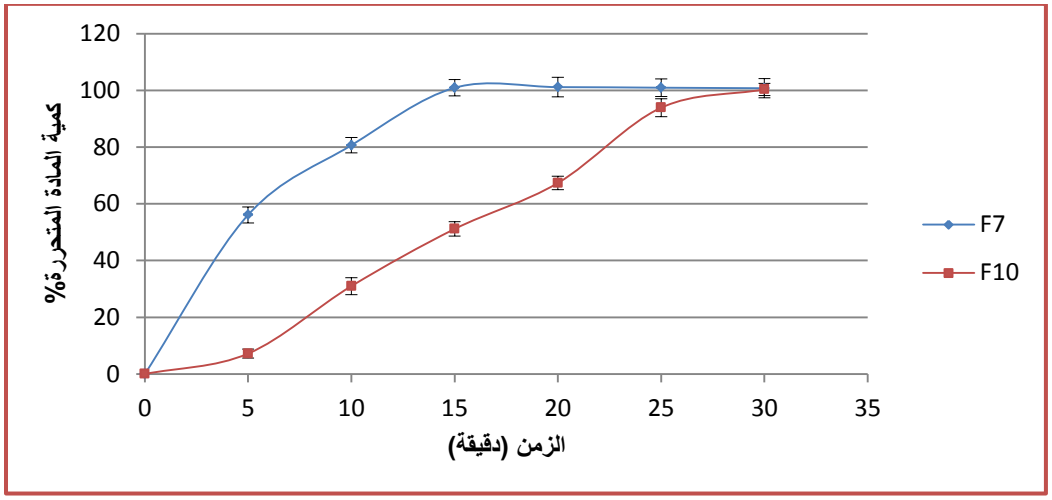
- يوضح الشكل (28) منحنيات التحرر للصيغ $F_{10}/F_{11}/F_{12}$ الحاوية على النوفاتا BCR والتوين 80 بنسب مختلفة.



الشكل (28) منحنيات التحرر لكل من $F_{10}/F_{11}/F_{12}$

لوحظ وجود فرق يُعتد به إحصائياً بالنسبة لكمية الدواء المتحررة خلال الزمن بين الصيغ الثلاث المدروسة.

يوضح الشكل (29) قيم النسبة المئوية المتحررة من المادة الدوائية مع الزمن. لوحظ وجود فرق يُعتد به إحصائياً بالنسبة لكمية الدواء المتحررة خلال الزمن بين الصيغ المدروسة.



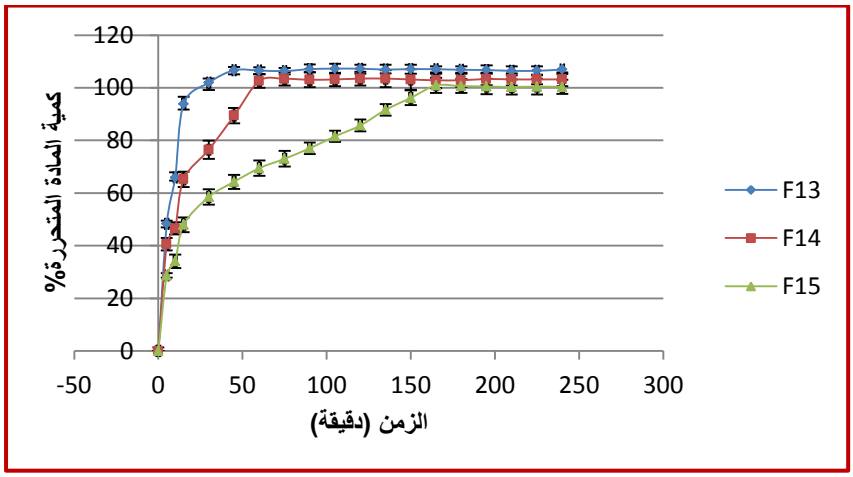
الشكل (29) منحنيات التحرر لكلٍ من F_7/F_{10}

أوضحت النتائج أن تحرر الدواء من تحاميل النوفاتا BCR والتي تمتلك قيمة عالية لقرينة الهيدروكسيل بين 20-30 [118،75] كانت أقل منها في الوتيبسول H_{15} والتي تبلغ قيمة الهدروكسيل لها (5-15)[119،75].

تُظهر النتائج بأن التوين 80 كان له الفعل الأكبر في تحفيز معدل التحرر(100% من كمية المادة تحررت في وسط الانحلال خلال خمس دقائق) وهذا يتفق مع ما توصل إليه الباحث (J.G. Fokkens) وزملاؤه عام 1985[120] إن إضافة التوين 80 بتراكيز عالية تصل حتى 10% كما في الصيغتين F_9/F_{12} زادت من معدل تحرر الدواء مقارنة مع الصيغتين F_7/F_{10} ولكن التحرر أخذ زمناً أطول مقارنة مع F_8/F_{11} والتي تحتوي على توين بنسبة 5% وهذا ما يتفق مع ما توصل إليه الباحث (Dalia Ghorab) وزملاؤه عام 2011[121] .

3-3-3- تحرر المادة الدوائية من الصيغ ذات الأسس المحبة للماء مديدة التحرر:

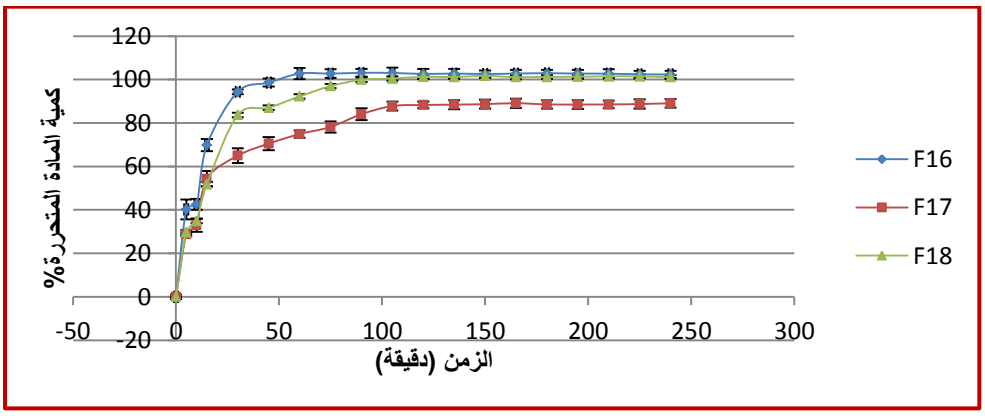
- يوضح الشكل (30) منحنيات التحرر للصيغ $F_{13}/F_{14}/F_{15}$ الحاوية على مزائج البولي ايتيلين غليكول مع البروبيلين غليكول و$HPMC\ K_{15}$ بنسب مختلفة.



الشكل (30) منحنيات التحرر لكل من $F_{13}/F_{14}/F_{15}$

لوحظ وجود فرق يُعتد به إحصائياً بالنسبة لكمية الدواء المتحررة خلال الزمن بين الصيغ الثلاث المدروسة، ولم تؤمن الصيغة F_{13} تحرراً مديداً للدواء إذ تحررت المادة الدوائية بشكل كامل من التحاميل في أقل من ساعة.

- يوضح الشكل (31) منحنيات التحرر للصيغ $F_{16}/F_{17}/F_{18}$ الحاوية على البولوكزامير 188 مع البروبيلين غليكول والبوليكزامير 407 بنسب مختلفة.

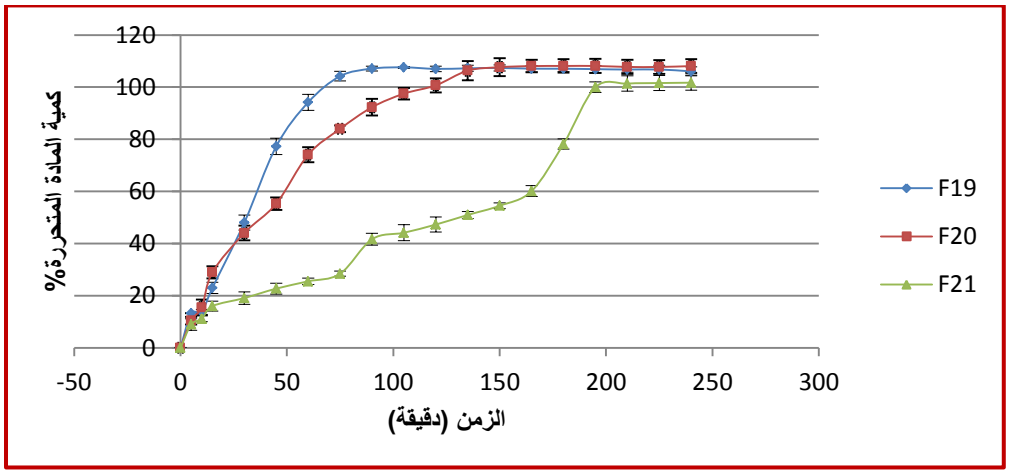


الشكل (31) منحنيات التحرر لكل من $F_{16}/F_{17}/F_{18}$

لوحظ وجود فرق يُعتد به إحصائياً بالنسبة لكمية الدواء المتحررة خلال الزمن بين الصيغ الثلاث المدروسة، تحررت كامل كمية الدواء خلال 30 دقيقة في الصيغة F_{16} بينما تحررت خلال زمن أطول من الصيغتين F_{17}/F_{18}.

3-3-4- تحرر المادة الدوائية من الصيغ ذات الأسس الدسمة مديدة التأثير:

يوضح الشكل (32) منحنيات التحرر للصيغ $F_{19}/F_{20}/F_{21}$ الحاوية على الوتيبسول H_{15} مع PVP K_{30} ومونو ستئرات الغليسرول بنسب مختلفة.



الشكل (32) منحنيات التحرر لكل من $F_{19}/F_{20}/F_{21}$

لوحظ وجود فرق يُعتد به إحصائياً بالنسبة لكمية الدواء المتحررة خلال الزمن بين الصيغ الثلاث المدروسة، تمت إضافة المونو ستئرات الغليسيرول في الصيغ إلى الوتيبسول H_{15} في الصيغ بهدف إطالة زمن التحرر وقد أدت إضافة الكوتينا في الصيغة F_{21} بنسبة 20% لإطالة زمن تحرر المادة من السواغ إلى 200 دقيقة.

أضيف PVP K_{30} في الصيغ المُصنعة بنسبة قليلة 2% لتأمين زمن تحرر مقبول (أقل من 6 ساعات)، حيث بين (J.G. Fokkens) وزملاؤه، 1984 أن إضافة PVP K_{30} بنسبة 1% كان له تأثيراً مبطئاً لتحرر مادة (Zomepirac) من التحاميل[120].

4-3- دراسة منحنيات التحرر:

يوضح الجدول (21) قيمة r^2 (قيمة معامل الارتباط) وذلك بالنسبة لأنماط التحرر من الرتبة صفر، الرتبة الأولى، هيغوشي وهيكسون- كرول حيث كانت r^2 لهذه الصيغ أعظمية عند تطبيق معادلة التحرر من النمط الموافق.

- أبدت الصيغ F1/F2/F3/F12/F13/F16/F18/F19 تحرراً من النمط هيكسون- كرول.
- أبدت الصيغ F4/F5/F6/ F7/F14/F15/F17/F20 تحرراً من النمط هيغوشي.
- أبدت الصيغF9/F10/F21 تحرراً من الرتبة صفر.

جدول (21) قيم r^2 عند تطبيق معادلات التحرر المختلفة

Zero-order		First-order		Higuchi		Hixson-Crowell		الصيغة
$K_0(\%min)^{-1}$	r^2	$K_1(min)^{-1}$	r^2	K_H $(\%min)^{-1/2}$	r^2	K_{HC} $(\%min)^{-1}$	r^2	
5.0392	0.9141	0.159598	0.7208	23.305	0.956	0.2249	0.9624	F1
0.3795	0.8659	0.120447	0.6869	20.313	0.9326	0.1809	0.9751	F2
5.1437	0.9019	0.158677	0.6958	24.093	0.9675	0.2315	0.9833	F3
1.2905	0.9499	0.033394	0.6113	12.333	0.9787	0.053	0.9345	F4
9.899	0.9835	0.353741	0.8482	30.528	0.9888	0.4626	0.9345	F5
9.7912	0.949	0.352589	0.8227	30.898	0.9999	0.4626	0.9345	F6
6.5275	0.9718	0.222009	0.7705	25.169	0.9838	0.2971	0.9176	F7
								F8
5.2442	0.9838	0.167198	0.858	22.207	0.8626	0.2179	0.8286	F9
3.9077	0.9692	0.141635	0.9191	18.333	0.8019	0.1566	0.725	F10
								F11
3.5687	0.924	0.101332	0.728	20.484	0.9218	0.1458	0.9318	F12
1.9066	0.6595	0.052048	0.4045	15.868	0.898	0.0966	0.9605	F13
1.3478	0.8194	0.036387	0.4373	12.23	0.9754	0.064	0.9047	F14
0.4518	0.8513	0.010594	0.4461	6.7507	0.9705	0.0192	0.8716	F15
1.4646	0.7872	0.037769	0.4501	13.418	0.9554	0.0717	0.9795	F16
0.6426	0.7781	0.017963	0.4324	7.8493	0.9437	0.0325	0.9178	F17
0.954	0.7992	0.023721	0.4765	10.661	0.9498	0.0445	0.9616	F18
1.2674	0.9616	0.032933	0.7756	12.876	0.9445	0.0497	0.9628	F19
0.7775	0.9447	0.019576	0.6939	10.003	0.9824	0.029	0.9423	F20
0.3881	0.9335	0.012436	0.8305	4.9091	0.9131	0.0128	0.5893	F21

5-3- دراسة ثابتة فيك (n-value) وفق علاقة (Korsmeyer - Peppas):

يوضح الجدول (22) قيمة (n) عند تطبيق معادلة (Korsmeyer - Peppas) لجميع الصيغ التي أمكن تطبيق العلاقة عليها، إذ يُشترط لتطبيق العلاقة وجود ثلاث نقط زمنية للتحرر قبل بلوغ النسبة المئوية لتحرر المادة الدوائية 60%[47].

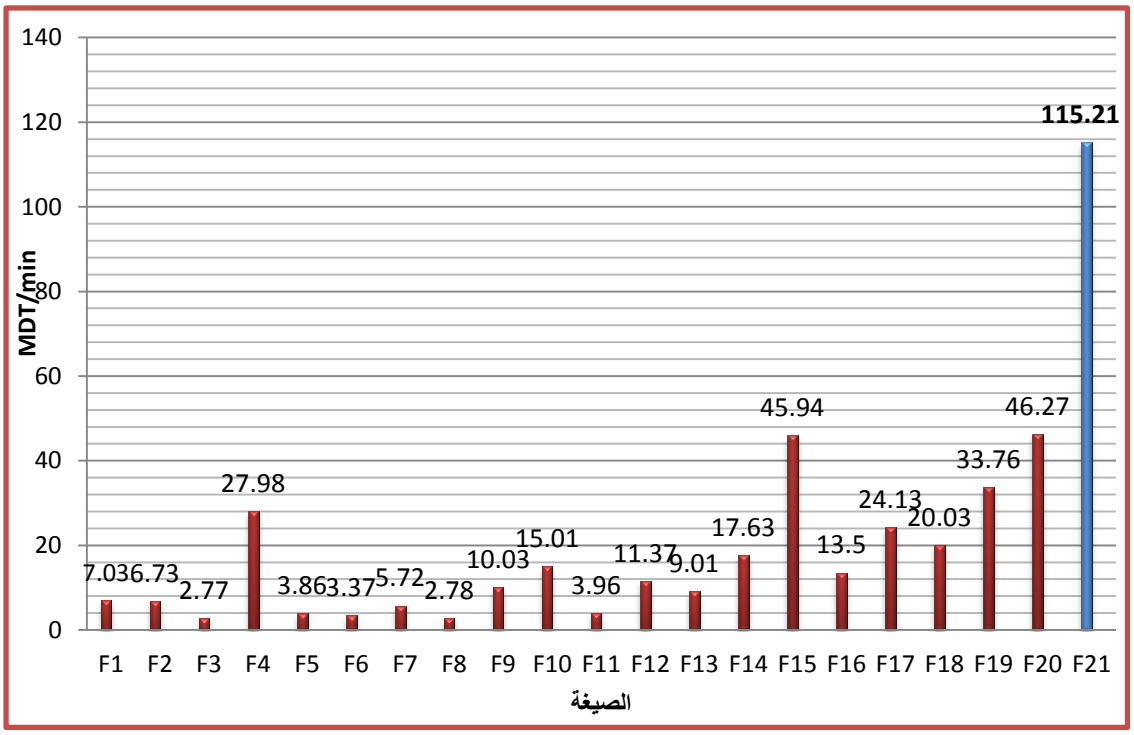
- وقعت قيم (n-value) في المجال [0.45-0.89] وذلك بالنسبة للصيغ $F_4/F_{17}/F_{18}/F_{19}/F_{20}/F_{21}$.
- كانت قيم (n-value)<0.45 في الصيغة F15.

جدول (22) قيم n وفق علاقة Korsmeyer – Peppas

الصيغة	K	r^2	n value
F1			
F2			
F3			
F4	5.78096	0.9929	0.6895
F5			
F6			
F7			
F8			
F9			
F10			
F11			
F12			
F13			
F14			
F15	15.52387	0.9843	0.4003
F16			
F17	11.30837	0.9613	0.5628
F18	13.14922	0.9941	0.5008
F19	3.557951	0.9159	0.726
F20	3.171027	0.9864	0.769
F21	3.517224	0.9606	0.5317

6-3- زمن الانحلال الوسطي:

- قيم زمن الانحلال الوسطي MDT للصيغ المحضرة موضحة بالشكل (33).
- تُشاهد القيم الأقل لزمن الانحلال الوسطي في كلٍ من F_{11},F_8,F_6,F_5,F_3 وهي الصيغ المُصنعة لتحقيق تحرر آني وسريع للمادة الدوائية.
- ترافقت زيادة زمن الانحلال الوسطي (MDT) بشكل ملحوظ مع إضافة PVP K_{30} ومونو ستئيرات الغليسيرول إلى الوتيبسول H_{15} وبالتالي تمت إطالة زمن تحرر الدواء حيث بلغ (MDT) أعلى قيمة في الصيغة F_{21} وذلك بالنسبة لجميع الصيغ المدروسة.



الشكل (33) زمن الانحلال الوسطي للصيغ المحضرة

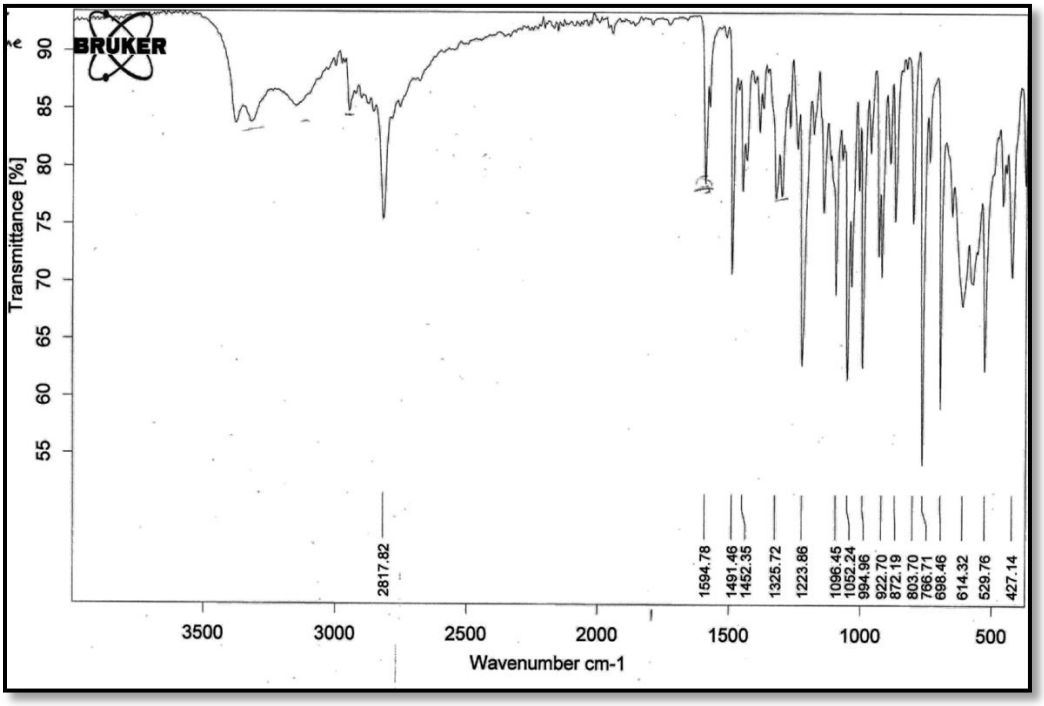
3-7- نتائج المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء:

يبين الجدول (23) أهم المجموعات الوظيفية الموجودة في صيغة الليفودروبروبيزين وطيف امتصاصها بالأشعة تحت الحمراء.

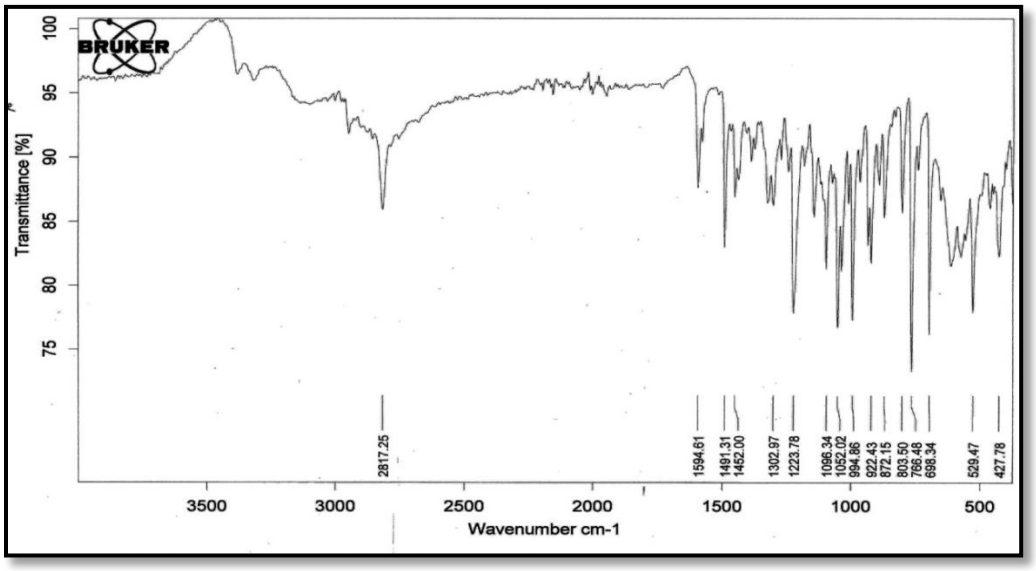
جدول (23) أهم المجموعات الوظيفية والروابط الموجودة في صيغة المادة الدوائية وطيف امتصاصها بالأشعة تحت الحمراء[122]

المجموعة الوظيفية المحتملة	عدد الموجة
قمم امتطاط الحلقة العطرية	1594/1491/1452
قمة انحناء الميتيل في الروابط الاليفاتية المشبعة	1452
امتطاط اهتزاز قوي للرابطة الأحادية c-o في المجموعة الغولية الأولية	1052
انحناء C-H في الحلقة العطرية داخل المستوى الفراغي للجزيئة	994-1223
اهتزاز -CH2– الميتيلين في الحلقة السداسية للروابط الأليفاتية المشبعة	922
امتطاط قوي للرابطة الأحادية c-o في المجوعة الكحول الثانوي	1096
انحناء OH لمجموعة كحولية أولية أو ثانوية داخل المستوى الفراغي للجزيئة	1325
قمم امتطاط C-N في مجموعات الأمينات الثالثية العطرية	1325
قمم اهتزاز C-C الهيكلية في الروابط المشبعة الأليفاتية	766-803-872
انحناء O-H للمجموعة الكحولية خارج المستوى الفراغي للجزيئة	614-698
قمة امتطاط C-H لوظيفة الميثوكسي OCH3	2817

يوضح الشكلان (35/34) طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة الليفودروبروبيزين (Standard , Raw material) للتأكد من هوية المادة.



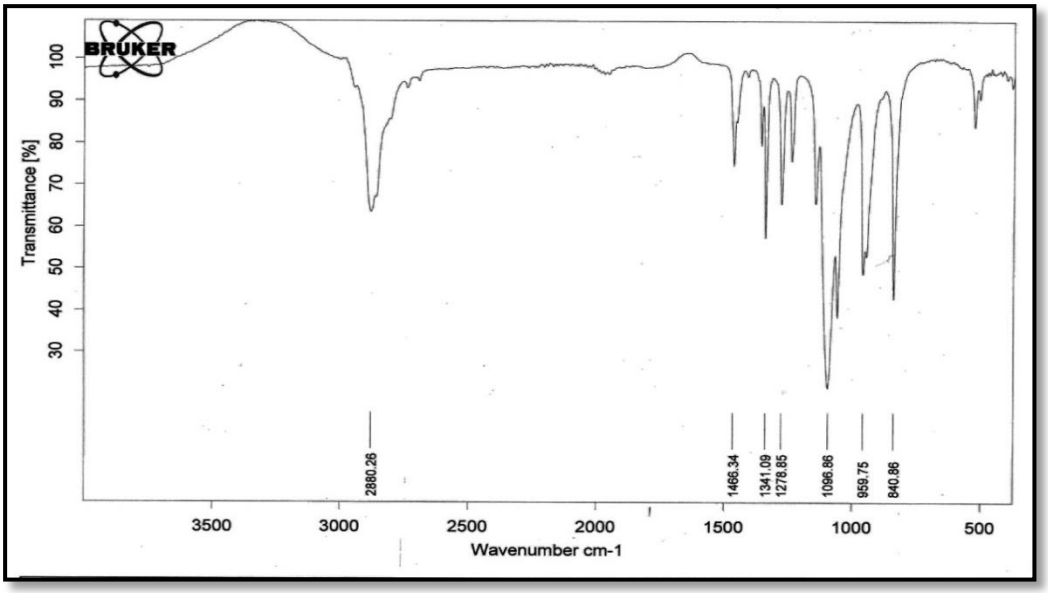
الشكل (34) طيف الأشعة تحت الحمراء لمادة الليفودروبروبيزين المستخدمة في البحث



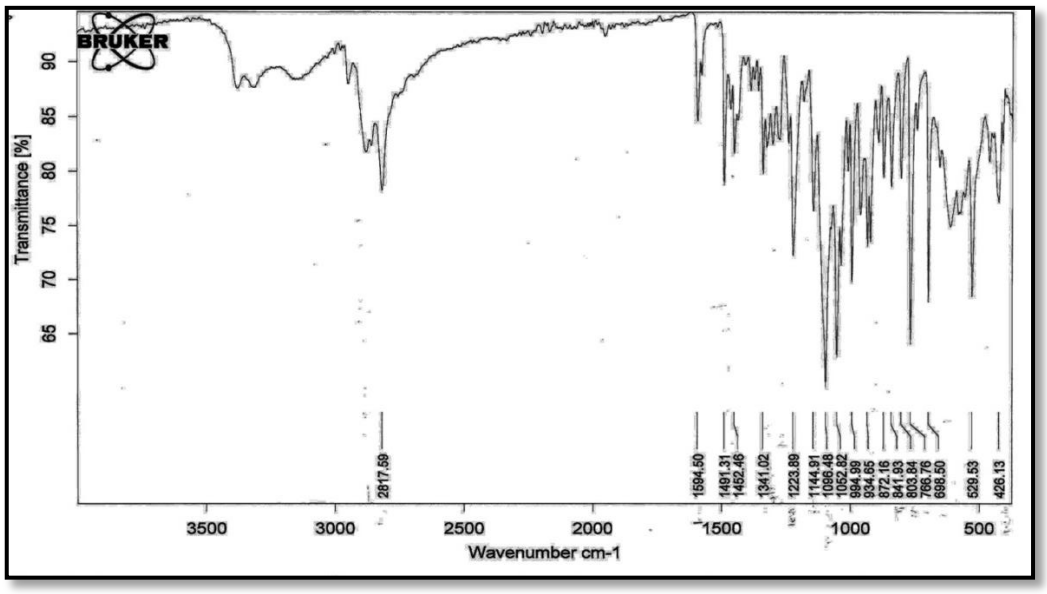
الشكل (35) طيف الأشعة تحت الحمراء لمادة الليفودروبروبيزين المرجعية

- يُلاحظ التطابق التام بين الطيفين (Standard , Raw material) في الأطياف الناتجة عن المسح بالأشعة تحت الحمراء مما يؤكد ذاتية المادة ونقاوتها.

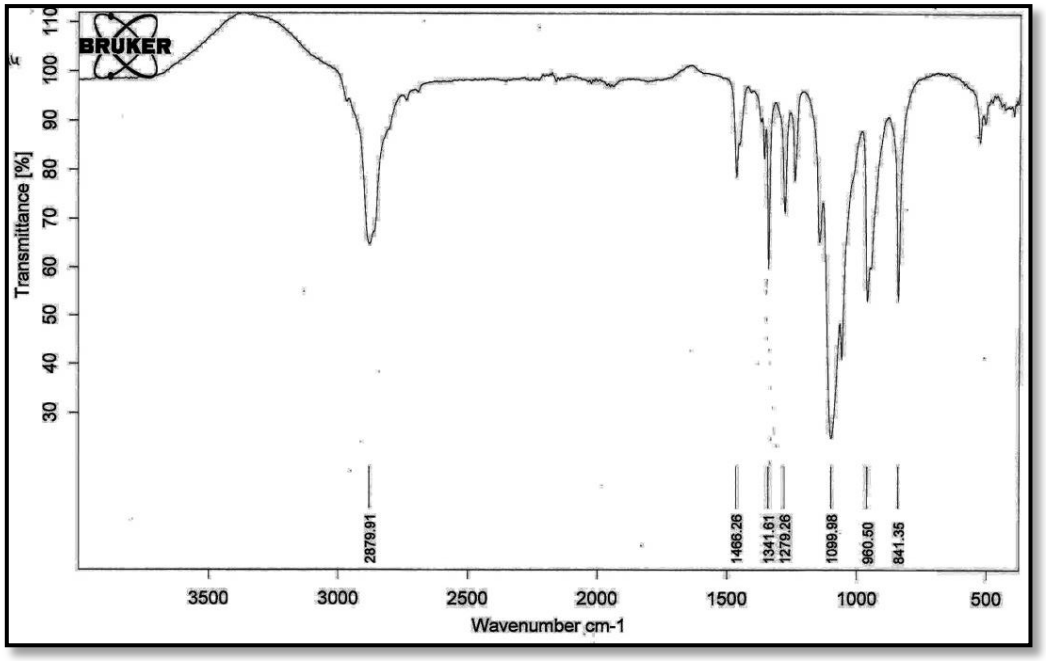
توضح الأشكال(51/50/49/48/47/46/45/44/43/42/41/40/39/38/37/36) طيف الأشعة تحت الحمراء للسواغات المدروسة والمزيج الفيزيائي للمادة الدوائية مع السواغت كلٍ على حدى بنسبة (50:50)%



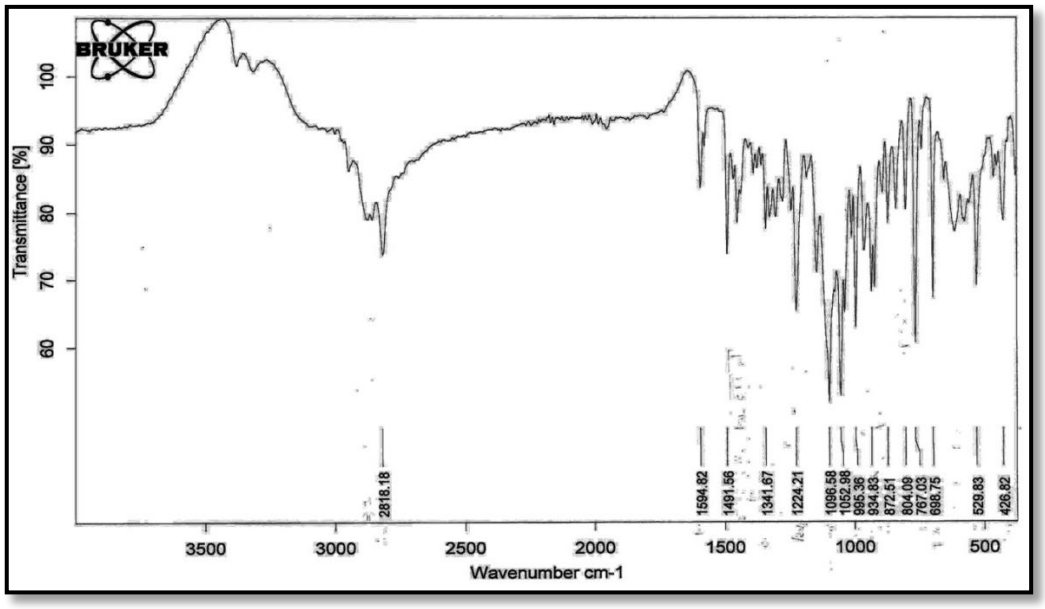
الشكل (36) طيف الأشعة تحت الحمراء للبولي ايتيلين غليكول 4000



الشكل (37) طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين و PEG4000 (50:50)%

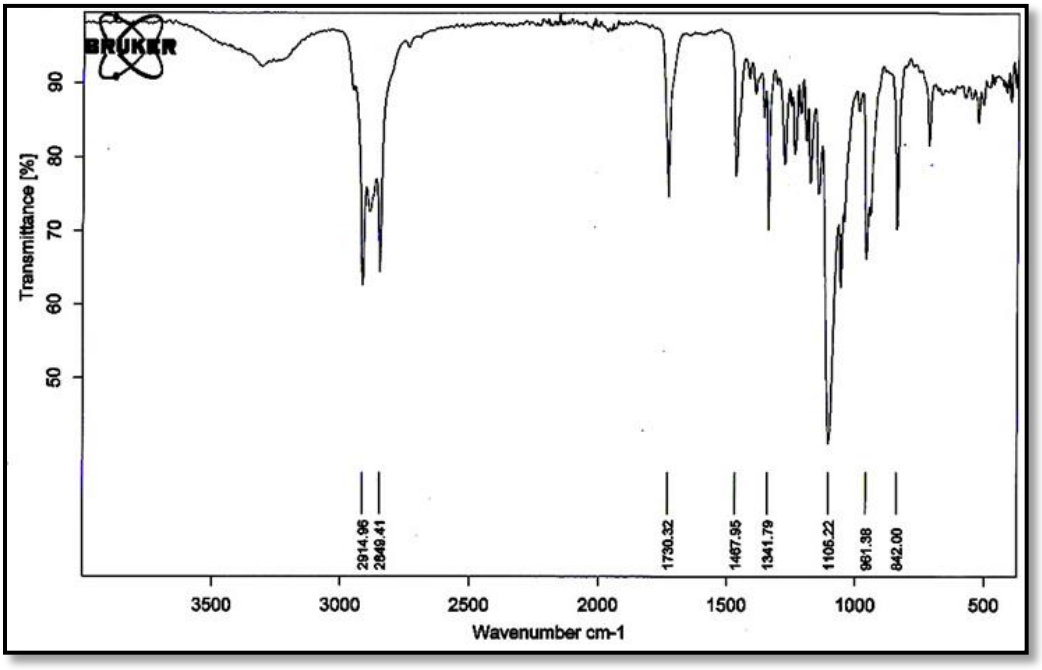


الشكل (38) طيف الأشعة تحت الحمراء للبولوكزامير 188

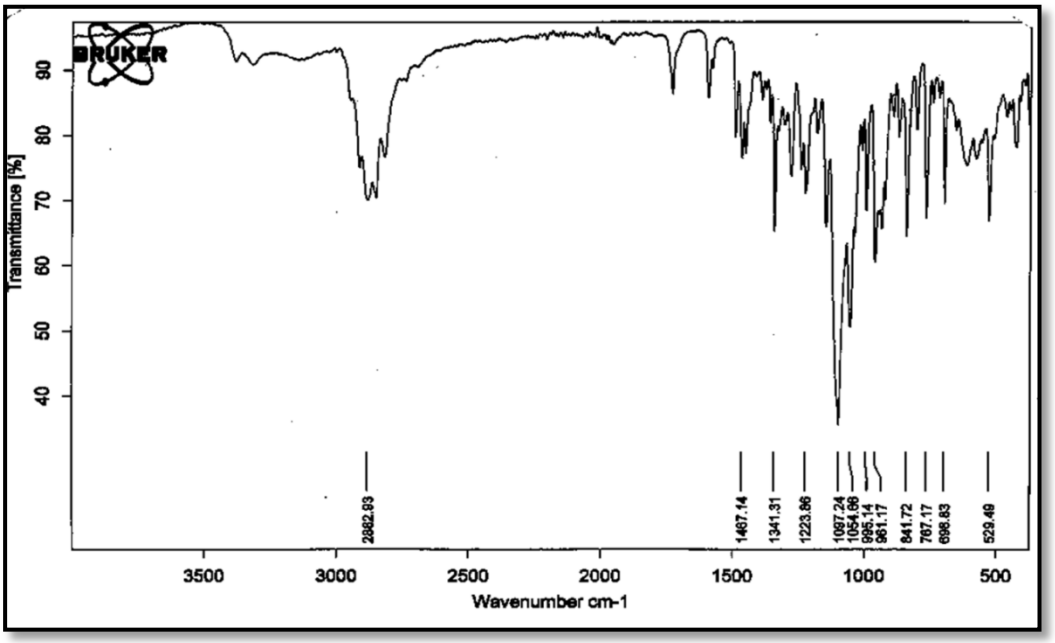


الشكل (39) طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين

و188 Poloxamer(50:50)%

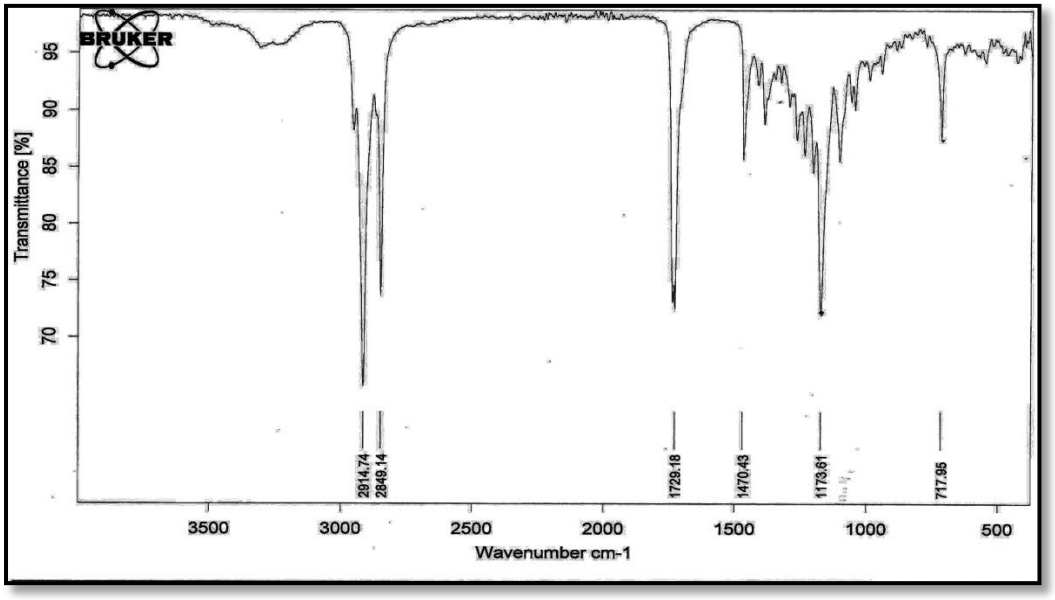


الشكل (40) طيف الأشعة تحت الحمراء للوتيبسول H15

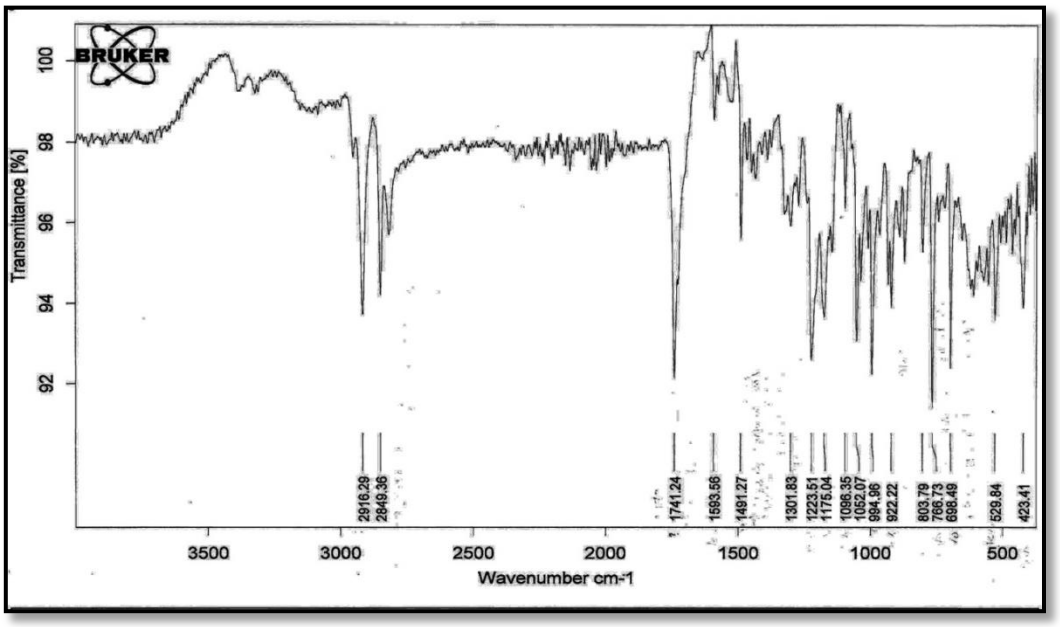


الشكل (41) طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين

و%(50:50)Witepsol H15

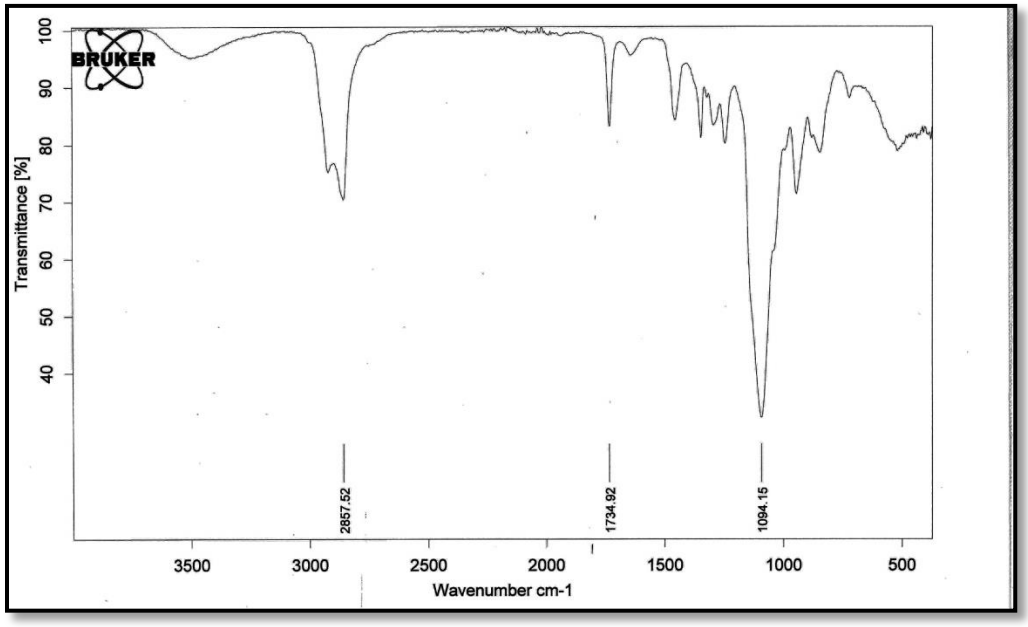


الشكل (42) طيف الأشعة تحت الحمراء للنوفاتا BCF

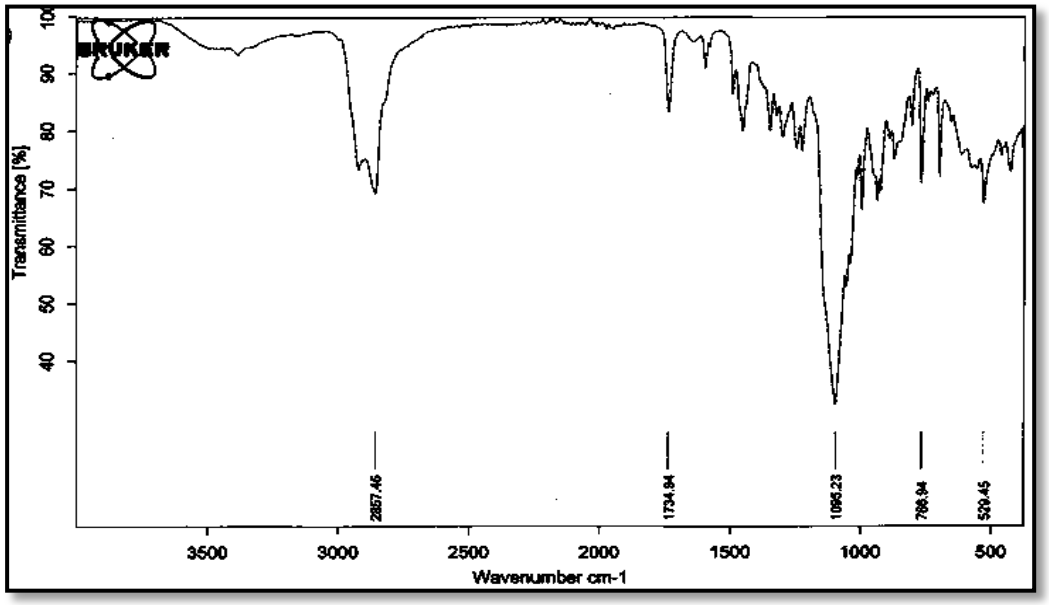


الشكل (43) طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين

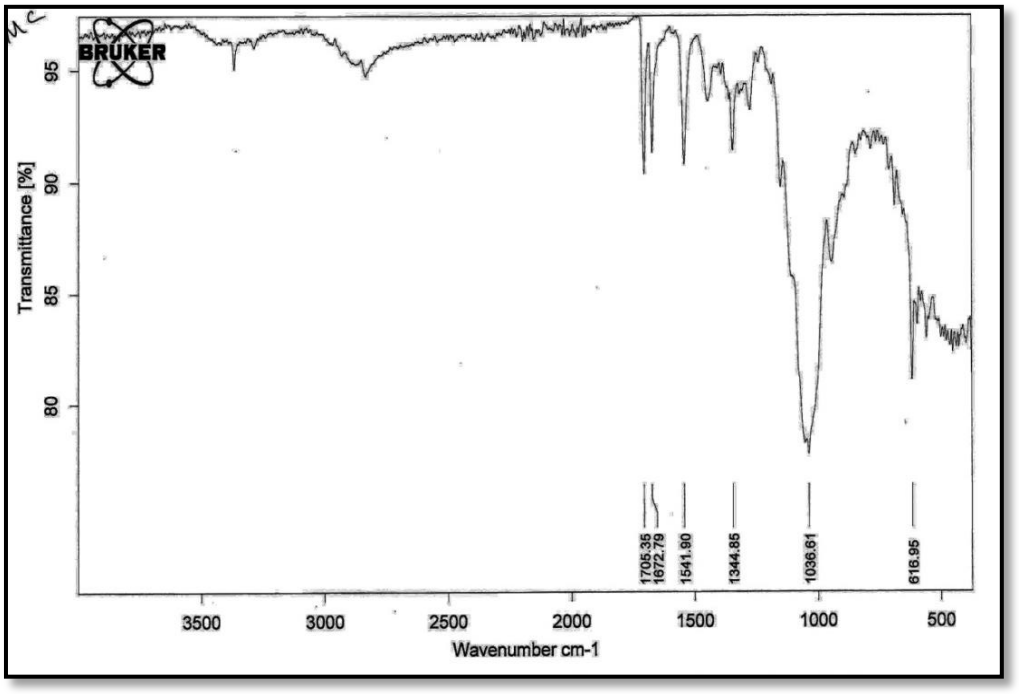
وNovata BCF (50:50)%



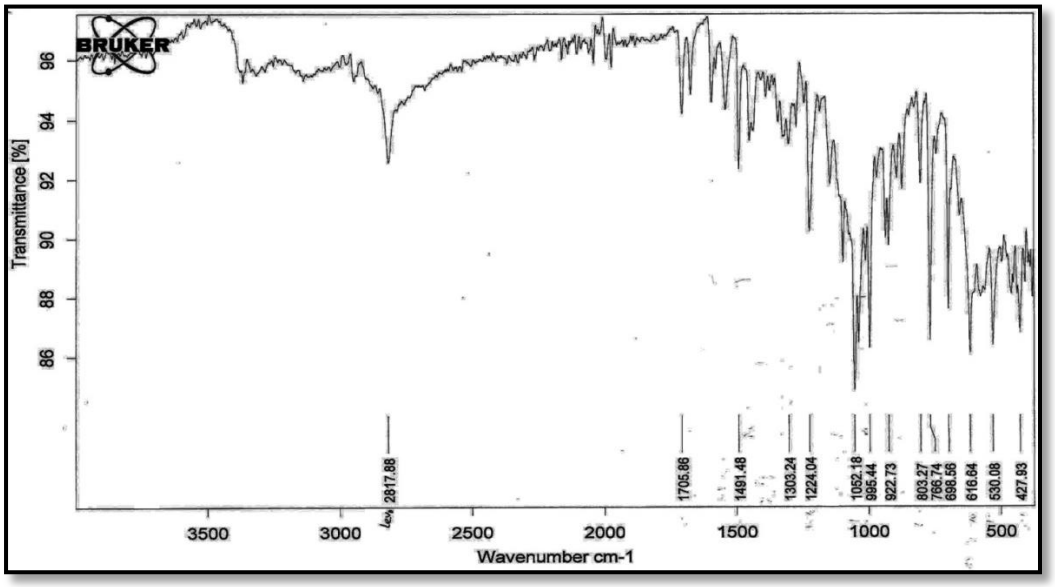
الشكل (44) طيف الأشعة تحت الحمراء للتوين 80



الشكل (45) طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين
و80 Tween%(50:50)

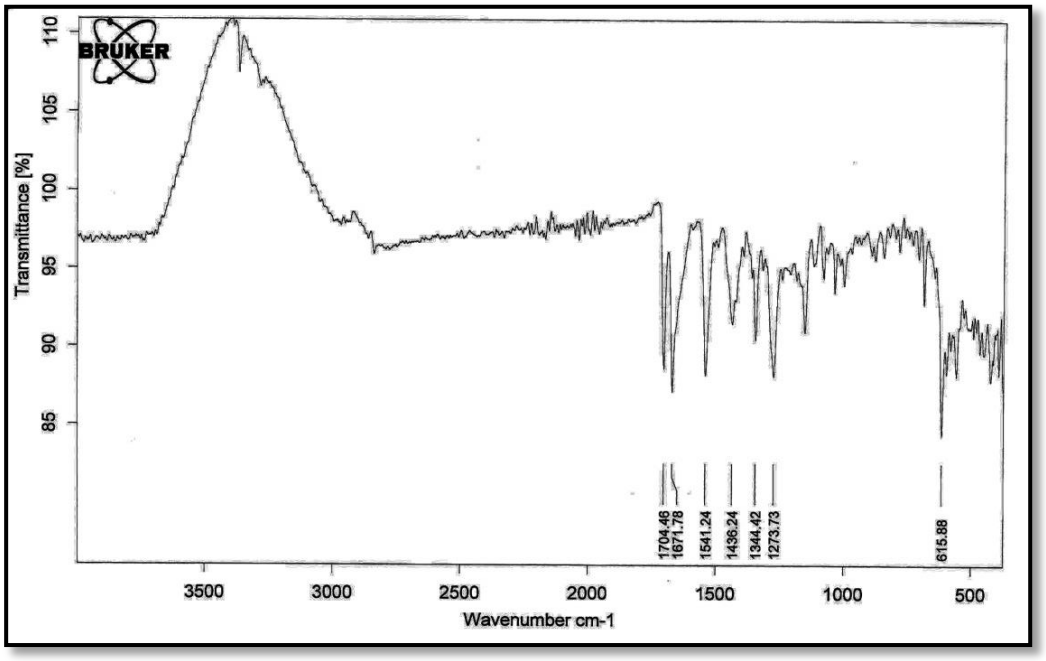


الشكل (46) طيف بالأشعة تحت الحمراء لـ HPMC K15

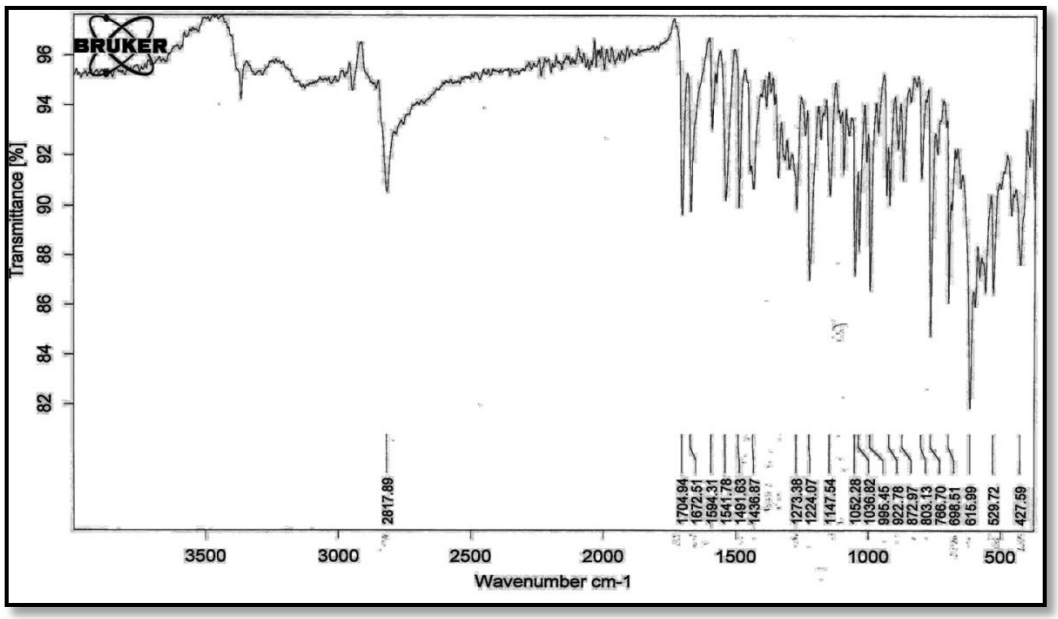


الشكل (47) طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين

و HPMC K15 (50:50)%

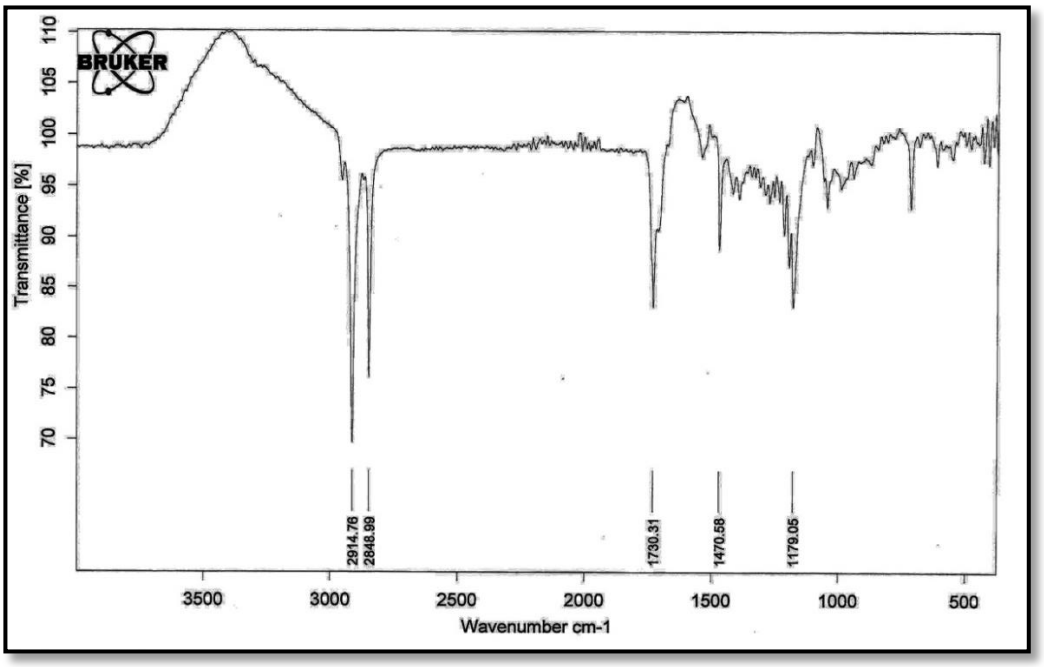


الشكل (48) طيف الأشعة تحت الحمراء لمادة PVP K30

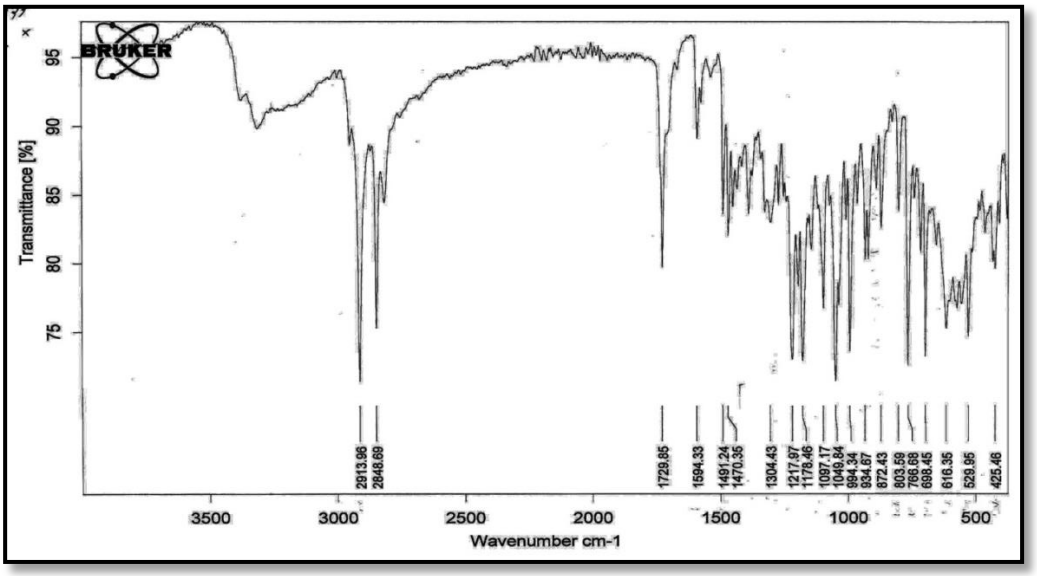


الشكل (49) طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين

و%(50:50)PVP K30



الشكل (50) طيف الأشعة تحت الحمراء لـ Cutina GMS

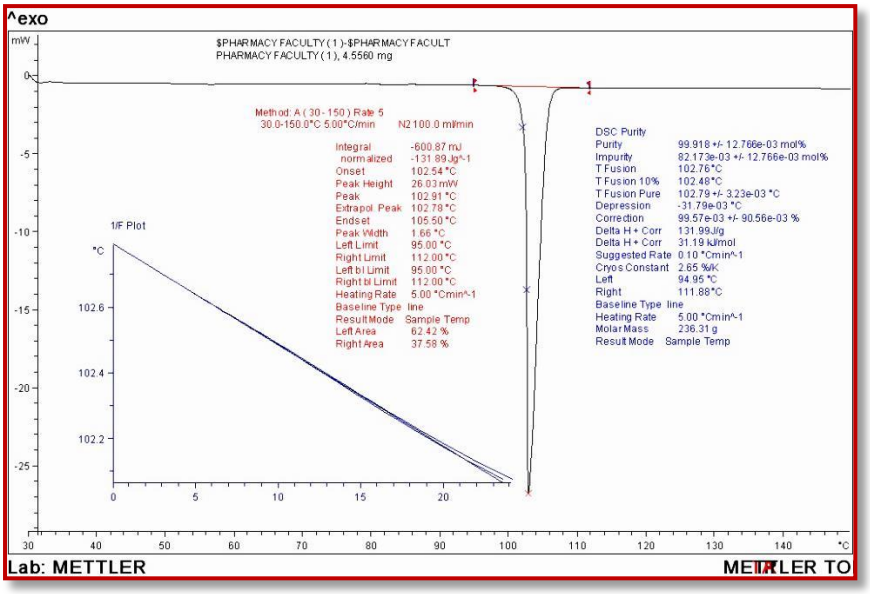


الشكل (51) طيف الأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين و Cutina GMS (50:50)%

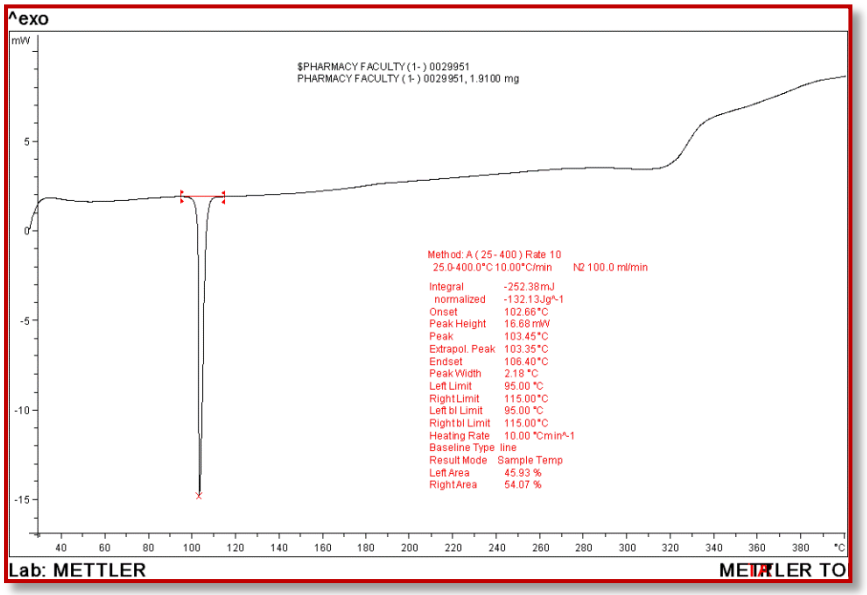
- يحتوي طيف الأشعة تحت الحمراء على العصابات الدالة على الروابط في صيغة المادة الدوائية ويلاحظ في مخطط مسح المادة الدوائية مع السواغات بقاء عصابات بصمة الاصبع (Finger print) واضحة مما قد يدل على أنه لا يوجد تأثر أو ارتباط جزيئي بين السواغ والمادة الدوائية وبالتالي يمكن اعتبار طيف المسح بالأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي ناتج جمع طيف المسح بالأشعة تحت الحمراء لمادة Levodropropizine مع طيف المسح بالأشعة تحت الحمراء للسواغات المستخدمة[122،123].

3-8- نتائج المسح الحراري التفاضلي:

- يوضح الشكلين (53,52) مخطط المسح الحراري التفاضلي لمادة الليفودروبروبيزين المرجعية والمادة المستخدمة في الدراسة (Standard, Raw material)، إذ تظهر المخططات وجود قمة ماصة للحرارة حادة تبلغ ذروتها عند الدرجة102.91 والتي تتوافق مع نقطة انصهار المادة الدوائية المرجعية مما يؤكد هوية المادة.

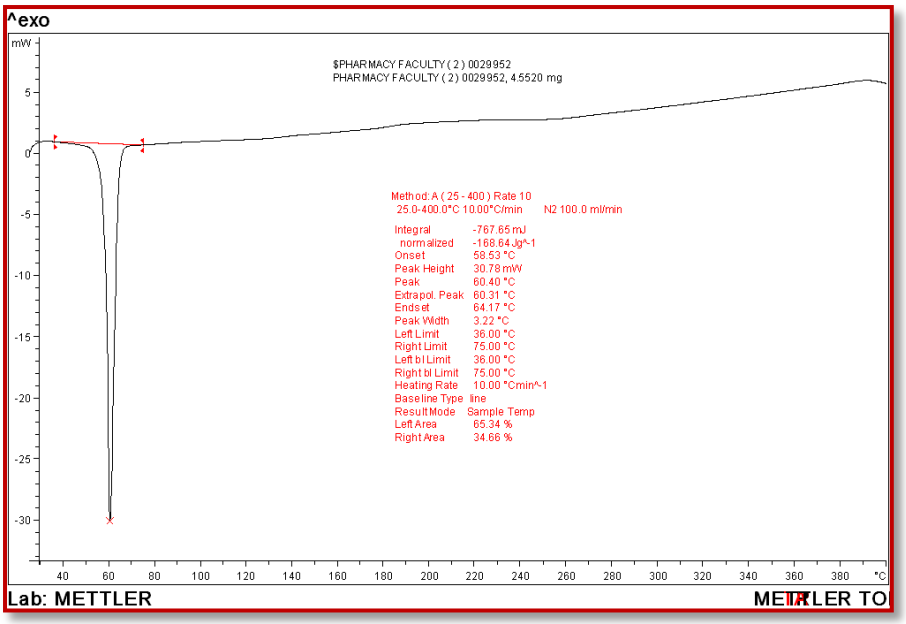


الشكل (52) مخطط DSC للمادة المستخدمة في البحث وتحديد نقاوتها

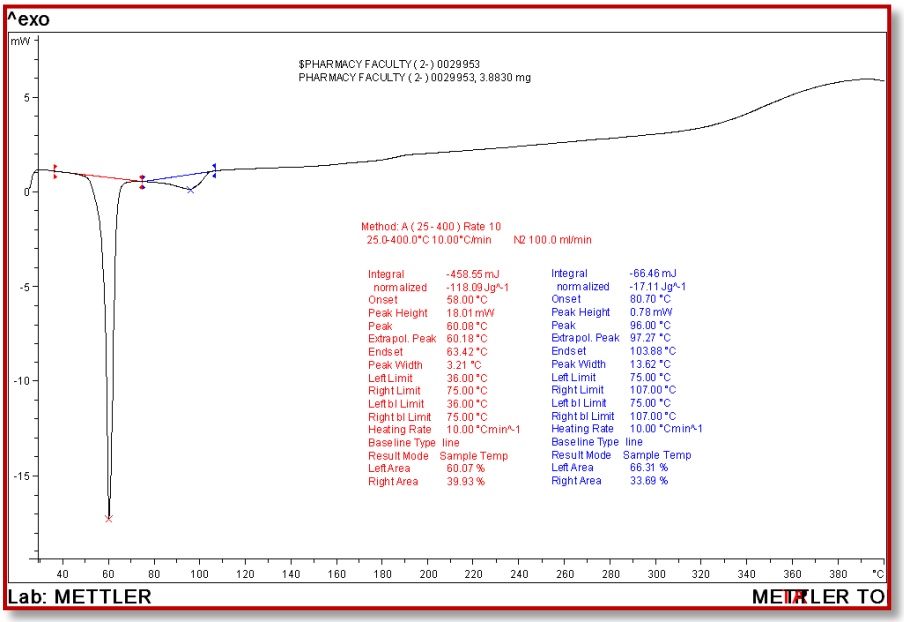


الشكل (53) مخطط DSC لمادة الليفودروبروبيزين المرجعية

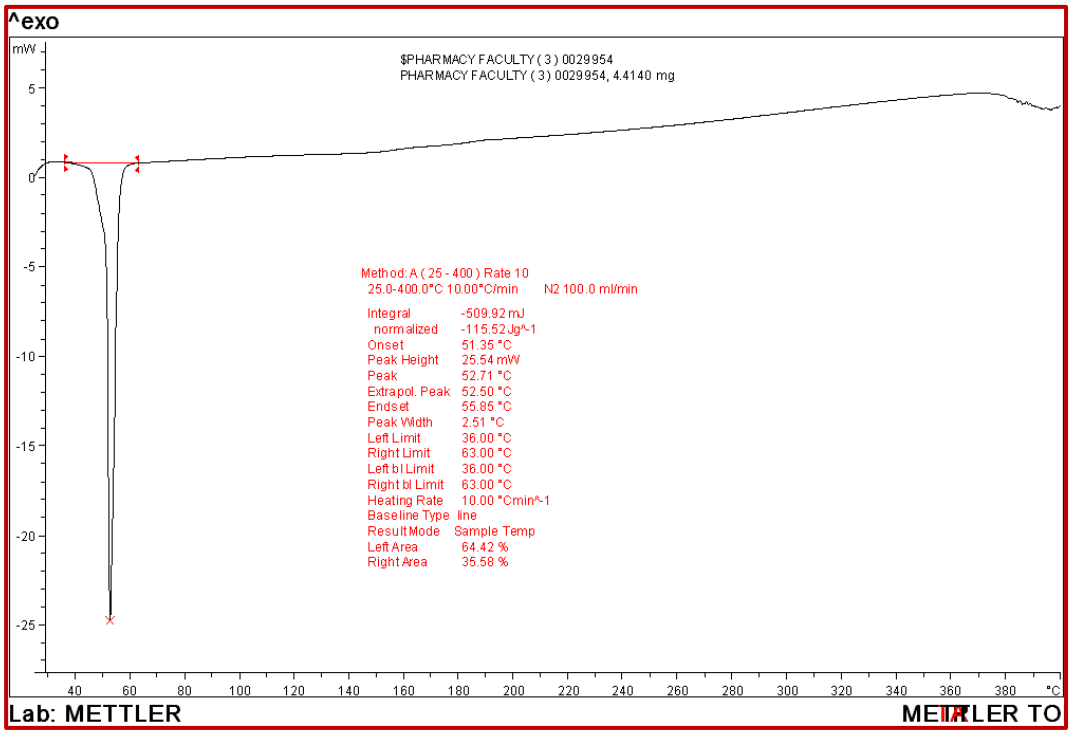
يوضح الجدول (24) نتائج المسح الحراري التفاضلي للمادة الدوائية والسواغات بشكل منفصل ويوضح الجدول (25) نتائج المسح الحراري التفاضلي للمزائج الفيزيائية للمادة مع السواغات. وتوضح الأشكال (54/ 55/56 /57/ 58/59 /60/61 /62/ 63/ 64/65/66/67/68/69) مخططات المسح الحراري التفاضلي للسواغات المدروسة والمزيج الفيزيائي للمادة الدوائية مع السواغات كلاً على حدى بنسبة (50:50)%



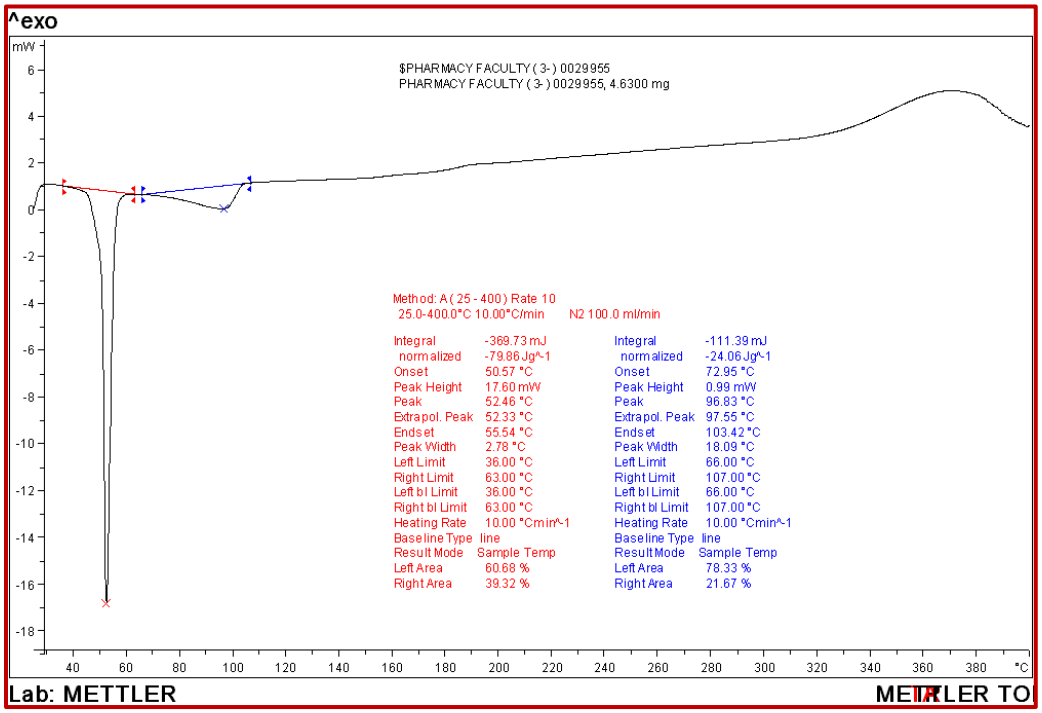
الشكل (54) مخطط DSC للبولي ايتيلين غليكول 4000



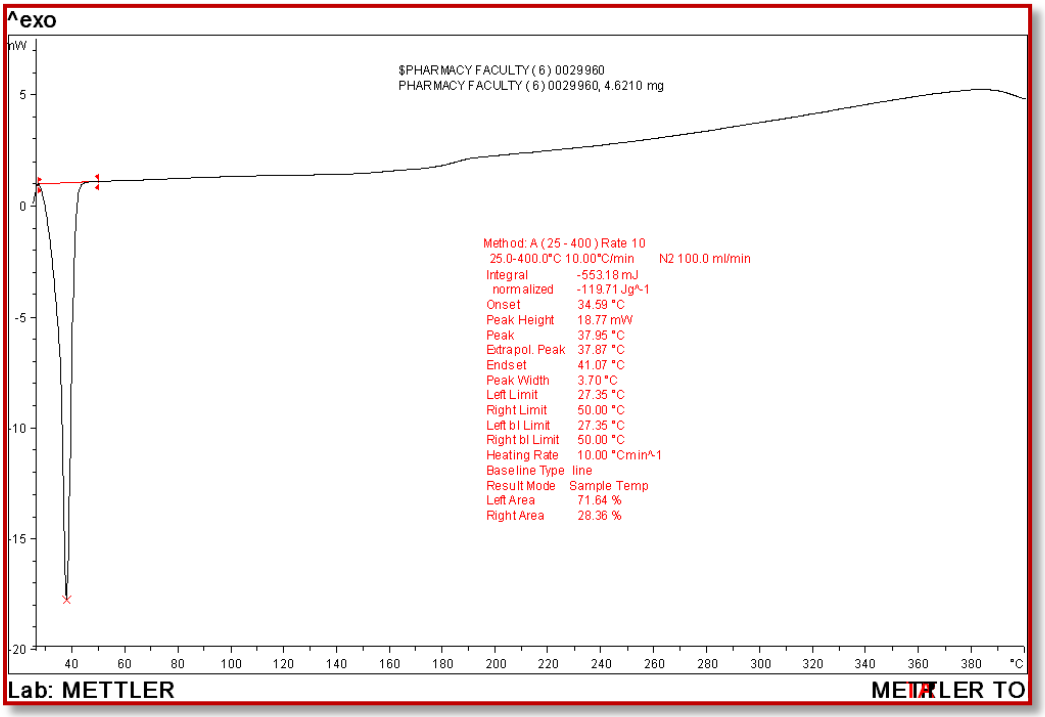
الشكل (55) مخطط DSC للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع البولي ايتيلين غليكول 4000 %(50:50)



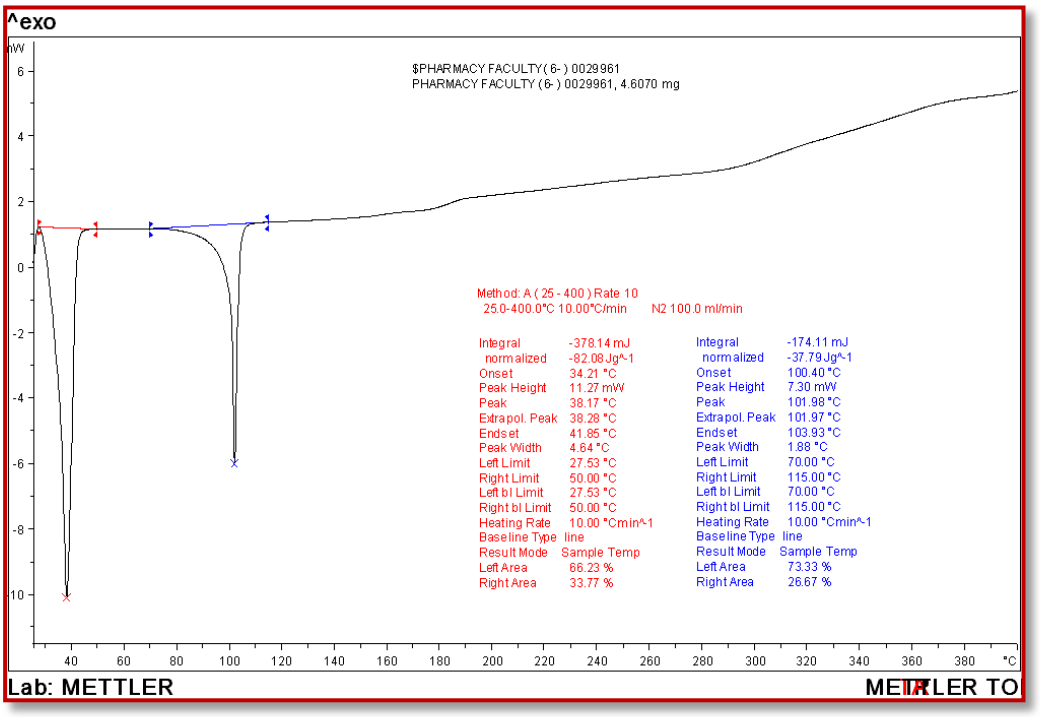
الشكل (56) مخطط DSC للبولوكزامير 188



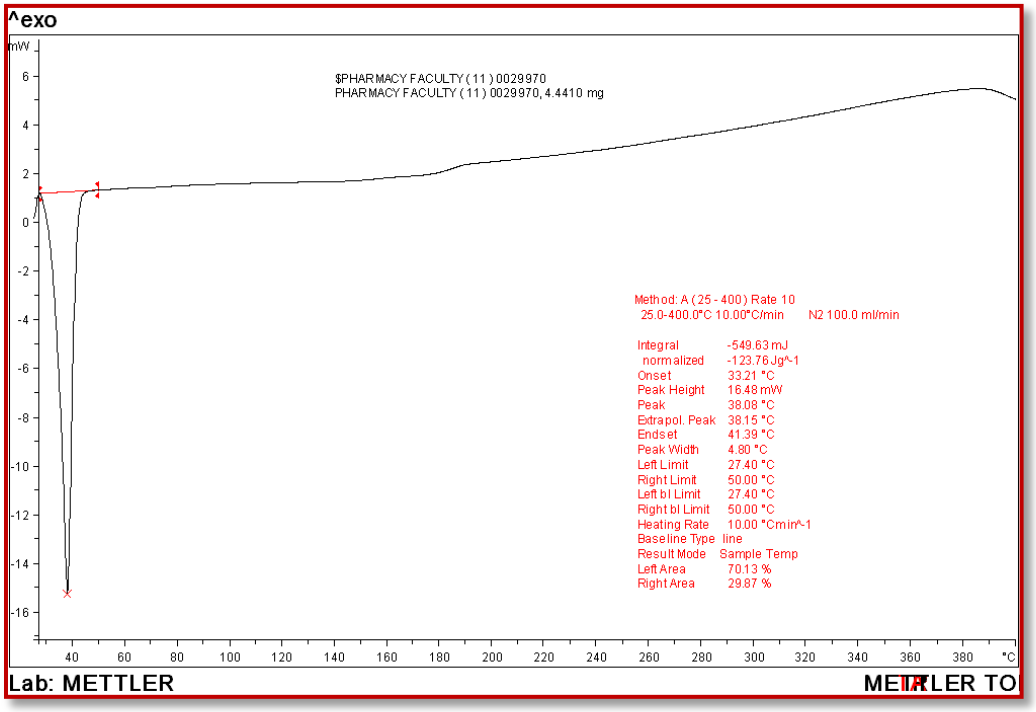
الشكل (57) مخطط DSC للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع البولوكزامير 188 (50:50)%



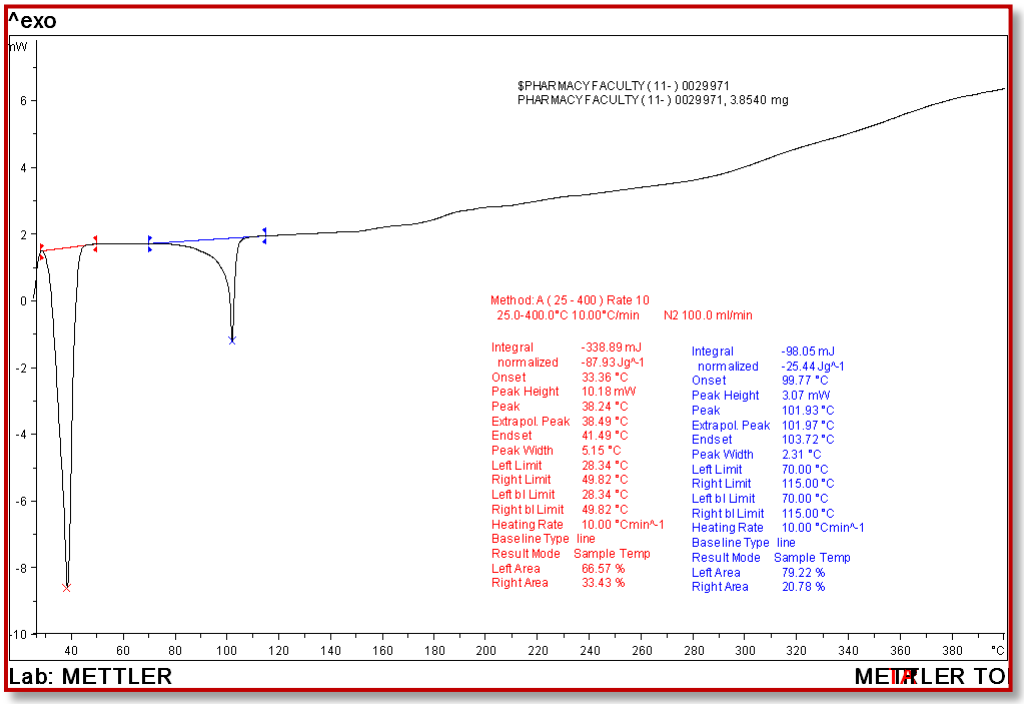
الشكل (58) مخطط DSC للوتيبسول H15



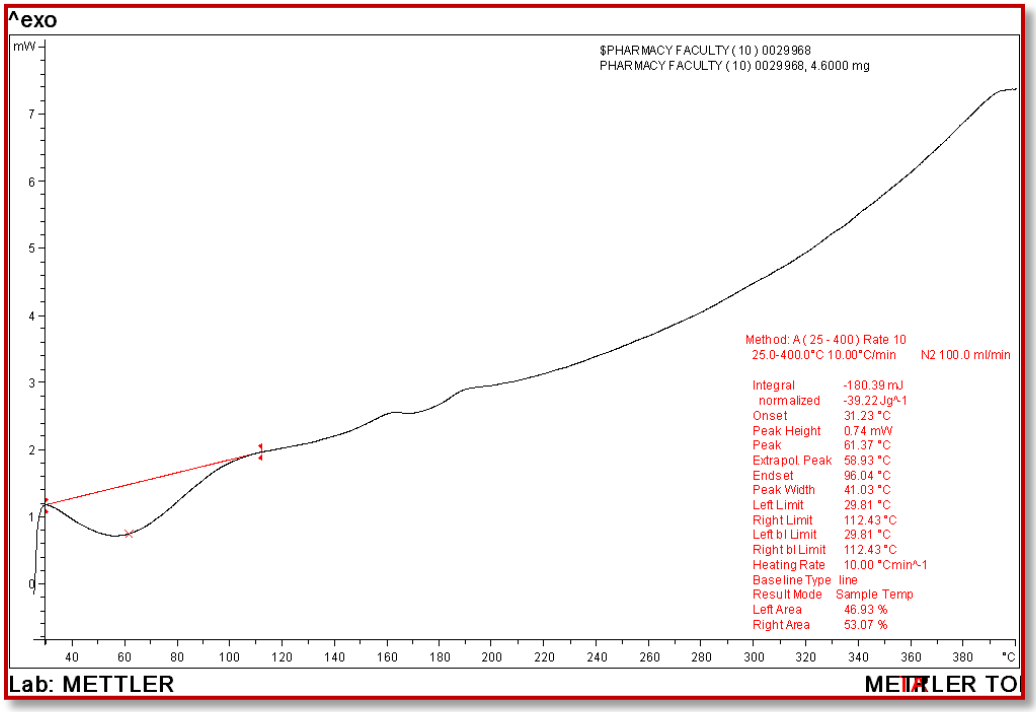
الشكل (59) مخطط DSC للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع الوتيبسول H15 (50:50)%



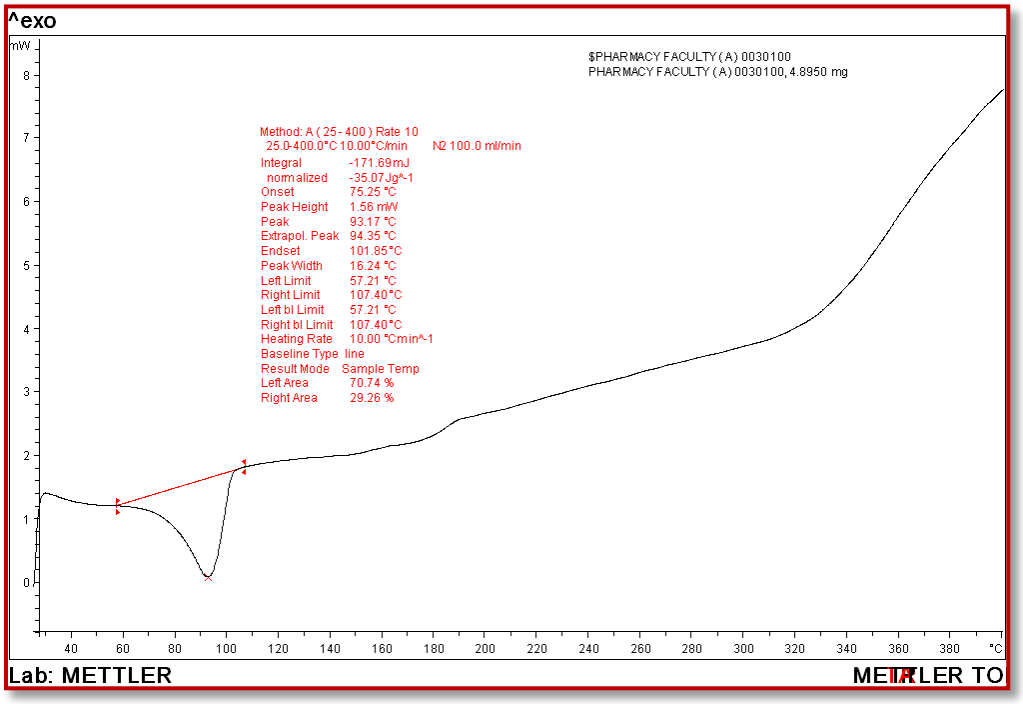
الشكل (60) مخطط DSC للنوفاتا BCF



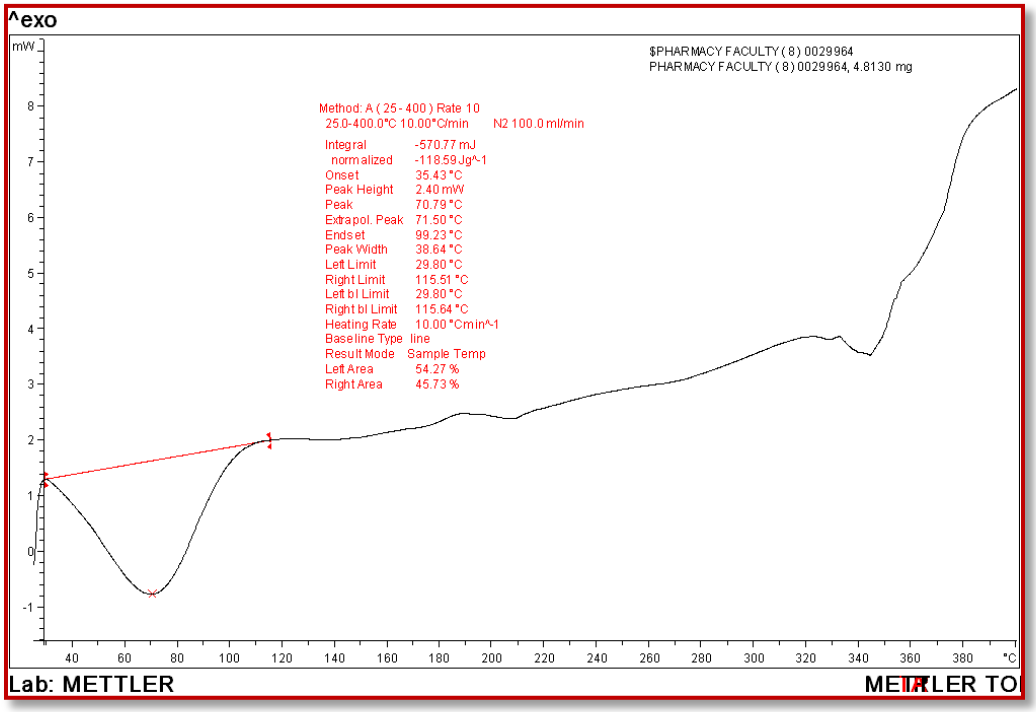
الشكل (61) مخطط المزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع النوفاتا BCF(50:50)%



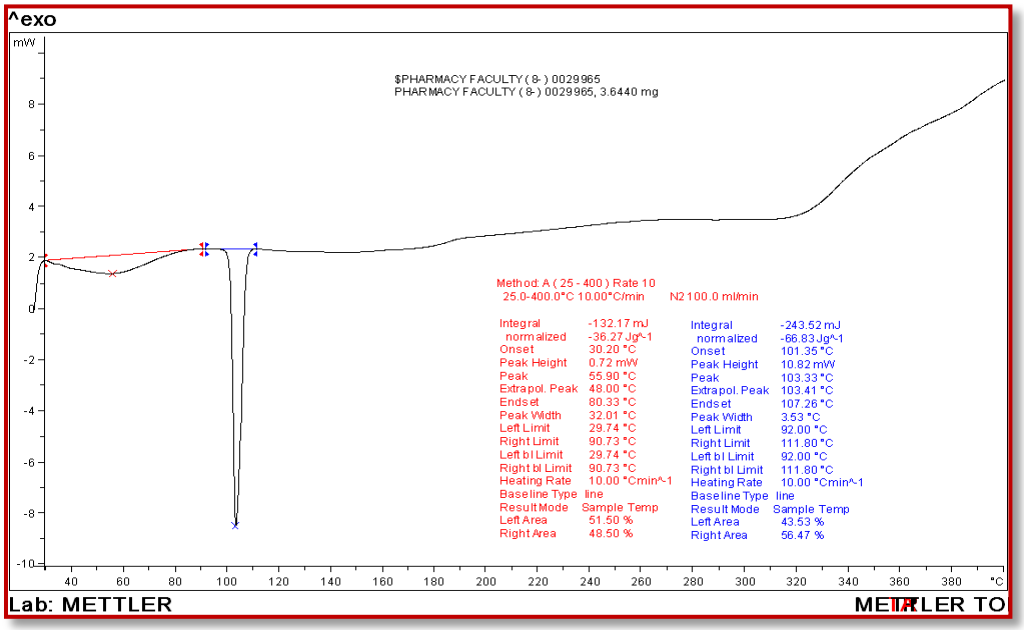
الشكل (62) مخطط DSC للتوين 80



الشكل (63) مخطط DSC للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع التوين 80 (50:50)%

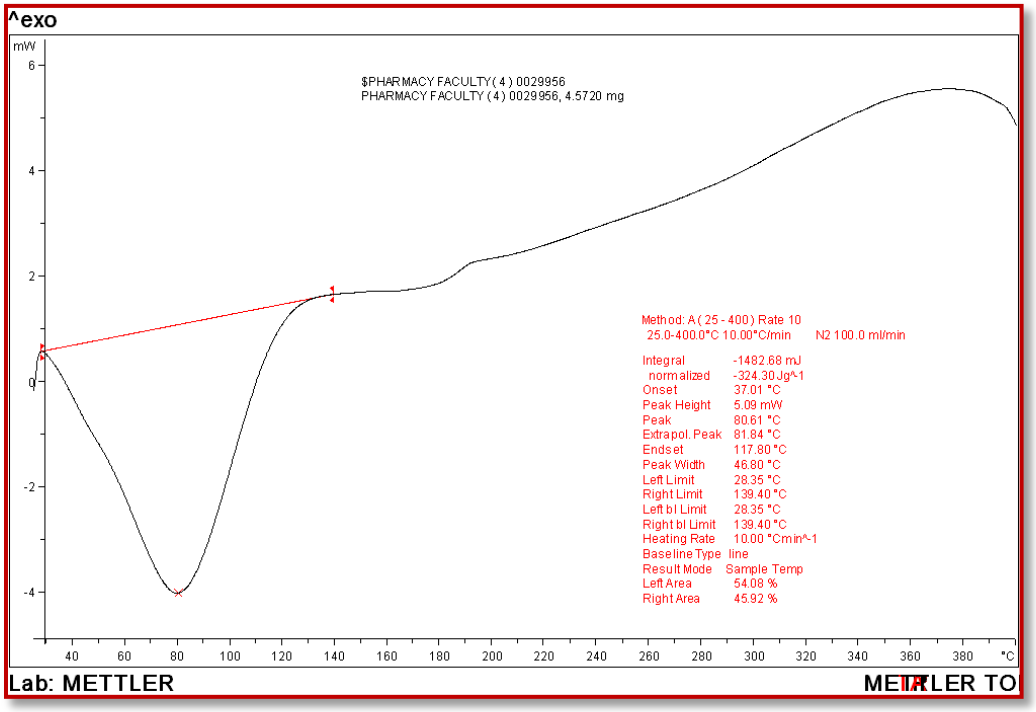


الشكل (64) مخطط DSC لهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC K15

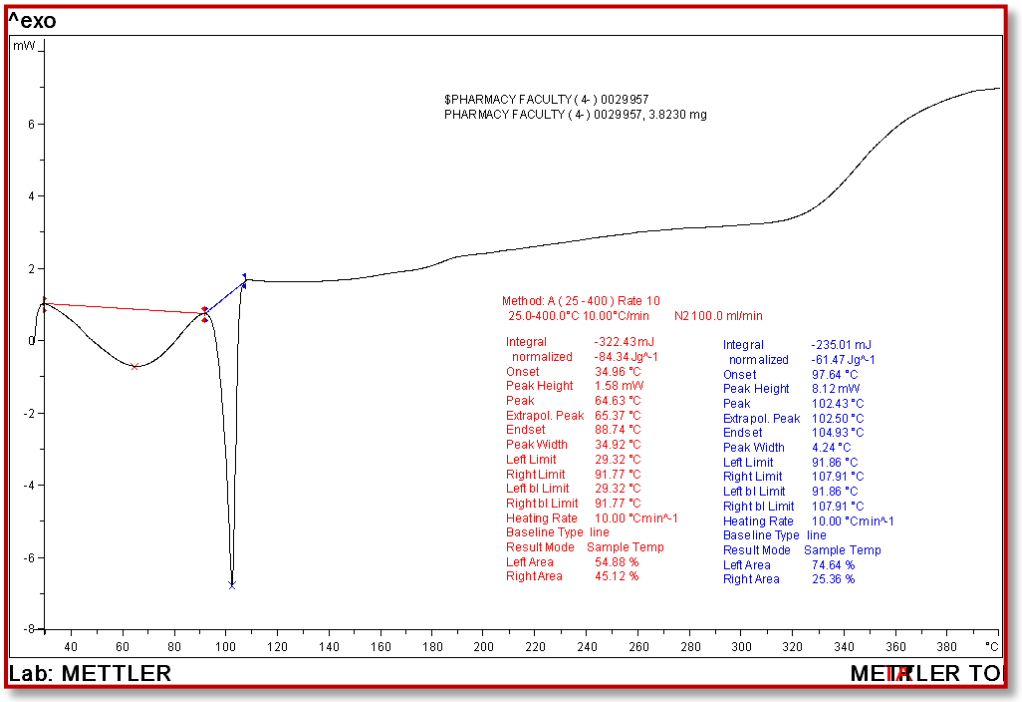


الشكل (65) مخطط DSC للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع

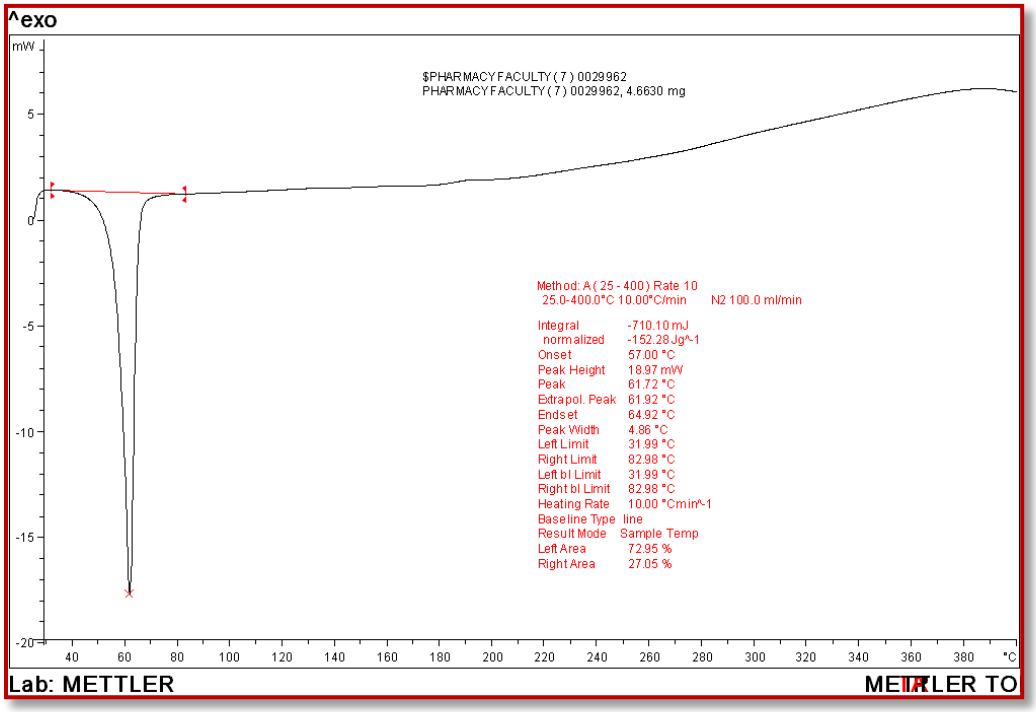
%(50:50) HPMC K15



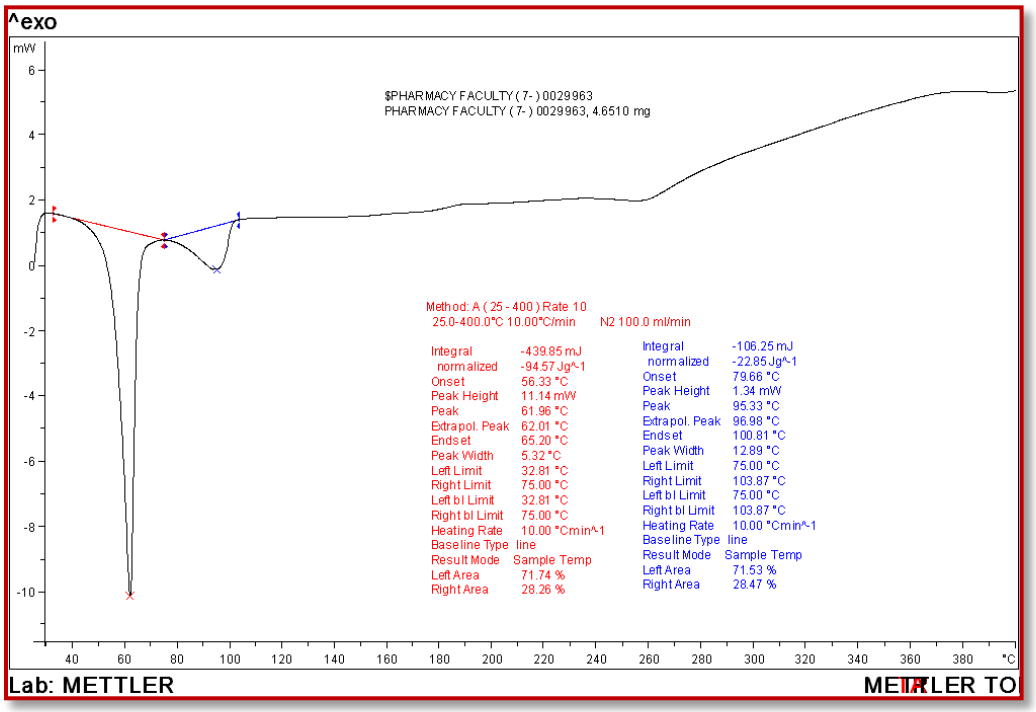
الشكل (66) مخطط DSC لمادة PVP K30



الشكل (67) مخطط DSC للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع PVP K30 (50:50)%



الشكل (68) مخطط DSC للمزيج الفيزيائي للمونوستئيرات الغليسيرول (كوتينا GMS)



الشكل (69) مخطط DSC للمزيج الفيزيائي لليفودروبروبيزين مع مونو ستيئرات الغليسيرول %(50:50)

جدول (24) نتائج المسح الحراري التفاضلي للمادة الدوائية والسواغات بشكل منفصل

	(LDP) (1)	PEG 4000 (2)	Poloxamer 188 (3)	Tween 80 (4)	Witepsol H15 (5)	Novata BCF (6)	HPMC K15 (7)	PVP K30 (8)	Cutina GMS (9)
T onset °C	102	58	50	30	34	33	35	37	57
T peak °C	102	60	52	61	37	38	70	80	61
T endset°C	105	64	55	96	41	41	99	117	64
ΔH fusion J/g	-131	-168	-115	-39	-119	-123	-118	-324	-152
Peak width°C	1	3	2	41	3	4	38	46	4

جدول (25) نتائج المسح الحراري التفاضلي للمزائج الفيزيائية بين المادة الدوائية والسواغات المستخدمة بالصياغة

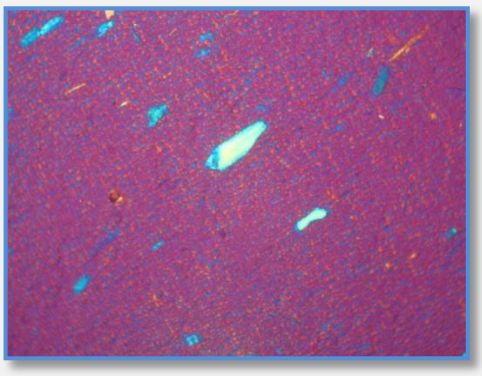
	Mix (1)+(2)	Mix (1)+(3)	Mix (1)+(4)	Mix (1)+(5)	Mix (1)+(6)	Mix (1)+(7)	Mix (1)+(8)	Mix (1)+(9)
T onset °C	86/58	72/50	75	100/34	99/33	101/30	97/34	79/56
T peak °C	96/60	96/52	93	100/38	101/38	103/55	102/64	95/61
T endset°C	103/63	103/55	101	103/41	103/41	107/80	104/88	100/65
ΔH fusion J/g	-17/-118	-24/-79	-35	-37/-82	-25/-87	-66/-36	-61/-84	-2285/-97
Peak width °C	13/3	18/2	16	4/1	2/5	3/32	4/34	12/5

3-9- فحص قدرة التدوير البصرية:

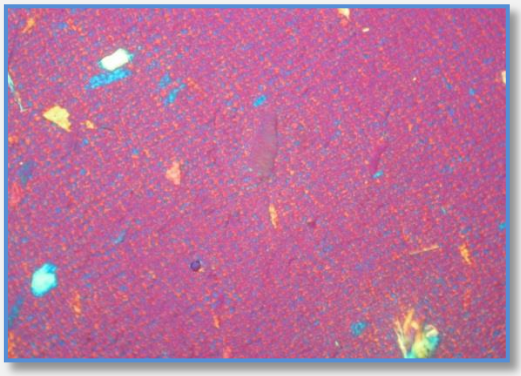
كانت الزاوية المقاسة تساوي الواحد وجهة التدوير عكس عقارب الساعة وذلك من أجل تركيز 1ملغ/مل لمحلول المادة الدوائية في الوقاء الفوسفاتي ذو درجة الحموضة 7.2وبلغت زاوية التدوير نفس القيمة وبنفس الاتجاه لجميع الصيغ بعد التصنيع بعد حل التحاميل بحجم مناسب من الوقاء.

3-10- الفحص بمجهر الضوء المستقطب واختبار البلورة المعاكسةٌ Recrystallization Test:

بلغت زاوية الانطفاء للمادة 64° درجة ويبين الشكلين (71/70) شكل بلورة المادة الدوائية في حالتي الإضاءة وبعد الانطفاء التام.



الشكل (70): بلورة المادة الدوائية مضيئة

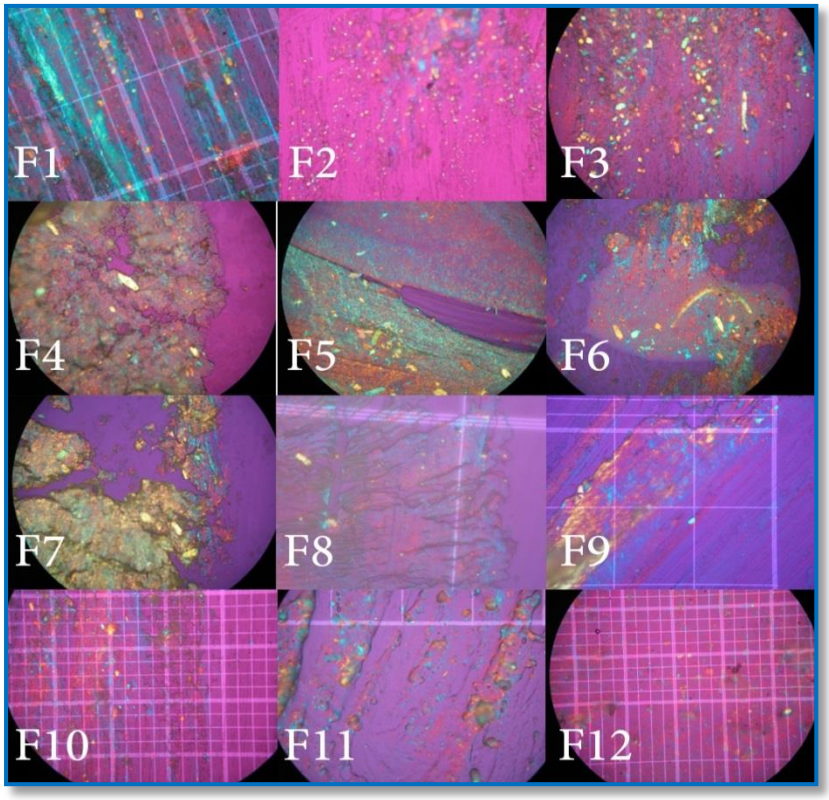


الشكل (71): بلورة المادة الدوائية بعد الانطفاء التام

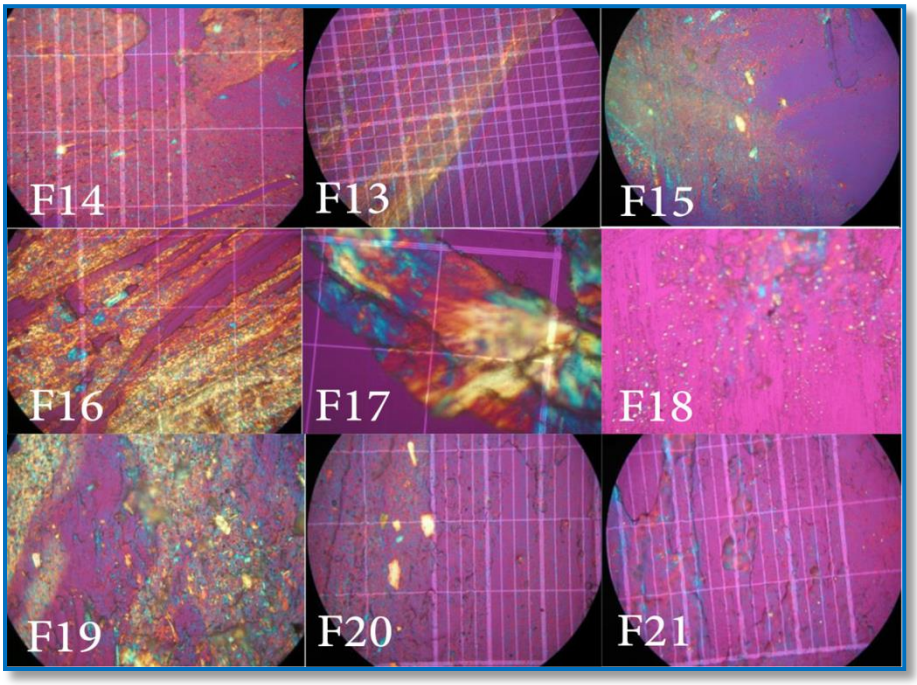
أعيد الفحص بالمجهر الاستقطابي بعد صياغة وتحضير جميع الصيغ حيث لم يلاحظ وجود أي بلورات غريبة، كانت كل البلورات ضمن ساحة المجهر هي بلورات المادة الدوائية ذات زاوية الانطفاء 64 درجة.مع ملاحظة تناقص أبعاد البلورات بعد وضعها مع البلمرات في جميع الصيغ المصنعة، مما يتفق مع نتائج الـ DSC .

يوضح الشكل (72) شكل بلورات المادة الدوائية عند فحصها بالمجهر المستقطب وذلك بعد صياغتها بشكل تحاميل آنية التأثير.

يوضح الشكل (73) شكل بلورات المادة الدوائية عند فحصها بالمجهر المستقطب وذلك بعد صياغتها بشكل تحاميل مديدة التأثير.



الشكل (72) : شكل بلورات المادة الدوائية عند فحصها بالمجهر المستقطب وذلك بعد صياغتها بشكل تحاميل آنية التأثير



الشكل (73) : شكل بلورات المادة الدوائية عند فحصها بالمجهر المستقطب وذلك بعد صياغتها بشكل تحاميل مديدة التأثير

3-11- فحوص الثبات:

- تـم الفحـص العيـاني وقيسـت قسـاوة التحاميـل الناتجـة وزمـن التلـين ودرجـة الانصـهار ومحتوى التحاميل من المادة الفعالة بعد الحفظ تحت شروط حفظ مختلفة.
- توضـح الجـداول التاليـة (36/35/34/33) نتـائج فحـوص القسـاوة والمحتـوى وزمـن التلين ودرجة الانصهار بعد حفظ التحاميل المصنعة تحت شروط مختلفة من الحرارة والرطوبة وتدل الحقول الملونة فيه على الصيغ التي حصل فيها تغيير ملحوظ في قيم الصـفات الفيزيائيـة المدروسـة أو محتـوى التحاميـل مـن المـادة الفعالـة بعـد الحفـظ فـي الشروط المختلفة.

جدول (26): نتائج فحص المحتوى تحت شروط الحفظ المختلفة لمدة 3 أشهر

الصيغة	محتوى الدواء الوسطي (%)±SD	محتوى الدواء الوسطي (%)±SD	محتوى الدواء الوسطي (%)±SD
الحفظ	براد وحماية من الضوء/3أشهر	حرارة 30درجة مئوية/3أشهر	رطوبة 75 /3أشهر
F2	2.2 ± 93.2	3.11±96.38	0.77±72.20
F5	2.3±103.2	2.63±101.06	1.64±103.41
F8	1.2±104.15	0.24±104.72	0.75±106.70
F11	2.4±106.72	1.59±105.59	3.82±102.20
F14	1.4±106.12	0.29±105.32	3.15±79.72
F17	0.87±100.104	1.20±98.86	3.18±97.60
F21	1.15±90.3	2.09±92.92	2.82±88.40

جدول (27): نتائج قساوة التحاميل تحت شروط الحفظ المختلفة لمدة 3 أشهر

الصيغة	قساوة التحاميل (%)±SD	قساوة التحاميل الوسطية (%)±SD	قساوة التحاميل الوسطية (%)±SD
الحفظ	براد وحماية من الضوء/3أشهر	حرارة 30درجة مئوية/3أشهر	رطوبة 75 /3أشهر
F2	0.11±2.72	0.11±2.66	0.11±1.86
F5	0.11±2.73	0.11±2.06	0.11±2.53
F8	0.11±5.06	0.11±5.06	0.11±5.46
F11	0.11±4.66	0.11±4.53	0.11±4.33
F14	0.11±3.53	0.11±2.73	0.11±3.46
F17	0.11±2.06	0.11±1.86	0.11±2.13
F21	0.11±4.73	0.11±4.53	0.11±4.46

جدول (28): نتائج فحص زمن التلين تحت شروط الحفظ المختلفة لمدة 3 أشهر

الصيغة	زمن التلين SD±(%)	زمن التلين الوسطي SD±(%)	زمن التلين الوسطي SD±(%)
الحفظ	براد وحماية من الضوء/3أشهر	حرارة 30 درجة مئوية 3/أشهر	رطوبة 75 /3أشهر
F2	0.28±4.83	2.55±4.21	0.14±3.32
F5	0.53±22.38	1.244±28.38	1.12±21.85
F8	0.28±5.16	1.08±9.2	0.49±4.65
F11	0.251±5.23	1.06±8.65	0.48±5.4
F14	0.72±40.8	2.55±46.905	2.26±41.56
F17	0.404±6.23	0.78±18.555	0.56±6.4
F21	0.52±7.03	0.59±7.92	0.28±7.205

جدول (29): نتائج فحص درجة انصهار التحاميل تحت شروط الحفظ المختلفة لمدة 3 أشهر

الصيغة	درجة الانصهار الوسطية (%)SD±	درجة الانصهار الوسطية (%)SD±	درجة الانصهار الوسطية (%)SD±
الحفظ	براد وحماية من الضوء/3 أشهر	حرارة 25 درجة مئوية 3/ أشهر	رطوبة 3/75 أشهر
F2	0.31±41	0.14±44.1	1.48±36.95
F5	0.152±34.03	0.98±35.5	0.62±34.56
F8	0.50±34.4	0.35±36.25	0.42±34.3
F11	0.24±33.4	0.56±35.3	0.84±31.4
F14	0.251±42.03	1.34±41.05	2.20±41.56
F17	0.621±32.73	0.14±32.7	0.56±31.6
F21	0.416±37.16	0.56±38.7	0.28±37.205

المناقشة والاستنتاجات

Discussion and Conclusions

4- المناقشة والاستنتاجات:

4-1- مناقشة نتائج فحص القساوة:

- ✓ لوحظ تناقص القساوة مع زيادة نسبة البروبيلين غليكول في الصيغ الحاوية على مزائج من البولي ايتيلين غليكول F1,F2,F3 وكذلك في الصيغ F4,F5,F6 الحاوية على البولوكزامير 188، وقد يعود ذلك الى امتلاك البروبيلين غليكول طبيعة فيزيائية سائلة بدرجة حرارة الغرفة ومجموعتي هيدروكسيل فقط ما يؤدي لروابط هيدوجينية ضعيفة نسبياً ضمن الشكل الصيدلاني[86]. كما تؤدي اضافة البروبيلين غليكول في الصيغ الحاوية على البولوكزامير إلى ارتفاع قليل في درجة حرارة التهلم ما يسهل عملية صب المصهور في القالب، ولكنه يؤدي بنفس الوقت إلى انقاص المقاومة الميكانيكية والخواص اللصوقة حيوياً للتحاميل المصنعة من البولوكزامير[86].
- ✓ أثرت زيادة نسبة بلمرالبولوكزامير407 في الصيغ F16,F17,F18 سلباً على قساوتها، إذ تؤدي إضافة البولوكزامير 407 إلى البولوكزامير 188 إلى خفض درجة حرارة تهلم البولوكزامير 407، وبالتالي يحدث التهلم في درجات حرارة منخفضة أثناء الصهر ما قد يؤدي إلى تشكل بنية ضعيفة بعد التصلب وصعوبة في عملية الصب[101].
- ✓ لم تتأثر قساوة التحاميل بإضافة المونوغليسيريدات أو العوامل الفعالة على السطح للقواعد الدسمة في الصيغ F7,F8,F9,F10,F11,F12,F19,F20,F21 وهذا ما يتفق مع ما وجده (Christian De Muynck) وزملاؤه عام 1992[62].
- ✓ ازدادت قيم القساوة مع زيادة نسبة العامل المُشكل للقالب والمستخدم لإطالة زمن تحرر المادة الدوائية HPMC K15 في الصيغ F13، F14، F15 وهذا ما يتفق مع ما وجده (Dilek Ermi) وزملاؤه عام 1995[83].
- ✓ أعطت التحاميل المُصنعة من الوتيبسول H15 القيم الأعلى للقساوة.

4-2- مناقشة نتائج اختبار التلين والتفتت ودرجة انصهار التحاميل المُصنعة:

- ✓ بلغ زمن التلين 61.45 دقيقة في الصيغة F4 الحاوية على البولوكزامير 188 وبلغت درجة انصهارها 45.5°، إذ يتهلم البولوكزامير 188 بالماء ولا ينحل به بشكل

مباشر، بسبب احتوائه على مجموعات محبة للماء وأخرى كارهة للماء، كما إن البولوكزامير 188 يأخذ وقتاً ليعطي هلامة عند تماسه مع وسط الانحلال بسبب ارتفاع درجة انصهاره (52°)، ما يسبب زيادة زمن تلين التحاميل وهذا ما يتفق مع ما وجده (Chul Soon Yong a) وزملاؤه عام 2007[81،124]. وإن إضافة البروبيلين غليكول كمحل مشارك (co-solvent) مزوج مع الماء إلى البولوكزامير 188 أنقص من زمن التلين كما في الصيغ F6,F5[87،75] وأنقص من مجال انصهار التحاميل إلى 32°عند زيادة نسبة البروبيلين غليكول إلى 50% في الصيغة F6 ما يسبب صعوبة استخدام التحاميل من قبل المريض[127] إذ تعتبر درجة انصهار التحاميل المناسبة عاملاً مهماً للحفاظ على شكل التحميلة قبل الإعطاء[117،99].

- ✓ بلغ زمن التلين 88.33/42.8 دقيقة في الصيغ F15/F14 على الترتيب وبلغ زمن التفتت 69.66 دقيقة في الصيغة F15، إذ تحتوي هذه الصيغ على HPMC K15 كرافع قوام للتحاميل ومشكل حلولة بالماء، وبالتالي فإن التحاميل تترطب بالوسط المائي ثم يبدأ سطح البلمر بالتميه فتتكون طبقة هلامية لزجة حاجزية تعوق ولوج الماء ما يؤدي لزيادة زمن التلين بزيادة نسبة HPMC K15 في الصيغة[90].

- ✓ بلغ زمن التلين 46.56 دقيقة في الصيغة F21 وبلغ زمن التفتت 67-132 دقيقة في الصيغ F21/F20 على الترتيب، إذ تحتوي هذه الصيغ على المونو ستيرات الغليسيرول ما يرفع درجة انصهار أساس التحاميل المصنعة كما تحتوي هذه الصيغ على PVP K30 ما يرفع قوام ولزوجة أساس التحاميل[49] الذي يؤدي لزيادة زمن تفتت وتلين التحاميل بوجود PVP K30 وزيادة نسبة المونو ستئيرات الغليسيرول في الصيغة وهذا يتفق مع ما وجده (Christian De Muynck) عام 1992[62].

- ✓ تنقص إضافة العوامل الفعالة على السطح من زمن تلين وتفتت التحاميل ومن درجة انصهارها من 0.5-3 درجات، كما في الصيغ F8، F9، F11، F12، إذ يُغير التوين 80 الخواص الدسمة للوتيبسول H15 والنوفاتا BCR إلى خواص محبة للماء والدسم (lipohydrophilic nature) وهذا يتفق مع ما وجده (S. Hargoli) عام 2013[125،126].

4-3- مناقشة نتائج تحرر المادة الدوائية من الصيغ المُحضرة:

4-3-1- التحاميل آنية التحرر ذات الأساس المحب للماء:

- ✓ قد يعود التحرر السريع لليفودروبروبيزين من سواغات البولي ايتلين غليكول إلى أن مادة الليفودروبروبيزين قليلة الانحلال بالماء، وبالتالي من المتوقع أن تكون انحلاليتها في السواغات المحبة للماء قليلة وبالتالي يكون عندها ميل لمغادرة السواغ والنفاذ منه نحو وسط الانحلال، والعامل المهم الآخر هو قدرة الأساس الحامل على امتصاص الماء ما يسهل نفاذ وسط الانحلال عبر الأساس الحامل الذي يتبعه تبليل للدواء المغروس ضمن السواغ، كما تزيد سواغات البولي ايتيلين غليكول من ذوبانية ومعدل انحلال المواد قليلة الانحلال بالماء بسبب خواصها الماصة للماء ومن ثمَّ تزيد من سرعة تحررها [75].
- ✓ إن التحاميل الحاوية على النسبة الأعلى من البروبيلين غليكول F2,F3 كانت الأسرع في تحرير الدواء، ولم يُلاحظ فرق يعتد به احصائياً بينها لكن F2كانت الصيغة الافضل من حيث القساوة. عمل البروبيلين غليكول في هذه الصيغ كمحل مساعد وملدن تفوق قدرة PEG400 في نفس المجال [75]، إن التأثير الملدن للبروبيلين غليكول في الصيغة يخفض من درجة التحول الزجاجي للبلمر، مما يؤدي لتحول المناطق اللابلورية الزجاجية إلى شكل لا بلوري مطاطي أكثر قدرة على امتصاص الماء[115] الأمر الذي ينعكس على سرعة تحرر الدواء من الشكل.
- ✓ أبدت الصيغة F4 معدل التحرر الأقل بين الصيغ الآنية التحرر ذات القاعدة المحبة للماء، إذ تحتوي هذه الصيغة على البوليكزامير 188 مع المادة الدوائية والذي يتهلم بالماء، ولا ينحل به بسرعة بسبب المنافسة بين المجموعات الكارهة للماء وهي البولي أوكسي بروبيلين والمجموعات المحبة للماء في الجزيئة وهي البولي أوكسي ايتلين[81،86]، كما أن البولوكزامير 188 بسبب ارتفاع مجال انصهاره لا يتحول إلى هلامة مباشرة عند تماسه مع الماء[81].
- ✓ قد يعود التحرر السريع لليفودروبروبيزين من الصيغ F5,F6 إلى احتواء هذه الصيغ على البروبيلين غليكول ما يؤدي لانخفاض مجال انصهار المزيج وتشكيل مناطق عالية التركيز من البوليمير المنحل على سطح بلورات الدواء، ومن ثمَّ فإن الدواء سينحل من هذه المناطق ثم ينتشر بالتدريج إلى وسط الانحلال، كما يشكل البولوكزامير مبعثرات

صلبة مع المادة الدوائية الأمر الذي يحسن انحلاليتها، وهذا يتفق مع ما وجده (Yu-Kyoung Ohb) وزملاؤه عام 2006 عند دراسة تحرر مادة الكلوتريمازول من التحاميل اللصوقة حيوياً ذات أساس من البولوكزامير 188 والبروبيلين غليكول[127,116,81]. لم يلاحظ فرق يعتد به احصائياً بين F5/F6 ولكن الصيغة F5 كانت الافضل من حيث المقاومة الميكانيكية.

4-3-2- التحاميل آنية التحرر ذات الأساس الدسم:

- ✓ قد يعود تحرر المادة الدوائية السريع من الأسس الدسمة إلى إلفة المادة الدوائية للماء، والذي يُدل عليها بقيمة عامل توزعها المنخفضة (Partition Coefficient)، مع الأخذ بعين الاعتبار وجود علاقة طردية بين معامل التوزع المعروف بين الماء والأوكتانول وبين معامل التوزع بين الوتيبسول والوقاء الفوسفاتي7.2[103] .
- ✓ تحررت المادة الدوائية من الوتيبسول في الصيغة F7 بشكل أسرع من النوفاتا في الصيغة F10 وقد يعود السبب إلى أن قيمة الهيدروكسيل العالية للنوفاتا تؤدي إلى تشكل مستحلب م/ز داخل التحميلة ما يؤدي لانتقال بطيء لجزيئات الدواء من الوسط المائي الداخلي، ومن ثمَّ تأخر تحرر الدواء من الشكل الصيدلاني[121،79]، إذ تعكس قرينة الهيدروكسيل وظائف الهيدروكسيل الحرة المتاحة للتفاعل وبالتالي القدرة المحتملة لامتصاص الماء[77،76]. وهذا مما يتفق مع ما وجده الباحث (M.Asikoglu et al,1999)[121,77,76].
- ✓ قد تُعزى سرعة التحرر الكبيرة من الصيغ F11/F8 والحاوية على التوين 80 بنسبة 5% إلى خواص التوين 80 المبللة والتي تزيد من مساحة سطح كتلة التحميلة، كما يخفض التوين من التوتر السطحي ويزيد من تبعثر أساس التحميلة بوسط الانحلال[121]، وقد انخفض تحرر الليفودروبروبيزين في الصيغ F9/F12 عندما زادت نسبة التوين 80 إلى 10% حيث قد يؤدي العامل الفعال على السطح عند ادخاله في التحاميل بنسبة كبيرة إلى تشكل مستحلب م/ز مما يعيق تحرر الدواء، وهذا ما يتفق مع ما وجدته (Dalia Ghorab) وزملاؤها عند صياغة ودراسة تحرر مادة الفينوتيرول من تحاميل ذات أساس دسم[128,121,87].

4-3-3- التحاميل ذات الأساس المحب للماء مديدة التحرر:

- ✓ يدل تحرر المادة في أقل من ساعة من الصيغة F13 الحاوية على HPMC بنسبة 5% على تآكل القالب بسرعة ووجود أجزاء من الدواء غير محاطة بالبلمر وبالتالي تتحرر المادة الدوائية بشكل سريع ويترافق ذلك مع تحرر مديد لأجزاء الدواء المحاطة بالبلمر[83] ومع زيادة نسبة HPMC K15 في الصيغ F14,F15 تحرر الدواء بعد 150 دقيقة في F15. إذ يوجد علاقة طردية بين نسبة بلمر HPMC في الصيغة والزمن اللازم لتحرر 50% من كمية الدواء في الصيغة[39].
- ✓ تحرر المادة الدوائية ببطء في الصيغتين F17/F18 و يعود ذلك إلى أن مزيج البولوكزامير 407 والبولوكزامير 188 قد شكل هلامة متماسكة وعالية اللزوجة داخل التحميلة تؤخر من تحرر الدواء[85،188] ولكن التحاميل في الصيغة F18 كانت ذات بنية ضعيفة بسبب تشكل الهلامة أثناء عملية الصب مما أدى لتحرر الدواء بسرعة أكبر مما عليه الحال في الصيغة F17 . لم تكن نسبة البولوكزامير 407 (1%) في الصيغة F16 كافية لإحداث اطالة بزمن التحرر.

4-3-4- التحرر المديد من التحاميل ذات الأساس الدسم:

قد يعود تحرر الليفودروبروبيزين المديد من الصيغ F19,F20,F21 إلى رفع درجة انصهار الأساس الحامل بواسطة المونوستيئرات الغليسيرول [62]، إذ تؤثر الغليسيريدات الأولية بتحرر الدواء من الأسس الدسمة بحسب تركيبها ونسبتها في الصيغة ودرجة انصهارها وهذا يتفق مع ما وجده الباحث (Christian De Muynck et al,1992)[62]. كما يُعزى لـ PVP K30 زيادة اللزوجة وبالتالي إنقاص لدونة الأساس الحامل للمادة الدوائية مما يعوق امتزاجه مع وسط الانحلال[120].

4-4- دراسة حرائك تحرر الدواء:

تمت دراسة حرائك تحرر الدواء من الصيغ المدروسة باعتبار أن التحاميل تمثل جملاً اسطوانية[130].

4-4-1- الصيغ آنية التحرر ذات القاعدة المحبة للماء:

- ✓ تتبع الصيغ F1,F2,F3 نمط هيكسون- كرول في وصف حرائك تحرر المادة الدوائية من الشكل الصيدلاني ويزداد عامل الارتباط r^2 مع زيادة نسبة البروبيلين غليكول في الصيغة. تحدث الانحلالية وفق نمط هيكسون – كرول بشكل صفائح موازية لسطح الشكل الصيدلاني أي ابتداءً من الجسيمات الدوائية الموجودة على السطح ومن ثمَّ فإن حجم الشكل الصيدلاني سيتناقص بشكل منتظم مع الزمن[131].
- ✓ تتبع الصيغ F4/F5/F6 نمط هيغوشي بالتحرر حيث يزداد معامل الارتباط بزيادة نسبة البروبيلين غليكول في الصيغ المصنعة[121,47]. ما يشير إلى أن عملية الانتشار والنفوذ (diffusion) خلال المطرس المحب للماء هي الآلية الأساسية لتحرر الدواء من التحاميل. كما أبدى عامل الارتباط لنمط التحرر من الرتبة صفر في الصيغ F4/F5/F6 قيماً >0.94 الأمر الذي يجعل تحرر الدواء من هذه الصيغ قريباً من الرتبة صفر[47] وجد بتطبيق علاقة بيباس- ماير أن قيمة n تقع بين (0.45-0.89) ومن ثمَّ فإن تحرر المادة من الصيغة F4 هو تحرر شاذ ولا يتبع قانون فيك ويتحكم به نفوذية وارتخاء البلمر معاً[131].

4-4-2- الصيغ آنية التحرر ذات القاعدة الدسمة:

- ✓ تتبع الصيغة F7 نمط هيغوشي لتحرر الدواء وهذا يشير إلى أن عملية الانتشار ونفاذ الدواء عبر السواغ هو الآلية الرئيسية لتحرر الدواء من الشكل الصيدلاني، وقد تبع تحرر الدواء من F10 نمط التحرر من الرتبة صفر أي أن الشكل الصيدلاني يحرر نفس كمية الدواء خلال واحدة الزمن، وهو الشكل الأمثل لتحرر الدواء من الأشكال الصيدلانية المطولة التأثير[131]، وقد تبع تحرر المادة من الصيغة F12 نمط هيكسون كرول لتحرر الدواء، ومن ثمَّ فإن الانحلالية تحدث بشكل صفائح موازية لسطح الشكل الصيدلاني أي ابتداءً من الجسيمات الدوائية الموجودة على السطح وحجم الشكل الصيدلاني سيتناقص بشكل منتظم مع الزمن.

4-4-3- الصيغ مديدة التحرر ذات القاعدة المحبة للماء:

- ✓ يوجد علاقة بين اتباع نمط تحرر المادة الدوائية لنمط هيغوشي وبين نسبة HPMC في الشكل الصيدلاني، إذ تبع تحرر المادة الدوائية من قوالب HPMC نمط هيغوشي في الصيغ F14,F15، ومن ثمَّ فإن تحرر الدواء من القالب المحب للماء يتناسب مع الجذر التربيعي للزمن ويتناقص مع مرور الزمن[91]، بينما تبع تحرر المادة الدوائية في الصيغة F13 النمط هيسكون – كرول، إذ يتضاءل نفاذ المحل عبر القالب مع الزمن بينما تآكل القالب يبقى ثابتاً، ما يؤدي بالمحصلة الى تناقص معدل تحرر المادة مع الزمن وتغيره مع تغير حجم القالب، هذا وقد أشار (Cristina Maderuelo) وزملاؤه عام 2011 إلى أن تحرر المواد الدوائية من قوالب HPMC لاتتبع نمط التحرر من الرتبة صفر[91] إذ من الضروري المزج بين مشتقات السيللوز المتشردة (Na CMC) وغير المتشردة (HPMC) للحصول على تحرر من الرتبة صفر حيث تكون ثابتة فيك (n) أكثر من 0.89[39]. كما تلعب انحلالية المادة الدوائية في الماء دوراً مهماً في تحديد نمط تحررها من قوالب HPMC ، حيث تبدي المواد قليلة الانحلال بالماء حركية تحرر قريبة من النمط صفر كما في الصيغ F13,F14 ما يعني الاتجاه نحو الانتباج المضبوط [91].
- ✓ أبدت الصيغة F15 قيم (n-value) <0.45 مما يعني أن نمط تحرر الدواء منها قد تبع قانون فيك وبالتالي فإن البلمر المنتج المحب للماء سيحرر المادة الدوائية وفق آلية الانتشار فقط.
- ✓ تشير ملائمة منحني تحرر الدواء من الصيغ F16/F18 لنمط هيكسون كرول إلى تغير مساحة السطح والقطر للتحاميل بشكل مستمر وتدريجي ومتعلق بزمن الانحلال، واتبعت الصيغة F17 نمط هيغوشي بالتحرر وقد أعطت هذه الصيغة القدرة الأكبر على اطالة زمن تحرر المادة الدوائية، حيث تحررت كامل كمية الدواء خلال 105 دقائق، كما أبدت الصيغ F16/F17/F18 قيم (n-value) بين 0.45-0.89 ما يدل على أن نمط تحرر الدواء منها شاذ ولا يتبع قانون فيك أي أن البلمرات المنتبجة المحبة للماء تقوم بتحرير الدواء وفق آلية الانتباج بالترافق مع عملية الانتشار ومع الملاحظة أن قيمة n ان كانت قريبة من 0.45 في الصيغتين F17/F18 أي يميل تحرر الدواء من هذه الصيغ إلى ضبطه بآلية الانتشار[112]، كما تزداد سرعة تحرر الدواء من الصيغ المدروسة مع زيادة قيمة K المحسوبة وفق علاقة كروس ماير- بيباس[47].

4-4-4- الصيغ مديدة التحرر ذات القاعدة الدسمة:

- ✓ تتبع الصيغة F19 نمط هيغوشي لتحرر الدواء وتتبع الصيغة F20 نمط هيكسون - كرول لتحرر الدواء، يُلاحظ ابتعاد نمط تحرر الدواء من الصيغة F21 عن نمط هيغوشي واتباعه لنمط التحرر من الرتبة صفر بسبب اطالة زمن تحرر المادة الدوائية من الأساس الحامل للتحاميل[47] ومن ثمَّ فإن الشكل الصيدلاني سيحرر نفس كمية الدواء خلال واحدة الزمن، وهو الشكل الأمثل لتحرر الدواء من الأشكال الصيدلانية المطولة التأثير[47].
- ✓ الصيغ الحاوية على PVP أظهرت قيمة (n- value) بين (0.45-0.89) ومن ثمَّ فإن تحرر المادة شاذ في هذه الصيغ ولا يتبع قانون فيك وتحرر الدواء يعتمد بشكل مستمر على ظاهرة الانتشار عبر البلمر وانتباج وتآكل البلمر[47,15].

4-5- قيم زمن الانحلال الوسطي:

- ✓ في الصيغ المديدة التحرر تدل زيادة زمن الانحلال الوسطي (MDT) مع زيادة نسبة HPMC K15 في الصيغ F13,F14,F15 على فعالية بلمرية في إعاقة وضبط تحرر الدواء. كما ازداد (MDT) بزيادة نسبة الكوتينا GMSفي الصيغ F19/F20/F21.
- ✓ بلغت قيمة زمن الانحلال الوسطي (MDT) في الصيغة F17 والتي تحتوي على البولوكزامير 407 بنسبة 2% قيمة أعلى من تلك في الصيغة F18 والتي تحتوي على البولوكزامير بنسبة 4%.

4-6- دراسة البينة البلورية وتداخل المادة الدوائية مع السواغات المستخدمة:

4-6-1- طيف المسح بالأشعة تحت الحمراء:

تتشكل الروابط الهيدروجينية في البنية الكيميائية نتيجة للتداخل بين مجموعات الهيدروكسيل لليفودروبروبيزين وأوكسيجين الايتر للبلمرات، هذا التداخل يلاحظ في طيف المسح بالأشعة تحت الحمراء بشكل استعراض بالقمة لعصابات الامتصاص للمجموعات الوظيفية المتآثرة[122]، المجموعات الوظيفية في صيغة الليفودروبروبيزين والتي من الممكن أن تشكل روابط هيدروجينية هي الوظيفة الكحولية الأولية والتي تبدي قمة اهتزاز في الموضع 1052.24. والمجموعة الكحولية الثانوية والتي تبدي قمة اهتزاز في الموضع 1096.45، وانحناء الوظيفة الكحولية خارج مستوى الجزيئة الفراغي (OH out-of-plane bend) والتي تبدي قمة في الموضع 698.46/614.32[122]. هذا وقد بين (Wilfred P shum et al, 1996) عند دراسته للمادة الدوائية بالأشعة السينية (X-ray) وجود روابط هيدروجينية بين جزيئات المادة نفسها ما قد يعوق تشكيل روابط هيدروجينية مع مركبات أخرى[20].

- ✓ لوحظ في مخطط المزيج الفيزيائي للمادة الفعالة مع البولي ايتيلن غليكول زيادة عرض قمة اهتزاز المجموعة الكحولية الثانوية في الموضع $1096.45cm^{-1}$ بالمقارنة مع طيف االليفودروبروبيزين، مما قد يدل على تشكل روابط هيدروجينية بين المركبين.
- ✓ لوحظ في مخطط المزيج الفيزيائي للمادة الفعالة مع البولوكزامير188 زيادة عرض قمةاهتزاز المجموعة الكحولية الثانوية في الموضع $1096.45cm^{-1}$ بالمقارنة مع طيف االليفودروبروبيزين مما قد يدل على تشكل روابط هيدروجينية بين المركبين .
- ✓ لوحظ في مخطط المزيج الفيزيائي للمادة الفعالة مع الوتيبسول H15 انزياح في قمة اهتزاز الوظيفة الكحولية الأولية في الموضع $1052.24\ cm^{-1}$، وقمة انحناء المجموعة الكحولية في الموضع $1325\ cm^{-1}$، وزيادة عرض قمة اهتزاز المجموعة الكحولية الثانوية في الموضع $1096.45cm^{-1}$ بالمقارنة مع طيف االليفودروبروبيزين، كما يُلاحظ انزياح قمة امتطاط مجموعة الكربونيل لمجموعة الاستر في الموضع $1739.03\ cm^{-1}$ بالمقارنة مع طيف الوتيبسول H15، مما قد يدل على وجود تآثر بين المادة الفعالة والسواغ قد يكون ناتجاً عن تشكل روابط هيدروجينية بين المركبين.

- ✓ لوحظ في مخطط المزيج الفيزيائي للمادة الفعالة مع التوين 80 اختفاء للقمم في المواضع 1325.72/1052.24/614.32 وزيادة في عرض القمة $1096.45\ cm^{-1}$ وهي القمم المعبرة عن الوظائف الهيدروكسيلية الأولية والثانوية في جزيئية الدواء، وذلك بالمقارنة مع طيف الليفودروبروبيزين. كما يلاحظ انزياح في قمة الشد C-O في الوظيفة الايترية في الموضع $1094.15cm^{-1}$ بالمقارنة مع طيف التوين 80 ، مما قد يدل على وجود تآثر قوي بين المادة الفعالة والسواغ قد يكون ناتجاً عن تشكل روابط هيدروجينية بين المركبين.
- ✓ لوحظ في مخطط المزيج الفيزيائي للمادة الفعالة مع مونوستئرات الغليسيرول انزياح في قمة اهتزاز الوظيفة الكحولية الأولية في الموضع $1052.24cm^{-1}$ بالمقارنة مع طيف االليفودروبروبيزين، كما يُلاحظ انزياح قمة امتطاط مجموعة الكربونيل لمجموعة الاستر في الموضع $1729.80cm^{-1}$ بالمقارنة مع طيف المونوستيرات الغليسيرول مما قد يدل على وجود تآثر بين المادة الفعالة والسواغ قد يكون ناتجاً عن تشكل روابط هيدروجينية بين المركبين[122,85].

4-6-2- المسح الحراري التفاضلي DSC:

- ✓ أبدى البولي ايتيلين غليكول 4000 والبولوكزامير 188والوتيبسول H15 والنوفاتا BCR والمونوستئرات غليسيرول كلٌّ على حدة قمماً حادة ماصة للحرارة ما يدل على طبيعتها النصف بلورية (semi-crystal)، بينما أبدى PVPK30 وHPMC K15 قمة عريضة ماصة للحرارة تعزى لوجود الماء المدمص على هذه البلمرات[45].
- ✓ يبين مخطط المزيج الفيزيائي للمادة مع البولي ايتيلين غليكول 4000 /البولوكزامير188/ /مونوستيرات الغليسيرول بنسبة (50:50)% ظهور قمة ماصة للحرارة حادة وقمة أخرى صغيرة، تعود الحادة للسواغ الحامل وتعود الصغيرة للمادة الدوائية (شكل 39، جدول 29).
- ✓ يدل ظهور قمة حادة للبلمر على بقاء البلمر بالحالة نصف البلورية وأن المزيج بين المادة والسواغ غير متجانس (heterogeneous)[85].
- ✓ يلاحظ في القمة الصغيرة الدالة على انصهار المادة الدوائية المحمولة على البلمر انخفاض في درجة بداية الانصهار للمادة الدوائية لأكثر من عشرين درجة ما قد يدل على تشكل مبعثر صلب بين المادة الدوائية والسواغ ينصهر بدرجات حرارة أدنى من درجة انصهار المادة الدوائية، إذ إن تشكّل مبعثر صلب بين المادة الدوائية والبلمر يضعف قوة التماسك في الشبكة البلورية للمادة الدوائية ويحولها للشكل اللابلوري أو الشكل البلوري الفائق النعومة وبالتالي يسهل ذوبانها ويسرّعه[85].
- ✓ يلاحظ في منحني المسح الحراري التفاضلي للمزيج الفيزيائي للمادة الدوائية مع PVP K30 حدوث انخفاض صغير بمقدار خمس درجات لنقطة بداية الانصهار في القمة الماصة للحرارة والدالة على المادة الدوائية وبقاء القمة الخاصة بالـ PVP K30 عريضة ما قد يدل على وجود تآثر بين المادة الدوائية والبلمر[85].
- ✓ يبين مخطط المزيج الفيزيائي للمادة الدوائية مع كلٍ من الوتيبسول H15, K15 HPMC، نوفاتا BCR على ظهور قمتين ماصتين للحرارة، تعود الأولى للبلمر والأخرى تكون أقرب لدرجة انصهار الليفودروبروبيزين مع ملاحظة

عدم تغير نقطة بداية انصهار للمادة الدوائية عند مقارنتها مع المادة النقية أي إن المادة والسواغ تتبلوران بشكل منفصل ومن ثمَّ ستنفصلان بدرجة حرارة الغرفة بالحالة الصلبة ما قد يبين انه لا يوجد تداخل فيزيائي بين الدواء والسواغ الحامل[89] ولا يوجد تخرب للشبكة البلورية الخاصة بالمادة الدوائية[45،123،48]

- ✓ يبين منحني المسح الحراري التفاضلي للمزيج الفيزيائي للمادة الدوائية والتوين 80(50:50)% وجود قمة ماصة للحرارة وحيدة وعريضة وهي لا تخص التوين أو المادة الدوائية وهذا مما قد يدل على وجود تآثر قوي بين المكونين في العينة وقابلية الامتراج بينهما بشكل متجانس ووجود الليفودروبروبيزين بالشكل اللابلوري في المزيج[133،89،132]. حيث تؤدي اضافة العوامل الاستحلابية إلى زيادة انحلالية وتبلل المادة الدوائية مما قد يؤدي لتحول المبعثرات الصلبة الحاوية على المادة الدوائية إلى سوائل صلبة[50]. كما أن الانخفاض في نقطة بداية انصهار المادة الدوائية تبين قابلة امتزاج المادة الدوائية مع السواغ (miscibility) ولكنها لا تبين بالضرورة انحلالها فيه[48].

- ✓ هذا ويمكن للدواء أن يتبلور بشكل جزئي من الكتلة المنصهرة أثناء تصنيع التحاميل في طور التبريد، ثم يتواجد بالشكلين البلوري واللا بلوري، حيث تبدي المبعثرات الحاوية على نمطين من أشكال المادة بلوري ولا بلوري نمطين من التحرر سريع جداً في الشكل اللا بلوري وبطيء في الشكل البلوري للمادة[89،85].

4-6-3- فحص قدرة التدوير البصرية:

بلغت الزاوية المقيسة 1 وذلك من أجل تركيز 1ملغ/مل وهذا يتوافق مع المواصفات الدستورية للمادة حيث تنص على أن التدوير البصري للمادة يتراوح بين -30.0 إلى -33.5 من أجل محلول تركيزه 30 ملغ/مل[36].

4-6-4- الفحص باستخدام المجهر الاستقطابي:

عند فحص مقاطع مأخوذة من التحاميل باستخدام المجهر الاستقطابي، تبين توزع المادة بشكل متجانس في السواغ الحامل خاصة في الصيغ ذات الأساس المحب للماء إذ يؤمن البولوكزامير والبولي ايتلين غليكول تجانساً في المحتوى حتى للجرعات الصغيرة التي تقل نسبة المادة الفعالة في الشكل الصيدلاني عن 0.5%[45]. كما بلغت زاوية الانطفاء للبلورات المشاهدة في كل الصيغ قبل وبعد التخزين 64°ما قد يدل على عدم وجود أي بلورات غريبة بعد التخزين لمدة 3 أشهر[107]. لوحظ تناقص أبعاد البلورات بعد التصنيع ما قد يدل على أن المادة الدوائية أصبحت عديمة الشكل البوري أو أصبحت بشكل بلورات صغيرة[134]، أي إن المادة الدوائية قد شكلت مبعثراً صلباً (solid dispersion) مع البلمر وهذا ما يتوافق مع نتائج المسح الحراري التفاضلي DSC.

4-7- فحوص الثبات الأولية Preliminary stability studies:

يزداد ثبات الدواء بالمبعثرات الصلبة بزيادة امتزاج (miscibility) الدواء بالقالب البلمري والحد من إعادة بلورة المادة الدوائية والبلمر، تزيد الروابط الهيدروجينية والشاردية من الامتزاجية بين المادة والبلمر الحامل ومن ثمَّ فإنها تزيد من الثباتية الفيزيائية للدواء في المبعثر الصلب، كما تعتمد الامتزاجية على شروط الحفظ من حيث درجة الحرارة والرطوبة النسبية[60].

تواجدت الأجزاء اللابلورية للمادة الدوائية مع عدد من السواغات وفق نتائج DSC التي تم إجراؤها بالدراسة، هذه السواغات هي البولي ايتلين غليكول 4000، البولوكزامير188، التوين80، المونوستئيرات الغليسيرول والتي تواجدت في جميع الصيغ المصنعة باستثناء الصيغتين F7,F10، حيث تكون الأجزاء اللا بلورية من المادة في

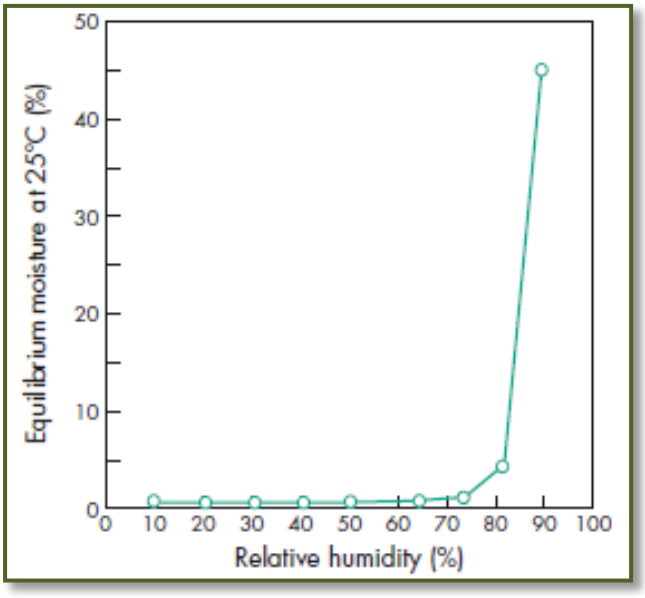
التحاميل ترموديناميكياً غير ثابتة، كما تميل السواغات الدسمة نصف الصنعية لإعادة التبلور حيث تبدي ثلاثة أشكال بلورية (meta stable) وهي ألفا وبيتا وأثناء التخزين تتغير هذه الأشكال البلورية إلى ß وهو الشكل الثابت أثناء التخزين ومن ثمَّ تتغير درجة انصهار السواغ الحامل في التحاميل المُصنعة[89].

تمت دراسة ثبات الصيغ التي أعطت أفضل معدلات تحرر في درجة حرارة 25، رطوبة 75، ضوء، بشكل منفصل لمدة 3 أشهر[85].

لم تبدِ التحاميل المغلفة والمحفوظة بدرجة حرارة 4 مئوية في البراد بعيداً عن الرطوبة أي تغير في الشكل الخارجي، القساوة، مجال الانصهار أو زمن تلين التحاميل كما كان فحص المحتوى ضمن مجال (100±15)%.

4-7-1- تأثير الرطوبة:

- ✓ تحتوي الصيغ F2/F14على بلمرات بحالتها اللابلورية، من ثمَّ فإن زيادة الرطوبة تؤدي لخفض درجة التحول الزجاجي لهذه البلمرات فتتتغير خواص البلمر من الحالة الزجاجية إلى الحالة المطاطية، ما ينتج عنه انخفاض في قساوة وزمن تلين ودرجة انصهار هذه الصيغ بعد تعرضها لرطوبة نسبية عالية[85،115].
- ✓ لوحظ تأثير الرطوبة بشكل واضح في الصيغة F2 ، حيث يبدي البولي ايتيلين غليكول ميلاً كبيراً للاسترطاب ولذلك تصبح التحاميل المُصنعة منه عجينية (past) أو اسفنجية بسبب قبط الماء الناتج عن وجود PEG1500 بنسبة كبيرة، كما تزيد مزائج البولي ايتيلن غليكول بسبب طبيعتها النصف بلورية من مشكلات إعادة البلورة، وتغير الشكل البلوري الذي قد يحدث أثناء التخزين، ويترافق الاختلاف بالمظهر مع انخفاض بدرجة الانصهار وزمن التلين وقساوة التحاميل وانخفاض في المحتوى بنسبة 7-35% بسبب تآكل ذيل ورأس التحميلة[135].
- ✓ لم تبدِ التحاميل المصنعة من البولوكزامير 188, F17/F4 تغيرات في الشكل أو المحتوى أو القساوة أو زمن التلين عند الحفظ برطوبة نسبية 75 % وذلك لأن القدرة على امتصاص الماء لا تظهر إلا بعد تجاوز رطوبة الحفظ 80%[75] الشكل (75) علاقة محتوى البولوكزامير 188 من الماء مع ارتفاع الرطوبة النسبية.



الشكل (74) محتوى البولوكزامير من الماء في درجات مختلفة من الرطوبة النسبية[75]

- ✓ لـم تبـدِ التحاميـل ذات الأسـاس الدسـم مـن الوتيبسـول أو النوفاتـا F11/F8 تغيـراً فـي المحتوى أو الشكل الخارجي أو القساوة أو زمن التلين للتحاميل بعد حفظها في رطوبة نسبية 75%. وقد يعود ذلك إلى أن الأساس الدسم أكثر مقاومة لتأثير الرطوبة النسبية من الأسس المحبة للماء، كما أشارت نتائج المسح الحراري التفاضلي والمسح بالأشعة تحت الحمراء إلى إمكانية امتزاج المادة الدوائية مع التوين 80 وتشكّل روابط هيدروجينية بين المادة الفعالة وكلٍ من التوين والوتيبسول H15 ما قد يزيد من ثبات الشكل اللابلوري للمادة وإعاقة إعادة التبلور ضمن التحاميل المُصنعة[99،93،117].

4-7-2- تأثيرالحرارة:

- ✓ أبـــدت الصـــيغ F5,F14,F17 ظـــاهرة التجعـــد (shrivel) أو التقســـي (hardening phenomenon) إذ أصبحت التحاميل متشققة ضعيفة البنية وهذا قد يعود بشكل رئيسي لتحول السواغ الحامل من الحالة اللابلورية للحالة البلورية ما يزيد من زمن التلين، وتلعب درجة حرارة الحفظ دوراً أساسياً بهذه الظاهرة[136]، كما أن تبخر الماء من البلمرات الحاملة للمادة الدوائية بسبب حرارة الحفظ يجعل من التحاميل بنية هشة بسبب انخفاض عدد الروابط الهيدروجينية في الصيغة فتنخفض بعضاً من مقاومتها الميكانيكية ومن ثمَّ تنخفض القساوة[65]. هذا وتبدي تحاميل الصيغة F2

الحاوية على البولي ايتيلين غليكول ثباتية أكبر من بقية الصيغ بدرجة حرارة الغرفة إذ يحسن البولي ايتلين غليكول من ثبات التحاميل على الرف والتخزين بدرجات حرارة مرتفعة تصل حتى 50 درجة [65].

- ✓ يسبب احتواء الصيغ F11,F8 على حموض دسمة قصيرة السلسلة حدوث اختلاف في الأشكال البلورية (polymorphic changes) والتي تمتلك درجات انصهار مختلفة ومن ثمَّ تؤثر على زمن التلين لأن حدوث الانصهار في التحاميل ذات السواغ الدسم هو شرط أساسي لحدوث التلين[65].
- ✓ قد يعوق وجود مونوستئرات الغليسيرول حدوث إعادة البلورة في الصيغة F21 بسبب إمكانية قدرتها على تشكيل روابط هيدروجينية مع المادة الدوائية ما يزيد من ثبات الصيغة المُصنعة إذ حافظت التحاميل على درجة انصهارها[93،133].

5- الاستنتاجـــات:

اهتم البحث بتحضير تحاميل لمادة الليفودروبروبيزين لتأمين شكل صيدلاني مناسب لتثبيط السعال الجاف عند الأطفال وخاصة السعال الليلي، وقد تمت محاولة تحقيق المتطلبات الصناعية الحديثة للتحاميل والتي تشمل تصنيع تحاميل ثابتة بدرجات حرارة تتجاوز 40°، لصوقة حيوياً، تؤمن تحرر المادة الفعالة ودوام تأثيرها في العضوية لفترة مقبولة من الزمن، ثبات تحت ظروف الحرارة والرطوبة والضوء، وتحسين انحلالية وذوبان المواد الدوائية قليلة الانحلال بالماء لتحسين توافرها الحيوي، ومن ثمَّ تأمين معالجة فعّالة وضمان عدم ضياع المادة الدوائية عند إعطاءها بشكل تحاميل عند الأطفال.

ويمكن تلخيص نتائج البحث بمايلي:

1- أظهرت نتائج الفحوص الفيزيائية توافقاً مع المتطلبات الدستورية لأغلب الصيغ المُحضرة.

2- تم الحصول على الصفات الفيزيائية ومعدلات التحرر الأفضل في التحاميل المُصنعة من الوتيبسول مقارنة مع المُصنعة من النوفاتا.

3- أظهرت نتائج فحص الانحلال للصيغ الآنية التحرر أن التحرر كان خلال الخمس دقائق الأولى من الصيغ ذات الأسس الدسمة الحاوية على التوين 80 بنسبة 5% ومن التحاميل ذات الأساس المحب للماء (البولوكزامير 188) الحاوية على البروبيلين غليكول بنسبة 30% كما أظهرت هذه الصيغ صفات فيزيائية مثالية بالمقارنة مع الصيغ الأخرى.

4- أظهرت نتائج فحص الانحلال من التحاميل مديدة التأثير حدوث قفزة بدئية في تحرر الدواء، ما قد يؤمن تأثيراً سريعاً للمادة الدوائية والحفاظ على ذلك التأثير لفترة زمنية مقبولة.

5- أظهرت نتائج فحص الانحلال أن زيادة تركيز البلمرالمحب للماء والمُشكل للقالب (HPMC K15,Poloxamer 407) أدى إلى تحرر أبطأ للدواء من الصيغ المُصنعة، كما أن إضافة العامل الفعال على السطح ذي الطبيعة الدسمة (مونو ستئيرات الغليسيرول) بنسبة 20% إلى الوتيبسول قد أدى لإطالة زمن تحرر الدواء حتى 4 ساعات وقد عزز وجود PVP K30 بنسبة 2% من هذا الدور.

6- أظهرت نتائج الدراسة الحركية لنمط تحرر الدواء من التحاميل، أن الآلية الرئيسية لتحررالدواء منها كانت مضبوطة بعملية الانتشار والنفوذ، وفي بعض الصيغ كان تحرر المادة الدوائية مترافقاً مع تأكل منتظم لحجم الشكل الصيدلاني مع الزمن ولوحظ التحرر من الرتبة صفر أو الاقتراب منه في عدة صيغ.

7- أكدت نتائج الدراسة الإحصائية والمعتمدة على التباين ثنائي الاتجاه وجود فارق إحصائي مهم في مخططات التحرر للدواء، أي إن تغيير نسبة المادة المضافة من عوامل فعالة على السطح أو بلمرات مشكلة للقوالب، أو مُحلات مشاركة ذات فعل ملدن قد ساهمت في الحصول على مخطط أسرع أو أبطأ للتحرر، وذلك بحسب تأثير المادة المُضافة في الصيغة.

8- تبين نتائج فحص الثبات، ثبات التحاميل الجيد عند حفظها مغلفة برقائق الألمنيوم بعيداً عن الضوء، ووجوب حفظها بعيدة عن الرطوبة والحرارة خاصة بالنسبة للصيغ ذات الأساس المحب للماء، هذا ويساعد وجود التوين 80 في الصيغ ذات الأساس الدسم على حدوث تداخلات فيزيو كيميائية بين المادة الدوائية والسواغ الحامل، وتشكل روابط هيدروجينية بين مجموعة الهيدروكسيل الطرفية للمادة الدوائية وذرة الأوكسجين السالبة في مجموعة الكربونيل أو الهيدروكسيل، والحفاظ عليها بشكلها اللابلوري، وبالتالي ثبات المُبعثر الصلب النتاتج، ولذلك كانت الصيغ ذات الأساس الدسم ثلاثية الغليسيريد هي الأكثر ثباتاً بين الصيغ في شروط الحفظ المختلفة.

9- في جميع الصيغ المحضرة تمت الاستفادة من خواص المادة الدوائية والبلمر لتشكيل مبعثرات صلبة بطريقة الصهر، تؤمن تحسين انحلالية وذوبان المادة الدوائية ما يحسن من توافرها الحيوي وسرعة امتصاصها، لاسيما وأنها معدة للاستخدام عند الأطفال فوق السنتين وقد توافق ذلك مع نتائج DSC,FT-IR.

التطلعات المستقبلية

Future Prospectives

6 – التطلعات المستقبلية:

- يوصى بتقييم الصيغ المحضرة في العضوية الحية (in vivo) بغية التمكن من تصنيع هذه التحاميل على المستوى الصناعي وامكانية استخدامه في الصيدليات والمشافي.
- يوصى بتحضير صيغ تحتوي على أنواع مختلفة من البولوكزامير ذات أوزان جزيئية ودرجات تماثر مختلفة حيث إن خواص الجل الناتج ودرجة حرارة التهلم تختلف حسب نسبة وأنواع البولوكزامير الممزوجة مع بعضها[86]، ومحاولة استخدام هذه البلمرات لصياغة المادة الدوائية بشكل (in situ gelling) سهلة الاستخدام عند الأطفال.
- يوصى بتطوير أشكال مثل معقدات البيتا سيكلو ديكسترين من أجل تحسين انحلالية للدواء.

الملخـص

Summary

الملخص باللغة العربية: Arabic Abstract

هدف الدراسة هو صياغة الليفودروبروبيزين بشكل تحاميل ذات تحرر آني، وذلك باستخدام عدة سواغات، بالاضافة لصياغة تحاميل ذات تحرر مطول باستعمال السواغات المناسبة بنسب مختلفة.

حاولت الدراسة تلبية المتطلبات الحديثة في صناعة التحاميل المعدة للاستخدام عند الأطفال، وتم تحديد شروط الحفظ الواجب تطبيقها لضمان ثبات التحاميل المصنعة.

❖ الطرائق:

تم تحضير التحاميل بطريقة الصب والصهر بالقالب باستخدام أسس محبة للدسم وأسس محبة للماء، كما تم تقييم الخواص الفيزوكيمائية للتحاميل المُصنعة ودراسة تحرر المادة الدوائية من الصيغ في الزجاج. إضافة إلى ذلك، دُرِسَ التداخل بين المادة الدوائية والسواغات المستخدمة باستخدام المسح بالأشعة تحت الحمراء والمسح الحراري التفاضلي.

❖ النتائج:

أظهرت النتائج أن التحاميل المصنعة كانت ذات خواص فيزيائية مقبولة وتحررت المادة الدوائية منها بشكل جيد.

وعند دراسة تأثير إضافة نسب مختلفة من العوامل الفعالة على السطح غير المتشردة (التوين 80) على معدل تحرر المادة الدوائية من الوتيبسول H15والنوفاتا BCF بينت النتائج زيادة التحرر في الصيغ الحاوية على العامل الفعال على السطح بنسب قليلة حيث أن تحررت المادة الدوائية بشكل كامل وبسرعة كبيرة.

أظهرت نتائج الصيغ المديدة التأثير زيادة زمن تحرر المادة الدوائية بزيادة نسبة HPMC K15 والبولوكزامير 407 في الصيغ ذات الاساس المحب للماء، وكذلك عند زيادة نسبة الكوتينا GMS في الصيغ ذات الأساس الدسم.

❖ الخاتمــة:

كـان تحـرر الـدواء مـن الأسـاس المكـون مـن الوتيبسـول H15 والتـوين بنسـبة (5:95)% على التوالي هو الأسرع، أما الأساس المحب للماء الأنسب فهو المكون من البولـوكزامير 188والبـروبيلين غليكـول (30:70)%. و مـن جانـب آخـر تعتبـر الصـيغة الحاويـة علـى الوتيبسـول H15 , K30 PVP، كوتينـا GMS (20:2:78)% صـيغة واعدة لتأمين التحرر المديد.

Summery:

❖ Purpose:

The objective of this work was to prepare and evaluate Levodropropizine suppositorief using different excipients to get immediate and sustained release formula, as well. The study has been trying to meet modern industrial requirements of producing suppositories and to study the prepared suppositories under predetermined stable conditions.

❖ Methods:

Suppositories were prepared by a fusion method using different fatty bases, as well as different hydrophilic bases. Characterization of physicochemical properties and in vitro drug release study were evaluated. Drug-Excipient interaction was studied using infrared spectra and differential scanning calorimetry.

Results showed that all the prepared suppositories have good physical properties and good release from the used bases. The effect of incorporating different concentrations of non-ionic surfactants (Tween 80) on the drug release rate from Witepsol H15 and Novata BCF, was investigated. Results showed an enhanced release at low surfactant concentrations.

The result of the sustained release formulas showed sustaining in release of levodropropizine with increasing HPMC K15 and Poloxamer 407 concetration in suppositories containing, hydrophilic bases, and Cutina GMS in suppositories with fat bases.

❖ Conclusion:

Witepsol H15 and Tween 80 (95:5)% was respectively the best suitable mix for drug's fast release. Whereas, poloxamer and propylene glycol (70:30)% was the suitable hydrophilic one.

On the other hand, the formula which respectively contained Witepsol H15,PVP K30and Cutina GMS (78:2:20)% could be regarded as a promising sustained release formula suitable for further investigation.

4

المـراجـــع

References

References:

1-Barbara J. Cohen, Ann DePetris,Medical Terminology: An Illustrated Guide, Respiratory Disorders,Chapter 11, Lippincott Williams & Wilkins,USA,2013;196-226.

2-De Blasio et al. , Cough management: a practical approach, Cough 2011, 7:7.

3-Megan S. Grace a, Eric Dubuis a, Mark A. Birrell a, Maria G. Belvisi, Pre-clinical studies in cough research: Role of Transient Receptor Potential (TRP) channels, Pulmonary Pharmacology & Therapeutics,2013; 26 , 498-507

4-Yang-Ling Chou, Mark D. Scarupa, Nanako Mori, Brendan J. Canning, Differential effects of airway afferent nerve subtypes on cough and respiration in anesthetized guinea pigs, American Journal of Physiology,2008;295,1572-1584.

5-Eva Katharina Schildmann, Constanze R´emi, and Claudia Bausewein,Levodropropizine in the Management of Cough Associated with Cancer or Nonmalignant Chronic Disease–A Systematic Review, Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy. 2011;25:209–218.

6-P. N. Bennett, M. J. Brown, Clinical Pharmacology,9th,Elesvier Science Limitted,Oxford,UK;2003,646-651.

7-James B Fink, Forced expiralory technique, dirct cough, amd auto genic drainage, Respiratory care, 2007; 52 (9): 1201-21.

8-De Blasio F1, Dicpinigaitis PV, Rubin BK ,et al. , An observational study on cough in children: epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome, Cough. 2012 ;8:1,1-6.

9-Daffonchio L, Hernandez A, Melillo G, Clavenna G, Omini C.,Effectiveness of levodropropizine against cigarette smokeinduced airway hyperreactivity: possible mechanism. Eur J Pharmacol. 1993;61,228:257.

10- Luporini G, Barni S, Marchi E, Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer, Eur Respir J,1996; 12: 97-101

11-BMJ Group, BNF for children ,chapter 3:Respiratory system, Pharmaceutical Press,UK,2011-2012;167.

12-Antonio Boccazzi,l Silvana Noviello,* Piera Tonelli,‘ Paola Coi, The decision-making process in antibacterial treatment of pediatric upper respiratory infections: a national prospective office-based observational study, Int J Infect Dis 2002; 6: 103-107

13-Alessandro Zanasi, MD; Luigi Lanata, MD; Gianluca De Danieli,et al., Cough Incidence, Impact on Sleep, and Antitussive Treatment in the Pediatric Population, Chest. 2011;140,383A

14-Francesco De Blasio, MD; Luigi Lanata, MD; Peter Dicpinigaitis, MD,et al., Efficacy of Levodropropizine: 2 Meta-analyses in Pediatric and Adult Population, Chest. 2014;145,565.

15-Qing-Ri Cao1, Yong-Nan Piao2 and Jae-Seung Choi. Design ،in vitro release characterization and pharmacokinetics of novel controlled release pellets containing levodropropizine. Pharm Dev Technol, 2014; 19(3): 296–303.

16-Bossi R1, Braga PC, Centanni S, Legnani D, Moavero NE, Allegra L, Antitussive activity and respiratory system effects of levodropropizine in man, Arzneimittelforschung. 1988 Aug;38(8):1159-62.

17-Bestetti A1, Giuliani P, Nunziata A, Melillo G, Tonon GC, Safety and toxicological profile of the new antitussive levodropropizine, Arzneimittel-Forschung ,1988; 38,1150-5.

18-E. Catena، L.Daffonchio. Efficacy and Tolerability of Levodropropizine in Adult Patients with Non-productive Cough. Comparison with Dextromethorphan. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 1997; 10,89–96.

19- A. Lavezzo, G. Melillo, G . Clavenna, C . Omini, Peripheral Site of Action of Levodropropizine in Experimentally-induced Cough: Role of Sensory Neuropeptides, Pulmonary Pharmacology (1992) 5,143-147.

20-Wilfred P shum, Jian chen, Synthesis and structural characterization of enantiopure levodropropizine, Wiley,Chirality,1996; 8, 6-10.

21-Park KH1, Yun IS, Choi SY, Lee JH, Hong CS, Park JW, A case of immunoglobulin E mediated anaphylaxis to levodropropizine, Yonsei Med J. 2013;54(1):262-4.

22-Florencio Zaragoza Dorwald, Lead optimization for medicinal chemists,Chapter46 arylalkylamines, Wiley-VCH,Germany,2012:248.

23- CDC 2007(Centers for Disease Control and Prevention).

24-2013 بيانات تم جمعها باليد من مشفى الأندلس ومشفى المجتهد ومشفى الأطفال بدمشق

25-Loyd V. Allen, Nicholas G, Howard C, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,9th Edition,chapter 12,Lippincott Williams&Wilkins,USA,2011;312-327.

26- Vincent Jannin a, Gilles Lemagnenb, Pascale Gueroult, Rectal route in the 21st Century to treat children,Advanced Drug Delivery 2014; 73, 34–49.

27-Loyd V Allen ،Jr,Quality , Suppositories ,1st Edition,Chapter 3, Pharmaceutical Press. UK 2008;27-50.

28- Liversidge G. G, Nishihata T, Engle K. K, and Higuchi T, Effect of suppository shape on the systemic availability of rectally administered insulin and sodium salicylate ,International Journal of Pharmaceutics, 1986;30, 247-250.

29-Loyd V Allen,Suppositories ,1st Edition,Chapter 5,Pharmaceutical Press. UK 2008,77-97.

30- Reid A. S, Thomas N. W, Palin K. J, and Gould P. L, Formulation of Fenbufen suppositories, Quantitative histological assessment of the rectal mucosa of rats following treatment with suppository bases, International Journal of Pharmaceutics, 1987;40, 181-185.

31- John B, Smart D, The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion,Advanced Drug Delivery Reviews, 2005;57, 1556–1568.

32-Akala E. O. , Tapashi K. Ghosh, Baskara R. Jasti, Oral controlled release solid dosage forms, Theory and practice of contemporary pharmaceutics, London by CRC Press LLC, 2005; p:333-366

33-Troy D. , Hauber M. J. , Remington: the science and practice of pharmacy, 21 Edition, Lippincott Williams & Wilkins 2005;939-947.

34- Jayanthi B. , Mohanta G. P. , Manavalan R. , Per oral extended release products- An overview. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2011;0102:50-55.

35-Ibrahim Narin, Salih Sarioglan, Beril Anilanmert , Hayati Sari, pKa Determinations for Montelukast Sodium and Levodropropizine, J Solution Chem ,2010 ;39: 1582–1588

36-European pharmacopeia, 7thEdition, Druckerei C.H Beck, Germany, 2011; 1905-1907.

37-Borsa Massimiliano, Glavenna Gaetano, Ferrari P ,et al. , Linearity of Levodropropizine a new antitussive drug at healthy volunteer, European journal at drug metabolism and pharmacodynamics, 1991,2014;1,178-184.

38-Qiu Y, Rational design of oral modified-release drug delivery systems, Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice,First edition, USA, Elsevier, 2009;469-475

39- Ranga Rao K. V, and Padmalatha Devi K, Swelling controlled-release systems recent developments and applications International Journal of Pharmaceutics,1988; 48,1-13.

40-Ali Nokhodchi1*, Shaista Raja1, Pryia Patel1, Kofi Asare-Addo, The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems , BioImpacts; 2012, 24, 175-187.

41-Merisko-Liversidge E. ,Liversidge G. , and cooper E. ,Nanosizing :a formulation approach for poorly-water-soluble compounds. Eur. J. Pharm. Sci,2003;18:113-120.

42-Swarbrick J, Encyclopedia of pharmaceutical technology,third edition. Informa Healthcare USA, Inc, 2007:208-227.

43-Nacsa A,Berkesi O,and Szabo-Revesz P,Achievement of PH-independence of pooly –soluble ionizable loratadine by inclusion complex formulation with dimethyi-b-cyclod.extrin. J Inc Phenom Macrocycl, 2009:64:249-254

44-Raimar Lo Ebenberg, Gordon L. Amidon, Modren, bioavavailability, bioequivalence and biophamaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standars, European journal of Pharmaceutics and Bio pharmaceutics, 2000, (50): 3-12.

45-Jun-Bom Parka ،Chin-Yang Kangb and Wie-Soo Kangc. New investigation of distribution imaging and content uniformity of very low dose drugs using hot-melt extrusion method. International Journal of Pharmaceutics, 2013; 458, 245– 253.

46-Shorgel L. ,Pong S. W, Biopharmaceutic consideration in drug product design: introduction. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 5thedition, 2004.

47-Paulo Costa, José Manuel Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001; 13; 123–133

48-A. Forster , J. Hempenstall b, I. Tucker a, T. Rades a, Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis, International Journal of Pharmaceutics,2011; 226 , 147–161.

49-Volker Bühler, Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals, Springer, Germany, 2004; 1, 5, 8, 10, 12, 19, 20, 25, 66, 67, 68, 84, 85, 86, 88, 89, 94, 102, 113

50-Christian Leuner, Jennifer Dressman , Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2000;50, 47-60.

51-Lee SL, S. Raw A, Yu L. Dissolution Testing. In: Biopharmaceutics Applications in Drug Development. ; 2008:47-74.

52-Yoshioka M. B ,Hancock C and Zorgra,inhibition of indomethacin crystalliazation polyvinylpyrrolidone coprecipitate, J Pharm Sci, 1995; 84:983-986

53-Bhawana et al. Solid Dispersion: An Evolutionary Approach for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs Int J Recent Adv Pharm Res, 2012;2(2):1-16.

54-Liu R,Water -insoluble drug formulation ,2 nd Edition,CRC Press,New York,2008; 522.

55-Chiou W L,and Riegeiman S, Pharmaceutical application of solid dispesion systems. J. Pharm,Sci. 1971,60,1281-1302

56-Kapoor B,Kaur R,solid dispersion. An evolutionary approach for solubility enhancement of poorly water soluble drugs. International Reseach, 2012: 2: 1-16

57-Nemanja Kolaˇsinaca, Kyriakos Kachrimanisc, Irena Homˇseka,Solubility enhancement of desloratadine by solid dispersion in poloxamers, International Journal of Pharmaceutics , 2012;436, 161– 170.

58-Vasconcelos T,Samento B,and Costa P,solid dispersion as a strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. Drug Discovery Today,2007,12,1068-1075

59-Craig DQM,the mechanism of drug release from solid dispersion in water soluble polymers,Int J Pharm, 2002:23 1:131-144

60- Yushen Guo a, Evgenyi Shalaev b, Scott Smith Physical stability of pharmaceutical formulations: solid-state characterization of amorphous dispersions ,Trends in Analytical chemistry,2013;47, 137–144.

61- Larry J. Coben, Physical Stability of Semisynthetic Suppository Bases, Pharmaceutical Technical Services Department, 1980, 955-9601

62- Christian De Muynck and Jean Paul Remon, Influence of fat composition on the melting behavior and on the in vitro release of indomethacin suppositories, International Journal of Pharmaceutics, 1992;85, 103-112.

63-Ansel H. Allen L,and Popovich N,Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems,9th,ED,Lippincott William and Wikins,2011;111-112

64-Connors K. S. Amido G. L and stela V. J. chemical Stability of pharmaceuticals,A handbook of Pharmacists,2nd,Wiley,1986,126-132

65-Loyd V Allen, Jr. Quality, Suppositories, Control of suppositories, Chapter 11, Pharmaceutical Press, UK, 2008; 167-175.

66- Crowley P,and Martinin L. G. Drug excipient interactions Pharmaceutical Technology Europ,GlaxosmithKline,UK. 2001,3.

67-Vueba M.L., Batista de Carvalho L.A.E., Veiga F., et al., Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2004; 58, 51-59.

68-Podczeck F., Comparison of in vitro dissolution profiles by calculating mean dissolution time (MDT) or mean residence time (MRT). International Journal of Pharmaceutics, 1993; 97, 93-100.

69-Rinaki E., Dokoumetzidis A., Macheras P., The mean dissolution time depends on dose/solubility ratio. Pharmaceutical Research, 2003; 20(3),406-408.

70- https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levodropropizine

71-Banderali G1, Riva E, Fiocchi A, Cordaro CI, Giovannini M, Efficacy and tolerability of levodropropizine and dropropizine in children with non-productive cough, J Int Med Res. 1995 May-Jun; 23(3):175-83.

72-Jang JW1, Seo JH, Jo MH, Lee YJ, Cho YW, Yim SV, Lee Ks, Relative bioavailability of levodropropizine 60 mg capsule and syrup formulations in healthy male Korean volunteers: a singledose, randomized-sequence, open-label, two-way crossover study, Int J Clin Pharmacol Ther. 2013; 51(2):152-60

73- Calatozzolo M, FT-IR spectroscopy for the evaluation of enantiomeric purity of Levodropropizine. A comparison with HPLC analysis,Boll chem, 1993;132 ,467-471.

74-Rote List, Germant, 2015,24,021.

75-Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition, Pharmaceutical Press, London, UK, 2009; 518-519.

76- Asikoglu M, Ertan G, and Cosar G, The Release of Isoconazole Nitrate from Different Suppository Bases: In-vitro Dissolution, Physicochemicaland Microbiological Studies, J. Pharm. Pharmacol. 1995, 47: 713-716.

77-Josef Tukker . Rectal and vaginal drug delivery, Chapter 34, Aulton's Pharmaceutics, The science of dosage form design, Aulton M. E. , 3rd ed. , Churchill livingstone, London 2007;534-543.

78-Eskandar M, Mohammad ali Dabbagh, characterization and in vitro evaluation of Piroxicam suppositories, Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research,2009;2,92-98.

79-Khoo SM, Porter CJ, Charman WN. The formulation of halofantrine as either non-solubilizing PEG 6000 or solubilizing lipidbased solid dispersions: Physical stability and absolute bioavailability assessment. Int J Pharm. 2000; 205:65-78

80-Realdon N, Ragazzi E, Ragazzi E. Effect of drug solubility on in vitro availability rate from suppositories with polyethylene glycol excipients Pharmazie. 2001 M;562:163-167.

81-Chul Soon Yong a ،Yu-Kyoung Ohb and Yong-Il Kim. Physicochemical characterization and in vivo evaluation of poloxamer-based solid suppository containing diclofenac sodium in rats. International Journal of Pharmaceutics,2005;301,54–61.

82-Coben LJ, Lieberman HA. Suppositories In The Theory and Practices of Industrial Pharmacy LachmanL, Lieberman HA, Kanig JL, eds. Lea and Febiger, USA; 1986, 564-588.

83-Dilek Ermi§, Niliifer Tarlmcl *, Ketoprofen sustained-release suppositories containing hydroxypropylmethylcellulose phthalate in polyethylene glycol bases, International Journal of Pharmaceutics,1995; 113 , 65-71.

84-United States Pharmacopeia ،National Formulary 34 rev،Rockville ، United States Pharmacopeial Convention; 2011,1893

85-Nemanja Kolaˇsinaca, Kyriakos Kachrimanisc, Irena Homˇseka, Solubility enhancement of desloratadine by solid dispersion in poloxamers,International Journal of Pharmaceutics,2012; 436, 161– 170.

86-Han-Gon Choi a, Jae-Hee Jung b, Jei-Man Ryu, Development of in situ-gelling and mucoadhesiv acetaminophen liquid suppository, International Journal of Pharmaceutics,1988; 165 ,33–44.

87-Rytting JH and Fix JA. Drug Delivery-Rectal route, In Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol I., Edited by Swarbrick JC 2nd ed. NewYork: Marcel Dekker, Inc., 2002, 932-942.

88-Realdon N, Ragazzi E, Ragazzi E. Effect of drug solubility on in vitro availability rate from suppositories with lipophilic excipients. Pharmazie. 2000;55(5):372-7.

89-Margarit M. Victoria*, Caballero J. David, T hermal and rheological study of lipophilic ethosuximide suppositories, European Journal of Pharmaceutical Sciences,2003;19, 123–128.

90-Harland R.S., Gazzaniga A., Edvige Sangalli M., et al., Drug/polymer matrix swelling and dissolution. Pharmaceutical Research, 1988; 5, 488-494

91-Cristina Maderuelo a, Aránzazu Zarzuelo a,b, José M. Lanao, Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices,Journal of Controlled Release,2011; 154, 2–19.

92-Panagiotis Barmpalexis a, Ioannis Koutsidis a, Development of PVP/PEG mixtures as appropriate carriers for the preparation of drug solid dispersions by melt mixing technique and optimization of dissolution using artificial neural networks, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics xxx (2013) xxx–xxx.

93-Jo¨rg Breitenbach, Melt extrusion: from process to drug delivery technology ,European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,2002; 54,107–117.

94-Toshihito T, Kazumitsu Y, Design of Controlled-Release Morphine Suppositories Containing Polyglycerol Ester of Fatty Acid,Biol. Pharm. Bull,2005; 28(8) 1480—1484.

95-ICH،Validation of Analytical Procedures :Methodology، Q2B، 1996.

96-ICH،Text on validation of Analytical Procedures،Q2A،1994.

97-Lin Yan ،Tongling Li 1 ،Rongqin Zhang and Xiaohong Xu. HPLC Determination and Steady-State Bioavailability Study of Levodropropizine Sustained-release Tablets in Dogs. Arch Pharm Res ، 2006, Vol 29 ،No 6 ،514-519.

98-Certificate of Analysis from Shanghai Soyoung Biotech.Inc.

99-Loyd V Allen, Jr,Quality , Suppositories ,control of suppositories. Chapter 9.Pharmaceutical Press. UK 2008;139-158.

100-E´va Kalma´ r a, Jason Richard Lasher b, Thomas Dean Tarry b ,et al., Dosage uniformity problems which occur due to technological errors in extemporaneously prepared suppositories in hospitals and pharmacies,Saudi Pharmaceutical Journal ,2014; 22: 338–342

101-Yuan Yuana, Cui Yinga, Zhang Li, Thermosensitive and mucoadhesive in situ gel based on poloxamer as new carrier for rectal administration of nimesulide, International Journal of Pharmaceutics,2012; 430, 114–119.

102-Jei-Man Ryu, Suk-Jae Chung, Min-Hwa Lee, Chong-Kook Kim, Chang-Koo Shim Increased bioavailability of propranolol in rats by retaining thermally gelling liquid suppositories in the rectum, Journal of Controlled Release,1999; 59 , 163–172.

103-Burya Dimitrova, Irini Doytchinova, Margarita Zlatkova, Reversed-phase high-performance liquid chromatography for evaluating the distribution of pharmaceutical substances in suppository base–phosphate buffer system, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2000;23,955–964.

104-European pharmacopeia, 7th Edition, Druckerei C.H Beck, Germany, 2011; 255-256.

105-Marek Wesolowski, Barbara Rojek, Thermogravimetric detection of incompatibilities between atenolol and excipients using multivariate techniques, J Therm Anal Calorim, 2013; 113: 169–177.

106-Emilia Caselli, Giovanni Tosi, Arrigo Forni. Chemo-enzymatic synthesis of levodropropizine. Il Farmaco. 2003; 58, 1029–1032.

107-Robert Allen Carlton, Pharmaceutical Microscopy, Springer Science, New York ,2011; 31-32.

108- Verheyen S, Blaton N, Kinget R, et al., Mechanism of increased dissolution of diazepam and temazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersions, International Journal of Pharmaceutics,2002; 249, 45-58.

109- Olives A. I, Martin M. A, Del Castillo B, Influence of the presence of trace amounts of metals on thepolymorphism of tolbutamide. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis(1996) 14 ,1069-1076.

110-Shirzad Azarmi, Wilson Roac, Raimar L¨obenberg. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. International Journal of Pharmaceutics, 2007; 328, 12–21.

111-Qingxi Wang1,2,Decheng Ma1, and John P. Higgins1, Analytical Method Selection for Drug Product Dissolution Testing, , Dissolution Technologies, 2006,6-13

112-Martin Siewert ،Jennifer Dressman and Cynthia Brown. FIP/AAPS Guidelines for Dissolution In Vitro Release Testing of Novel Special Dosage Forms, Dissolution Technologies,2003; 6-15.

113-PHARMA TEST GmbH, Dissolution Accessories.

114-Landau S., Everitt B.S., A Handbook of statistical analyses using SPSS, by Chapman & Hall/CRC Press LLC, 2004.

115- Bley O, Siepmann J, Bodmeier R, Importance of glassy-to-rubbery state transitions in moisture-protective polymer coatings, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,2009;73,146–153.

116-Han-Gon Choi, Mi-Kyung Lee, Moon-Hee Kim, Chong-Kook Kim, Effect of additives on the physicochemical properties of liquid suppository bases,International Journal of Pharmaceutics,1999; 190, 13–19.

117- Abou-Taleb A. E, Abdel-Rhman A. A, Samy E. M, Tawfeek H. M, Formulation and stability of rofecoxib suppositories, J. DRUG DEL. SCI. TECH., 2006; 16 (5), 389-396.

118-Hard fat ,European pharmacopeia 7thEdition,Druckerei C.H Beck, Germany, 2011; 2146.

119-Szilvia Berko´, Ge´za Regdon Jr.a, Eszter Ducza. In vitro and in vivo study in rats of rectal suppositories containing furosemide, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,2002; 53, 311–315.

120-J.G. Fokkens, C.J. De Blaey, Optimization of the in vitro release of zomepirac from suspensions and suppositories,International journal of Pharmaceutics,1985; 19 , 177- 187.

121-Dalia Ghorab, HananRefai, RandaTag, Preparation and evaluation of fenoterol hydrobromide suppositories, Drug Discoveries & Therapeutics, 2011; 5(6):311-318.

122-John Coates, Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach, Encyclopedia of Analytical Chemistry, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, USA,2002; 10815–10837.

123-Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B., Clarke's analysis of drugs and poisons. Fourth edition, Pharmaceutical Press, London© 2011; 1977

124-Seung-Hwan PAEK,a Jing-Ji XUAN,a Han-Gon CHOI,Poloxamer 188 and Propylene Glycol-Based Rectal Suppository Enhances Anticancer Effect of 5-Fluorouracil in Mice,Biol. Pharm. Bull. 2006; 29(5) 1060—1063.

125- Hargoli S, Farid J, Azarmi S. H, Ghanbarzadeh S, et al., Preparation and In vitro Evaluation of Naproxen Suppositories, Indian J Pharm Sci. 2013 ; 75(2): 143–148.

126- Orlova1 T. V, and Pankrusheva1 T. A, melting point and softing time of suppositories containing non steroidal anti-inflammatory drugs, Pharmaceutical Chemistry Journal,2010; 54-56.

127-Yu-Kyoung Ohb, Jong-Soo Woo a,Mann Hyung Lee c, Jung-Ae Kima, et al.,Enhanced anti-tumor activity and alleviated hepatotoxicity of clotrimazole-loaded suppository using poloxamer–propylene glycol gel, International Journal of Pharmaceutic, 2006;321,56–61

128-Tukker J. Rectal and vaginal drug delivery. In: Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design (Aulton ME, ed.). Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, 2009; pp. 534-543

129-Xin-Jiang Tanga ،Ying-Hua Fub and Qing-Hua Menga. Evaluation of pluronic nanosuspensions loading a novel insoluble anticancer drug both in vitro and in vivo. International Journal of Pharmaceutics,2013; xxx– xxx.

130-Siepmann J., Siepmann F., Mathematical modeling of drug delivery: Review . International Journal of Pharmaceutics, 2008 ; 364 , 328-343.

131-Siepmann J, Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). Adv Drug Deliv Rev. 2001;48:139-157.

132-David J. Greenhalgh, Adrian C, et al., Solubility Parameters as Predictors of Miscibility in Solid Dispersions.Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999; 88(11): 1182-1190

133- Nair R, Gonen S, Stephen Hoag W, Influence of polyethylene glycol and povidone on the polymorphic transformation and solubility of carbamazepine, International Journal of Pharmaceutics, 2002; 240: 11–22.

134-Williams A.C, Timmins P, York P, Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions. . J. Pharm. Sci.1999, 88,1182–1190.

135-Tina Kaussa, Alexandra Gauberta, Chantal Boyera, Pharmaceutical development and optimization of azithromycin suppository for paediatric use,International Journal of Pharmaceutics,2013; 441, 218– 226.

136-Larry J. Coben, Physical Stability of Semisynthetic Suppository Bases, Pharmaceutical Technical Services Department, 1979; 1, 955 -960.

5

أبحـاث منشـورة

SYRIAN ARAB REPUBLIC
DAMASCUS UNIVERSITY
Damascus University Journal
for Medical Sciences
/ISSN 2072-2265/

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
مديرية مجلات جامعة دمشق
مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية

الرقم: ١٠٨٩/ ص
التاريخ: ٢٠١٥/٨/٤

السيد الأستاذ الدكتور نائب رئيس جامعة دمشق لشؤون البحث العلمي والدراسات العليا

تقدمت السيدة أمل زهير يوسفان طالب الماجستير في كلية الصيدلة بجامعة دمشق ببحث للنشر في مجلة جامعة دمشق بعنوان:

دراسة الخواص الفيزيوكيميائية والتقييم بالزجاج لتحاميل البولوكزامير الحاوية على مادة الليفودروبروبيزين

بإشراف الدكتورة جميلة حسيان وتم تحكيمه وقبوله للنشر.

رئيس تحرير
مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية
الأستاذ الدكتور محمد إياد النطفي

Available online www.jocpr.com

Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2015, 7(7):274-282

Research Article

ISSN : 0975-7384
CODEN(USA) : JCPRC5

Preparation and evaluation of Levodropropizine suppositories

Yousfan A.* and Hasian J.

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Damascus University, Syria

ABSTRACT

The objective of this work was to prepare and evaluate the effects of various of hydrophilic (polyethylene glycol and poloxamer) and hydrophobic (Witepsol H15 and Novata BCF) bases on in-vitro dissolution profiles and release characteristics of Levodropropizine from suppositories, in order to get immediate-release formula. Suppositories containing 60 mg of Levodropropizine along were prepared using the fusion method technique. All suppositories were evaluated for physical characteristics, in-vitro drug release, kinetic models and mechanisms. Drug dissolution profiles were different from those bases which were attributed to natural and characteristics of base that was used. The effect of incorporating different concentrations of non-ionic surfactants (Tween 80) on the release rate of the drug from Witepsol H15 and Novata BCF, was investigated. Results showed an enhanced release at low surfactant concentrations. A very fast 100% drug release was achieved when the drug was incorporated as an aqueous solution in Witepsol H15. Poloxamers have mucoadhesive properties hence they adhere to rectal mucosa, and are characterized by low toxicity and good compatibility with other substances, they also provide good drug release characteristics by producing solid dispersions with drug which enhances the solubility and dissolution rate of Levodropropizine. The formula of poloxamer188/propylene glycol, PG,(70/30) gave the best results in physicochemical tests which released the drug completely in the first 10 minutes of dissolution test .

Keywords: Levodropropizine, non-ionic surfactants, solid dispersions, Poloxamer 188

INTRODUCTION

Levodropropizine(S(-)-3-(4-phenyl piperazin-1-yl)-propane-1,2-diol), the levo isomer of dropropizine is a peripheral inhibitor of sensory C-fiber acceptors located in the lungs. Levodropropizine is a non-opioid compound which has been recognized to be an effective antitussive drug against cough associated with different lung pathologies, but without important central side effects and more favorable benefit/risk profile when compared to dextromethorphan so it is considered as a safe and effective option for dry cough treatment in children[1]. Levodropropizine is available in the market as syrup and Tablets[2,3]. There is no information related to the manufacturing of Levodropropizine in the form of suppositories. The rectal route for drug administration is preferred in children[4] because of reduced side effects, such as gastrointestinal irritation, and to avoid both displeasing taste and first pass effect. The release properties of suppositories depends on the physicochemical properties of the drug, suppository base and formulation adjustment[5].

This study aims to prepare Levodropropizine suppositories for children and to optimize its release characteristics from different suppository bases . Solid dispersions have been used to enhance the dissolution rates of poor water-soluble drugs with a hydrophobic drug. The carrier must be hydrophilic to facilitate fast dissolution of the

therapeutic agent into the aqueous medium of the gastrointestinal tract[6]. In this paper, solid dispersions of Levodropropizine with various polymer carriers are studied .

EXPERIMENTAL SECTION

1. Materials:

The following materials were used: Levodropropizine (Shanghai Soyoung Biotech .Inc), Polyethylene glycol 400,1000, 1500,and 4000 (Riedel-De HaenAgseelze-Hannover ,Germany), Witepsol H15(Dynamit Nobel, Leverkusen, Germany), Novata BCF (Lotte chemical, Korea), Tween80 (Riedel-De HaenAgseelze-Hannover, Germany), Poloxamer 188 (Sigma-Aldrich, Germany) Potassium phosphate monobasic (Sigma-Aldrich, Germany), Sodium Hydroxide (Avon chem., UK).

2. Preparation of Levodropropizine suppositories:

Children Levodropropizine suppositories containing 60 mg of drug were prepared by melting and molding technique[7] using different fatty and hydrophilic bases .

The value of *f* which shows how much base is displaced by a unit weight of an API, was calculated using the following equation[8]:

$$f=\frac{100(E-G)}{G*x}+1$$

where E is the weight of the blank suppository containing only base, G is the weight of the suppository containing an API in a known concentration, and x is the API content of the suppository in weight percentage.

The suppository base weight was calculated by the following formula[8]:

$$Tm = E - \sum_{i=1}^{n} f1 * s1$$

where Tm is the suppository base to be weighed, *E* is the calibration constant of the mold, *f* is the displacement factor of the each component and *s* is the weight of the each component. The suppository base was melted and then the drug was added. Homogeneous dispersions were formed by stirring continuously and then molded in a metal mold (1 ml capacity). Suppositories for adults are usually 2 mL and for children 1 mL [9]. The selected fatty bases were Witepsol H15, Novata BCF. Hydrophilic bases were mixtures of PEG400/PEG1500/PEG4000/Propylene glycol and mixtures of poloxamer188 /propylene glycol. Moreover, Tween 80 was added to Witepsol H15 and Novata BCF suppositories bases(Table 1). All suppositories were kept in aluminum paper because of the drug's sensitivity to light[10], and stored in a desiccator at room temperature for 24 h before test.

Table1: Codes, composition of solid suppository formulations

Code	Suppository composition
F1	PEG1500 47.5%+PEG4000 47.5%+PEG 400 5%
F2	PEG4000:45%+PEG1500:45%+PEG400:5%+PG:5%
F3	PEG 1500 44%+PEG 4000 44% +PEG 400 5%+PG 7%
F4	witepsol H15 100%
F5	wetipsol H15 95%+tween80 5%
F6	witepsol H15 90%+tween80 10%
F7	Novata BCF 100%
F8	Novata BCF 95%+tween 80 5%
F9	Novata BCF 90%+tween 80 10%
F10	Poloxamer 188 100%
F11	Poloxamer188 70%+PG30%
F12	Poloxamer18850%+PG50%

3. Evaluation of the prepared Levodropropizine suppositories:

3.1. Weight variation:

Twenty suppositories were weighed individually and the average weights were determined. No suppositories should deviate from average weight by more than 5% except two, which may deviate by not more than 10%[11].

3.2. Content uniformity:

Ten suppositories were randomly selected from each formula and assayed individually for drug content. The suppository was melted with gentle heating in a water bath in the presence of 50 mL phosphate buffer solution, pH 7.2. The volume was adjusted to 250 mL with phosphate buffer. The flask was disturbed on an ultra sound water bath (PHYLO, USH-10D Italy) at 37°C for 4 h. After ten-times dilution and filtration, the UV absorbance of the solution was measured spectrophotometrically (Cary 500 Scan-UV-Vis-NIR spectrophotometer EL02015161) at λ max 240 nm against a blank solution prepared by treating plain suppositories in the same manner[7].

3.3. Hardness:

Hardness was determined at room temperature (about 25°C) using a hardness tester (ERWEKA-APPARATEAU-G.m.b.H 19359) [7].

3.4. Disintegration test:

The disintegration test determined whether the suppositories disintegrate within prescribed time. Each apparatus is placed in a beaker with a minimum capacity of 4 liters filled with water. The beaker is fitted with a slow stirrer and a support that holds the apparatus vertically 90 mm below the surface of the water so that it can be inverted without emerging from the water. The water was maintained at a temperature of 36-37°C as the immersion fluid. The test requires three suppositories and the procedure is applied to each of the suppositories[12],using disintegration tester(COPLEY type:NE4-COPD:UK،NG42JY).

3.5. Determination of melting point:

The determination of melting point provides precise information for excipient control. It was done according to the described method using (BUCHI Melting Point B=540) [**7**].

3.6. Suppository penetration test:

The temperature is adjusted to 37 ◦C that required for the test. The suppository is placed in the device and the penetration rod gently moved into place [7,12], using penetration tester(Erweka. PM3)

3.7. In vitro release of Levodropropizine from solid suppository bases:

The USP rotating paddle dissolution apparatus (COPLEY NEG-CIP-UK serial No:19695) was used for the release of Levodropropizine from solid suppository bases in vitro under following conditions: 30 min, in 250 mL phosphate buffer, 37°C, pH=7.2 and 50 rpm[13, 7, 14, 15]. Wire sinker was used to prevent floating on the surface of the dissolution medium [14]. Samples (5mL) were taken every 5 min from the release medium and replaced by fresh buffer. The samples were filtered through Millipore filter (pore size 0.45 μm; Xiboshi, syringe filter,China) and analyzed spectrophotometrically at 240 nm against a blank puffer. Each release experiment was performed in triplicate .The validation process was done for the analytic method[16].

3.8. Kinetic analysis of the release data:

In order to describe the release model, the in vitro release data from solid suppositories were analyzed according to a zero-order kinetic model, a Higoshi model, first-order model, Hixon model, and Peppas model. The model that consistently produced the highest correlation among the suppository preparations was used for the assessment of drug release rates.

For Peppasmodle when $0.5 < n < 1$ means a non- Fickian dissolution model and $n = 0.45$ indicates Fickian diffusion (Higuchi Crowellmodel). In the case of a cylinder 0.45(suppositories) instead of 0.5, and 0.89 instead of 1.0[17].

3.9. Statistical analysis of the drug release profile:

All the results were expressed as mean values ± standard deviation (SD). The difference between percentages (fractions) of Levodropropizine release after each 5 min from its various formulations (The chosen response for analysis) were statistically evaluated by using two ways ANOVA. All data analysis were performed using SPSS® 10.0 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). *P* value was significant at $p<0.05$ for results interpretation.

RESULTS AND DISCUSSION

1. Physical properties of tested suppositories:

The weight variation study for all the suppositories were found to be within the acceptable range (<5%) [11]. Also, the drug content of each suppositories, from each formulation, was in the acceptable range (85-115)% [7]. The mechanical strength of all tested suppositories was over 1.8 kg showing optimum hardness for handling and transportation [7]. The melting points of all investigated suppositories with fat bases fell within 31.0 – 36.3°C, thus obeying pharmacopoeial requirements. It is established that surfactants added in the indicated concentrations lead to depression of the melting point of confectionary fat within 0.5 – 3°C depending on the nature of excipient[18]. The melting points of suppositories with water soluble bases were within 40-45.6°C,because of their high melting point suppositories are especially suited for application in tropical climates[19]. The softening time of all suppositories varied within 30 min depending on the particular types of components and was within the pharmacopoeial limits[7] expect F10; its soften time was 61.45 min that may be due to the poloxamer was gelled in water[20]. The disintegration time of all suppositories was within 30 min for fat bases, 60 min for hydrophilic bases and was within the pharmacopoeial limits [12]. Physical properties of suppositories are summarized in (Table 2)

Table 2: physical characterization of tested solid suppository formulations

Code	Weight variation (g)	Drug content(%)	Hardness(kg)	Melting point(◦C)	Liquefaction time(min)	disintegration time(min)
F1	1.33±0.00889	100.67±2.08	3.66±0.11	45.46±0.4	8.4±0.5	21.66±1.527
F2	1.309±0.028	93.2±2.2	2.72±0.11	41±1	4.83±0.28	19.6±0.57
F3	1.305±0.0059	86.115±0.61	2.33±0.11	41.3±0.51	3.16±0.28	19.66±0.57
F4	1.069±0.004	98.93±2.6	5.33±0.11	35.63±0.55	7.03±0.52	10.4±0.52
F5	1.076±0.005	104.15±1.2	5.06±0.11	34.4±0.50	5.16±0.28	6.75±0.42
F6	1.098±0.003	105.21±1.3	3.53±0.11	32.53±0.5	4.5±0.5	3.47±0.56
F7	1.073±0.0042	100.53±2.2	4.86±0.11	35.36±0.47	5.41±0.11	10.56±0.404
F8	1.085±0.009	106.72±2.4	3.66±0.11	33.4±0.24	5.23±0.251	8.38±0.16
F9	1.091±0.007	99.89±0.76	3.53±0.11	31.4±0.4	4.06±0.115	7.1±0.173
F10	0.98±0.017	102.87±1.31	3.06±0.11	45.53±0.503	61.45±1.7	42.66±0.404
F11	1.04±0.007	103.2±2.3	2.73±0.11	33.03±0.152	22.38±0.53	18.33±0.577
F12	1.13±0.0072	102.44±1.68	2.13±0.11	32.53±0.503	8.56±0.404	14.33±0.57

2. In vitro release rate of Levodropropizine from hydrophilic bases:

The dissolution profiles of Levodropropizine from suppositories formed using different compositions of PEG, F1, F2, and F3 are shown in Figure 1.

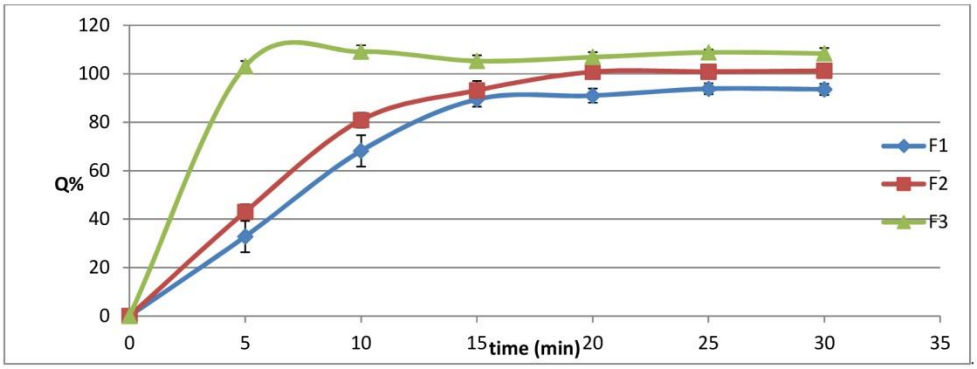


Figure 1: Release of levodropropizine from various Hydrophilic PEG bases

Statistical analysis revealed a significant difference (P<0.05) between F1, F2and F3, within the Levodropropizine release rate study.

The release rate of Levodropropizine from the suppositories was relatively high, it reached almost the total amount of drug at 20 min for F1/F2 and at 5 min for F3. The dissolution of slightly soluble substances, Levodropropizine[10], can easily be the slowest step in the absorptive process, so when the dissolution of drug is increased the absorption will be improved [22]. PEGs improve dissolution of drugs because of the absorbing properties of PEG[21, 22], which result in the formation of a hydrophilic matrix with following solubility enhancing effects. This result was in agreement with the kinetic analysis of the results, which exposes a Hixson-Crowell model for all tested PEG formula, where the dissolution occurs in planes that are dispersed parallel to the drug surface, if the dosage form sizes reduce regularly by time[17](Table 3). It is known that, as the molecular weights of PEG increase, their water solubility and hygroscopicity decrease[23]. According to the extent of drug release, the results were as follow: F3 > F2> F1 (Figure1).

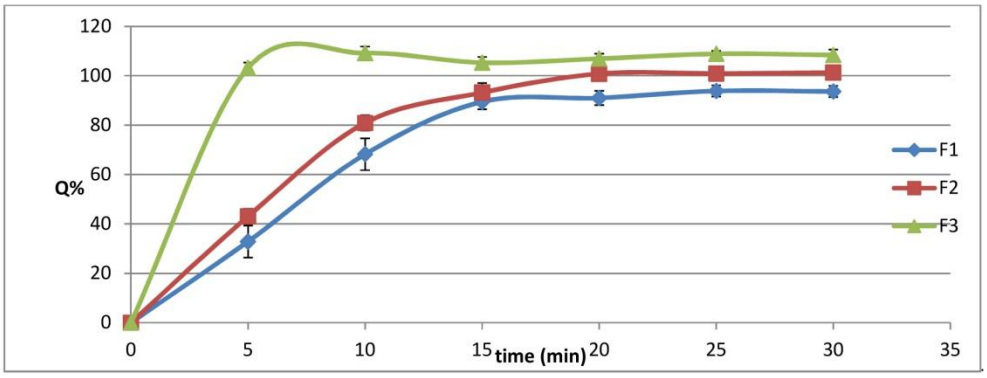


Figure 1: Release of levodropropizine from various Hydrophilic PEG bases

Drug partitioning is a function of the nature of base and the affinity of the drug towards the base. It is to be noticed that the base with the highest hydrophilicity, F3, is gone by the highest drug release profile (100% extent release at 5min). F3 has a high ratio of PG , which is most likely to have more hydrophilic character and it will work as co-solvent and Plasticizers[24]. This was reflected in the drug release, but propylene glycol affected the hardness of suppositories and decreased the melting point which was the lowest in F3 , (Table2).

Table 2:physical characterization of tested solid suppository formulations

Code	Weight variation (g)	Drug content(%)	Hardness(kg)	Melting point(◦C)	Liquefaction time(min)	disintegration time(min)
F1	1.33±0.00889	100.67±2.08	3.66±0.11	45.46±0.4	8.4±0.5	21.66±1.527
F2	1.309±0.028	93.2±2.2	2.72±0.11	41±1	4.83±0.28	19.6±0.57
F3	1.305±0.0059	86.115±0.61	2.33±0.11	41.3±0.51	3.16±0.28	19.66±0.57
F4	1.069±0.004	98.93±2.6	5.33±0.11	35.63±0.55	7.03±0.52	10.4±0.52
F5	1.076±0.005	104.15±1.2	5.06±0.11	34.4±0.50	5.16±0.28	6.75±0.42
F6	1.098±0.003	105.21±1.3	3.53±0.11	32.53±0.5	4.5±0.5	3.47±0.56
F7	1.073±0.0042	100.53±2.2	4.86±0.11	35.36±0.47	5.41±0.11	10.56±0.404
F8	1.085±0.009	106.72±2.4	3.66±0.11	33.4±0.24	5.23±0.251	8.38±0.16
F9	1.091±0.007	99.89±0.76	3.53±0.11	31.4±0.4	4.06±0.115	7.1±0.173
F10	0.98±0.017	102.87±1.31	3.06±0.11	45.53±0.503	61.45±1.7	42.66±0.404
F11	1.04±0.007	103.2±2.3	2.73±0.11	33.03±0.152	22.38±0.53	18.33±0.577
F12	1.13±0.0072	102.44±1.68	2.13±0.11	32.53±0.503	8.56±0.404	14.33±0.57

Statistical analysis revealed a significant difference ($P<0.05$) between F10 and F11,F10 and F12, where there was no significant difference ($P<0.05$) between F11 and F12 within the Levodropropizine release rate analysis.

For Poloxamer based suppositories (Figure 2) releasing from F10 which contains poloxamer 188 100% had a lower dissolution rate of Levodropropizine than PEG based suppositories, that because PEG was soluble in the dissolution medium, while poloxamer was gelled, and the formed gel neither absorbed water nor was it hydrophilic [23] due to the hindrance of the hydrophobic polyoxypropylene part of the molecule by the hydrophilic polyoxyethylene part of

the molecule [25]. While the dissolution rate of Levodropropizine from F11/F12, which contained PG, was high because propylene glycol affected the melting point of poloxamer mixtures[26], and due to the hygroscopic properties of propylene glycol, which caused increased water absorption and the formation of a hydrophilic polymer matrix . The mechanism of drug release was found to be Higoshi-model that means the mechanism of release of Levodropropizine is diffusion through the hydrophilic matrix of poloxamer 188/propylene glycol bases. Data from Peppas model revealed n values between 0.45 and 0.89 for F10 that mean the mechanism of drug release is (non-Fickian) [17], where the release is controlled by a combination of diffusion and polymer relaxation, (Table 3).

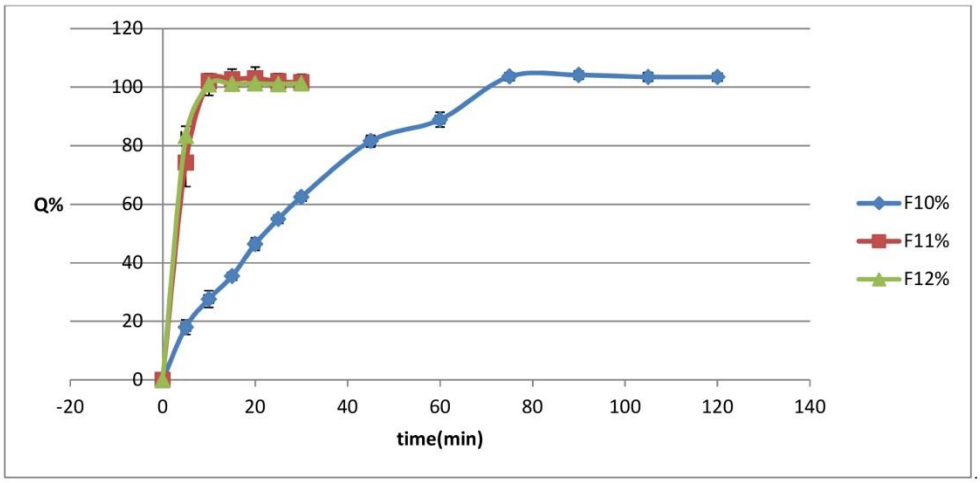


Figure 2: Release of levodropropizine from various Hydrophilic Poloxamer bases

The Poloxamer suppositories would be more acceptable to patients because of; low toxicity, less skin irritation, good drug release characteristics, compatibility with other chemicals and keeping the drug in the lower part of the rectum compared to conventional suppositories[27]. The problem associated with PEG suppositories is migration of drugs, that may undergo first-pass metabolism, up to the colon and irritation of rectum mucus[28].

The influence of PEG/Poloxamer on the dissolution of the Levodropropizine can be explained by the formation of regions with high concentration of dissolved polymer at the surface of drug crystals. In this regions; the drug can solubilize and subsequently diffuse and dilute in the bulk of the solution. Formulation of solid dispersions could theoretically further improve the dissolution compared with physical mixtures by reducing the drug particle size, formation of drug/polymer solid dispersion, transformation of the drug to the faster dissolving amorphous state and by more intimate contact between the polymer and the drug [20].

Table 3: In-vitro release kinetic parameters of levodropropizine from the suppositories

Formula	Zero order(r2)	First order(r2)	Higoshi(r2)	Hixon(r2)	Papas(n)	Papas(r2)
F1	0.9141	0.7208	0.956	0.9624		
F2	0.8659	0.6869	0.9326	0.9751		
F3	0.9019	0.6958	0.9675	0.9833		
F4	0.9718	0.7705	0.9838	0.9176		
F5						
F6	0.9838	0.858	0.8626	0.8286		
F7	0.9692	0.9191	0.8019	0.725		
F8						0.9844
F9	0.924	0.728	0.9218	0.9318	1.8184	
F10	0.9499	0.6113	0.9787	0.9345		
F11	0.9835	0.8482	0.9888	0.9345		0.9929
F12	0.949	0.8227	0.9999	0.9345	0.6895	

3. Release of Levodropropizine from fatty bases:
Release rate of Levodropropizine from two different types of semi synthetic fatty bases was studied (Figure 3, 4).

Statistical analysis revealed a significant difference ($P<0.05$) between (F4, F5, F6), (F7, F8, F9)and (F4, F7) within the Levodropropizine release rate study.

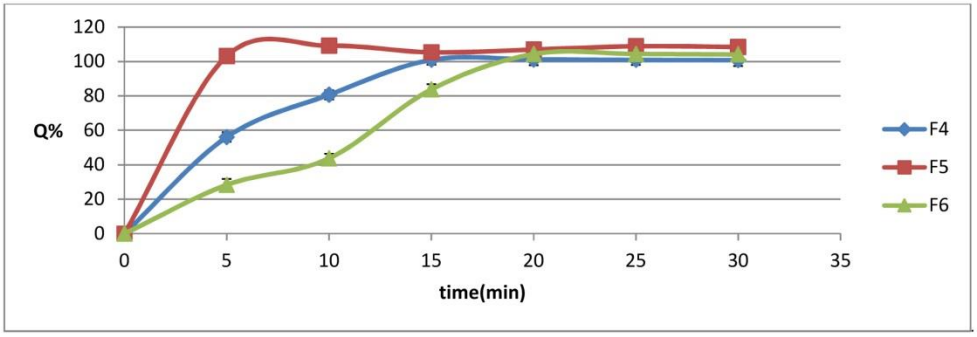


Figure 3: Release of levodropropizine from various Hydrophilic Witepsol H15bases

A complete melting of a suppository in the dissolution medium is certainly required for the drug to be completely released . The results according the percent extent drug release was as follows: Witepsol H15 >Novata BCF. Semi-synthetic suppository bases are mixtures of fatty acids and esters with certain amounts of glycerides. The hydroxyl values reported the free hydroxyl functional groups that are available for interaction and reflected the potential for a base to adsorb water[29,22].

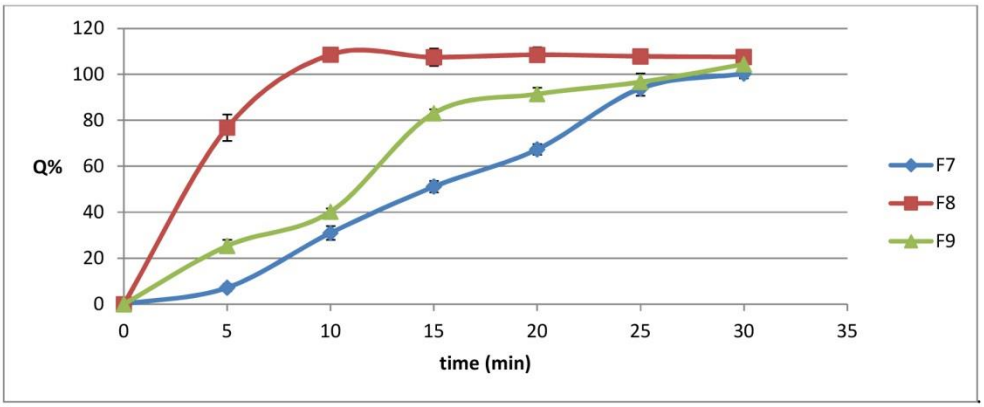


Figure 4:Release of levodropropizine from various Hydrophilic Novata BCF bases

The presence of a high hydroxyl value in fatty bases could form a water-in-oil emulsion, which will generally result in a very slow transfer of drug molecules from the inner aqueous phase, i.e. retarded drug release [30,22]. Therefore, drug release from Suppositories of Novata BCF, which has a high hydroxyl value of 20-30[31], was lower than those from suppositories of Witepsol H15 (hydroxyl value 5-15) [32]. The mechanism of releasing the drug from Witepsol H15(F4)was found to be a diffusion Higuchi model, which means the diffusion is the mechanism of drug releasing from the suppositories. Mechanism of drug releasing from Novata BCF(F7) was zero order, the pharmaceutical dosage forms following this profile release the same amount of drug by unit of time, (Table 3), and it is the ideal method of drug release in order to achieve a pharmacological prolonged action [17].

Effect of Tween 80 that is put with Witepsol H15 in F5/F6 and Novata BCF was studied on Levodropropizine release. Allkinds of surfactants seem to do the promoting work on releasing drugs from suppositories [22]. Tween 80 is an example of a hydrophilic, non-ionic surfactant (hydrophilic-lipophilic balance (HLB) = 15[33]. The incorporation of Tween 80 affected the rate of medicament release depending on the nature and concentration of surfactant[34]. Drug release from Witepsol H15 and Novata BCF was completed in F5/F8 at 5 min, when Tween 80 percentage was 5% in the suppositories. Drug release is the result of melting the base, migration of drug particles to the interface between the melted excipients and the dissolution medium, and of the particles passage through this interface to be released in a molecular form[35]. Therefore, drug was incorporated in the base in the form of an aqueous solution instead of the powder form using Tween 80 for emulsification that lowered the interfacial tension, and increased dispersibility of the suppository base with the dissolution fluid [34] . Results showed that Tween 80 had maximum effect on the rate enhancement of drug release (100% of the drug was released in 5 min). The mechanisms could be as a result of their moistening effects which increase the surface area of the suppository mass, and also shortening disintegration times of lipophilic suppositories, which is caused by changing their lipophilic characteristics to a lipohydrophilic nature[36].

However, further addition of Tween 80 up to a concentration of 10% in F6/F9 increased the release rate of the drug, but it took moretime to release drug than suppositories contained tween 80 at 5% concentration. At higher concentrations, the surfactant might have exceeded its critical micellar concentration (CMC), and thus retarded drug release, as a result of micellar entrapment of the drug[37]. The mechanism of drug releasing from Witepsol , which contained tween 80 at 10% was found to be a zero order. Data from Peppas model revealed a n values above 0.89 for F7, which means zero order for the mechanism of drug release [17]. Mechanism of drug releasing from Novata BCF, which contained Tween 80 at 10% was Hixson-Crowell model for, where the dissolution occurs in planes that are dispersed parallel to the drug surface, if the dosage form sizes reduce regularly by time. (Table 3)

CONCLUSION

In conclusion, levodropropizine suppositories were prepared using fat and hydrophilic bases. Physiochemical properties of suppositories were studied. Incorporation of non-ionic surfactants to fat bases at low concentrations improved drug release. A very fast release of the drug was achieved by incorporating the drug as an aqueous solution in Witepsol H15. Suppositories composed of Poloxamer 188 with PG have shown remarkable immediate release of the drug. The formula that contained 30% PG could be regarded as a promising mucoadhesive release formulation suitable for further investigation.

Acknowledgment
We gratefully acknowledge the team of Al-Andalus University for Medical Science for the scientific collaboration of this paper.

REFERENCES

[1] E. Catena, L. Daffonchio , *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* **1997**; 10, 89–96.
[2] Jang JW1, Seo JH, Jo MH, et al., *Int J ClinPharmacol Ther*, **2013** Feb;51(2):152-60.
[3] Cao QR1, Piao YN, Choi JS ,et al; *Pharm Dev Technol.* **2014** May;19(3):296-303.
[4] Vincent Jannin , Gilles Lemagnenb, Pascale Gueroult, *Advanced Drug Delivery Reviews*,**2014**; 73: 34–49.
[5] Loyd V AllenJr, suppositories,1st Edition,Pharmaceutical Press. UK **2008**;77-98.
[6] David J. Greenhalgh,† AdrainC,et al.,*Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1999**;88(11):1182-1190.
[7] Loyd V Allen ،Jr,Quality , Suppositories ,1st Edition,Pharmaceutical Press. UK **2008**;139-158.

[8] E´va Kalma´ r a, Jason Richard Lasher b, Thomas Dean Tarry b ,et al.,*Saudi Pharmaceutical Journal* ,**2014**; 22: 338–342.
[9] Josef Tukker,Aulton's Pharmaceutics, 3edEdition,Churchill livingstone, London,**2007**;534-543.
[10] European pharmacopeia,7thEdition ,Druckerei C.H Beck,Germany,**2011**; 1905-1907.
[11] European pharmacopeia,7thEdition,Druckerei C.H Beck,Germany,**2011**;265.
[12] European pharmacopeia7thEdition ,Druckerei C.H Beck,Germany,**2011**; 255-256
[13] Shirzad Azarmi, Wilson Roac ‹RaimarL¨obenberg, *International Journal of Pharmaceutics*(**2007**) 328 ,12–21.
[14] United States Pharmacopeia, 34thEdition ‹United States Pharmacopeial Convention; **2011**,Chapters: 71, 724, 905, 1092,1088,1216,1217.
[15] Ibrahim Narin · SalihSarioglan · BerilAnilanmert, *J Solution Chem* (**2010**) 39: 1582–1588
[16] ICH‹Validation of Analytical Procedures :Methodology‹Q2B‹**1996**.
[17] Siepmann J, Peppas NA, *Adv Drug Deliv Rev.* **2001**;48:139-157.
[18] T. V. Orlova1 and T. A. Pankrusheva1, *Pharmaceutical Chemistry Journal*,**2010**;44(7),54-56.
[19] Josef Tukker, Aulton's Pharmaceutics,3edEdition, Churchill livingstone, London **2007**;534-543.
[20] Choi HG, Jung JH, Ryu JM, et al, *Int J Pharm.* **1998**;165:33-44.
[21] Realdon N, Ragazzi E, Ragazzi E,*Pharmazie.* **2001** May;56(2):163-7.
[22] Khoo SM, Porter CJ, Charman WN,*Int J Pharm.* **2000**; 205:65-78.
[23] Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition, Pharmaceutical Press, UK, **2009**; 518-519
[24] Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition, Pharmaceutical Press, UK, **2009**; 722-726
[25] Pandit NK, Wang D, *Int J Pharm.* **1998**; 167:183-189.
[26] Yu-KyoungOhb, Jong-Soo Woo a,Mann Hyung Lee c, Jung-Ae Kima, et al, *International Journal of Pharmaceutics,* **2006**;321,56–61
[27] Chul Soon Yong a, Jing JiXuana, Seung-Hwan Paek a, et al., *International Journal of Pharmaceutics*,**2005**; 301, 54–61.
[28] CobenLJ, Lieberman HA. Suppositories in The Theory and Practices of Industrial Pharmacy.1stEdition, Lea and Febiger, USA, **1986**; pp. 564-588.
[29] M. Asikoglu, G. Ertan and G. Cosar, *Physicochemical and Microbiological Studies*, **1995**; 47: 713-716.
[30] Dalia Ghorab, HananRefai, RandaTag, *Drug Discoveries & Therapeutics*, **2011**; 5(6):311-318.
[31] European pharmacopeia,7thEdition,Druckerei C.H Beck,Germany,**2011**;2146.
[32] Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition, Pharmaceutical Press, London, UK, **2009**; pp. 722-726.
[33] Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition, Pharmaceutical Press, London, UK, **2009**; 551.
[34] Realdon N, Dal zotto M, Morpurgo M, Franceschinis E. *Pharmazie.* **2008**; 63:459-463
[35] Realdon N, Ragazzi E, Ragazzi E. *Pharmazie.* **2000** ;55(5):372-7.
[36] S. Hargoli,1 J. Farid, S. H. Azarmi, S. Ghanbarzadeh, et al, *Indian J Pharm Sci.* **2013** Mar-Apr; 75(2): 143–148.
[37] Tukker J.Aulton's Pharmaceutics, 3edEdition,Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, **2009**; pp. 534-543