

جامعة حلب
كلية الصيدلة
قسم الكيمياء الصيدلانية والرقابة الدوائية

مراقبة الجفادات الفموية المحضرة لدواء مضاد التهاب غير ستيرويدي

بحث أعد لنيل درجة الماجستير في مراقبة الأدوية

إعداد:

الصيدلانية رولا مورييس سفر

إشراف:

الدكتور وسيم عبد الواحد	الأستاذ الدكتور مصطفى فواز شحنة
المدرس في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية	الأستاذ في قسم الكيمياء الصيدلانية والرقابة الدوائية
كلية الصيدلة/جامعة حلب/سوريا	كلية الصيدلة/جامعة حلب/سوريا

بالتعاون مع:

الأستاذ الدكتور حاتم فيسي
الأستاذ في قسم التكنولوجيا الصيدلانية
مخبر Lagep/جامعة ليون الأولى/فرنسا

جزيل الشكر إلى:

- لجنة الحكم الممثلة بالأساتذة الدكتور أحمد الحسن والدكتور تميم حماد.
- إدارة مخبر لاجب Iagep في جامعة ليون الأولى الممثلة بمديرها الأستاذ الدكتور حاتم فيسي المحترم على كل ما قدمته من تسهيلات لإنجاز قسم مهم من البحث في مخبرها المتميز.
- الوكالة الجامعية الفرانكوفونية وأخص بالشكر الحرم الجامعي الرقمي الفرانكوفوني في جامعة حلب ممثلاً بمديره الدكتور محمد هيثم إبراهيم المحترم على المنحة التي قدمتها الوكالة الجامعية الفرانكوفونية والتي ساهمت بإنجاز قسم مهم من البحث ضمن مخبر لاجب Iagep في فرنسا.
- م عمل آسيا للصناعات الدوائية (حلب ،سوريا) لمساهمته المهمة في إنجاز بعض الاختبارات وتقديم المواد اللازمة لإجرائها.
- إدارة جامعة حلب الممثلة بالدكتور أحمد خليل المحترم وكل من ساهم في إنجاز هذا العمل من إداريين ومخبريين.
- كما أتقدم بالشكر الكبير مع احترامي الجزيل لأساتذتي الأفاضل الأستاذ الدكتور مصطفى فواز شحنة والدكتور وسيم عبد الواحد على كل ما قدماه لي من علم ودعم وجهد.
- أصدقائي الأعزاء وأخص بالذكر الصيدلانية ليانا شحط والصيدلاني سامر هوشة وزوجته الصيدلانية وسام زم والدكتور نادر قلعه جي والمهندسة جمال حاكم والمهندس غالب بنود.
- أخيراً أتقدم بأعظم الشكر لأهلي وزوجي وأولادي عرفاناً مني بأهمية تضحياتهم الكبيرة والمستمرة في سبيل نجاحي.



جامعة حلب

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلانية والرقابة الدوائية

تصريح

أصّرَح بأن هذا البحث بعنوان " مراقبة الجفادات الفموية المحضّرة لدواء مضاد التهاب غير ستيرويدي" لم يسبق أن قُبل للحصول على أية شهادة، ولا هو مقدّم حالياً للحصول على شهادة أخرى.
المرشحة

رولا سفر

DECLARATION

I hereby certify that this work has not been accepted for any degree or it is not submitted to any other degree

Candidate

Roula safar

جامعة حلب

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلانية والرقابة الدوائية

شهادة

أشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة هو نتيجة بحث علمي قامت به المرشحة رولا سفر، تحت إشراف الدكتور مصطفى فواز شحنة الأستاذ في قسم الكيمياء الصيدلانية والرقابة الدوائية من كلية الصيدلة في جامعة حلب، ومشاركة الدكتور وسيم عبد الواحد المدرس في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية،

وأبي رجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع مؤثق في النص.

المرشحة المشرف المشارك المشرف الرئيسي

رولا سفر الدكتور وسيم عبد الواحد الأستاذ الدكتور مصطفى فواز شحنة

حلب في 2011/7/7

TESTIMONY

We witness that the described work in this treatise is the result of scientific search conducted by the candidate Roula Safar under the supervision of Prof. Mustafa Fawaz CHEHNA, professor at the department of pharmaceutical chemistry and quality control, Faculty of Pharmacy, University of Aleppo, with the participation of Dr. Wassim ABDELWAHED, teacher in the department of pharmaceutics and pharmaceutical technology. Any other references mentioned in this work are documented in the text of the treatise.

Candidate

Assistant supervisor

Main supervisor

Roula SAFAR

Dr. W. ABDELWAHED

Prof.. M. F. CHEHNA

ملخص البحث

تمّ في هذا البحث تطوير صيغة لجفادات فموية حاوية على مضاد التهاب غير ستيروئيدي وهو ديكلوفيناك صوديوم، كما تمّت مراقبة هذه الجفادات المحضرة ودراسة ثباتيتها المسرعة.

في المرحلة الأولى من الدراسة، حُضرت جفادات فموية بحل الدواء ضمن معلق للمانيتول في محلول مائي للبولي فينيل بيروليدون PVP K-30 والأسبارتام. تمّت تعبئة المزيج ضمن تجاويف بليسترات مصنوعة من مادة البولي فينيل كلوريد PVC ومن ثم خضعت لعملية التجفيد.

ويهدف تطوير صيغة الجفادات الفموية وتقييم دور السواغات الداخلة في تركيبها، تمّ تحضير عدة صيغ حاوية على نسب مختلفة من المانيتول والبولي فينيل بيروليدون. تمّ تحديد مواصفات الجفادات الفموية الناتجة من حيث زمن التفنت والقساوة والهشاشة والرطوبة المتبقية كما أُجريت دراسات تحرر الدواء. أظهرت نتائج الاختبارات المختلفة أنّ الجفادات الفموية الحاوية على النسبة الأعلى من المانيتول والنسبة الأقل من البولي فينيل بيروليدون امتلكت أفضل المواصفات. كما تمّ تقييم الحالة البلورية للديكلوفيناك صوديوم والسواغات الأخرى الداخلة بالصيغة باستخدام جهاز التحليل الحراري الماسح المقارن DSC وجهاز قياس انحراف أشعة X وذلك بهدف الكشف عن التغيرات المحتملة خلال عملية التجفيد. بيّنت النتائج أنّ ديكلوفيناك صوديوم تحول بشكل جزئي إلى الحالة غير البلورية في حين بقي المانيتول والأسبارتام في الحالة البلورية.

طبقت في المرحلة التالية عدة حلقات تجفيد ذات أزمنة مختلفة من التجفيد الأولي والثانوي وذلك بهدف تقييم تأثير شروط عملية التجفيد على مواصفات الجفادات الفموية الناتجة، وبحسب نتائج الاختبارات المطبقة كانت الجفادات الفموية الناتجة عن حلقة التجفيد الأطول مفضلة، حيث امتلكت أقل نسبة من الرطوبة المتبقية، أما بالنسبة للمواصفات الأخرى فقد كانت جميع الجفادات الفموية الناتجة عن حلقات التجفيد المختلفة ذات مواصفات جيدة ومقبولة ويمكن مقارنتها ببعض المستحضرات المسوّقة تجارياً.

تمّ في المرحلة الثانية من البحث تقييم الثباتية المسرعة للجفادات الفموية المحضرة بحسب الصيغة المختارة كأفضل صيغة وبحسب شروط حلقة التجفيد المثلى. حُضرت ثلاث وجبات من الجفادات الفموية وغلّفت بغلافين من البارافين والألمنيوم وحُفظت ضمن حاضنة الثبات بحسب الشروط الموصى بها من قبل منظمة توحيد المعايير ICH، تمّ اختبار عدد مناسب من العينات عند اللحظة صفر وبعد ثلاثة أشهر وبعد ستة أشهر. تمّ تقييم كل من المظهر الخارجي والقساوة وزمن التفنت والرطوبة المتبقية وتجانس الوحدات الجرعية، كما تمّت دراسة تحرر الدواء وتحديد المحتوى الدوائي وتحاليل حرارية.

أظهرت نتائج دراسة الثباتية المسرعة زيادة في قساوة الجفادات الفموية ونسبة الرطوبة المتبقية ضمنها بدون أيّ تأثير سلبي مهم على زمن التفنت أو تحرر الدواء من الجفادات الفموية. كما أكدت نتائج مقايسة الدواء ثبات الدواء ضمن الجفادات الفموية وبقائه ضمن النسب المسموح بها بحسب دستور الأدوية. كما أظهرت نتائج التحليل الحراري للمانيتول والديكلوفيناك صوديوم عند اللحظة صفر وبعد ستة أشهر الحفاظ على الحالة البلورية ضمن الجفادات الفموية. كما أكدت نتائج التحليل باستخدام مقياس طيف الأشعة تحت الحمراء المحول حسب فورييه عدم وجود أي تداخل بين الدواء والسواغات الداخلة في الصيغة.

المحتويات

1	1-الدراسة النظرية
1	1-1-المحة عن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
1	1-1-1-آلية التأثير
2	2-1-1-الاستعمالات وطريقة الإعطاء
4	3-1-1-التأثيرات الجانبية لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
7	4-1-1-فرط الجرعة
7	5-1-1-التحذيرات
9	2-2-1-لمحة عن ديكلوفيناك صوديوم
9	1-2-1-البنية والخصائص الفيزيائية للديكلوفيناك صوديوم
9	1-1-2-1-الوصف
9	2-1-2-1-الخواص الفيزيائية
9	3-1-2-1-الأشكال الصيدلانية المذكورة في دساتير الأدوية
10	2-2-1-الحركات الدوائية
10	3-2-1-تأثير الديكلوفيناك وطريقة استعماله
11	4-2-1-التداخلات الدوائية
12	5-2-1-التحذيرات
13	3-1-الجفادات الفموية
14	1-3-1-طرق تصنيع المضغوطات المبعثرة فموياً
14	1-1-3-1-تقنيع الطعم
14	2-1-3-1-إدخال الدواء المقنع الطعم/غير المقنع الطعم ضمن قالب المضغوظة
16	3-1-3-1-التعبئة
16	2-3-1-الاختبارات المطبقة على المضغوظات المبعثرة فموياً
16	1-2-3-1-الفحوص الحسية
16	2-2-3-1-فحص النفتت
16	3-2-3-1-فحص الهشاشية وفحص القساوة
17	4-2-3-1-فحص الانحلال
17	3-3-1-الاختبارات الإضافية المطبقة على الجفادات الفموية
17	1-3-3-1-التحليل الحرارية
19	2-3-3-1-تحديد المحتوى من الرطوبة المتبقية
20	3-3-3-1-التحليل باستخدام جهاز قياس انحراف أشعة X

21	4-1 التجميد
21	1-4-1 مبدأ عملية التجميد
22	2-4-1 ميزات عملية التجميد
22	3-4-1 تصميم حلقة تجميد فعالة
22	1-3-4-1 درجة حرارة التحول الزجاجي
22	2-3-4-1 درجة حرارة انهيار الجفافة (T_{col})
22	3-3-4-1 درجة حرارة التبلور (T_{cry})
23	4-3-4-1 درجة حرارة التبلور المشترك (T_{eut})
23	4-4-1 مراحل عملية التجميد
23	1-4-4-1 مرحلة التجميد
24	2-4-4-1 المعالجة الحرارية السابقة لعملية التجميد
25	3-4-4-1 عملية التجميد
27	5-4-1 تأثير السواغات
27	1-5-4-1 عوامل البناء
29	2-5-4-1 عوامل فعالة على السطح
29	3-5-4-1 المثبتات
33	4-5-4-1 الوقاءات
35	5-1 أهمية البحث
36	2- الدراسة العملية
36	1-2 تحضير ومراقبة الجفادات الفموية
36	1-1-2 الأجهزة والأدوات
37	2-1-2 المواد
37	3-1-2 طرائق العمل
37	1-3-1-2 تحضير قالب الجفادات الفموية
42	2-3-1-2 تحضير الجفادات الفموية الحاوية على ديكلوفيناك صوديوم
47	3-3-1-2 تطوير حلقة التجميد
50	2- دراسة الثباتية المسرعة
50	1-2-2 الأجهزة والأدوات
50	2-2-2 المواد والمحلات
50	3-2-2 طرائق العمل
50	1-3-2-2 تحضير العينات
51	2-3-2-2 الاختبارات المطبقة

55	3-2 النتائج والمناقشة
55	1-3-2 تأثير السواغات في مواصفات الجفادات الفموية
56	1-1-3-2 تأثير نسبة المانيتول في مواصفات الجفادات الفموية
57	2-1-3-2 تأثير نسبة البولي فينيل بيروليدون في مواصفات الجفادات الفموية
58	3-1-3-2 تأثير اللاكتوز في مواصفات الجفادات الفموية
58	4-1-3-2 تطوير صيغة الجفادات الفموية
60	2-3-2 نتائج الاختبارات المطبقة على الجفادات الفموية الحاوية على ديكلوفيناك صوديوم والمحضرة حسب حلقة التجفيد CI
68	3-3-2 تطوير حلقة التجفيد
68	1-3-3-2 تحديد درجة حرارة التحول الزجاجي (T'_g)
68	2-3-3-2 تحديد درجة حرارة انهيار الجفادة (T_{col})
69	3-3-3-2 تحديد زمن انتهاء التجفيد الأولي
70	4-3-3-2 دراسة تأثير شروط عملية التجفيد في مواصفات الجفادات الفموية
79	4-3-2 نتائج دراسة الثباتية المسرعة
79	1-4-3-2 المظهر الخارجي
79	2-4-3-2 زمن تفتت الجفادات الفموية
79	3-4-3-2 قساوة الجفادات الفموية
80	4-4-3-2 الرطوبة المتبقية في الجفادات الفموية
82	5-4-3-2 دراسات تحرر الديكلوفيناك صوديوم من الجفادات الفموية
86	6-4-3-2 نتائج تحليل الجفادات الفموية حرارياً
86	7-4-3-2 نتائج مقايسة الديكلوفيناك صوديوم بواسطة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC
89	8-4-3-2 تجانس الوحدات الجرعية
90	9-4-3-2 نتائج التحليل باستخدام مقياس طيف الأشعة تحت الحمراء المحول حسب فورييه
92	3-الاستنتاجات
93	4-التوصيات
94	5-الملخص Abstract
95	6-الأبحاث المنشورة والنشاط العلمي
96	7-المراجع
102	8-قائمة الأشكال
105	9-قائمة الجداول