

Syrian Arab Republic  
Damascus university  
Faculty of Pharmacy



الجمهورية العربية السورية  
جامعة دمشق  
كلية الصيدلة

قسم الصيدلانيات و التكنولوجيا الصيدلانية

**تحضير و تقييم سرعة ذوبان أحد مضادات الداء السكري النمط الثاني في**

**العديد من الصيغ الصيدلانية**

**Preparation and Evaluation of the dissolution rate of  
Pharmaceutical Formulations containing one of Anti-  
Diabetic drug “Type II”**

أطروحة تقدمت الى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في العلوم الصيدلانية باختصاص صيدلة صناعية

إعداد: **ميساء منيف دبح**

إشراف و مشاركة

الدكتور: **محمد عثمان** الأستاذ الدكتور: **جمعة الزهوري**

العام الدراسي

1435 هـ / 2014 م

الفترة الزمنية لإنجاز البحث:

تم إنجاز البحث على مدى سنة و أربعة أشهر، وذلك ابتداءً من تاريخ 1 آب 2012

و انتهاءً في تاريخ 1 كانون الأول 2013

الأمكن و مراكز الأبحاث التي تم إتمام جزء أو كامل العمل فيها:

- كلية الصيدلة، جامعة دمشق، دمشق.
- مخبر الدراسات العليا ومخبر الكيمياء التحليلية الصيدلانية في كلية الصيدلة
- مديرية مخابر الرقابة والبحوث الدوائية في وزارة الصحة، دمشق.

تاريخ

أعضاء لجنة الحكم:

الفاحص الأول ..... الأستاذة الدكتورة :سوسن الماضي.

الفاحص الثاني ..... الأستاذ الدكتور : عيسى حسن.

الفاحص الثالث (إشراف) ..... المدرس الدكتور : محمد عثمان.

## الاهداء Dedication

اهدي هذا العمل الى :

\*شريك حياتي والجندي المجهول الذي وقف معي لانجاز هذا العمل الى زوجي هاشم العقاد

\*زهرتي حياتي أنور وبشرى العقاد

\*من كانت سببا في وجودي والدتي الغالية

\*والى روح والدي منيف ديج رحمه الله

\*الى من كان أخا وصديقا في السراء والضراء أخي عمرو

## الشكر acknowledgment

شكر خاص للدكتور محمد عثمان و الأستاذ الدكتور جمعة الزهوري على  
تفضلهما بالاشراف على هذه الرسالة وعلى ماقدموه لإتمام هذا البحث.  
كما أشكر السادة أعضاء لجنة الحكم الأستاذة الدكتورة سوسن الماضي  
و الأستاذ الدكتور عيسى حسن على تفضلهما بالمشاركة في تقييم هذا  
البحث وعلى ملاحظاتهم القيمة.

كل الشكر إلى رئاسة جامعة دمشق ممثلة بالأستاذ الدكتور عامر مارديني  
رئيس الجامعة

وإلى عمادة كلية الصيدلة ممثلة بالأستاذ الدكتور جمعة الزهوري ,  
وقسم الصيدلانيات وتكنولوجيا الصيدلة .

وجميع أعضاء الهيئة التدريسية بالقسم وكافة المخبريين.

شكر للدكتور حبيب عبود -مخابر الرقابة الدوائية.

شكر للأنسة شذا عمشة من قسم الكيمياء التحليلية.

## Curriculum Vitae

ميساء منيف ديج من مواليد دمشق ,

-اجازة في الصيدلة والعلوم الصيدلانية من جامعة دمشق

-دبلوم في الصيدلة الصناعية بمرتبة جيد جدا ومعدل عام 80.166 ثمانون درجة وستة وستون جزء من الألف من جامعة دمشق -كلية الصيدلة.

-شهادة باللغة الانجليزية المتقدمة **Advanced II** من معهد انترناشونال هاوس في لندن

**International House -108 piccadilly London W1V 9FL England**

-اجازة من هيئة البورد لغرفة الصناعة والتجارة في لندن -بريطانيا باللغة الانجليزية التجارية.

-عملت في مجال الصيدلة فأسست صيدلتي (صيدلية الأزبكية) في دمشق 2002 وحتى 2006

-اسست شركتي الخاصة للتجارة باسم **MD COMPANY** تمثل العديد من الوكالات الأجنبية في مختلف المجالات (الالكترونية, مواد أولية صيدلانية ,البسة فرنسية) مقرها مزة اتستراد.

## تصريح

الاسم الكامل: ميساء منيف دبح

عنوان البحث باللغة العربية :

### تحضير و تقييم سرعة ذوبان أحد مضادات الداء السكري النمط الثاني في العديد من الصيغ الصيدلانية

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

لم يتم قبض أي مبلغ مادي أو مكافأة عينية سواء بشكل مباشر أو 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

ميساء منيف دبح

## قائمة المحتويات (List of Contents)

رقم الصفحة	الموضوع
7	قائمة الجداول (List of tables)
8	قائمة الأشكال (List of figures)
10	قائمة الاختصارات (Abbreviations)
12	القسم النظري Theoretical section
13	1- المقدمة (Introduction)
13	2- الهدف من الدراسة Objectives of the study
16	3- استعراض النظري Review of literature
16	✚ الداء السكري Diabetes Mellitus
16	✚ أعراض وعلامات داء السكري
16	❖ سكري النمط الأول (المعتمد على الأنسولين)
17	❖ السكري من النمط الثاني (غير المعتمد على الأنسولين)
	❖ خافضات السكر الفموية (Oral Hypoglycaemic Therapy) :
19	1. مجموعة السلفونيل يوريا SULPHONYLUREAS
21	2. مجموعة البيغوانيد
22	3. مثبطات ألفا-غلوكوزيداز
22	4. مجموعة الثيازوليدنيديون
22	5. مجموعة الميغلتيينيد ومشتقات الحموض الأمينية
22	6. المعالجة المشتركة بالأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية والأنسولين
	✓ - أهم العوامل الفيزيوكيميائية والحيوية الواجب مراعاتها عند تصميم الأشكال الجرعية:
24	❖ العوامل الفيزيوكيميائية:

- 24..... الجرعة (Dose size) ▪
- 24..... حجم أجزاء المادة المُذابة (Size of solute) ▪
- 24..... الذوبانية المائية (Aqueous solubility) ▪
- 25..... معامل التقاسم (Partition coefficient) ▪
- 25..... الثباتية (Stability) ▪
- 25..... التشرّد (Ionization) ▪
- 25..... بنية البلمر (Polymer structure) ▪
- 25..... العوامل الحيوية: ❖
- 25..... الامتصاص (Absorption) و فيزيولوجيا الجهاز الهضمي ▪
- 26..... التوزيع (Distribution) ▪
- 26..... الإطراح (Elimination) ▪
- 27..... حالة المرض (Disease condition) ▪
- 27..... هامش الأمان (Margin of safety) ▪
- 27..... الذوبان Dissolution ✓
- 27..... بعض أنظمة الذوبان المضبوطة التحرر (Dissolution Controlled) ✓
- 31..... (Release Systems):
- 37..... الأنماط الحركية لتحرر الدواء في الزجاج: ✓
- 37..... 1. نمط التحرر من الرتبة صفر (Zero order release model)
- 38..... 2. نمط التحرر من الرتبة واحد (First order release model)
- 39..... 3. نمط التحرر وفق هيكسون – كرويل (Hixson-crowell)
- 40..... 4. نمط التحرر وفق هيغوشي (Higuchi release)
- 41..... 5. نمط التحرر وفق كورس ماير – بيباس (Korsmeyer – Peppas)
- 42..... ✓ أهم طرائق تشخيص المواد الصلبة النقية أو أمزجتها و المبعثرات الصلبة ...
- 44..... ✓ استنتاجات القسم النظرى
- 46..... القسم العملي Practical section
- 47..... 1-الهدف من البحث (Aim of study)
- 47..... 2- المواد والطرائق (Materials and Methods)
- 47..... 1-2- المواد Materials
- 55..... 1-2-الطرائق (Methods)



57.....	(Equipments) الأجهزة 2-2
58.....	1 - 3 النتائج (Results)
75.....	2 - 3 المناقشة (Discussion)
78.....	4 - الاستنتاجات (Conclusions)
79....	5 - التوصيات و المقترحات (Suggestions and Recommendations)
80 .....	الملخص باللغة العربية (Summary)
81.....	الملخص باللغة الانكليزية (Summary)
82.....	المراجع (References)
90 .....	الملحقات (Appendices)

## قائمة الجداول (List of tables)

### القسم العملي

- الجدول ( 1):** جدول يبين مشتقات البولي ايتيلين غليكول Polyethylene glycols (PEGs) و العدد الوسطي لوحدات الأوكسي ايتيلين في السلسلة (m) مع الوزن الجزيئي الوسطي. نلاحظ أن الPEG<sub>4000</sub> يحتوي 69 – 84 موحود و هو ذو وزن جزيئي 3000 – 4800 غرام/مول.
- الجدول (2):** جدول يبين الحالة الفيزيائية و الخواص البنيوية لأهم مشتقات البولوكسامير المتوافرة تجارياً مبيناً عدد وحدات البولي ايتيلين غليكول (a) و وحدات البولي البروبيلين غليكول (b) و الوزن الجزيئي الوسطي لكل مشتق.
- الجدول (3):** الوزن الجزيئي التقريبي لبعض قيم K للبوفايدون.
- الجدول (4):** الصفات الفيزيائية للبوفايدون.
- الجدول (5):** الصيغ المختلفة المدروسة و المحضرة باستخدام بلمرات مختلفة و بنسب متغيرة.
- الجدول (6):** النسبة المئوية المتحررة للجليمبيرايد من الصيغ المحضرة  $\pm$  الانحراف المعياري.
- الجدول (7):** تأثير صياغة الجليمبيرايد بشكل مبعثرات صلبة أو مزائج فيزيائية على زيادة الذوبانية بالمقارنة مع الدواء النقي بعد 60 دقيقة.
- الجدول (8):** أهم المجموعات الوظيفية الموجودة في صيغة الجليمبيرايد و امتصاصها للأشعة تحت الحمراء (FTIR).

## قائمة الأشكال (List of figures)

### القسم النظري

- الشكل (1): الصيغة الكيميائية للغليبيبيرايد.
- الشكل (2): الصيغ الكيميائية لبعض مشتقات السلفونيل يوريا الأكثر شيوعاً.
- الشكل (3): مخطط تمثيلي لمراحل ذوبان مادة صلبة في الماء.
- الشكل (4): آليات التحرر الرئيسية للدواء
- (1) الانتشار عبر المسامات المملوءة بالماء، (2) الانتشار عبر الشبكة البلورية، (3) تآكل القالب.
- الشكل (5): يوضح ظواهر التحرر من نظام إيصال الدواء المضبوط بالانتباج والحاوي على جزيئات دوائية منحلة ( + ) ومبعثرة.
- الشكل (6): نموذج التحرر من الرتبة صفر [Singhvi et al, 2011].
- الشكل (7): نموذج التحرر من الرتبة واحد [Singhvi et al, 2011].
- الشكل (8): نموذج التحرر وفق هيكسون – كرول [Singhvi et al, 2011].
- الشكل (9): نموذج التحرر وفق هيغوشي [Singhvi et al, 2011].
- الشكل (10): نموذج التحرر وفق كورس ماير – بيباس [Singhvi et al, 2011].

### القسم العملي

- الشكل (1): الصيغة الكيميائية لمادة مونوستيررات الغليسيرول GMS .
- الشكل (2): الصيغة الكيميائية المفصلة ليلمر هيدروكسي بروبييل ميتيل سيليلوز (HPMC).
- الشكل (3): الصيغة العامة لمشتقات البولي اتيلين غليكول PEG.
- الشكل (4): الصيغة الكيميائية لمشتقات البولوكسامير Poloxamer.
- الشكل (5): الصيغة الكيميائية لبولي فينيل بيروليدون (البوفيدون) PVP K30.
- الشكل (6) : طيف الأشعة فوق البنفسجية لمادة الغليبيبيرايد في وسط وقاء الفوسفات (pH=6.8).
- الشكل (7): منحنى م عليية مادة الغليبيبيرايد ، باستخدام السبكتروفوتومتر عند طول الموجة 227.6 نانومتر، في وسط وقاء الفوسفات (pH=6.8).
- الشكل (8): النسبة المئوية المتحررة للغليبيبيرايد GLM النقي في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8).

**الشكل(9):** النسبة المئوية المتحررة للغليمبيرايد GLM بشكل مزيج فيزيائي مع مونوستيترات الغليسيرول MSG في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8).

**الشكل(10):** النسبة المئوية المتحررة للغليمبيرايد GLM بشكل مزيج فيزيائي مع هيدروكسي بروبيل ميتيل سيليلوز HPMC في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8).

**الشكل (11):** النسبة المئوية المتحررة للغليمبيرايد GLM المحضرة بشكل مزيج فيزيائي و بشكل مصهور مع البولي ايتيلين غليكول 4000 (PEG<sub>4000</sub>) في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8).

**الشكل (12):** النسبة المئوية المتحررة للغليمبيرايد GLM المحضرة بشكل مزيج فيزيائي و بشكل مصهور مع البولوكسامير 188 (polox<sub>188</sub>) في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8).

**الشكل (13):** النسبة المئوية المتحررة للغليمبيرايد GLM المحضرة بشكل مزيج فيزيائي مع البولي فينيل بيروليديون K30 (PVP-K<sub>30</sub>) في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8).

**الشكل (14):** النسبة المئوية المتحررة للغليمبيرايد GLM من مختلف الصيغ بشكل مزيج فيزيائي مع السواغات النقية في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8).

**الشكل (15):** طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة الغليمبيرايد النقية.

**الشكل (16):** طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة مونوستيترات الغليسيرول و مزيجها الفيزيائي و مزيجها المصهور مع الغليمبيرايد.

**الشكل (17):** طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة HPMC و مزيجها الفيزيائي مع الغليمبيرايد.

**الشكل (18):** طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة الغليمبيرايد و الـ PEG<sub>4000</sub> و مزيجهما الفيزيائي و مزيجهما المصهور.

**الشكل (19):** طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة الغليمبيرايد و البولوكسامير 188 و مزيجهما الفيزيائي و مزيجهما المصهور.

**الشكل (20):** طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة الـ PVP-K<sub>30</sub> و مزيجها الفيزيائي مع الغليمبيرايد.

**الشكل (21):** طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة مونو ستيترات الغليسيرول النقية.

**الشكل (22):** طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة هيدروكسي بروبيل ميتيل سيليلوز HPMC النقية.

**الشكل (23):** طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة البولوكسامير 188 النقية.

الشكل (24): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة البولي ايتيلين غليكول 4000 (PEG<sub>4000</sub>) النقية.

الشكل (25): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة البولي فيدون PVP-K<sub>30</sub>.

### قائمة الاختصارات (Abbreviations)

الاسم العربي	الاختصار	الاسم الأجنبي
بولي ايتيلين غليكول	PEG	Poly Ethylene Glycol
بولي فينيل بيروليديون	PVP	Poly Vinyl Pyrolidone
مبعثرات صلبة	SD	Solid Dispersion
مزيج فيزيائي	PMx	Physical Mixture
تحويل فوريير للأشعة تحت الحمراء	FTIR	Fourrier Transformation infrared
المجهر الالكتروني الماسح	SEM	Scanning Electron Microscopy
المسح الحراري التفاضلي	DSC	differential Scanning calorimetry
انعراج أشعة أكس	X-R	X-Ray diffraction
الجهاز المعدي المعوي	GIT	Gastro Intestinal Tract
دستور الأدوية الأمريكي	USP	United state pharmacopeia
دورة بالدقيقة	rpm	round per minute
تحرر الدواء التراكمي	CDR	Cumulative drug release
التركيز	Cons.	Concentration
الكواشف المخبرية	LR	Laboratory Reagent
نسبة مئوية وزنية (و/ح)	% W/V	percent weight / volume,
نسبة مئوية حجمية (ح/ح)	% V/V	percent Volume / Volume
رمز طول الموجة	$\lambda$	Lambda

beta	$\beta$	رمز أشعة بيتا
Association American Diabet's	<b>ADA</b>	الجمعية العلمية لداء السكري
Glass transition	<b>Tg</b>	درجة التحول الزجاجي
Glimepiride	<b>GLM</b>	الغليمبيريد
Povidone K <sub>30</sub>	<b>PVP-K<sub>30</sub></b>	بوفيدون K <sub>30</sub>
Hydroxypropyl Methyl Cellulose (Hypromellose)	<b>HPMC</b>	هيدروكسي بروبيل ميتيل سلولوز
Glyceryl Monostearate	<b>MSG</b>	وحيدة شحومات الغليسيرول

القسم النظري

**Theoretical section**

---

---

## الهدف من البحث (Aim of study):

دراسة مقارنة تشتمل تحضير صيغ صيدلانية تحتوي على أحد مضادات الداء السكري (antidiabetic) النمط الثاني Type II باستخدام سواغات مختلفة و لتقييم تأثير طرائق تحضير مختلفة للوصول إلى أفضل انحلالية للمادة الفعالة.

### المبدأ:

لكي نبين لماذا اخترنا بحثنا يتعلق بمضادات الداء السكري لابد لنا من أخذ فكرة عن خطورة هذا الداء الذي لا يوجد له علاج شاف حتى الان.

مرض السكر معروف منذ القدم وكان يعتبر من الأمراض القاتلة حيث أن مريض السكر في صغار السن لا يعيش أكثر من سنتين بعد ظهور المرض وخصوصا بطرق العلاج البدائية. ولكن المعرفة الحقيقية لأسباب المرض وطرق علاجه بدأت في النصف الأول من القرن العشرين منذ إكتشاف الأنسولين 1921. والعلاج بالأقراص المخفضة لسكر الدم.

تم علاج أول مريض بالأنسولين في عام 1922 وأسمه ليونارد وكان في الثانية عشر من عمره وعاش بعدها سنوات طويلة.

يطلق على مرض السكر ديابييتس ميللييتس وهي تسمية لاتينية ترجع إلى ما قبل الميلاد حيث أطلقها الرومان لوصف هذا المرض لأول مرة تعني كلمة ديابييتس الماء الجاري إشارة إلى كثرة التبول بكميات كبيرة معنى كلمة ميللييتس العسل إشارة إلى مرور السكر مع البول.

يعتبر الداء السكري من أكثر التحديات الصحية في العالم للقرن الواحد والعشرين حيث أنه أصبح وباء يهدد الدول النامية والمتطورة بحد سواء

ووفقا لإحصائيات الاتحاد الدولي للسكري لعام 2013 م فإن 347 مليون شخص في العالم مصابين بالداء السكري أي ما يقارب 6,6 ٪ من مجموع سكان العالم.

ويتوقع أن يزداد هذا العدد بحلول عام 2030 م ليصبح ما يقارب 438 مليون شخص أي بنسبة 7,8 ٪ من مجموع السكان المتوقع أن يكون حوالي 8,4 مليار نسمة.



وحسب دراسات منظمة الصحة العالمية فإن حوالي 80 ٪ من وفيات السكري تحدث في البلدان ذات الدخل المنخفض ونصفها يحدث قبل سن السبعين عاماً.

على الرغم من التقدم و التطور الكبير في أساليب تشخيص و معالجة الداء السكري في الـ 20 سنة الأخيرة، يجد العالم و خاصة الولايات المتحدة صعوبة في ضبط الداء السكري و السيطرة عليه بسبب ترافقه على الغالب مع زيادة الوزن أو البدانة، إذ يتعرض 33% من الذكور و 39% من الإناث لمخاطر الإصابة بالداء السكري، ويزداد خطر الموت عند السكريين ضعفي ما هو عليه عند غير السكريين. يصنف الداء السكري و فق الجمعية الأمريكية للسكري (American Diabetes Association (ADA)) في مجموعات أهمها:

(i) ما قبل السكري **Pre-diabetes** تتضمن حالات ضعف تحمل السكر و ارتفاع الغلوكوز عند الصيام. (ii) النمط الأول **Type 1** للداء السكري: و هو النمط الذي يعتمد على الأنسولين في المعالجة، يوجد عند 10 ٪ من مرضى السكري، و يعزى حدوثه لأسباب مناعية أو مجهول السبب (idiopathic). (iii) النمط الثاني **Type 2** للداء السكري: و هو النمط الذي لا يعتمد على الأنسولين في المعالجة، يوجد عند 90 ٪ من مرضى السكري، و يعزى حدوثه لأسباب كيميائية أو يظهر أثناء الحمل أو غيرهما.

لقد استخدمت العديد من الاستراتيجيات لعلاج النمط الثاني من الداء السكري أهمها بعد تغيير نمط الحياة (مثل الحمية و التمارين الرياضية و فقدان الوزن) هي الأدوية خافضة السكر و التي نذكر أهم مجموعاتها: (1) **مُدْرَات الإفراز العروبي Secretagogues** أي التي تزيد إفراز الأنسولين و تشتمل على: مشتقات **السلفونيل يوريا Sulfonyleureas** و مشتقات الغلينييد **Glinide**، تعطى عن طريق الفم. نذكر من مشتقات السلفونيل يوريا مركبات **الجيل الأول** و التي منها الـ **acetohexamide, tolazamid, chlorpropamide, and tolbutamide** و من مركبات **الجيل الثاني glimepiride** **glipizide, glyburide, (Amaryl®)**. عادة تفضل مركبات **الجيل الثاني على الأول لأنها أرخص ثمنًا، و الأعمار**

**النصفية لهذه الأدوية طويلة** ، كما يمكن أن ينخفض سكر الدم بشكل مستديم في حال فرط الجرعة من مشتقات السلفونيل يوريا. أما مشتقات الغلينييد فهي ذات عمر نصفي قصير جداً و أهم الأمثلة الـ **repaglinide و nateglinide**.

(2) البيغوانيدس الـ **Biguanides** التي تنقص انتاج الجلوكوز الكبدي و يمثلها الـ metformin، و تعطى عن طريق الفم.

(3) التيازوليدينيونس أو الـ **Thiazolidinediones** و التي تعزز الحساسية للأنسولين مثل الـ pioglitazone (Actos®) والـ rosiglitazone (Avandia®) لهذه المشتقات تأثيرات مفضلة أخرى مثل تأثير خافض معتدل لضغط الدم و يزيد الـ HDL و يخفض الشحوم الثلاثية، و تعطى عن طريق الفم.

(4) مثبطات الـ  $\alpha$  غلوكوزيداز  **$\alpha$ -Glucosidase Inhibitors** التي تؤخر امتصاص الكربوهيدرات في القناة الهضمية و تتمثل بـ acarbose (Precose®) و miglitol (Glyset®)، و تعطى عن طريق الفم.

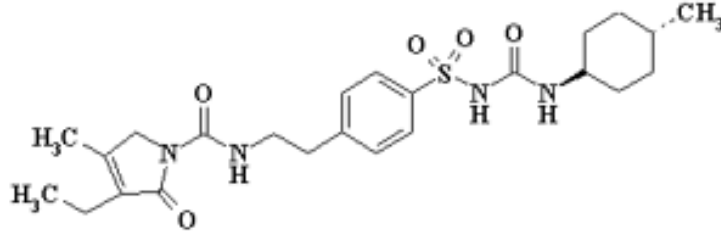
(5) من المركبات الحديثة مُضاهئات الأميلين **Amylin Analogs** حيث أن الأميلين عبارة عن هرمون يُفرز من خلايا بيتا  $\beta$  من البنكرياس مع الأنسولين و يساعد في تنظيم إنفاق الجلوكوز من خلال كبت الجلوكاغون و تباطؤ الإفراغ المعدي. و يمثلها الـ (Pramlintide®) (Symlin) الذي يوجد بشكل حقني.

(6) مُحاكيات الإنكريتين **Incretin Mimetics** حيث أن هرمونات الإنكريتين يتم إفرازها من القناة الهضمية (ببتيدات تشبه الجلوكاغون) و تنظم الجلوكوز من خلال تنبيه تحرر الأنسولين، و تثبيط تحرر الجلوكاغون بعد تناول الطعام، و هي تبطئ امتصاص الأغذية، و تسرع الشعور بالشبع. أحد الأمثلة الـ Exenatide الذي يوجد بشكل حقني.

(7) مثبطات الديببتيديل-ببتيداز 4 أو **(Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors)** حيث تبطئ هذه الأدوية تعطيل الإنكريتين الطبيعي، يمثل هذه المجموعة الـ sitagliptin (Januvia®)، و تعطى عن طريق الفم.

لقد تم عرض أهم الإستراتيجيات العلاجية المستخدمة في علاج النمط الثاني للداء السكري في الوقت الحالي للتنبيه إلى أن مشتقات السلفونيل يوريا هي الأكثر شيوعاً حول العالم و الأشد فعالية و الأرخص ثمناً و خاصة تلك المستخدمة من الجيل الثاني مثل الغليمبيبريد ذو الصيغة الكيميائية التالية:

## Glimepiride



$C_{24}H_{34}N_4O_5S$  490.6 93479-97-1

Glimepiride, 1-[[p-[2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido) ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl) urea.

**الشكل (1): الصيغة الكيميائية للغليمبيرايد.** [British Pharmacopoeia, 2011]

يتميز الغليمبيرايد Glimepiride بأنه غير منحل في الماء، قليل الانحلال في dichloromethane منحل في الـ dimethylformamide، قليل الانحلال جداً في الغول الميتيلي، قابل للذوبان في المحاليل الممددة للهيدروكسيدات القلوية و في الأوساط الحمضية الممددة. من ناحية الحرائك الدوائية: يمتص الغليمبيرايد بشكل كامل من القناة الهضمية، يتم الوصول للتركيز الأعظمي في البلازما خلال 2 - 3 ساعات، يرتبط بالبروتين بشكل كبير، العمر النصف الحيوي حوالي 9 ساعات، يتم إطراح 60% من الجرعة في البول و 40% في البراز. تؤثر مشتقات الـ (sulfonylurea) ومنها الغليمبيرايد في علاج الداء السكري و من خلال تثبيط قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ( Inhibition of ATP-dependent potassium channels ) [BP. 2011].

إن البنكرياس غدة صماوية تنتج هرمونات بيتيديق متمثلة:

بالغلوكاغون الذي تفرزه خلايا الفا والانسولين الذي تفرزه خلايا بيتا

والسوماتوستاتين الذي تفرزه خلايا دلتا وكذلك البولي بيتيد البنكرياسية المفروزة من خلايا غاما ( pp cells)

يلعب الأنسولين والغلوكاغون دوراً مهماً في تنظيم الفعاليات الإستقلابية للجسم مما يضمن استقرار مستويات سكر الدم ضمن الحدود الطبيعية .

حيث تحرض المستويات العالية للسكر في المصل زيادة إطلاق الأنسولين من خلايا  $\beta$  البنكرياسية، مما يسهم في تخفيض سكر الدم بتوجيهه على شكل مدخرات إلى داخل الخلايا التي لن تتمكن من أخذ السكر بغياب الأنسولين.

كما يسبب انخفاض سكر المصل نقصاً في إطلاق الأنسولين ويحرض ازدياد إفراز الغلوكاغون من الخلايا  $\alpha$  البنكرياسية، مما يسبب تحريك أشكال القدرة المخترنة مثل الغليكوجين والدهم والبروتين والتي أحجار بنائها السكاكر والحموض الدسمة والحموض الأمينية والتي يمكن أن تستخدم لدعم عملية إنلج الغلوكوز في الكبد [Hannaman et al, 2010].

### ✚ الداء السكري Diabetes Mellitus :

السكري ليس مرضاً مفرداً بل هو مجموعة من الأعراض المختلفة التي تشخص جميعها بارتفاع سكر الدم المسبب بنقص الأنسولين المطلق أو النسبي.

### ✚ أعراض وعلامات داء السكري :

يمكن أن تلخيصها بـ :

- 1- كثرة البتول بسبب وجود كميات كبيرة من السكر، ذو الضغط الحلولي المرتفع، في ال نفرور الكلوي مما يؤدي لانتقال الماء من الدم الى النفورون الكلوي ثم اطراحه بالبول.
- 2- كثرة العطش بسبب طرح كميات كبيرة من الماء في البول.
- 3- جفاف اللسان والفم مع الإعياء الخمول.
- 4- فقدان الوزن.
- 5- إحساس بالجوع بسبب اختلال التمثيل الغذائي في الجسم.

بشكل عام يقسم السكري إلى قسمين وفقاً للحاجة إلى الأنسولين :

### ❖ 1. سكري النمط الأول (المعتمد على الأنسولين) :

يحدث هذا المرض نتيجة عدم قدرة الخلايا  $\beta$  البنكرياسية على إفراز الأنسولين لإصابته بالأذي نتيجةً لتعرضها لغزو فيروسي أو لتأثير سموم كيميائية أو غيرها. يشكل هذا النوع من السكري حوالي 10-20 % من المرضى السكريين و غالباً ما يصيب الأطفال والشباب. ولا تتدخل فيه العوامل الوراثية إلا بشكل معتدل. إن العلاج الأساسي لهذا النوع من الداء السكري هو الأنسولين خارجي المنشأ، لتجنب حدوث الحماض الخلوني (Ketocidoses) الناتج عن ارتفاع سكر المصل إلى مستويات عالية، مما قد يحدث أضراراً شديدة، وقد يتسبب الحماض الخلوني بفقد الوعي والسبات السكري، ومن ثم الوفاة إذا لم يتم تدارك الأمر بالشكل الصحيح [Hannaman et al, 2010].

### ❖ 2. السكري من النمط الثاني (غير المعتمد على الأنسولين) :

في هذا النمط من السكري يحتفظ البنكرياس بقدرة بعض خلاياه على إفراز الأنسولين ولكن بشكل أقل من حاجة الجسم الفعلية لهذا الهرمون، كما أن استجابة الجسم تنخفض للأنسولين. والجدير بالذكر أن هذا النمط يحدث مع تقدم العمر عند المرضى الكهول الذين يبدون تراجعاً واضحاً في عمل الكثير من الأعضاء والوظائف الحيوية في الجسم. إن ما يزيد من احتمال الإصابة بهذا النوع من السكري إضافةً للعمر هو النمط الغذائي حيث يحدث بشكل أكبر عند المرضى البدينين الذين يكثرون من تناول السكريات والنشويات، كما يتدخل العامل الوراثي في زيادة احتمال الإصابة بالسكري غير المعتمد على الأنسولين.

إن نسبة هؤلاء المرضى هي حوالي 80 - 90 % من مرضى السكري بشكل عام.

إن علاج هذا النوع من السكري يعتمد بالدرجة الأولى على تغيير نمط الحياة (ممارسة الرياضة – التخفيف قدر الإمكان من تناول السكريات والنشويات – تجنب الشدات النفسية ...) في بعض الأحيان تتم المعالجة بخافضات السكر الفموية أو حتى إعطاء الأنسولين في الحالات الشديدة [Hannaman et al, 2010].

الأنسولين :

التركيب :

الأنسولين هو بروتين يتألف من سلسلتين ببتيديتين ترتبطان إلى بعضهما بروابط أو جسور كبريتية ثنائية وهو مشحون سلبياً بسبب وجود نسبة عالية من الحموض الأمينية ثنائية الكاربوكسيل. وبذلك يتمكن من الارتباط إلى البروتينات المشحونة إيجابياً في الدوران وإلى مستقبلات الأنسولين على أغشية الخلية المستقبلة.

### المصادر :

يمكن عزل الأنسولين من مصادر حيوانية مثل بنكرياس البقر و بنكرياس الخنزير ويعتبر الأنسولين الخنزيري المصدر أقرب إلى الأنسولين البشري من الأنسولين البشري. كما يمكن تحضير الأنسولين بشكل نصف صناعي وذلك بتعديل الأنسولين الخنزيري كيميائياً بحيث يصبح مطابقاً للأنسولين البشري.

إن أغلب الأنسولين المستخدم اليوم مصنّع بشكل حيوي وذلك اعتماداً على تقنية التآشير (recombination) و إعادة تكوين الـ DNA لدى بعض السلالات الجرثومية كالإيشريشيا كولي (E.Coli) بحيث تقوم بإنتاج الأنسولين بدلاً من الذيفانات الجرثومية.

### طرق الإعطاء :

إذا أخذ الأنسولين فمويماً فإنه سيتحلل بالسبيل المعدي المعوي لأنه بروتين لذلك يجب إدخاله بالحقن. ولكن إذا حقن وردياً فإن عمره أقل من 9 دقائق لذلك فإنه يحقن عادةً تحت الجلد.

تدرس الأبحاث الحديثة إمكانية إعطاء الأنسولين بطرق جديدة تخفيفاً لمتاعب وآلام المرضى الناتجة عن الحقن اليومي تحت الجلد للأنسولين. من هذه الطرق يمكن أن نذكر إمكانية إعطاء الأنسولين على شكل رذاذ بالطريق التنفسي أو حتى إعطاؤه بالطريق الفموي على شكل جسيمات محاطة بمواد تحفظ الأنسولين من تأثير الوسط الهضمي وتضمن وصوله إلى أماكن التأثير.

### الأعراض الجانبية :

إن أهم الأعراض الجانبية للأنسولين هي انخفاض سكر الدم الذي قد يؤدي إلى الإغماء أحياناً، كما قد يظهر تحسس تجاه الأنسولين عند بعض المرضى، وبعضهم الآخر يبدي تنكس موضعي للنسيج الشحمي تحت الجلد في مواضع الحقن.

### الأنواع :

تتنوع مستحضرات الأنسولين في وقت بداية تأثيرها onset of drug action ومدة فعاليتها، ويعود هذا في جزء كبير منه إلى تركيب و حجم بلورات الأنسولين في المستحضرات الحاوية، حيث أنه كلما أصبح الأنسولين أقل انحلالاً يصبح ذو تأثير مديد. بشكل عام نميز ثلاثة أنواع من مستحضرات الأنسولين هي :

1. الأنسولين سريع التأثير جدا : insulin lisipro أو aspart insulin تؤثر خلال (15-20 دقيقة)

2. مستحضرات الأنسولين سريعة التأثير regular insulin : وهي بشكل عام الأنسولين على شكل محلول، إذ يمكن لهذه المركبات أن تعطى وريدياً في الحالات الطارئة حيث يخفض السكر خلال دقائق.

3- مستحضرات الأنسولين متوسطة التأثير :

وهي مشتقات أنسولين متجانس ويدعى إيزوفان وهي عبارة عن معلقات للأنسولين مع البروتامين و لا تعطى بالحقن الوريدي وإنما فقط بالحقن تحت الجلد .

4- مستحضرات الأنسولين مديدة التأثير :

وهي مشتقات أنسولين معلقة مع كل من الزنك والبروتامين، ولها انحلالية ضعيفة لذلك له بداية تأثير متأخرة ومدة تأثير مديدة.

5- أنسولين مديد جدا : يستمر تأثيره خلال 24 ساعة glarging insulin

6. مستحضرات الأنسولين المختلطة :

وتسمى بالأنسولين ثنائي الطور، وهو خليط من الأنسولين الذواب مع الأنسولين المتجانس.

### خافضات السكر الفموية (Oral Hypoglycaemic Therapy) :

رغم أن آليات تأثير هذه الأدوية مختلفة فإن معظمها يعتمد على تأمين الأنسولين داخلي المنشأ، و لذلك ليس لها أي تأثير خافض لسكر الدم عند المرضى المصابين بالنمط 1 من الداء السكري. كانت مجموعة السلفونيل يوريا والبيغوانيد أساس المعالجة لسنوات عديدة، لكن يتوافر حالياً أدوية جديدة مثل الأدوية المعززة للأنسولين وهي مجموعة الثيازوليدينونيون

Thiazolidinediones ومثبطات ألفا-غلوكوزيداز التي تؤخر هضم السكريات وامتصاص الغلوكوز ومنظمات غلوكوز الطعام التي تنبه إفراز الأنسولين داخلي المنشأ.

### أولاً- مجموعة السلفونيل يوريا **SULPHONYLUREAS**:

آلية التأثير: إن التأثير الرئيسي لمركبات السلفونيل يوريا يعتمد على تنبيه تحرير الأنسولين من الخلايا بيتا البنكرياسية( لابد من تواجد نسبة من خلايا بيتا بحالة سليمة) ويتم بالشكل التالي .:

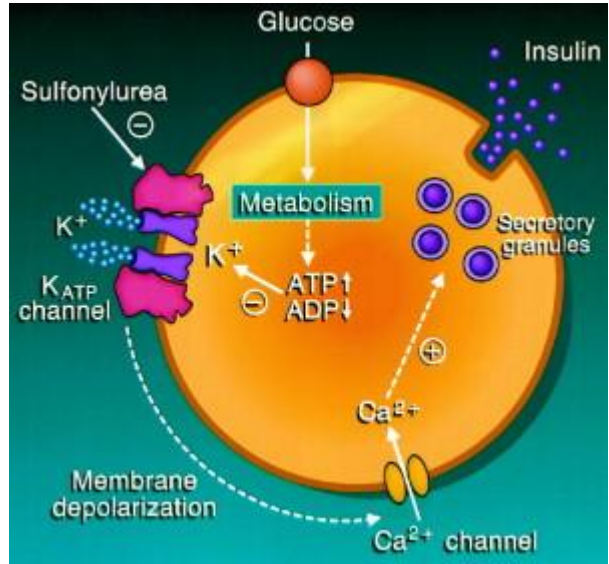
1. حجب قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الأدينوزين ثلاثي الفوسفات في خلايا بيتا البنكرياسية

2. مما يؤدي لحدوث نزع استقطاب depolarization

3. تفعيل قنوات الكالسيوم

4. التحام مخازن الانسولين مع غشاء الخلية وبالتالي تحرير الانسولين




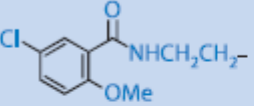

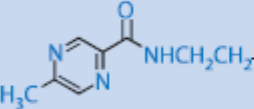

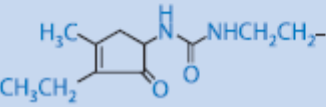
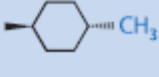
و أيضاً لها تأثيرات خارج بنكرياسية في إنقاص تحرير الغلوكوز من الكبد.



الشكل (2): مخطط آلية تأثير السلفونيل يوريا في خلايا بيتا البنكرياسية



**استطبابات الاستخدام :** تفيد مجموعة السلفونيل يوريا في معالجة المرضى غير البدينين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري في حال فشل الاستجابة للحمية لوحدها. ورغم أن مجموعة السلفونيل يوريا تخفّض تركيز غلوكوز الدم عند المرضى البدينين المصابين بالنمط 2 من الداء السكري، فإن مثل هؤلاء المرضى يجب أن يعالجوا طاقياً Energetically في المرحلة الأولى عن طريق الحمية، حيث أن المعالجة بمركبات السلفونيل يوريا غالباً ما تترافق مع زيادة الوزن التي تزيد المقاومة للأنسولين وتفاقم بالمحصلة العجز الكلي، وهذا يؤدي إلى فشل الاستجابة للأدوية الثانوية وترقي الحالة إلى المعالجة بالأنسولين. إن الاختلافات الرئيسية بين مركبات مجموعة السلفونيل يوريا يكمن في فعاليتها ومدة تأثيرها وكلفتها. يعتبر التولبوتاميد Tolbutamide أحد أدوية الجيل الأول من مركبات السلفونيل يوريا، وهو جيد التحمل ونادراً ما يسبب تفاعلات سمية وفترة تأثيره قصيرة نسبياً. يعطى التولبوتاميد عادة كل 8 أو 12 ساعة وهو مفيد عند الكهول إذا كانت عواقب نقص سكر الدم المحرض لديهم كبيراً.

Name	R	R <sup>1</sup>
Tolbutamide	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Chlorpropamide	-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Tolazamide	-CH <sub>3</sub>	
Acetohexamide		
Glibenclamide		
Glipizide		
Glimepiride		

الشكل (3): الصيغ الكيميائية لبعض مشتقات السلفونيل يوريا الأكثر شيوعاً [ Alexander T. Florence, 2010]

أما بالنسبة للجيل الثاني من مركبات السلفونيل يوريا فإن الغليكلازيد Gliclazide والغليبيزاييد Glibizide يسببان تأثيرات جانبية قليلة ولكن يميل الغليبنكلاميد Glibenclamide لإحداث نقص سكر دم شديد لذلك يجب تجنب استخدامه عند الكهول.

إن المستحضرات الجديدة مديدة التأثير مثل الغليمبيرايد Glimepiride والشكل بطيء التحرر Modified-Release من الغليكلازيد يمكن إعطاؤها مرة واحدة يومياً دون زيادة واضحة في خطر حدوث نقص سكر الدم. تكون الاستجابة للجرعة في كل مركبات السلفونيل يوريا أكثر فعالية في الجرعة المنخفضة، وإن زيادة الجرعة إلى مستوياتها العظمى لا يؤدي إلا إلى فائدة

قليلة في التأثير الخافض لسكر الدم. يمكن للعديد من الأدوية أن تقوي التأثير الخافض لسكر الدم  
لمركبات السلفونيل يوريا مثل الساليسيلات والفنيل بوتازون و مضادات الفطور وذلك عن طريق  
الأنزيمات.

### ثانياً- مجموعة البيغوانيد :

تم إظهار فائدة الميتفورمين Metformin على المدى الطويل في دراسة السكري، لكنه أقل  
استخداماً من مركبات السلفونيل يوريا بسبب التأثيرات الجانبية خاصة الأعراض المعوية المعوية  
وأيضاً انقاص امتصاص vit B12.

**آلية التأثير:** لم تحدد بعد الآلية الدقيقة لتأثير الميتفورمين، وليس له تأثير خافض لسكر الدم عند  
الأشخاص غير المصابين بالداء السكري. في حال الداء السكري يزيد الميتفورمين التحسس  
للأنسولين وقبض الغلوكوز المحيطي وهناك بعض الأدلة على أنه يقلل امتصاص الغلوكوز من  
الأمعاء ويثبط استحداث السكر الكبدي. ورغم أن إفراز بعض الأنسولين داخلي المنشأ أمر  
ضروري لظهور تأثير الميتفورمين الخافض لسكر الدم، فإنه لا يزيد إفراز الأنسولين ولا يسبب  
نقص سكر الدم.

**الاستطبابات:** لا يترافق إعطاء الميتفورمين مع زيادة وزن الجسم ولذلك فهو مفضل عند  
المرضى البدنيين. إضافة لذلك فإن تأثير الميتفورمين الخافض لسكر الدم تآزري مع تأثير أدوية  
السلفونيل يوريا وبالتالي يمكن مشاركة الدوائين عندما يتبين أن أياً منهما غير كاف لوحده.  
يعطى الميتفورمين مع الطعام كل 8 - 12 ساعة وتكون جرعة البدء المعتادة 500 ملغ كل 12  
ساعة وتزداد تدريجياً حسب الحاجة حتى جرعة عظمى تصل إلى 1 غ كل 8 ساعات.

يعتبر استخدام الميتفورمين مضاد استطباب عند المرضى المصابين باعتلال الوظيفة الكلوية أو  
الكبدية كذلك عند المرضى الذين يتناولون كمية كبيرة من الكحول بسبب زيادة خطر حدوث  
الحمض اللبني عندهم بشكل كبير. يجب إيقاف الدواء بشكل مؤقت على الأقل إذا حدث لدى  
المريض حالة خطيرة أخرى خاصة تلك التي تسبب صدمة شديدة أو نقص تأكسد الدم ويجب في  
هذه الحالة استبدال العلاج بالأنسولين.

### ثالثاً - مثبطات ألفا- غلوكوزيداز:

تؤخر مثبطات  $\alpha$ -غلوكوزيداز امتصاص السكريات من الأمعاء عن طريق التثبيط الانتقائي  
لإنزيمات الداى سكاريداز. يتوافر من هذه المجموعة كل من الأكاربوز Acarbose

والميجليتول Miglitol وهما يؤخذان مع كل وجبة. إن كلا الدوائين يخفضان سكر الدم بعد الأكل ويحسنان بشكل بسيط ضبط سكر الدم، ويمكن مشاركتها مع مشتقات السلفونيل يوريا. إن التأثيرات الجانبية الرئيسية هي التظبل وانتفاخ البطن والإسهال.

#### رابعاً- مجموعة الثيازوليدينيون :

إن هذه الأدوية الجديدة (تدعى أيضاً شادات PPAR-alpha أو الغليتاينات) ترتبط وتفعّل Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha وهو مستقبل نووي ينظم عملية التعبير عن عدة جينات مسؤولة عن الاستقلاب، ويعمل عن طريق تعزيز أعمال الأنسولين داخلي المنشأ.

#### خامساً- مجموعة الميغليتينيد ومشتقات الحموض الأمينية:

هذه الأدوية منظمات فموية لغلوكوز الطعام. ينبه الريباغلينايد Repaglinide إفراز الأنسولين داخلي المنشأ بشكل مباشر، و يؤخذ قبل الطعام مباشرة، كما يعتبر أقل إحداثاً لنقص سكر الدم من مركبات السلفونيل يوريا. أما الناتيغلينايد Nateglinide له طريقة تأثير مشابهة و ينشط الطور الأول من إفراز الأنسولين ويوصف مع الميتفورمين.

#### سادساً - المعالجة المشتركة بالأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية والأنسولين:

إن مرضى الداء السكري والذين يحتاجون زيادة جرعات السلفونيل يوريا أو البيغوانيد سواء كل لوحده أو بالمشاركة مع بعضهما أو مع الثيازوليدينيون يمكن إعطاؤهم جرعة وحيدة من الأنسولين متوسط التأثير (الإيزوفان Isophane عادة) قبل النوم وهذا قد يحسن ضبط السكر ويؤخر تطور قصور خلايا  $\beta$  البنكرياسية السريع، إن الأنسولين خارجي المنشأ يثبط إنتاج الغلوكوز الكبدي أثناء الليل ويخفض سكر الدم على الريق. لا تفيد هذه المعالجة عند المرضى السكريين الذين ليس لديهم إفراز من الأنسولين داخلي المنشأ أي أولئك الذين يكون البيبتيد- C عندهم سلبياً.

لقد تبين أن مشاركة أنسولين الإيزوفان قبل النوم مع الميتفورمين هو النظام العلاجي الأقل احتمالاً لأن يحرص زيادة الوزن. بالنسبة للمرضى الذين يقتربون من فشل الاستجابة للدواء الفموي فإن هذه الطريقة تشكل مدخلاً بسيطاً وفعالاً للمعالجة بالأنسولين مع خطر حدوث انخفاض سكر الدم.

## تم اختيار مادة الغليمبيرايد **Glimepiride** من مجموعة السلفونيل يوريا في هذه الدراسة

يخفض الـ **glimepiride** نسبة سكر الدم من خلال تحفيز إفراز الأنسولين من قبل خلايا بيتا في البنكرياس عن طريق تحفيز وزيادة نشاط مستقبلات الأنسولين داخل الخلايا.

يمتص الغليمبيرايد بشكل كامل على مستوى الجهاز الهضمي ، لا يتداخل مع وجبات الطعام. ويعتبر الامتصاص شبه كامل خلال 1 ساعة، ويتوزع في جميع أنحاء الجسم، ارتباطه ببروتين البلازما يصل الى 99.5%. ويتم استقلابه بالأكسدة، وي طرح بعد الاستقلاب 60 % في البول، و الباقي عبر البراز.

الجرعة الأولى من الدواء هي 1 - 2 ملغ عن طريق الفم مرةً باليوم؛ والجرعة الداعمة هي 1-4 ملغ عن طريق الفم مرةً باليوم.

### تداخلاته الدوائية :

يتداخل مع العقاقير المضادة للالتهابات (مثل الساليسيلات، السلفوناميدات، الكلورامفينيكول، الكومارين البروبنيسيد) حيث تزيد من تأثير الـ **glimepiride** في خفض سكر الدم. الثيازيدات، مدرات البول الأخرى، **phenothiazides**، منتجات الغدة الدرقية، و م انعات الحمل الفموية، والفينتوتين تميل إلى رفع سكر الدم.

### الأثار الجانبية :

تشتمل اضطرابات في القناة الهضمية (GIT)، و قلة الصفيحات، و نادراً قلة الكريات البيض، فقر الدم الانحلالي، وتحدث أحيانا حساسية. في الأسابيع الأولى من العلاج، يمكن زيادة مخاطر انخفاض السكر الدم. وينبغي عدم تناول الكحول أو التعرض لأشعة الشمس عند المرضى الذين يتناولون الدواء لأن ذلك قد يزيد الآثار سوءاً [Hannaman et al, 2010].

### -أهم العوامل الفيزيوكيميائية والحيوية الواجب مراعاتها عند تصميم الأشكال الجرعية:

هناك العديد من العوامل التي تؤثر على تصميم الأنظمة الجرعية لمادة فعالة معينة مثل: فترة وطبيعة المرض المراد معالجته، الناحية التشريحية والفيزيولوجية للسبيل الهضمي، طبيعة المادة الدوائية المستخدمة وغير ذلك [Collett et al, 2002]. إلا أن الخواص الفيزيوكيميائية والحيوية للمادة الدوائية تعد من أهم هذه العوامل والتي يجب أخذها بعين الاعتبار وهي:

## ❖ العوامل الفيزيوكيميائية:

### ✓ الجرعة (Dose size):

يجب أن تكون الجرعة الدوائية  $\geq 500$  ملغ وذلك لسهولة البلع والاستعمال. حيث أن الجرعة الدوائية المفردة الأكبر من ذلك غير محبوبة عموماً [Akala et al, 2005].

### ✓ حجم أجزاء المادة المُذابة (Size of solute):

بشكل عام، إذا حدثت النفوذية بالآلية المسام (مثلاً خلال مسام مليئة بالماء) فإن حجم المادة المُذابة سيكون له أهمية كبيرة على انتشارها عبر البلمر المستخدم في الصياغة. فالأدوية التي لها أبعاد أجزاء أقل من 500 ميكرون لا تسبب مشاكل في امتصاص الدواء، وبالتالي تكون هذه الأدوية مناسبة لوضعها ضمن مستحضرات فموية [Akala et al, 2005].

### ✓ الذوبانية المائية (Aqueous solubility):

يلعب هذا العامل دور هام في تحديد نمط الشكل الصيدلاني المستخدم من المادة الفعالة. و قد يكون انحلال الدواء سبباً يحدد تأثيره و توافره الحيوي، إذ تحتاج معظم الأدوية أن تكون منحلة في الأوساط الحيوية بشكل جزيئي أو شاردي حتى يتم امتصاصها. لكن عندما يكون الهدف وضع الدواء بأشكال مطولة التأثير يجب أخذ الذوبانية المائية بالاعتبار، حيث أن الأدوية التي تتمتع بذوبانية مائية عالية وانحلال سريع هي غالباً غير مناسبة لتصنيع أشكال دوائية مضبوطة التحرر لأنه من الصعب إنقاص سرعة الذوبانية لكي تتحسن عملية امتصاص الدواء. وكذلك فإن الأدوية الضعيفة الذوبانية تكون غير مناسبة لتصنيع أشكال دوائية مضبوطة التحرر بسبب أن امتصاصها محدود بمعدل الذوبان.

### ✓ معامل التقاسم (Partition coefficient):

يوجد لكل مادة فعالة معامل تقاسم محدد يكون عنده الدواء ذو عبور أعلى للأغشية الخلوية، فالأدوية ذات معاملات التقاسم العالية تكون ذات طبيعة محبة للدهن وبالتالي يمكنها اختراق الأغشية الحيوية بسهولة لكنها تعبر بصعوبة إلى جهاز الدوران، والعكس صحيح بالنسبة للأدوية ذات معاملات التقاسم المنخفضة تكون ذات طبيعة محبة للماء، حيث تكون ضعيفة الامتصاص بعد الإعطاء الفموي. يعد معامل التقاسم ( $\log K$ ) المحصور بين 1 و 3 مثالياً للأدوية المصنعة بشكل أنظمة مضبوط التحرر [Akala et al, 2005].

### ✓ الثباتية (Stability):

يجب أن تتمتع الأدوية بثنائية في مجال باهاء pH السبيل المعدي المعوي وتحت تأثير العوامل الأنزيمية والميكروبية في موقع الامتصاص [Akala et al, 2005].

#### ✓ التشرّد (Ionization):

إن الشكل الغير متشرد للدواء يملك نفوذية أفضل عبر الأغشية الحيوية. ويعتمد هذا الأمر على معامل التفارق أو التشرّد (Dissociation coefficient) للدواء وعلى درجة الباهاء pH لوسط الانحلال [Akala et al, 2005].

#### ✓ بنية البلمر (Polymer structure):

إن البنية الفيزيائية والطبيعة الكيميائية للمادة البلمرية مثل: كثافة التصالب (Cross-linking density)، درجة الإماهة، البنية البلورية، تعرج المواد المسامية (Tortuosity of porous materials) وكذلك المواد المائنة، المواد الملدنة وغيرها من المواد المضافة تعد مقاييس هامة تتحكم بمعامل انتشار المادة الدوائية وبالتالي سرعة تحررها [Akala et al, 2005].

#### ❖ العوامل الحيوية:

#### ✓ الامتصاص (Absorption) و فيزيولوجيا الجهاز الهضمي:

تُحرر الأشكال الجرعية موادها الفعالة مباشرة إلى مكان الامتصاص، حيث يتم امتصاصها إلى مكان التأثير وبالتالي لدينا ثابتين لامتصاص الدواء هما ثابت سرعة تحرر الدواء وثابت سرعة امتصاص الدواء المتحرر. فعند تصميم الأشكال الدوائية يجب الأخذ بعين الاعتبار أن يكون ثابت سرعة الامتصاص أكبر بكثير من ثابت سرعة تحرر الدواء، أي أن سرعة تحرر المادة الدوائية من الشكل الجرعي هو الخطوة المحددة لمعدل وصول الدواء إلى منطقة الامتصاص [Akala et al, 2005].

يتأثر زمن بقاء الشكل الدوائي في الأنبوب المعدي المعوي بزمن الإفراغ المعدي وزمن مروره بالأعضاء، حيث تشير الدراسات إلى ما يلي:

- تغادر المحاليل و الحثيرات ذات القطر الأقل من 2 مم المعدة بسرعة.
- يمكن أن تبقى الوحدات الجرعية (الأكبر من 7 مم) في المعدة حتى 10 ساعات إذا تم أخذها مع وجبة دسمة.
- إن زمن المرور عبر الأمعاء الدقيقة هو ثلاث ساعات تقريباً [Collett et al, 2002].

#### ✓ التوزيع (Distribution):

يرتكز حساب الجرعة في الأشكال الدوائية على نموذج الحرائك الدوائية وحيدة الحجرة (One-compartment pharmacokinetic model) وإن الحجم الظاهري للتوزع في هذا النموذج هو النسبة ما بين الجرعة المعطاة إلى التركيز البدئي المباشر بعد الحقن الوريدي للجرعة. ويؤثر هذا المقياس على كمية الدواء في البلازما أو في النسيج الهدف [Akala et al, 2005].

#### ✓ الإطراح (Elimination):

إن الأدوية التي تتصف بعمر نصفي قصير أقل من 2 ساعة تتطلب كمية كبيرة منها لوضعها ضمن شكل جرعي مضبوط التحرر. كما أن الأدوية التي تتصف بعمر نصفي طويل أكثر من 8 ساعات هي غير مرغوبة خوفاً من حدوث تراكم لها داخل الجسم، فالدواء يبقى في الجسم فترة طويلة جداً بحيث لا يحتاج إلى تكرار الجرعة وبالتالي لا يوجد حاجة لوضع هذه الأدوية ضمن صيغ مضبوطة التحرر [Akala et al, 2005].

ولكن يجب أن نلاحظ وجود بعض الأدوية والتي تمتلك نصف عمر حيوي قصير تعطي تأثيرات فارماكولوجية مديدة، وهذا يعود إلى الآليات التالية:

- ارتباط الدواء وتراكمه في بعض النسيج: مثل مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين (ACE inhibitors) فهذه الأدوية على الرغم من نصف العمر الحيوي القصير لها فإنها لا تحتاج إلى تكرارية جرعية يومية.
- أن تكون تأثيرات الدواء غير عكوسة: مثل تثبيط الأسبرين لأنزيمات السيكلوأوكسيجيناز الصفيفية (Platelet cyclo-oxygenase).
- أن تكون مستقبلات الدواء الناتجة فعالة وذات تصفية بطيئة مثل: Quinapril , Venlafaxine Trandolapril [Jayanthi et al, 2011].

#### ✓ حالة المرض (Disease condition):

تصمم الأشكال الجرعية معدلة التحرر عموماً لمعالجة الأمراض المزمنة "مثل الداء السكري" أكثر من الحالات الحادة، حيث تتطلب الأدوية المستخدمة في الحالات الحادة تعديلاً طبياً للجرعة أكبر مما توفره المستحضرات ذات التحرر المديد [Akala et al, 2005].

#### ✓ هامش الأمان (Margin of safety):

يجب أن تمتلك الأدوية هامش مأمونية جيد. عادةً تتصف الأدوية شديدة الفعالية بنافذة علاجية ضيقة (Narrow therapeutic window)، لذلك يصعب تصنيعها كأشكال مضبوطة



التحرر بسبب مشكلة ضمان سرعة التحرر المناسبة, أو بسبب احتمال فرط تحرر الجرعة (Dose dumping) أو إساءة استخدام هذه الأشكال الجرعية من قبل المريض [Akala et al, 2005].

ومن خلال ما سبق نجد أن الأدوية الأكثر ملائمة لإدخالها ضمن مستحضرات معدلة التحرر لها الخصائص التالية:

تعطى عادةً بجرعة صغيرة نسبياً.

تتصف بأبعاد أجزاء مناسبة، ذوبانية مائية جيدة، محبة للدهن (Lipophilicity) وتبدي معدلات امتصاص جيدة في السبيل المعدي المعوي: فالدواء يجب أن يكون امتصاصه بآلية الانتشار المنفعل (Passive diffusion) وغير معتمد على ذوبانية الدواء.

أن يتراوح نصف العمر الحيوي لها ما بين (2-8) ساعات وذات تصفية كبدية منخفضة نسبياً. أن تمتلك هامش مأمونية جيد وأن تستخدم في معالجة الأمراض المزمنة أكثر منها للحالات الحادة [Jayanthi et al, 2011].

### الذوبان Dissolution [Ansel's 2011] :

□ الذوبان هو العملية التي تذوب خلالها مادة صلبة في مذيب وينتج عنها محلول

□ عندما تصبح الأجزاء الصلبة بتماس مع الماء ← يبدأ الذوبان

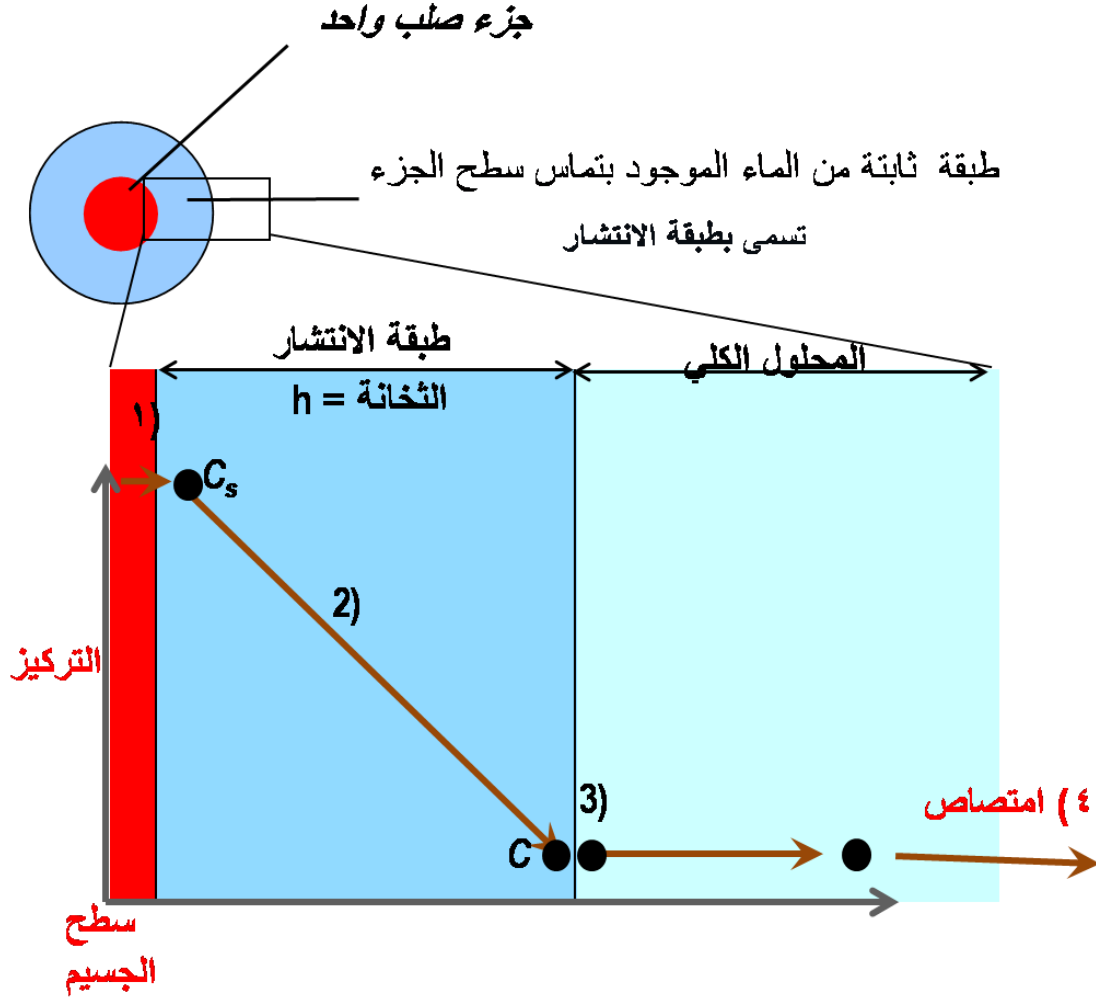
⊗ آلية الذوبان :

(1) تترك الجزيئات سطح الجسم الصلب.

(2) تنتشر الجزيئات عبر طبقة الانتشار بعيداً عن سطح الجسم الصلب.

(3) تترك الجزيئات طبقة الانتشار لتنتقل إلى المحلول الكلي.

بعد أن تتواجد المادة على شكل محلول ضمن موقع الامتصاص تحدث عملية الامتصاص



الشكل (4): مخطط تمثيلي لمراحل ذوبان جسيم من مادة صلبة في الماء (Ansel's 2011)

#### ☒ الذوبانية Solubility [Ansel's 2011]:

الذوبانية هي تركيز الإشباع الذي يتم الوصول إليه عند إذابة مادة صلبة في مذيب وبدرجة حرارة محددة.

#### ● الذوبانية المائية aqueous solubility

يجب أن لا تقل الذوبانية عن 1% (10 مغ/مل) ضمن مجال باهاء 1-7 وفي درجة حرارة 37°م. وإلا فقد يسبب ذلك مشكلة في امتصاص الدواء.

#### ☒ طرق تحسين الذوبانية [Ansel's 2011]:

● حتى تعطي المواد الدوائية فعالية علاجية، فلا بد لها من تذوب بالماء ولو جزئياً كخطوة أولى وأساسية لحدوث الامتصاص. ولهذا فإن **الأدوية منخفضة الذوبان** يـتـبـدي امتصاصاً غير كامل.

● إن ما لا يقل عن **40%** من المواد الدوائية الفعالة هي **مواد ذات ذوبانية منخفضة بالماء.**

● هناك طرق عديدة تُستخدم لزيادة ذوبانية المواد الدوائية وبخاصة عند تحضيرها على شكل مستحضر صيدلاني سائل، ومن أهم هذه الطرق:

1- **تشكيل ملح ذواب** : يمكن زيادة الذوبانية بشكل كبير بتشكيل ملح للدواء يكون ذواباً في الماء.

أكثر الأملاح استخداماً هي:

I. ملح الهيدروكلوريد للأدوية الأساسية (بالتفاعل مع حمض كلور الماء).

II. ملح الصودي للأدوية الحمضية (بالتفاعل مع هيدروكسيد الصوديوم).

● خلال زيادة نسبة الشكل المتأين إلى غير المتأين ويغير من قيمة الباكاف  $pKa$  مما يؤدي بالنتيجة إلى زيادة الذوبانية وبالتالي التوافر البيولوجي للدواء.

● في بعض الأحيان تكون قد يتم استخدام أملاح لحموض وأسس أقل قوة من من حمض كلور الماء وهيدروكسيد الصوديوم، وذلك إذا كانت أملاح الحموض القوية والأسس القوية مسترطبة جداً **hygroscopic**، والتي تسبب انخفاضاً في ثباتية المستحضر الدوائي (امتصاص الرطوبة قد يؤدي إلى تخراب المادة الدوائية بتأثير الحلمهة) [Ansel's 2011].

2- **استخدام مذيب مشترك** :

يتم بإضافة مذيب ثانٍ (بالإضافة إلى الماء) والذي يكون مزوجاً مع الماء ويكون المركب الدوائي ذواباً فيه. حيث ينتج عن إضافة المذيب المشترك زيادة في ذوبانية الأدوية ضعيفة الذوبان في الماء، و من المذيبات المشاركة شائعة الاستخدام:

- الكحول. - البروبيلين غليكول - الغليسيرين

3- **تعديل pH المحلول** : من خلال معادلات هندرسون-هاسلباخ **Henderson-**

**Hasselbach**: للحموض الضعيفة:

$$pH = pKa + \log [R-COO^-] / [R-COOH]$$

للأسس الضعيفة:

$$pH = pKa + \log [R-NH_2] / [R-NH_3^+]$$

إن الـ pH يسمح بتعديل نسب الشكل المتأين وغير المتأين (عند تحضير شكل صيدلاني سائل).

● إن الشكل المتأين هو دوماً أكثر ذوباناً في الماء من الشكل غير المتأين (وهذا يعاكس الامتصاص).

□ يمكن تحسين ذوبانية حمض ضعيف وذلك برفع الـ pH (أي استخدام pH

قلوي) حيث تكون نسبة الشكل المتأين من الحمض الضعيف مرتفعة.

□ وبشكل معاكس، يمكن تحسين ذوبانية أساس ضعيف وذلك بخفض الـ pH (أي

استخدام pH حمضي) حيث تكون نسبة الشكل المتأين من الأساس الضعيف

مرتفعة [Ansel's 2011].

4- التذويب باستخدام العوامل الفعالة على السطح : العوامل الفعالة على السطح مركبات تتألف

من جزئين كيميائيين:

(1) جزء قطبي (محب للماء)

(2) جزء لاقطبي (كاره للماء أو محب للدسم)

عند وجود الماء بتماس مع محلول زيتي تتوضع هذه العوامل، بسبب كونها ثنائية الألفة amphiphilic، على سطح التماس وتعمل على تخفيض ما يسمى بالتوتر السطحي بين السائلين.

تسمح العوامل الفعالة على السطح بتحضير ما يسمى بالمستحلبات والتي تتألف من طورين أحدهما مائي والآخر زيتي بحيث يكون أحد الطورين مبعثراً ضمن الآخر فينتج لدينا إما مستحلبات من نمط ماء-زيت أو زيت-ماء.

● وبشكل مشابه لدورها في تحضير المستحلبات، تُستخدم العوامل الفعالة على السطح

لإذابة المواد اللاقطبية حيث تحيط جزئيات العامل الفعال على السطح بالدواء مشكلة

جسيماً كروياً يسمى مذيلة micelle (جمعها مذيلات micelles).

● يكون مركز المذيلة مؤلفاً من الأجزاء اللاقطبية بينما يكون السطح مؤلفاً من الأجزاء

القطبية، وبالتالي فإن مركز المذيلة يذيب الدواء في داخلها بسبب الألفة بينهما، في الوقت الذي يسمح السطح الخارجي بتذويب المذيلة ككل (بما فيها الدواء) بسبب الألفة بين سطح

المذيلة والوسط المائي [Ansel's 2011].

## 5- التدويب باستخدام مركبات السيكلوديسترين :

- السيكلوديسترينات هي مركبات تحضر من النشا بطرق انزيمية وهناك ثلاثة أنواع رئيسية وهي  $\alpha$ ،  $\beta$ ،  $\gamma$  ويتألف كل منها من 6، أو 7، أو 8 وحدات من الجلوكوز، على التوالي.
- تتمتع السيكلوديسترينات ببنية حلقية، تشبه الاسطونات المجوفة. يكون التجويف الداخلي كارهاً للماء وبالتالي فهو قادر على احتواء الأدوية ضعيفة الذوبان بالماء (الكارهة للماء). أما التجويف الخارجي للسيكلوديسترينات فهو محب للماء وبالتالي فهو ذواب بالماء.

## 6- تشكيل معقدات ذوابة في الماء :

- يمكن تحسين ذوبانية مادة دوائية ضعيفة الذوبان من خلال تشكيل معقد مع مادة أخرى ذوابة بالماء، حيث يكون المعقد الناتج ذوابة في الماء. يتم تشكيل معظم معقدات الأدوية بربطها مع جزيئات ضخمة (مكاثير polymers) والتي لا تمتلك القدرة على اختراق الأغشية. ولهذا فمن الضروري أن يكون المعقد عكوساً بحيث يسمح بتحرر الدواء خلال التماس مع السوائل الفيزيولوجية.
- من الأمثلة على المعقدات الذوابة: معقد اليود، والمستخدم كمادة مطهرة، مع البولي فينيل بيروليديدون PVP (بوفيدون أيودين). إن معقد يود-بوفيدون يزيد من الذوبانية المائية لليود من جهة، كما أن تتفكك هذا المعقد يتطلب زمناً طويلاً نسبياً مما يسمح بالتحرر البطيء للدواء وبالتالي إعطاء تأثير مطوّل من جهة أخرى [Ansel's 2011].

## بعض أنظمة الذوبان المضبوطة التحرر ( Dissolution Controlled Release )

### :(Systems)

## **Matrix Dissolution Controlled Release** - نظام القالب المضبوط الذوبان **:System**

يقوم هذا النظام على تلبيس المادة الدوائية بسماكات مختلفة من مواد بلمرية بطيئة الذوبان، عندما يتم انحلال الغشاء تصبح نواة الدواء جاهزة للتحرر المباشر والامتصاص. يتم ضبط سرعة تحرر الدواء عن طريق ضبط سماكة الغشاء البلمري وبالتالي ضبط سرعة انحلاله. بالنتيجة عند ضغط أجزاء عديدة من الدواء بسماكات مختلفة ينتج عنها أزمنة تآكل متنوعة

للقرص المحضر وبالتالي من الممكن أن نحصل على تحرر مديد متجانس، وعادةً تترك أجزاء من الدواء حوالي 1/3 أو 1/4 بدون تلبيس تكون مخصصة غالباً للتحرر المباشر للدواء [Ranade et al, 2004].

إن تقنية الكبسلة الدقيقة (Microencapsulation) أو الكريات الدقيقة (Microspheres) الملبسة للأدوية هي من أهم تطبيقات أنظمة الذوبان مضبوطة التحرر والتي من ميزاتنا أيضاً حماية الأدوية الحساسة للحموضة من التخریب في الوسط الحمضي المعدي، وكذلك حماية المعدة من التخریش بفعل بعض الأدوية وكذلك تقنيع الطعم والرائحة الغير مرغوبة لبعض الأدوية. من السواغات المستخدمة للكبسلة الدقيقة: إيتيل سلولوز، فتالات أسينات سلولوز، شمع الخرنوبا. تعباً الكريات الدقيقة الملبسة ضمن محافظ وهي لا تضغط للمحافظة على سلامتها [Kutz M., 2011].

يعبر عن حرائك تحرر الدواء من أنظمة الذوبان مضبوطة التحرر بعلاقة نوي س- ويتني (Noyes – Whitney):

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DA(C_s - C)}{h}$$

حيث أن:  $dm/dt$ : سرعة ذوبان الدواء.

$K$ : ثابتة معدل الذوبان وهي تساوي معامل انتشار الدواء  $D$  مقسماً على سماكة طبقة الانتشار أو التلبيس  $h$ .

$A$ : المساحة السطحية لجزيئات الدواء المكشوفة للمحل.

$D$ : معامل انتشار الدواء عبر المسام.

$C_s$ : الذوبانية الإشباعية للدواء.

$C_t$ : تركيز الدواء في المحلول عند الزمن  $t$  [Kutz M., 2011].

فالمساحة السطحية  $A$  لجزيئات الدواء ترتبط ارتباطاً مباشراً بمعدل أو سرعة الذوبان، فزيادة المساحة السطحية بإنقاص أبعاد الأجزاء الصلبة يزيد من معدل وسرعة الذوبان والعكس صحيح. وكذلك الأمر إن تعديل الخواص الفيزيائية والكيميائية للدواء يمكن أن يبدل من الذوبانية الإشباعية للدواء  $C_s$ ، فعلى سبيل المثال: الشكل الملحي للدواء هو أكثر انحلالاً من الدواء الأصلي (Parent drug) في الوسط المائي كما أن تشكيل معقدات للدواء مع بعض المواد أو السواغات يمكن أن يغير من ذوبانية الدواء [Kutz M., 2011].

يمكن ضمان بقاء سرعة الذوبان ثابتة في حال بقيت كل الثوابت المعرفة سابقاً ثابتة، وهذا يصعب تحقيقه. تم استخدام قانون الجذر التكعيبي لوصف حرائك التحرر في الزجاج ( in vitro) للأجزاء الكروية. من أجل الأجزاء الكروية، نلاحظ أن تغير المساحة السطحية يمكن أن يكون مرتبط بوزن الجزيئة الكروية الشكل (بافتراض ظروف الغور Sink Conditions).

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = K^1 t$$

علاقة الذوبان للجذر التكعيبي هي:

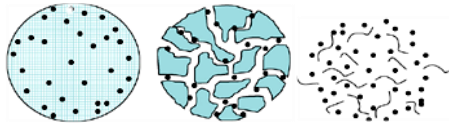
حيث أن:  $K^1$ : ثابت الجذر التكعيبي لسرعة التحرر.

$W_0$  و  $W$ : هي الوزن البدئي ووزن الكمية المتبقية عند الزمن  $t$  على التوالي [Akala et al, 2005].

## 2- أنظمة القالب Matrix Systems:

يحضر نظام القالب إما بالضغط المباشر أو بالتحثير الرطب لمزيج المواد الفعالة مع السواغات. يتوزع الدواء في هذه الأنظمة بشكل متجانس ضمن قالب بلمري (شبكة بلمرية) خامل فيزيولوجياً، ويمكن للمواد الدوائية أن تنحل في القالب المحضر أو قد تكون مبعثرة ضمنه. ويتكون هيكل القالب عادةً من مواد بلمرية محبة أو كارهة للماء، ذوابة أو غير ذوابة، منتجة أو غير منتجة. حيث يعتمد نوع القالب المحضر وسلوك التحرر على طبيعة البلمرات المستخدمة وتركيزها.

بشكل عام يوجد ثلاث طرق رئيسية لتحرر الدواء من هذه الأنظمة موضحة بالشكل (5)، وهي: انتشار الدواء عبر المسامات المملوءة بالماء، انتشار الدواء عبر الشبكة البلمرية نفسها، التآكل التدريجي لهيكل القالب [Fredenberg et al, 2011].



(1)(2)(3)

الشكل (5): آليات التحرر الرئيسية للدواء.

(1) الانتشار عبر المسامات المملوءة بالماء، (2) الانتشار عبر الشبكة البلمرية، (3) تآكل القالب [Fredenberg et al, 2011].

من الممكن تصنيف أنظمة القالب وذلك حسب طبيعة المواد والبلمرات المستخدمة إلى مايلي:

## 1- أنظمة القالب المحبة للماء Hydrophilic Matrix Systems:

وفيها يوضع الدواء ويبعثر بشكل متجانس ضمن هيكل واحد أو أكثر من السواغات (البلمرات) المحبة للماء مثل: مشتقات السلولوز ( ميتيل سلولوز - هيدروكسي بروبيل ميتيل سلولوز)، مشتقات غير سلولوزية (ألجينات الصوديوم - صمغ الكزنتان - البكتين)، بلمرات صناعية مثل: مشتقات حمض الأكريليك (كاربوبول) والتي تنتج عند ملامسة الماء لتعطي هلامة مائية تضبط تحرر الدواء. إن تحرر الدواء من هذه القوالب يعتمد على التنافس بين آليتين للتحرر: تحرر بالانتشار حسب قانون فيك (Fickian diffusional)، تحرر بالارتخاء (Relaxational release) وذلك بتآكل القالب بعد ارتخاء البلمر.

### - آلية التحرر من القوالب المحبة للماء:

بعد عملية البلع يترطب القالب بالسائل المعدي ويبدأ سطح البلمر بالتميه حيث تتكون طبقة هلامية لزجة حاجزية تعيق ولوج الماء وبالتالي تحرر الأدوية من القالب وبشكل عام، يمر تشكل هذه الطبقة الهلامية بثلاث مراحل وهي [Harland et al, 1988]:

- نمو مبدئي نتيجة لانتباج البلمر الناتج عن ولوج الماء من سطح القالب [Yang et al, 1988].
- الحفاظ على سماكة محددة نتيجة للتزامن بين انتباج البلمر وتآكله عند سطح القالب وهذا ما يطلق عليه اسم التزامن السطحي (Front synchronization) [Pillay et al 1999].
- تناقص سماكة الطبقة الهلامية نتيجة لنفاذ النواة الزجاجية (Glassy core) للقالب مما يؤدي إلى توقف انتباج القالب بينما يستمر تآكله و ذوبان [Yang et al, 1988].

هناك العديد من ظواهر النقل والتبادل التي تحدث خلال هذه الطبقة والمشملة على تحرر الدواء من القوالب المحبة للماء مثل:

- دخول وامتصاص الماء من قبل البلمر.
- زيادة في سماكة الطبقة الهلامية وحركية الجسيمات (Particles) بازدياد دخول الماء إلى داخل القالب.
- انحلال الدواء ومن ثم انتشاره خارج القالب بسبب تماسه مع الماء الممتص من قبل البلمر.
- يزداد معامل انتشار الدواء بشكل مستمر مع زيادة محتوى الماء داخل القالب، مما يؤدي إلى انتشار جزيئات الدواء المنحلة أو غير المنحلة بالماء إلى خارج القالب.
- بالنهاية تتحل وتذوب سلاسل البلمر المكون للقالب [Maderuelo et al, 2011].



إن مرحلة انتباج (إماهة) البلمر وتشكل الهلامة المائية هي المرحلة الأهم في ضبط تحرر الدواء من القالب البلمري وفيها يحدث انتقال لجزيئات البلمر من الحالة الزجاجية (الأقل حركية) إلى الحالة المطاطية (الأكثر حركية) أي ارتخاء في سلاسل البلمر نتيجة تناقص درجة حرارة التحول الزجاجي للبلمر بوجود الماء، ولكن في هذه المرحلة يجب الانتباه إلى أمرين هامين و ذلك أثناء انتباج البلمر في أنظمة القوالب المضبوطة التحرر:

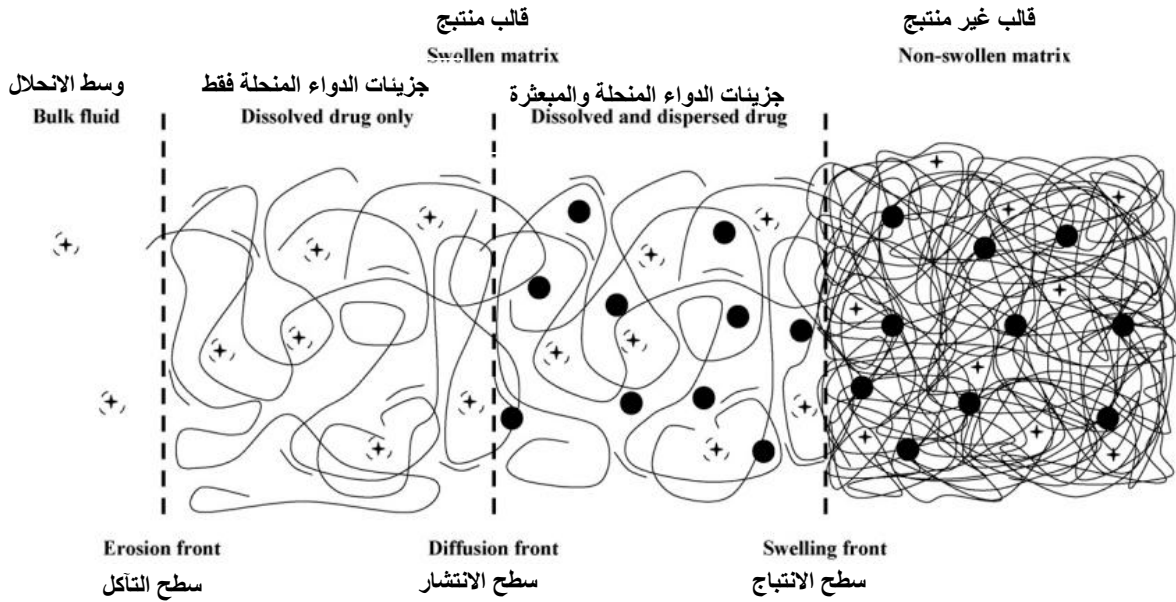
1- زيادة طول ممر الانتشار والذي يؤدي إلى تناقص في مدروج تركيز الدواء الخارج من القالب، وبالتالي تناقص في سرعة تحرر الدواء منه.

2- زيادة حركية ( Mobility ) لجزيئات البلمر والذي يؤدي إلى زيادة في حركية جزيئات الدواء داخل القالب، وبالتالي تزايد في سرعة تحرر الدواء منه [Siepmann J., Siepmann F. 2008].

إن التأثير الممدن للماء والسوائل الأخرى التي يمتصها البلمر في السبيل المعدي المعوي هو الذي يخفض درجة التحول الزجاجي (Tg) للبلمر وهو الذي يسمح ببنفاذية المادة الدوائية ضمن البلمر إلى أن تصل لمرحلة يتحقق معها التحرر الملائم.

❖ درجة حرارة التحول الزجاجي (Tg): هي درجة الحرارة التي يتحول عندها البلمر من الحالة الزجاجية إلى الحالة المطاطية.

إن الظواهر الفيزيائية (الانتباج، الانتشار، التآكل) التي تحصل أثناء نفوذ المحل (الماء) إلى داخل القالب والتي من خلالها يضبط تحرر الدواء من أنظمة القوالب المنتبجة ( Swelling matrix ) من الممكن تمثيلها بالشكل التالي [Siepmann et al, 2008]، وذلك بعمل مقطع عرضي ضمن نظام القالب والموجود في وسط مائي (وسط الانحلال):



الشكل (6): يوضح ظواهر التحرر من نظام إيصال الدواء المضبوط بالانتباج والحاوي على جزيئات دوائية منحلة (+) ومبعثرة [Siepmann et al, 2008].

يمثل الجانب الأيمن من الشكل السابق نواة القالب الخاملة بشكلها الصلب الجاف وبحالتها الزجاجية (غير منتبجة)، أما الجانب الأيسر فهو يعبر عن وسط الانحلال (الماء). عند تماس القالب مع وسط الانحلال يحدث انتشار للماء (المحل) إلى داخل نظام القالب، ومع زيادة محتوى الماء داخل القالب تزداد حركية كل من سلاسل البلمر وجزيئات الدواء، تدعى هذه الظاهرة بارتخاء سلاسل البلمر (Polymer chain relaxation) أو بالتحول من الحالة الزجاجية إلى الحالة المطاطية (Glassy-to-rubbery-phase-transition) ويسمى السطح الذي تحدث ضمنه هذه العمليات باسم سطح الانتباج (Swelling front) وهو يفصل بين الجزء المنتبج والغير منتبج للقالب، ثم يتم انحلال الدواء وانتشاره خارج القالب بسبب تماسه مع الماء الممتص من القالب ويسمى السطح الذي يفصل بين الجزء المنتبج الحاوي على جزيئات الدواء المنحلة فقط والجزء الحاوي على جزيئات الدواء المنحلة والغير منحلة (المبعثرة) للقالب بـ سطح الانتشار (Diffusion front)، أما السطح الثالث فهو سطح التآكل (Erosion front) وهو الذي يفصل نظام إيصال الدواء المضبوط بالانتباج (القالب) عن وسط التحرر (وسط الانحلال). يجب الأخذ بعين الاعتبار أن السطوح السابقة (الانتباج – الانتشار – التآكل) ليست عبارة عن حد ثابت (Stationary boundary) وإنما هي حد متحرك (Moving boundary) [Siepmann et al, 2008].

ومن هنا نجد أن الآليات التي تضبط تحرر الدواء تكون معقدة وتشتمل على عمليات مختلفة وهي: ولوج للماء إلى داخل القالب، إماهة البلمر وانحلال الدواء بسبب تماسه مع الماء الممتص من قبل البلمر، انتشار الدواء عبر طبقة الهلامية المائية، تآكل القالب المنتج. و في حال المبعثرات الصلبة و بهدف زيادة الانحلالية تكون المواد الدوائية ضمن السواغ وفق نظام القالب، و يكون السواغ البلمري محب للماء سهل البعثرة أو الانحلال في الماء و يسهل انتشار الدواء.

### - الأنماط الحركية لتحرر الدواء في الزجاج:

إن الوصف الرياضي لعملية تحرر الدواء الكُليّة هو أمر بالغ الصعوبة، بسبب التغيرات الكيفية (النوعية) والكمية لتحرر الأدوية من الصيغ المصنعة. لذلك فإن تطوير أدوات مثل النماذج الرياضية الحركية (Kinetic models)، والتي تستخدم معلومات ونتائج تحرر الأدوية في الزجاج لوصف تحرر الأدوية من الأشكال الجرعية وبالتالي التنبؤ بسلوكها وفعاليتها في العضوية، هو أمر ضروري لتطوير الصيغ الجرعية المضبوطة التحرر [Dressman et al, 1986].

تستخدم عدة نماذج لدراسة نمط حركية تحرر الدواء من الأشكال الجرعية الصلبة ومنها:

- نمط التحرر من الرتبة صفر (Zero order release model).
  - نمط التحرر من الرتبة واحد (First order release model).
  - نمط التحرر هيكسون – كرويل (Hixson-crowell) [Singh et al 2009].
  - نمط التحرر هيغوتشي (Higuchi release) [Maderuelo et al, 2011] [Higuchi T, 1961].
  - نمط التحرر كورس ماير – بيباس (Korsmeyer – Peppas) [Peppas N.A., 1985], [Peppas and Sahlin 1989] [Maderuelo et al, 2011].
- إن النمط الذي يمتاز بقيمة معامل ارتباط عالية مقارنة مع بقية الأنماط يعتبر هو الأفضل [Singh et al 2009].

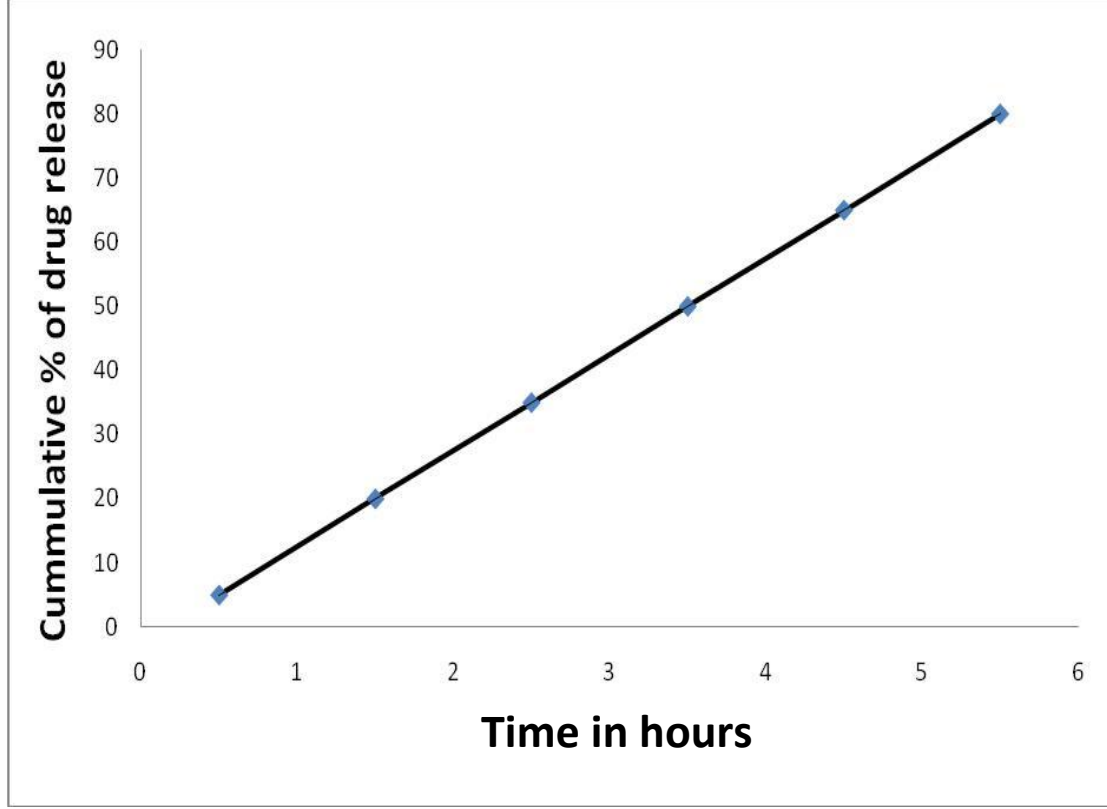
### أولاً: نمط التحرر من الرتبة صفر (Zero order release model):

في هذا النمط تكون سرعة تحرر الدواء من القالب ثابتة وغير معتمدة على التركيز البدئي

$$Q_t = K \cdot t$$

للدواء، ويعطى بالعلاقة:

حيث  $Q_t$  هي كمية الدواء المتحرر عند اللحظة  $t$  ،  $K$  ثابت تحرر الرتبة صفر. يستخدم هذا النمط عموماً في وصف انحلال وتحرر الأدوية من أنواع عديدة للأشكال الصيدلانية الجرعية معدلة التحرر وبعض الأنظمة الحلوية والجلدية، بالإضافة إلى أنظمة القوالب الحاوية على أدوية ضعيفة الذوبان في الماء، يمثل الشكل (7) نموذج التحرر من الرتبة صفر.



الشكل (7): نموذج التحرر من الرتبة صفر [Singhvi et al, 2011].

ثانياً: نمط التحرر من الرتبة واحد (First order release model):

في هذا النمط ترتبط سرعة التحرر من القالب بالتركيز (النسبة المئوية المتبقية من الدواء في

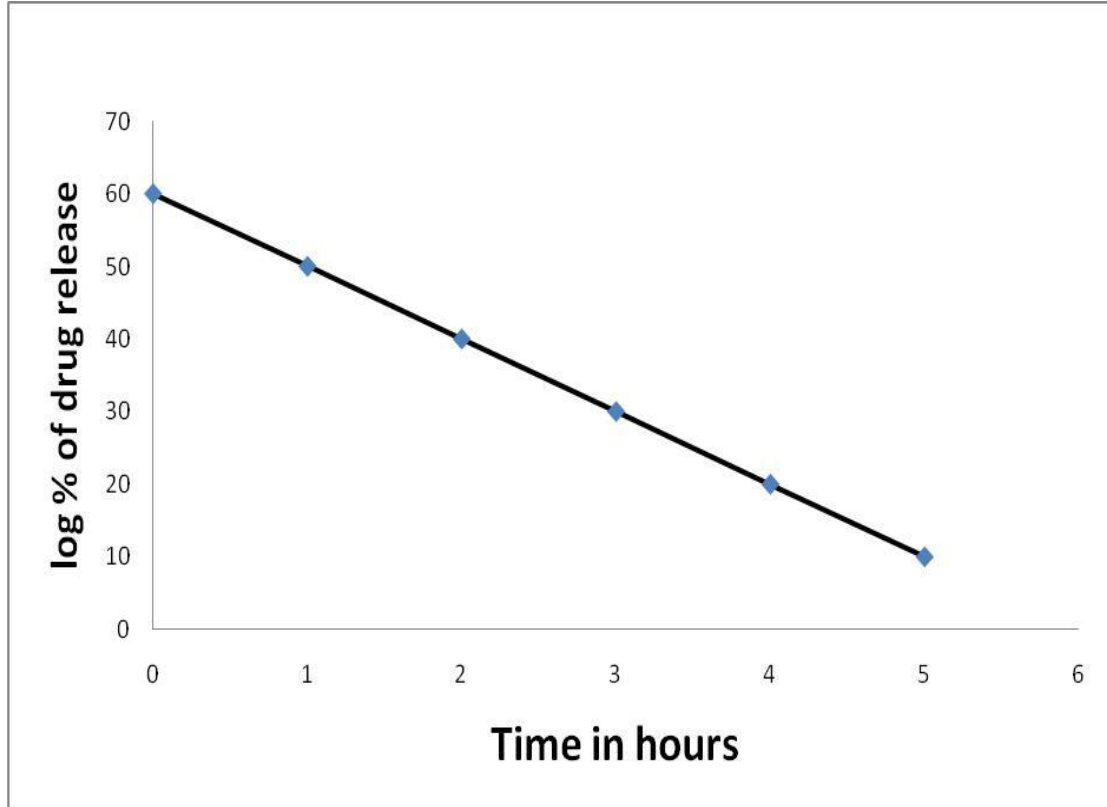
الشكل الصيدلاني)، ويعطى بالعلاقة:  $\text{Log } Q_t = \text{Log } Q_0 - Kt / 2.303$

حيث أن:

$Q_0$ : كمية الدواء الكلية،  $Q_t$ : كمية الدواء المتحررة في الزمن  $t$  ،  $K$ : ثابت التحرر الرتبة واحد،

$t$ : الزمن (ساعة).

يستخدم هذا النمط عموماً في وصف امتصاص و/أو إطراح بعض الأدوية من الجسم، انحلال وتحرر الأدوية من الأشكال الصيدلانية الجرعية مثل أنظمة القوالب المسامية الحاوية على أدوية منحلّة في الماء، يمثل الشكل (8) نموذج التحرر من الرتبة واحد.



الشكل (8): نموذج التحرر من الرتبة واحد [Singhvi et al, 2011].

### ثالثاً: نمط التحرر وفق هيكسون – كروول (Hixson-crowell):

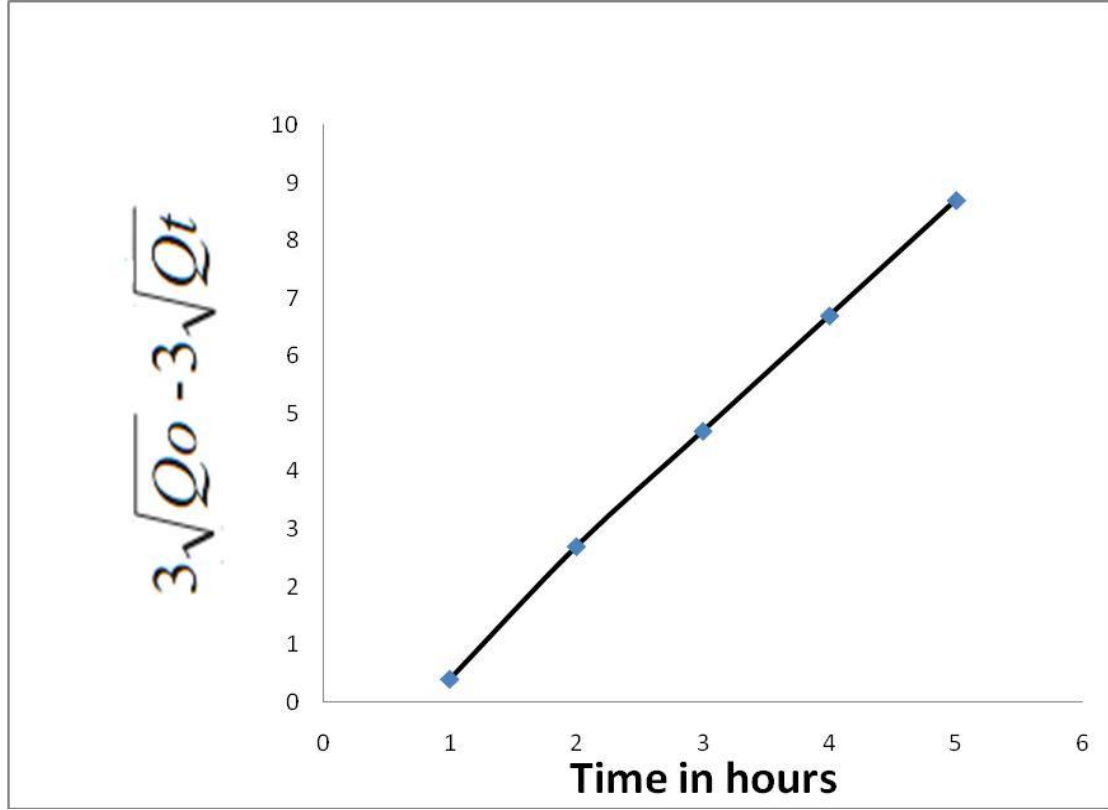
يبين هذا النمط أن سرعة تحرر الدواء من القالب تتناسب مع الجذر التكعيبي للتركيز البدئي من الدواء، وهذا النمط يتناسب مع الأنظمة التي تتآكل بمرور الزمن، أي أن زمن التحرر يعتمد على التغير في مساحة السطح وقطر القرص، ويعطى بالعلاقة:

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = k_{HC} \cdot t$$

حيث أن:

$Q_0$ : كمية الدواء الكلية،  $Q_t$ : كمية الدواء المتحررة في الزمن  $t$ ،  $k_{HC}$ : ثابت تحرر هيكسون – كروول،  $t$ : الزمن (ساعة).

إن هذا النمط يعد مناسباً لدراسة الأشكال الصيدلانية الجرعية (الأقراص)، والتي يتم فيها انحلال الدواء من سطح القرص أي ابتداءً من الجسيمات الدوائية (Drug particles) الموجودة على السطح، مع الأخذ بعين الاعتبار تناقص في حجم القرص بشكل ثابت خلال كامل زمن الانحلال، يمثل الشكل (9) نموذج التحرر وفق هيكسون – كرول.



الشكل (9): نموذج التحرر وفق هيكسون – كرول [Singhvi et al, 2011].

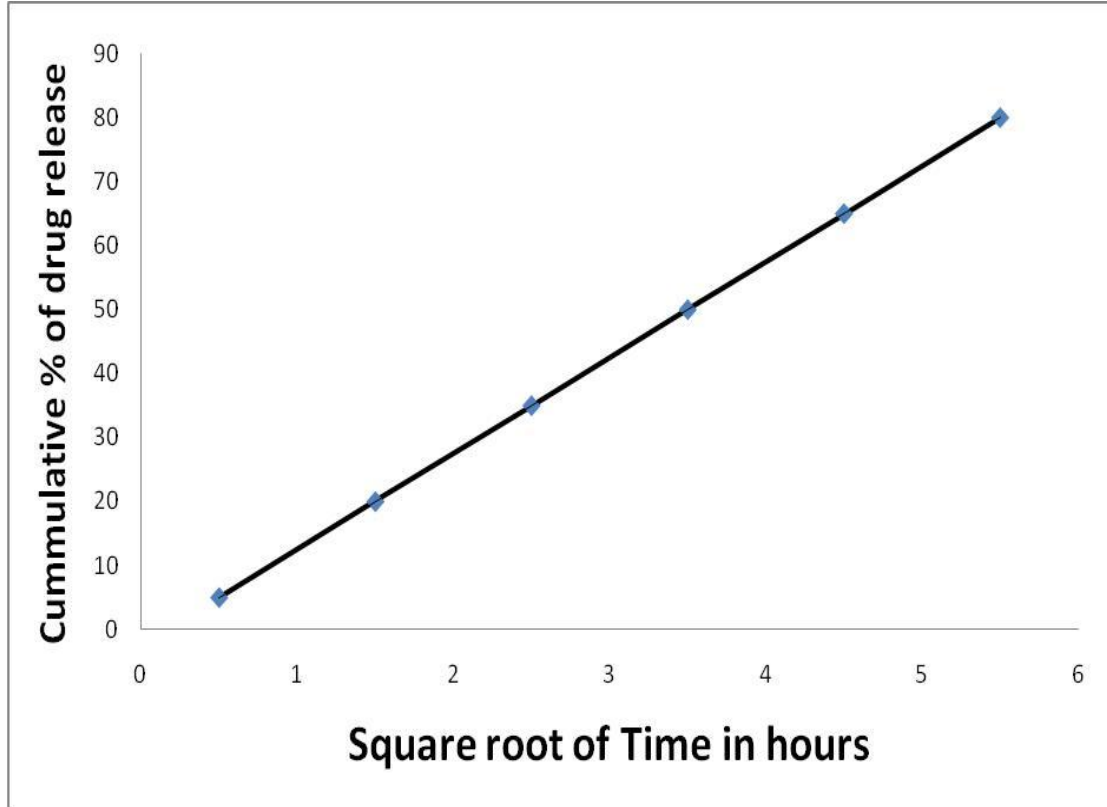
#### رابعاً: نمط التحرر وفق هيغوشي (Higuchi release):

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:

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

حيث أن:

$Q_t$ : كمية الدواء المتحررة في الزمن  $t$ ،  $K_H$ : ثابت التحرر وفق هيغوشي،  $t$ : الزمن (ساعة).  
يستخدم هذا النمط عموماً في وصف انحلال وتحرر الأدوية من أنواع عديدة للأشكال الصيدلانية الجرعية معدلة التحرر كالأنظمة الجلدية وأنظمة القوالب الحاوية على أدوية منحلة في الماء، يمثل الشكل (10) نموذج التحرر وفق هيغوتشي.



الشكل (10): نموذج التحرر وفق هيغوشي [Singhvi et al, 2011].

#### خامساً: نمط التحرر وفق كورس ماير – بيباس (Korsmeyer – Peppas):

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

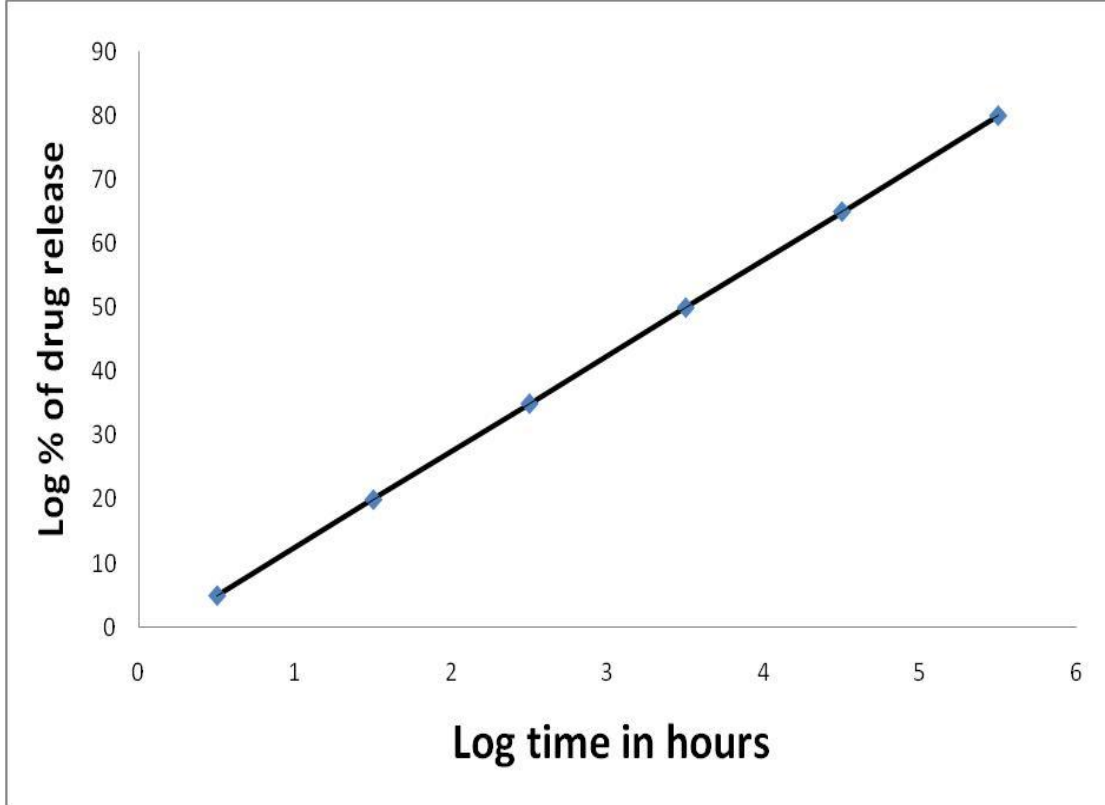
$$F = (M_t / M) = K_m t^n$$

حيث أن:

**F**: نسبة الدواء المتحررة عند الزمن  $t$ ، **M<sub>t</sub>**: كمية الدواء المتحررة عند الزمن  $t$ ، **M**: كمية الدواء الكلية، **K<sub>m</sub>**: ثابت الحركة ( يعبر عن الخواص الهندسية geometric والبنوية structural لنظام إيطاء الدواء المستخدم )، **n**: أس التحرر أو الانتشار، **t**: الزمن (ساعة).  
تستخرج قيمة (n) من الخط البياني لـ  $\log [(M_t/M)]$  مقابل  $\log t$ . و تدل قيمة (n) على نمط التحرر. فمن أجل الشكل الاسطواني: إذا كانت قيمة (n) تساوي 0.45 كان التحرر حسب قانون فيك الأول (Fickian diffusion)، أي أن آلية الانتشار هي العملية التي تضبط تحرر الأدوية من عبر البلمر المستخدم.

و إذا كانت قيمة ( n ) تتراوح ما بين  $0.45 < n < 0.89$  : كان الانتشار شاذ أو لا يتبع قانون فيك. ويكون التحرر من الدرجة الأولى، أي أن تحرر الدواء يعتمد وبشكل مستمر على ظاهرة الانتشار عبر البلمر و الانتباج والتآكل للبلمر المستخدم.

و إذا كانت قيمة ( n ) أكبر أو تساوي: 0.89 يكون التحرر حسب قانون فيك الثاني (تحرر من الدرجة صفر)، أي أن تحرر الدواء يكون مضبوطاً بظاهرة إنتباج البلمر المستخدم فقط ، يمثل الشكل (11) نموذج التحرر وفق كورس ماير – بيباس.



الشكل (11): نموذج التحرر وفق كورس ماير – بيباس [Singhvi et al, 2011].

إن النماذج الرياضية السابقة هي أدوات جيدة لفهم والتنبؤ بنمط تحرر الدواء من أنظمة القوالب، ومن الممكن استخدام تلك النماذج في تقييم معظم العوامل التكنولوجية المؤثرة في تحرر الأدوية بهدف الحصول على منحنى التحرر المرغوب، مثل: التركيب الأمثل- الصفات الهندسية للنظام – طرق التصنيع وغيرها [Maderuelo et al, 2011] .

أهم طرائق تشخيص المواد الصلبة النقية أو أمزجتها و المبعثرات الصلبة :

✓ انعراج الأشعة السينية **X-Ray diffraction** : يستخدم لدراسة الأشكال البلورية للمواد النقية و أمزجتها.



✓ طريقة ذوبان الأطوار **phase solubility** والمعروفة باسم طريقة هيغوشي

[Higuchi and Connors 1965] Higuchi

✓ المسح الحراري التفاضلي differential Scanning calorimetry (DSC):

تدل على خواص المركبات النقية و التداخلات، و بخاصة الفيزيائية مثل نقطة الانصهار أو مدى الانصهار، يمكن أيضاً دراسة التغيرات بالحالات البلورية أو أي نوع من التداخلات مادة دوائية / سواغ. .

✓ مقياس الكالوري بمعايرة التساوي الحراري Isothermal Titration

(microCalorimetry ITC).

✓ الرنين النووي المغناطيسي (NMR) Nuclear Magnetic Resonance.

✓ التقنيات الطيفية: استخدمت جميع الوسائل الطيفية المعروفة [Rekharsky et 1998]

[al], والأكثر استخداماً قياس الطيف الضوئي بالإمتصاص spectrophotometer، أو التلألؤ (fluorescence spectroscopy)، أزواج اللون الدائري (circulaire dichroïsme). الميزة الرئيسية للطرق الطيفية هي الحساسية العالية جداً.

✓ شاع استخدام الأشعة تحت الحمراء (FTIR) Study Fourier

Transformation Infra Red: حيث تدرس البنية الجزيئية للمركب و قد تم استخدامها في الكشف عن الذاتية مع استخدامات عديدة كيفية و كمية، وتفيد في دراسة التداخلات بين أكثر من مادة من خلال مقارنة التغيرات الطيفية للمواد النقية مع أمزجتها.

✓ المجهر الإلكتروني الماسح Scanning electron microscopy (SEM): يفي

برؤية شكل الجسيمات الصلبة و خواص السطح و في حال وجود مسام في البنية المورفولوجية.

✓ دراسات التحرر في الزجاج **In vitro dissolution Studies**: يدرس سرعة

الذوبان و تأثير مختلف استراتيجيات زيادة الانحلالية، أو تعديلها.

بالإضافة إلى هذه التقنيات يمكن أن نذكر الاستشراب الغازي، الاستشراب السائل الرفيع الإنجاز

(HPLC)، الرحلان الكهربائي الشعري (capillary electrophoresis)، و قياس

الموصليّة Conductivité، التوتر السطحي، وضغط البخار، ... [Rekharsky et al,

1998]

- التطبيقات والفوائد الناتجة عن تشكيل معقدات مع السواغات مثل زيادة سرعة الانحلال الظاهرية كما في حال السيكلوديسترينات Cyclodextrines و البلمرات الحامية النسبية للمادة الفعالة و إنقاص التأثيرات الثانوية أو إخفاء الطعوم غير المرغوبة.

#### ✓ استنتاجات القسم النظري

هكذا نجد أن أحد مشتقات السلفونيل يوريا (الغليمبيرايد) قليل الانحلال بالماء، و قلة انحلاله تؤثر على توافره الحيوي و من حيث سرعة امتصاصه، يعتبر مثلاً جديراً بالدراسة. يمكن تغيير خواص ال-GLM من خلال استخدام سواغات أساس بلمري أو شحمي و طرائق تحضير مختلفة، و هذا المنحى يمثل موضوعاً هاماً لتكريس بحث ماجستير يتم فيه تحري و اختبار المبعثرات الصلبة بشكل منهجي يفتح آفاق جديدة لتطوير صياغة جديدة أكثر موضوعية و ضبط تحرر و ضمان تكرارية النتائج في دراسات مستقبلية.

القسم العملي

**Practical section**

---

## الهدف من البحث (Aim of study):

دراسة صيغ صيدلانية تحتوي على الغليسيبيرايد أحد مضادات الداء السكري (antidiabetic) النمط الثاني Type II، من خلال ادخال سواغات مختلفة باستخدام بلمرات محبة للماء و قابلة البعثرة في الماء مثل الهيدروكسي بروبيل ميتيل سيليلوز و البولي ايتيلين غليكول و البوفيدون، أو تشكيل مذيلات مثل البولوكسامير 188، و تحري صيغ للدواء مع مادة فعالة سطحياً أكثر حباً للزيت من الماء و هي وحيدة شحومات الغليسيرول. كما سيتم تقييم تأثير طرائق تحضير مختلفة للوصول إلى أفضل انحلالية للمادة الفعالة.

## المواد والطرائق (Materials and Methods):

### 1-2- المواد Materials:

تم الحصول على المواد التالية : الغليسيبيرايد، بولي فينيل بيروليدون (PVP-K<sub>30</sub>)، بولي ايتيلين غليكول 4000 (PEG<sub>4000</sub>) ، هيدروكسي بروبيل ميتيل سيليلوز (HPMC) منحة من معمل ابن زهر دمشق – سوريا "مع جزيل الشكر" . الفوسفات أحادية الصوديوم NaH<sub>2</sub> Po<sub>4</sub> و الفوسفات ثنائية الصوديوم Na<sub>2</sub> HPO<sub>4</sub> من Sigma-Aldrich.

- ✓ مونوستيترات الغليسيرول (GMS) من شركة (BASF, Germany).
- ✓ هيدروكسي بروبيل ميتيل سيليلوز (HPMC)
- ✓ بولي ايتيلين غليكول 4000 (PEG<sub>4000</sub>)
- ✓ بولوكسامير 188 ، Sigma-Aldrich
- ✓ بولي فينيل بيروليدون (PVP-K<sub>30</sub>) من شركة (BASF, Germany).

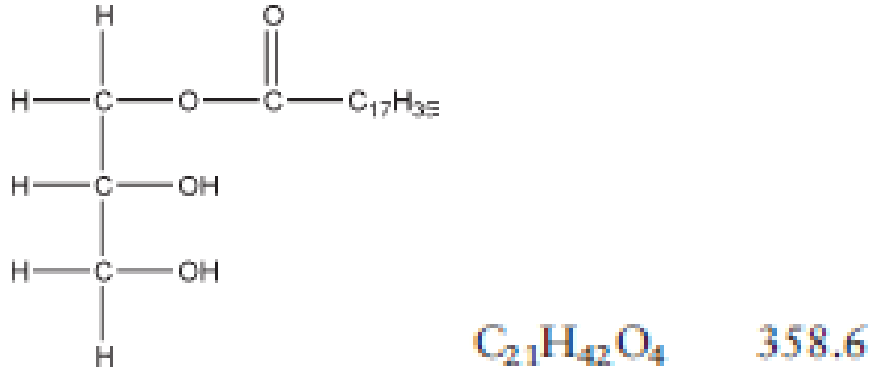
تم الحصول على مواصفات السواغات المدروسة من الـ

[Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth edition, 2009].

### ✓ وحيدة شحومات الغليسيرول (GMS) Glyceryl Monostearate :

و توجد بأسماء مختلفة مثل :

Cutina GMS; 2,3-dihydroxypropyl octadecanoate; Geleol; glycerol monostearate;



### الشكل (1): الصيغة الكيميائية لمادة مونوستيرات الغليسيرول MSG.

المركب التجاري لهذه المادة عبارة عن مزيج من وحدة شحمت الغليسيرول و وحدة نخلات الغليسيرول glyceryl monostearate and glyceryl monopalmitate. يوجد بشكل مسحوق أبيض شمعي و ذو درجة انصهار  $\leq 55^\circ\text{C}$ ، استخدم كعامل استحلابي عديم الشحنة، مادة مرطبة، عامل مساعد على الانحلال المشترك للمركبات القطبية و غير القطبية التي يمكن أن تشكل مستحلبات م/ز أو ز/م، يساعد على بعثرة الأصبغة في الزيوت أو المواد الدسمة الصلبة، أو يستخدم كمذيب للفوسفوليبيدات مثل الليسيثين، يستخدم في الأشكال مضبوطة التحرر، كما يستخدم كعامل مزلق في المحافظ و الأقراص. مادة ملائمة للتطبيقات الغذائية و الصيدلانية والتجميلية. لقد استخدم الـ GMS حديثاً في تقنية التحثير بالصر با استخدام الحرارة للحصول على حثيرات و مضغوطات، و ه و ذو أهمية عند تحضير التحاميل، و استخدم كسواغ للقوالب الدروكة حيويّاً القابل للاستخدام كغرسات في الأشكال الجرعية مضبوطة التحرر (Matrix ingredient for a biodegradable, implantable, controlled release dosage forms)

و في الأشكال البيطرية (veterinary bolus)، عند استخدام الـ GMS في الصياغة هناك إمكانية تعدد الشكل البلوري polymorph يجب أن تؤخذ هذه الحالة بعين الاعتبار، حيث أن الشكل متغير الثبات  $\alpha$ -form قابل للبعثرة و رغوي، يفيد كعامل استحلابي و كمادة حافظة، بينما الشكل الأكثر ثباتاً  $\beta$ -form أكثر ملائمة للقوالب الشمعية wax matrices و هذا التطبيق تم استخدامه لإخفاء طعم الـ clarithromycin في صيغ أدوية الأطفال.

✓ هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز (HPMC)

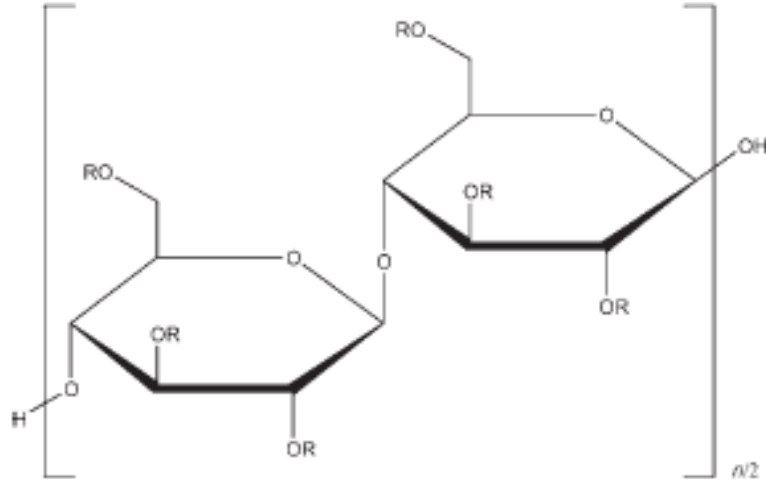
Hypromellose; hydroxypropyl methylcellulose(HPMC)

و يوجد بأسماء مختلفة مثل :

Benecel MHPC; E464;hypromellose; Methocel; methylcellulose propylene glycol ether; methyl hydroxypropylcellulose; Metolose; MHPC; Pharmacoat; Tylopur; Tylose MO.

الـ HPMC مسحوق أبيض أو كريمي عديم الرائحة و عديم الطعم. تم استخدامه كعامل مبعثر، و معزز ذوبانية dissolution enhancer، و عامل استحلابي، و مثبت مستحلبات، و عامل للتححرر المديد للأدوية، عامل مشكّل للفلم، عامل مرغي foaming agent، مساعد على التحثير، عامل يساعد على الحل solubilizing agent، عامل مثبت، عامل لضبط التححرر، عامل تححرر مستديم، رابط في المضغوطات، رافع قوام، و عامل رافع لزوجة. استخدم بشكل واسع في الصيغ الصيدلانية الفموية، العينية، الأنفية، الموضعية. بتركيز 2 - 5 % يستخدم كعامل رابط بعمليات التحثير الرطب أو الجاف. الـ HPMC عالي اللزوجة يمكن استخدامه في الأشكال متأخرة التححرر عند مستوى تراكيز من 10 - 80 % وزن/وزن في المضغوطات و المحافظ. يستخدم الـ HPMC في الأشكال الجرعية الفموية السائلة كعامل معلق و / أو رافع قوام بتركيز 0.25 - 5%. وفقاً لدرجة لزوجة الـ HPMC تراكيز 2 - 20% و/و تم استخدامها بتشكيل أفلام تلبس المضغوطات. من أمثلة المواد المشكّلة للفلم المتوافرة تجارياً منها :

. Methocel E Premium LV و AnyCoat C, Spectracel, Pharmacoat, بالمقارنة مع الـ methylcellulose يعطي الـ HPMC محاليل مائية أكثر رواقاً و هو أكثر قبولاً في الأشكال العينية و يستخدم عادة بتركيز 0.45 - 1% و/و كرافع قوام في محاليل الدمع الإصطناعي، و استخدم في الصيغ الأنفية السائلة بتركيز 0.1%. في المراهم و الهلاميات الموضعية تم استخدام الـ HPMC كعامل استحلابي و عامل معلق و مثبت. له تأثير واقى من تكتل أو تجمع القطيرات و الجسيمات في الغرويدات، كونه يعيق الترسيب. بالإضافة لما سبق فقد استخدم الـ HPMC في صناعة المحافظ كمادة لاصقة في الجدار البلاستيكي، و عامل مبلل للعدسات اللاصقة. و استخدم بشكل واسع في المركبات التجميلية و الغذائية.



where R is H, CH<sub>3</sub>, or CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>

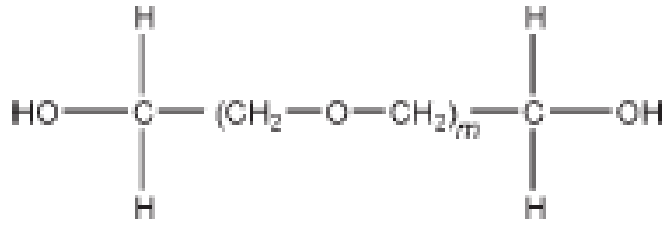
الشكل (2): الصيغة الكيميائية المفصلة لهلمر هيدروكسي بروبيل ميتيل سيليلوز (HPMC).

✓ مشتقات البولي ايتيلين غليكول ومنها (PEG<sub>4000</sub>):

لهذا الأسماء التالية: Carbowax; Carbowax Sentry; Lipoxol; Lutrol E; macrogola; PEG, Pluriol E; polyoxyethylene glycol

الجدول (1): مشتقات البولي ايتيلين غليكول (PEGs) والعدد الوسيط لوحدات الأوكسي ايتيلين في السلسلة (m) مع الوزن الجزيئي الوسيط. نلاحظ أن الـ PEG<sub>4000</sub> يتشكل من 69 - 84 موحود و هو ذو وزن جزيئي 3000 - 4800 غرام/مول.

Grade	m	Average molecular weight
PEG 200	4.2	190-210
PEG 300	6.4	285-315
PEG 400	8.7	380-420
PEG 540 (blend)	—	500-600
PEG 600	13.2	570-613
PEG 900	15.3	855-900
PEG 1000	22.3	950-1 050
PEG 1450	32.5	1 300-1 600
PEG 1540	28.0-36.0	1 300-1 600
PEG 2000	40.0-50.0	1 800-2 200
PEG 3000	60.0-75.0	2 700-3 300
PEG 3350	75.7	3 000-3 700
PEG 4000	69.0-84.0	3 000-4 800
PEG 4600	104.1	4 400-4 800
PEG 8000	181.4	7 000-9 000



### الشكل (3): الصيغة العامة لمشتقات البولي إيثيلين غليكول PEG .

مشتقات البولي إيثيلين غليكول (PEGs) Polyethylene glycols مواد ثابتة محبة و منحلة بالماء، غير مخرشة للجلد و لا تخترق الجلد، يمكن إزالتها بسهولة بالغسل، المشتقات الصلبة تم توظيفها كأ ساس في المراهم ، كما تم استخدام الـ PEG بشكل واسع في الصيغ الصيدلانية الحقنية و الموضعية و العينية و الفموية و المستقيمية ، و استخدم في تجارب القوالب الدروكة حيويًا المستخدمة في نُظم تحرر الدواء المضبوط. ملدن و محل، و أساس للتحاميل و ذو محاسن عديدة أفضل من المواد الدسمة، مثل صنع تحاميل ذات درجات انصهار ثلاثم المناطق الحارة حيث لا يعتمد تحرر الدواء على درجة الانصهار، والـ PEG ذو ثبات فيزيائي أثناء التخزين جيد و مزوج مع سوائل المستقيم، مزلق للمحافظ و المضغوطات.

إن زيادة الوزن الجزيئي لـ PEG يُنقص معدل تحرر الأدوية المنحلة بالماء، و الـ PEG يميل إلى أن يكون أكثر تخريشاً للأغشية المخاطية من المواد الدسمة. تم استخدام الـ PEG 300 و PEG 400 بتركيز حتى 30% ح/ح كسواغات في الأشكال الحقنية. يعزز الـ PEG ذو الوزن الجزيئي العالي فعالية الربط في المضغوطات في صيغ الأشكال الصلبة، كما يضيف لدونة الحثيرات *Impart plasticity to granules*. مع الإشارة إلى أن هذه المشتقات ذات دور محدود كرابط في حال تم استخدامها بمفردها و يمكن أن تطيل زمن التفنت حال وجودها بتركيز أكبر من 5% و/و في الحثيرات اللدنة بالحرارة *thermoplastic granulations*. مشتقات الـ PEG يمكن أن تستخدم لتعزيز الانحلالية المائية أو خواص الذوبانية للمركبات قليلة الانحلال من خلال صنع المبعثرات الصلبة باختيار مشتق الـ PEG الملائم. في التلبيس بالفلم يمكن استخدام مشتقات الـ PEG الصلبة لوحدها لتلبيس المضغوطات بالفلم أو يمك ن أن تكون مفيدة كمواد صقل *polishing materials* محبة للماء. كما تتمتع بدور ملدن مع البلمرات المشكلة للفلم. الـ PEG يفيد كملدن للمركبات المتمحظة بشكل ميكروني *microencapsulated products* لمنع تمزق فلم التلبيس في حال تم ضغط المحافظ الميكرونية للحصول على مضغوطات. الـ PEG ذو الوزن الجزيئي 6000 و الأكبر من ذلك يمكن استخدامه كمزلق، خاصة للمضغوطات المنحلة، مع العلم أن خواص التزليق أقل جودة من تلك لستيريات

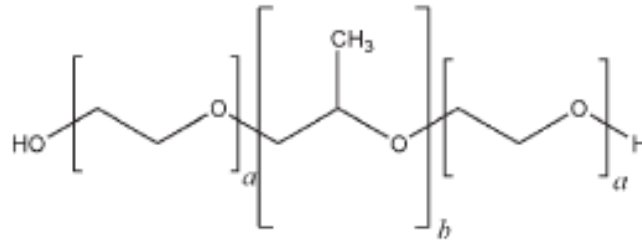


المغنزيوم. يفيد الـ PEG في التحرر المضبوط و زيادة التوافر الحيوي للسيكلوسبورين المعطى  
فموياً بشكل جسيمات نانومترية. مجال انصهار الـ PEG 4000 = 50 – 58 م.

### ✓ مشتقات البولوكسامير و منها (Poloxamer 188) :

و يوجد بأسماء مختلفة مثل :

Lutrol; Monolan; Pluronic; poloxalkol; poloxamera; polyethylene–  
propylene glycol copolymer; polyoxyethylene–polyoxypropylene  
copolymer; Supronic; Synperonic.



### الشكل (4): الصيغة الكيميائية لمشتقات البولوكسامير Poloxamer .

البولوكسامير 188 حثيرات بيضاء شمعية، عديم الرائحة و بدون طعم. HLB=29 . pH = 5.0–7.4 لمحلول 2.5 %، مدى الانصهار 52 – 57 م.

البولوكسامير 188 polyoxyethylene–polyoxypropylene copolymers المستخدم  
يحتوي على عدد وحدات من البولي ايتيلين غليكول سلسلتين طرفيتين (a) = 80 وحدة، و  
وحدات من البولي البروبيلين غليكول كتلة أو سلسلة مركزية (b) = 27 وحدة، و الوزن  
الجزئي الوسطي = 7680 – 9510.

الجدول (2): جدول يبين الحالة الفيزيائية و الخواص البنوية لأهم مشتقات البولوكسامير poloxamer  
المتوافرة تجارياً مبنياً على عدد وحدات البولي ايتيلين غليكول (a) و وحدات البولي البروبيلين غليكول (b) و الوزن  
الجزئي الوسطي لكل مشتق.

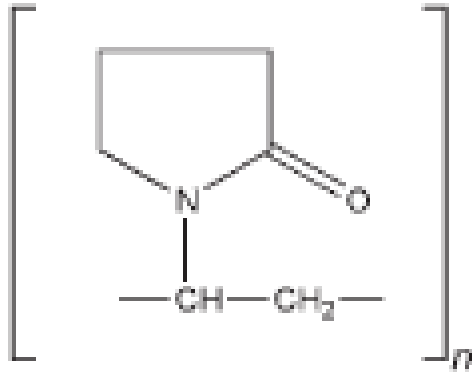
Poloxamer	Physical form	a	b	Average molecular weight
124	Liquid	12	20	2 090–2 360
188	Solid	80	27	7 680–9 510
237	Solid	64	37	6 840–8 830
338	Solid	141	44	12 700–17 400
407	Solid	101	56	9 840–14 600

عامل استحلابي غير مشحون حيث أن مجموعتي الـ polyoxyethylene تمثل الجزء المحب للماء، بينما الـ polyoxypropylene يمثل الجزء الكاره للماء، مع العلم أن كل مشتقات البولوكسامير متشابهة كيميائياً في التركيب و تختلف فقط في نسبة كمية أكاسيد البروبيلين و الإيتيلين المضافة أثناء التصنيع، الخواص السطحية و الفيزيائية تتباين بشكل واسع، و يوجد عدد من الأنواع المختلفة المتوافرة تجارياً. لقد استخدم البولوكسامير كعامل استحلابي في المستحلبات المعدّة للحقن الوريدي، عامل مبعثر، عامل مساعد على الانحلال و عامل مثبت ليحافظ على رواق الأكاسير و الشرابات، عامل رابط و مزلق للمضغوطات، عامل مبلل في المراهم و التحاميل و الهلامات ، و عامل تلييس. لقد استخدم الـ Poloxamer 188 كعامل استحلابي لمشتقات الفلوروكربون كبديل اصطناعي عن الدم (artificial blood substitutes). و استخدمت في تحضير جمل المبعثرات الصلبة. علاجياً استخدم الـ Poloxamer 188 فموياً لعلاج الإمساك، و كعامل مبلل في صيغ القطرات العينية، في علاج حصيات الكلية kidney stones ، كمنظف للجروح.

#### ✓ الهوفيدون (Povidone) PVP K30 أو الـ polyvinylpyrrolidone :

الأسماء المرادفة: كولييدون، بولي فينيل بيرولييدون، بوفيدونيوم. Kollidon; Plasdone; polyvidone; polyvinylpyrrolidone; povidonum; Povipharm; PVP.

وهو عبارة عن بلمر صناعي يتألف بشكل أساسي من مجموعات 1- فينيل-2- بيروليدينون، يتراوح وزنه الجزيئي من (2,500 – 3,000,000) وذلك تبعاً لدرجة البلمرة ويعبر عن ذلك بحسب نسبة لزوجته في المحاليل المائية إلى لزوجة الماء والتي يعبر عنها بالقيمة K وتتراوح من 10 إلى 120.



الشكل (5): الصيغة الكيميائية لهولي فينيل بيرولييدون الهوفيدون PVP K30.

K-value	Approximate molecular weight
12	2 500
15	8 000
17	10 000
25	30 000
30	50 000
60	400 000
90	1 000 000
120	3 000 000

الجدول (3): الوزن الجزيئي التقريبي لبعض قيم K للبوفيدون.

الجدول (4): الصفات الفيزيائية للبوفيدون.

القيمة	الصفات الفيزيائية
3,000,000 – 2,500	الوزن الجزيئي
7-3 لمحلول مائي 5% وزن / وزن	درجة الحموضة pH
0.39-0.29 غ/سم <sup>3</sup>	كثافة التعبئة Bulk density
0.54-0.39 غ/سم <sup>3</sup>	كثافة الرتب Tapped density
1.180 غ/سم <sup>3</sup>	كثافة الحقيقة True density

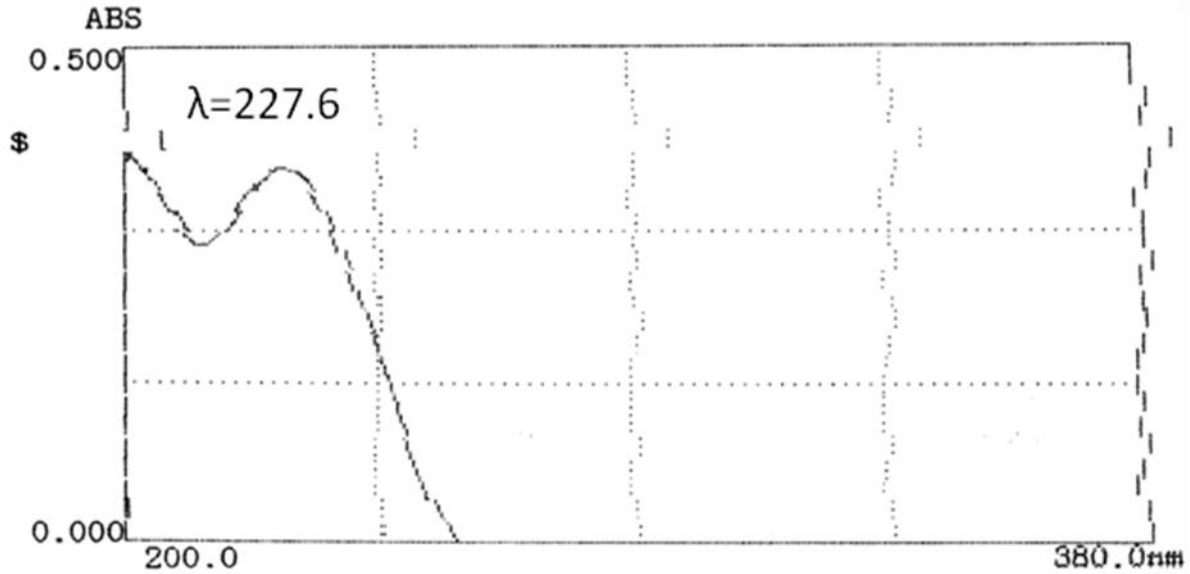
يتواجد البوفيدون بشكل مسحوق ناعم، أبيض مصفر اللون، عديم الرائحة وماص للرطوبة. يذوب في الماء، الميثانول، الإيثانول 95% والكلوروفورم. عملياً غير منحل في الإيثر، الهيدروكربونات والزيوت المعدنية. تعتمد درجة لزوجة المحاليل المائية للبوفيدون على التركيز والوزن الجزيئي للبلمر المستخدم. على الرغم من أن البوفيدون يستخدم بشكل واسع في الأشكال الصيدلانية، إلا أن استخدامه الأساسي ضمن الأشكال الجرعية الصلبة. حيث في الأقراص يستخدم محلوله كعامل رابط في التحثير الرطب ويمكن أن يضاف إلى مزيج المساحيق بشكله الجاف ومن ثم يتم التحثير باستخدام الماء أو الكحول. يستخدم البوفيدون كمحسن للذوبانية في الأشكال الفموية والحقنية كما يمكن أن تستخدم محاليله كعامل ملبس.

## الطرائق (Methods) :

- تحضير المحلول العياري و المسح الطيفي للغليمبيرايد:

تم مسح طيف امتصاص محلول المادة الفعالة (الغليمبيرايد) بواسطة مقياس الطيف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية ( U-1800 UV/ VIS Spectrophotometer, HITACHI, JAPAN) ضمن المجال من 200 إلى 380 نانومتر، وذلك باستخدام وسط الانحلال (الماء المقطر الموقى بوقاء الفوسفات عند (6.8 : pH) في تحضير محلول العينة المطلوبة من أجل التأكد من قمع الامتصاص الدستورية كمايلي:

أ- في بالون معايرة سعة 100 مل، تم أخذ 10 ملغ من الغليمبيرايد النقي pure glimepiride و حلها بالميتانول ( 20 مل) بعملية الرج لمدة 20 دقيقة، ثم تم التمديد بالوقاء الفوسفاتي المحضر نوال PH =6.8 إلى 100 مل حتى العلام، مع القيام بعملية الرج الميكانيكي لمدة 15 دقيقة، فتم الحصول على محلول بتركيز 100 ملغ/ل.



Wavelength Scan  
Data Mode: ABS  
Scan Range:: 380.0-200.0nm  
Slit Width: 4nm  
Speed(nm/min): 200nm//min  
Lamp Change Wavelength: 340.0nm  
Path Length:

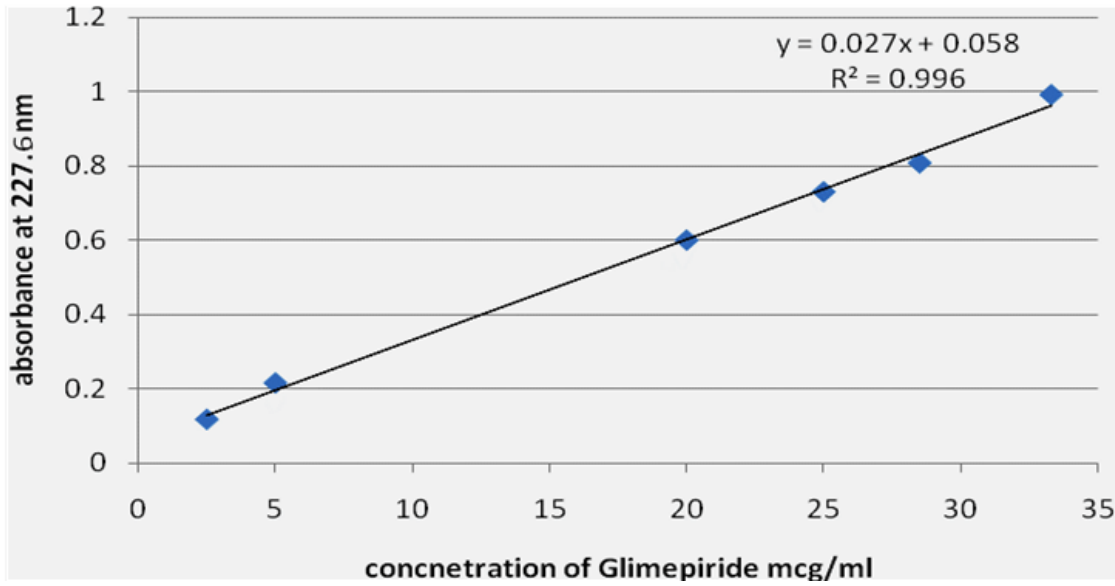
الشكل ( 6 ): طيف الأشعة فوق البنفسجية لمادة الغليمبيرايد في وسط وقاء الفوسفات (pH=6.8).

تم قياس الوقاء كشاهد و لضبط الجهاز للحصول على Auto zero، من خلال نتائج الفحص الطيفي، وفقاً للشكل السابق، تم اختيار طول الموجة (λ) عند 227.6 نانو متر، و هي قريبة من تلك الموجودة في دستور الأدوية الأمريكي USP<sub>30</sub> التي تم وصفها مع طريقة التحليل الدستورية باستخدام HPLC عند 228 نانومتر. و قد تمت معايرة الغليمبيرايد في كل الدراسة عند 227,6 نانومتر.

تم مسح شاهد يحتوي على البلمرات والسواغات المستخدمة فقط دون المادة الفعالة للتأكد من عدم وجود تداخل بين الغليمبيرايد والسواغات المستخدمة قد يؤثر على الامتصاص. للتحقق من خطية طريقة استخدام مقياس طيف الأشعة فوق البنفسجية لقياس تركيز الغليمبيرايد في وسط الانحلال المستخدم تم تحضير سلسلة عيارية من محلول المادة الفعالة (الغليمبيرايد) والمُحَضَّر باستعمال وسط الانحلال المستخدم ذي الباهاء (pH : 6.8) وذلك وفق ما يلي:

ب- لتحضير السلسلة العيارية : تم أخذ 10 مل من المحلول الأم (المحضر أ) و نقديه بالوقاء حتى 100 مل فتم الحصول على محلول بتركيز 1 ملغ / 100 مل وقاء.  
- ثم تم تحضير سلسلة عيارية في بالونات معايرة و تم الحصول على تراكيز من 1 – 50 ميكروغرام / مل. حيث تم تحضير التراكيز المختلفة باستخدام بالون معاير حجمي، حجم 50 مل لكل نقطة، إذ تم تحضير سلسلة تراكيز بأخذ الحجم المناسب من المحلول الأم للدواء ( تركيز 10 مكغ / مل) و نقديها بالوقاء الفوسفاتي ذو ال PH =6.8 حتى الخط الذي يشير إلى الحجم الدقيق، و تم الحصول على التراكيز المستعملة لتحضير السلسلة العيارية:

(2.5 مكغ / 1 مل)، (5 مكغ / 1 مل)، (10 مكغ / 1 مل)، (20 مكغ / 1 مل)، (25 مكغ / 1 مل)، (30 مكغ / 1 مل)، (32.5 مكغ / 1 مل)، (40 مكغ / 1 مل)، (50 مكغ / 1 مل).



الشكل (7) :خط معايرة مادة الغليمبيرايد، باستخدام المطياف الضوئي عند طول الموجة 227.6 نانومتر، في وسط وقاء الفوسفات (pH=6.8).

و يوضح الشكل أعلاه الخط البياني للسلسلة العيارية للغليمبيرايد في مجال التركيز 1 - 33 مكغ / مل ، في المجال الذي تم الحصول فيه على امتصاص ( Absorbance ) أقل من 1 عند طول الموجة التي تم استخدامها في الدراسة 227.6 نانومتر.

ويظهر الشكل البياني (7) أيضا العلاقة التي تم الحصول عليها عند معايرة المادة النقية للغليمبيرايد "خط مستقيم" وفقاً للمعادلة :  $y = 0.0272x + 0.0586$  و معامل ارتباط  $R^2 = 0.9966$ . لقد تم استخدام هذه المعادلة لحساب تركيز الغليمبيرايد في مختلف الصيغ المدروسة، مع العلم أنه تمت دراسة التحرر في الزجاج في وسط وقاء فوسفاتي ذو  $ph = 6.8$  و قد تمت الدراسة بحيث يتم دراسة المزيج الفيزيائي أو المصهور للمادة الدوائية الغليمبيرايد مع السواغ في وعاء تحرر آخر و بنفس الشروط، و قد تم حذف قيم الامتصاص التي يمكن أن تعزى للسواغ من القيم الحاصلة في صيغ الغليمبيرايد والسواغ. علماً أن القياس تم بمقياس الطيف الضوئي U-1800 UV/VIS spectrophotometer, HITACHI -JAPAN - serial NUM, 5103513 وتم إعادة التجربة ثلاث مرات وأخذت قيم الوسطي و تم حساب الانحراف المعياري (SD.±).

## - اختبار الانحلال (دراسة تحرر المادة الفعالة في الزجاج **In Vitro**) [USP 2011]:

- تم اختبار الانحلال لجميع الصيغ المدروسة في 900 مل من وسط دائرة الفوسفات ذو باهاء (pH=6.8)، باستخدام جهاز الانحلال ((Pharmatest PT-DT7, Germany)) وإتباع طريقة الجداف حسب (USP 34- NF 29)، بسرعة دوران 75 rpm ودرجة حرارة  $0.5 \pm 37$  °م.

- بعد تحضير وسط الانحلال، يوضع في أوعية جهاز الانحلال وتضبط درجة حرارته عند  $\pm 37$  °م، بعد الوصول لهذه الدرجة تم وضع ما يعادل 10 ملغ من الغليمبيرايد لوحده أو في مختلف الصيغ المدروسة، مع تحديد زمن البدء ثم يتم تحديد كمية مادة الغليمبيرايد المتحررة خلال الزمن بسحب عينات حجمها (5 مل) عند فواصل زمنية مختلفة (كل، 5، 10، 15، 20، 30، 45، 60 دقيقة) وترشيحها عبر مرشح ميلليبور 0.45 Millipore® 0.45 µm فلتر (0.45 µm) وتعويضها بكميات مساوية من وسط الانحلال. تم حساب كمية مادة الغليمبيرايد المتحررة بقياس امتصاصها باستخدام جهاز مقياس الطيف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية (U-1800 UV/ VIS Spectrophotometer, HITACHI, JAPAN) عند طول موجة 227.6 نانومتر، تم دراسة ثلاث عينات لكل تجربة.

### ☒ طريقة تحضير وسط التحرر:

\* وسط دائرة الفوسفات ( pH = 6.8 ) [USP34-NF29] :

لتحضير هذا الوسط :

تم تحضير محلول الوقاء من محلول الفوسفات أحادية الصوديوم  $8 \text{ NaH}_2 \text{Po}_4$  غ/ل، في ماء مقطر حديثاً، و الفوسفات ثنائية الصوديوم  $9.47 \text{ Na}_2 \text{HPO}_4$  غ/ل، في ماء مقطر حديثاً، ثم مزج المحلولين بنسبة 50 / 50 حجم / حجم.

و بهذا يحتوي كل ليتر وقاء  $\text{pH} = 6.8$  على 4 غ فوسفات أحادية الصوديوم في 500 مل من الماء المقطر ، ثم يكمل الحجم إلى 1000 مل ب 500 مل من الماء المقطر الحاوي على 4.735 غ فوسفات ثنائية الصوديوم.

### تحضير المبعثرات الصلبة **Solid dispersion**

يتم مزج 200 ملغ من الدواء مع 3.8 غ من السواغ للحصول على النسبة 1 غليمبيرايد: 19سواغ وهذا يعني أن 100 ملغ من مزيج المسراحيق يحتوي على 5 ملغ غليمبيرايد و 95

ملغ سواغ، و هذا يتوافق مع الأبحاث المنشورة و قريب من الأشكال الموجودة عالمياً التي تحتوي على 1 أو 2 أو 4 ملغ /مضغوطة. تم مزج الدواء مع السواغ النقي للحصول على (مزيج الفيزيائي Physical mixture) تم اختيار السواغات التي تم وصفها سابقاً و عرضها وفق الترتيب التالي :

1. وحيدة شحومات الغليسيرول Glycerol Monostearate

2. هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز Hydroxypropyl methylcellulose

3. بولي اتيلين غليكول PEG 4000

4. بولوكسامير 188 Poloxamer 188

5. البوفيدون PVP<sub>K30</sub>

تم تحضير المبعثرات الصلبة باستخدام طريقة الصهر بدرجة حرارة 65 – 70 °م للمزيج الفيزيائي و فق النسبة 1 : 19 - دواء : بلمر على التوالي، ثم يبرد المزيج المصهور مع استمرار التحريك إلى الدرجة 20°م و يترك مدة 24 ساعة، و من ثم يؤخذ المزيج الناتج و يطحن في هاون بورسلاني و يمرر المسحوق عبر المنخل رقم 0.400 ملم .

الجدول (5): الصيغ المختلفة المدروسة و المحضرة باستخدام بلمرات مختلفة و بنسب متغايرة.

Formulation	GLM	MSG	HPMC	PEG4000	Poloxamer 188	PVP-K30
Pure GLM	10 mg	-	-	-	-	-
GLM +MSG	10 mg	190 mg	-	-	-	-
GLM + HPMC	10 mg	-	190 mg	-	-	-
GLM + PEG4000 PMx	10 mg	-	-	190 mg	-	-
GLM + PEG4000 Fusion	10 mg	-	-	190 mg	-	-
GLM + polox 188 PMx	10 mg	-	-	-	190 mg	-
GLM + polox 188 Fusion	10 mg	-	-	-	190 mg	-
GLM + PVP-K30 PMx	10 mg	-	-	-	-	190 mg



**الدراسة الإحصائية :** لدى مقارنة النسبة الذائبة من الغليمبيرايد النقي و المبعثرات الصلبة و المزائج الفيزيائية عند الفواصل الزمنية تم استخدام فحص ستيودنت ثنائي الذيل T-test student two tails و تم مقارنة النتائج عند مستوى الدلالة ( $p < 0.05$ ).

#### **- الأجهزة (Equipments) :**

- جهاز اختبار الذوبان (Pharmatest PT-DT7, Germany).
- ميزان حساس (Sartorius GP 2102, Germany).
- ميزان حساس تحليلي (Precisa XB 220A, Switzerland) بدقة تعادل 0.01g.
- جهاز قياس درجة حموضة الوسط (CRISON GLP 22, Spain).
- مناخل دستورية هزازة (CISA – Sieve Shaker RP – 09, Spain).
- جهاز المطياف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية (U-1800 UV/ VIS Spectrophotometer, HITACHI, JAPAN).
- جهاز المطياف الضوئي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR Spectroscopy, Bruker ) (Vector 22, Germany).

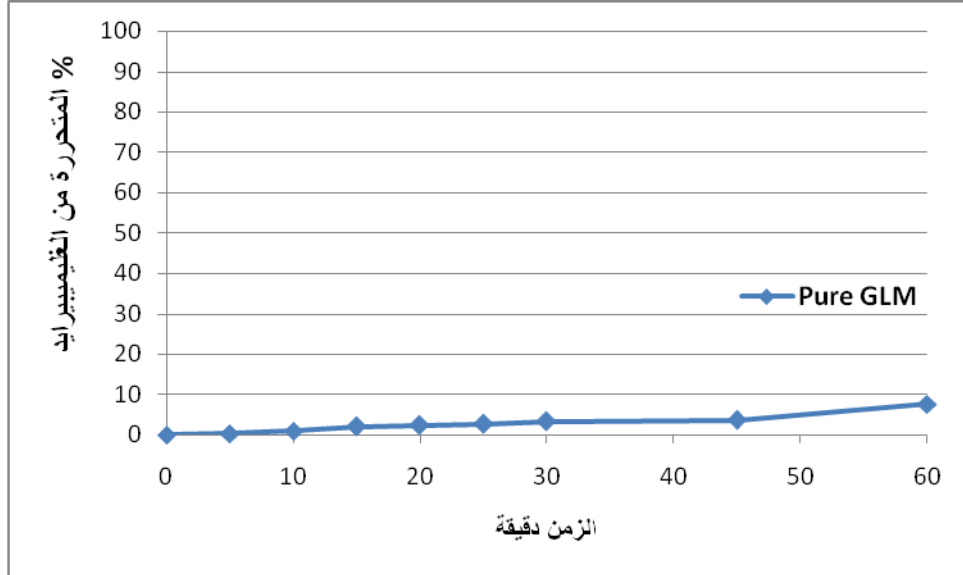
#### **النتائج و المناقشة Results & Discussion (pH=6.8).**

##### **نتائج دراسة معدل الذوبان لمختلف الصيغ المحضرة :**

تم قياس الذوبانية في الزجاج **in vitro dissolution test** في الجهاز الدستوري USP Type II بدرجة حرارة  $37^{\circ}c$  و (900 مل وقاء فوسفاتي ) بسرعة دوران RPM (75) .

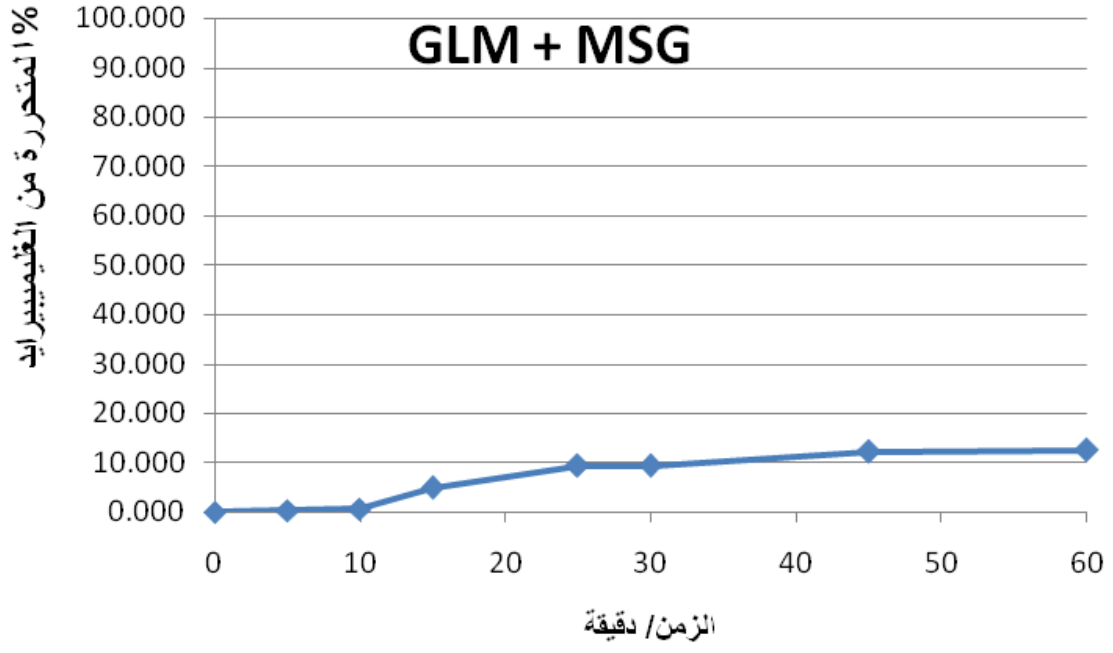
□ معدل ذوبان الغلثيمبيريد النقي (GLM) :

يظهر الشكل (8) تحرر GLM النقي في الشروط التجريبية في الوقاء الفوسفاتي (pH: 6.8)، وقد وصلت نسبة الكمية المنحلة بعد ساعة إلى 7.6 % من الكمية المستخدمة في الدراسة (10ملغ).



الشكل(8): معدل ذوبان للغلثيمبيريد GLM النقي في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8).

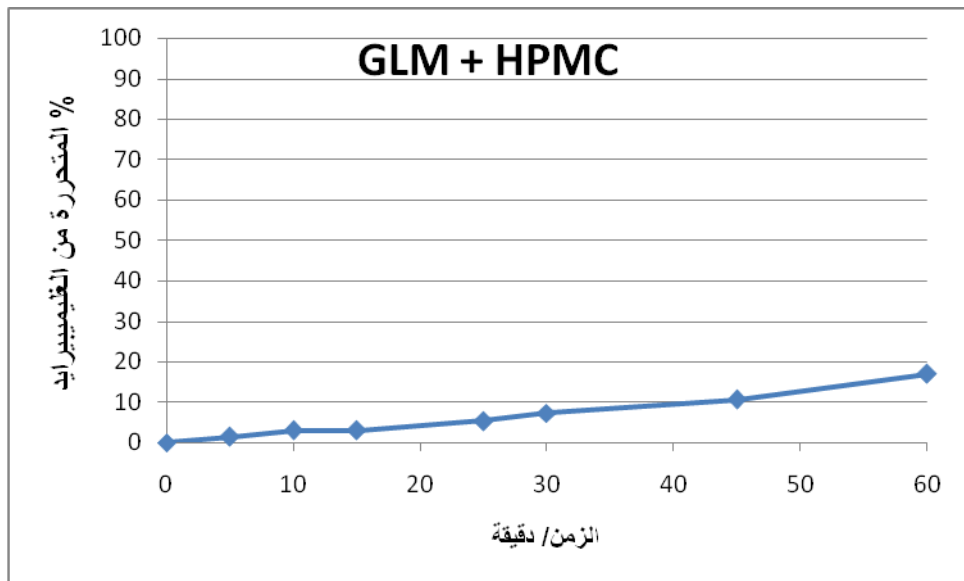
□ معدل ذوبان الغلثيمبيريد GLM بشكل مزيج فيزيائي مع وحيدة شحومات الغلثيسيرول gms



الشكل(9): معدل ذوبان الغليبيرايد GLM بشكل مزيج فيزيائي مع مونوستيرات الغليسيرول GMS في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8).

يظهر الشكل (9) تحرر الـ GLM بشكل مزيج فيزيائي مع مونوستيرات الغليسيرول GMS في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8) في الشروط التجريبية ، وقد وصلت نسبة الكمية المنحلة بعد ساعة إلى 12.6 % من الكمية المستخدمة في الدراسة و زادت الذوبانية بمقدار 1.65 ضعف بالمقارنة مع الـ GLM النقي عند نفس الوقت (بعد ساعة).

□ معدل ذوبان الـ GLM بشكل مزيج فيزيائي مع هيدروكسي بروبيل ميتيل سيليلوز HPMC

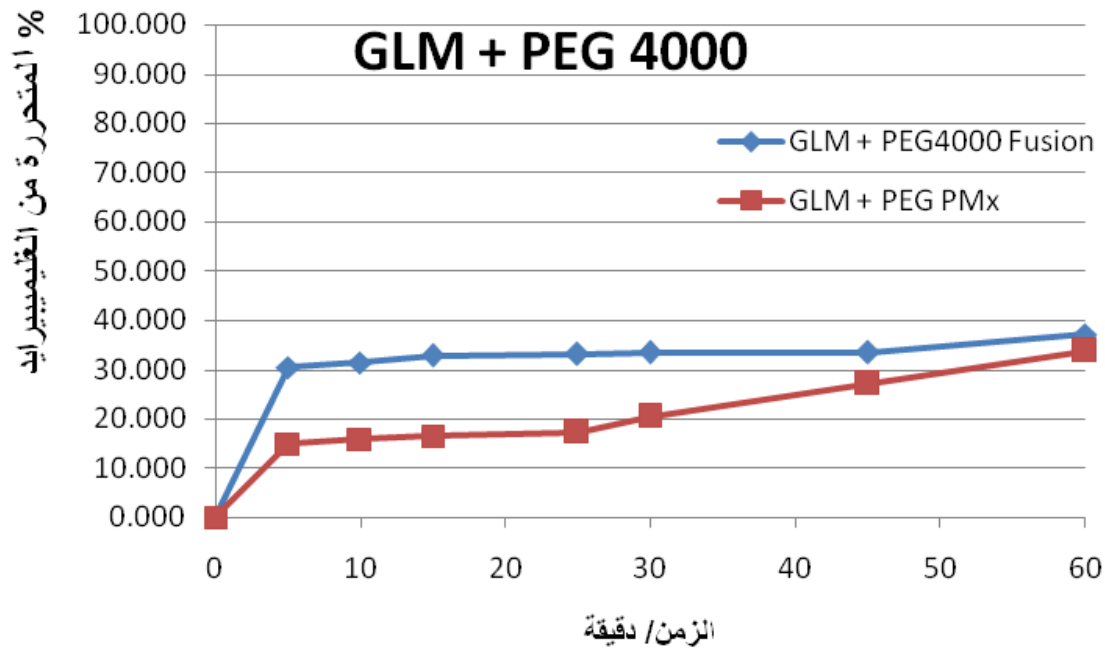


الشكل(10): معدل ذوبان الغليميبيرايد GLM بشكل مزيج فيزيائي مع HPMC في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8).

يظهر الشكل السابق ( 10) تحرر الـ GLM بشكل مزيج فيزيائي مع هيدروكسي بروبيل ميتيل سيليلوز HPMC في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8) في الشروط التجريبية، و قد وصلت نسبة الكمية المنحلة بعد ساعة إلى 16.9 % من الكمية المستخدمة و زادت الذوبانية بمقدار 2.2 ضعف بالمقارنة مع الـ GLM النقي بعد ساعة.

□ معدل ذوبان الـ GLM بشكل مزيج فيزيائي و بشكل مبعثر صلب محضر بالصهر مع البولي إيتيلين غليكول 4000 (PEG<sub>4000</sub>)

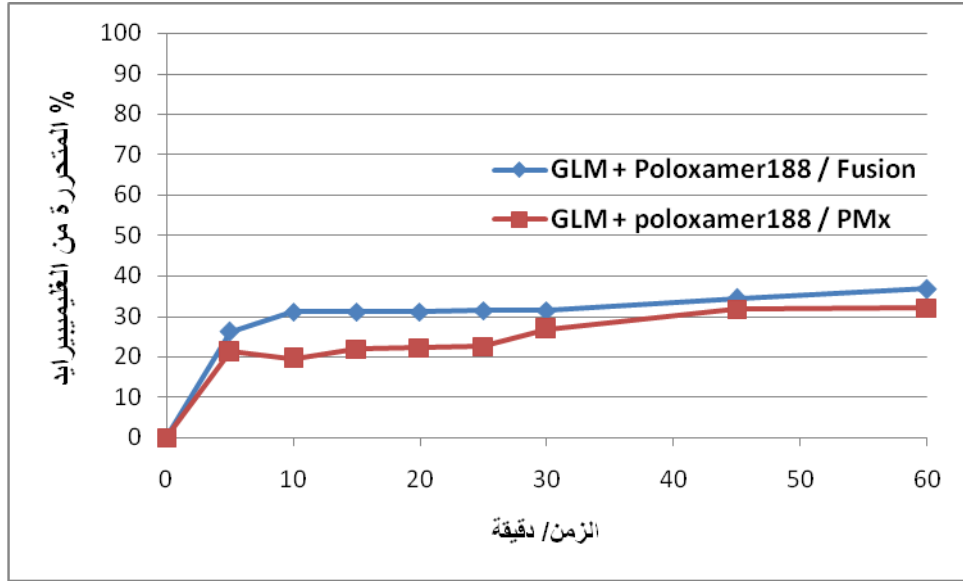
يظهر الشكل ( 11) تحرر الـ GLM بشكل مزيج فيزيائي و بشكل مصهور مع البولي إيتيلين غليكول 4000 (PEG<sub>4000</sub>) في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8) في الشروط التجريبية، و قد وصلت نسبة الكمية المنحلة بعد ساعة إلى 33.8 % "من الكمية المستخدمة" من ال مزيج الفيزيائي و 37.1 % من الشكل المحضر بالصهر، و بالتالي قد زادت الذوبانية بمقدار 4.4 و 4.9 ضعف بالترتيب بالمقارنة مع حالة الـ GLM النقي بعد ساعة.



الشكل (11): معدل ذوبان الغليميبيرايد GLM المحضرة بشكل مزيج فيزيائي و بشكل مصهور مع البولي إيتيلين غليكول 4000 (PEG<sub>4000</sub>) في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8).

□ معدل ذوبان الـ GLM بشكل مزيج فيزيائي و بشكل مصهور مع البولوكسامير 188

(polox188)

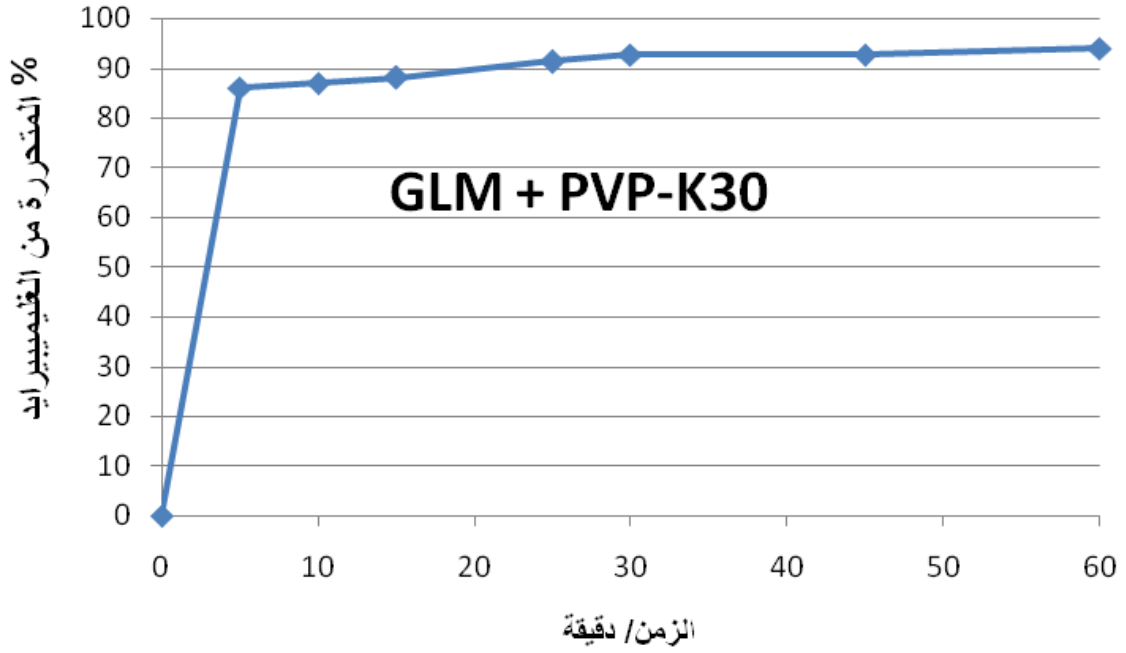


الشكل (12): معدل ذوبان الغليبيرايد GLM المحضرة بشكل مزيج فيزيائي و بشكل مصهور مع البولوكسامير 188 (polox<sub>188</sub>) في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8).

يظهر الشكل رقم (12) تحرر الـ GLM المحضر بشكل مزيج فيزيائي و الآخر بشكل مصهور مع البولوكسامير 188 في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8) في الشروط التجريبية، و قد وصلت نسبة الكمية المنحلة بعد ساعة إلى 32.1 % "من الكمية المستخدمة" من الـ مزيج الفيزيائي و 36.7 % من الشكل المحضر بالصهر، و بالتالي قد زادت الذوبانية بمقدار 4.2 و 4.8 ضعف بالترتيب بالمقارنة مع حالة الـ GLM النقي بعد ساعة من الزمن.

هذه القيم للذوبانية مع البولوكسامير 188 تشبه القيم الناتجة مع البولي ايتيلين غليكول 4000 لتحرر الـ GLM، و يمكن أن يعزى هذا التشابه في سلوك التحرر إلى التشابه البنيوي للبلمرين، حيث يحتوي كليهما وحدات من الايتيلين غليكول، و لم يكن لوحدات البروبيلين غليكول، التي تشكل الكتلة الوسطى في سلسلة البولوكسامير 188 و المرتبطة من طرفيها مع سلسلتين من البولي أوكسي ايتيلين "سلسلة في كل طرف"، لم يكن ذا تأثير جوهري من الناحية الإحصائية باستخدام T-test student two tails عند مستوى دلالة ( $p < 0.05$ ) على نتائج التحرر للغليبيرايد.

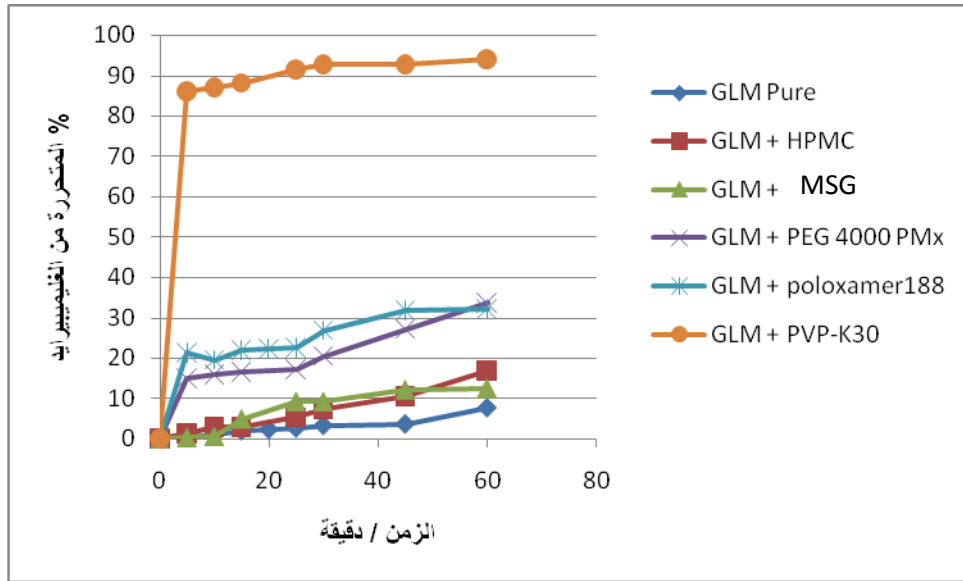
□ معدل ذوبان الـ GLM بشكل مزيج فيزيائي مع البوفيدون (PVP-K<sub>30</sub>)



الشكل (13): معدل ذوبان الغليبيبيرايد GLM المحضرة بشكل مزيج فيزيائي مع البولي فينيل بيروليدون K<sub>30</sub> (PVP-K<sub>30</sub>) في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8).

يظهر الشكل رقم (13) تحرر الـ GLM المحضر بشكل مزيج فيزيائي مع البولي فينيل بيروليدون K<sub>30</sub> (PVP-K<sub>30</sub>) في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8) في الشروط التجريبية، و قد وصلت نسبة الكمية المنحلة بعد ساعة إلى 94% من كمية الدواء المستخدمة و المحضرة بشكل مزيج فيزيائي، و بالتالي قد زادت الذوبانية بمقدار 12.4 ضعف بالمقارنة مع حالة الـ GLM النقي بعد نفس الوقت (ساعة).

□ النسبة المئوية المتحررة للغليبيبيرايد GLM من مختلف الصيغ المدروسة:



الشكل (14): النسبة المئوية المتحررة للغليبيرايد GLM من مختلف الصيغ بشكل مزيج فيزيائي مع السواغات النقية في وسط وقاء الفوسفات (pH: 6.8).

يبين الشكل البياني أن السواغات التي تم استخدامها في الدراسة من العامل الفعال سطحياً وحيدة شحومات الغليسيرول GMS أو البلمرات: هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز HPMC، بولي اتيلين غليكول PEG<sub>4000</sub>، بولوكسامير Poloxamer 188، البوفيدون PVPK<sub>30</sub> قد زادت من معدل ذوبان الغليبيرايد المستخدم في الدراسة، و ذلك بدرجات متباينة و خلال الزمن الذي تمت الدراسة خلاله "ساعة واحدة".

يمكن القول (i) إن تأثير الـ GMS و الـ HPMC كان محدوداً و زاد بشكل طفيف من الذوبانية، بينما (ii) كان هناك زيادة جيدة و متقاربة لذوبانية الغليبيرايد عندما تم استخدام الـ PEG<sub>4000</sub> و الـ Poloxamer 188 ، (iii) وأفضل ذوبانية، تم الحصول عليها، كانت في حال استخدام البوفيدون PVPK<sub>30</sub>. وهكذا إن صياغة الغليبيرايد مع بلمر أو عامل فعال سطحياً بشكل مزيج فيزيائي أو مبعثرات صلبة قد زادت انحلالية الدواء بالمقارنة مع الدواء النقي وبالنتيجة فإن تقنية المبعثرات الصلبة SD يمكن استخدامها لتحسين الذوبانية المائية للغليبيرايد.

الجدول (6): النسبة المئوية المتحررة للغليبيرايد من الصيغ المحضرة ± الانحراف المعياري.

Time; min. (الزمن / دقيقة)	النسبة المئوية المتحررة من الدواء % ± الانحراف المعياري				
	GLM released	GLM + MSG (PMx)	GLM + HPMC (PMx)	GLM + PEG4000 (Fusion)	GLM + PEG4000 (PMx)

15	1.99 ± 0.64	4.96 ± 0.55	2.98 ± 0.84	32.76 ± 3.2	16.5 ± 2.6
25	3.31 ± 0.31	9.27 ± 1.89	7.28 ± 1.1	33.1 ± 4.1	17.21 ± 2.1
45	3.64 ± 0.78	12.24 ± 1.29	10.59 ± 1.9	33.42 ± 2.9	27.13 ± 3.4
60	7.61 ± 1.32	12.57 ± 2.3	16.88 ± 2.11	37.1 ± 3.6	33.75 ± 4.1

الزمن (دقيقة) Time; min.	النسبة المئوية المتحررة من الدواء % ± الانحراف المعياري		
	GLM + Polox 188 (Fusion)	GLM + Polox 188 (PMx)	GLM + PVP-K30 (PMx)
15	31.1 ± 2.3	21.8 ± 1.85	88.02 ± 3.1
30	31.4 ± 3.7	26.8 ± 2.43	92.65 ± 4.8
45	34.4 ± 3.6	31.8 ± 3.67	92.65 ± 4.4
60	36.7 ± 2.8	32.1 ± 2.95	93.97 ± 4.1

الجدول (7): تأثير صياغة الغليمبيرايد بشكل مبعثرات صلبة أو مزائج فيزيائية على زيادة الذوبانية بالمقارنة مع الدواء النقي بعد 60 دقيقة.

الصيغة	زيادة الذوبانية
GLM + MSG (PMx)	1.65 ± 0.23
GLM + HPMC (PMx)	2.2 ± 0.31
GLM + PEG4000 (Fusion)	4.9 ± 0.45
GLM + PEG4000 (PMx)	4.4 ± 0.4
GLM + Polox 188 (Fusion)	4.8 ± 0.32
GLM + Polox 188 (PMx)	4.2 ± 0.43
GLM + PVP-K30 (PMx)	12.4 ± 0.74

يبين الجدول رقم (7) الإسهام و تأثير السواغ في الصياغة على زيادة الذوبانية الظاهرية للـ GLM بالمقارنة مع الدواء النقي في شروط تجربة الذوبان و خلال ساعة،

من خلال القيم يبدو أن مونوستيرات الغليسيرول GMS أدت إلى زيادة بسيطة و كذلك الـ HPMC بحدود الضعف، و هذا يتوافق مع وصف هاتين المادتين اللتين استخدمتا بشكل واسع في تحضير أشكال مديدة التأثير حيث تسبب تحرر بطئ للدواء، وأثناء التجارب فقد تجمع المزيج الفيزيائي GLM + HPMC وشكل كتلة لزجة، كذلك حافظت GLM + GMS على شكلها في الشروط التجريبية. أما فيما يخص (GLM + PEG4000) و (GLM + Polox 188) فكان التأثير متشابهاً في حالتي التحضير، لقد زادت نتائج التحرر من المزائج الفيزيائية بنسبة 4.3 ضعف و نتائج الشكل الحاصل عن الصهر و التبريد كانت أكبر بحدود 4.9 ضعف، و يمكن ان يعزى هذا الفرق إلى الخواص الإدمصاصية العالية للغليمبيرايد، فقد



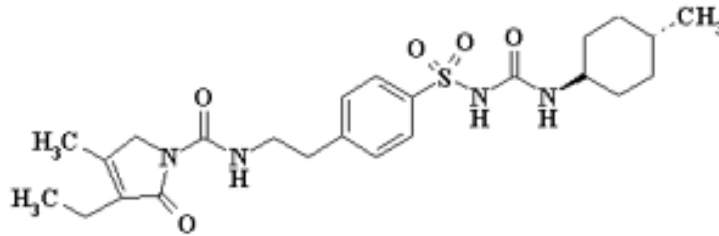
لوحظ لهذه المادة قدرة على الإدمصاص على مختلف الأدوات مما يؤثر بالتالي على كمية المادة الفعالة، بينما كان التعامل مع المبعثرات الصلبة الحاصلة عن الصهر أسهل، ولم يلاحظ الإدمصاص الذي قد يعزى للبنية الكيميائية لمشتقات السلفونيل يوريا و نعومة المسحوق، من جهة أخرى، قد تسهل طريقة المبعثرات المصهورة من تشكيل روابط هيدروجينية بين السواغ و الدواء بشكل أكبر من تلك الحاصلة في حال المزج.

حصلنا على أفضل النتائج عندما تم استخدام البوفيدن  $GLM + PVP-K_{30}$  بشكل مزيج فيزيائي، فقد زادت الكمية المتحررة بمقدار 12.4 ضعف بالمقارنة مع حالة الـ  $GLM$  النقي.

### نتائج و مناقشة المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR) :

لدراسة إمكانية حدوث تفاعل مباشر بين المادة الدوائية و السواغات المستخدمة في تركيب صيغ المبعثرات المحضرة، [Kiran et al, 2009]، تم الحصول على طيف الأشعة تحت الحمراء للمادة الدوائية الغليمبيرايد و السواغ المدروس كل على حدة ولمزيجهما الفيزيائي معاً أو للشكل المصهور من السواغ و الدواء إذا كانت درجة انصهار السواغ منخفضة.

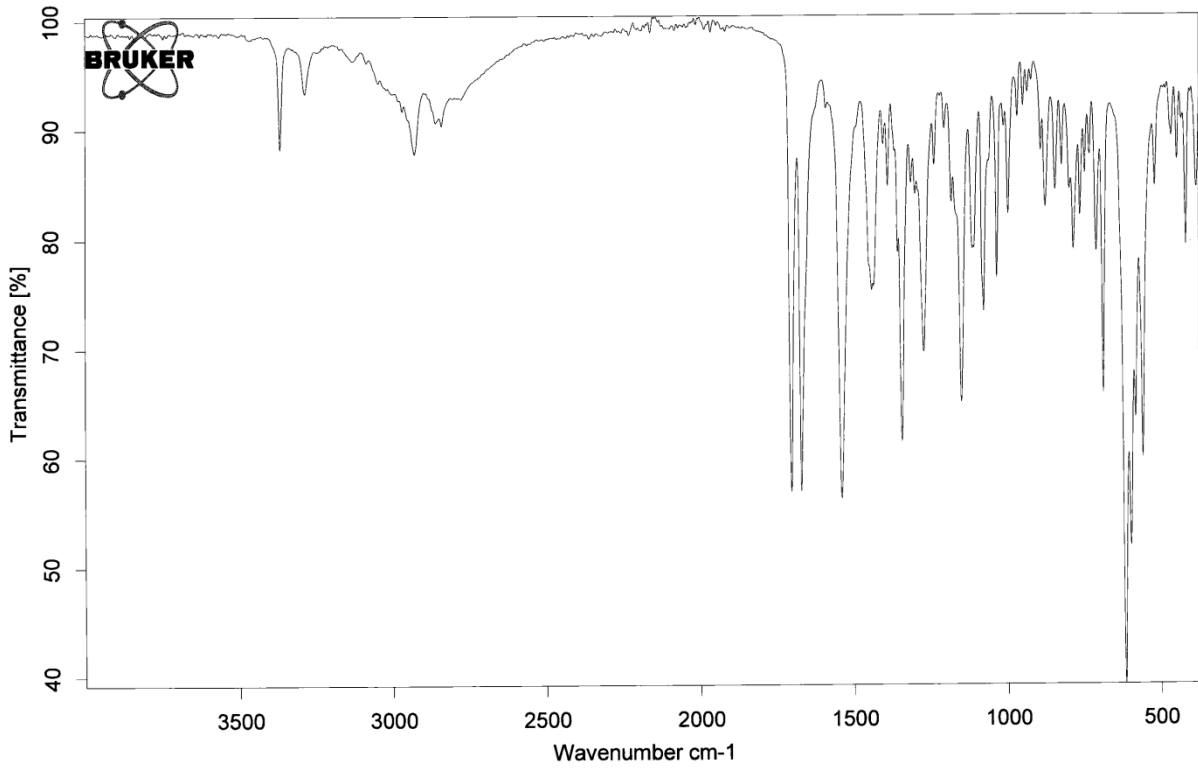
يوضح الجدول (8) و الشكل (15) أهم المجموعات الوظيفية الموجودة في صيغة مادة الغليمبيرايد و طيف امتصاصها للأشعة تحت الحمراء .



صيغة الغليمبيرايد تم عرضها في القسم النظري

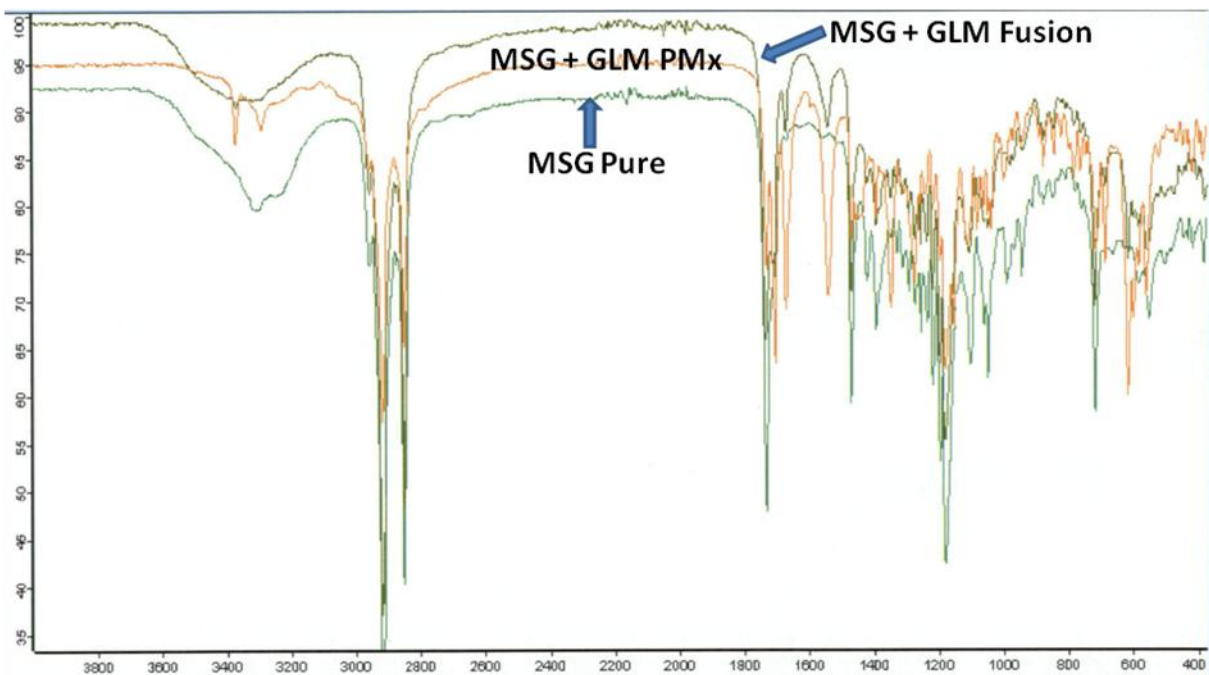
الجدول (8): أهم المجموعات الوظيفية الموجودة في صيغة الغليمبيرايد و امتصاصها للأشعة تحت الحمراء (FTIR).

Assignment	Wavenumber (cm <sup>-1</sup> )
N-H stretching for urea	3367 and 3288
C=O carbonyl	1707 and 1674
S=O stretching sulphonamide	1346 and 1153



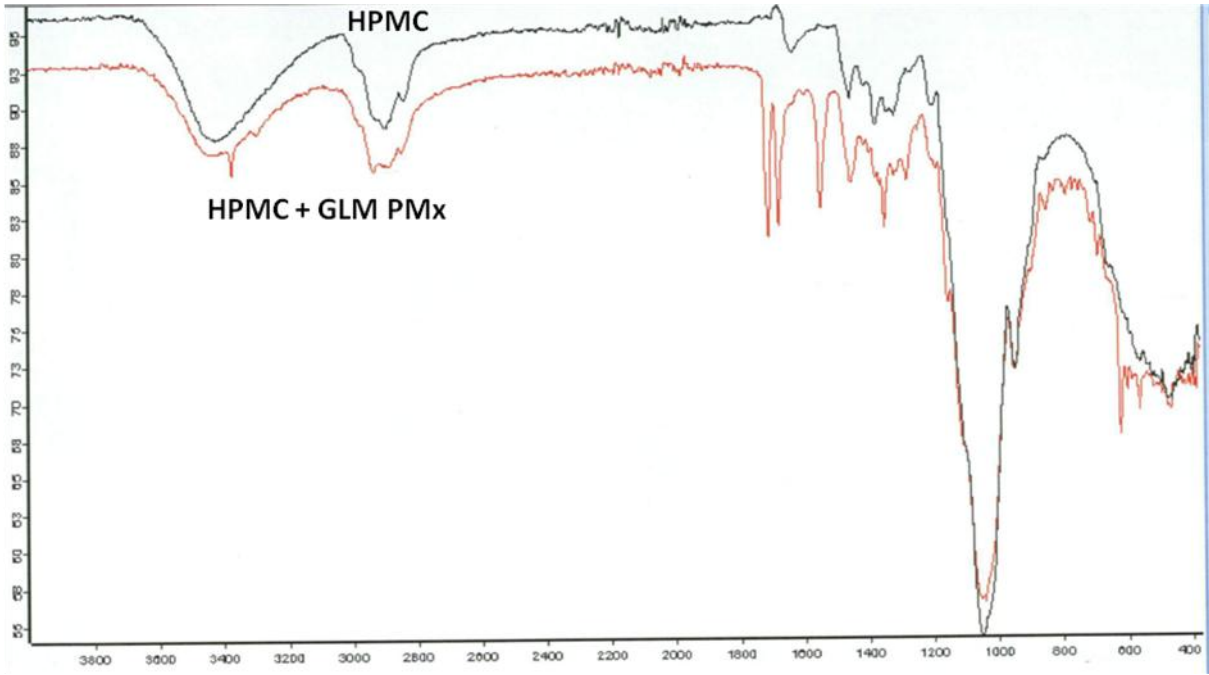
C:\Program Files\OPUS_65\MEAS\PURE GLIMERIRIDE.0	PURE GLIMERIRIDE	Instrument type and / or accessory	08/07/2013
--	------------------	------------------------------------	------------

الشكل (15): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة الغليمبيرايد النقية.



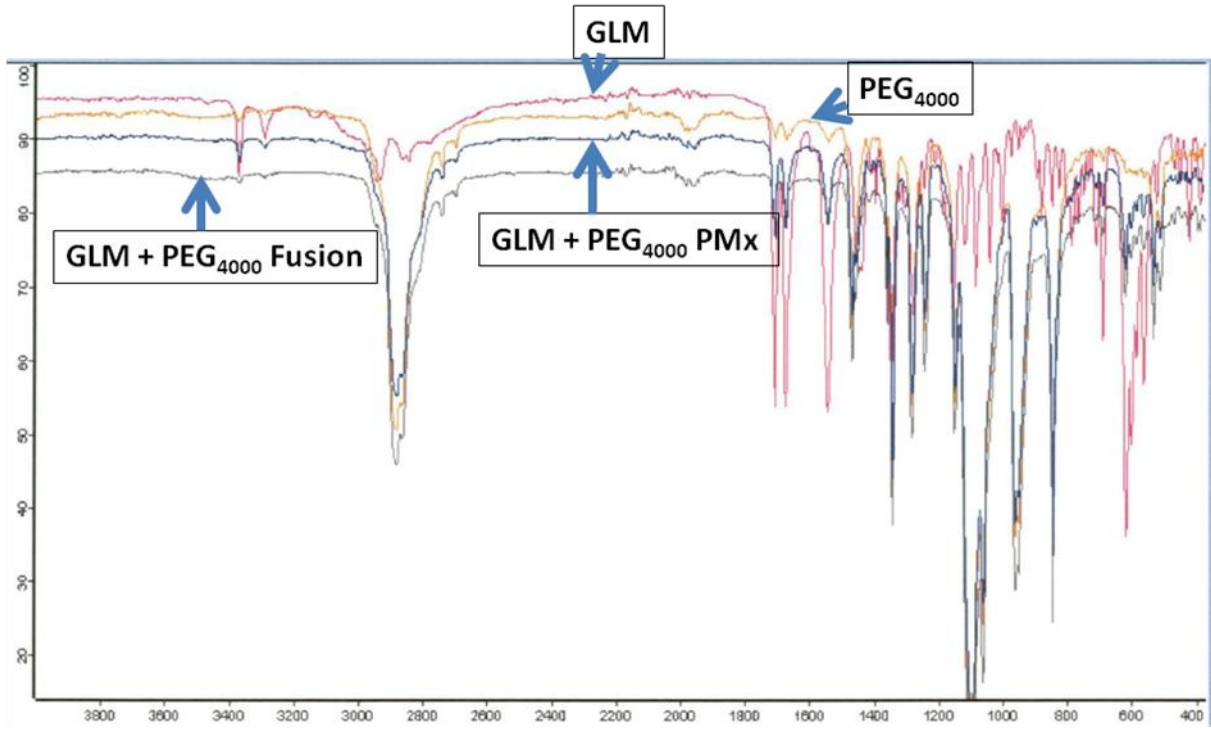
الشكل (16): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة مونوستيرات الغليسيرول لوحدها و لمزيجها الفيزيائي و لمزيجها المصهور مع الغليمبيرايد.

لقد تم اختيار مونوستيرات الغليسيرول لأنها ذات خواص فعالة سطحياً و هي ذات توازن مائي زيتي  $HLB=3.8$  لذا فهي أكثر حياً للزيت و تشكل مستحلبات نمط ماء / زيت، كما أنها ذات قوام صلب عند درجة الغرفة، و تم استخدامها بشكل واسع لتحضير حثيرات و قوالب matrices تحتوي الم واد الدوائية إذ يصل مردود عملية الكبسلة حتى نسبة 100% بواسطة الصهر (درجة انصهارها 55 – 60 م) و من ثم التبريد و الانبثاق Extrusion، فهي ذات كفاءة عالية، كما تفيد في التحرير المديد. لقد كانت مونوستيرات الغليسيرول صعبة البعثرة في الماء و حافظت على شكلها طوال زمن الاختبار، إذ أن درجة انصهارها كانت أعلى من درجة حرارة وسط الانحلال 37 م و محبتها للماء تبقى محدودة بسبب قيمة الـ HLB المنخفضة، فهي لم تشكل مذيلات قادرة على زيادة ذوبانية الغليمبيرايد مع الإشارة إلى أنه قد يصعب كبسلة الغليمبيرايد في جوف المذيلة بسبب البنية الفراغية و الطبيعة الكيميائية الحاوية على السلفونيل يوريا و التي من المتوقع أن تشكل روابط داخل جزيئية معقدة، على الرغم أنه من الممكن أن تشكل مجموعات هيدروكسيل الغليسيرول روابط هيدروجينية مع مضاد السكري، وهذا الشيء لم يكن بالإمكان البرهان عليه عن طريق طيف الأشعة تحت الحمراء لوحده.



الشكل (17): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة الـ HPMC و مزيجها الفيزيائي مع الغليمبيرايد.

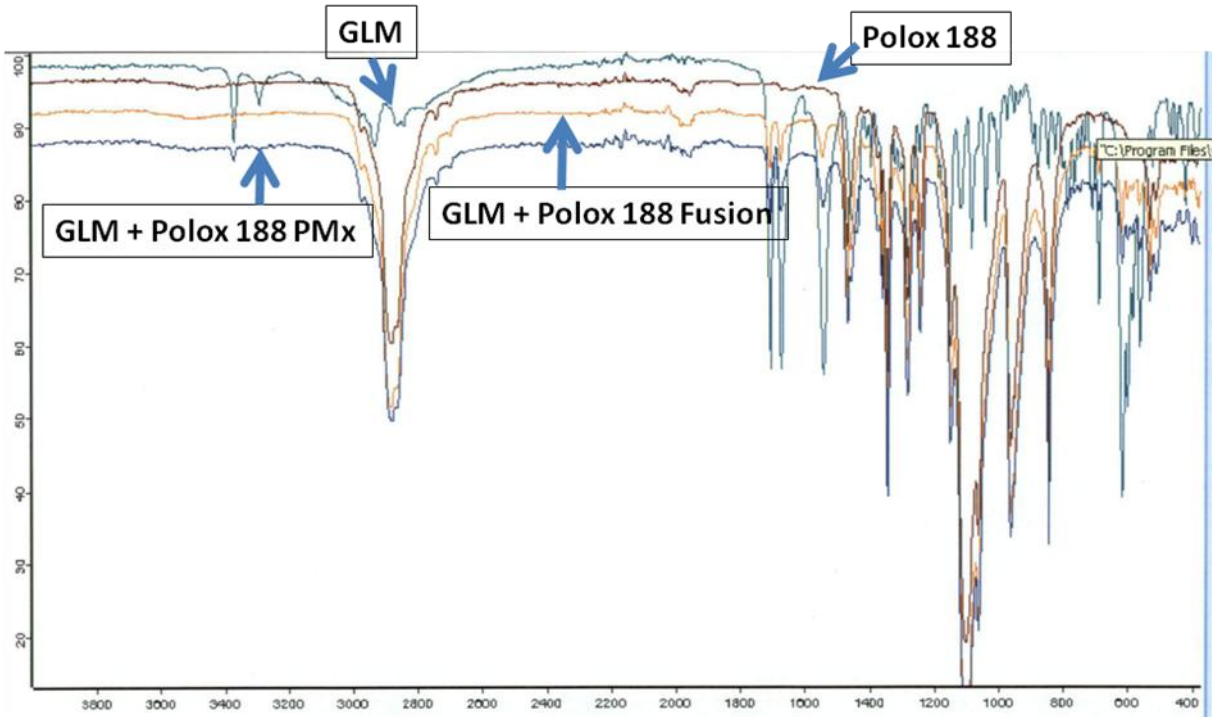
ويوضح الشكل (17) نتيجة الفحص الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لمزيج مادة غليمبيرايد مع الـ HPMC والذي تظهر فيه جميع عصابات الامتصاص الأساسية البارزة والمميزة لمادة GLM مع ملاحظة قمة اهتزاز مجموعة الكربونيل  $C=O$  ( $1655.58 \text{ cm}^{-1}$ ) لهذه المادة والتي أصبحت أكثر عرضاً مع وجود اختفاء لقمة اهتزاز مجموعة  $C-O$  ( $1250-1000 \text{ cm}^{-1}$ ) واختفاء لقمة اهتزاز مجموعة  $O-H$  ( $3250 \text{ cm}^{-1}$ ) لـ HPMC وذلك عند مقارنة أطيافهم مع طيف المزيج الفيزيائي لهما. مما قد يدل على وجود تأثير بين مادة غليمبيرايد و الـ HPMC نتيجة تشكل روابط هيدروجينية ( $O-H \dots C=O$ ) بين مجموعة الكربونيل في جزيئة مادة غليمبيرايد GLM و مجموعة الهيدروكسيل في جزيئة الـ HPMC.



الشكل (18): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة الغليبيرايد و PEG<sub>4000</sub> في مزيجهما الفيزيائي و مزيجهما المصهور.

إن امتصاص مجموعة الـ NH للغليبيرايد السابقة عند 3367 و 3288 قد انزاحت إلى 3372 و 3295 في المزيج الفيزيائي على التوالي، كذلك حزم الامتصاص التي تعزى لمجموعة السلفونيل التي توضع في الغليبيرايد النقي عند 1346 و 1153 قد انزاحت حتى 1338 و 1153 على التوالي. لقد كانت القمم المميزة في طيف البولي ايتيلين غليكول المستخدم 3350 التي تعزى لـ OH- و 2890 لـ C-H و 1110 لـ C-O.

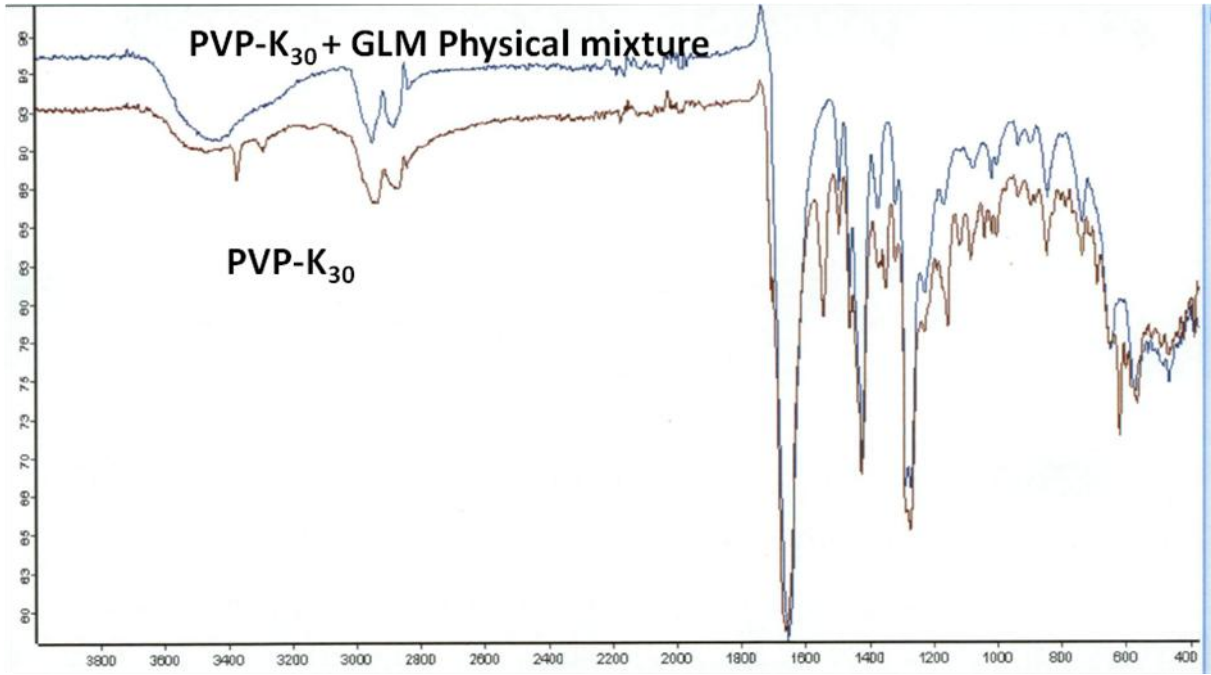
إن لانزياح في قمم مجموعة السلفونيل للغليبيرايد يمكن أن يشير إلى قوة الرابطة الذي بدوره يعزى إلى الارتباط بين هيدروجين الـ PEG و أكسجين مجموعة السلفونيل. (Winters et al 1997) و كما يمكن أن تعزى أيضاً إلى تشكيل روابط هيدروجينية بين هيدروجين الـ NH في الغليبيرايد و أكسجين مجموعات ايتيرية في البولي ايتيلين غليكول.



الشكل (19): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة الغليمبيرايد و البولوكسامير 188 في مزيجهما الفيزيائي و مزيجهما المصهور.

إن امتصاص مجموعة الـ NH للغليمبيرايد السابقة عند 3367 و 3288 سم<sup>-1</sup> قد انزاحت إلى 3370 و 3291 سم<sup>-1</sup> في المزيج الفيزيائي على التوالي، كذلك حزم الامتصاص التي تعزى لمجموعة السلفونيل التي توضع في الغليمبيرايد النقي عند 1346 و 1153 قد انزاحت حتى 1347 و 1155 سم<sup>-1</sup> على التوالي. لقد كانت القمم المميز في طيف ا لبولوكسامير 188 المستخدم 3447 التي تعزى لـ OH-1 ( due to stretching of O-H ) و 2886 لـ C-H و 1112 لـ C-O.

إن الانزياح في قمم مجموعة السلفونيل للغليمبيرايد يمكن أن يشير إلى الارتباط بين هيدروجين مجموعة الـ PEG "حيث يحتوي البولوكسامير على سلسلتي PEG" و أكسجين مجموعة السلفونيل كما ذكر سابقاً مع الـ PEG<sub>4000</sub>. كما يمكن أن تعزى أيضاً إلى تشكيل روابط هيدروجينية بين هيدروجين الـ NH في الغليمبيرايد و أكسجين المجموعات الايتيرية في سلاسل الـ PEG الطرفية للبولوكسامير.



الشكل (20): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة PVP-K<sub>30</sub> و مزيجها الفيزيائي مع الغليمبيرايد.

من الصعب تفسير كل القمم في طيف IR و لكن يبدي الطيف القيم الوصفية للبوفايدون عند 2955  $\text{cm}^{-1}$  و قمة عريضة تعزى لـ  $\text{C}=\text{O}$  في الأמיד الثلاثي "اللاكتام". أما فيما يخص الغليمبيرايد، لقد أبدت قمم امتصاص الغليمبيرايد في المزيج الفيزيائي التي تعزى لاهتزاز  $\text{N}-\text{H}$  "N-H stretching mode of amide" و  $\text{S}=\text{O}$  stretching vibration قد ازدادت شدتها و هذا قد يعزى الى تشكيل روابط هيدروجينية بين مجموعات كربونيل اللاكتام (lactam) في البيرولفيدون في صيغة البوفايدون و بروتونات اليوريا في الغليمبيرايد، ان اختفاء قمم الدواء الوصفية عند 3367 و 3288 في المزيج الفيزيائي قد تشير الى الروابط الهيدروجينية بين الدواء و الحامل و الى هذه الظاهرة يعزى زيادة الانحلالية، مما يعزز و يزيد في معدل الذوبان.

وتوضح الأشكال (16، 17، 18، 19، 20) نتائج الفحص الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لمزائج مادة GLM مع السواغات المدروسة (وحيدة شحومات الغليسيرول GMS، هيدروكسي بروبيل ميتيل سيليلوز HPMC بولي اتيلين غليكول PEG 4000، بولوكسامير Poloxamer 188 ، البوفايدون PVPK30)، على التوالي ، والتي تُظهر عصابات الامتصاص الأساسية البارزة والمميزة لمادة الغليمبيرايد GLM.

نلاحظ وجود عدم التطابق التام بين طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء المتوقع و الناتج عن جمع طيفي مادة GLM مع السواغ المدروس عند مقارنته م مع الطيف الحقيقي لم ادة ال GLM، مما يدل على عدم المحافظة على جميع المجموعات الوظيفية الخاصة بمادة GLM في جميع هذه المزائج، وبالتالي تدعم نتائج الفحص الطيفي بالأشعة تحت الحمراء وجود تآزر بين جزيئات مادة GLM و السواغ المدروس لدى مزجها معاً وتم الاستدلال على ذلك بوجود انزياح (Shift) في قمم اهتزاز مادة GLM.

### □ المناقشة (Discussion) :

الأدوية قليلة الانحلال في الماء The sparingly water-soluble drugs تظهر شذوذاً في منحنيات ذوبانيتها في السوائل الهضمية، و بالتالي ينتج عنها اختلاف في التوافر الحيوي [ Amidon GL et al 1995 ] ،

لزيادة الذوبانية dissolution و التوافر الحيوي bioavailability للأدوية قليلة الانحلال، استخدم الباحثون تقنيات مختلفة مثل تحضير جسيمات فائقة النعومة بأبعاد ميكرونية ذات سطوح واسعة micronization، أو الحل بتشكيل ملح ذواب salt formation، أو التعقيد مع بلمرات complexation with polymers، أو تغيير الشكل الفيزيائي change in physical form ، أو استخدام طلائع الأدوية أو مشتقات الدواء use of prodrug and drug derivatization، أو إضافة عوامل فعالة سطحياً addition of surfactants، أو تعديل الـ pH وتقنيات أخرى. [Nokhodchi et al, 2005]

استخدم Chiou و Rigelman و Serajuadin و معاونيهم تقنية المبعثرات الصلبة solid dispersion (SD) لتعزيز ذوبانية dissolution enhancement للأدوية قليلة الانحلال في الماء. [Chiou, Rigelman 1971; Serajuddin 1999]

من بين مختلف المقاربات، برهنت المبعثرات الصلبة غالباً أنها الأكثر إرضاءً و نجاحاً لزيادة الذوبانية و التوافر الحيوي للأدوية قليلة الانحلال، بسبب أنها بسيطة و اقتصادية و مفيدة. [Leuner, Dressman, 2000]. Obi و Sekiguchi كانوا أول من اقترح استخدام طريقة المبعثرات الصلبة باستخدام حوامل محبة للماء لزيادة الذوبانية المائية للأدوية قليلة الانحلال [Sekiguchi, Obi, 1961]، في هذه الطريقة يتم بعثرة الدواء قليل الانحلال في



الحامل المحب للماء بالصهر melting، أو الحل solvent أو الصهر والحل solvent- melting methods. [Chiou, Rigelman 1971]

هناك العديد من الحوامل المحبة للماء التي تم استخدامها في المبعثرات الصلبة الأكثر استخداماً مثل مشتقات البولي إيثيلين غليكول [Liu et al, 2005; Verheyen et al, 2002]، البولي فينيل بيروليدون (البوفيدون) [Karavas et al, 2005]، اللاكتوز

[Hirasawa et al, 1998]، البيتا سيكلودكسترين [Zheng et al, 2005]، و الهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز [Okimoto et al, 1997] و حديثاً مشتقات البولوكسامير والتي هي مجموعة من العوامل الفعالة سطحياً غير الشاردية من البلمرات التشاركية الكتليّة، و قد لفتت الأنظار إلى تطبيقاتها في المبعثرات الصلبة [Mehta et al 2002]. استخدم Saettone و رفاقه تسع مشتقات بولوكسامير لزيادة انحلالية التروبكاميد tropicamide القليل الانحلال في الماء، وقد وجدوا أن انحلالية Solubility الدواء ازدادت مع زيادة المحتوى من البولي أوكسي إيثيلين في بنية البلمر. [Saettone et al, 1988]. يتكون البولوكسامير 188 غير المتشرد من سلسلتي بولي أوكسي إيثيلين محبة للماء متصلتين بسلسلة كارهة للماء من البولي أوكسي بروبيلين، وقد استخدم من قبل الباحثين و بشكل واسع لزيادة ذوبانية الأدوية قليلة الانحلال [Chen et al, 2004]

في هذه الدراسة تم تناول مادة الغليمبيرايد حيث ينتمي الـ GLM إلى الجيل الثالث من خافضات سكر الدم الفموية و قد استخدم لمعالجة النمط الثاني غير المعتمد على الأنسولين للداء السكري [Davis et al, 2004]، يؤثر من خلال تأثيره على تحريض تحرر الأنسولين من الخلايا بيتا البنكرياسية و زيادة حساسية الأنسجة المحيطية للأنسولين. أيضاً يعزز حركية السكر من الدم للخلايا التي تحتاجها. يتميز الـ GLM بسمية منخفضة و فعالية عالية في علاج الداء السكري. إن انحلالية الغليمبيرايد في الماء ( $2.7 \times 10^{-4}$  ملغ/مل عند الدرجة 25 م)، أي عملياً غير منحل في السوائل المائية (practically insoluble in aqueous fluids) و ينتمي للصف الثاني "Class II من الـ drugs in the Biopharmaceutical

### Classification System

[Lobenberg et al, 2000]. عادة ما يُبدي الغليمبيرايد توافراً حيوي شاذ غير منتظم و منخفض بعد الإعطاء الفموي و الذي يعزى إلى الإنحلالية المنخفضة في السوائل الهضمية.

[Grunenberg et al, 1995 ; Amidon et al, 1995] من القيمة الأخيرة لانهلالية الغليمبيرايد في الماء  $2.7 \times 10^{-4}$  ملغ/مل عند الـ 25°م و منه يمكن لوسط الانحلل الذي تم استخدامه 900 مل نظرياً أن يذيب 0.243 ملغ عند نفس الدرجة. لقد تم استخدام تراكيز 10 ملغ من الـ GLM في وسط الانحلل الـ دستورى و من خلال هذه القيمة نرى أن تطبيق نظريات التحرر صعبة التطبيق بسبب أن التجارب لم تتم في ظروف الغور Sink Conditions. حيث أن اشتقاق و تطوير علاقة لتحرر المادة الـ دوائية من قالب متجانس يحوى الـ دواء مبعثراً بداخله يتطلب افتراضات محددة و هي:

- 1- حالة ثبات كاذبة محافظ عليها خلال تحرر الـ دواء (أي أن تركيز الـ دواء في القالب هو أكبر بكثير من ذوبانيته في القالب).
- 2- قطر جزيئات الـ دواء أقل من المسافة المتوسطة لانتشار الـ دواء عبر القالب.
- 3- الوسط المحل يؤمن ظروف غور (Sink Conditions) بكل الأوقات و بشكل مستمر.
- 4- معامل الانتشار للـ دواء ضمن القالب يبقى ثابتاً (أي لا تغييرات تطراً على صفات بلـمر القالب) [ Akala et al 2005].

لدى مقارنة النسبة الذائبة من المبعثرات الصلبة و المزائج الفيزيائية عند الفواصل الزمنية مع الغليمبيرايد وحده تبيّن أن الفروق واضحة و أن الزيادة يعتد بها احصائياً باستخدام فحص ستيودنت ثنائي الذيل T-test student two tails عند مستوى دلالة (  $p < 0.05$  ) مما يدل على أن البلـمر المحب للماء الـ PEG4000 و الـ polox188 و الـ PVP-K30 في المبعثرات الصلبة قد زادت من معدل ذوبان الـ GLM. أيضاً لوحظ ازدياد قليل لمعدل ذوبان الـ GLM في حال استخدام مونوسيتيرات الغليسيرول و HPMC باستخدام T-test student عند مستوى دلالة (  $p < 0.05$  ) بالمقارنة مع الـ GLM لوحده.

يمكن أن تصنف التجمعات فوق الجزيئية (دواء - بلـمر) في عائلتين وفقاً لنمط التداخل: (1) التداخلات ضيف مضيف (host - guest و 2) التداخلات مستقبل رك ازة -receptor-substrat.

إن ظواهر التعرف الجزيئي في الكيمياء و البيولوجيا تنطوي على روابط غير مشتركة لا نوعية و التآثرات أو التداخلات حصراً غير تساهمية (non-covalente)، مثل تآثر الكهرباء الساكنة على سبيل المثال (أيون- أيون (ion-ion)، أيون- ثنائي قطب (ion-dipole)، ثنائي قطب- ثنائي قطب (dipole-dipole)، ثنائي قطب محرض- ثنائي قطب (dipole-induced dipole)) قوى فاندرفال ( van der Waals forces )، الروابط الهيدروجينية

(hydrogen bonding)، روابط كارهة للماء (hydrophobic interactions)، والتأثير  $\pi - \pi$  ( $\pi - \pi$  interactions)، أو التأثير و التوافق الفراغي (steric effects).

بشكل عام هناك نوع واحد من التداخلات أو التأثيرات الضعيفة بين جزيئين ليست كافية لإنشاء بنية فوق جزيئية مستقرة، لكن من تأثير عدد من التداخلات التعاونية الضعيفة [Lehn 1995]. ونوه أيضاً أن هذه القوى بين الجزيئات هي أساس الروابط بين جزيئات الحمض الريبي النووي المنقوص الأكسجين (DNA) الذي يضمن الهوية الجينية للحيوانات والنباتات المختلفة. عادة المضيف host هو جزيء كبير (انزيم، مركب حلقي، بلمر...) قادرة على أن يرتبط و يحقق الاستقرار مع الضيف guest الذي بدوره يمكن أن يكون (اعتباراً من ذرة بسيطة أحادية التكافؤ كهابطة cation حتى مستوى البروتين أو سلاسل من البلمر). التجمعات فوق الجزيئية تم وصفها على النحو التالي "مركبات معقدة تتكون على الأقل من اثنين من الجزيئات أو الأيونات التي تنتظم مع بعضها البعض في بنية واحدة مستقرة عن طريق قوى بين جزيئية غير شاركية". - القوى المشاركة في تشكيل المعقدات لمادة فعالة مع حامل عبارة عن إجتماع و تعاون في وقت واحد للعديد من التداخلات الصغيرة. القوى الرئيسية المشاركة في تشكيل المعقدات خاصة:

• قوى فاندر فالس van der waals.

• التداخلات اللانوعية الكارهة للماء.

هكذا بفضل بنيتها الخاصة ترتبط البلمرات و على المستوى الجزيئي مع العديد من جزيئات الدواء، ولهذا فهي قادرة على تعديل الخواص الفيزيائية والكيميائية والخصائص البيولوجية و الحيوية للدواء.

**الاستنتاجات (Conclusions):** يمكن الاستنتاج أن المبعثرات الصلبة و المزائج الفيزيائية

لمادة الغليميبيرايد مع بلمرات محبة للماء (ذوابة أو قابلة البعثرة بالماء) يحسن من ذوبانية هذا الدواء في الوسط المائي، كما أن اتساع القمم و انزياحها في طيف الـ FTIR التي تعزى لـ N-H للأميد N-H stretching mode of amide، قد يدل على وجود نوعين من المجموعات بعضها حر و الآخر مرتبط و قد يعزى لتشكيل روابط هيدروجينية بين مجموعات الهيدروكسيلية للبوفايدون وغيره من البلمرات المدروسة مع بروتونات الأميد للغليميبيرايد.

## التوصيات والمقترحات (Suggestions and Recommendations):

- دراسة الصيغ المحضرة باستخدام تقنية المسح الحراري التفاضلي Differential Scanning Calorimetry DSC، و انعراج الأشعة السينية X-ray diffraction، و المجهر الإلكتروني الماسح SEM.
- استخدام تقنية المبعثرات الصلبة لاختبار ذوبانية مشتقات أخرى لأدوية الداء السكري من النمط الثاني من مجموعة السلفونيل يوريا.
- إجراء اختبارات الثبات المسرعة (Accelerated Stability Tests) للقوالب المدروسة.
- متابعة الدراسة في العضوية الحية *in-vivo*، على أقراص محضرة من المبعثرات الصلبة، ومقارنة النتائج ودراسة الارتباط مع نتائج التحرر في الزجاج *in-vitro*.
- متابعة الدراسة (إجراء الدراسة لنفس المادة الغليمبيرايد) في الزجاج وفي العضوية الحية باستعمال مشتقات أخرى محبة للماء مثل: التوين 80، مركبات السيكلودكستريانات، وذلك لمعرفة سلوك الانحلال و التحرر للقوالب الجديدة المَحضَّرة.

## الملخص باللغة العربية (Summary)

يهدف هذا البحث إلى تحضير صيغ صيدلانية تحتوي على الغليمبيرايد (GLM) (أحد مضادات الداء السكري "antidiabetic" النمط الثاني (Type II) قليل الانحلال في الماء و مقارنة استراتيجيات مختلفة لتعزيز ذوبانيته، و اختيار الصيغة الأفضل. تم استثمار و استخدام صيغ للغليمبيرايد بشكل مبعثرات صلبة بالصهر و التحثير بعد تبريد المصهور مع وحيدة شحومات الغليسيرول GMS، و البولوكسامير 188، و البولي ايتيلين غليكول PEG<sub>4000</sub>، و بنسبة و زنيّة غليمبيرايد: سواغ حامل ( carrier : drug ) 19 : 1 على التوالي ، أو بشكل مزيج فيزيائي مع وحيدة شحومات الغليسيرول MSG، أو الهيدروكسي بروبيل ميتيل سيليلوز HPMC، أو البولوكسامير 188، أو البولي ايتيلين غليكول PEG<sub>4000</sub>، أو البوفيدون (PVPK<sub>30</sub>)، بنفس النسب السابقة ( carrier : drug ) 19 : 1 على التوالي. تم التحري عن الانحلالية في وسط من دائرة الفوسفات عند باهاء ( pH=6.8 ) باستخدام جهاز الذوبان وفق USP34 و طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR. أظهرت النتائج أن كلا طريقتي التحضير كانتا فعاليتين في زيادة معدل ذوبان الغليمبيرايد. دلت النتائج أن طرائق التحضير بشكل مبعثرات صلبة و مزائج فيزيائية كانت قادرة على تحسين ذوبان الغليمبيرايد ، بشكل واضح في الشروط المستخدمة و وفق النسب السابقة في حال PEG<sub>4000</sub>، Polox 188، PVPK<sub>30</sub>، بينما كان التأثير قليل في حال HPMC و GMS. تظهر هذه النتائج دور البولوكسامير 188 و البولي ايتيلين غليكول 4000 و البوفيدون كملرات واعدة لزيادة معدل ذوبان GLM. كما يمكن استخدام HPMC و MSG في صيغ تحرر مديد لهذا الدواء.

**الكلمات المفتاحية:** غليمبيرايد GLM، معززات الذوبانية، المبعثرات الصلبة، مزيج فيزيائي، وحيدة شحومات الغليسيرول MSG، هيدروكسي بروبيل ميتيل سيليلوز HPMC، البولي ايتيلين غليكول 4000، البولوكسامير 188، بوفيدون K<sub>30</sub>.

## (Summary) الملخص باللغة الانكليزية

---

The **aim** of the present investigation was to improve the dissolution properties of glimepiride. The oral antidiabetic drug, glimepiride, was chosen as a model drug because of its low dose and poor solubility. One possible way to overcome this problem is to prepare solid dispersions of the drug with inert carriers, in an attempt to improve the dissolution of poorly soluble glimepiride. The solid dispersions were prepared by the fusion method using 1:19 proportions of drug : carrier of water dispersible inert carriers such as glycerol monostearate (MSG), poloxamer 188 (Polox188), polyethylene glycol (PEG<sub>4000</sub>), in the ratio of 1:19. On the other side physical mixtures of glimepiride with MSG, hydroxyl propyl methylcellulose (HPMC), Polox188, PEG<sub>4000</sub>, and Povidon (PVP-k<sub>30</sub>) were also prepared in the same ratio of 1:19. Both the prepared solid dispersion systems and physical mixtures were evaluated for solubility and dissolution studies. *In vitro* drug release of the solid dispersions was studied in USP XXXIV dissolution apparatus (apparatus 2, 75 rpm) using 900 ml of phosphate buffer pH 6.8, at 37± 0.5°C. The dissolution rates of glimepiride were increased "after 1 hour" by 1.65, 2.2, 4.6, 4.7, and 12.4 folds with MSG; HPMC; Polox188, PEG<sub>4000</sub>, and PVP-k<sub>30</sub> as carrier respectively, when compared to drug alone. Both the physical mixture and solid dispersions of glimepiride, and carriers, were characterized by FTIR.

The FTIR spectra could indicate to establishment of hydrogen bonds between the drug and the different carriers.

**Keywords:** Glimepiride; dissolution enhancer ; Solid dispersion; Physical mixture; Glyceryl Monostearate; Hydroxypropyl Methyl Cellulose; PEG<sub>4000</sub>; Poloxamer 188; Povidone PVP-K<sub>30</sub>.

## : Bibliography المراجع

---

1. Alexander T. Florence, An introduction to clinical Pharmaceutics, 2010, Pharmaceutical press publication, London, UK. ISBN 97808536919.
2. Allen L.V., Popovich N.G. and Ansel H. C., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, NINTH EDITION, 2011, Lippincott Williams &Wilkins, a Wolters Kluwer business.
3. Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., et al., Theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 1995; 12, p:413-420.
4. Ashford M., Assessment of biopharmaceutical properties, *Pharmaceutics, The science of dosage form design*, M.E Aulton, Second edition, Churchill living stone, London 2002; p:262-265.
5. Bennett P.N., Brown M.J., Clinical pharmacology, Tenth edition, Churchill living stone, Elsevier 2008; p:627-636 .
6. Bharate S. S., Bharate S.B., Bajaj A.N., Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review, *Journal of Excipients and Food Chemistry*, 2010; 1(3).
7. British Pharmacopoeia Commission, British Pharmacopoeia, Volume V, 2011; Appendix I D. Buffer Solutions.
8. Buhler V., Polyvinylpyrrolidone-Excipients for pharmaceuticals: Povidone, Crospovidone and Copovidone, Springer 2005; p:6, 20, 28, 70-73, 102, 210-215.
9. Chadha R., Kapoor V.K., Kumar A., Analytical techniques used to characterize drug-polyvinylpyrrolidone systems in solid and liquid states-An overview, *Journal of Scientific & Industrial Research*, 2006; 65, p:459-469.



10. Chen Y, Zhang GGZ, Neilly J, Marsh K, Mawhinney D, Sanzgiri YD. Enhancing the bioavailability of ABT-963 using solid dispersion containing pluronic F-68. *Int J Pharm* 2004;286:69-80.
11. Chiou WL, Rigelman S. Pharmaceutical application of solid dispersion system. *J Pharm Sci* 1971;60:1281-302.
12. Collett J., Moreton C., Modified-release peroral dosage forms, *Pharmaceutics, The science of dosage form design*, M.E Aulton, Second edition , Churchill living stone, London 2002; p:289-305 .
13. Costa P., Sousa Lobo J.M., Modeling and comparison of dissolution profiles: Review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001; 13, p:123-133.
14. Dabbagh M.A., Ford J.L., Rubinstein M.H., et al., Effects of polymer particle size, compaction pressure and hydrophilic polymers on drug release from matrices containing ethylcellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 1996; 140, p:85-95.
15. Dressman J.B., Fleisher D., Mixing-tank model for predicting dissolution rate control of oral absorption. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1986; 75(2), p:109-116.
16. Florey K., Analytical profiles of drug substances, Volume 6, By Academic Press, Inc., 1977; p:467.
17. Forster A., Hempenstall J., Tucker I., et al., Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis, *International Journal of Pharmaceutics*, 2001; 226, p: 147-161.
18. Fredenberg S., Wahlgren M., Reslow M., et al., The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems-A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011; 415, p:34-52.
19. Frenning G., Modelling drug release from inert matrix systems: From moving-boundary to continuous-field descriptions. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011; 418, p:88-99.

20. Gad S.C., *Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and processes*, USA, by John Wiley & Sons, 2008; p:348-349.
21. Grunenberg A, Keil B, Henck JO. (1995). Polymorphism in binary mixtures as exemplified by nimodipine. *Int J Pharm* 118: 11–21.
22. Hannaman A., Michell C., Cross J.T., *Diabetes Mellitus, Internal Medicine Review Core Curriculum (Endocrinology)*, 13th Edition; pp. 7-30; 7-37, 2009-2010, Medstudy®, Colorado Springs, Colorado, 80937; (800) 841-0547.
23. Harland R.S., Gazzaniga A., Edvige Sangalli M., et al., Drug/polymer matrix swelling and dissolution. *Pharmaceutical Research*, 1988; 5, p:488-494.
24. Higuchi T., Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, 1961; 11, p:85-97.
25. Higuchi T., Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspensions. *Journal of Pharmaceutical sciences*, 1961; 50, p:874-875.
26. Hirasawa N, Danij K, Haruna M, Otsuka A. Physicochemical characterization and drug release studies of naproxen solid dispersions using lactose as a carrier. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1998;46:1027-30.
27. Jayanthi B., Mohanta G.P., Manavalan R., Per oral extended release products- An overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2011; 01(02), p:50-55.
28. Ju Kim C., *Advanced pharmaceuticals: Physiochemical principles*, New York by CRC Press, 2004; p:260-267.
29. Karavas E, Ktistis G, Xenakis A, Georgarakis E. Miscibility behavior and formation mechanism of stabilized felodipine-polyvinylpyrrolidone amorphous solid dispersions. *Drug Dev Ind Pharm* 2005;31:473-89.

30. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J., Basic & Clinical Pharmacology, 11<sup>th</sup> Edition, New York copyright© The Mc Graw-Hill, 2009; p:23.
31. Kaunisto E., Marucci M., Borgquist P., et al., Mechanistic modeling of drug release from polymer-coated and swelling and dissolving polymer matrix systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011; 418, p:54-77.
32. Kiran T., Shastri N., Ramakrishna S., Sadanandam M., Surface Solid Dispersion Of Glimepiride For Enhancement Of Dissolution Rate, **2009**, *International Journal of PharmTech Research*, Vol.1, No.3, pp 822-831.
33. Korsmeyer R.W., Peppas N.A., Effects of the morphology of hydrophilic polymeric matrices on the diffusion and release of water soluble drugs. *Journal of Membrane Science*, 1981; 9(3), p:211-227.
34. Kutz M., Biomedical engineering and design handbook: Applications, Vol.2, Second edition, New York © Mc Graw - Hill , 2009; Chapter 6, p:161,176.
35. Landau S., Everitt B.S., A Handbook of statistical analyses using SPSS, by Chapman & Hall/CRC Press LLC, 2004.
36. Lehn, J. M. Supramolecular Chemistry; VCH: Weinheim, Germany, 1995; *Molecular* 4, 117-212.
37. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm* 2000;50:47-60.
38. Liu C, Liu C, Desai KGH. Enhancement of dissolution rate of valdecoxib using solid dispersions with polyethylene glycol 4000. *Drug Dev Ind Pharm* 2005;31:1-10.
39. Lobenberg R, Amidon GL. (2000). Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *Eur J Pharm Biopharm* 50:3–12.

40. Mehta K, Kislalioglu S, Phuapradit W, Malick W, Shah N. Multi-unit controlled release systems of Nifedipine and Nifedipine:Pluronic F-68 solid dispersions: characterization of release mechanisms. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28:275-85.
41. Mockel J., Lippold B.C., Zero order release from hydrocolloid matrices. *Pharmaceutical Research*, 1993; 10, p:1066-1070.
42. Nair R., Gonen S., Hoag S.W., Influence of polyethylene glycol and povidone on the polymorphic transformation and solubility of carbamazepine, *International Journal of Pharmaceutics*, 2002; 240, p:11-22.
43. Nokhodchi A, Javadzadeh Y, Reza M, Barzegar JM. The effect of type and concentration of vehicles on the dissolution rates of a poorly water soluble drug (indomethacin) from liquisolid compacts. *J Pharm Pharm Sci.* 2005;8:18-25.
44. Okimoto K, Miyake M, Ibuki R, Yasumura M, Ohnishi N, Nakai T. Dissolution mechanism and rate of solid dispersion particles of nivaldipine with hydroxypropylmethylcellulose. *Int J Pharm* 1997;159:85-93.
45. Peppas N.A., Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 1985; 60, p:110-111.
46. Peppas N.A., Sahlin J.J., A simple equation for the description of solute release.III. Coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*, 1989; 57, p:169-172.
47. Pillay V., Fassihi R., Electrolyte-induced compositional heterogeneity: a novel approach for rate-controlled oral drug delivery. *Journal of Pharmaceutical sciences*, 1999;88(11), p:1140-1148 .
48. Podczeczek F., Comparison of in vitro dissolution profiles by calculating mean dissolution time (MDT) or mean residence time (MRT). *International Journal of Pharmaceutics*,1993;97, p:93-100.
49. Qiu Y., Rational design of oral modified-release drug delivery systems, *Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory*

*and practice*, Y. Oiu, et al., First edition, USA, Copyright©Elsevier, 2009; p:469-475 .

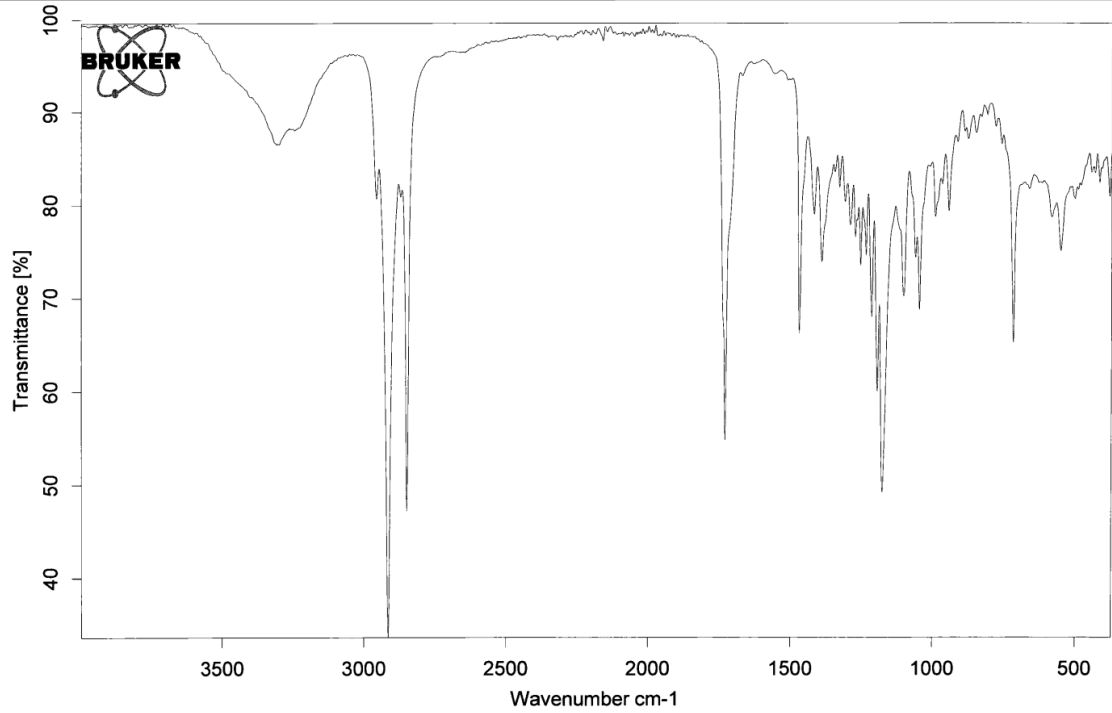
50. Ranade V.V., Hollinger M.A., Drug delivery systems, Second edition, Chapter 5, New York by CRC Press LLC, 2004; p:155-210 .
51. Reading M., Craig D. Q. M., Principles of differential scanning calorimetry, *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*, CRC Press, 2006; p:76.
52. Rekharsky M.V., Inoue Y. Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins. *Chem Rev.* 1998, 98:1875-1918. DOI: cr970015o.
53. Rinaki E., Dokoumetzidis A., Macheras P., The mean dissolution time depends on dose/solubility ratio. *Pharmaceutical Research*, 2003; 20(3), p:406-408.
54. Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6<sup>th</sup> Edition. *Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association*, London, 2009.
55. Sackett C.K., Narasimhan B., Mathematical modeling of polymer erosion: Consequences for drug delivery. *Journal of Pharmaceutics*, 2011; 418, p:104-114.
56. Saettone MF, Giannacini B, Delmonte G, Campigli V, Tota G, LaMarca F. Solubilization of tropicamide by poloxamers: physicochemical data and activity data in rabbits and humans. *Int J Pharm* 1988;43:67-76.
57. Sekiguchi K, Obi N. Studies on absorption of eutectic mixture-I. *Chem Pharm Bull* 1961;9:866-72.
58. Serajuddin A. Solid dispersion of poorly water soluble drugs: early promises, subsequent problems and recent breakthroughs. *J Pharm Sci* 1999;88:1058-66.
59. Siepmann F., Siepmann J., Walther M., et al., Polymer blends for controlled release coatings, *Journal of Controlled Release*, 2008; 125, p:1-15.

60. Siepmann J., Siepmann F., Mathematical modeling of drug delivery: Review. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008; 364, p:328-343.
61. Siepmann J., Siepmann F., Mathematical modeling of drug delivery: Review. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008; 364, p:328-343.
62. Singh I., Kumar P., Rani N., et al., Investigation of different lipid based materials as matrices designed to control the release of a hydrophobic drug. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2009; 1(3), p:158-163.
63. Singhvi G., Singh M., Review: In-Vitro drug release characterization models. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, 2011; 2(1), p:77-84.
64. Subhedar P., Naik J.B., Muley D.N., Effect of polymer concentration on sustained release microparticles of metformin hydrochloride prepared by using spray dryer. *Polymer-Plastic Technology and Engineering*, 2010; p:49-267-271.
65. Sultan Khan M.S., Hussain S.M.I., Rahim M.A., Islam S., Talukder M.M.U., The Study of Hypoglycemic effect of microencapsulated Glimpiride In Long Evans Rats, *International Journal of Advances in Pharmaceutics*, 1 (1) 2012.
66. Sweetman S.C., Martindale: The complete drug reference, drug reference, 36 Edition, Vol. I, London© Pharmaceutical Press 2009.
67. The United States Pharmacopeia34–National Formulary29 (USP34-NF29),USP Convention Inc., 2011.
68. Troy D., Hauber M.J., Remington: the science and practice of pharmacy, 21 Edition, Lippincott Williams & Wilkins 2005; p:939-947.
69. Verheyen S, Blaton N, Kinget R, Van den Mooter G. Mechanism of increased dissolution of diazepam and temazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersions. *Int J Pharm* 2002;249:45-58.

70. Winters, C.S.; York, P.; Timmins, P. Solid state examination of a gliclazide: beta-cyclodextrin complex. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, V 5, 1997 , pp. 209-214(6).
71. Xiao Ning, Jin Sun, Xiaopeng Han, Yue Wu, Zhongtian Yan, Jihong Han, and Zhonggui He, Strategies to improve dissolution and oral absorption of glimepiride tablets: solid dispersion versus micronization techniques, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2011; 37(6): 727–736, 2011 Informa Healthcare USA, In.
72. Yang L., Johnson B., Fassihi R., Determination of continuous changes in gel layer thickness of poly(ethylene oxide) and HPMC tablets undergoing hydration:a texture analysis study. *Pharmaceutical Research*, 1988;15(12), p:1902-1906.
73. Zheng Y, Haworth IS, Zuo Z, Chow MS, Chow AH. Physicochemical and structural characterization of Quercetin-b-Cyclodextrin complexes. *J Pharm Sci* 2005;94:1079-1089.

**74.** رسالة ماجستير الصيدلاني عبد الخالق محمد معن الزهري اليافي ماجستير -قسم الصيدلانيات،  
تحضير وتقييم أشكال صيدلانية صلبة مديدة التأثير لمادة بروبيل ثيويوراسيل في الزجاج In  
كلية الصيدلة جامعة دمشق، 2013، **vitro**

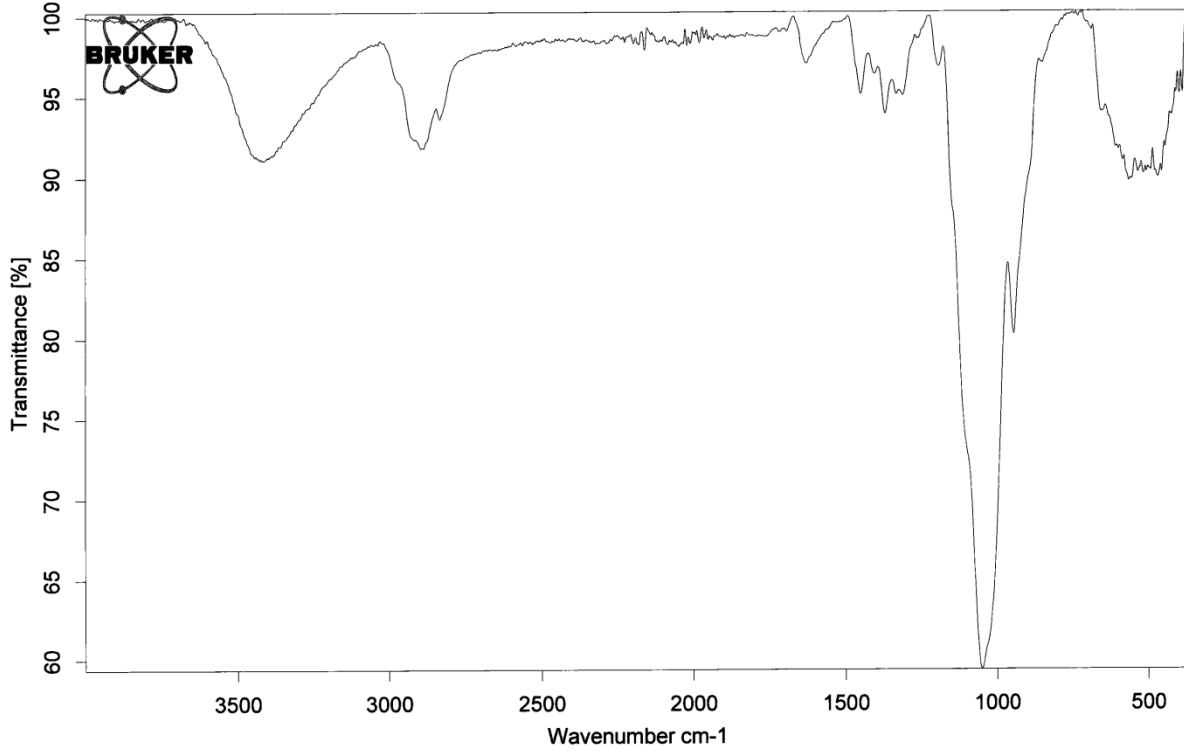
الملحق (1 - Appendix) : طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء للسواغات النقية.



C:\Program Files\OPUS_65\MEAS\pure MSGLYCOLATE.0	pure MSGLYCOLATE	Instrument type and / or accessory	08/07/2013
--	------------------	------------------------------------	------------

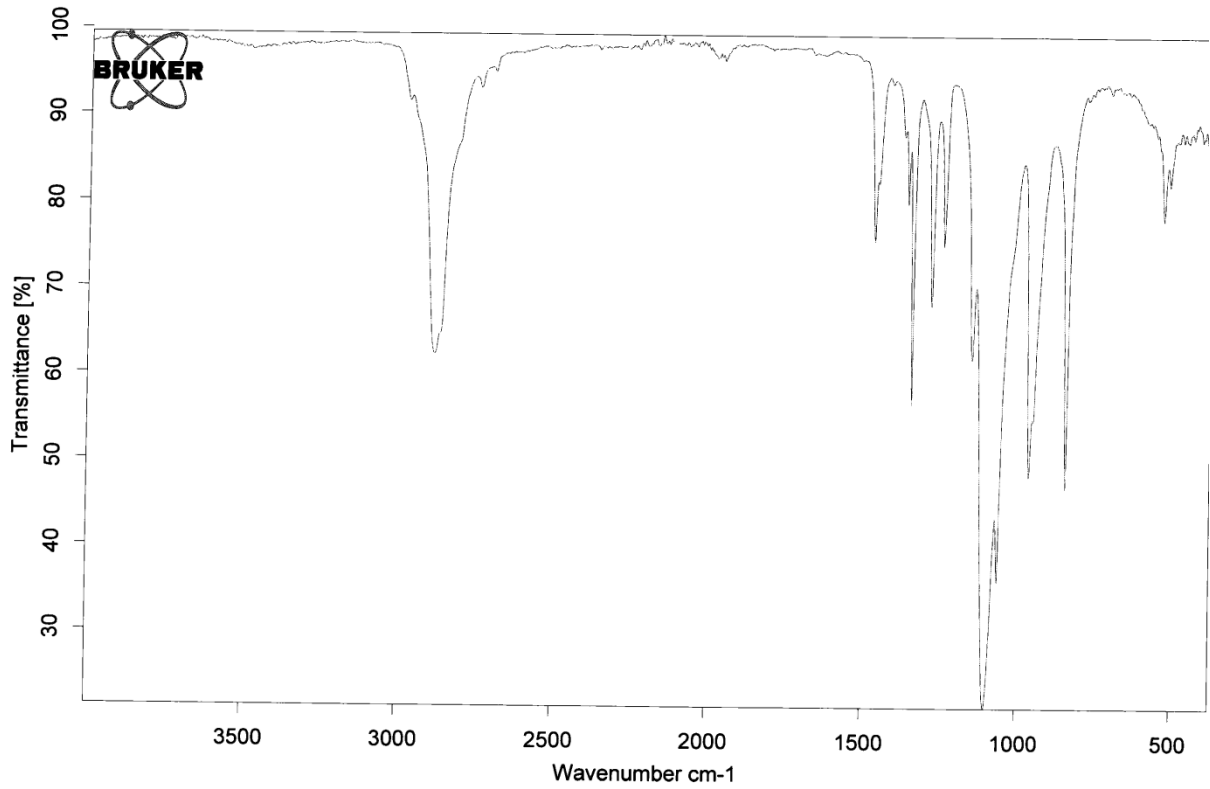
الشكل (21): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة مونو ستيترات الغليسيرول النقية.





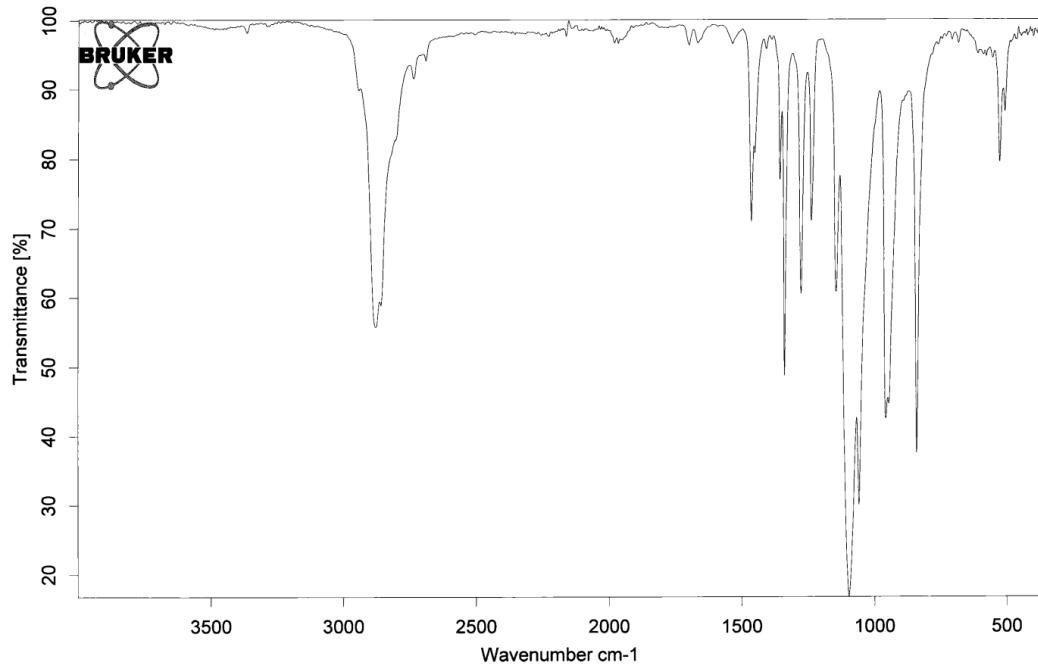
C:\Program Files\OPUS_65\MEAS\pure HPMCELLULOSE.0	pure HPMCELLULOSE	Instrument type and / or accessory	08/07/2013
---	-------------------	------------------------------------	------------

الشكل (22): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة هيدروكسي بروبيل ميتيل سيليلوز HPMC النقية.



C:\Program Files\OPUS_65\MEAS\pure poloxamer188.0	pure poloxamer188	Instrument type and / or accessory	08/07/2013
---	-------------------	------------------------------------	------------

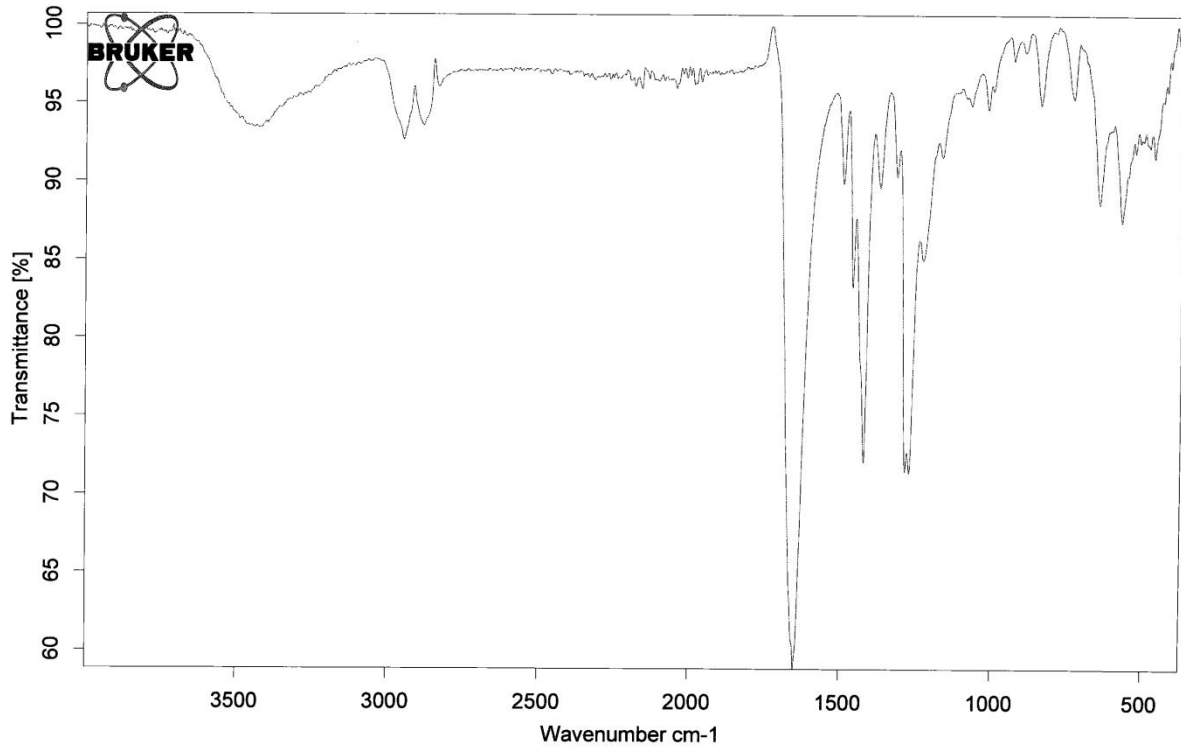
الشكل (23): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة البولوكسامير 188 النقية.



الشكل

C:\Program Files\OPUS_65\MEAS\PURE FEG4000.0	PURE FEG4000	Instrument type and / or accessory	08/07/2013
--	--------------	------------------------------------	------------

(24): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة البولي إيثيلين غليكول 4000 (PEG<sub>4000</sub>) النقية.



C:\Program Files\OPUS_65\MEAS\pure PVP-K30.0	pure PVP-K30	Instrument type and / or accessory	08/07/2013
--	--------------	------------------------------------	------------

الشكل (25): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة البولي فينيل بيروليدون -PVP-  
.K<sub>30</sub>