



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
كلية الصيدلة
قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية

صياغة مضغوطات قلبية مديدة التحرر من الميثيل دوبا باستخدام متماثرات محبة للماء

دراسة أُعدت لنيل درجة الماجستير في تصميم ومراقبة الدواء

إعداد الطالبة
رنا جمال اسماعيل

إشراف

المشرف الرئيسي
د. فاتن مدني
كلية الصيدلة - جامعة تشرين

المشرف المشارك
د. تميم حماد
كلية الصيدلة - جامعة تشرين

فُدمت هذه الدراسة استكمالاً لمتطلبات نيل درجة الماجستير في تصميم ومراقبة الدواء في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين.

This thesis has been submitted as a partial fulfillment of requirement for the degree of master in Drug Design & Quality Control at Pharmaceutical Department- Faculty of Pharmacy- Tishreen University.

المُرشحة

رنا جمال اسماعيل



تصريح

أُصِرَّحُ بأن هذا البحث "صياغة مضغوطات قلبية مديدة التحرر من الميتيل دوبا باستخدام ممتاثرات محبة للماء" لم يسبق أن قُبل للحصول على شهادة، ولا هو مقدم حالياً للحصول على أية شهادة أخرى.

المُرَشَّحة

ربا جمال اسماعيل



تاريخ: 2015/ 5 / 27

Declaration

This is to declare that, this work "Formulation of methyldopa sustained release matrix tablets using hydrophilic polymers", has not been being submitted concurrently for any other degree.

Candidate

Ruba Jamal Ismail



Date: 27 / 5 /2015

شهادة

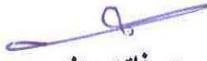
نشهد بأن البحث في هذه الأطروحة بعنوان "صياغة مضغوطات قلبية مديدة التحرر من الميتيل دوبا باستخدام ممتاثرات محبة للماء" هو نتيجة دراسة أجرتها طالبة الدراسات العليا (ريا جمال اسماعيل)، لصالح قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، لنيل درجة الماجستير اختصاص تصميم ومراقبة الدواء بإشراف:

الدكتورة فاتن مدني (مدرسة باختصاص صيدلة صناعية في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، جامعة تشرين).

الدكتور تميم حماد (أستاذ مساعد باختصاص صيدلة صناعية في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، جامعة تشرين).

إن البحث لم يقدم سابقاً، وهو غير مقدم حالياً للحصول على أية شهادة أو درجة علمية أخرى. كما أن الرجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع موثق في النص.

المشرف الرئيسي


د. فاتن مدني

المشرف المشارك


د. تميم حماد

المُرشحة

ريا جمال اسماعيل

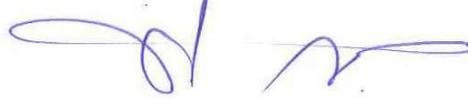


بعد الاطلاع وقيام الطالبة بالتصويبات المطلوبة:

لجنة الحكم:

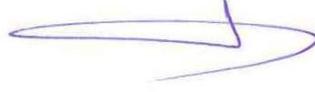
أ. د. معروف الخير

الأستاذ في كلية الصيدلة، جامعة تشرين. اختصاص: كيمياء تحليلية.



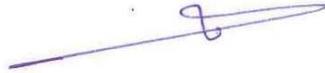
د. ندى الهوشي

المدرسة في كلية الصيدلة، جامعة تشرين. اختصاص: صيدلة صناعية.



د. فائق مدني

المدرسة في كلية الصيدلة، جامعة تشرين. اختصاص: صيدلة صناعية.



نوقشت هذه الرسالة بتاريخ 2015/05/27 وأجيزت

لجنة الحكم:

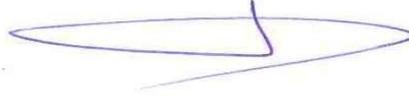
أ. د. معروف الخير

الأستاذ في كلية الصيدلة، جامعة تشرين. اختصاص: كيمياء تحليلية.



د. لمى الهوشي

المدرسة في كلية الصيدلة، جامعة تشرين. اختصاص: صيدلة صناعية.



د. فائق مدني

المدرسة في كلية الصيدلة، جامعة تشرين. اختصاص: صيدلة صناعية.



كلمة الشكر

أتوجه بالشكر والعرفان إلى:

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة تشرين

كلية الصيدلة ممثلة بكادرها الإداري والتدريسي

السادة الدكاترة أعضاء لجنة الحكم على ملاحظاتهم القيمة

الدكتورة فاتن مدني والدكتور تميم حماد لجهودهما في إنجاح هذا البحث

عائلتي لدعمها لي في كل المراحل التي مررت بها

أصدقائي وزملائي

كما أتقدم بالشكر والامتنان لكل من ساندني ومدد لي يد العون، وأهدي هذا العمل إلى جيش الوطن وأرواح

شهادتنا الأبرار

المرشحة

ربا جمال اسماعيل



جدول المحتويات

4	قائمة الأشكال
6	قائمة الجداول
7	ملخص البحث
8	مقدمة عامة
10	الدراسة النظرية
11	الفصل الأول
11	الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر
11	1.1 مقدمة
12	2.1 تعريف
13	3.1 ميزات ومساوئ الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير
14	4.1 الخواص الواجب توفرها في المادة الدوائية المرشحة للصياغة في شكل مطول التأثير
14	1.4.1 العامل الفيزيوكيميائي
14	1.1.4.1 حجم الجرعة
15	2.1.4.1 معامل التوزع
15	3.1.4.1 ثباتية المادة الدوائية
15	4.1.4.1 الانحلالية المائية
16	5.1.4.1 التآين وقيمة ثابت التشرد pka
16	2.4.1 العوامل الحيوية
16	1.2.4.1 الامتصاص
16	2.2.4.1 الاستقلاب
16	3.2.4.1 العمر النصفى
17	4.2.4.1 الهامش العلاجي
17	5.2.4.1 ارتباط الدواء بالبروتين
18	الفصل الثاني
18	تقنيات إطالة تحرر الدواء
18	1.2 مقدمة
18	2.2 تقنيات إطالة التحرر

19	1.2.2 أنظمة الانتشار مديدة التحرر
20	2.2.2 أنظمة الانحلال مديدة التحرر
20	ثانياً: نظام القالب مديد التحرر المعتمد على الانحلال
21	3.2.2 أنظمة الانتشار والانحلال مديدة التحرر
21	4.2.2 طرائق تستخدم مبادلات الشوارد
21	5.2.2 طرائق تستخدم الضغط الحلولي
22	6.2.2 الصيغ غير المعتمدة على درجة الحموضة
22	7.2.2 الصيغ متغيرة الكثافة
24	الفصل الثالث
24	الأنظمة القالبية مديدة التحرر
24	1.3 مقدمة
24	2.3 تصنيف المضغوطات القالبية اعتماداً على نوع المتماثر المستخدم
25	1.2.3 القوالب البلاستيكية
26	2.2.3 القوالب الليبديّة
26	3.2.3 القوالب المعدنية
26	4.2.3 القوالب المتدركة حيويًا
26	5.2.3 القوالب المحبة للماء
27	1.5.2.3 آلية التحرر من المضغوطات القالبية المحبة للماء
28	2.5.2.3 المتماثرات المستخدمة في صياغة المضغوطات القالبية المحبة للماء
30	3.5.2.3 العوامل المختلفة المؤثرة على تحرر الدواء من المضغوطات القالبية المحبة للماء
31	أولاً: إماهة المتماثر
31	ثانياً: انحلالية الدواء
31	ثالثاً: عوامل متعلقة بالمتماثر المحب للماء المعدل للتحرر
33	رابعاً: المشاركة مع متماثرات كارهة للماء
34	خامساً: تأثير السواغات الأخرى المستخدمة في الصياغة
35	3.3 نماذج حركيات التحرر من أنظمة إيتاء الدواء
37	4.3 الميثيل دوبا
38	1.4.3 آلية تأثير الميثيل دوبا
38	2.4.3 الحركيات الدوائية
39	3.4.3 الاستطبابات والجرعة

39	4.4.3 الآثار الجانبية والمحاذير
40	5.4.3 الأشكال الصيدلانية الصلبة الفموية الموجودة في السوق الدوائية
40	6.4.3 الأشكال معدلة التحرر من الميثيل دوبا
43	الدراسة العملية
43	الفصل الأول
43	المواد والأجهزة والطرائق المستخدمة
43	1.1 المواد والأجهزة
43	1.1.1 المواد
44	2.1.1 الأجهزة والأدوات
44	2.1 الطرائق المستخدمة
44	1.2.1 تحضير الوقاءات
45	2.2.1 تحضير السلاسل العيارية
47	3.2.1 تحضير المضغوطات القالبية
48	4.2.1 الاختبارات المجراة على الحثيرات
48	1.4.2.1 اختبارات الكثافة
50	2.4.2.1 تحديد رطوبة الحثيرات
50	3.4.2.1 توزع أبعاد الحثيرات
51	5.2.1 الاختبارات المجراة على المضغوطات
51	1.5.2.1 اختبار المظهر الخارجي
51	2.5.2.1 اختبار تجانس الوزن
51	3.5.2.1 اختبار تجانس المحتوى
53	4.5.2.1 اختبارات الخواص الميكانيكية
53	1.4.5.2.1 اختبار القساوة
53	2.4.5.2.1 اختبار الهشاشة
53	5.5.2.1 دراسة الانتاج
54	6.5.2.1 اختبار الانحلال في الزجاج
54	7.5.2.1 دراسة نماذج حركيات التحرر للصيغ المحضرة في الزجاج
55	8.5.2.1 التحليل الإحصائي
56	الفصل الثاني
56	1.2 الاختبارات المجراة على الحثيرات

56	1.1.2 اختبارات الكثافة
57	2.1.2 تحديد رطوبة الحثيرات
58	3.1.2 توزع أبعاد الحثيرات
61	2.2 الاختبارات المجراة على المضغوطات المحضرة
61	1.2.2 اختبار المظهر الخارجي
61	2.2.2 اختبار تجانس الوزن
63	2.2.2 اختبار تجانس المحتوى
64	3.2.2 اختبارات الخصائص الميكانيكية
64	1.3.2.2 اختبار القساوة
65	2.3.2.2 اختبار الهشاشة
66	4.2.2 اختبار الانتباج
72	5.2.2 اختبار الانحلال في الزجاج
79	6.2.2 نماذج التحرر من المضغوطات القالبية المحضرة
83	3. الاستنتاجات
84	4. التوصيات والمقترحات
85	5. المراجع
95	الملحق (1)
95	توزع أبعاد حثيرات الصيغ المحضرة
100	الملحق (2)
107	منحنيات تحرر الميثيل دوبا من المضغوطات القالبية المحضرة
112	ملخص باللغة الانكليزية

قائمة الأشكال

- الشكل 1: التركيز البلاسمي للدواء بعد تطبيقه في شكل صيدلي فموي تقليدي..... 12
- الشكل 2: مقارنة نماذج التحرر المديد والتحرر التقليدي..... 13
- الشكل 3: رسم تخطيطي للتحرر المديد المعتمد على الانتشار : نظام المستودع 19
- الشكل 4: رسم تخطيطي للتحرر المديد المعتمد على الانتشار : نظام القالب..... 20
- الشكل 5: آلية تحرر الدواء من القوالب الكارهة للماء..... 25
- الشكل 6: آلية تحرر الدواء من المضغوطات القالبية المحبة للماء 27
- الشكل 7: مخطط يظهر الحدود المختلفة لمضغوة قالبية محبة للماء 28
- الشكل 8: الصيغة العامة للهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز 29
- الشكل 9: ملخص يوضح تسمية إيتر السيللوز (METHOCEL K) 30
- الشكل 10: الصيغة المفصلة للميتيل دوبا 37
- الشكل 11: السلسلة العيارية للميتيل دوبا في حمض كلور الماء (0.1N) 46
- الشكل 12: السلسلة العيارية للميتيل دوبا في الوقاء الفوسفاتي (pH=6.8)..... 47
- الشكل 13: مخطط كثافة توزع أبعاد حثيرات الصيغة F1 59
- الشكل 14: مخطط كثافة توزع أبعاد حثيرات الصيغة F2 58
- الشكل 15: مخطط كثافة توزع أبعاد حثيرات الصيغة F3 59
- الشكل 16: مخطط كثافة توزع أبعاد حثيرات الصيغة F4 59
- الشكل 17: مخطط كثافة توزع أبعاد حثيرات الصيغة F5 59
- الشكل 18: مخطط كثافة توزع أبعاد حثيرات الصيغة F6 59
- الشكل 19: مخطط كثافة توزع أبعاد حثيرات الصيغة F7 59
- الشكل 20: مخطط كثافة توزع أبعاد حثيرات الصيغة F8 59
- الشكل 21: مخطط كثافة توزع أبعاد حثيرات الصيغة F9 60
- الشكل 22: مخطط كثافة توزع أبعاد حثيرات الصيغة F10 60
- الشكل 23: مخطط كثافة توزع أبعاد حثيرات الصيغة F11 60
- الشكل 24: مخطط كثافة توزع أبعاد حثيرات الصيغة F12 60
- الشكل 25: مخطط كثافة توزع أبعاد حثيرات الصيغة F13 60
- الشكل 26: تأثير اختلاف تركيز متماثر HPMC K100M على قيم منسب الانتباج 68
- الشكل 27: تأثير اختلاف درجة لزوجة HPMC على قيم منسب الانتباج..... 69
- الشكل 28: تأثير اختلاف نسب المشاركة (EC:HPMC K4M) على قيم منسب الانتباج 70
- الشكل 29: تأثير اختلاف كمية PVP K30 على قيم منسب الانتباج..... 71

- الشكل 30: تأثير كمية التالك وشمعات المغنزيوم على قيم منسب الانتباج..... 71
- الشكل 31: تأثير اختلاف تركيز HPMC K100M على تحرر المييتيل دوبا من المضغوطات المحضرة 74
- الشكل 32: تأثير اختلاف درجة لزوجة المتماثر المستخدم على تحرر المييتيل دوبا من المضغوطات المحضرة 75
- الشكل 33: تأثير المشاركة بين HPMC K4M و EC بنسب مختلفة على تحرر المييتيل دوبا من المضغوطات المحضرة 77
- الشكل 34: تأثير زيادة تركيز العامل الرابط (PVP K30) على تحرر المييتيل دوبا من المضغوطات المحضرة 78
- الشكل 35: تأثير زيادة تركيز المزلقات(تالك و شمعات المغنزيوم) على تحرر المييتيل دوبا من المضغوطات المحضرة 79
- الشكل 36 : الخط البياني الممثل لكمية المييتيل دوبا المتحررة بدلالة الزمن 80
- الشكل 37: الخط البياني لـ Ln كمية المييتيل دوبا المتبقية في المضغوطات بدلالة الزمن 80
- الشكل 38: الخط البياني الممثل لكمية المييتيل دوبا المتحررة بدلالة الجذر التربيعي للزمن 80
- الشكل 39: الخط البياني لـ log كمية المييتيل دوبا المتحررة مع log الزمن 80

قائمة الجداول

- الجدول 1: أس الانتشار وآلية التحرر من أنظمة متنوعة مضبوطة التحرر 37
- الجدول 2: المواد المستخدمة في البحث 43
- الجدول 3: التراكيز والامتصاصيات الموافقة للسلسلة العيارية المحضرة في الحمض HCl (0.1N) 45
- الجدول 4: التراكيز والامتصاصيات الموافقة للسلسلة العيارية المحضرة في الوقاء الفوسفاتي (PH=6.8) 46
- الجدول 5: تركيب صيغ المضغوطات المختلفة المحضرة من الميتيل دوبا 48
- الجدول 6: انسيابية المساحيق وفق منسب كار (CI%) 49
- الجدول 7: الاختلافات المسموح بها حسب دستور الأدوية الأوروبي 51
- الجدول 8: نتائج اختبار الكثافة لحيثيات الصيغ المحضرة قبل وبعد إضافة المزلق 56
- الجدول 9: نتائج رطوبة حيثيات الصيغ المحضرة 58
- الجدول 10: نتائج اختبار تجانس الوزن لمضغوطات الصيغة F1 62
- الجدول 11: نتائج اختبار تجانس الوزن لمضغوطات الصيغ المحضرة 63
- الجدول 12: نتائج اختبار تجانس المحتوى للصيغ من F1 إلى F7 63
- الجدول 13: نتائج اختبار تجانس المحتوى للصيغ من F8 إلى F13 64
- الجدول 14: نتائج اختبارات المقاومة الميكانيكية لمضغوطات الصيغ المحضرة 66
- الجدول 15: نتائج اختبار الانتاج لمضغوطات الصيغ المحضرة 67
- الجدول 16: النسبة المئوية التراكمية المتحررة للميتيل دوبا بدلالة الزمن لمضغوطات الصيغ من F1 إلى F6 72
- الجدول 17: النسبة المئوية التراكمية المتحررة للميتيل دوبا بدلالة الزمن لمضغوطات الصيغ من F7 إلى F13 73
- الجدول 18: قيم R^2 لحركيات تحرر الميتيل دوبا من المضغوطات القلبية المحضرة 81

ملخص البحث

تهدف هذه الدراسة إلى صياغة مضغوطات قلبية مديدة التحرر من الميتيل دوبا باستخدام متماثر الهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز (HPMC) Hydroxypropyl Methylcellulose المحب للماء ودراسة تأثير عوامل الصياغة المختلفة (تركيز المتماثر المحب للماء ودرجة لزوجته، المشاركة مع متماثر الإيتيل سيللوز الكاره للماء Ethylcellulose (EC) بنسب مختلفة، تركيز كل من العامل الرابط والمزلاقات المستخدمة) على خواص المضغوطات الناتجة. حُضرت المضغوطات القلبية بطريقة التحثير الرطب Wet Granulation وتم إجراء الاختبارات الفيزيوكيميائية المناسبة على الحثيرات والمضغوطات المحضرة. كانت حركيات التحرر من معظم الصيغ تتبع نموذج Higuchi، واعتماداً على قيمة أس الانتشار فإن آلية التحرر هي Anomalous Diffusion. أظهرت نتائج دراسة الانحلال في الزجاج أن الصيغتين F6 (الحاوية 15% من HPMC K100M) و F11 (الحاوية على مشاركة بين (EC:HPMC K4M) بنسبة (10%:5%)) كانتا قادرتين على إطالة زمن تحرر الميتيل دوبا حتى 24 ساعة لذا تم اعتبارهما مناسبين لتحقيق الهدف المرجو من هذه الدراسة.

مقدمة عامة

تم خلال العقود الثلاثة الأخيرة توجيه اهتمام كبير نحو مجال تطوير أنظمة إيصال الدواء مديدة التحرر حيث أن الهدف العلاجي من صياغة هذه الأنظمة هو الوصول إلى تأثير علاجي مديد عن طريق التحرر المستمر للدواء خلال فترة زمنية طويلة وذلك بعد إعطاء جرعة مفردة من الدواء.

تم التوصل إلى عدة طرائق لتصميم شكل صيدلاني مديد التحرر تتضمن استخدام نظام القالب الذي ينتشر أو ينحل الدواء ضمنه، أو استخدام غشاء من متمائر ضابط لتحرر الدواء والذي ينتشر عبره. تعد القوالب المحبة للماء من بين الأنظمة القالبية الأكثر استخداماً لضبط معدل تحرر الدواء، ويمكن تعريفها بأنها عبارة عن أنظمة إيصال تُوزع فيها جزيئات الدواء ضمن متمائرات محبة للماء مثل مشتقات السيللوز، ألجينات الصوديوم، صمغ الكزانثان، أكسيد عديد الإيتيلين، أو الكاربوبول وهذه المتمائرات لها قدرة على الانتباج عند تماسها مع الوسط المائي وتشكيل طبقة هلامية على سطح المضغوطة حيث تتحكم هذه الطبقة بتحرر الدواء من القوالب المحضرة. المادة الفعالة في بحثنا هي الميثيل دوبا الذي يمتاز بعمر نصفي قصير (حوالي ساعتين) ورغم تأثيراته الجانبية مازال يعد خط العلاج الأول لحالات ارتفاع الضغط في فترة الحمل. من هنا تأتي أهمية البحث في صياغة مضغوطات قالبية مديدة التحرر محبة للماء من الميثيل دوبا والحصول على شكل ذي فعالية أفضل وتأثيرات جانبية أقل مقارنة بالشكل التقليدي إضافة إلى تقليل تكرار الجرعات وبالتالي تحسين مطاوعة المرضى.

يهدف هذا البحث إلى صياغة مضغوطات قالبية مديدة التحرر من الميثيل دوبا باستخدام متمائر محب للماء هو الهيدروكسي بروبيل ميثيل سيللوز (HPMC) لوحده أو بالمشاركة مع متمائر كاره للماء وهو الإيتيل سيللوز (EC)، ودراسة تأثير عوامل الصياغة المختلفة على تحرر الميثيل دوبا من المضغوطات المحضرة من أجل الوصول إلى الصيغة التي تؤمن أفضل ضبط ممكن لتحرر الميثيل دوبا من هذه المضغوطات القالبية خلال 24 ساعة.

سيتم التحدث في القسم النظري عن الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر (تعريفها وأنواعها وميزات ومساوئ الأشكال الصيدلانية مديدة التحرر إضافة إلى الخواص الواجب توفرها في المادة الدوائية المرشحة للصياغة في شكل مطول (التأثير)، وتقنيات إطالة التحرر، ثم عن الأنظمة القالبية (تعريفها وتصنيفها) وشرح آلية التحرر من القوالب المحبة للماء مع مناقشة أهم العوامل المؤثرة على تحرر الدواء من هذه القوالب، وأخيراً سيتم تناول خواص الميثيل دوبا وتطبيقاته. أما القسم العملي فيوضح الطرق المتبعة في تحضير ومراقبة المضغوطات القالبية مديدة التحرر

من الميتيل دوبا ونتائج الاختبارات المجراة على الحثيرات والمضغوطات وسيتم التركيز على دراسة التحرر وحركياته المختلفة بهدف الوصول إلى الصيغة (أو الصيغ) القادرة على ضبط تحرر الميتيل دوبا لمدة 24 ساعة.

الدراسة النظرية

Theoretical Study

الفصل الأول

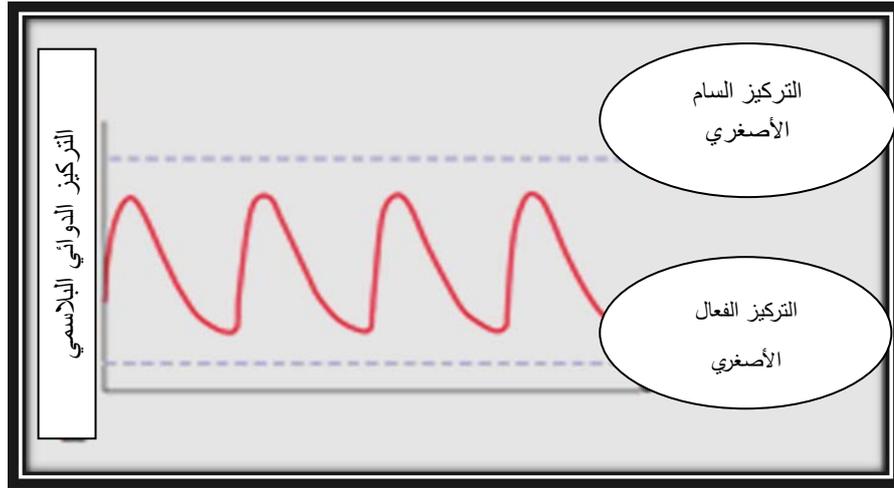
الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر

Modified Release Dossage Forms

1.1 مقدمة

يجب أن يُلبى نظام إيتاء الدواء المثالي مطلباً أساسياً وهو إيصال كمية علاجية من الدواء خلال فترة زمنية مناسبة إلى الموقع المناسب في الجسم^[2,1]. كما يجب المحافظة على التراكيز البلاسمية للدواء أعلى من التركيز الفعال الأصغري Minimum Effective Concentration (MEC) وأدنى من التركيز السام الأصغري Minimum Toxic Concentration (MTC) من أجل تحقيق الفعالية العلاجية المثلى (كما يوضح الشكل 1). يُعد الطريق الفموي من بين أنظمة إيتاء الدواء الأكثر شيوعاً^[4,3]، وتشمل مزايا هذا الطريق سهولة تناول والكلفة القليلة، إضافة إلى المرونة في صياغة الشكل الصيدلي والمطاوعة الجيدة من قبل المريض^[6,5]. تُعد الأشكال الصيدلانية الفموية التقليدية مثل المضغوطات والكبسولات من بين الأشكال الفموية التي تملك قبولاً يصل إلى 50-60% من بين جميع الأشكال الصيدلانية^[7,6]، إلا أنها تُبدي العديد من المشاكل والتي تتمثل بالمطاوعة الضعيفة من قبل المريض وذلك بسبب الحاجة إلى تكرار تناول الجرعات بفواصل زمنية منتظمة خاصةً للأدوية ذات العمر النصفى القصير، إضافة إلى التذبذبات في التراكيز البلاسمية والنسيجية للدواء والتي قد تسبب تراكيز تحت علاجية أو فوق علاجية خاصةً في حال إعطاء الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق^[9,8,1].

تم تطوير أنظمة إيصال دواء معدلة التحرر والتي تحقق العديد من المزايا أهمها التحكم بمعدل تحرر الدواء، إطالة مدة التأثير العلاجي، تقليل حجم وتكرار الجرعات و/أو توجيه الدواء نحو نسيج محدد. بالتالي فإن أنظمة إيتاء الدواء معدلة التحرر تحقق الفعالية والأمان العلاجي إضافة إلى دورها في تحسين مطاوعة المريض.



الشكل 1: التركيز البلازمي للدواء بعد تطبيقه في شكل صيدلي فموي تقليدي [2]

2.1 تعريف

يُستخدم مصطلح المنتجات الدوائية معدلة التحرر Modified Release Drug Products لوصف الأشكال الصيدلانية التي تُعدل زمن و/أو مكان تحرر الدواء لتؤدي فعلاً علاجياً أو أهدافاً لا يمكن تحقيقها بالأشكال الصيدلانية التقليدية [2]، ويُمكن تمييز عدة أنماط من الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر، وتتضمن:

أولاً: المنتجات الدوائية مديدة التحرر Extended Release Drug Products

تُصمم هذه الأشكال الصيدلانية للوصول إلى تأثير علاجي مديد عن طريق التحرر المستمر للدواء خلال فترة زمنية مديدة وذلك بعد إعطاء جرعة مفردة من الدواء [6]. تسمح هذه الأشكال بإنقاص عدد مرات التجريع بمقدار النصف على الأقل وذلك مقارنة بالأشكال التقليدية [10,4]، وتُستخدم العديد من المصطلحات للتعبير عن الأشكال الصيدلانية مديدة التحرر وتتضمن:

[12,11] Prolonged Release, Controlled Release, Sustained Release Dosage Forms

ثانياً: المنتجات الدوائية آجلة التحرر Delayed Release Drug Products

تُصمم هذه الأشكال الصيدلانية لتأخير تحرر الدواء والهدف منها منع حدوث التأثيرات الجانبية المترافقة مع وجود بعض الأدوية في المعدة، إضافة إلى حماية الأدوية من التخراب في السائل المعدي [14,13]. تُعد الأشكال الصيدلانية الملبسة معوياً من أكثر الأشكال آجلة التحرر شيوعاً.

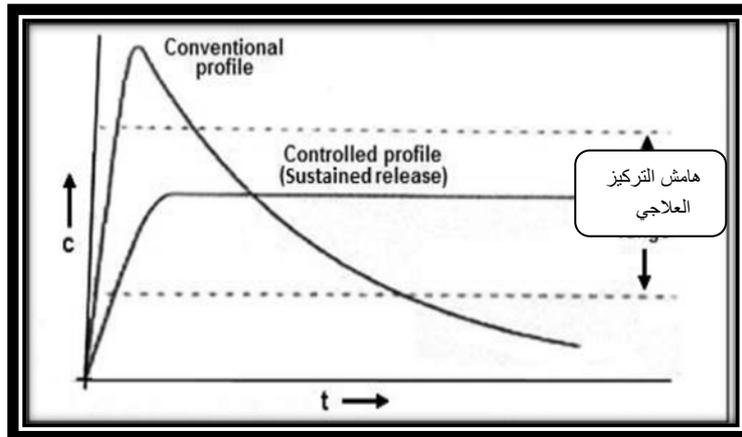
ثالثاً: المنتجات الدوائية موجهة التحرر Targeted Release Drug Products

تُصمم هذه الأشكال الصيدلانية بهدف توجيه الدواء مباشرةً نحو الموقع البيولوجي المحدد. قد يكون الهدف نسيج أو عضو محدد كما في Site Specific Release أو قد يكون مستقبل خاص للدواء ضمن نسيج أو عضو محدد كما في Receptor Release [14,4].

3.1 ميزات ومساوئ الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير

• ميزات الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير [19,18,17,16,15]

1. الحفاظ على التركيز البلاسمي العلاجي للدواء ثابتاً لفترة طويلة، وهذا له أهمية كبيرة عند المصابين بأمراض مزمنة والتي تتطلب الحفاظ على التراكيز البلاسمية للدواء ضمن الهامش العلاجي
2. تقليل حجم وتكرار الجرعات الدوائية وبالتالي تحسين مطاوعة المرضى
3. تقليل الآثار الجانبية الموضعية والجهازية الناتجة عن تراكيز بلاسمية عالية للدواء، حيث أن التذبذبات في التراكيز البلاسمية والملاحظة مع الأشكال الصيدلانية التقليدية قد تسبب تأثيرات ضارة خاصة في حال الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق (الشكل 2)
4. ضبط تحرر الدواء من الشكل الصيدلي خلال فترة زمنية طويلة
5. كلفة إجمالية أقل بالنسبة لمزودي الرعاية الصحية وللمرضى على حد سواء: بالرغم من أن الكلفة البدئية للمنتجات مديدة التحرر أكبر مما هي عليه في حال الأشكال الصيدلانية التقليدية إلا أن الكلفة الإجمالية للعلاج خلال فترة زمنية طويلة ستكون أقل في حال الأشكال الصيدلانية مديدة التحرر.



الشكل 2: مقارنة نماذج التحرر المديد والتحرر التقليدي [4]

• مساوئ الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير [23,22,21,20]

1. خطر حدوث فرط الجرعة Dose Dumping: وهي ظاهرة تحرر سريع لكميات كبيرة نسبياً من الدواء من الشكل الصيدلي مطول التأثير مما يتسبب بوصول كميات سمية من الدواء إلى جهاز الدوران، وبالتالي حدوث حالات وفاة كما في حال الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق
2. صعوبة إزالة الدواء من الجسم إذا كان المريض يعاني من تفاعل دوائي جانبي أو حالة تسمم دوائي مفاجئ
3. خطر حدوث تأثيرات جانبية أو سمية بسبب التحرر السريع للدواء
4. تأثر معدل تحرر الدواء من الشكل الصيدلي الفموي مديد التحرر بالطعام وزمن البقاء المعدي المعوي
5. علاقة ضعيفة أو قد يصعب التنبؤ بها بين الدراسة الحيوية *in vivo* والدراسة في الزجاج *in vitro*

4.1 الخواص الواجب توفرها في المادة الدوائية المرشحة للصياغة في شكل مطول

التأثير

هناك عاملان أساسيان يتدخلان في تصميم الشكل الصيدلي مطول التأثير وهما:

1.4.1. العامل الفيزيوكيميائي

2.4.1. العامل الحيوي

1.4.1 العامل الفيزيوكيميائي

1.1.4.1 حجم الجرعة

هناك حد أعظمي لحجم الجرعة المفردة للأدوية المعطاة بالطريق الفموي. بشكل عام، تعد الجرعة المفردة والتي يتراوح حجمها بين 0.5 – 1 غ الحد الأعظمي الممكن إعطائه في الأشكال التقليدية الفموية [4]. أما في الأنظمة مديدة التحرر، إذا كان الدواء ذي جرعة مفردة أكبر من 0.5 غ يعد مرشحاً ضعيفاً ليتم صياغة شكل صيدلي مديد التحرر منه [18]، والسبب الرئيسي في ذلك هو أن حجم الصيغة مطوّلة التأثير سيصبح كبيراً جداً وبالتالي صعوبة التناول، إضافة إلى اعتبار آخر وهو هامش الأمان في حال إعطاء جرعات كبيرة من الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق [25,24].

2.1.4.1 معامل التوزع

يجب أن يجتاز الدواء عند وصوله إلى السبيل الهضمي العديد من الأغشية الحيوية، ذات الطبيعة المحبة للدهن، حتى يظهر التأثير العلاجي في منطقة من الجسم^[8,4]. إن معامل توزع الأدوية المنحلة بالدهن له دور هام في تحديد فعالية اختراق الدواء للغشاء الحيوي مما يؤثر بشكل كبير على التوافر الحيوي للدواء^[18]. إن الأدوية ذات الطبيعة الدسمة والتي تملك معامل توزع كبير نسبياً تكون انحلاليتها ضعيفة في الماء وبالتالي تُحتجز لفترة أطول في النسيج الشحمي، أما الأدوية ذات معامل التوزع المنخفض جداً فمن الصعب أن تخترق الغشاء الحيوي مما ينتج عنه توافر حيوي ضعيف^[15,8]. تعادل القيمة المثالية لمعامل التوزع تقريباً 1000:1 في نظام : 1-octanol water^[25,18].

3.1.4.1 ثباتية المادة الدوائية

قد تكون المواد الدوائية المعطاة فمويًا عرضة للحلمهة الحمضية أو التدرج الأنزيمي^[4]. إذا كانت المادة الدوائية غير ثابتة في المعدة فإنه من المفضل صياغة شكل صيدلي مديد التحرر منها والذي يحزر الدواء خلال فترة زمنية طويلة على طول السبيل الهضمي، أما في حال كانت المادة الدوائية غير ثابتة في الأمعاء الدقيقة فإنها ستواجه مشكلة التوافر الحيوي الضعيف عند إعطائها ضمن شكل صيدلاني مديد التحرر، وبعد النتروغليسيرين مثلاً على ذلك^[28,27,26].

4.1.4.1 الانحلالية المائية

يجب أن ينحل الدواء في السوائل الفيزيولوجية أولاً ومن ثم يتوزع في الأغشية الحيوية وذلك من أجل تأمين امتصاص الدواء. تؤثر الانحلالية المائية للدواء على معدل الانحلال Dissolution Rate وبالتالي على تركيزه في المحلول والذي يمثل القوة المحركة للانتشار عبر الغشاء. تعتبر الأدوية ذات الانحلالية القليلة جداً (>0.01 مغ / مل) مديدة بالأصل لأن تحررها من الشكل الصيدلي خلال مرورها في السبيل الهضمي سيكون محدوداً بانحلالها^[29,8]. بشكل عام، تم إثبات أن الحد الأدنى لانحلالية الدواء المراد صياغته في شكل صيدلي مديد التحرر هو 0.1 مغ/مل، مع العلم أن الأدوية ذات الانحلالية المائية (>10 مغ/مل) من المتوقع أن تُواجه مشكلة التوافر الحيوي الفموي المنخفض^[19].

5.1.4.1 التآين وقيمة ثابت التشرذ pka

إن قيمة pka هي مقياس لقوة الحمض أو الأساس، وتسمح هذه القيمة بتحديد شحنة جزيئة الدواء عند أية قيمة pH. معظم الأدوية هي أمحاض أو أسس ضعيفة ومن المعلوم أن جزيئات الدواء غير المتشرذة هي التي يتم امتصاصها وتخرق الأغشية الشحمية بسرعة أكبر من الجزيئات المتشرذة؛ بحيث يمكن اعتبار اختراق الشكل المتشرذ مهمل لأن معدل امتصاص الشكل المتشرذ هو أقل ب(3-4) مرات من الشكل غير المتشرذ.

تعد قيم pka الأفضل للامتصاص هي من (3-7.5) للأدوية الحمضية ومن (7.0-11.0) للأدوية القلوية، وفي كلا الحالتين التشرذ حساس لدرجة الحموضة الوسط [29,19].

2.4.1 العوامل الحيوية

1.2.4.1 الامتصاص

بما أن الهدف من صياغة منتجات مديدة التحرر هو التحكم بنظام الإيتاء، لذا من الضروري أن يكون معدل التحرر أبطأ بكثير من معدل الامتصاص [8]. فإذا افترضنا أن زمن مرور معظم الأدوية في مناطق الامتصاص في السبيل الهضمي هو حوالي 9-12 ساعة، يجب أن يكون العمر النصفى للامتصاص 3-4 ساعات تقريباً وإلا سيتجاوز الشكل الصيدلاني مناطق الامتصاص المهمة قبل تمام تحرر الدواء منه. هذا يتوافق مع ثابت معدل امتصاص لا يقل عن حوالي 0.17-0.23/ساعة من أجل امتصاص حوالي 80-95% خلال زمن 9-12 ساعة [25,19,8].

2.2.4.1 الاستقلاب

تظهر الأدوية التي تستقلب بشكل كبير قبل امتصاصها من النسيج المعوي توافراً حيوياً ضعيفاً عند صياغتها ضمن أشكال ذات تحرر مديد [8]. تعد الأدوية التي تستقلب بشدة غير مناسبة للصياغة ضمن شكل ذي تحرر مديد، كذلك فإن الدواء الذي يحفز أو يثبط الاستقلاب، أو يُستقلب في موقع الامتصاص أو بتأثير المرور الأول هو مرشح ضعيف للتحرر المديد، حيث يكون من الصعب الحفاظ على مستوى ثابت في الدم [19,18].

3.2.4.1 العمر النصفى

يوصف معدل إطراح الدواء كمياً بالعمر النصفى ($t_{1/2}$)، حيث لكل دواء معدل إطراح خاص به يعبر عن مجموع عمليات الإطراح بما فيها الاستقلاب والإطراح البولي وباقي العمليات التي تزيل الدواء من المجرى الدموي. تعد

الأدوية ذات العمر النصفى بين 2-8 ساعات مرشحة بقوة ليتم صياغتها ضمن شكل صيدلاني مديد التحرر^[18]. تعد الأدوية ذات الأعمار النصفية أقل من ساعتين مثل الفوروسيميد مرشحة ضعيفة لصياغتها ضمن أشكال مديدة التحرر. من جهة أخرى فإن الأدوية ذات الأعمار النصفية الطويلة (أكثر من 8 ساعات) لا داعي لصياغة شكل صيدلاني مديد التحرر منها كـ Digoxin مثلاً^[25,8].

4.2.4.1 الهامش العلاجي

من المعلوم أنه كلما زاد الهامش العلاجي للدواء كلما كان أكثر أماناً. فالأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق ليست مرشحة للصياغة ضمن نظام مديد التحرر والسبب في ذلك هو أن حدوث حالة فرط جرعة بعد دخول الشكل مديد التحرر إلى الجسم قد يسبب حالات وفاة، ويعد Digitoxin مثلاً عن هذه الأدوية^[15].

5.2.4.1 ارتباط الدواء بالبروتين

يُمكن للدواء أن يرتبط مع بروتينات البلازما والنسج. إن ارتباط الدواء بالبروتين هو عملية عكوسة، أي أنه عند انخفاض تركيز الدواء في الدم فإن معقد دواء _ بروتين يتفكك ليحرر الدواء غير المرتبط ويعيد التوازن، إضافة إلى ذلك فإن الدواء المرتبط بالبروتين غير قادر على الدخول إلى الخلايا الكبدية بسبب حجمه الجزيئي المرتفع مما يقلل من استقلاب الدواء فالشعيرات الكبدية لا تسمح بمرور البروتينات الدموية أو معقدات بروتين_دواء، لذا فإن الدواء غير المرتبط هو الذي يتم إطراره فقط^[16].

عند زيادة نسبة ارتباط الدواء بالبروتينات يزداد نصف العمر الحيوي ويقل استقلاب وإطراح الدواء، كما يعمل معقد دواء بروتين كمخزن للدواء في الجسم مما يعطي تأثير دوائي مديد. لذا فإن الأدوية ذات نسبة الارتباط العالية بالبروتينات ليست بحاجة لصياغتها ضمن شكل صيدلي مديد التحرر^[18]، ومثال عن هذه الأدوية هي حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II حيث تصل نسبة ارتباطها بالبروتين إلى 99%^[19].

الفصل الثاني

تقنيات إطالة تحرر الدواء

1.2 مقدمة

اهتمّ الباحثون في السنوات الأخيرة بتطوير أنظمة إيصال الدواء مديدة التحرر بسبب زيادة كلفة وتعقيدات تسويق جزيئات دوائية جديدة وإدراك الفوائد العلاجية لطرائق إيصال الدواء مديدة التحرر^[30]. حيث تم التوصل إلى عدة تقنيات لتصميم أشكال صيدلية مديدة التحرر سنتحدث عن بعضها في هذا الفصل.

2.2 تقنيات إطالة التحرر

يتحرر الدواء من معظم الأشكال الصيدلية مديدة التحرر وفق آلية الانتشار، الانحلال، أو مشاركة الاثنين معاً كي تتيح تحرراً بطيئاً للدواء وفق معدل محدد مسبقاً. بشكل نظري، يجب أن يتحرر الدواء من الشكل الصيدلي الفموي مديد التحرر وفق معدل من الرتبة صفر حيث يعطي مستويات دموية دوائية ثابتة بمرور الزمن ومماثلة لها في التسريب الوريدي^[31]. تم اتباع تقنيات مختلفة في تصميم الشكل الصيدلي الفموي مديد التحرر في محاولة للوصول إلى تحرر من الرتبة صفر، ومن أهمها^[28]:

1.2.2 أنظمة الانتشار مديدة التحرر

2.2.2 أنظمة الانحلال مديدة التحرر

3.2.2 أنظمة الانحلال والانتشار مديدة التحرر

4.2.2 طرائق تستخدم مبادلات الشوارد

5.2.2 طرائق تستخدم الضغط الحلولي

6.2.2 الصيغ غير المعتمدة على درجة الحموضة

7.2.2 الصيغ متغيرة الكثافة

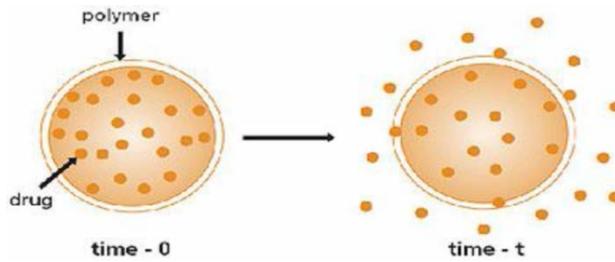
1.2.2 أنظمة الانتشار مديدة التحرر Diffusion Sustained Release Systems

إن الخطوة المحددة لمعدل تحرر الدواء من هذه الأنظمة هي معدل انتشار الدواء المنحل عبر الممتاثر^[19]. بشكل عام فإن عملية انتشار الدواء تظهر حركة جزيئات الدواء من منطقة التركيز المرتفع إلى منطقة التركيز المنخفض. ومن الشائع ألا تظهر الأنظمة مديدة التحرر المعتمدة على الانتشار معدل تحرر من الرتبة صفر لأنه باستمرار عملية تحرر الدواء تتزايد مقاومة الانتشار وتتناقص مساحة الانتشار الفعالة. يتم تصنيع هذا الأنظمة مديدة التحرر المعتمدة على الانتشار إما بكبسلة الجزيئة الدوائية ضمن غشاء ممتاثر أو توزيع الدواء ضمن قالب ممتاثر، وهكذا تصنف إلى نوعين: نظام المستودع ونظام القالب^[32].

أولاً: نظام المستودع مديد التحرر المعتمد على الانتشار

Reservoir Diffusion Sustained Release System

يُحيط مثلاً، في هذا النظام، ممتاثر غير منحل في الماء (مثل الإيتيل السيللوز وخلات عديد الفينيل) بنواة من المادة الدوائية (الشكل 3). سينتشر الدواء تدريجياً في الغشاء البوليميري ومن ثم يتبادل مع السائل المحيط وتستمر العملية بانتشار كمية أخرى من الدواء عبر الغشاء الذي يعد مسؤولاً عن ضبط معدل التحرر^[28].



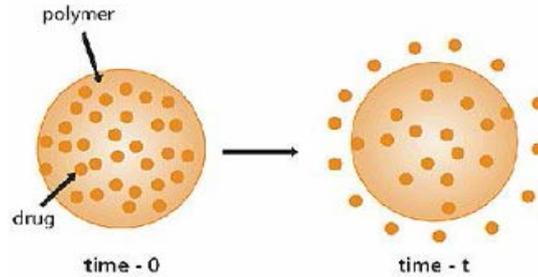
الشكل 3: رسم تخطيطي للتحرر المديد المعتمد على الانتشار : نظام المستودع

ثانياً: نظام القالب مديد التحرر المعتمد على الانتشار

Matrix Diffusion Sustained Release System

يتوزع الدواء ضمن قالب غير منحل مكون من ممتاثرات غير منحلة في الماء وغير قابلة للانتباج أو ممتاثرات محبة للماء وقابلة للانتباج. حيث ينحل الدواء الموجود في الطبقة الخارجية على تماس مع وسط الانحلال ومن ثم ينتشر خارج القالب، ويعتمد معدل التحرر على معدل انتشار الدواء عبر القالب وليس على معدل انحلاله

(الشكل 4). من أهم ميزات نظام القالب أنه أسهل في الصياغة من نظام المستودع ويمكن استخدامه لإيصال مركبات عالية الوزن الجزيئي [28].



الشكل 4: رسم تخطيطي للتحرر المديد المعتمد على الانتشار : نظام القالب

2.2.2 أنظمة الانحلال مديدة التحرر Dissolution Sustained Release Systems

تُظهر الأدوية ذات الانحلالية المائية الكبيرة ومعدل الانحلال المرتفع تحدياً في ضبط معدل انحلالها. يُمكن الحصول على نظام مديد التحرر معتمد على الانحلال عن طريق إبطاء معدل انحلال الدواء في الوسط الهضمي، وتُستخدم هذه الأنظمة بشكل شائع في إنتاج أشكال جرعية ملبسة معوياً. على سبيل المثال، من أجل حماية المعدة من بعض الأدوية المخرشة كالأسبرين يُمكن استخدام التلبيس والذي يعطي فيلماً ينحل في الوسط القلوي أو المعتدل بحيث نضمن عدم تحرر الدواء حتى يصل الأمعاء. يمكن اتباع الطريقة ذاتها من أجل المركبات التي تتخرب في الوسط المعدي [28,12]. ويمكن تصنيف الأنظمة مديدة التحرر المعتمدة على الانحلال إلى:

أولاً: نظام المستودع مديد التحرر المعتمد على الانحلال

Reservoir Dissolution Sustained Release System

يتم في نظام المستودع تلبيس جزيئات الدواء أو كبسلتها _ باتباع إحدى طرق الكبسلة الدقيقة _ باستخدام مواد منحلة ببطء مثل بعض مشتقات السيللوز والشموع. تلعب انحلالية وسماكة طبقة التلبيس دوراً هاماً في ضبط معدل انحلال الدواء [16,4].

ثانياً: نظام القالب مديد التحرر المعتمد على الانحلال

Matrix Dissolution Sustained Release System

يتوزع الدواء في نظام القالب المعتمد على الانحلال بشكل متجانس ضمن قالب مكون من متمائر ضابط لتحرر الدواء. غالباً ما يتكون القالب من شموع مثل شمع النحل، شمع الخرنوباء، زيت الخروع المهدرج، إلخ... [19].

وتلعب دوراً في ضبط تحرر الدواء عن طريق ضبط معدل نفاذ وسط الانحلال إلى القالب إما بإنقاص مسامية المضغوطة أو إنقاص قابلية التبلل أو اختيار متماثر منحل ببطء. عندما ينحل القالب، تتحرر الجزيئات الدوائية وفق نموذج تحرر من الرتبة الأولى [16,4].

3.2.2 أنظمة الانتشار والانحلال مديدة التحرر

Dissolution and Diffusion Sustained Release Systems

يُحاط الدواء في هذه الأنظمة بغشاء منحل جزئياً بالماء. فعند انحلال أقسام من الغشاء تتشكل ثقب تسمح بدخول الوسط المائي مما يسبب انحلال الدواء في الغشاء والذي يتبع بانتشاره خارج النظام. مثال على ذلك هو مشاركة الإيتيل سيللوز مع البولي فينيل بيروليديون PVP أو الميثيل سيللوز MC [33,4].

4.2.2 طرائق تستخدم مبادلات الشوارد Ion-Exchange Methods Using

الراتنجيات المبادلة للشوارد المستخدمة في ضبط تحرر الدواء هي متماثرات غير منحلة بالماء تتضمن مجموعات وظيفية حمضية أو أساسية قابلة للتبادل [19]. يتم ربط جزيئات الدواء إلى المجموعات الوظيفية الشاردية ذات الشحنات المتعاكسة بواسطة الروابط الكهربائية، حيث يتم حضان محلول متشرد من الدواء مع الراتنجيات مبادلات الشوارد. يتحرر الدواء من معقد دواء- راتنج بالتبادل مع الشوارد الموجودة في القناة الهضمية، وهناك بعض الميزات للأنظمة المعتمدة على مبادلة الشوارد وتتضمن تقليل تخرش السبيل الهضمي لأن تحرر الدواء سيكون بطيئاً، إضافة إلى إمكانية تحسين الطعم حيث أن جميع جزيئات الدواء في البداية ستكون مرتبطة إلى سلاسل المتماثر [34].

5.2.2 طرائق تستخدم الضغط الحلوي Methods Using Osmotic Pressure

يحيط الغشاء نصف النفوذ بمركز يحوي المادة الدوائية أو محلولها، مما يسمح بنفوذ الماء باستمرار إلى داخل الجوف الحاوي على الدواء حيث يقوم بحل الدواء الفعال حلولياً و/أو المادة الملحية. وهكذا يتشكل تدرج في الضغط الحلوي والذي بنتيجته يتدفق الدواء المنحل _ عبر الثقب الصغير المتشكل في غلاف المضغوطة _ خلال فترة طويلة من الزمن [35,36]. من ميزات هذه التقنية أنها تسمح بتحرر الدواء وفق حركية من الرتبة صفر [1].

6.2.2 الصيغ غير المعتمدة على درجة الحموضة pH-Independent Formulations

إن معظم الأدوية أسس ضعيفة أو حموض ضعيفة وفي هذه الحالة يكون التحرر من الصيغ مديدة التحرر معتمداً على درجة الحموضة، وكى يتم ضبط درجة الحموضة عند القيمة الفضلى عند مرور الشكل الصيدلاني على طول السبيل الهضمي يمكن تعديل حموضة الوسط بإضافة حمض الليمون وحمض الطرطر وحمض الفوسفور إلى الصيغة^[20]. يمكن تحضير الصيغ مديدة التحرر غير المعتمدة على درجة الحموضة عن طريق مزج الدواء الحمضي الضعيف أو القلوي الضعيف مع واحد أو أكثر من الوقاءات ومن ثم التحثير مع السواغات الصيدلانية المناسبة والتلبيس بمتماثر مشكل لطبقة film نفوذة للسائل الهضمي. عندما ينفذ السائل الهضمي عبر الغشاء يعمل الوقاء على ضبط درجة حموضة السائل الهضمي إلى درجة فضلى ثابتة وبالتالي الحصول على تحرر الدواء بمعدل ثابت^[28].

7.2.2 الصيغ متغيرة الكثافة Altered Density Formulations

يُتوقع بشكل منطقي أنه في حال عدم بقاء نظام إيصال الدواء قرب موقع الامتصاص حتى تتحرر معظم كمية الدواء فإن استخدامه سيكون محدوداً، لذلك تم تطوير عدة طرائق لإطالة زمن بقاء نظام إيصال الدواء في السبيل الهضمي^[37] ومنها:

❖ الطريقة عالية الكثافة High Density Approach

تتمتع هذه الأنظمة بكثافة عالية حوالي (3 غ/سم³) تجعلها محتبسة أسفل المعدة ومقاومة لحركتها. إلا أن مشكلة هذه الأنظمة أنه من الصعب صياغتها تقنياً عندما توجد كمية كبيرة من الدواء (< 50%)، كما تحتاج لسواغات ذات كثافة عالية مثل كبريتات الباريوم، وأوكسيد الزنك، وأوكسيد التيتانيوم^[39,38].

❖ الطريقة منخفضة الكثافة Low Density Approach

تُعرف أيضاً باسم أنظمة إيتاء الدواء الطافية (Floating Drug Delivery System (FDDS) وهي ذات كثافة ظاهرية أقل من (1 غ/سم³). تهدف هذه الأنظمة إلى احتجاز الدواء ضمن المعدة مما يجعلها مناسبة لإيتاء الأدوية ذات الانحلال الضعيف أو غير الثابتة في الوسط المعوي، وتعتمد على جعل الكثافة الظاهرية للشكل الصيدلي أقل منها للسائل المعدي مما يسمح لها بأن تطفو فوق محتويات المعدة^[40,41]. يُمكن إنقاص الكثافة

الظاهرية لهذه الأنظمة من خلال دمج متماثرات ذات كثافة منخفضة مثل هيدروكسي بروبييل ميتيل السيللوز والسيللوز دقيق التبلور.

الفصل الثالث

الأنظمة القلبية مديدة التحرر

Sustained Release Matrix systems

1.3 مقدمة

تُعد المضغوطات القلبية إحدى أكثر تقنيات إطالة تحرر الدواء استخداماً ويُمكن تعريفها بأنها "أشكال جرعية صلبة فموية يكون الدواء فيها موزعاً بشكل متجانس ضمن القلب المحب للماء أو الكاره للماء والذي يعمل على إبطاء معدل تحرر الدواء"^[19]. ففي هذه الأنظمة يُوزع الدواء ضمن قالب مسامي مكون من متماثر كاره للماء (مثل الشموع، عديد الإيتيلين، عديد البروبيلين، الإيتيل سيللوز) أو متماثر محب للماء (مثل هيدروكسي بروبيل سيللوز، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيللوز، ميثيل سيللوز، كربوكسي ميثيل سيللوز الصودي، الألبينات)^[26].

يتم توزيع الدواء ضمن القلب إما بمزج الجرعة العلاجية من مسحوق الدواء مع متماثر سائل أو متماثر عالي اللزوجة ويتبع ذلك حدوث تصالب في سلسلة المتماثر، أو بمزج الدواء والمتماثر عند درجات حرارة مرتفعة. يمكن أيضاً توزيع الدواء ضمن القلب عن طريق حل الدواء والمتماثر في أحد المحلات ومن ثم تبخير المحل عند درجات حرارة مرتفعة و/أو في الخلاء^[26].

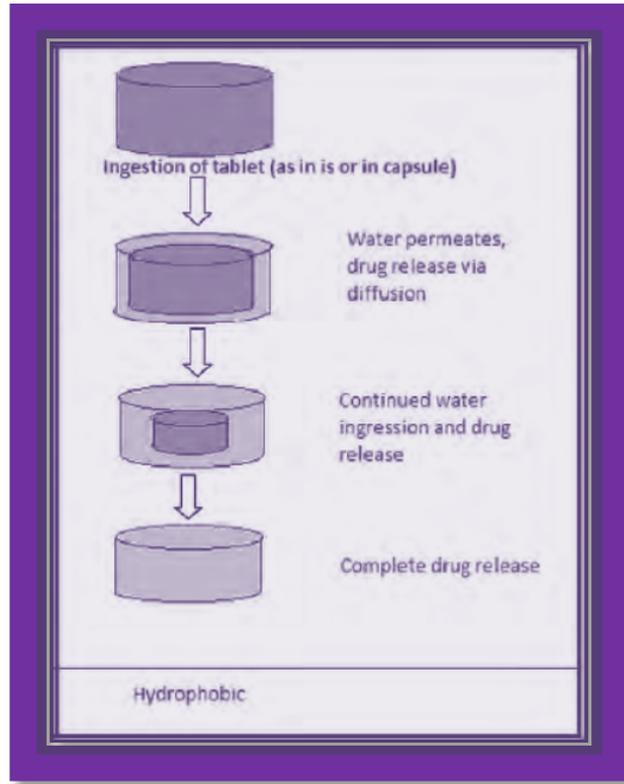
يُعد تطوير هذه الأنظمة القلبية تقدماً مهماً في مجال التكنولوجيا الصيدلانية لما تقدمه من مزايا الأشكال الصيدلانية مديدة التحرر إضافة إلى سهولة الصناعة حيث يمكن تحضير هذه الأنظمة باستخدام المعدات والطرائق التقليدية، وإمكانية استخدامها لتحرر مركبات دوائية عالية الوزن الجزيئي^[42،26]، إلا أنها وكباقي أنظمة إيتاء الدواء تُعاني بعض المشاكل وأهمها صعوبة الوصول إلى تحرر من الرتبة صفر بسبب تناقص معدلات التحرر بمرور الزمن^[23].

2.3 تصنيف المضغوطات القلبية اعتماداً على نوع المتماثر المستخدم

يمكن تصنيف المضغوطات القلبية اعتماداً على نوع المتماثر المستخدم لتشكيل القلب إلى خمسة أنماط وهي:

1.2.3 القوالب البلاستيكية Plastic Matrices

تمثل هذه الأنظمة قوالب خاملة يتم فيها توزيع الدواء ضمن متماثر كاره للماء^[43]، ويتم الحصول على تحرر مديد اعتماداً على انتشار الدواء عبر شبكة من القنوات الشعرية الموجودة بين جزيئات المتماثر^[44]. إن الخطوة المحددة لمعدل التحرر هي اختراق السائل للقالب، ويُعد الانتشار هو الآلية الأساسية التي يتحرر وفقها الدواء من هذه القوالب (الشكل 5). من الأمثلة عن المتماثرات المستخدمة لتشكيل قوالب كارهة للماء: عديد الإيتيلين وكلوريد عديد الفينيل والإيتيل سيللوز إضافة إلى المشتقات الأكريلية^[19]. تُؤمن هذه السواغات الكارهة للماء لميزات عديدة بدءاً من ثباتيتها الجيدة في مستويات pH ورطوبة مختلفة وعدم انحلالها في الوسط المعدي المعوي، وانتهاءً بتطبيقاتها الآمنة^[45]. بشكل عام، تُعد هذه القوالب غير مناسبة للأدوية غير المنحلة في الماء لأن تدرج التركيز سيكون منخفض جداً ولن تتمكن من تحرير الدواء بشكل كافٍ^[19].



الشكل 5: آلية تحرر الدواء من القوالب الكارهة للماء^[27]

2.2.3 Lipid Matrices القوالب الليبديّة

تُستخدم في تحضيرها مواد مختلفة محبة للدهن مثل الشموع الدسمة، ويتم التحرر من هذه الأنظمة وفق آليتي الانتشار عبر الثقوب والتآكل. لذلك فإن خصائص التحرر من هذه القوالب تكون حساسة لتركيبة السوائل الهضمية أكثر من القوالب الحاوية متماثرات غير منحلة بالماء. ويستخدم شمع الخرنوب مع الكحول الستينيريلي أو حمض الشمع كثيراً في تحضير هذه القوالب [46].

3.2.3 Mineral Matrices القوالب المعدنيّة

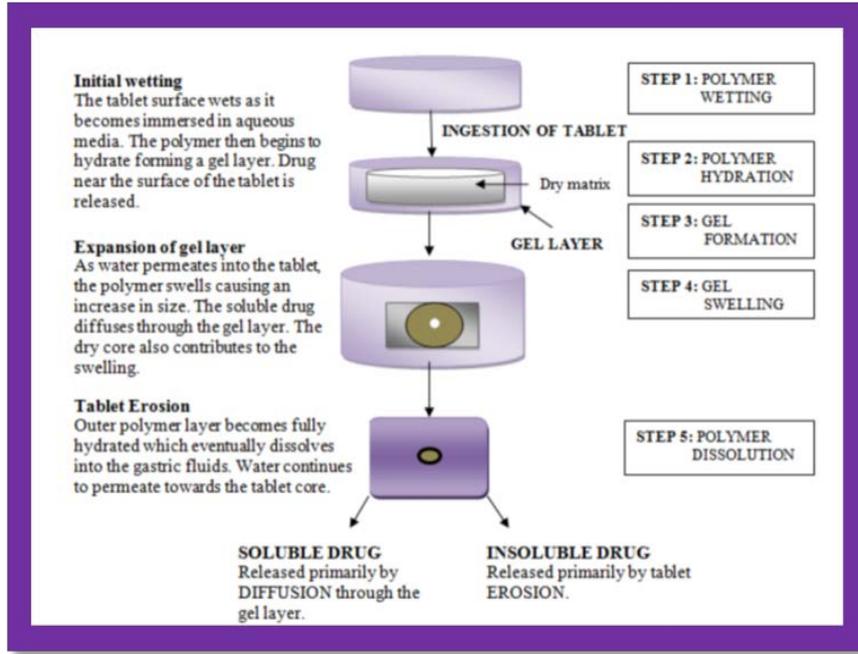
تستخدم في تحضير هذه القوالب سواغات معدنية مثل فوسفات ثنائية الكالسيوم وكبريتات الكالسيوم.

4.2.3 Biodegradable Matrices القوالب المتدرّكة حيويّاً

تحتوي هذه القوالب في تركيبها على متماثرات مؤلفة من مونوميرات مرتبطة مع بعضها عن طريق مجموعات وظيفية وتحتوي في هيكلها على رابطة غير ثابتة. يتم تدرك هذه الأنظمة حيويّاً أو تتآكل بوجود الأنزيمات المنتجة من الخلايا الحية المحيطة أو بطريقة لا أنزيمية حيث تتحول إلى مونوميرات وأوليغوميرات قابلة للاستقلاب أو الإطراح [47]. والأمثلة عنها: متماثرات طبيعية مثل البروتينات وعديدات السكاريد، متماثرات طبيعية معدلة، ومتماثرات صناعية مثل عديدات الأستر الأليفاتية [48,43].

5.2.3 Hydrophilic Matrices القوالب المحبة للماء

هناك اهتمام خاص ومتزايد في مجال الأشكال مديدة التحرر بصياغة الأدوية ضمن كبسولات جيلاتينية أو بشكل أكبر، ضمن مضغوطات، باستخدام متماثرات محبة للماء ذات قدرة عالية على تشكيل الهلام. حيث أصبحت المضغوطات القالبية المحبة للماء واسعة الاستخدام كأنظمة إيذاء دواء فموية مديدة التحرر نظراً لبساطتها، جدواها الاقتصادية والمرونة في الحصول على نموذج التحرر المرغوب. ويمكن تعريف هذه القوالب بأنها مزيج مكون من مادة دوّائية أو أكثر إضافة إلى العامل المشكل للهلام (المتماثر المحب للماء) [46]، أي أن المكونات الرئيسية الضابطة للتحرر هي متماثرات لها قدرة على الانتباج عند تماسها مع الوسط المائي وتشكيل طبقة هلامية على سطح المضغوطة [23] وتسمى هذه القوالب أيضاً بأنظمة التحرر المضبوط القابلة للانتباج [37] Swellable Controlled Release Systems.



الشكل 6: آلية تحرر الدواء من المضغوطات القالبية المحبة للماء [15]

1.5.2.3 آلية التحرر من المضغوطات القالبية المحبة للماء

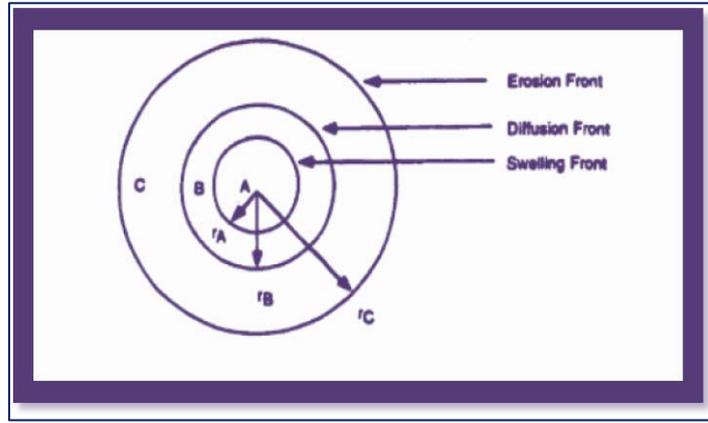
يعتمد تحرر الدواء من المضغوطات القالبية المحبة للماء على انحلال الدواء، انتشاره خلال الجزء المتميه من القالب و/أو تآكل المتماثر المتميه الخارجي على سطح القالب. فعندما تتعرض المضغوطة القالبية لمحلول مائي أو لسوائل هضمية، يخترق المحل عبر الفراغات الموجودة بين سلاسل الجزيئات الضخمة ويسبب اختراق وسط الذوبان (والذي يعمل كملدن) للمتماثر (الموجود بالحالة الزجاجية) إجهاداً والذي يتم التكيف معه عن طريق استرخاء Relaxation وزيادة مرونة سلاسل المتماثر وبالتالي انتباج القالب [11]. عندما تنفذ كمية كافية من السائل إلى داخل القالب فإن درجة الانتقال الزجاجي Tg الخاصة بالمتماثر ستتنخفض (بالنسبة للهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC تنخفض هذه الدرجة من 84°س إلى أقل من 37°س)، مما يسبب تحول المتماثر من الحالة الزجاجية Glassy State إلى الحالة المطاطية Rubbery State وهذا ما يعزز تشكل طبقة الهلام Gel Layer. تشكل هذه الطبقة الهلامية حاجزاً لتحرر الدواء، حيث يتحرر الدواء إما بانتشار جزيئات الدواء المنحلة عبر هذه الطبقة الهلامية أو تآكل هذه الطبقة تدريجياً. عند تميه الطبقة الخارجية بشكل كامل تصبح سلاسل المتماثر مسترخية Relaxed ومتميهة بشكل كامل وتفقد طبقة الهلام استمراريته وقوامها مؤديةً إلى تآكل سطح القالب. يستمر الماء بالنفاذ باتجاه لب المضغوطة حتى تتآكل الطبقة الهلامية بشكل كامل [49,44,1] (الشكل 6). ولقد أظهرت الدراسات أن تحرر الدواء من القوالب المحبة للماء القابلة للانتباج يعتمد على سماكة الطبقة

التميهة المتشكلة نتيجة إماهة المتماثر المحب للماء. إن درجة انتباج القالب تحدد معدل تحرر الدواء؛ فكلما كانت الطبقة الهلامية أكثر سماكة كلما كان تحرر الدواء أبطأ من هذه القوالب [15].

1. حد الانتباج Swelling Front: تشير إلى الحد الفاصل بين المتماثر بحالته البلورية (المنطقة الزجاجية) والمتماثر بحالته الهلامية (المنطقة المطاطية).

2. حد التآكل Erosion Front أو مقدمة الانحلال Dissolution Front: تشير إلى الحد الفاصل بين المنطقة الهلامية من القالب ووسط الانحلال.

3. حد الانتشار Diffusion Front: تفصل بين حد التآكل وحد الانتباج أي تشير إلى الحد الفاصل بين الدواء الصلب (غير المنحل) والدواء المنحل الموجود في الطبقة الهلامية.



الشكل 7: مخطط يظهر الحدود المختلفة لمضغوظة قلبية محبة للماء [23]

حيث A. الدواء غير المنحل، طبقة المتماثر الزجاجي B. الدواء غير المنحل، طبقة الانتشار C. الدواء المنحل، طبقة الهلام

2.5.2.3 المتماثرات المستخدمة في صياغة المضغوظات القلبية المحبة للماء

يمكن تصنيف المتماثرات المستخدمة في تحضير المضغوظات القلبية المحبة للماء ضمن ثلاث مجموعات رئيسية [48]:

i. متماثرات لحمض الأكريليك:

أكثرها استخداماً هو الكاربوبول 934.

ii. متماثرات غير سيللوزية طبيعية أو نصف صناعية :

أشهرها: الألبينات alginates، الأغار آغار agar agar والكيتوزان chitosan.

.iii مشتقات السيللوز:

أشهرها:

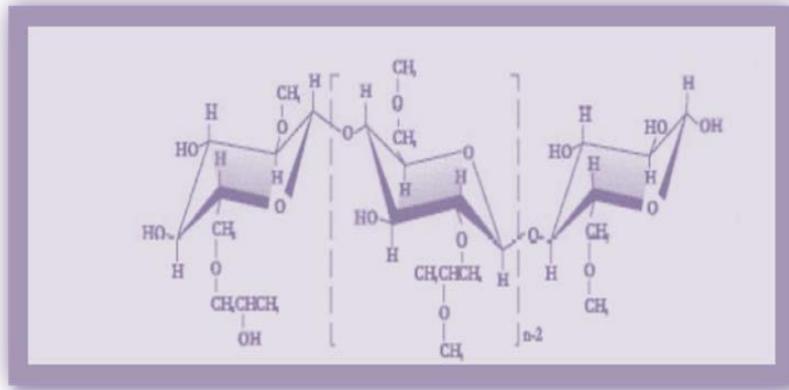
ميتيل سيللوز (Methyl Cellulose): 400-4000 سانتى بواز

هيدروكسي إيتيل سيللوز وكربوكسي ميتيل سيللوز الصودي

هيدركسي بروبييل ميتيل سيللوز (Hydroxypropyl Methylcellulose): 25-100000-4000-15000 سانتى بواز.

3.2.5.2 خصائص متماثر الهيدروكسي بروبييل ميتيل سيللوز

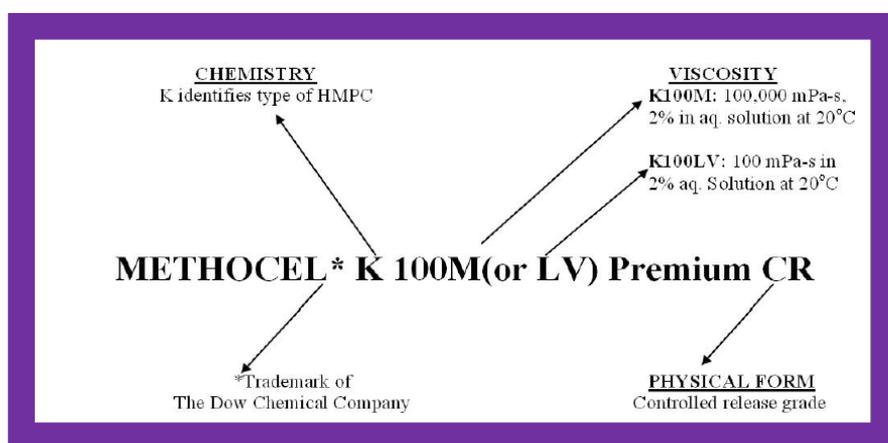
يعتبر HPMC مشتق غير متشرد لإيترات السيللوز [15]، وهو متماثر نصف صناعي محب للماء عبارة عن مزيج من إيترات ألكيل وهيدروكسي ألكيل سيللوز الحاوية مجموعات الميثوكسيل والهيدروكسي بروبييل كمجموعات متبادلة على هيكل السيللوز (الشكل 8). تختلف مركبات HPMC عن بعضها بنسب احتوائها على الميثيل والهيدروكسي بروبييل مما يؤثر على خصائص الانحلالية في الطور العضوي ومعدل إماهة المتماثر؛ حيث تعتبر مجموعة الميثوكسي ذات طبيعة كارهة للماء وكلما زادت كميتها تنقص قدرة الـ HPMC على تشكيل روابط هيدروجينية مع الماء بينما تعد مجموعة الهيدروكسي بروبييل ذات طبيعة محبة للماء وتساهم في زيادة معدل إماهة المتماثر. من جهة أخرى فإن زيادة كمية متبادل الميثوكسي تزيد درجة لزوجة متماثر الـ HPMC.



الشكل 8 : الصيغة العامة للهيدروكسي بروبييل ميتيل سيللوز

يتوافر HPMC تحت اسم تجاري METHOCELTM (منتجات إيترات السيللوز ذات الجودة العالية). حيث يشير الحرف الأول إلى التركيب الكيميائي لإيترات السيللوز، فمثلاً يشير الحرف A إلى منتجات MC بينما تشير

الأحرف F،E،K إلى منتجات HPMC. ويعتبر METHOCEL K و METHOCEL E ذات الوزن الجزيئي العالي الأكثر استخداماً في صياغة مضغوطات قلبية محبة للماء مديدة التحرر. يشير الرقم الذي يلي الحرف الأول إلى درجة لزوجة المنتج بوحدة ميلي باسكال.ثانية (m.pa.s) والمقاسة لمحلول مائي منه بتركيز 2% عند درجة حرارة 20°م؛ مع العلم أن ميلي باسكال.ثانية تعادل سانتني بواز (cPs). ويشير الحرف الذي يلي هذا الرقم إلى قيمة درجة اللزوجة؛ فمثلاً يشير الحرف M إلى أن القيمة يجب أن تضرب ب 1000 ويشير الحرف C إلى أن القيمة يجب أن تضرب ب 100، وتستخدم عدة ملحقات أخرى لتدل على خواص محددة للمنتج حيث يشير LV إلى منتجات منخفضة اللزوجة خاصة، ويشير CR إلى درجات مديدة التحرر [52،51،15] (الشكل 9).



الشكل 9: ملخص يوضح تسمية إيتير السيللوز (METHOCEL K) [52]

يُستخدم HPMC عالي اللزوجة بكثرة لصياغة مضغوطات قلبية محبة للماء [50،15] نظراً لخواصه التالية:

- قدرته السريعة على التميّه وخواصه المهلمة
- سميته المنخفضة وأنه عديم الطعم والرائحة
- سهولة استخدامه وضغطه
- تكيفه مع مستويات عالية من الحمل الدوائي
- ثباتيته العالية وطبيعته غير المتشردة

3.5.2.3 العوامل المختلفة المؤثرة على تحرر الدواء من المضغوطات القلبية المحبة للماء

بينت العديد من الدراسات تأثير العوامل المختلفة على تحرر الدواء من المضغوطات القلبية المحبة للماء، وأهم هذه العوامل:

أولاً: إماهة المتماثرات *Polymer Hydration*

تم إجراء دراسة لعملية الإماهة لعدد كبير من المتماثرات ومزائج المتماثرات، فتبين أن الخطوة الأهم في انحلال المتماثرات تتضمن ادمصاص/امتصاص الماء، قطع الروابط متماثر - متماثر مع التشكيل اللاحق لروابط متماثر - ماء، فصل سلاسل المتماثرات ومن ثم الانتباج والتوزيع النهائي لسلاسل المتماثرات في وسط الانحلال [46,19].

ثانياً: انحلالية الدواء *Drug Solubility*

تعتبر انحلالية المادة الدوائية عامل محدد لمعدل وآلية التحرر من القوالب المحبة للماء [48]، ويؤثر ذلك على اختيار نمط ودرجة لزوجة المتماثرات إضافة للسواغات الأخرى. فالأدوية غير المنحلة عملياً في الماء (الانحلالية > 0.01 مغ/مل) تتحل ببطء وتنتشر ببطء عبر طبقة الهلام، لذا تكون الآلية الأساسية والمحددة لتحرر الدواء هي تآكل سطح القالب المتميه. في مثل هذه الحالة من المهم التحكم بتآكل القالب للوصول إلى تحرر مطول بمعدل ثابت على طول السبيل الهضمي. بينما الأدوية ذات الانحلالية المائية العالية جداً، ينحل الدواء في الطبقة الهلامية وينتشر خارجاً إلى الوسط حيث يكون من المهم هنا ضمان سلامة طبقة الهلام حتى تمام انحلال وتحرر الدواء منها [51].

إضافة إلى ذلك فإن لانحلالية المادة الدوائية تأثير مهم على آلية وحركية التحرر، وأثبت ذلك في دراسة حول تأثير انحلالية الدواء على التحرر من قوالب HPMC، حيث تم تحضير مضغوطات قلبية من الـ Verapamil HCl وأخرى من الـ Aceclofenac باستخدام HPMC K15M، وأظهرت النتائج أن الـ Verapamil HCl (مادة منحلة في الماء) يتطلب كمية أكبر من المتماثرات لإطالة التحرر مقارنة مع الـ Aceclofenac (مادة غير منحلة في الماء). يمكن تفسير ذلك بأن المادة المنحلة بالماء تسمح بنفاذ سريع لوسط الانحلال إلى القالب وبالتالي تحرر أسرع للدواء مقارنة بالمادة غير المنحلة بالماء والتي تعيق نفاذ وسط الانحلال إلى داخل القالب وبالتالي تؤخر تحرر الدواء من القالب وأظهر الـ Verapamil HCl تحرر من نموذج *anomalous non-Fickian diffusion*، transport بينما أظهر الـ Aceclofenac تحرراً من الرتبة صفر *zero-order* [53].

ثالثاً: عوامل متعلقة بالمتماثرات المحب للماء المعدل للتحرر

يوجد العديد من العوامل المتعلقة بالمتماثرات والتي تؤثر على تحرر الدواء من القوالب المحبة للماء، ومن أهمها:

ا. الحجم الجزيئي للمتماثر

تؤثر أبعاد متماثر الـ HPMC بشكل كبير على عمله في القالب المحب للماء. حيث أنه كلما كان الحجم الجزيئي أصغر كانت مساحة سطح الجزيئات أكبر، وإن مساحة السطح الكبيرة توفر تماس أفضل متماثر _ ماء مما يزيد معدل إماهة وتهلم المتماثر. تؤدي زيادة الحجم الجزيئي للمتماثر إلى تشكيل حاجز هلامي أكثر فعالية مما يؤثر بشكل هام على تحرر الدواء من القالب المحب للماء [52].

اا. لزوجة المتماثر

يعد الوزن الجزيئي أو درجة لزوجة متماثر HPMC المستخدم في المضغوطة القالبية ذا أهمية كبيرة في تحديد خصائص تحرر الدواء، فزيادة الوزن الجزيئي وبالتالي لزوجة المتماثر المستخدم في صياغة مضغوطات قالبية يسبب زيادة لزوجة الهلام، وبالتالي تتشكل طبقة من الهلام قوية مقاومة للتآكل وذات قدرة أكبر على ضبط انحلال وتحرر الدواء. كلما كان الوزن الجزيئي لـ HPMC أكبر كلما كان تحرر الدواء من المضغوطات القالبية أبطأ [19،46]. نشرت دراسة تم فيها استخدام متماثر HPMC بدرجات لزوجة مختلفة (K4M، K100M) في الحصول على مضغوطات قالبية مديدة التحرر من الـ Diltiazem HCl والتي حررت حوالي 99% من محتواها خلال 15 ساعة عند استخدام 40% من HPMC K4M بينما تم الحصول على مضغوطات مطولة التأثير عند استخدام التركيز نفسه من HPMC K100M والتي حررت محتواها خلال 24 ساعة [54].

في دراسة أخرى أجريت بهدف دراسة تأثير اختلاف درجة لزوجة هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز على تحرر الـ Sodium Diclofenac من المضغوطات القالبية، تبين أن الصيغ الحاوية على 10 مغ من متماثر HPMC K4M، HPMC K15M حررت 33.5% و 28.3% من الدواء خلال ساعتين، على الترتيب، وحررت 65.6% و 60.5% من الدواء خلال 8 ساعات، على الترتيب [55]. كما نشرت دراسة أخرى تم إجراءها لتحضير مضغوطات قالبية من Sodium Diclofenac بطريقة الضغط المباشر، حيث استخدمت تراكيز متماثلة من متماثر HPMC إلا أنها تمتلك درجات لزوجة متفاوتة (METHOCEL K100LV، K4M، K15M، K100M)، فعند دراسة تحرر الدواء من القوالب المحضرة لوحظ وجود فروق في تحرر الدواء فكان التحرر هو الأبطأ من قوالب HPMC K100M حيث تحرر 34.61% من الدواء خلال 8 ساعات، بينما كان التحرر الأسرع من قوالب HPMC K100LV حيث تحرر 91.09% من الدواء خلال الزمن نفسه. حيث لوحظ أنه عند زيادة لزوجة المتماثر من HPMC K100LV إلى

HPMC K100M يكون تحرر الدواء أبطأ لأن المتماثرات ذات اللزوجة المرتفعة تساعد في تشكيل طبقة أكثر سماكة من الهلام بعد الإماهة [56].

III. تركيز المتماثر

تسبب زيادة تركيز المتماثر المحب للماء زيادة في لزوجة الطبقة الهلامية نتيجة زيادة التركيز المضعي لسلاسل المتماثر إضافة إلى تشكيل طبقة هلام ذات ممر انتشار Diffusional Path أطول، هذا قد يسبب تناقص في معامل الانتشار الفعال الخاص بالدواء وبالتالي إبطاء معدل تحرر الدواء.

أظهرت دراسة لتحضير مضغوطات قلبية محبة للماء من Prochlorperazine أن الكمية المتحررة من مضغوطات HPMC القلبية تناقصت بازدياد تركيز المتماثر، والذي يفسر بزيادة حجم وثخانة الطبقة الهلامية المتشكلة في طبقة الانتشار [57]. في دراسة أخرى تم فيها صياغة مضغوطات قلبية من Metoprolol باستخدام تراكيز متفاوتة من متماثر HPMC K100M، لوحظ أنه عند زيادة تركيز HPMC من 10% حتى 50% تناقص معدل تحرر الدواء من القوالب [58]. كما نشرت دراسة أخرى لدراسة تأثير نسبة متماثر HPMC على تحرر Metoprolol من مضغوطات HPMC القلبية، حيث حضرت مضغوطات قلبية تحوي متماثر HPMC K4M وتبين أن زيادة كمية HPMC K4M من 10% حتى 60% سبب تناقص في تحرر الدواء البدئي Burst Release والتحرر خلال 4 ساعات و 8 ساعات [59].

رابعاً: المشاركة مع متماثرات كارهة للماء

أظهرت نتائج عدد من الدراسات دور المشاركة مع متماثر كاره للماء مثل الإيتيل سيللوز في إبطاء معدل تحرر الدواء من القوالب المحبة للماء. حيث أجريت دراسة بهدف تحضير مضغوطات قلبية من Metformine باستخدام متماثر HPMC K100M لوحده أو بالمشاركة مع الإيتيل سيللوز EC، فأظهرت النتائج أن الصيغة الحاوية 20% من HPMC K100M حررت 96.6% خلال 10 ساعات بينما الصيغ الحاوية مشاركة (HPMC K100M:EC) بنسب (5:15) % و(10:10) % و(5:15) % حررت 29.7، 39.7، 40.2% من الدواء خلال ساعتين على الترتيب، وحررت 94.3% و97.6% و96.5% من الـ Metformine خلال 12 ساعة، على الترتيب [60]. في دراسة أخرى هدفت لتطوير مضغوطات قلبية مديدة التحرر من الـ Valsartan باستخدام HPMC لوحده أو بالمشاركة مع EC، أظهرت النتائج أن الصيغة الحاوية على مشاركة بين (HPMC K15M:EC) بنسبة (10:40%) قادرة على إطالة التحرر لمدة 24 ساعة بينما الصيغة الحاوية (HPMC K15M) (40%) لوحده

كانت قادرة على تحرر الدواء خلال 8 ساعات فقط [9]. كما قام باحثون بإجراء دراسة أخرى لتحضير مضغوطات قلبية من الـ Venlafaxine، فكان الهيدروكسي بروبيل ميثيل سيللوز لوحده بنسبة 50% قادراً على إطالة التحرر من القوالب حتى 16 ساعة بينما باستخدام مزيج من (HPMC:EC) بنسبة (15%:15%) تم إطالة التحرر حتى 24 ساعة [61].

خامساً: تأثير السواغات الأخرى المستخدمة في الصياغة

يختلف تحرر الدواء من المضغوة القلبية المحبة للماء باختلاف المادة المألثة المستخدمة في تحضيرها. حيث تسبب المواد المألثة المحبة للماء مثل اللاكتوز زيادة في معدل تحرر الدواء ويتجه نموذج التحرر نحو الانتشار حسب قانون Fick، بينما تقلل الممدات غير المنحلة مثل فوسفات ثنائية الكالسيوم من الانتشار وتزيد معدل الاسترخاء (التآكل) للقالب والسبب في ذلك أن المادة المألثة المنحلة بالماء تحفز دخول الماء إلى القسم الداخلي من القالب ويزداد محتوى القالب من الماء مسبباً انتشاراً سريعاً للدواء حسب مدرج التركيز فيزداد معدل تحرر الدواء [19].

نُشرت العديد من الدراسات التي درست تأثير المزلق على التحرر من المضغوطات القلبية المحبة للماء، ففي دراسة تم فيها التحري عن تأثير كمية العامل المزلق على تحرر الـ Caffeine من القوالب المحبة للماء الحاوية متماثرات عديدات السكريات المستخلصة من بذور التمر الهندي، أظهرت النتائج أن استخدام شمعات المغنزيوم بثلاث تراكيز مختلفة (1،1.5،2%) أو حتى غيابه لم يكن له تأثير على تحرر الـ Caffeine من مضغوطاته [62]. بينما أظهرت دراسة أخرى لتحضير مضغوطات قلبية من الـ Diltiazem HCl باستخدام HPMC K4M أنه عند زيادة كمية العامل المزلق (تالك) من 0.45% حتى 2% كان هناك تناقص ملحوظ في تحرر Diltiazem HCl من مضغوطاته القلبية [54].

يلعب العامل الرابط كذلك دوراً في تحرر المادة الدوائية من المضغوطات القلبية المحبة للماء كما أظهرت دراسة على مضغوطات الـ Diltiazem HCl القلبية مديدة التحرر المحضرة باستخدام HPMC K4M، حيث بينت النتائج أن زيادة تركيز العامل الرابط (Avicel pH 101) من 8% إلى 10% و 12% أدى إلى إبطاء تحرر الدواء من المضغوطات وفسر ذلك بالطبيعة غير المنحلة بالماء للسيللوز دقيق التبلور [54].

3.3 نماذج حركيات التحرر من أنظمة إيتاء الدواء

يعتبر تحرر أو انحلال الدواء في الزجاج عاملاً مهماً في تطوير الشكل الصيدلي، حيث من الممكن ضمن شروط محددة استخدام فحص الانحلال في الزجاج كمؤشر بدئي عن الانحلال/الامتصاص في العضوية للأشكال الصيدلية ذات الترابط الهام (*in vivo/in vitro*) وهي الحاوية على مواد فعالة يعد انحلالها الخطوة المحددة للامتصاص كتلك التي تعد مثالية لصياغتها ضمن أشكال صيدلانية مديدة التحرر. يتم وصف حركية تحرر الدواء من الأشكال الصيدلانية الصلبة باستخدام نماذج حركيات التحرر والتي تضم: الرتبة صفر، الرتبة الأولى، Higuchi ونموذج Korsemeyer – Peppas ويمكن اعتبار أن التحرر يتبع حركية ما إذا كان معامل التحديد Determination coefficient ($r^2 \geq 0.9$) [63].

I. الرتبة صفر Zero Order [63,11]

إن نظام إيتاء الدواء المثالي يتبع حركية تحرر من الرتبة صفر حيث تبقى تراكيز الدواء في الدم ثابتة طيلة فترة تحرر الدواء. يجري التحرر من الرتبة صفر بمعدل ثابت وبشكل غير معتمد على تركيز الدواء. ويمكن التعبير عن كمية الدواء المتحررة مع الزمن بالعلاقة:

$$Q=K_0t \quad (1)$$

حيث Q: كمية الدواء المتحررة في الزمن t، K_0 : ثابت تحرر الرتبة صفر

أي أنه يوجد تناسب خطي (نحصل على خط مستقيم) بين الكمية التراكمية المتحررة من الدواء والزمن.

II. الرتبة الأولى First Order [63,11]

يعتمد تحرر الدواء في هذه الحالة على كمية الدواء الموجودة أصلاً في الشكل الصيدلي. ويعبر عنه بالعلاقة:

$$\ln(100-Q)=\ln Q_0-K_1t \quad (2)$$

حيث:

Q : كمية الدواء المتحررة في الزمن t ، K_1 : ثابت تحرر الرتبة الأولى

أي أن هناك تناسباً خطياً (نحصل على خط مستقيم) بين اللوغاريتم الطبيعي (\ln) للنسبة المئوية للدواء المتبقي (غير المتحرر) والزمن.

III. نموذج Higuchi [63,11]

يعود تناقص كمية الدواء المتحرر مع الزمن لزيادة طول المسار الذي يجب أن يسلكه الدواء مع الزمن، ويعبر عن هذا النموذج بالعلاقة:

$$Q=K_H t^{1/2} \quad (3)$$

حيث Q :كمية الدواء المتحرر في الزمن t , ثابت تحرر Higuchi K_H

عندما نحصل على خط مستقيم فذلك يدل على وجود تناسب خطي بين النسبة المئوية التراكمية للدواء المتحرر والجزر التربيعي للزمن.

IV. نموذج Korsemeyer – Peppas [63,11]

غالباً ما يستخدم هذا النموذج لوصف سلوك تحرر الدواء من الأنظمة البوليميرية، ويمكن التعبير عنه بالعلاقة:

$$Mt/Ma=Kt^n \quad (4)$$

حيثان : Ma : هي كمية الدواء الكلية المتحررة في وقت غير محدود (infinite) وهي تمثل كمية الدواء الكلية الموجودة في النظام، Mt/Ma :نسبة الدواء المتحررة في الزمن t ، K: ثابت يتعلق بخواص نظام إيصال الدواء، n: أس الانتشار وتشير قيمته إلى آلية تحرر الدواء.

وبوضع العلاقة 4 بالشكل اللوغاريتمي نحصل على:

$$\text{Log}(Mt/Ma)= \log K+n.\log t \quad (5)$$

إن الحصول على خط مستقيم عند تمثيل العلاقة السابقة بيانياً يدل على وجود تناسب بين اللوغاريتم العشري للنسبة المئوية التراكمية المتحررة من الدواء واللوغاريتم العشري للزمن، وحسب قيمة n تختلف آلية التحرر كما في الجدول التالي:

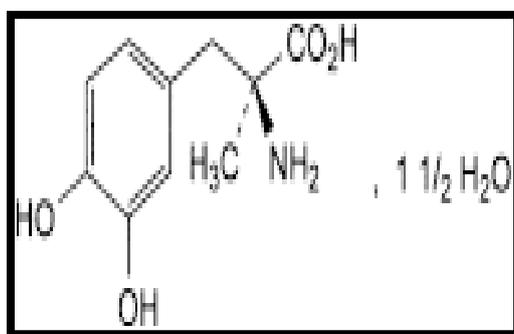
الجدول 1: أس الانتشار وآلية التحرر من أنظمة متنوعة مضبوطة التحرر قابلة للانتباج

أس الانتشار n			آلية تحرر الدواء
الفيلم الرقيق Thin film	الأنظمة الأسطوانية Cylindrical sample	الأنظمة الكروية Spherical sample	
0.50	0.45	0.43	Fickian diffusion
$1.0 < n < 0.50$	$0.89 < n < 0.45$	$0.85 < n < 0.43$	Anomalous (non-Fickian) transport
1.0	0.89	0.85	Case II transport (Zero order)

يكون تحرر الدواء من المضغوطات القالبية وفق آلية الانتشار Fickian diffusion إذا كانت قيمة $n < 0.45$ ، بينما تكون هناك مشاركة بين آليتي انتشار الدواء وتآكل سلاسل المتماثر أي تكون آلية التحرر وفق نموذج anomalous transport عندما تكون قيمة n بين 0.45 و 0.89، وحسب قيمة n يمكن استنتاج تغلب آلية على أخرى. عندما تسترخي سلاسل المتماثر بشكل كبير فإن قيمة n تقترب من الواحد وتصبح حركية التحرر من الرتبة الصفر أي أن الكمية المتحررة غير معتمدة على التركيز. هناك العديد من العمليات المتتابعة تجعل تحرر الدواء من المضغوطة القالبية المحبة للماء يخضع لنموذج Korsmeyer – Peppas مثل: نفاذ الماء إلى داخل المضغوطة، انتباج المضغوطة القالبية عند دخول الماء، تشكيل الهلام، انتشار الدواء خارج المضغوطة، وانحلال القالب [64,63,11].

4.3 الميثيل دوبا Methyldopa

الميثيل دوبا دواء مشابه لـ dopa (3, 4 ثنائي هيدروكسي فينيل ألانين) [65]، وهو (S)-2-أمينو-3-(4,3 ثنائي هيدروكسي فينيل)-2- ميثيل حمض البروبانويك. صيغته العامة $C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$ والصيغة المفصلة موضحة بالشكل (10) :



الشكل 10: الصيغة المفصلة للميثيل دوبا [66]

انحلاليته قليلة في الماء وقليلة جداً في الإيثانول (96%) وغير منحل عملياً في الكلوروفورم والإيثير إلا أنه منحل بشكل جيد في الحموض المعدنية الممددة [66,65]. يعتبر الميثيل دوبا مشابهاً للحمض الأميني وله قيم pka $2.25 = (CooH)$ ، $10.35 = (NH_3)$ pka ، $9 = (OH^1)$ pka ، $12.6 = (OH^2)$ pka [67].

1.4.3 آلية تأثير الميثيل دوبا

على الرغم من أن آلية التأثير ليست واضحة تماماً بعد فإنه من المرجح أن التأثير الخافض للضغط يعود لتضافر أليتين:

أ. يعمل الميثيل دوبا كمثبط تنافسي لأنزيم دوبا دي كاربوكسيلاز Dopa Decarboxylase والذي يحول L-dopa إلى دوبامين. دوبامين هو طليعة النورأدرينالين والأدرينالين، وبالتالي تثبيط هذا الأنزيم يسبب نقص النقل العصبي الودي والدوباميني في الجهاز العصبي المحيطي مما يساعد على خفض الضغط الدموي.

ب. يتحول الميثيل دوبا بواسطة أنزيم دوبامين بيتا هيدروكسيلاز Dopamine Beta Hydroxylase إلى ألفا ميثيل نورأدرينالين الذي يعتبر شاداً لمستقبلات α_2 الودية في الجهاز العصبي المركزي قبل المشبكي. إن تفعيل هذه المستقبلات في جذع الدماغ يثبط الجهاز العصبي الودي مما يخفض ضغط الدم. ويعمل الميثيل دوبا على تخفيض المقاومة الوعائية إلا أنه لا يملك تأثيراً مباشراً على الوظيفة القلبية ولا ينقص عادة من معدل الترشيح الكبيبي أو معدل الجريان الدموي في الكلية [68,65].

2.4.3 الحركات الدوائية

عندما يعطى الميثيل دوبا فموياً يتم امتصاصه بالنقل الفعال على طول السبيل الهضمي [65]، ويقدر التوافر الحيوي المطلق للجرعة الفموية حوالي 25% [69]. بعد الجرعة الفموية المفردة، يحدث التأثير الخافض للضغط خلال ساعتين أو أكثر بينما يتم الوصول إلى التأثير الأعظمي خلال 6 إلى 8 ساعات [65].

يرتبط الميثيل دوبا بالبروتينات بنسبة أقل من 15%. يستقلب بشدة في الكبد، وحوالي 70% من الدواء الممتص يتم إطراره عن طريق الكلية ويتراوح نصف عمر الإطراح للميثيل دوبا حوالي ساعتين. تعد (α ميثيل دوبامين، α ميثيل دوبامين سلفات، ميثيل دوبا سلفات) أشهر المستقبلات في البول [70,69].

3.4.3 الاستطابات والجرعة

استخدم الميتيل دوبا في العلاج السريري لحالات ارتفاع ضغط الدم المتوسط إلى الحاد^[71] وقد يشارك مع أحد المدرات أو حاصرات مستقبلات β ، ويعد حالياً شائع الاستخدام لعلاج ارتفاع الضغط المزمن عند النساء الحوامل باعتباره مصنف ضمن الجدول B^[72]. فمزال الميتيل دوبا خط العلاج الأول لحالات ارتفاع الضغط في فترة الحمل رغم تأثيراته الجانبية إلا أن تاريخ استخدامه منذ 40 سنة من قبل النساء الحوامل أثبت أمانه على الأم والجنين^[73،72،65].

في حالات ارتفاع الضغط فإن الجرعة البدئية الموصى بها عند البالغ هي 125.250 مغ فموياً تعطى 2-3 مرات يومياً لمدة 48 ساعة، ثم تزيد أو تنقص الجرعة المعطاة حتى الوصول إلى الاستجابة العلاجية المرغوبة^[68]. وجرعة الصيانة هي 2.0.5 غ فموياً مقسمة إلى 2-3 جرعات يومياً. مع العلم أن الجرعة العظمى المسموح بها من الميتيل دوبا هي 3 غ يومياً.

4.4.3 الآثار الجانبية والمخاطر

من أهم الآثار الجانبية:

اضطرابات قلبية: بطء القلب، حدوث ذبحة صدرية، التهاب العضلة القلبية، التهاب التامور.

اضطرابات الجهاز اللمفاوي والدموي: فقر دم انحلاي، ضعف نشاط نقي العظم، نقص الكريات البيض وقلة الصفيحات الدموية.

اضطرابات السبيل الهضمي: وتشمل الغثيان والإقياء والإسهال إضافة إلى جفاف خفيف في الفم والتهاب اللسان.

اضطرابات الجهاز العصبي: أكثرها شيوعاً التريكين، الصداع، الدوار، الاكتئاب .

إضافة إلى اضطرابات جلدية كالأكزيما واضطرابات وعائية وفرط البرولاكتين واضطرابات كبدية^[72،71،65].

لا ينصح باستخدام الميتيل دوبا عند مرضى ورم القواتم pheochromocytoma أو عند المرضى الذين يعانون من أمراض كبدية بسبب معالجة سابقة بهذا الدواء. ويجب استخدام الميتيل دوبا بحذر عند مرضى الفشل الكلوي أو ضعف النشاط الذهني^[74،70].

5.4.3 الأشكال الصيدلانية الصلبة الفموية الموجودة في السوق الدوائية

محلياً: مضغوطات من الميتيل دوبا (125 / 250 / 500 مغ)

مضغوطات (ميتيل دوبا 250 مغ + هيدروكلورتيازيد 15 مغ)

مضغوطات (ميتيل دوبا 250 مغ + هيدروكلورتيازيد 25 مغ)

عالمياً: مضغوطات من الميتيل دوبا (125 / 250 / 500 مغ)، مضغوطات مديدة التحرر (250 مغ)

كبسولات من الميتيل دوبا (250 مغ)، كبسولات مديدة التحرر (250مغ)

مضغوطات (ميتيل دوبا 250 مغ + هيدروكلورتيازيد 15 مغ)

مضغوطات (ميتيل دوبا 250 مغ + هيدروكلورتيازيد 25 مغ)

مضغوطات (ميتيل دوبا 500 مغ + هيدروكلورتيازيد 30 مغ)

مضغوطات (ميتيل دوبا 500 مغ + هيدروكلورتيازيد 50 مغ)

6.4.3 الأشكال معدلة التحرر من الميتيل دوبا

إن صياغة شكل مديد التحرر من الميتيل دوبا يقلل من التأثيرات الجانبية المرافقة لإعطاء الشكل التقليدي من هذا الدواء ففي دراسة كان الهدف منها دراسة تأثير الميتيل دوبا على مستويات البرولاكتين في المصل، تمت المقارنة بين الصيغ التقليدية والصيغ مديدة التحرر الحاوية على الميتيل دوبا، وأظهرت النتائج أن الجرعة الفموية المفردة من الميتيل دوبا زادت بشكل واضح من مستويات البرولاكتين في المصل بينما كان إعطاء الميتيل دوبا ضمن صيغة مديدة التحرر له تأثير خفيف على مستويات البرولاكتين في المصل [75].

في دراسة أخرى كان هدفها الوصول إلى شكل صيدلي من الميتيل دوبا قادر على ضبط امتصاص الدواء لفترة زمنية طويلة وبالتالي تقليل الآثار الجانبية وزيادة الفعالية العلاجية الخافضة لضغط الدم للميتيل دوبا، تم تحضير Pellets مؤلفة من نواة تحوي الميتيل دوبا وغشاء خارجي مؤلف من 8-30 طبقة من محلول التلبيس باستخدام قدر التلبيس Coating Pan. استخدمت مزائج متماثرات مختلفة منحلّة أو نفوذة للماء (HPMC , PVP, Eudragit RL) ومتماثرات غير منحلّة في الماء (EC, Shellac, Eudragit RS) حيث استخدمت مزائج من هذه المتماثرات

وينسب مختلفة كالتالي: (Eudragit RS : Eudragit RL) بنسبة (3:1) و(9:1)، (Shellac: PVP) بنسبة (4:1) و(19:1)، كما استخدم (EC:HPMC) بنسبة (3:1) و(19:1). في نهاية الدراسة تم الوصول إلى شكل صيدلاني مديد التحرر من الميتيل دوبا يعطى مرة يومياً بتطبيق 11 طبقة من محلول التلبس الحاوي على (Shellac : PVP) بنسبة (4:1)، وأظهرت الدراسة الحيوية أن هذه الصيغة ذات تأثيرات جانبية قليلة وفعالية علاجية جيدة في ضبط ارتفاع الضغط مقارنة بالمعالجة المعيارية^[76].

تمت إطالة تأثير الميتيل دوبا كذلك عن طريق صياغته ضمن مضغوطات تطفو في المعدة حيث تطيل زمن البقاء المعدي وتزيد التوافر الحيوي بحيث يتحرر الدواء ببطء من هذه الأنظمة خلال فترة زمنية طويلة^[78,77].
89 نشرت دراسة تم فيها تحضير مضغوطات طافية مطولة التأثير من الميتيل دوبا لزيادة التوافر الحيوي وإطالة مدة التأثير وزيادة زمن الاحتباس في المعدة بالإضافة إلى تقليل تكرار الجرعات، حيث حضرت مضغوطات تحوي 250 مغ من الميتيل دوبا واستخدمت نسب مختلفة من متماترات (HPMC K4M: HPMC K15M) وكمية متفاوتة من العامل المولد للغاز (بيكربونات الصوديوم) ، فأظهرت نتائج دراسة الانحلال في الزجاج أن الصيغة الأفضل هي تلك الحاوية على (HPMC K4M : HPMC K15M) بنسبة (1 : 0.5) وبيكربونات الصوديوم بنسبة (20%) حيث حررت 98.27% من الميتيل دوبا خلال 24 ساعة، وكان تحرر الدواء وفق نموذج Korsemeyer – Peppas وآلية التحرر كانت اشتراك آليتي الانتشار واسترخاء سلاسل المتماتر أي (non –fickian diffusion)^[79].

الدراسة العملية

Practical Study

الفصل الأول

المواد والأجهزة والطرائق المستخدمة

Materials, Equipments and Methods

1.1 المواد والأجهزة

1.1.1 المواد

يبين الجدول رقم 2 المواد المستخدمة في هذا البحث:

الجدول 2: المواد المستخدمة في البحث

نوع المادة	اسم المادة	المصدر
المادة الفعالة	ميتيل دوبا	Sigma-Aldrich (Germany)
المتماثر المحب للماء المعدل للتحرر	هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز بأنواعه (HPMC K4M, HPMC K100LV)	Sigma-Aldrich (Germany)
	HPMC K100M	(China/Zhejiang)
المتماثر الكاره للماء المعدل للتحرر	إينيتيل سيللوز (7 CP)	(China/Zhejiang)
الممدد	لاكتوز	S.D. Fine Chem Ltd. (Mumbai, India)
المزلفات	تالك ، شمعات المغنزيوم	(S.D. Fine Chem Ltd. (Mumbai, India)
العامل الرابط	بولي فينيل بيروليدون (PVP K-30)	Otokemi (Mumbai, India)
المواد المستخدمة لتحضير الوقعات	فوسفات ثنائية الصوديوم ، فوسفات أحادية البوتاسيوم ، حمض كلور الماء 37% ، ماء مقطر	Merk (Germany)
مواد أخرى	إيزوبروبانول (محل عضوي يستخدم في التحثير)	Prolabo (France)

2.1.1 الأجهزة والأدوات

زجاجيات مختلفة (أنابيب زجاجية، بياشر، بوالين معايرة، ممصات عيارية بسعات مختلفة، أسطوانات مدرجة) ومراشح ميكرونية.

ميزان حساس Precisa XB 220 A/ Germany ذو حساسية (0.0001) غ

مقياس Hash, Sension 3 pH

مقياس الطيف الضوئي (Spectrophotometer) Jasco V-530/ vis spectrophotometer/ Japan

محثرة هزازة Erweka AR 401/ Germany

مقياس الكثافة Sotax- Tap Density Tester (USP)- TD2V 230 315 Mat

آلة نخل الحثيرات ذات المناخل المتعددة Fritsch industriestr.8 D-55743 Idar-Oberstein/ Germany

جهاز تحديد الرطوبة بالأشعة تحت الحمراء IR Sartorius MA 145/ Germany

آلة ضغط المضغوطات Wick und Schaefer PR1/ Austria

جهاز قياس قساوة المضغوطات Erweka TBH 200/ Germany

جهاز قياس الهشاشة Logan instruments corp.; FAB-2/ Germany

جهاز الانحلال Erweka DT 600/ Germany

2.1 الطرائق المستخدمة

1.2.1 تحضير الوقاءات

▪ تحضير حمض كلور الماء HCl (0.1N)

تم تحضير المحلول بإضافة 8.28 مل من HCl كثافته 1.19 غ/مل، تركيزه 37%، (الوزن الجزيئي لـ HCl = 36.46 غ/مول) إلى بالون معايرة سعته 1000 مل يحوي كمية من الماء المقطر، وبعد القيام بالمزج الجيد

تم إكمال الحجم بالماء المقطر حتى خط العيار ومن ثم ضبط درجة حموضة (pH) المحلول عند 1.2 باستخدام مقياس pH.

■ تحضير الوقاء الفوسفاتي (pH=6.8)

تم تحضير الوقاء الفوسفاتي (وفق دستور الأدوية البريطاني) وذلك بحل 6.4 غ من فوسفات أحادية البوتاسيوم و18.9 غ من فوسفات ثنائية الصوديوم في بالون معايرة 1000 مل يحوي حوالي 750 مل من الماء المقطر ثم إكمال الحجم بعد المزج حتى خط العيار بالماء المقطر ومن ثم ضبط pH المحلول الناتج بواسطة مقياس pH^[66].

2.2.1 تحضير السلاسل العيارية

■ السلسلة العيارية في حمض كلور الماء 0.1N

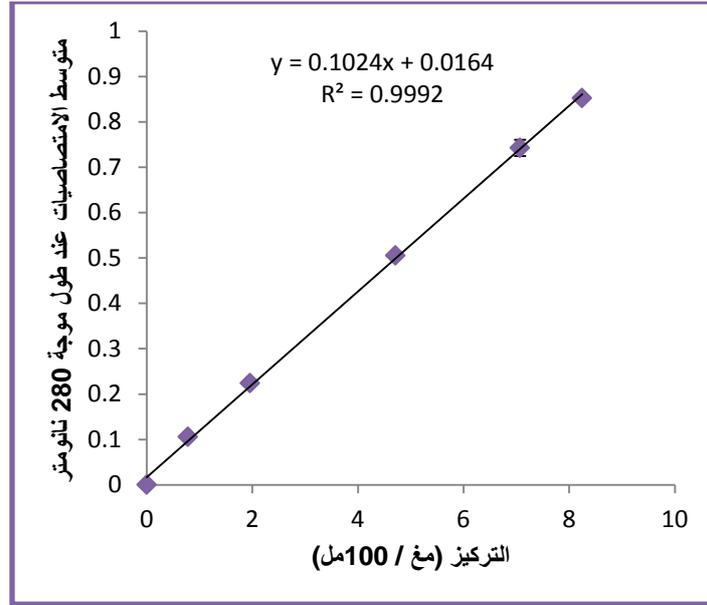
تم تحضير محلول أم تركيزه 20 ملغ/100 مل ثم حضرت منه التراكيز الموضحة في الجدول رقم 3 وقيست الامتصاصية باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 280 نانومتر. حصلنا على الخط البياني للامتصاصية بدلالة التركيز (الشكل رقم 11) وهو خط مستقيم معادلته:

$$y=0.1024x+0.0164 \quad (6)$$

$$r^2=0.9992$$

الجدول 3: التراكيز والامتصاصيات الموافقة للسلسلة العيارية المحضرة في الحمض HCl (0.1N)

التركيز (ملغ/100مل)	متوسط الامتصاصيات عند طول موجة 280 نانومتر ± الانحراف المعياري (n=3)
0	0
0.784	0.0109±0.1055
1.96	0.0113±0.224
4.7112	0.0048±0.5057
7.0667	0.022±0.7426
8.2444	0.0288±0.8523



الشكل 11: السلسلة العيارية للميثيل دوبا في حمض كلور الماء (0.1N)

▪ السلسلة العيارية في الوقاء الفوسفاتي (PH=6.8):

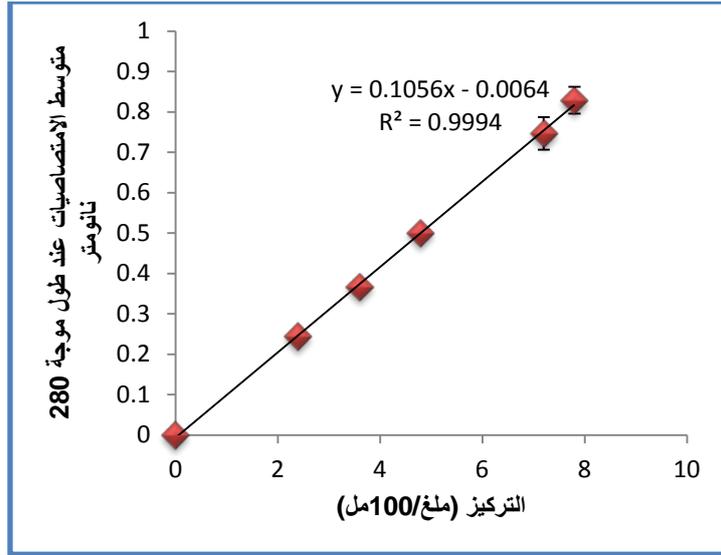
تم تحضير محلول أم تركيزه 20 ملغ/100مل ثم حضرت منه التراكيز الموضحة في الجدول رقم 4 وقيست الامتصاصية باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 280 نانومتر. حصلنا على الخط البياني للامتصاصية بدلالة التركيز (الشكل رقم 12) وهو خط مستقيم معادلته:

$$y=0.1056x-0.0064 \quad (7)$$

$$r^2=0.9994$$

الجدول 4: التراكيز والامتصاصيات الموافقة للسلسلة العيارية المحضرة في الوقاء الفوسفاتي (pH=6.8)

التركيز (ملغ/100مل)	متوسط الامتصاصيات عند طول موجة 280 نانومتر±الانحراف المعياري (n=3)
0	0
2.4	0.0051±0.2444
3.6	0.0109±0.3666
4.8	0.0169±0.5006
7.2	0.0405±0.7466
7.8	0.033±0.8288



الشكل 12: السلسلة العيارية للميتيل دوبا في الوقاء الفوسفاتي (pH=6.8)

3.2.1 تحضير المضغوطات القالبية

تم تحضير المضغوطات القالبية بطريقة التحثير الرطب، حيث تم مزج المساحيق المشكلة للطور الداخلي لكل صيغة (الميتيل دوبا، المتماثر، العامل الرابط، الممدد) ثم حثرت هذه المساحيق باستخدام الإيزوبروبانول حتى الحصول على كتلة رطبة مترابطة تم تحثيرها باستخدام المحثرة الهزازة ثم تم تجفيفها في الفرن لمدة ساعة عند درجة حرارة $50 \pm 5^\circ \text{C}$ [80]. عفرت الحثيرات الجافة مع المزلاقات (تالك وشمعات المغنزيوم) ثم ضغطت بألة ضغط وحيدة المكبس. ويبين الجدول رقم 5 الصيغ المختلفة للمضغوطات القالبية التي تم تحضيرها.

تم تحضير الصيغ المختلفة لدراسة تأثير العوامل التالية:

- الصيغ F1، F2، F3، F4، F5، F6 لدراسة تأثير كمية المتماثر المحب للماء
- الصيغتان F7 و F8 لدراسة تأثير درجة لزوجة المتماثر المحب للماء
- الصيغ F9، F10، F11 لدراسة تأثير المشاركة مع المتماثر الكاره للماء بنسب مختلفة
- الصيغة F12 لدراسة تأثير كمية العامل الرابط بالمقارنة مع الصيغة F4
- الصيغة F13 لدراسة تأثير كمية المزلاقات بالمقارنة مع الصيغة F4

الجدول 5: تركيب صيغ المضغوطات المختلفة المحضرة من الميتيل دوبا

الوزن الكلي للمضغوظة	شمعات Mg	تالك	PVP K-30	لاكتوز	EC	HPMC K100LV	HPMC K4M	HPMC K100M	ميتيل دوبا	المكون الصيغة
400	2	4	20	114	-	-	-	10	250	F1
400	2	4	20	104	-	-	-	20	250	F2
400	2	4	20	94	-	-	-	30	250	F3
400	2	4	20	84	-	-	-	40	250	F4
400	2	4	20	74	-	-	-	50	250	F5
400	2	4	20	64	-	-	-	60	250	F6
400	2	4	20	64	-	-	60	-	250	F7
400	2	4	20	64	-	60	-	-	250	F8
400	2	4	20	64	30	-	30	-	250	F9
400	2	4	20	64	40	-	20	-	250	F10
400	2	4	20	64	20	-	40	-	250	F11
400	2	4	40	64	-	-	-	40	250	F12
400	4	8	20	78	-	-	-	40	250	F13

4.2.1 الاختبارات المجراة على الحثيرات

1.4.2.1 اختبارات الكثافة Density tests

أجريت اختبارات الكثافة باستخدام مقياس الكثافة (اعتماداً على دستور الأدوية الأوروبي) وتم إجراء هذه الاختبارات على ثلاث عينات من حثيرات كل صيغة^[81] من خلال حساب:

• الكثافة الظاهرية (LBD) Low Bulk Density): وهي نسبة وزن من الحثيرات إلى حجمها. تم

تحديدها من خلال وضع وزن يعادل (2غ) من الحثيرات ومقياس الحجم الذي تشغله في

الأسطوانة المدرجة لمقياس الكثافة، ثم تم حساب الكثافة الظاهرية باستخدام العلاقة التالية:

$$\text{الكثافة الظاهرية} = (\text{وزن الحثيرات} / \text{حجمها})$$

• كثافة الريت (TBD) Tapped Bulk Density): وهي النسبة بين وزن الحثيرات إلى حجمها بعد

عملية الريت. حيث تم وضع وزن 2غ من الحثيرات في الأسطوانة المدرجة وتعريضها إلى 100

طريقة في البداية ثم ملاحظة الحجم الناتج وتكرار تعريض الحثيرات إلى 500 طريقة و قياس الحجم الناتج (V_1) ثم تعريضها إلى 750 طريقة إضافية و تسجيل الحجم الموافق (V_2). في حال كان الفرق بين الحجمين أقل من 2% يعتبر V_2 الحجم النهائي. أما في حال كان الفرق بين الحجمين أكبر من 2% نستمر بتعريضها إلى 1250 دقة جديدة [82]. تم حساب كثافة الريت باستخدام العلاقة التالية:

$$\text{كثافة الريت} = (\text{وزن الحثيرات} / \text{حجمها بعد الريت})$$

• اختبار الانسيابية بتحديد معامل هوسنر Hausner's Ratio

يعتبر معامل هوسنر مشعراً غير مباشر عن انسيابية الحثيرات، ويعطى وفق العلاقة التالية [83]:

$$\text{Hausner ratio} = \text{LBD/TBD} \quad (9)$$

وبشكل عام، إذا كانت قيمة هذا المعامل أقل من 1.25 (والموافقة لقيمة 20% لمنسب كار) فالانسيابية جيدة بينما إذا كانت القيمة أعلى من 1.5 (والموافقة لقيمة 33% لمنسب كار) فالانسيابية سيئة. يمكن تحسين الانسيابية باستخدام المزلقات في حال تراوحت قيمة معامل Hausner بين 1.25 و 1.5 [29].

• اختبار الانسيابية بحساب منسب كار Carr's Index

يعتبر منسب كار والذي يعرف أيضاً Carr's Compressibility Index مشعراً لقياس قابلية الحثيرات للانضغاط ومشعراً غير مباشر لقياس انسيابية الحثيرات كما هو موضح في الجدول رقم 6، وهو يعطى وفق العلاقة [29]:

$$\text{Carr's index} = [(TBD-LBD)/TBD] * 100 \quad (8)$$

الجدول 6: تصنيف منسب كار (CI%) كمشعر للانسيابية

الانسيابية	قيمة CI%
ممتازة	15-5
جيدة	16-12
متوسطة (يكن تحسينها)	21-18
ضعيفة (يكن تحسينها)	35-23
ضعيفة جداً	38-33
سيئة للغاية	40≤

2.4.2.1 تحديد رطوبة الحثيرات

تلعب نسبة الرطوبة المتبقية في الحثيرات دوراً هاماً في ثباتية المواد الفعالة إضافة إلى أن المضغوطات يجب أن تحتفظ بنسبة من الرطوبة ضرورية لعملية الضغط حيث تؤثر نسبة الرطوبة المتبقية في الحثيرات على قوة وسرعة الضغط وبالتالي تؤثر على الخصائص الميكانيكية للمضغوطات المحضرة. تختلف نسبة الرطوبة المتبقية في الحثيرات المعدة للضغط بحسب طبيعة المادة الفعالة وبحسب الاستخدام، وتتراوح هذه النسبة بشكل عام بين 1-6%^[29] وقد نجدها بين 4-6%^[86,85]. أثبتت الدراسات أن زيادة الرطوبة المتبقية في الحثيرات عن 6% تؤثر سلباً على قساوة المضغوطات الناتجة^[87].

هناك العديد من الدراسات التي قامت بتحديد رطوبة الحثيرات باستخدام جهاز الأشعة تحت الحمراء الذي يعطي أشعة تحت حمراء بدرجة حرارة 105°م تخلص العينة من رطوبتها بحيث نحصل مباشرة على النسبة المئوية للرطوبة المزالة من العينة^[88,86]. أخذت ثلاث عينات (وزن العينة 100 مغ) من كل مزيج من الحثيرات المعدة للضغط، ووزعت بشكل طبقة رقيقة ذات سماكة متجانسة على ميزان الجهاز، ومن ثم تم تحديد المحتوى من الرطوبة مباشرة على شكل نسبة مئوية.

3.4.2.1 توزيع أبعاد الحثيرات Particle size distribution

تأتي أهمية هذا الاختبار من كون أبعاد الحثيرات تؤثر على خواص انسيابية وقابلية انضغاط الحثيرات، وبالتالي تؤثر على الخواص الميكانيكية وتجانس محتوى المضغوطات المحضرة. إضافة إلى ذلك فإن توزيع الأبعاد يؤثر على خصائص الانحلال والامتصاص للمادة الدوائية وبالتالي توافرها الحيوي وبشكل خاص المواد الدوائية قليلة الانحلال في الماء^[90,89]. تم إجراء الاختبار بوضع 20غ من الحثيرات على المنخل الأكبر لآلة النخل ذات المناخل المتعددة وإخضاعها للرج لمدة 10 دقائق ثم حساب الكمية المحتجزة ونسبة الكمية المحتجزة من الحثيرات على كل منخل. تم إيجاد كثافة توزيع الحثيرات على كل منخل من خلال حساب (نسبة الكمية المحتجزة على كل منخل/مدى كل منخل)، ومن ثم رسم الخط البياني الممثل لكثافة توزيع الحثيرات على كل منخل بدلالة البعد الوسطي لفتحات المنخل^[91].

5.2.1 الاختبارات المجرىة على المضغوطات

1.5.2.1 اختبار المظهر الخارجي Visual Inspection

تم إجراء فحص عياني لشكل المضغوطات المحضرة ولونها للتأكد من ملاءمتها مع المواصفات الدستورية كعدم وجود اختلاف في السطح الخارجي أو تغير في اللون أو وجود تبقعات أو تفلع في المضغوطات [92].

2.5.2.1 اختبار تجانس الوزن Uniformity of Weight

يعتبر تجانس وزن المضغوطات معياراً هاماً لأن وجود اختلافات في وزن المضغوطات يشير إلى اختلافات في كمية المادة الفعالة والسواغات بين مضغوطات الصيغة الواحدة. تم إجراء هذا الاختبار وفق دستور الأدوية الأوروبي حيث تم وزن 20 مضغوة بشكل إفرادي على ميزان حساس وحساب الوزن الوسطي. تم بعدها مقارنة الأوزان الإفرادية لكل مضغوة مع الوزن الوسطي عن طريق حساب انحراف وزن كل مضغوة عن الوزن الوسطي بتطبيق العلاقة التالية:

(10) الاختلاف عن المتوسط (%) = $\left[\frac{\text{الوزن الإفرادي للمضغوة} - \text{الوزن الوسطي}}{\text{الوزن الوسطي}} \right] * 100$

يجب أن يكون الانحراف في وزن المضغوة ضمن الحدود المسموح بها دستورياً، حيث يسمح دستور الأدوية الأوروبي بانحراف في وزن المضغوة بمقدار يتناسب مع وزن المضغوة (الجدول رقم 7). وتعتبر المضغوطات مقبولة من حيث تجانس الوزن إذا تجاوزت مضغوتان على الأكثر الاختلاف المسموح به دستورياً ولم تتجاوز أي مضغوة ضعف هذا الاختلاف [81].

الجدول 7: الاختلافات المسموح بها حسب دستور الأدوية الأوروبي

الوزن الوسطي للمضغوة (غ)	الاختلاف المسموح به (%)
< 0.080	±10%
0.0250-0.080	±7.5%
> 0.0250	±5%

3.5.2.1 اختبار تجانس المحتوى Uniformity of Content

إن تجانس وزن المضغوطات لا يعني بالضرورة تجانس توزع المادة الفعالة بين المضغوطات، فقد يكون المزج غير كافٍ للمادة الفعالة ضمن الحثيرات المعدة للضغط، حيث تكون المضغوطات في هذه الحالة

متجانسة في الوزن لكنها لا تحوي على المادة الفعالة بشكل متجانس. لذا لابد من إجراء فحص تجانس المحتوى للتحقق من تجانس توزع المادة الفعالة بين المضغوطات المحضرة من أجل كل صيغة. أجري هذا الاختبار وفق دستور الأدوية الأوروبي^[81] بأخذ 10 مضغوطات بشكل عشوائي ومعايرة المادة الفعالة في كل منها بحل المضغوطة في حمض كلور الماء HCl (0.1N) وقياس امتصاصية الميثيل دوبا بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 280 نانومتر بعد ترشيح المحلول وإجراء التمديد المناسب (ثم حساب المحتوى الوسطي للمضغوطة من المادة الفعالة). تم حساب قيمة القبول Acceptance Value والتي تعطى بالعلاقة التالية:

$$AV = |M - X| + K.S \quad (11)$$

حيث:

X: متوسط محتوى المضغوطات من الميثيل دوبا

M: قيمة مرجعية تعتمد على قيمة X

- إذا كان $X > 98.5\%$ فإن قيمة $M = 98.5$
- إذا كان $X < 101.5\%$ فإن قيمة $M = 101.5$
- عندما $98.5 < X < 101.5$ فإن قيمة $M = X$

S: قيمة الانحراف المعياري لمحتوى المضغوطات العشرة

K: ثابت تتعلق قيمته بحجم العينة فعندما $n = 10$ تكون قيمة $k = 2.4$ وعندما تكون $n = 30$ تكون قيمة $k = 2$

وتعتبر المضغوطات مقبولة دستورياً من حيث تجانس المحتوى إذا كانت قيمة AV لعشر مضغوطات أصغر أو تعادل 15، وفي حال كانت قيمة AV أكبر من 15 يتم اختبار 20 مضغوطة إضافية مسحوبة عشوائياً وفي هذه الحالة تعتبر المضغوطات مقبولة دستورياً من حيث تجانس المحتوى إذا تحقق شرطان معاً:

(a) أن تكون قيمة AV أصغر أو تعادل 15.

(b) ألا يكون المحتوى الإفرادى لكل مضغوطة أقل من (0.75 M) وألا يتجاوز (1.25 M)^[81].

4.5.2.1 اختبارات الخواص الميكانيكية

يجب أن تكون المضغوطات مقاومة للقوى الميكانيكية التي قد تتعرض لها أثناء التصنيع والتعبئة والتغليف والتخزين والنقل إلى أن تصل إلى المستهلك ويتم تقييم المقاومة الميكانيكية للمضغوطات بقياس القساوة والهشاشة.

1.4.5.2.1 اختبار القساوة Hardness test

تعرف القساوة (قوة الكسر) بأنها القوة المطبقة على المضغوطة واللازمة لكسرها. إن مقاومة المضغوطة للاحتكاك والتشطيم تعتمد على قساوتها. أُجري هذا الاختبار على 10 مضغوطات تم اختبار قساوتها بشكل فردي باستخدام جهاز القساوة ثم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري حيث تم التعبير عن قساوة كل صيغة بالمتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري. لا توجد متطلبات دستورية لقساوة المضغوطات لكن بشكل عام يعتبر الحد الأدنى المطلوب لقساوة المضغوطات هو 4 كغ [93].

2.4.5.2.1 اختبار الهشاشة Friability test

الهشاشة هي ميل المضغوطات للتفتت عند تعرضها لعمليات الصدم والتحرك حيث أنه من الضروري أن تكون المضغوطات مقاومة لهذه القوى الميكانيكية التي قد تسبب خسارة لأجزاء من المضغوطات. ويعبر عن الهشاشة بالنسبة المئوية للكتلة التي تخسرها المضغوطة. أُجري هذا الاختبار بوزن 10 مضغوطات ثم وضعها في جهاز الهشاشة بعد إزالة الغبار عنها وإخضاعها لمئة دورة (25 دورة/دقيقة لمدة 4 دقائق) ومن ثم وزنها ثانية وإزالة الغبار عنها [81] وحساب الهشاشة حيث يجب ألا تتجاوز هشاشة المضغوطات 1% حسب الدستور الأوروبي، ويتم حساب الهشاشة وفق العلاقة:

$$F = [(W_1 - W_2) / W_1] * 100\% \quad (12)$$

حيث

W_2 : وزن المضغوطات العشرة بعد الاختبار

W_1 : وزن 10 مضغوطات قبل الاختبار

5.5.2.1 دراسة الانتباج Swelling Study

يُشير سلوك الانتباج إلى معدل امتصاص المضغوطات للماء من وسط الانحلال ومن ثم انتباجها. تمت دراسة خصائص انتباج الصيغ المختلفة من خلال قياس التغير في وزن المضغوطات القالبية المحبة للماء المحضرة خلال الزمن حيث تم وزن ثلاث مضغوطات من كل صيغة محضرة، ثم وضعت في سلة الانحلال

Dissolution Basket في وسط يحوي 900 مل من الوقاء الفوسفاتي (6.8=pH) ودرجة حرارة $0.5 \pm 37^\circ\text{C}$ وسرعة دوران 75 دورة/دقيقة. تم وزن المضغوطات بعد 1، 2، 4، 6، 8، 10، 12 ساعة وحساب النسبة المئوية لزيادة وزن المضغوطات أو ما يعرف بمنسب الانتباج (SI) swelling index^[96,95,94] كما يلي:

$$SI = [(M_t - M_0) / M_0] * 100 \quad (13)$$

حيث:

SI: منسب الانتباج

Mt: وزن المضغوطة بعد زمن t

M0: وزن المضغوطة في الزمن 0

6.5.2.1 اختبار الانحلال في الزجاج *In-vitro* dissolution test

تم إجراء اختبار معدل الانحلال باستخدام جهاز الانحلال وفق دستور الأدوية الأميركي رقم 30 بطريقة السلة الدوارة (Rotated Basket: Apparatus 1) حيث كانت سرعة الدوران 75 دورة/دقيقة عند درجة حرارة $0.5 \pm 37^\circ\text{C}$ م^[97]. بداية تم إجراء الاختبار في وسط يحوي 900 مل من حمض كلور الماء (0.1N) حيث pH=1.2 لمدة ساعتين، ومن ثم في 900 مل من الوقاء الفوسفاتي pH=6.8 لمدة 22 ساعة. أجري الاختبار على ست مضغوطات من كل صيغة وتم سحب عينات (5 مل) بفواصل زمنية مختارة مع التعويض بـ 5 مل من الوسط النقي (حمض أو وقاء) وترشيح العينات باستخدام مرشح ميكرونية ثم قياس امتصاصية الميتيل دوبا في العينات المسحوبة بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 280 نانومتر.

7.5.2.1 دراسة نماذج حركيات التحرر للصيغ المحضرة في الزجاج *In-vitro* drug release kinetic studies

تم تطبيق بيانات تحرر الدواء في الزجاج على معادلات نماذج التحرر من الرتبة صفر، الرتبة الأولى ونموذج Higuchi وذلك من أجل تحديد نموذج التحرر الذي يصف تحرر الدواء بالشكل الأمثل^[61]. فمن أجل كل صيغة تم رسم مخطط النسبة المئوية التراكمية المتحررة من الدواء بدلالة الزمن (الرتبة صفر)، ومخطط اللوغاريتم الطبيعي للنسبة المئوية المتبقية من الدواء في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)، إضافة لمخطط النسبة المئوية التراكمية المتحررة من الدواء بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi). من أجل توضيح الآلية التي يتم وفقها التحرر، تم رسم المخططات البيانية للوغاريتم النسبة المئوية التراكمية المتحررة من الدواء بدلالة لوغاريتم الزمن وذلك بتطبيق معادلة (Korsmeyer-Peppas) بالشكل اللوغاريتمي (انظر الفقرة رقم 3.3).

▪ تشير قيمة n (أس الانتشار) إلى الآلية التي يحدث وفقها التحرر كما يلي^[98]:

$n \leq 0.45$ تشير إلى ضبط التحرر بالانتشار

$0.45 < n < 0.89$ تشير إلى التحرر المضبوط بالانتشار والتآكل معاً

$n \geq 0.89$ تشير إلى تآكل سلاسل المتماثر.

8.5.2.1 التحليل الإحصائي Statistical Analysis

تم إجراء اختبار ستودنت Student باستخدام برنامج نظم التحليل الأميركي (STATISTICS, VERSION 4.0) للمقارنة بين متوسطين حسابيين، كما تم تطبيق تقنية اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه (Analysis of variance, One Way, ANOVA) للمقارنة بين أكثر من متوسطين حسابيين وذلك بهدف دراسة تأثير عوامل الصياغة المختلفة على نتائج اختبار القساوة، اختبار الانتباج واختبار الانحلال في الزجاج. مع العلم أنه تم اعتبار العامل المدروس ذا دلالة إحصائية هامة عندما تكون قيمة P أصغر من 0.05.

الفصل الثاني

النتائج والمناقشة

Results & Discussion

تأتي أهمية طريقة التحثير (ومنها التحثير الرطب المستخدم في دراستنا) من أنها تحسن خصائص انسيابية المساحيق وبالتالي نحصل على تجانس الوحدات الجرعية، إضافة إلى تحسين قابلية انضغاط المساحيق وبالتالي الحصول على مضغوطات ذات خصائص ميكانيكية جيدة.

1.2 الاختبارات المجرأة على الحثيرات

1.1.2 اختبارات الكثافة

تم حساب كل من معامل هوسنر (العلاقة رقم 2) ومنسب كار (العلاقة رقم 3) لكل صيغة حثيرات قبل وبعد إضافة المزلق، فحصلنا على النتائج الموضحة بالجدول رقم 8.

الجدول 8: نتائج اختبار الكثافة لحثيرات الصيغ المحضرة قبل وبعد إضافة المزلق

الصيغة	LBD (غ/سم ³) *	TBD (غ/سم ³) *	Hausner ratio *	CI (%) *
F1 قبل التزليق	0.009±0.559	0.032±0.673	0.021±1.204	0.924±16.939
F1 بعد التزليق	0.023±0.561	0.016±0.665	0.017±1.163	0.755±13.985
F2 قبل التزليق	0.035±0.564	0.024±0.689	0.011±1.222	1.032±18.142
F2 بعد التزليق	0.017±0.581	0.019±0.676	0.018±1.164	0.159±14.053
F3 قبل التزليق	0.026±0.571	0.015±0.682	0.035±1.194	0.365±16.276
F3 بعد التزليق	0.014±0.583	0.011±0.661	0.029±1.134	0.186±11.800
F4 قبل التزليق	0.119±0.596	0.013±0.718	0.031±1.205	0.239±16.992
F4 بعد التزليق	0.026±0.612	0.022±0.694	0.008±1.134	0.271±11.816
F5 قبل التزليق	0.034±0.605	0.026±0.753	0.18±1.220	0.511±19.061
F5 بعد التزليق	0.021±0.621	0.031±0.725	0.012±1.167	0.362±14.345
F6 قبل التزليق	0.033±0.599	0.018±0.741	0.017±1.237	0.128±19.163
F6 بعد التزليق	0.17±0.618	0.012±0.725	0.063±1.173	0.651±14.759

0.217±19.720	0.04±1.246	0.017±0.715	0.009±0.574	F7 قبل التزليق
0.019±12.299	0.018±1.140	0.028±0.683	0.002±0.599	F7 بعد التزليق
0.407±14.286	0.031±1.167	0.009±0.693	0.014±0.589	F8 قبل التزليق
0.23±11.38	0.04±1.129	0.024±0.685	0.015±0.607	F8 بعد التزليق
0.376±15.735	0.028±1.187	0.019±0.68	0.031±0.573	F9 قبل التزليق
0.386±12.24	0.011±1.14	0.032±0.668	0.028±0.587	F9 بعد التزليق
0.428±16.276	0.041±1.194	0.052±0.688	0.017±0.576	F10 قبل التزليق
0.371±12.966	0.009±1.149	0.033±0.671	0.005±0.584	F10 بعد التزليق
0.293±17.926	0.036±1.218	0.019±0.675	0.128±0.554	F11 قبل التزليق
0.519±13.61	0.014±1.158	0.029±0.658	0.036±0.569	F11 بعد التزليق
0.721±16.937	0.022±1.204	0.016±0.679	0.004±0.564	F12 قبل التزليق
0.125±13.616	0.052±1.158	0.015±0.661	0.012±0.571	F12 بعد التزليق
0.503±16.878	0.014±1.203	0.028±0.711	0.039±0.591	F13 قبل التزليق
0.69±10.771	0.017±1.121	0.034±0.689	0.054±0.613	F13 بعد التزليق

*تم التعبير عن النتائج بقيم المتوسط ± الانحراف المعياري (n =3)

تبين النتائج أن حثيرات جميع الصيغ تتمتع بانسيابية جيدة حيث كانت قيم معامل هوسنر لجميع الصيغ قبل إضافة المزلقات متراوحه بين (1.246-1.167) أي أقل من 1.25، أما قيم منسب كار فكانت متراوحه بين (19.720-14.286)% وبالتالي انسيابية الحثيرات كانت بين الجيدة والمتوسطة. لوحظ بعد إضافة المزلقات أن منسب كار تراوح بين (14.759-10.771)% وهذا يشير أيضاً إلى أن جميع الحثيرات أصبحت تتمتع بانسيابية جيدة بعد التزليق. أي أن إضافة المزلقات (محسنت الانسيابية) كان لها دور في تحسين انسيابية الحثيرات وبالتالي قابليتها للانضغاط.

2.1.2 تحديد رطوبة الحثيرات

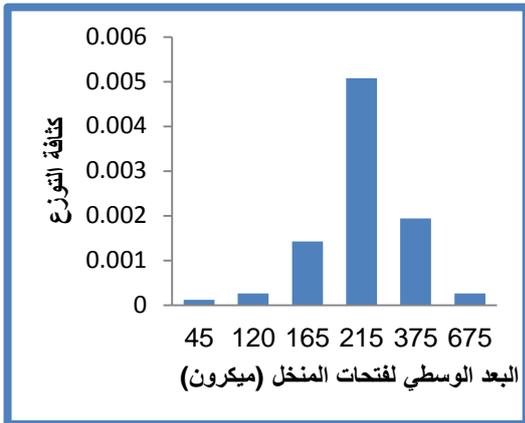
يبين الجدول رقم 9 قيم رطوبة حثيرات جميع الصيغ فقد تراوحت القيم بين 3.08% و5.63% وتعد هذه القيم مناسبة للضغط^[29]، حيث كما تمت الإشارة سابقاً فإن الرطوبة المتبقية ضرورية من أجل الحصول على مضغوطات بخواص ميكانيكية جيدة.

الجدول 9: نتائج رطوبة حثيرات الصيغ المحضرة

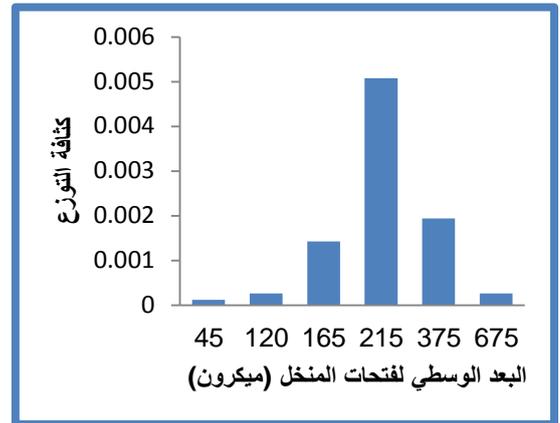
الرطوبة المتبقية في الحثيرات (المتوسط \pm SD)% n=3	الصيغة	الرطوبة المتبقية في الحثيرات (المتوسط \pm SD)% n=3	الصيغة
0.18 \pm 4.61	F8	0.22 \pm 3.44	F1
0.12 \pm 4.95	F9	0.12 \pm 4.25	F2
0.22 \pm 3.08	F10	0.38 \pm 3.71	F3
0.27 \pm 3.72	F11	0.33 \pm 3.92	F4
0.24 \pm 4.52	F12	0.11 \pm 4.8	F5
0.21 \pm 3.78	F13	0.18 \pm 5.63	F6
		0.14 \pm 5.46	F7

3.1.2 توزيع أبعاد الحثيرات

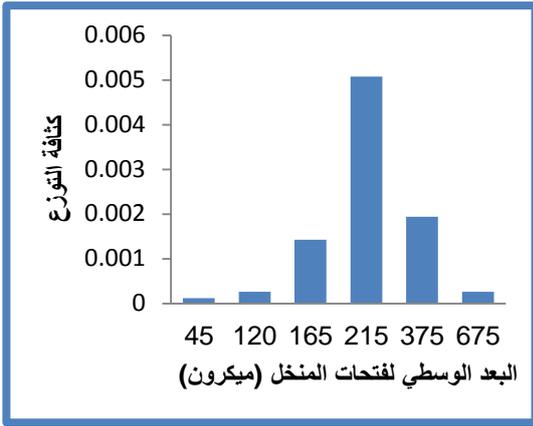
تم تطبيق هذا الاختبار على حثيرات الصيغ المحضرة فحصلنا على النتائج المبينة في الجداول الموجودة في الملحق رقم 1، ثم تم رسم الخط البياني الممثل لكثافة توزيع أبعاد الحثيرات بدلالة البعد الوسطي لفتحات المنخل (الأشكال 13-25).



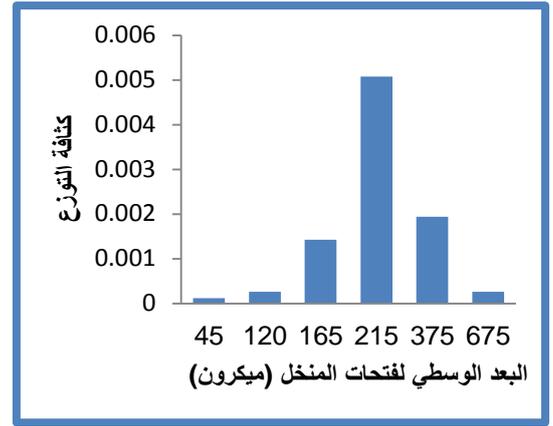
الشكل 14: مخطط كثافة توزيع أبعاد حثيرات الصيغة F2



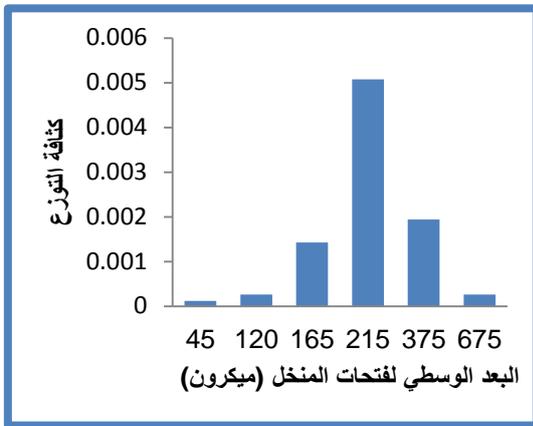
الشكل 13: مخطط كثافة توزيع أبعاد حثيرات الصيغة F1



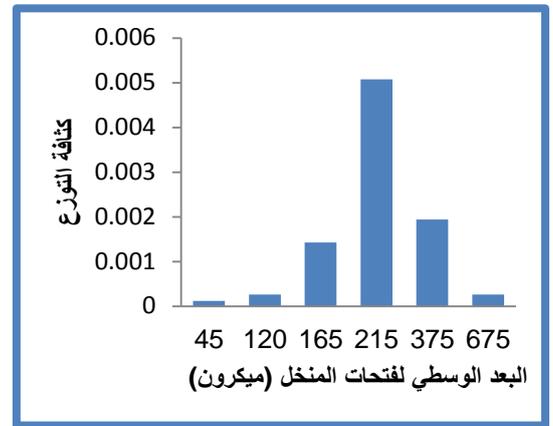
الشكل 16: مخطط كثافة توزيع أبعاد حثيرات الصيغة F4



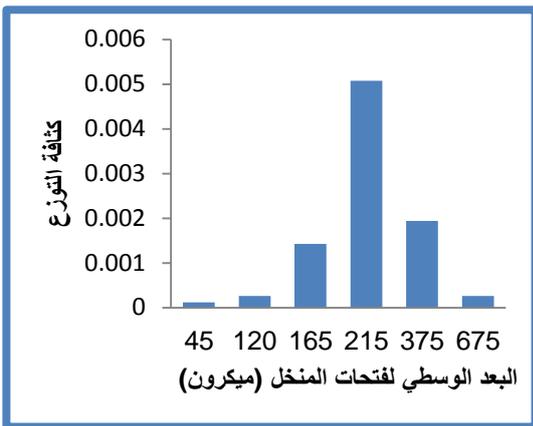
الشكل 15: مخطط كثافة توزيع أبعاد حثيرات الصيغة F3



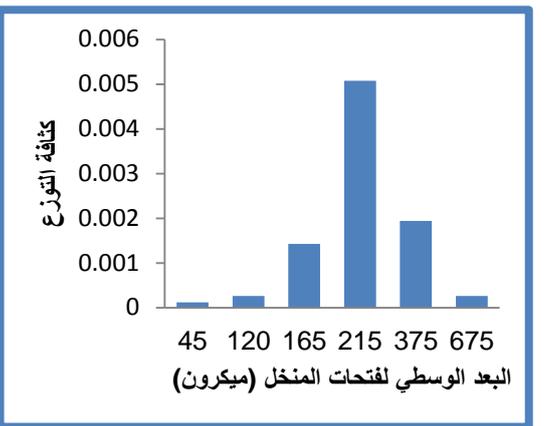
الشكل 18: مخطط كثافة توزيع أبعاد حثيرات الصيغة F6



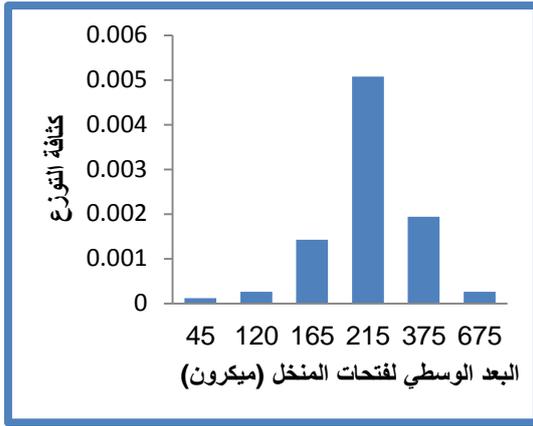
الشكل 17: مخطط كثافة توزيع أبعاد حثيرات الصيغة F5



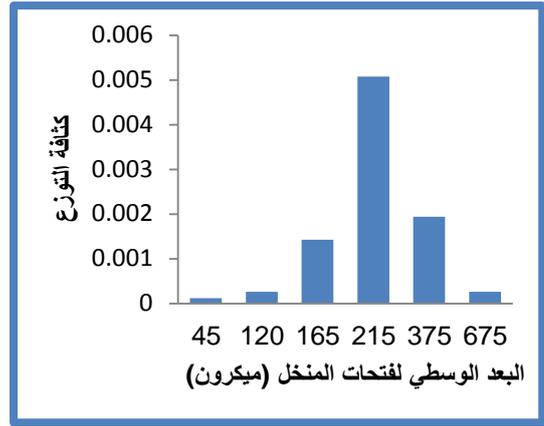
الشكل 20: مخطط كثافة توزيع أبعاد حثيرات الصيغة F8



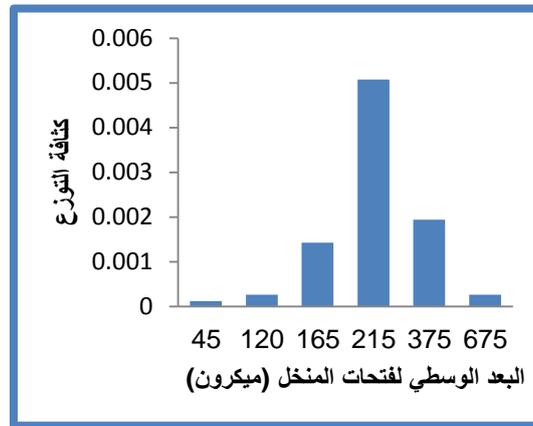
الشكل 19: مخطط كثافة توزيع أبعاد حثيرات الصيغة F7



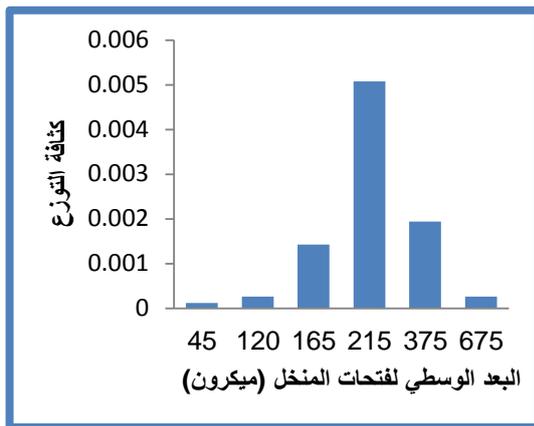
الشكل 22: مخطط كثافة توزيع أبعاد حثيرات الصيغة F10



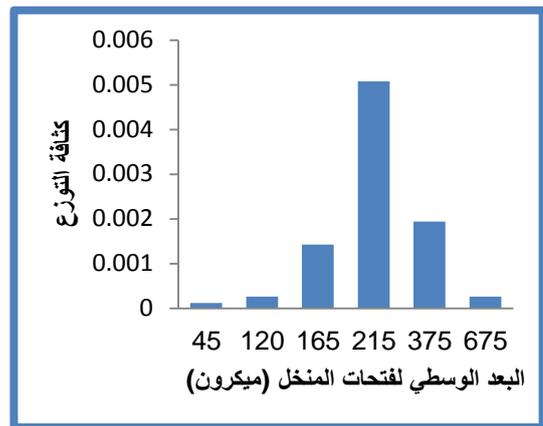
الشكل 21: مخطط كثافة توزيع أبعاد حثيرات الصيغة F9



الشكل 23: مخطط كثافة توزيع أبعاد حثيرات الصيغة F11



الشكل 25: مخطط كثافة توزيع أبعاد حثيرات الصيغة F13



الشكل 24: مخطط كثافة توزيع أبعاد حثيرات الصيغة F12

تُشير الخطوط البيانية الممثلة لتوزيع أبعاد حثيرات الصيغ المختلفة إلى أن كثافة توزيع أبعاد الحثيرات متماثلة تقريباً في جميع الصيغ حيث كانت كثافة التوزيع الأكبر ضمن المجال 180-250 ميكرون مع ملاحظة وجود نسبة من المساحيق والحثيرات ذات الأبعاد الصغيرة المناسبة لعملية الضغط.

2.2 الاختبارات المجراة على المضغوطات المحضرة

1.2.2 اختبار المظهر الخارجي

أظهرت نتائج هذا الفحص وجود تجانس في المظهر الخارجي للمضغوطات المحضرة وعدم وجود أي تبفغات على سطح المضغوطة، كما لم يُلاحظ وجود أي تفلع في المضغوطات أو ثقوب في سطحها.

2.2.2 اختبار تجانس الوزن

يُبين الجدول رقم 10 نتائج اختبار تجانس الوزن من أجل مضغوطات الصيغة F1 ، وقد كانت مضغوطات هذه الصيغة مقبولة دستورياً من حيث تجانس الوزن حيث أن أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن المضغوطات عن الوزن الوسطي مساوٍ إلى 1.554 % أي أنها ضمن المجال المقبول دستورياً (أقل من 5%).

الجدول 10: نتائج اختبار تجانس الوزن لمضغوطات الصيغة F1 ذات الوزن الوسطي 0.3989 غ

رقم المضغوطة	وزن المضغوطة (مغ)	[فرق وزن المضغوطة عن الوزن الوسطي]/(الوزن الوسطي)*100 (%)
1	0.3995	0.150
2	0.3956	0.827
3	0.3952	0.928
4	0.3981	0.201
5	0.3972	0.426
6	0.3991	0.050
7	0.3986	0.075
8	0.3974	0.376
9	0.3977	0.301
10	0.4012	0.577
11	0.3998	0.226
12	0.4025	0.902
13	0.3971	0.451
14	0.3986	0.075
15	0.4051	1.554
16	0.3993	0.100
17	0.3986	0.075
18	0.4045	1.404
19	0.3985	0.100
20	0.3956	0.827

يُلخص الجدول رقم 11 نتائج اختبار تجانس الوزن لمضغوطات جميع الصيغ حيث يوضح القيمة الأكبر لانحراف وزن المضغوطة عن الوزن الوسطي من أجل كل صيغة، ويتبين من هذا الجدول أن مضغوطات جميع الصيغ المحضرة مقبولة دستورياً من حيث تجانس الوزن لأن أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن المضغوطات عن الوزن الوسطي هي 4.189% (أصغر من 5%).

الجدول 11: نتائج اختبار تجانس الوزن لمضغوطات الصيغ المحضرة

الصيغة	الوزن الوسطي لعشرين مضغوطة (غ)	أكبر قيمة ل [(فرق وزن المضغوطة عن الوزن الوسطي)/ (الوزن الوسطي)]*100 (%)
F1	0.3989	1.554
F2	0.3991	1.528
F3	0.3990	1.905
F4	0.3988	1.655
F5	0.3981	1.206
F6	0.3992	1.754
F7	0.3987	1.555
F8	0.3983	2.586
F9	0.3971	3.551
F10	0.4004	4.189
F11	0.3992	2.380
F12	0.3985	1.832
F13	0.3994	2.103

2.2.2 اختبار تجانس المحتوى

يتبين من خلال قراءة نتائج اختبار تجانس المحتوى في الجدولين 12 و 13 أن جميع المضغوطات مقبولة دستورياً من حيث تجانس المحتوى، حيث كانت قيم AV لجميع الصيغ أصغر من 15.

الجدول 12: نتائج اختبار تجانس المحتوى للصيغ من F1 إلى F7

الصيغة	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
1	108.2	96.9	98.4	101.8	99.2	98.5	95.1
2	99.3	100.9	94.2	99.5	98.6	99.6	96.3
3	100.8	97	95.3	98.4	102.8	98.7	94.1
4	105.1	100.2	97	101.6	104.8	103.4	96.3
5	95.7	96.8	94.1	100.7	101.6	108.5	100.3
6	101.6	99.4	96.2	102	99.8	98.9	92.3
7	107.5	103.8	96.9	99.1	96.6	99.6	96.8
8	100.8	97.5	97.5	96.2	95.8	101.9	95.3
9	104.4	98.6	97.2	98.5	98.9	99.5	96.9
10	100.9	97.1	98.6	99.6	98.3	106.7	98.3
المتوسط الحسابي	102.43	98.82	96.54	99.74	99.64	101.53	96.17
الانحراف المعياري	3.851	2.290	1.581	1.828	2.750	3.569	2.091
قيمة القبول (AV)	10.172	5.496	5.754	4.387	6.6	8.595	2.688

الجدول 13: نتائج اختبار تجانس المحتوى للصبغ من F8 إلى F13

F13	F12	F11	F10	F9	F8	الصيغة المضغوطة
103.4	100.8	97.2	98.4	103.6	99.5	1
104.5	97.2	96.5	93.4	99.4	97.2	2
98.2	96.7	99.8	96.2	105.4	100.3	3
97.5	103.4	98.7	99.6	106.5	101.4	4
101.2	98.5	100.7	99.2	99.2	96.8	5
99.3	98.8	95.8	98.4	106.2	96.3	6
97.4	95.4	93.2	97.9	101.8	97.9	7
104.8	94.2	96	99.3	98.6	99.1	8
106.3	96.8	97.6	94.2	102.9	98.5	9
100.2	99.6	98.3	105.2	98.7	97.4	10
101.28	98.14	97.38	98.18	102.23	98.44	المتوسط الحسابي
3.272	2.692	2.165	3.272	3.151	1.632	الانحراف المعياري
8.072	6.82	6.316	8.172	8.292	3.856	قيمة القبول (AV)

تجدر الإشارة إلى أنه قد تم حساب الكمية التراكمية المتحررة من الميتيل دوبا من المضغوطات المحضرة خلال الزمن اعتماداً على المحتوى الوسطي من الميتيل دوبا في كل صيغة والموضح في الجدولين السابقين.

3.2.2 اختبارات الخصائص الميكانيكية

1.3.2.2 اختبار القساوة

يبين الجدول رقم 14 نتائج قساوة مضغوطات الصبغ المحضرة، ويُلاحظ من هذا الجدول أن زيادة تركيز المتماثر المحب للماء HPMC K100M من 2.5% (الصيغة F1) إلى 15% (الصيغة F6) قد زادت من قساوة المضغوطات ($P < 0.05$)، ويمكن تفسير ذلك بالدور الذي يلعبه متماثر HPMC كعامل رابط يزيد جسور الارتباط فيما بين الحثيرات وكلما زادت كميته كان الارتباط أقوى والمضغوطات الناتجة أكثر قساوة^[99]. تتوافق هذه النتائج مع دراسات سابقة تشير إلى أنه كلما زاد تركيز متماثر HPMC المحب للماء، كلما كانت قساوة المضغوطات أكبر^[100]. إلا أنه لم يكن هناك فروق إحصائية هامة ($P > 0.05$) بين قساوة مضغوطات الصبغ F6 و F7 و F8 الحاوية على متماثر HPMC بدرجات لزوجة مختلفة.

لوحظ في الصيغ الحاوية مشاركة بين متمائر HPMC K4M و EC وهي F9 (1:1)، F10 (2:1)، F11 (1:2) أنه كلما زادت كمية الـ HPMC K4M زادت قساوة المضغوطات ($P < 0.05$)، حيث كانت القساوة الأقل 0.22 ± 5.68 في الصيغة F10. كانت الصيغة F7 الحاوية 15% من HPMC K4M لوحده أكثر قساوة ($P < 0.05$) مقارنة مع كل من الصيغتين F9 و F10 بينما لم تكن هناك اختلافات معنوية بين قساوة الصيغتين F7 و F11 ($P > 0.05$). يمكن تفسير هذه النتيجة بأن الـ EC يشكل حاجز يعيق تشكل جسور الارتباط بين سلاسل متمائر الـ HPMC ويعطي مضغوطات أقل قساوة. تتوافق هذه النتيجة مع دراسة تم فيها تحضير ثلاث صيغ لمضغوطات قلبية من الـ Salbutamol حاوية على مشاركة (EC:HPMC K4M) بنسب (1:2) (1:1) (2:1)، فأظهرت النتائج أن قساوة المضغوطات ازدادت بزيادة كمية متمائر HPMC K4M وكانت القساوة أصغر ما تكون عند مضاعفة كمية الإيتيل سيللوز بالنسبة لـ HPMC K4M [101].

وُجد عند مقارنة الصيغة F4 الحاوية (5% PVP K30) بالصيغة F12 الحاوية (10% PVP-K30) أن زيادة كمية العامل الرابط زادت من القساوة زيادة هامة إحصائياً ($P < 0.05$)، والذي يمكن تفسيره بأن زيادة كمية العامل الرابط تحفز تشكل روابط بين جزيئية بين الحثيرات أقوى أثناء الضغط مما يزيد قساوة المضغوطات وبالتالي مقاومتها للكسر [102]. أما زيادة كمية المزلقات الكارهة للماء (تالك وشمعات المغنزيوم) في الصيغة F13 مقارنة بالصيغة F4 أدت إلى تناقص غير هام إحصائياً في قساوة المضغوطات ($P > 0.05$) حيث لم يكن لنسبة المزلقات المستخدمة في هذه الدراسة تأثير على القساوة أمام الزيادة الحاصلة في القساوة نتيجة وجود الـ HPMC.

2.3.2.2 اختبار الهشاشة

تم إجراء هذا الاختبار على 10 مضغوطات من كل صيغة، ويبين الجدول رقم 14 نتائج اختبار الهشاشة المجرى على كافة الصيغ المحضرة. يتضح من هذا الجدول أن قيم هشاشة المضغوطات تراوحت بين 0.27% و 0.89% وبالتالي فقد أبدت المضغوطات مواصفات دستورية مقبولة حيث كانت الهشاشة لجميع الصيغ أقل من 1%.

الجدول 14: نتائج اختبارات المقاومة الميكانيكية لمضغوطات الصيغ المحضرة

الهشاشة (%) n=10	القساوة (KP) (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري) n=10	الصيغة
0.57	0.38±5.71	F1
0.41	0.61±5.99	F2
0.48	0.42±7.12	F3
0.36	0.33±7.19	F4
0.68	0.54±7.52	F5
0.27	0.42±8.25	F6
0.44	0.36±8.12	F7
0.69	0.79±7.53	F8
0.57	0.39±7.23	F9
0.89	0.22±5.68	F10
0.39	0.37±7.96	F11
0.51	0.41±8.99	F12
0.73	0.26±7.13	F13

4.2.2 اختبار الانتباج

تم تحديد منسب الانتباج من خلال حساب النسبة المئوية لزيادة وزن المضغوطة خلال فترات زمنية محددة لمدة 12 ساعة من أجل معرفة تأثير عوامل الصياغة المختلفة على انتباج القوالب المحضرة وبالتالي فهم أعمق لآلية التحرر. يبين الجدول رقم 15 نتائج اختبار منسب الانتباج، حيث من الواضح أن منسب الانتباج في جميع الصيغ ازداد تدريجياً بمرور الزمن بسبب زيادة وزن المضغوطات نتيجة حدوث التهام، ثم بدأ بالتناقص التدريجي وذلك بسبب تآكل طبقة الهلام المتشكلة ضمن الوسط السائل [104،103،57].

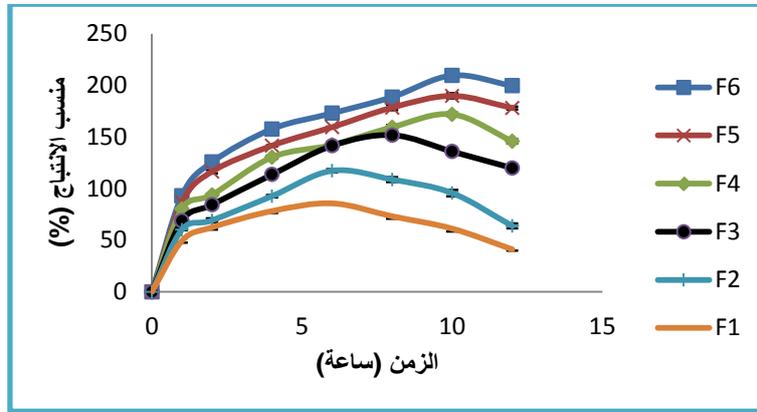
الجدول 15: نتائج اختبار الانتباج لمضغوطات الصيغ المحضرة

منسب الانتباج (%) (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري) n=3								الصيغة
ساعة 12	ساعة 10	ساعة 8	ساعة 6	ساعة 4	ساعة 2	ساعة 1	ساعة 0	
1.142±41.16	2.855±61.23	2.426±73.2	0.766±85.7	1.759±78.24	2.004±62.49	1.612±49.37	0	F1
2.283±63.86	2.977±95.64	2.38±108.79	1.545±117.31	1.18±92.71	1.845±69.24	0.516±60.21	0	F2
2.061±119.84	2.542±135.84	2.841±151.78	3.533±141.47	0.632±113.54	0.794±84.32	0.452±68.75	0	F3
1.628±145.88	1.184±171.95	1.58±159.45	1.108±142.28	1.132±130.35	0.905±93.84	1.01±80.34	0	F4
1.374±178.08	2.462±189.78	2.415±178.43	0.583±159.46	0.49±141.6	1.642±116.49	1.555±86.44	0	F5
3.707±199.54	0.863±209.55	1.286±188.61	1.795±172.93	0.736±175.67	0.63±125.62	0.898±93.13	0	F6
2.154±118.68	2.033±139.42	3.228±154.68	0.575±136.16	2.259±127.27	2.796±100.49	2.308±73.34	0	F7
0.66±58.78	1.687±76.98	2.53±101.35	1.749±86.02	0.843±76.17	1.744±64.92	0.606±53.08	0	F8
1.058±49.81	0.697±109.64	1.459±121.74	1.587±104.42	2.341±94.7	1.192±79.31	1.936±63.18	0	F9
1.655±89.62	3.146±104.72	2.331±114.82	1.408±98.2	1.558±80.75	2.167±71.55	1.703±50.98	0	F10
0.416±101.7	2.796±121.24	2.283±142.15	0.37±118.85	2.559±104.81	1.391±91.21	2.784±72.83	0	F11
1.526±162.79	0.7±184.4	2.538±172.78	1.957±150.88	0.332±135.92	1.497±113.57	1.663±85.74	0	F12
3.837±142.63	1.813±174.38	1.117±156.69	4.227±142.07	1.389±125.72	1.497±95.98	3.107±79.01	0	F13

■ تأثير تركيز المتماثر المحب للماء

لوحظ عند المقارنة بين قيم منسب الانتباج للصيغ (F1 حتى F6) أن زيادة تركيز المتماثر المحب للماء (HPMC K100M) تؤدي إلى زيادة هامة ($P<0.05$) في قيم منسب الانتباج لكل صيغة عند كل فاصل زمني مدروس خلال ال 12 ساعة وهذا موضح في الشكل رقم 26. حيث كانت أصغر قيمة لمنسب الانتباج في مضغوطات الصيغة F1 الحاوية 2.5% من HPMC K100M فوصل لقيمه العظمى ($SI=85.7\%$) بعد 6 ساعات وبدأ بالتناقص، بينما كانت أكبر قيمة لمنسب الانتباج لمضغوطات الصيغة F6 الحاوية 15% من متماثر HPMC K100M حيث وصل لقيمه العظمى ($SI=209.55\%$) بعد 10 ساعات وبدأ بالتناقص التدريجي بعدها. يمكن أن يعود ذلك إلى قدرة HPMC K100M على التمييه بشكل متناسب مع كميته وتشكيل طبقة هلامية على سطح المضغوطة. إضافة إلى أنه وبزيادة كمية المتماثر المحب للماء المستخدم يتباطأ حدوث تآكل الهلام المتشكل بسبب تشكل طبقة هلامية ثخينة أكثر تماسكاً ومقاومة للتآكل. توافقت هذه النتيجة مع دراسات سابقة

أظهرت أن هناك علاقة مباشرة بين تركيز متمائر الهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC ومنسب الانتاج، فكلما زاد التركيز المستخدم من HPMC كلما زاد منسب الانتاج [105,104,57].



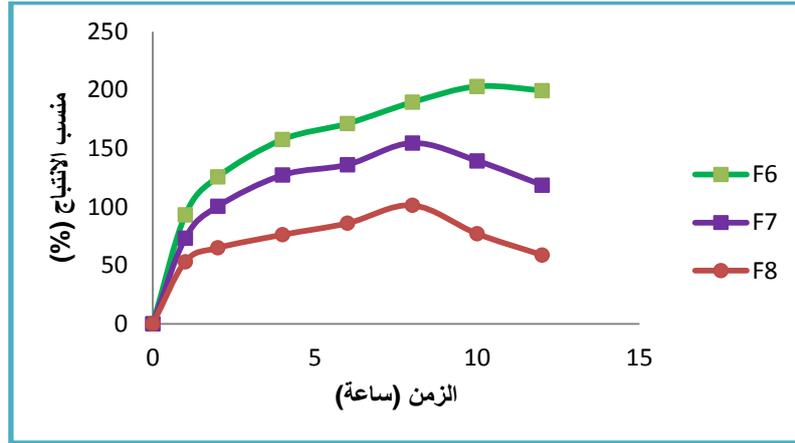
الشكل 26: تأثير اختلاف تركيز متمائر HPMC K100M على قيم منسب الانتاج

(الصيغة F1: 2.5% من متمائر HPMC K100M، الصيغة F2: 5% من متمائر HPMC K100M، الصيغة F3: 7.5% من متمائر HPMC K100M، الصيغة F4: 10% من متمائر HPMC K100M، الصيغة F5: 12.5% من متمائر HPMC K100M، الصيغة F6: 15% من متمائر HPMC K100M)

■ تأثير درجة لزوجة المتمائر المحب للماء

لوحظ عند المقارنة بين الصيغ الحاوية HPMC بتركيز واحد لكن درجات لزوجة مختلفة وهي (F8،F7،F6) وجود اختلاف هام في قيم منسب الانتاج ($P < 0.05$) (الشكل رقم 27). ففي الصيغة F8 الحاوية 15% من متمائر HPMC K100LV ذي اللزوجة المنخفضة جداً ازداد منسب الانتاج حتى وصل لقيمه العظمى ($SI = 101.53\%$) بعد 8 ساعات ثم بدأ بالتناقص. يفسر ذلك بأن متمائر HPMC ذا درجة اللزوجة المنخفضة جداً يحوي كمية قليلة من متبادلات الميوتوكسي في تركيبه الكيميائي مما يجعل الهلام المتشكل أقل لزوجة وتماسكاً وبالتالي يحدث تآكل سريع لهذا الهلام. بينما كانت الصيغة F7 الحاوية 15% من متمائر HPMC K4M ذي درجة اللزوجة الأعلى أكثر قدرة على الانتاج وازداد فيها منسب الانتاج حتى وصل لقيمه العظمى ($SI = 154.68\%$) بعد 8 ساعات ثم بدأ بالتناقص. أما الصيغة F6 الحاوية 15% من متمائر HPMC K100M فكانت ذات قيمة منسب الانتاج الأكبر مقارنة بالصيغتين F7 و F8، حيث ازداد فيها منسب الانتاج حتى وصل لقيمه العظمى ($SI = 209.55\%$) بعد 10 ساعات ثم بدأ بالتناقص. يمكن تفسير ذلك بأنه كلما زادت درجة لزوجة متمائر الـ HPMC (والتي تعود لزيادة كمية متبادلات الميوتوكسي) كانت قدرته على امتصاص الماء أكبر وبالتالي فإنه ينتج بشكل أكثر معطياً طبقة هلامية أكثر تماسكاً مما يسبب إبطاء التآكل في القالب [107].

تتوافق هذه النتيجة مع دراسة أجريت بهدف صياغة مضغوطات قلبية مديدة التحرر من الـ Entacapone حيث استخدم HPMC بدرجات لزوجة مختلفة (HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M)، وأظهرت نتائج اختبار الانتباج أن زيادة درجة لزوجة المتماثر المستخدم زادت من منسب الانتباج فعند التركيز نفسه من المتماثر كانت الصيغ الحاوية HPMC K100M الأكثر قدرة على الانتباج والصيغ الحاوية HPMC K4M الأقل قدرة على الانتباج^[106].



الشكل 27: تأثير اختلاف درجة لزوجة HPMC على قيم منسب الانتباج

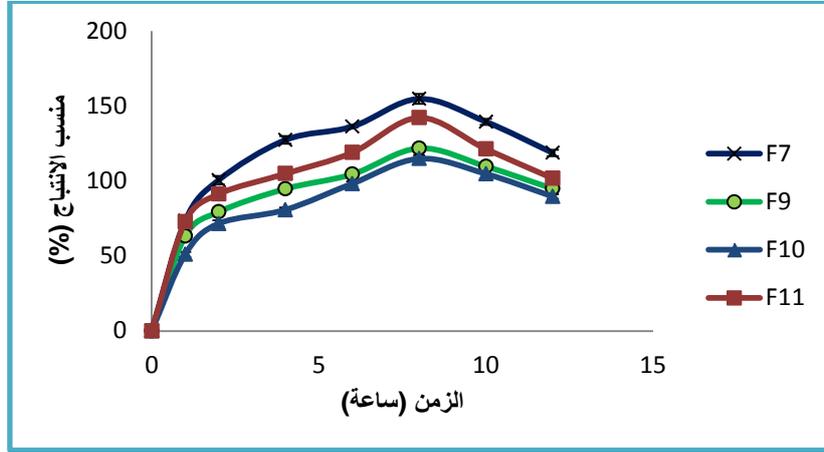
(الصيغة F6: 15% من متماثر HPMC K100M، الصيغة F7: 15% من متماثر HPMC K4M، الصيغة F8: 15% من متماثر HPMC K100LV)

■ تأثير المشاركة مع متماثر كاره للماء

تبين عند المقارنة بين الصيغ F11، F10، F9 الحاوية على مشاركة (EC : HPMC K4M) بنسب (1:1) و (2:1) و (1:2) على الترتيب أن هناك اختلاف هام في قيم منسب الانتباج ($P < 0.05$) بدءاً من الساعة الأولى وحتى 12 ساعة، حيث كانت قيم هذا المنسب هي الأكبر في الصيغة F11 تليها الصيغة F9 وكانت قيمه الأصغر في الصيغة F10 (الشكل رقم 28). إن وجود الإيثيل سيللوز وبسبب طبيعته الكارهة للماء فإنه يعيق دخول جزيئات وسط الانحلال إلى داخل المضغوطة إضافة إلى عدم قابليته للانتباج وهذا ما يفسر كون منسب الانتباج أقل كلما زادت كمية الإيثيل سيللوز ونقصت كمية HPMC K4M في الصيغ الحاوية مشاركة بين المتماثرين^[107,61].

تبين عند ملاحظة قيم منسب الانتباج بالنسبة لمضغوطات الصيغة F7 الحاوية 15% من HPMC K4M ومقارنتها مع الصيغة F11 أنه لم تكن هناك اختلافات هامة في قيم منسب الانتباج بين الصيغتين عند الساعة الأولى ($P > 0.05$) إلا أنه وبدءاً من الساعة الثانية كان منسب الانتباج في الصيغة F7 أكبر منه في الصيغة F11 ($P < 0.05$). تعتبر هذه نتيجة منطقية حيث أنه كما ذكر سابقاً فإن متماثر هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز

يتمتع بالقدرة على الانتباج عند تماسه مع وسط الانحلال ولا يتمتع الإيتيل سيللوز بهذه القدرة ، لذا عند التركيز نفسه من المتماثر المستخدم تكون المضغوطات القالبية الحاوية على مشاركة بين ال HPMC و EC أقل قدرة على الانتباج مقارنة بتلك الحاوية HPMC لوحده [108:61].

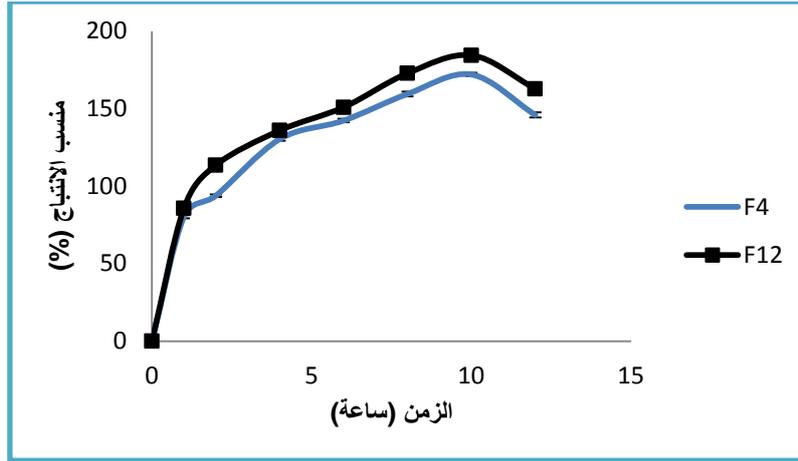


الشكل 28: تأثير اختلاف نسب المشاركة (EC:HPMC K4M) على قيم نسب الانتباج

(الصيغة F7: تحوي 15% من متماثر HPMC K4M، الصيغة F9: تحوي (EC:HPMC K4M) بنسبة (1:1)، الصيغة F10 تحوي (EC:HPMC K4M) بنسبة (2:1)، الصيغة F11 تحوي (EC:HPMC K4M) بنسبة (1:2))

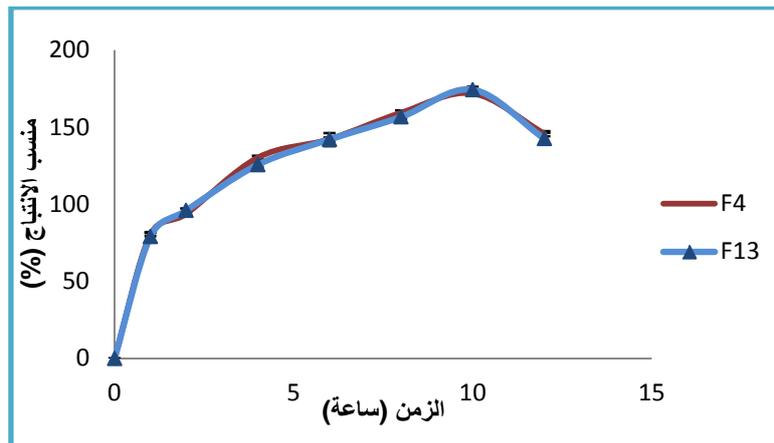
■ تأثير تركيز العامل الرابط

لُوحظ لدى مقارنة نسب الانتباج بين الصيغتين F4 (PVP K30 %5) و F12 (PVP K30 %10) أن قيمه في الصيغة F12 عند الفواصل الزمنية المدروسة خلال ال 12 ساعة كانت أكبر بشكل هام ($P < 0.05$) منها في الصيغة F4 (الشكل 29). ويفسر هذا بأن زيادة كمية العامل الرابط (PVP K30) المحب للماء F12 زادت من لزوجة الهلام الذي شكله متماثر ال HPMC K100M وجعله أكثر قوة وتماسكاً مما ساهم في تأخير تآكل المتماثر^[109]. توافقت مع هذه النتيجة دراسة على مضغوطات ال Quetiapine مديدة التحرر حيث أظهرت نتائج دراسة الانتباج أن زيادة تركيز PVP K30 زادت من معدل انتباج القوالب الحاوية متماثر HPMC K15M^[110].



الشكل 29: تأثير اختلاف كمية PVP K30 على قيم منسب الانتباج
(الصيغة F4: 5% من PVP K30، الصيغة F12: 10% من PVP K30)

لدراسة تأثير كمية مزيج المزلقات المستخدم على انتباج المضغوطات، تمت المقارنة بين قيم منسب الانتباج لمضغوطات الصيغة F4 الحاوية (1% تالك و 0.5% شمعات المغنزيوم) والصيغة F13 الحاوية (2% تالك و 1% شمعات المغنزيوم) علماً أن هاتين الصيغتين تحويان الكمية نفسها من HPMC K100M. وُجد أنه لا توجد فروق هامة في قيم منسب الانتباج ($P > 0.05$) لمضغوطات كل من الصيغتين (الشكل 30). يمكن أن تُفسر هذه النتيجة بأن متمائر HPMC K100M محب جداً للماء وذو قدرة عالية على امتصاص الماء وعلى الانتباج وبالتالي سيتغلب على الخواص الكارهة للماء للمزلقات المستخدمة بكميات قليلة، بمعنى آخر لم يكن هناك دور لزيادة كمية مزيج المزلقات في التأثير على معدل دخول الماء إلى داخل المضغوطة القالبية ومن ثم انتباجها^[112].



الشكل 30: تأثير كمية التالك وشمعات المغنزيوم على قيم منسب الانتباج
(الصيغة F4: 1.5% من التالك وشمعات المغنزيوم، الصيغة F13: 3% من التالك وشمعات المغنزيوم)

5.2.2 اختبار الانحلال في الزجاج

أظهرت نتائج اختبار الانحلال اختلاف كمية الميثيل دوبا التراكمية المتحررة خلال الزمن باختلاف عوامل الصياغة. يبين الجدول رقم 16 و 17 النسبة المئوية التراكمية المتحررة من الميثيل دوبا من المضغوطات القالبية المحضرة خلال الزمن.

الجدول 16: النسبة المئوية التراكمية المتحررة للميثيل دوبا (المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري) بدلالة الزمن لمضغوطات

الصيغ من F1 إلى F6

F6	F5	F4	F3	F2	F1	الصيغة الزمن (ساعة)
0.293 \pm 11.992	0.279 \pm 11.672	0.675 \pm 14.664	0.24 \pm 17.527	0.796 \pm 24.079	0.934 \pm 35.079	0.5
2.112 \pm 18.647	1.221 \pm 22.032	0.416 \pm 23.427	1.259 \pm 25.079	1.085 \pm 34.065	0.589 \pm 56.691	1
0.506 \pm 26.2	1.472 \pm 36.775	1.343 \pm 39.704	0.201 \pm 42.999	3.965 \pm 54.564	0.591 \pm 73.688	2
1.5 \pm 35.78	0.653 \pm 41.099	2.157 \pm 46.857	0.379 \pm 51.004	0.489 \pm 62.453	2.191 \pm 86.537	3
1.028 \pm 39.368	0.905 \pm 47.371	1.422 \pm 52.234	3.154 \pm 61.368	2.139 \pm 73.788	0.891 \pm 90.453	4
0.971 \pm 42.338	0.963 \pm 53.154	0.46 \pm 55.982	0.18 \pm 68.830	1.018 \pm 81.533	0.701 \pm 99.044	5
0.841 \pm 45.917	0.956 \pm 58.806	0.278 \pm 59.247	0.378 \pm 75.562	0.574 \pm 86.143		6
0.675 \pm 48.89	1.006 \pm 66.044	1.046 \pm 71.497	1.391 \pm 83.806	0.635 \pm 94.259		7
0.214 \pm 53.085	2.122 \pm 74.369	1.609 \pm 76.638	2.734 \pm 91.396	1.548 \pm 97.973		8
1.897 \pm 58.268	0.501 \pm 80.644	1.917 \pm 84.638	0.482 \pm 97.967			10
3.345 \pm 63.709	1.543 \pm 85.954	1.616 \pm 91.690				12
0.768 \pm 79.562	1.783 \pm 92.899	0.113 \pm 98.243				16
1.818 \pm 90.345	1.145 \pm 99.463					20
0.891 \pm 98.514						24

الجدول 17: النسبة المئوية التراكمية المتحررة للميتيل دوبا (المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري) بدلالة الزمن لمضغوطات

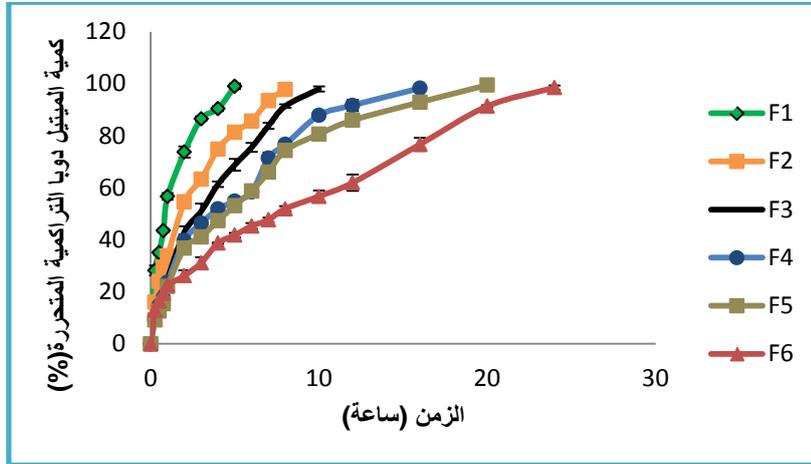
الصيغ من F7 إلى F13

F13	F12	F11	F10	F9	F8	F7	الصيغة الزمن (ساعة)
1.703±13.725	0.455±10.228	0.9±9.274	0.328±17.236	2.146±13.584	0.415±29.167	1.319±22.46	0.5
1.507±23.546	1.566±17.411	1.101±18.328	2.287±33.24	1.034±21.839	1.413±55.246	2.704±33.532	1
1.744±39.491	2.15±29.333	2.123±28.818	0.843±46.806	2.616±37.893	2.256±71.396	1.02±52.289	2
1.913±46.697	1.338±34.932	1.481±33.567	0.926±56.313	1.052±47.244	0.62±86.645	1.146±61.822	3
0.378±50.945	1.227±37.980	1.177±44.029	1.103±62.359	0.604±52.219	1.745±92.376	0.388±68.156	4
1.735±55.338	0.834±44.783	1.706±50.428	1.127±70.197	0.546±59.949	1.94±96.852	0.517±74.458	5
2.241±62.895	1.512±49.488	1.142±53.995	0.708±75.813	0.279±64.969		0.882±79.026	6
1.51±70.253	2.082±53.027	2.069±59.076	1.48±80.449	0.834±71.176		0.759±87.273	7
0.464±76.248	1.682±58.682	1.142±66.459	1.667±85.329	2.281±76.626		0.711±93.407	8
1.16±81.472	2.901±72.017	1.505±72.465	0.269±92.615	1.019±82.255		1.983±97.211	10
0.958±92.557	1.232±80.585	2.256±80.855	0.956±96.782	1.473±87.712			12
0.992±96.834	1.898±93.306	1.773±86.184		1.116±98.852			16
	1.012±98.811	1.217±89.548					20
		1.486±97.542					24

■ تأثير تركيز المتماثر المحب للماء

تم تحضير الصيغ F1، F2، F3، F4، F5، F6 الحاوية على HPMC K100M بتركيز 2.5%، 5%، 7.5%، 10%، 12.5%، 15% على الترتيب من أجل دراسة تأثير تركيز المتماثر المحب للماء على تحرر الميتيل دوبا من المضغوطات القالبية. أظهرت نتائج اختبار الانحلال في الزجاج ومن الشكل 31 أن زيادة تركيز HPMC K100M من 2.5% إلى 15% أدت إلى إنقاص ($P < 0.05$) الكمية التراكمية المتحررة من الميتيل دوبا عند كل زمن مدروس. حيث سمحت الصيغ F1، F2، F3، F4، F5 بتحرر 73.688%، 54.564%، 42.999%، 39.704%، 36.775%، على الترتيب، خلال ساعتين وتحرر من الصيغ F1، F2، F3، F4، F5 99.044%، 97.973%، 97.967%، 98.243%، 99.463% خلال 5 ساعات، 8 ساعات، 10 ساعات، 16 ساعة، 20 ساعة. سمحت الصيغة F6 الحاوية على 15% من HPMC K100M بتحرر 26.20% من الميتيل دوبا خلال ساعتين وكانت قادرة على إطالة التحرر حتى 24 ساعة (حيث حررت 98.514% من الميتيل دوبا خلال 24 ساعة). هناك عوامل تفسر هذا السلوك والنتيجة عن اختلاف تركيز المتماثر المحب للماء والممدد كالاختلاف في معدل احتراق الماء والقدرة على امتصاص الماء والانتباج والتآكل^[58،48]، حيث تؤدي زيادة تركيز المتماثر المحب للماء على

حساب اللاكتوز إلى تشكل طبقة هلام ذات ممر انتشار diffusional path أطول مما قد يسبب تناقص في معامل الانتشار الفعال الخاص بالدواء وبالتالي إبطاء معدل تحرر الدواء [113].



الشكل 31: تأثير اختلاف تركيز HPMC K100M على تحرر الميتيل دوبا من المضغوطات المحضرة

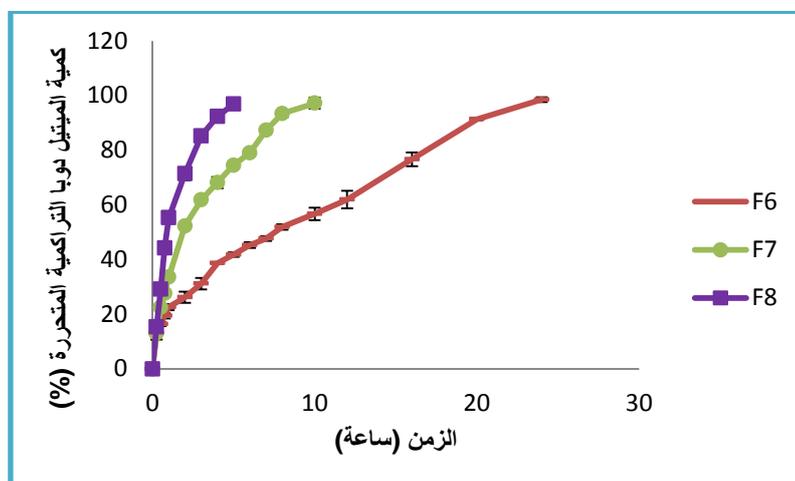
(الصيغة F1: 2.5% من متمائر HPMC K100M، الصيغة F2: 5% من متمائر HPMC K100M، الصيغة F3: 7.5% من متمائر HPMC K100M، الصيغة F4: 10% من متمائر HPMC K100M، الصيغة F5: 12.5% من متمائر HPMC K100M، الصيغة F6: 15% من متمائر HPMC K100M)

توافقت هذه النتيجة مع نتائج لدراسات سابقة، كالدراصة التي تم فيها تحضير مضغوطات قلبية من سلفات السالبوتامول باستخدام متمائر HPMC K100M بتركيز متفاوتة من 30% حتى 70%، حيث أظهرت النتائج أن التحرر الأسرع كان من الصيغة الحاوية 30% من HPMC K100M والتي حررت 73.28% من الدواء خلال 8 ساعات بينما كان التحرر الأبطأ من الصيغة الحاوية 70% من HPMC K100M إذ حررت 53.83% من الدواء خلال الزمن ذاته. أي أن العلاقة كانت عكسية بين كمية HPMC K100M المستخدم والكمية المتحررة من قوالب HPMC [114].

■ تأثير درجة لزوجة المتمائر المحب للماء

من أجل دراسة تأثير درجة لزوجة المتمائر على معدل تحرر الدواء، تم تحضير الصيغة F7 (15% HPMC K4M) والصيغة F8 (15% HPMC K100LV) ومقارنتها مع الصيغة F6 (15% HPMC K100M) (الشكل 32). أظهرت نتائج اختبار الانحلال في الزجاج أن لدرجة اللزوجة دوراً هاماً في ضبط معدل تحرر الميتيل دوبا. فبالمقارنة مع الصيغة F6 التي حررت 26.208% و 98.517% من الميتيل دوبا خلال ساعتين و 24 ساعة على الترتيب، سمحت الصيغتان F7 و F8 بتحرر 52.289% و 71.396% من الميتيل دوبا على الترتيب خلال ساعتين، وتحرر 97.211% و 96.852% من الميتيل دوبا خلال 10 ساعات و 5 ساعات على الترتيب. أي عند تركيز ثابت

من المتماثر فإن استخدام متماثر عالي اللزوجة HPMC K100M أنقص الكمية التراكمية المتحررة من الدواء بمرور الزمن بشكل هام ($P<0.05$) مقارنة مع الصيغة F7 الحاوية متماثر أقل لزوجة HPMC K4M، والصيغة F7 بدورها حررت كمية أقل من الميتيل دوبا بمرور الزمن ($P<0.05$) مقارنة مع الصيغة F8 الحاوية على متماثر HPMC K100LV ذي درجة اللزوجة الأكثر انخفاضاً، وهذا متوافق مع نتائج اختبار انتباج المضغوطات والتي أظهرت أنه بزيادة درجة لزوجة المتماثر المحب للماء تزداد قيم منسب الانتباج وتقص من تآكل القالب بمرور الزمن، حيث أن زيادة لزوجة الـ HPMC تؤدي إلى حدوث تشابكات أكثر بين سلاسل المتماثر وبالتالي تتشكل طبقة هلامية قوية أكثر تشابكاً عند التمييه مما يسبب ممانعة لانتشار جزيئات الدواء عبر هذه الطبقة الهلامية إضافة إلى إعاقة تآكل الهلام المتشكل، وبالتالي نقصان في كمية الدواء المتحررة [59].



الشكل 32: تأثير اختلاف درجة لزوجة المتماثر المستخدم على تحرر الميتيل دوبا من المضغوطات المحضرة (الصيغة F6: 15% من متماثر HPMC K100M، الصيغة F7: 15% من متماثر HPMC K4M، الصيغة F8: 15% من متماثر HPMC K100LV)

تتوافق هذه النتيجة مع نتائج دراسة تم فيها صياغة مضغوطات قلبية من الـ Theophylline بطريقة التحثير الرطب، حيث استخدم متماثر محب للماء هو HPMC بدرجات لزوجة متفاوتة (K15M، K4M، K100M). أظهرت نتائج دراسات تحرر الدواء من الصيغ المحضرة أن لزوجة HPMC تتناسب عكساً مع معدل تحرر الدواء من المضغوطات؛ فكلما زادت لزوجة المتماثر كلما تباطأ معدل تحرر الدواء. حيث حررت المضغوطات الحاوية 200 مغ من K4M، K15M، K100M حوالي 97.78%، 86.39%، 78.27% من محتواها من الـ Theophylline، على الترتيب، خلال 12 ساعة [115].

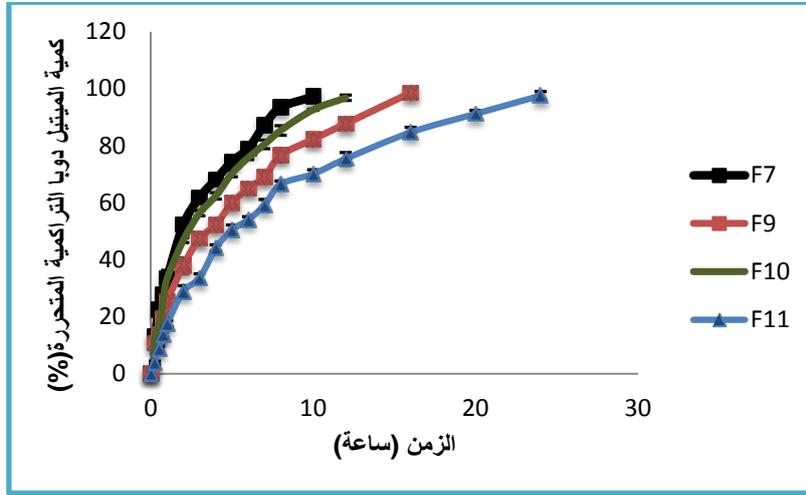
■ تأثير المشاركة مع متماثر كاره للماء

تم تحضير الصيغ F9 و F10 و F11 بمشاركة المتماثر المحب للماء (HPMC K4M) مع متماثر كاره للماء (EC). بالمقارنة مع الصيغة F7 الحاوية 15% من HPMC K4M والتي حررت 52.28% و 97.21% من الميثيل دوبا خلال ساعتين و 10 ساعات، على الترتيب، سمحت الصيغتان F9 و F10 الحاويتان (EC:HPMCK4M) بنسبة (7.5%:7.5%) و (5%:10%) بتحرر 37.893% و 46.806% من الميثيل دوبا على الترتيب خلال ساعتين، وتحرر 98.852% و 96.782% خلال 16 ساعة و 12 ساعة على الترتيب. بينما بالنسبة للصيغة F11 الحاوية على (EC:HPMC K4M) بنسبة (5%:10%) فقد حررت 28.818% و 97.542% من الميثيل دوبا خلال ساعتين و 24 ساعة على الترتيب (الشكل 33)، أي كانت الصيغة F11 قادرة على إطالة تحرر الميثيل دوبا حتى 24 ساعة.

وُجد مما سبق أن المشاركة بين المتماثر المحب للماء HPMC K4M والمتماثر الكاره للماء EC قادرة على إبطاء معدل تحرر الدواء من القوالب أكثر مما لو استخدم HPMC K4M لوحده، حيث كانت الكمية التراكمية المتحررة من الميثيل دوبا من مضغوطات الصيغة F7 أكبر من الكمية المتحررة من مضغوطات كل من F9 ($P < 0.05$) و F10 ($P < 0.05$) و F11 ($P < 0.05$) وذلك عند الزمن نفسه (10 ساعات). ويمكن تفسير هذه النتائج بأن وجود EC، وبسبب طبيعته الكارهة للماء، قلل من نفوذية جزيئات المحل إلى داخل المضغوطة مما أدى بالنتيجة إلى إنقاص انتشار جزيئات الدواء من القالب^[113,6]. كما أن وجود الإيتيل سيللوز في قوالب HPMC المحبة للماء يؤخر من تآكل القالب السريع نسبياً ويتشكل قالب أكثر صلابة مكون من HPMC و EC وذلك بسبب الانحلالية القليلة في الماء لـ EC مقارنة بالـ HPMC^[108,60].

تبيّن عند مقارنة الصيغ F9، F10، F11 فيما بينها أن مشاركة HPMC K4M مع EC مفيدة في إطالة التحرر ولكن حين تكون كمية EC بالنسبة الأقل وهذا ما نلاحظه من أشكال التحرر للصيغ الثلاثة المذكورة. حيث لوحظ أن الكمية التراكمية المتحررة من مضغوطات الصيغة F10 أكبر بشكل هام ($P < 0.05$) منها للصيغة F9 والكمية التراكمية المتحررة من مضغوطات هذه الأخيرة أكبر بشكل هام ($P < 0.05$) منها من مضغوطات الصيغة F11 عند الساعة الثانية عشرة. يمكن الاعتماد في تفسير ذلك على نتائج اختبار المساواة حيث نقصت مساواة المضغوطات بنقصان كمية HPMC K4M وزيادة كمية EC في الصيغ الحاوية مشاركة بين المتماثرين وبالتالي المضغوطات الأقل مساواة في الصيغة F10 ستكون أكثر مسامية مما يحفز نفاذ وسط الانحلال إلى داخل القالب وحدوث تحرر سريع للمادة الفعالة. إضافة إلى ذلك فإن زيادة كمية جزيئات الـ EC الكبيرة الكارهة للماء في

القالب المحب للماء سوف تقلل من استمرارية الطبقة الهلامية التي يشكلها متماثر الـ HPMC وبالتالي تسرع من تآكل القالب .

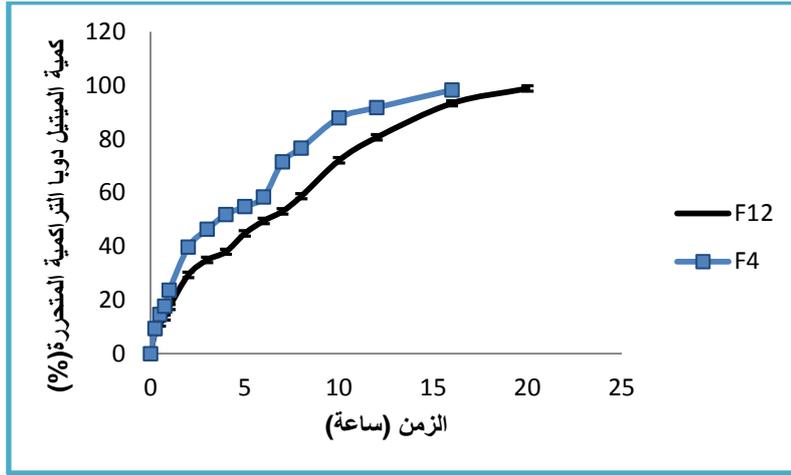


الشكل 33: تأثير المشاركة بين HPMC K4M و EC بنسب مختلفة على تحرر الميثيل دوبا من المضغوطات المحضرة (الصيغة F7: تحوي 15% من متماثر HPMC K4M، الصيغة F9: تحوي (EC:HPMC K4M) بنسبة (1:1)، الصيغة F10 تحوي (EC:HPMC K4M) بنسبة (2:1)، الصيغة F11 تحوي (EC:HPMC K4M) بنسبة (1:2))

■ تأثير كمية العامل الرابط

تمت دراسة تأثير كمية العامل الرابط PVP K30 على تحرر الميثيل دوبا من المضغوطات المحضرة من خلال مقارنة الصيغة F12 الحاوية 10% من PVP K30 مع الصيغة F4 الحاوية 5% من PVP K30 علماً أن الصيغتين تحويان الكمية نفسها من متماثر HPMC K100M. حررت الصيغة F12 حوالي 29.333% و 98.811% من الميثيل دوبا خلال ساعتين و 20 ساعة على الترتيب، أما الصيغة F4 فقد حررت 39.704% و 98.243% من الميثيل دوبا خلال ساعتين و 16 ساعة على الترتيب (الشكل 34)، أي أن زيادة تركيز PVP K30 أبطأت بشكل هام من معدل تحرر الدواء حيث كانت الكمية التراكمية المتحررة من مضغوطات الصيغة F12 حتى 16 ساعة أقل منها من مضغوطات الصيغة F4 ($p < 0.05$). ويمكن تفسير ذلك بأن الـ PVP K30 وبسبب خواصه المحبة للماء فإن زيادة تركيزه تزيد من معدل انتباج القالب إضافة إلى تأخر تآكل القالب وذلك بسبب المساهمة في زيادة لزوجة الهلام الذي شكله متماثر HPMC (كما أظهرت نتائج اختبار الانتباج)، إضافة إلى أن زيادة قساوة مضغوطات الصيغة F12 مقارنة مع الصيغة F4 (كما أظهرت نتائج اختبار القساوة) يقلل من مسامية المضغوطات وبالتالي يعيق نفاذ وسط الانحلال إلى داخل القالب ويبطئ تحرر الميثيل دوبا. أشارت العديد من

الدراسات السابقة إلى أن زيادة تركيز الـ PVP تسبب إبطاء تحرر الدواء من القوالب المحبة للماء، ففي دراسة تم فيها دراسة تأثير زيادة كمية العامل الرابط (PVP K25) على تحرر الـ Trimetazidine من مضغوطات HPMC القالبية، أظهرت النتائج أن الصيغة الحاوية 4% من PVP K25 حررت 99.16% من الدواء خلال 10 ساعات بينما الصيغة الحاوية 8% من PVP K25 حررت 98.58% من الدواء خلال 12 ساعة [112].

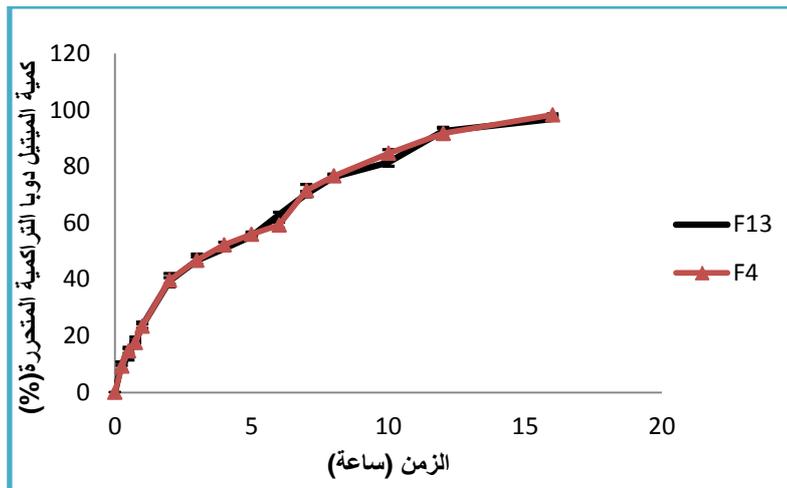


الشكل 34: تأثير زيادة تركيز العامل الرابط (PVP K30) على تحرر الميثل دوبا من المضغوطات المحضرة (الصيغة F4: 5% من PVP K30، الصيغة F12: 10% من PVP K30)

■ تأثير تركيز مزيج المزلقات

تمت مقارنة الصيغة F13 الحاوية (2% تالك و 1% شمعات المغنزيوم) مع الصيغة F7 الحاوية (1% تالك و 0.5% شمعات المغنزيوم) علماً أن هاتين الصيغتين تحويان الكمية نفسها من HPMC K100M. حررت الصيغة F13 حوالي 39.491% و 96.830% من الميثل دوبا خلال ساعتين و 16 ساعة على الترتيب، مقابل تحرر 39.704% و 98.243% من الميثل دوبا خلال ساعتين و 16 ساعة على الترتيب، من الصيغة F4. أي أنه لم يكن هناك اختلاف هام ($p > 0.05$) في الكمية المتحررة من الميثل دوبا من القوالب المحضرة عند زيادة تركيز مزيج المزلقات من 1.5% حتى 3% (الشكل 35)، ويمكن أن يُفسر ذلك بقوة الطبقة الهلامية التي يشكلها متماثر HPMC K100M المحب للماء مما يساهم في التغلب على الخواص الكارهة للماء للتالك وشمعات المغنزيوم وتصبح بالنتيجة قوة الهلامية المتشكلة هي المتحكمة بمعدل التحرر [116]، وهذا يختلف عن تأثير زيادة تركيز المزلقات على التحرر من الأشكال الصيدلانية التقليدية والتي أظهرت حساسيتها للخواص الكارهة للماء لشمعات المغنزيوم والتالك والتي تزيد من زمن

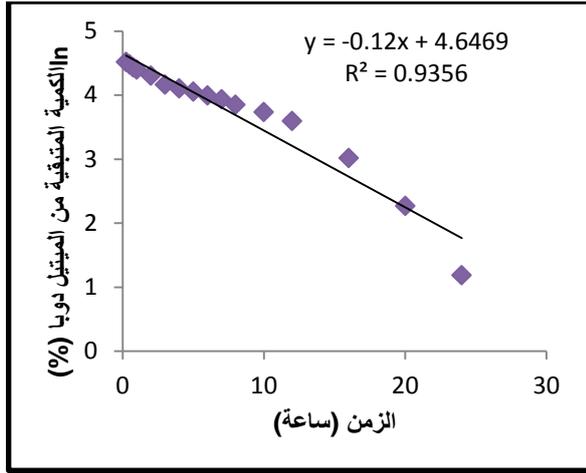
التفتت وزمن الانحلال [117]. تتوافق هذه النتيجة مع دراسة لتأثير تركيز المزلقات (تالك وشمعات المغنزيوم) على تحرر الـ Trimetazidine من قوالب HPMC، حيث أظهرت النتائج تقارب معدل تحرر الدواء من مضغوطات الصيغة الحاوية 1% من مزيج المزلقات معه من تلك الحاوية 3% من المزيج نفسه [112]. كما بينت دراسة أخرى لتطوير صيغة لمضغوطات قلبية مديدة التحرر تحوي على الـ Opipramol Hcl باستخدام متمائر HPMC K4M أنه لا يوجد تأثير لتغير التراكيز المستخدمة من التالك وشمعات المغنزيوم على التحرر من القوالب المحضرة خلال 16 ساعة [118].



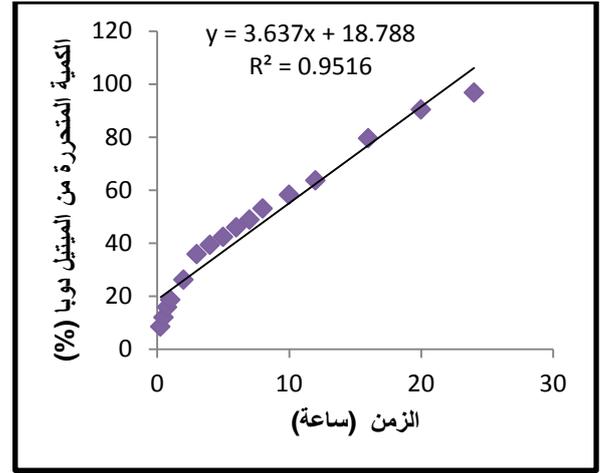
الشكل 35: تأثير زيادة تركيز المزلقات (تالك و شمعات المغنزيوم) على تحرر الميتيل دوبا من المضغوطات المحضرة (الصيغة F4: 1.5% من التالك وشمعات المغنزيوم، الصيغة F13: 3% من التالك وشمعات المغنزيوم)

6.2.2 نماذج التحرر من المضغوطات القالبية المحضرة

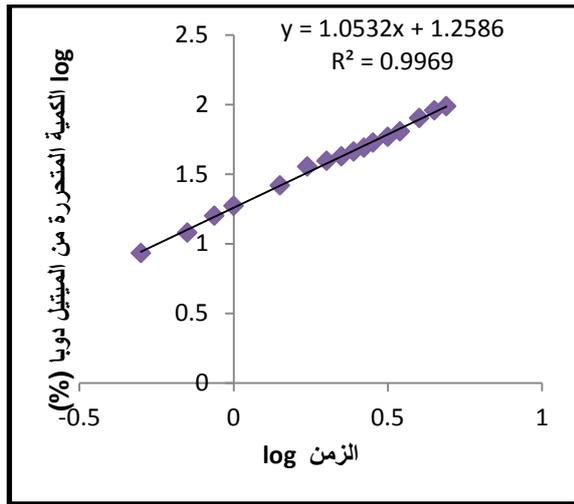
من أجل تحديد نموذج التحرر الذي يصف تحرر الميتيل دوبا بالشكل الأمثل تم تطبيق بيانات تحرر الدواء في الزجاج على معادلات التحرر من الرتبة صفر، الرتبة الأولى، و Korsmeyer-Peppas و Higuchi ومن ثم رسم الخطوط البيانية وفق نماذج التحرر الأربعة. تم رسم الخطوط البيانية وفق نماذج التحرر المختلفة للصيغة F6 فكانت المنحنيات المبينة في الأشكال (36-39)، أما الأشكال الخاصة بالصيغ الأخرى فهي موجودة في الملحق رقم 2.



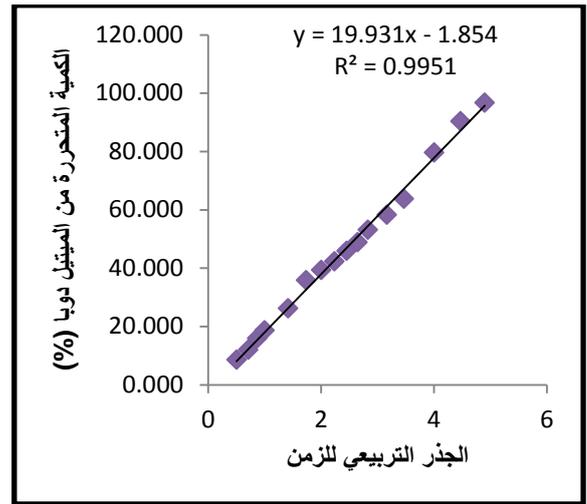
الشكل 37 : الخط البياني لـ Ln كمية الميثيل دوبا المتبقية في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)



الشكل 36 : الخط البياني الممثل لكمية الميثيل دوبا المتحررة بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



الشكل 39: الخط البياني لـ log كمية الميثيل دوبا المتحررة مع log الزمن (نموذج Korsmeyer–Peppas)



الشكل 38: الخط البياني الممثل لكمية الميثيل دوبا المتحررة بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

كما تم حساب قيمة معامل التحديد (r^2) لكل نموذج من النماذج الأربعة وذلك من أجل تحديد النموذج الذي يتحرر وفقه الميثيل دوبا من كل صيغة من الصيغ المحضرة، حيث يعتبر النموذج الذي يتمتع بقيمة معامل التحديد الأعلى والأقرب إلى الواحد معبراً أكثر عن نموذج التحرر. يبين الجدول رقم 18 قيم معاملات التحديد وفق نماذج التحرر الأربعة من أجل كل صيغة.

الجدول 18: قيم r^2 لحركيات تحرر الميثيل دوبا من المضغوطات القالبية المحضرة

أس الانتشار n	معامل التحديد r^2				الصيغة
	r^2 korsmeyer	r^2 higuchi	r^2 1	r^2 0	
0.4385	0.9831	0.9758	0.9097	0.9123	F1
0.5258	0.9953	0.9934	0.9418	0.9407	F2
0.5806	0.9971	0.9972	0.918	0.9604	F3
0.5772	0.9889	0.9856	0.9551	0.9104	F4
0.5891	0.9799	0.9815	0.9096	0.8781	F5
1.0532	0.9969	0.9951	0.9356	0.9516	F6
0.5801	0.9776	0.9831	0.9665	0.9047	F7
0.5502	0.9583	0.9612	0.9947	0.8806	F8
0.5602	0.9902	0.9909	0.9185	0.9023	F9
0.5319	0.9836	0.9859	0.9797	0.9013	F10
0.6413	0.9785	0.9776	0.9681	0.8609	F11
0.6135	0.9955	0.9922	0.9124	0.9494	F12
0.5662	0.9897	0.9883	0.9676	0.9107	F13

تبيّن من خلال دراسة قيم r^2 الناتجة عن نماذج التحرر المختلفة في وسطي الانحلال أن التحرر من صيغ المضغوطات القالبية المحضرة قد توافقت بشكل أكبر مع نموذج Higuchi (أي أن الكمية المتحررة من الدواء متناسبة طردياً مع الجذر التربيعي للزمن) حيث تراوحت قيم r^2 بين (0.9631 و 0.9985) ويشير هذا النموذج إلى أن تحرر الميثيل دوبا يتم وفق الانتشار من القوالب المحضرة، فالخاصة الحمضية القوية والأساسية القوية للميثيل دوبا تجعله منحللاً في وسطي الانحلال المستخدم (الوسط الحمضي ووسط الوقاء الفوسفاتي). مع ملاحظة أن مضغوطات الصيغة F8 حررت الدواء وفق حركية من الرتبة الأولى، ويمكن أن يُعزى ذلك إلى استخدام متمائر HPMC K100LV ذي درجة اللزوجة المنخفضة جداً الذي سبب تشكل طبقة من الهلام ذات لزوجة منخفضة ومسامية أعلى مقارنة مع الصيغ الحاوية درجات لزوجة أعلى من متمائر HPMC مما سمح بالنفوذ السريع لوسط الانحلال إلى داخل القالب وبالتالي معامل انتشار أفضل للميثيل دوبا (المنحل جيداً في وسطي الانحلال المدروسين) وتحرره من القالب المسامي بحركية من الرتبة الأولى.

تم تطبيق بيانات تحرره في الزجاج على معادلة Korsmeyer-Peppas وإيجاد قيمة أس الانتشار n والذي يمثل ميل معادلة هذا النموذج وذلك من أجل التحقق من الآلية التي يتحرر وفقها تحرر الدواء من المضغوطات^[109]. أظهرت جميع الصيغ خطية عالية (r^2 0.9583-0.9971) وتراوحت قيم n من أجل الصيغ المحضرة بين 0.5258 و 0.6413 مما يؤكد أن تحرر الميثيل دوبا من القوالب يتبع (non-Fickian diffusion) anomalous transport

أي أن هناك مشاركة بين آليتي انتشار الدواء عبر الطبقة الهلامية واسترخاء القالب. لكن نلاحظ أن قيمة أس الانتشار لمضغوطات الصيغة F1 (HPMC K100M %2.5) كانت أصغر من 0.45 مما يدل على أن التحرر من هذه الصيغة يتم وفق Fickian Diffusion أي الآلية هي انتشار الدواء عبر الطبقة الهلامية فقط ، والذي يمكن تفسيره بأن السماكة القليلة لطبقة الهلام الناتجة عن استخدام تركيز قليل من HPMC K100M ساعدت على الدخول السريع والسهل لوسط الانحلال ضمن الفراغات المتشكلة في الطبقة الهلامية إضافة إلى أن اللاكتوز (الموجود بتركيز أكبر من باقي الصيغ) يحفز كما ذكرنا سابقاً تشكل قنوات تحفز دخول وسط الانحلال إلى القالب وحل الدواء ومن ثم انتشاره السريع عبر طبقة الهلام، كما أنه يقلل من تعرج Tortuosity ممر انتشار الدواء [119] وبالتالي سيطرة آلية انتشار على تحرر الدواء من مضغوطات هذه الصيغة. عند زيادة تركيز متماثر HPMC K100M ونقصان كمية اللاكتوز كان هناك ميل نحو زيادة قيمة n ($0.89 > n > 0.45$) حيث ازداد دور تآكل الطبقة الهلامية إلى جانب انتشار الدواء عبرها في التحكم بتحرر الدواء حتى وصلنا في الصيغة F6 إلى قيمة أس انتشار ($0.89 < n$)، ويعزى ذلك لاستخدام التركيز الأعلى من المتماثر المحب للماء القابل للانتباج الذي سبب (كما أظهرت نتائج اختبار الانتباج) زيادة هامة في انتباج هذه المضغوطات عند تماسها مع وسط الانحلال وبالتالي زيادة لزوجة طبقة الهلام المتشكلة بسبب زيادة تركيز الـ HPMC موضعياً وممانعتها لانتشار الدواء لتتغلب هنا آلية استرخاء وتآكل سلاسل المتماثر في ضبط تحرر الدواء. وتشير العديد من الدراسات إلى أنه عند تراكيز صغيرة من الـ HPMC تكون قيم أس الانتشار أقل منها عند تراكيز أكبر من المتماثر نفسه [120]، وفي دراسة على مضغوطات قلبية مديدة التحرر من الـ Ambroxol HCl بينت النتائج أنه عند زيادة تركيز الـ HPMC K100M من 10% حتى 25% كان هناك زيادة في قيم أس الانتشار وكانت آلية التحرر من الصيغ المحضرة تتم وفق non-Fickian diffusion [121].

لُوحظ عند مقارنة قيم n بين الصيغ F6 (HPMC K100M)، F7 (HPMC K4M)، F8 (HPMC K100LV) أنه بزيادة درجة لزوجة الـ HPMC المستخدم ازدادت قيم n وكانت الأكبر في الصيغة F6 وذلك بسبب اللزوجة العالية للطبقة الهلامية المتشكلة التي تكون أكثر ممانعة لانتشار الدواء عبرها من الصيغ الحاوية متماثرات بدرجات لزوجة أقل وبالتالي يصبح التآكل هو الآلية المسيطرة على تحرر الميثيل دوبا.

تبيّن في الصيغ F9، F10، F11 الحاوية مشاركة بين HPMC K4M و EC بنسب مختلفة أنه كلما زادت كمية الـ EC ونقصت كمية الـ HPMC K4M كلما كان هناك ميل نحو نقصان قيم n ؛ بمعنى آخر يكون هناك ميل أكثر لتغلب آلية الانتشار (وذلك لسيطرة آلية الانتشار الملاحظة عند استخدام الـ EC [28]) على آلية استرخاء سلاسل

المتماثر. تبين أنه عند زيادة كمية العامل الرابط في الصيغة (F12) كان هناك ميل نحو زيادة قيمة أس الانتشار وقد يعود ذلك لقدرة PVP K30 المحب للماء على زيادة لزوجة طبقة الهلام المتشكلة وبالتالي زيادة ممانعتها لانتشار الدواء عبرها وبالتالي يتم التحرر نتيجة مشاركة التآكل، بينما كان لزيادة كمية المزلقات الكارهة للماء في الصيغة (F13) تأثير قليل على قيم n مقارنة بالصيغة F4 وهذا بسبب تغلب الخواص المحبة للماء لـ HPMC K100M على الخواص الكارهة للماء للمزلقات المستخدمة بتركيز قليلة في هذه الدراسة.

3. الاستنتاجات Conclusion

تم تحضير مضغوطات قلبية مديدة التحرر باستخدام متماثر محب للماء هو هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز بدرجات لزوجة مختلفة (HPMC K100LV, HPMC K4M, HPMC K100M). وتبين بعد دراسة تأثير اختلاف عوامل الصياغة على خواص المضغوطات الناتجة ما يلي:

- ازدادت قساوة المضغوطات ومنسب الانتباج وزمن تحرر الميتيل دوبا من المضغوطات القلبية بازدياد تركيز المتماثر المحب للماء المستخدم
- ازداد منسب الانتباج والزمن اللازم لتحرر الميتيل دوبا من المضغوطات القلبية بازدياد درجة لزوجة المتماثر المحب للماء المستخدم بينما لم تتأثر قساوة المضغوطات بذلك
- ازدادت قساوة المضغوطات ومنسب الانتباج في الصيغ التي تحوي مشاركة بين متماثر محب للماء HPMC K4M ومتماثر كاره للماء EC بازدياد كمية المتماثر المحب للماء
- أظهرت المشاركة بين المتماثر المحب للماء والمتماثر الكاره للماء دوراً هاماً في إبطاء تحرر الميتيل دوبا من المضغوطات القلبية أكثر مما لو استخدم المتماثر المحب للماء وحده
- ازدادت قساوة المضغوطات ومنسب الانتباج والزمن اللازم لتحرر الميتيل دوبا من المضغوطات القلبية بازدياد كمية العامل الرابط (PVP K30)
- لم تتأثر قساوة المضغوطات أو منسب الانتباج أو معدل تحرر الميتيل دوبا من مضغوطاته بازدياد كمية مزيج المزلقات المستخدم (تالك وشمعات المغنزيوم)

تم تحقيق الغاية المرجوة من هذا البحث وهي تحضير مضغوطات قلبية مديدة التحرر من الميتيل دوبا حيث توصلنا إلى الصيغتين الفضلتين F6 و F11 القادرتين على إطالة التحرر لمدة 24 ساعة واللتين تحويان (62.5%)

ميتيل دوبا، 5% PVP K30، 16% لاكتوز، 0.5% شمعات المغنزيوم، 1% تالك) وتختلفان بأن F6 تحوي (15% من HPMC K100M) بينما تحوي F11 (5% EC:10% HPMC K4M).

4. التوصيات والمقترحات Suggestion and Recommendation

- إجراء دراسات التحرر في الجسم الحي للمضغوطات القالبية المحضرة في دراستنا وإيجاد علاقة بين التحرر في الزجاج والتحرر في الجسم الحي
- دراسة تأثير عوامل صياغة أخرى على خواص المضغوطات المحضرة مثل: استخدام متمائزات طبيعية محبة للماء (ألجينات- صمغ)، اختلاف نوع الممدد والعامل الرابط والمزلق، تأثير كمية المادة الفعالة...إلخ
- تطبيق الصيغتين الفضلتين على مواد فعالة أخرى ودراسة خواص المضغوطات الناتجة

5. المراجع References

1. RATNAPARKHI, M. P. and JYOTI, P. G. Sustained Release Oral Drug Delivery System- An Overview. *International Journal of Pharma Research and Review*. 2(3), 2013, 11-21.
2. NAGARAJU, R.; SWAPNA, Y.; BABU, R. H.; KAZA, R. Design and Evaluation of Delayed and Extended Release Tablets of Mesalamine. *Indian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2(1), 2010, 103-110.
3. KUMAR, A. and KUMAR, D. Effect of Hydrophilic and Hydrophobic Polymers and Fillers on Controlled Release Matrix Tablets of Acyclovir. *Der Pharmacia Sinica*. 4(3), 2013, 143-150.
4. ANKIT, B.; RATHORE, R. P. S.; TANWARY, S.; GUPTA, S. and BHASUKA, G. Oral Sustained Release Dossage Form: An Opportunity to Prolong the Release of Drug. *International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical & Bio Sciences*. 3(1), 2013, 7-14.
5. DIXIT, N.; MAURYA, S. and SAGER, B. Sustained Release Drug Delivery System. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*. 1(3), 2013, 305-310.
6. ENAYATIFARD, R.; SAEEDI, M.; AKBARI, J. and HAERI, Y. Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose and Ethylcellulose Content on Release Profile and Kinetics of Diltiazem HCl from Matrices. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 8(5), 2009, 425-432.
7. USMAN, M.; ALI, I.; BIBI, H.; IQBAL, J. and IQBAL, K. Preparation and Evaluation of Controlled Release Tablets Containing Mefenamic Acid. *Clinical and Experimental Pharmacology*. 2(1), 2012, p.3.
8. PARASHAR, T.; SONIYA; SINGH, V.; SINGH, G.; TYAGI, S.; PATEL, C. and GUPTA, A. Novel Oral Sustained Release Technology: A Concise Review. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*. 2(2), 2013, 262-269.
9. MAHAJAN, P.; MAHAJAN, S. and MISHRA, D. Valsartan Release from Sustained Release Matrix Tablet and Effect of Cellulose Derivatives. *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*. 2(1), 2011, 521-530.
10. YERRASMETTY, P.; RATNA, J. V.; REDDY, V. R. R. and KUMAR. P. Formulation, Development and Evaluation of Delayed Release Capsules of Duloxetine Hydrochloride Made of Different Enteric Polymers. *International Journal of Drug Development and Research*. 4(1), 2012, 117-129.
11. UMMADI, S.; SHRAVANI, B. RAO, N. G.; REDDY, M. S. and NAYAK, B. Overview on Controlled Release Dossage Form. *International Journal of Pharma Sciences*. 3(4), 2013, 258-269.
12. RAJESH, M.; PIPPALLA, M.; KUMAR, .; SUNDARAM, S.; PALONICHAMY, S. and THIRUPATHI, T. Formulation and Evaluation of Extended Release Tablets of Metformin Hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*. 2(3), 2012, 318-324.
13. SANDHAM, S.; SAPRA, K. and MOR, J. Formulation and Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Glipizide. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research*. 1(4), 2013, 89-94.

14. SAXENA, A.; SRINIVAS, N. and SRAVANTHI, M. Formulation and In-vitro Evaluation of Matrix Type Sustained Release Tablets of Paliperidone. *Innovations in Pharmaceuticals and Pharmacotherapy*. 1(3), 2013, 185-198.
15. NOKHODCHI, A.; RAJA, S.; PATEL, P. and ADDO, K. The role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *Bio Impacts*. 2(4), 2012, 175-187.
16. RATILAL, D. A.; PRITI, G.; VIDYADHAR, B. and SUNIL, P. A Review on Sustained Released Technology. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*. 2(6), 2011, 1701-1708.
17. GOHIL, A. R.; AVACHAT, A. M.; SONI, R. S.; and DESHPANDE, T. M. Sustained Release Technology- A Review. *International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences*. 2(4), 2013, 184-200.
18. CHANADANA, N.; GOPIANTH, H.; BHOWMIK, D.; KERI, I. W. and REDDY, A. Modified Release Dossage Forms. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. 6(1), 2013, 13-21.
19. DASH, T.; and VERMA, P. Matrix Tablets: An approach towards Oral Sustained Release Drug Delivery. *International Journal of Pharma Research and Review*. 2(2), 2013, 12-24.
20. RAJESH, A.; HARISH, R. and SANGEETA, A. Sustained Release Drug Technology: A Review. *International Journal of Research in Pharmacy and Science*. 2(4), 2012, 1-13.
21. ARJUN, S.; RITIKA, S. and FARAZ, J. Sustained Release Drug Delivery System: A Review. *International Research Journal of Pharmacy*. 3(9), 2012, 21-24.
22. MANISH, J. and ABHAY, K. Sustained Release Matrix Type Drug Delivery System: A Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2(6), 2012, 142-148.
23. KUMAR, S. K.; RAO, T. R. and JAYAVEERA, K. N. Matrix Tablets as Controlled Drug Delivery Systems. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 1(5), 2011, 407-414.
24. NISH, S.; MATHEW, G. and LINCY, J. Matrix Tablets: An Effective Way for Oral Controlled Release Drug Delivery. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 8(3), 2012, 165-170.
25. KAR, R. K.; MOHAPATRA, S. and BARIK, B. B. Design and Characterization of Controlled Release Matrix Tablets of Zidovudine. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2(2), 2009, 54-61.
26. MISAL, R.; WAGHMARE, A.; AQUEEL, S. and HATTIAMBIRE, K. Matrix Tablets: A Promising Technique for Controlled Drug Delivery. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 3(5), 2013, 3719-3805.
27. RAO, N. G. R.; RAJ, K. R. P. and NAYAK, B. S. Review on Matrix Tablets as Sustained Release. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*. 2(3), 2013, 1-17.
28. KUMAR, K. P. S.; BHOWMIK, D.; SRIVASTARA, S.; PASWAN, S. and DUTTA, A. S. Sustained Release Drug Delivery System Potential. *The Pharma Innovation*. 1(2), 2012, 46-56.
29. AULTON, M. E. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, 2nd Edition, Churchill Living Stone, Edinburgh, 2002.
30. JIPKATE, A. R.; BONDE, C. G. and JADHAV, R. T. Formulation and Evaluation of Citicoline Sustained Release Tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 3(1), 2011, 911-917.

31. VYAS, S. P. and ROOP, K. K. Controlled Drug Delivery Concepts and Advances, 1st edition, Vallabh Prakashan, New Delhi, 167,2002.
32. NANDITHA and RAO, A. An Overview: Oral Sustained Release Technology. Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research. 4(1), 2014, 96-106.
33. ISHA,C.;NIMRATA,S.;RANA,A.C. and SURBHI,G. Oral Sustained Release Drug Delivery System : An Overview . International Research Journal of Pharmacy. 3(5), 2012, 57-62.
34. SRIKANTH, M. V.; SUNIL, S. A.; RAO, N. S.; UHUMWANGHO, M. U. and MURTHY, R. K. V. Ion-Exchange Resins as Controlled Drug Delivery Carriers. Journal of Scientific Research. 2(3), 2010, 597-611.
35. LATESH, P.; CHAITANYA, G.; SUNIL, P.; BHUSHAN, R. and NAYAN, G. Extended Release Formulation: An Overview. International Journal of Pharmaceutical Sciences. 4(1), 2013, 3522-3534.
36. KUMAR, K. P. S.; BHOWMIK, D.; CHIRANJIB; CHANDIR, M. and TRIPATHI, K. K. Innovations in Sustained Release Drug Delivery System and Its Market Opportunities. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2(1), 2010, 349-360.
37. NAGENDRAKUMAR, D.; KESHAVSHETTI, G. G. and SHARDOR, A. G. An Overview: Matrix Tablets as Sustained Release. Recent Research in Science and Technology. 5(4), 2013, 36-45.
38. HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. Godman and Gilman's 'The Pharmacological Basis of Therapeutics'. 10th edition. NewYork : McGraw Hill; 2001.
39. NARANG, N. An Updated Review on: Floating Drug Delivery System (FDDS). International journal of applied pharmaceutics. 3(1), 2011, 1-7.
40. PUNDIR, S.; BADOLA, A.; and SHARMA, D. Sustained Release Matrix Technology and Recent Advance in Matrix Drug Delivery System: A Review. International Journal of Drug Research and Technology. 3(1), 2013, 12-20.
41. JOSHI, R. and MUKHOPADHYAY, S. Review on Floating Drug Delivery System. Journal of Pharmaceutical Archive. 3(5), 2014, 424-438.
42. KUNDAN, K. P.; MEHUL, S. P.; NAYANA, M. B.; LAXMANBHAI, D. P.; NIMISH, L. P. and KANU, J. P. An Oveview: Extended Release Matrix Technology. International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences. 1(2), 2012, 828-843.
43. MANISH, J.; ABHAY, K. Sustained Release Matrix Type Drug Delivery System: A Review. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2(6), 2012, 142-148.
44. NISHA, S.; MATHEW, G.; LINCY, J. Matrix Tablets: An Effective Way for Controlled Release Drug Delivery. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. 8(3), 2012, 165-170.
45. KHANDAI, M.; CHAKRABORTY, S.; SHARMA, A.; PANDA, D.; KHANAM, N. and PANDA, S. K. Development of Propranolol Hydrochloride Matrix Tablets: An Investigation on Effect of Combination of Hydrophilic and Hydrophobic Matrix Formers Using Multiple Comparison Analysis. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 1(2), 2010, 1-7.
46. RATHORE, A. S.; JAT, R. C.; SHARMA, N.; TIWARI, R.; An Overview: Matrix Tablets as Controlled Release Drug Delivery System. International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences. 2(4), 2013, 482-492.

47. NOETU, K.; AJAY, B.; KUMAR, K. M.; ANKIT, G. Patented Pharmaceutical Oral Controlled Release Matrix Tablets. *Journal of Biological and Scientific Opinion*. 1(3), 2013, 263-270.
48. PATEL, H.; PANCHAL, D. R.; PATEL, U.; BRAHMBHATT, T. and SUTHAR, M. Matrix Type Drug Delivery System: A Review. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*. 1(3), 2011, 143-151.
49. TUKARAM, B. N.; RAJAGOPALAN, I. V. and SHARTCHANDRA, P. S. I. The Effect of Lactose, Microcrystalline Cellulose and Dicalcium Phosphate on Swelling and Erosion of Compressed HPMC Matrix Tablets: Texture Analyzer. *Iranian Journal of Pharmaceutical Resaerch*. 4(9), 2010, 349-358.
50. GHOSAL, K.; CHAKRABATRY, S. and NADA, A. Hydroxypropyl Methylcellulose in Drug Delivery. *Der Pharmacia Sinica*. 2(2), 2011, 152-168.
51. TIWARI, S. B. and RAJABI-SIAHBOOMI, A. R. Applications of Complementary Polymers in HPMC Hydrophilic Extended Release Matrices. 9(7), 2009, 20-27.
52. The Dow Chemical Company, 2000. [Accessed July.24.2014]. Available at <http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/Method/English/hydroph-matrix-broch.pdf>.
53. CHAKRABPRTY, S.; KHANDAI, M.; SHARMA, A.; PARTA,C. N.; PATRO, V. I. and SEN, K. K. Effects of Drug Solubility on the Release Kinetics of Water Soluble and Insoluble Drugs from HPMC Based Matrix Formulations. *Acta Pharm*. 59, 2009, 313-323.
54. QAZI, F.; SHOAIB, M. H.; YOUSUF , R. I.; QAZI, T. M.; MEHMOOD, Z. A. and HASAN, S. M. F. Formulation development and evaluation of Diltiazem HCl sustained release matrix tablets using HPMC K4M and K100M. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 26(4), 2013, 653-663.
55. AKBARI, J.;ENAYATIFARD, R.;SAEADI, M and SAGHAFI, M. Influence of Hydroxypropyl Methylcellulose Molecular Weight Grade on Water Uptake, Erosion and Drug Release Properties of Diclofenac Sodium Matrix Tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 10(5), 2011, 535-541.
56. RAHMAN, M.; RORY, S.; DAS, S. C.; JHA, M .K.; BEGUM, T.; AHSAN, Q.; ISLAM, S. and REZA, S. Evaluation of Various Gra des of Hydroxypropylmethylcellulose Matrix Systems as Oral Sustained Release Drug Delivery Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 3(1), 2011, 34-41.
57. VENKATESH, D. N.; SANKAR, S.; MEYYANATHAN, S. N.; ELANGO, K.; SURESH, B. and SANTHI, K. Design and Development of Prochlorperazine Maleate Sustained Release Matrix Tablets: Influence of Hydrophilic Polymers on the Release Rate and In Vitro Evaluation. *International Journal of Pharmaceutical Science and Nanotechnology*. 3(2), 2010, 965-977.
58. SHARMA, V. J. & AMIN P.D. Design and Optimization of Metoprolol Succinate Formulation Using Melt Granulation Technique. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 5(3), 2013, 230-238.
59. LI, L.; SUN, H.; GAO, J.; JIANG, T.; GAO, Y. and ZHANG, J. Optimization of Sustained Release Matrix Tablet of Metoprolol Succinate Using Central Composite Design. *Pakistanian Journal of Pharmaceutical Science*. 26(5), 2013, 929-937.

60. WADHER, K.J.; KAKDE, R. B.; UMEKAR, M. J. Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose and Ethyl cellulose Polymer on Release Profile and Kinetics of Metformin Hcl from Matrix Tablets. *International Journal of PharmTech Research*. 3(3), 2011, 1850-1859.
61. DODDAYYA, H.; PATIL, S. S.; KALEDHELE, A. ; UDUPI, R. H.; Reddy, S. R. & Kumar, P. Effect Of Gum Rosin And Ethyl Cellulose On In Vitro Release Of Venlafaxine Hydrochloride From Hydrophilic Matrix Tablets. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*. 2(3), 2011, 980-988.
62. SUMATHI, S. & Ray, A. R. Role of Modulating Factors on Release of Caffeine From Tamarind Seed Polysaccharide Tablets. *Trends Biomater. Artif. Organs*. 17(1), 2003, 41-46.
63. KALAM, M. A.; HUMAYUN, M.; PARVEZ, N.; YADAV, S.; GARG, A.; AMIN, S.;SULTANA, Y.; ALI, A. Release Kinetics Of Modified Pharmaceutical Dosage Forms: A Review. *Continental Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1, 2007, 30 – 35.
64. EICHIE, F. E. and OKOR, R. S. Modelling of Drug Release from Ensembles of Aspirin Microcapsules of Certain Particle Size Distribution. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2 (1), 2003, 137-145.
65. ILIODROMITI, S.; MACKENZIE, F. and LINDSAY,R. S. Methyldopa. *Pract. Diab Int*. 27(4), 2010, 166-167. Copyright © 2010, Jhon Wiley & Sons.
66. *British Pharmacopoeia*, 2012.
67. CONNORS, K. A.;AMIDON, G. L.; STELLA, V. J. *Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists*. 1986. John Wiley & SONS, Canada. Page 537.
68. SLIM, H. B.; Black, H. B. and THOMPSON, P. D. Older Blood Pressure Medications—Do They Still Have a Place? *The American Journal of Cardiology*. 108, 2011, 308-316.
69. MYHRE, E.; RUGSTAD, H. E. and HANSEN, T. Clinical Pharmacokinetics of Methyldopa. *Clinical Pharmacokinetics*. 7(3), 1982, 221-233.
70. SKERJANEC, A.; CAMPBELL, N. R.; ROBERSTON, S. and TAM, Y. K. Pharmacokinetics and Presystemic Gut Metabolism of Methyldopa in Healthy Human Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 35(3), 1995, 275-180.
71. AL-Da'amy, M. A.; and AL-Moswi, R. F. Spectrophotometric Determination of Methyldopa in Pharmaceutical Preparation Via Oxidative Coupling Organic Reaction. *Chemistry and Materials Research* 3(5), 2013, 31-37.
72. ALI, T.; SRINIVASAN, N.; LE, V. and RIZI, S. Alpha Methyldopa Hypatotoxicity in Pregnancy. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 19(2), 2009, 125-126.
73. XIE, R. H.; GUO, Y.; KREWSKI, D.; MATTISON, D.; NERENBERG, K.; WALKER, M. C. and WEN, S. W. Trends in Using Beta- Blockers and Methyldopa for Hypertensive Disorders During Pregnancy in Canadian Population. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 171, 2013, 281-285.
74. PODYMOW, T. and AUGUST, P. Update on the Use of Antihypertensive Drugs in Pregnancy. *American Heart Association*. [hyper.ahajournals.org/content/51/4/960.full]. 51, 2008, 960-969.
75. BALDINI, M.; CORNELLI, U.; MOLINARI, M. and CANTALAMESSA, L. Effect of Methyldopa on Prolactin Serum Concentration. Comparision between normal and Sustained Release Formulation. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 34(5), 1988, 513-515.

76. PANOZ, D. E. Controlled Absorption Methyldopa Pharmaceutical Formulation. US Patent US4716040 A, 1987.
77. TRISTAO DE, A. C.; TABAK, D. and DANTAS, F. M. L. Controlled release from Copolymers of Acrylic or Methacrylic Acid/l-dopa, Acrylic or Methacrylic Acid/l-.alpha.-Methyldopa, Acrylic or Methacrylic Acid/Carbidopa and Their Combinations. CA2346291 A1, 2001.
78. WONG, S. L. P.; DONG, L.; EDGERN, E. D.; THEEUWES, F.; GARDNER, I. P.; JAO, F.; WAN' J. J. Prolonged Release Active Agent Dossage Form Adapted for Gastric Retention. US Patent US 6120803, 2000.
79. KUDTARKAR,P. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Drug Delivery System of Methyldopa. Master thesis, Al-Ameen university of pharmacy, Bangalore. P.110,2011.
80. KUMAR, V.; SONI, G. C. and PRAJAPATI, S. K. Sustained Release Hydrophilic Matrix Tablet of Ibuprofen: Influence of Polymers on In-Vitro Release and Bioavailability. International Journal for Pharmaceutical Research Scholars . 1(4), 2012, 69-83.
81. European Pharmacopeia, 7th edition.
82. KRISHNARAJAN, D.; REDDY, C. M. and KANIKANTI, S. Formulation and Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Levofloxacin Using Natural Polymer. Pharmacophore. 4 (5), 2013, 146-157.
83. REDDY, M. S.; SOWMYA, G. and SHRUTHI, B. Formulation and Evaluation of Nevirapine Sustained Release Matrix Tablets Using Mucilage of Abelmoschus Esculentus as Release Modifier. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences . 6(5), 2014, 661-668.
84. PATEL, A. N.; PATEL, F. M. and RATHORE, K. S. Formulation and Characterization of Floating Tablets of Diltiazem Hydrochloride. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences. 9(21), 2011, 1-6.
85. BANU, H.; SAHARIAR, M. R.; SAYEED, M. S. B.; DEWAN, I. and ISLAM, S. M. A. Formulation and Development of Bi-layer Acetaminophen Tablets for Extended Drug Release. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 3(6), 2011, 348-360.
86. PATRA, C. N.; KUMAR, A. B.; PANDIT, H.K.; SINGH, S.B. and DEVI, M.V. Design and Evaluation of Sustained Release Bilayer Tablets of Propranolol Hydrochloride. Acta Pharm. 57, 2007, 479-489.
87. AFRASIABI, G. H.; FATEMEH, S. and FIROUZPOUR, A. The Effect of Moisture Content on the Compaction Properties of Acetaminophen Granules and Comparison With the Effect of Plasticizer. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 3(8), 2111, 113-122.
88. BLOCK, L. C.; SCHMELING, L. O.; COUTO, A. G.; SILVA, M. A. S.; TAGLIARI, M. P.; BRESOLIN, T. M. B. and MOURANO, S. C. Effect of Binders on 500 mg Metformine Hydrochloride Tablets Produced By Wet Granulation. Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences. 30(2), 2009, 145-152.
89. HARUN, K.; MUSTAFA, M. and ALISA, S. Effect of Particle Size on the Dissolution of Glibenclamide. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 5(3), 2013.
90. SARKAR, P. K.; JAIN , D.; PAREEK, R. and THACKER, S. Particle Size of Granules and Mechanical Properties of Paracetamol Tablets. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 8(2), 2011, 29-31.

91. ZIMMERMANN, I. Pharmazeutische Technologie: Industrielle Herstellung und Entwicklung von Arzneimitteln; Springer; 1998.
92. REDDY, P. V.; NAVANEETHA, N. and REDDY, K. V. R. Process Development and Optimization for Moisture Activated Dry Granulation Method for Losartan Potassium Tablets. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 6(6), 2014, 312-317.
93. ALLEN, L. V.; POPOVISH, N. G. and HOWARD, C. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 2011, Page.233.
94. ALI, S.; SINGH, S.; KUMAR, A.; SINGH, S.; ANSARI, T. and PATTNAIK, G. Preparation and *In-vitro* Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Phenytoin Sodium Using Natural Polymers. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2(3), 2010, 174-179.
95. SONAYE, H.; KHAN, S. and KURUMKARA, P. Formulation And Evaluation of Controlled Release Matrix Tablet of An Antiviral Drug. International Journal of PharmTech Research. 5(3), 2013, 1165-1178.
96. OBAIDAT, A. A. Characterization and Evaluation of the Release Kinetics of a Model Poorly Water-Soluble and Low Dose Drug from Matrix Tablets Composed of Blends of Swellable and Erodible Polymers: Implications for Controlled and Complete Release. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2(4), 2012, 147-153
97. U.S. Pharmacopeia, USP30-NF25, 2007.
98. HUSEN, P. M.; KUMAR, P. A.; KULKARNI, S. V.; RAO, S. Formulation and In Vitro Evaluation of Controlled Release Matrix Tablets of Metoclopramide Hydrochloride: Influence of Fillers on Hydrophilic Natural Gums. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 4(4), 2012, 181-187.
99. PARIKH, D. M. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. 3rd Edition, Copyright[©] 2010, page 81.
100. PATEL, B. P. PATEL, B.K. Effect of Different Viscosity Grade of HPMC on Cefixime Trihydrate Sustained Release Matrix Table. Journal Club for Pharmaceutical Sciences. 1(1), 115-129,2014.
101. ARYA, R. K.; GARUD, A.; JAIN, N.K.; GARUD,N. Development and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Tablets of Salbutamol Sulphate. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2(2), 2010, 40-42.
102. ONUNKOW, G. C. Evaluation of Okro Gum as a Binder in the Formulation of Thiamine Hydrochloride Granules and Tablets. Research In Pharmaceutical Biotechnology. 2(3), 2010, 33-39
103. Borgquist, P.; Körner, A.; Piculell, L.;Larsson, A.; Axelsson. A. A Model for the Drug Release from a Polymer Matrix Tablet— Effects of Swelling and Dissolution. Journal of Controlled Release. 113, 2006, 216-225.
104. MOURYA, D. K.; MALVIYA, R.; BANSAL, M.; and PRAMOD SHARMA, K. Formulation and Release Characteristics of Novel Monolithic Hydroxypropyl Methyl cellulose Matrix Tablets Containing Metronidazole. International Journal of Pharma and Bio Sciences. 1(3), 2010, 1-7.
105. PAUDEL, P.; NOORI, H.M.; POUDEL, B.K.; SHAKYA, S.; BHATTA, P. and LAMICHANE, S. Influence of Different Grades and Concentrations of Hydroxypropyl

- Methylcellulose on the Release of Metformin Hydrochloride. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2(9), 2014, 966-980.
106. KUMAR, T. P.; PALLAVI, Y.; DEEPTHI, K. and RAJU, P. N. Formulation and Evaluation of Entacapone Sustained Release Matrix Tablets. *The Pharma Innovation Journal*. 3(8), 2014, 80-88.
 107. Dehghan M, Kha F. Gastroretentive Drug Delivery Systems: a Patent Perspective. *International Journal of Health Research*. 2(1), 2009.
 108. MURTAZA, G.; ULLAH, H.; KHAN, S. A.; MIR, S.; KHAN, A. K.; NASIR, B.; AZHAR, S and ABID, M. A. Formulation and *In vitro* Dissolution Characteristics of Sustained-Release Matrix Tablets of Tizanidine Hydrochloride. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 14 (2), 2015, 219-225
 109. NAGAICH, U.; DEEPAK, P.; SHARMA, A.; GULATI, N. and CHAUDHARY, A. Leflunomide Loaded SR Matrix Tablet: An Approach to Arthritis Treatment. *Rajiv Gandhi University of Health Sciences Journal of Pharmaceutical Sciences*. 3(3), 2013, 20-28.
 110. SAHU, D. and RANA, A. C. Formulation development of Quetiapine Fumarate SR matrix tablets. *Der Pharmacia Sinica*. 1 (1), 2010, 48-57.
 111. SANT, S.; SWATI, S.; AWADHESH, K.; SAJID, M.A.; PATTNAIK, G.D.; TAHIR, M.A. and FARHEEN, S. Hydrophilic Polymers as Release Modifiers for Primaquine Phosphate: Effect of Polymeric Dispersion. *Ars Pharmaceutica*. 52(3), 2011, 19-25.
 112. DANDAGI, P.; SINGH, A.; MANVI, F. and BELEKAR, A. Formulation of Trimetazidine Matrix Tablet Using Methocel and Effect of Different Parameters on Drug Release From Matrix Tablet. *Turk J Pharm Sci*. 10(2); 2013: 287-302.
 113. OBAIDAT A. A. and OBAIDAT, R. M. Controlled Release Of Tramadol Hydrochloride From Matrices Prepared Using Glyceryl Behenate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 52, 2001, 231-235.
 114. AHSAN,Q.; RAHMAN, M.; JHA, M. K.; AHMED, I.; MOGAL, M. R. and RAHMAN, H. Development and In-Vitro Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Salbutamol Sulphate Using Methocel K100M CR Polymer. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* . 2(3), 2011,567-576.
 115. MASAREDDY, R. S.;KENDALKAR, P. V. and BELEKAR, A. M. Effect OF Polymers as Matrix System in Formulation of Sustained Release Theophylline Matrix Tablet. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 4(4), 2012, 409-414.
 116. GHARGE, V.; SHARMA, P.; GONJARI, I .and BHANDARI, A. Multiple-Unit Controlled Release Platform Formulation by Wurster Process. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6(2), 2014,107-113.
 117. PAUL, J. S.; Ryan, T. R.; RAYAN, D.M.; BRENT, M.B. Effect of Lubricant Level, Method of Mixing and Duration of Mixing on Controlled Release Matrix Tablet Containing Hydroxypropyl Methylcellulose. *Drug Dev Ind Pharm*. 21(19), 1995, 2151-2165.
 118. UPASANI, A.; KSHIRSAGAR, S. and BHALEKAR,M. Design and Optimization of Sustained Release Matrix Tablet of Opipramol HCl by Using Quality by Design Approach. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 7(5), 2014, 227-234.

119. MAGHSOODI, M.; NOKHDOCHI, A. and BARGHIA, A. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. Effect of Formulation Variables on Phenobarbital Release from HPMC Matrices. 1(3), 2008, 131-181.
120. CHANDRAKALA, V.; SRINATH, M. S.; MARY, S. A. and UTPAL, K. S. Formulation and Evaluation of Bioadhesive Cyproheptadine Tablets. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 10(4), 2011, 365-373.
121. SINGH, P.; BAJAJ, M. and APSEGAONKAR, P. Design Development and Evaluation of Matrix Tablets of Ambroxol Hydrochloride: *in Vitro* – *in Vivo* Study. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 6(6), 2014, 445-449.

الملاحق

الملحق (1)

توزع أبعاد حثيرات الصيغ المحضرة

F1

كثافة التوزع (نسبة الكمية المحتجزة / البعد الوسطي)	نسبة الكمية المحتجزة (غرام)	الكمية المحتجزة (غرام)	المدى (ميكرون)	البعد الوسطي (ميكرون)	مجال أبعاد فتحات المنخل
0.000769	0.0692	1.385	90	45	90-0
0.000321	0.0192	0.385	60	120	150-90
0.000833	0.025	0.5	30	165	180-150
0.004889	0.3422	6.845	70	215	180-250
0.001603	0.4007	8.014	250	375	500-250
0.000410	0.1435	2.871	350	675	850-500

F2

كثافة التوزع (نسبة الكمية المحتجزة / البعد الوسطي)	نسبة الكمية المحتجزة (غرام)	الكمية المحتجزة (غرام)	المدى (ميكرون)	البعد الوسطي (ميكرون)	مجال أبعاد فتحات المنخل
0.000402	0.0362	0.724	90	45	90-0
0.000188	0.0112	0.225	60	120	150-90
0.001408	0.0422	0.845	30	165	180-150
0.004410	0.3087	6.174	70	215	180-250
0.001857	0.4643	9.286	250	375	500-250
0.000392	0.1373	2.746	350	675	850-500

F3

كثافة التوزع (نسبة الكمية المحتجزة / البعد الوسطي)	نسبة الكمية المحتجزة (غرام)	الكمية المحتجزة (غرام)	المدى (ميكرون)	البعد الوسطي (ميكرون)	مجال أبعاد فتحات المنخل
0.000319	0.0287	0.574	90	45	90-0
0.000351	0.0210	0.421	60	120	150-90
0.000932	0.0279	0.559	30	165	180-150
0.005121	0.3585	7.17	70	215	180-250
0.001663	0.4156	8.313	250	375	500-250
0.000423	0.1481	2.963	350	675	850-500

F4

كثافة التوزع (نسبة الكمية المحتجزة / البعد الوسطي)	نسبة الكمية المحتجزة (غرام)	الكمية المحتجزة (غرام)	المدى (ميكرون)	البعد الوسطي (ميكرون)	مجال أبعاد فتحات المنخل
0.000218	0.0196	0.392	90	45	90-0
0.000428	0.0257	0.514	60	120	150-90
0.001185	0.0355	0.711	30	165	180-150
0.004885	0.3419	6.839	70	215	180-250
0.001880	0.4699	9.399	250	375	500-250
0.000306	0.1072	2.145	350	675	850-500

F5

كثافة التوزع (نسبة الكمية المحتجزة / البعد الوسطي)	نسبة الكمية المحتجزة (غرام)	الكمية المحتجزة (غرام)	المدى (ميكرون)	البعد الوسطي (ميكرون)	مجال أبعاد فتحات المنخل
0.000182	0.0163	0.327	90	45	90-0
0.000427	0.0256	0.512	60	120	150-90
0.001402	0.0420	0.841	30	165	180-150
0.004356	0.3049	6.099	70	215	180-250
0.002059	0.5148	10.297	250	375	500-250
0.000275	0.0962	1.924	350	675	850-500

F6

كثافة التوزع (نسبة الكمية المحتجزة / البعد الوسطي)	نسبة الكمية المحتجزة (غرام)	الكمية المحتجزة (غرام)	المدى (ميكرون)	البعد الوسطي (ميكرون)	مجال أبعاد فتحات المنخل
0.000125	0.0112	0.225	90	45	90-0
0.000277	0.0166	0.332	60	120	150-90
0.001070	0.0321	0.642	30	165	180-150
0.003848	0.2693	5.387	70	215	180-250
0.002086	0.5214	10.429	250	375	500-250
0.000426	0.1492	2.985	350	675	850-500

F7

كثافة التوزيع (نسبة الكمية المحتجزة / البعد الوسطي)	نسبة الكمية المحتجزة (غرام)	الكمية المحتجزة (غرام)	المدى (ميكرون)	البعد الوسطي (ميكرون)	مجال أبعاد فتحات المنخل
0.000189	0.017	0.34	90	45	90-0
0.000190	0.0114	0.228	60	120	150-90
0.001418	0.0425	0.851	30	165	180-150
0.004248	0.2973	5.947	70	215	180-250
0.002134	0.5335	10.67	250	375	500-250
0.000281	0.0982	1.964	350	675	850-500

F8

كثافة التوزيع (نسبة الكمية المحتجزة / البعد الوسطي)	نسبة الكمية المحتجزة (غرام)	الكمية المحتجزة (غرام)	المدى (ميكرون)	البعد الوسطي (ميكرون)	مجال أبعاد فتحات المنخل
0.000251	0.0226	0.452	90	45	90-0
0.000264	0.0158	0.317	60	120	150-90
0.001258	0.0377	0.755	30	165	180-150
0.004551	0.3186	6.372	70	215	180-250
0.001955	0.4887	9.774	250	375	500-250
0.000333	0.1165	2.33	350	675	850-500

F9

كثافة التوزيع (نسبة الكمية المحتجزة / البعد الوسطي)	نسبة الكمية المحتجزة (غرام)	الكمية المحتجزة (غرام)	المدى (ميكرون)	البعد الوسطي (ميكرون)	مجال أبعاد فتحات المنخل
0.000125	0.0112	0.225	90	45	90-0
0.000365	0.0219	0.438	60	120	150-90
0.001063	0.0319	0.638	30	165	180-150
0.004506	0.3154	6.308	70	215	180-250
0.002265	0.5663	11.326	250	375	500-250
0.000152	0.0532	1.065	350	675	850-500

F10

كثافة التوزع (نسبة الكمية المحتجزة /البعد الوسطي)	نسبة الكمية المحتجزة (غرام)	الكمية المحتجزة (غرام)	المدى (ميكرون)	البعد الوسطي (ميكرون)	مجال أبعاد فتحات المنخل
0.000176	0.0158	0.316	90	45	90-0
0.000188	0.0112	0.225	60	120	150-90
0.001522	0.0456	0.913	30	165	180-150
0.004396	0.3077	6.154	70	215	180-250
0.001914	0.4784	9.568	250	375	500-250
0.000403	0.1412	2.824	350	675	850-500

F11

كثافة التوزع (نسبة الكمية المحتجزة /البعد الوسطي)	نسبة الكمية المحتجزة (غرام)	الكمية المحتجزة (غرام)	المدى (ميكرون)	البعد الوسطي (ميكرون)	مجال أبعاد فتحات المنخل
0.000234	0.0211	0.422	90	45	90-0
0.000201	0.0120	0.241	60	120	150-90
0.001393	0.0418	0.836	30	165	180-150
0.005189	0.3632	7.265	70	215	180-250
0.001862	0.4656	9.312	250	375	500-250
0.000275	0.0962	1.924	350	675	850-500

F12

كثافة التوزع (نسبة الكمية المحتجزة /البعد الوسطي)	نسبة الكمية المحتجزة (غرام)	الكمية المحتجزة (غرام)	المدى (ميكرون)	البعد الوسطي (ميكرون)	مجال أبعاد فتحات المنخل
0.000108	0.0097	0.195	90	45	90-0
0.000246	0.0147	0.295	60	120	150-90
0.001190	0.0357	0.714	30	165	180-150
0.004612	0.3228	6.457	70	215	180-250
0.002045	0.5112	10.225	250	375	500-250
0.000302	0.1057	2.114	350	675	850-500

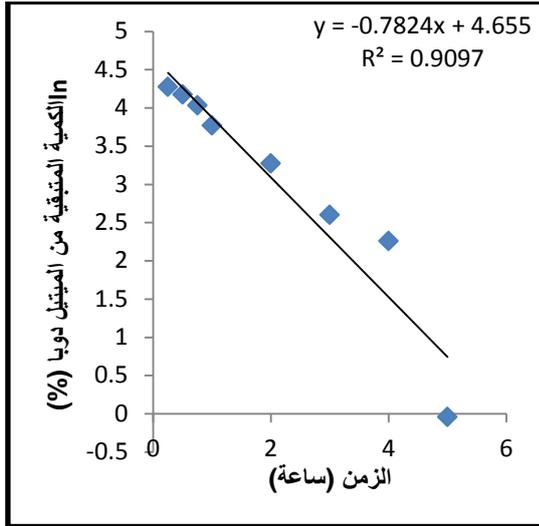
F13

كثافة التوزع (نسبة الكمية المحتجزة /البعد الوسطي)	نسبة الكمية المحتجزة (غرام)	الكمية المحتجزة (غرام)	المدى (ميكرون)	البعد الوسطي (ميكرون)	مجال أبعاد فتحات المنخل
0.000120	0.0108	0.216	90	45	90-0
0.000264	0.0158	0.317	60	120	150-90
0.001423	0.0427	0.854	30	165	180-150
0.005078	0.3554	7.109	70	215	180-250
0.001936	0.484	9.68	250	375	500-250
0.000261	0.0912	1.824	350	675	850-500

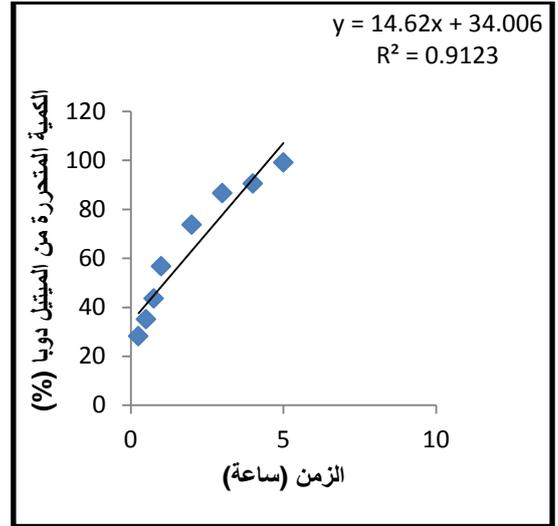
الملحق (2)

منحنيات تحرر الميثيل دوبا من المضغوطات الفالبية المحضرة

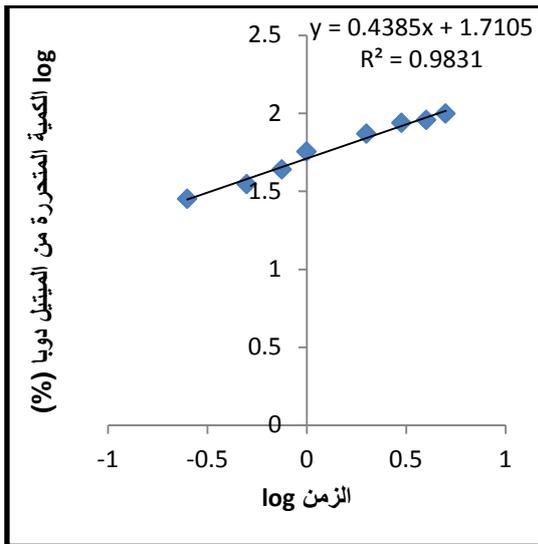
F1



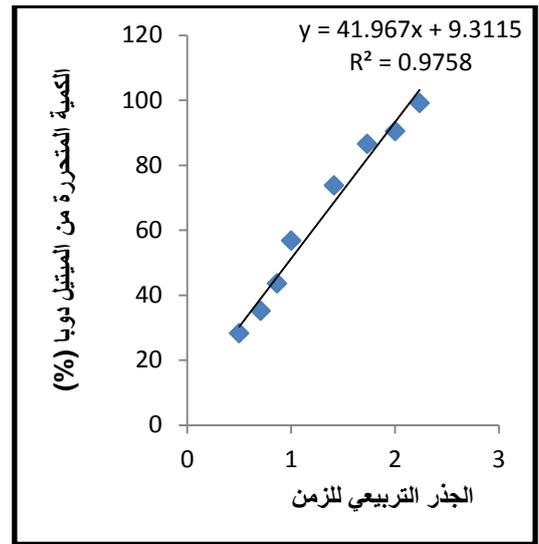
الشكل 2: الخط البياني لـ \ln كمية الميثيل دوبا المتبقية في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)



الشكل 1: الخط البياني الممثل لكمية الميثيل دوبا المتحررة بدلالة الزمن (الرتبة صفر)

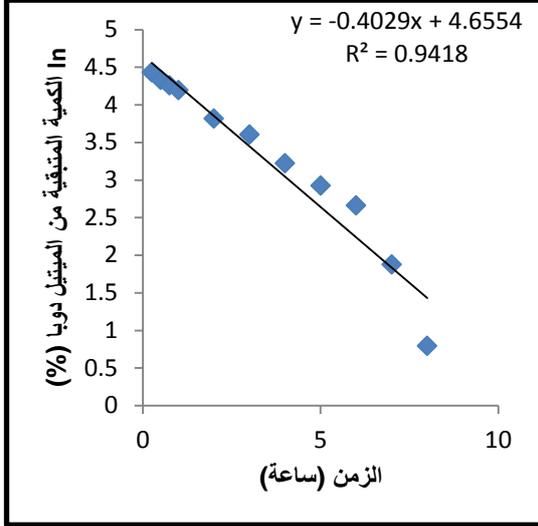


الشكل 4: الخط البياني لـ \log كمية الميثيل دوبا المتحررة مع \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)

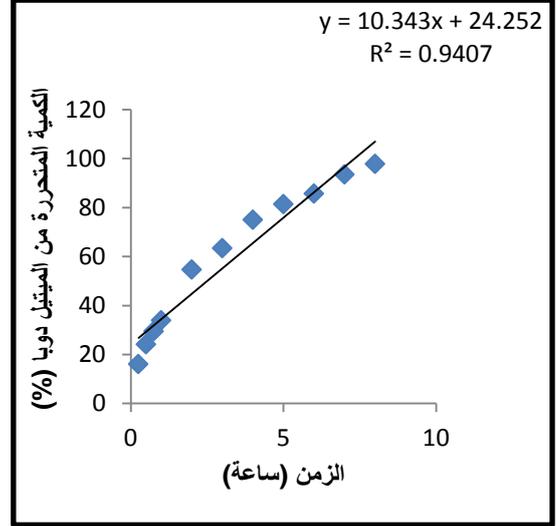


الشكل 3: الخط البياني الممثل لكمية الميثيل دوبا المتحررة بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

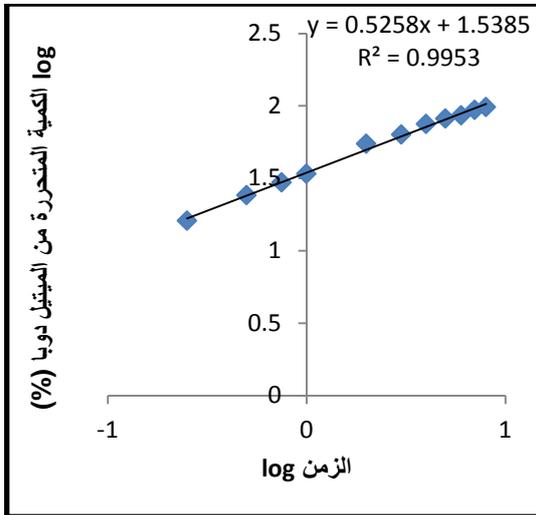
F2



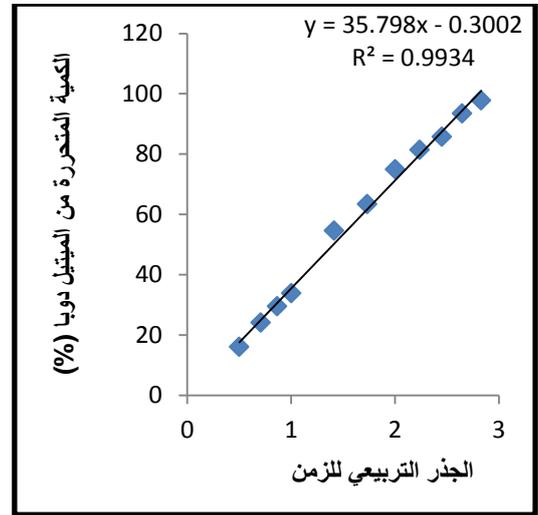
الشكل 6: الخط البياني لـ Ln كمية الميثل دوبا المتبقية في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)



الشكل 5: الخط البياني الممثل لكمية الميثل دوبا المتحررة بدلالة الزمن (الرتبة صفر)

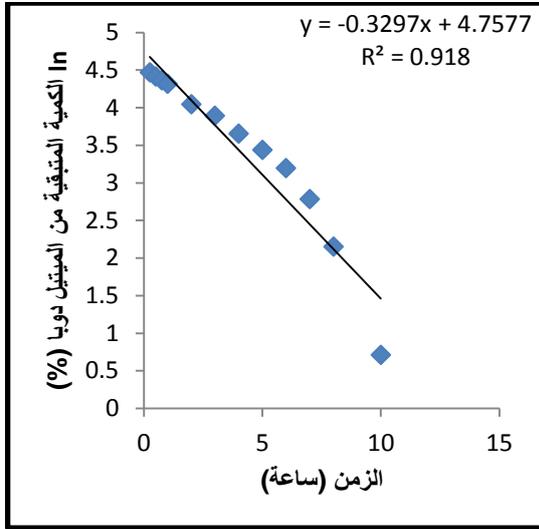


الشكل 8: الخط البياني لـ log كمية الميثل دوبا المتحررة مع log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)

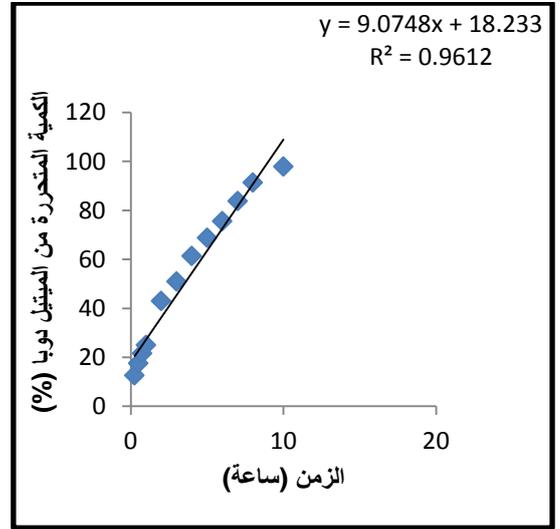


الشكل 7: الخط البياني الممثل لكمية الميثل دوبا المتحررة بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

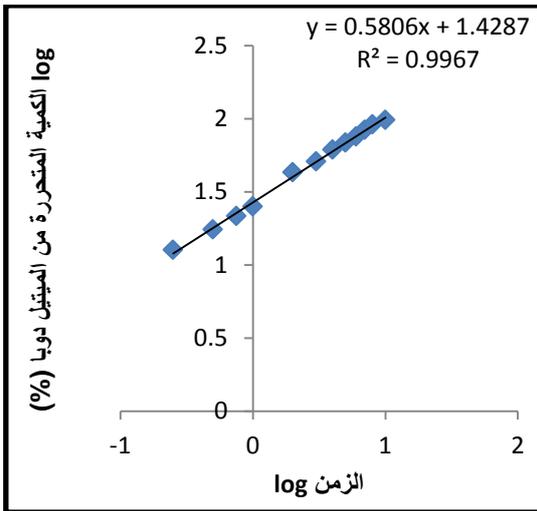
F3



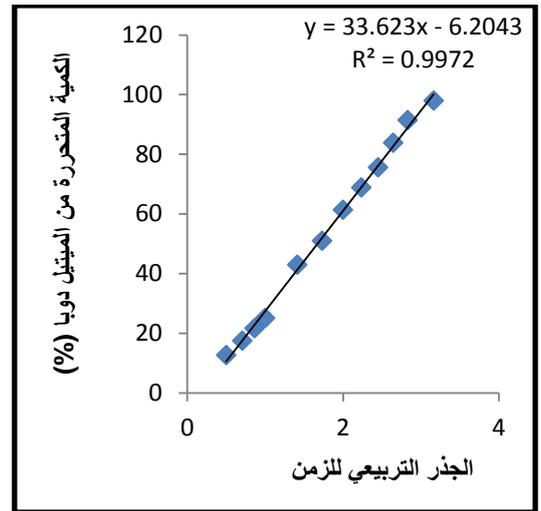
الشكل 10: الخط البياني لـ Ln كمية الميثل دوبا المتبقية في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)



الشكل 9: الخط البياني الممثل لكمية الميثل دوبا المتحررة بدلالة الزمن (الرتبة صفر)

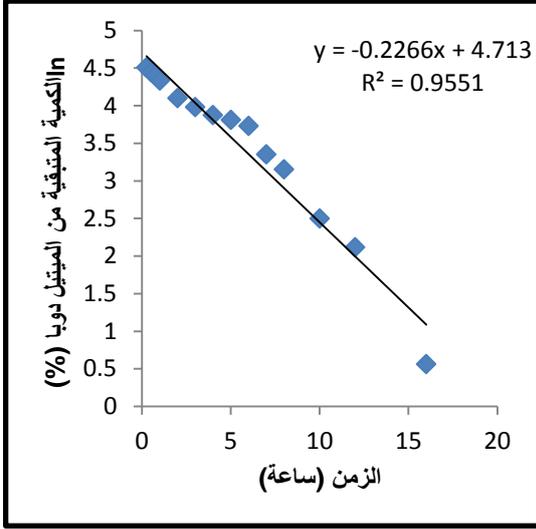


الشكل 12: الخط البياني لـ log كمية الميثل دوبا المتحررة مع log الزمن (نموذج Korsmeyer–Peppas)

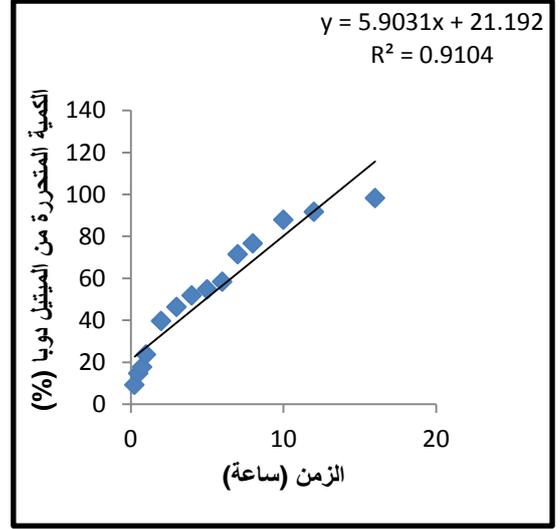


الشكل 11: الخط البياني الممثل لكمية الميثل دوبا المتحررة بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

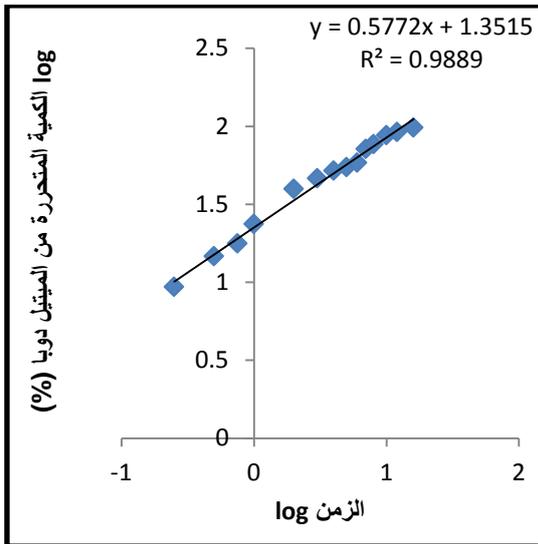
F4



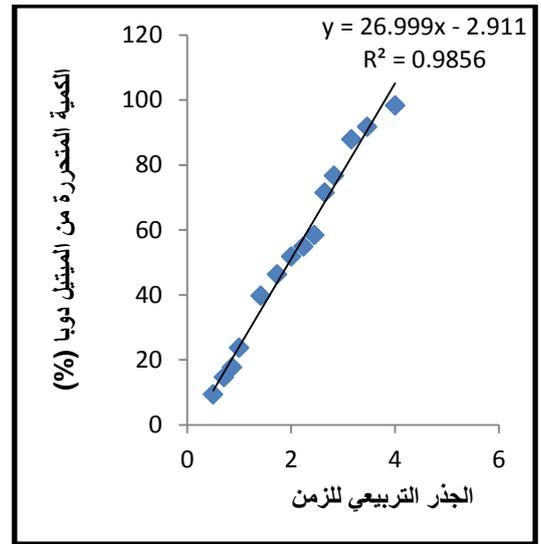
الشكل 14: الخط البياني لـ Ln كمية الميثيل دوبا المتبقية في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)



الشكل 13: الخط البياني الممثل لكمية الميثيل دوبا المتحررة بدلالة الزمن (الرتبة صفر)

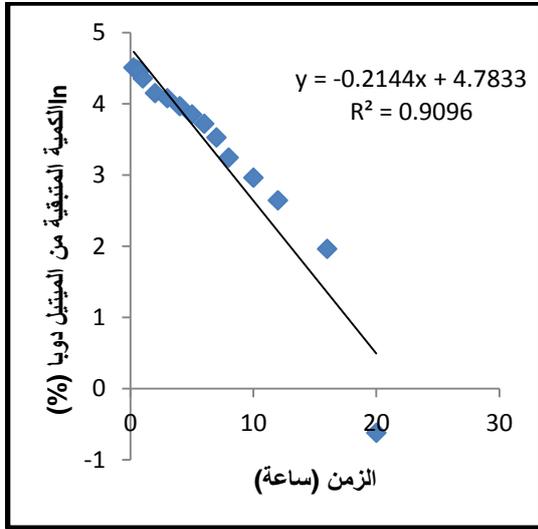


الشكل 16: الخط البياني لـ log كمية الميثيل دوبا المتحررة مع log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)

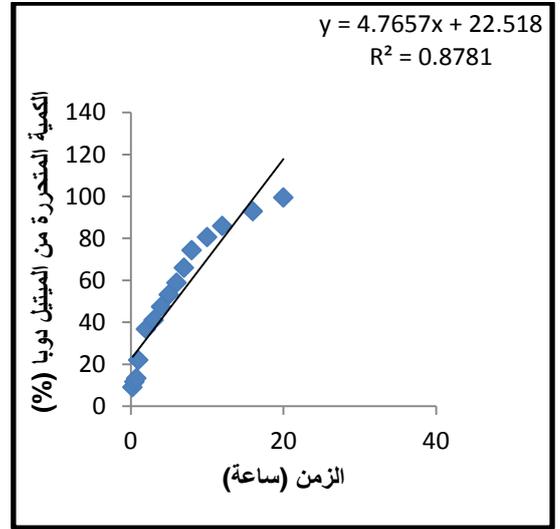


الشكل 15: الخط البياني الممثل لكمية الميثيل دوبا المتحررة بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

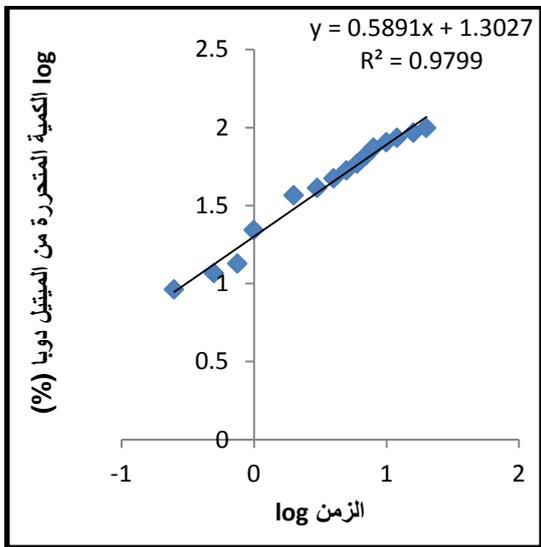
F5



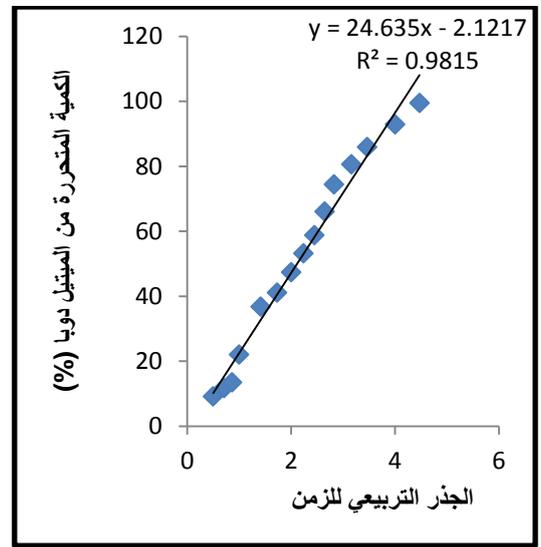
الشكل 18: الخط البياني لـ Ln كمية الميتيل دوبا المتبقية في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)



الشكل 17: الخط البياني الممثل لكمية الميتيل دوبا المتحررة بدلالة الزمن (الرتبة صفر)

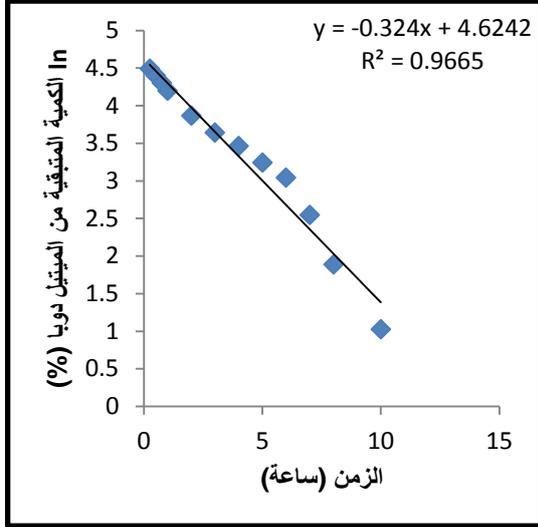


الشكل 20: الخط البياني لـ log كمية الميتيل دوبا المتحررة مع log الزمن (نموذج Korsmeyer–Peppas)

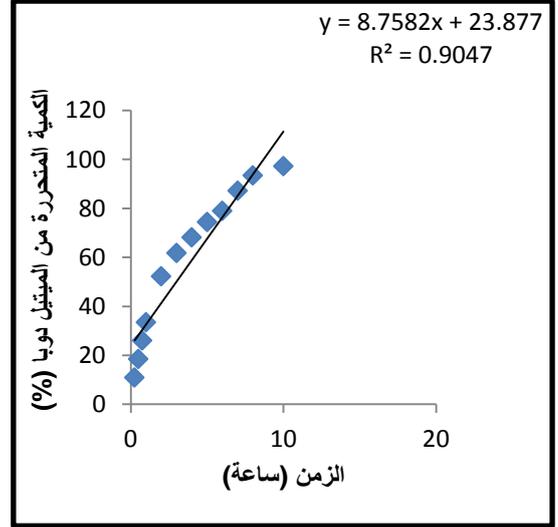


الشكل 19: الخط البياني الممثل لكمية الميتيل دوبا المتحررة بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

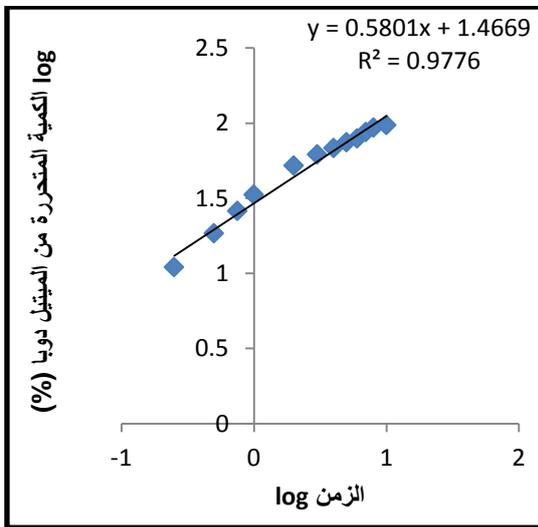
F7



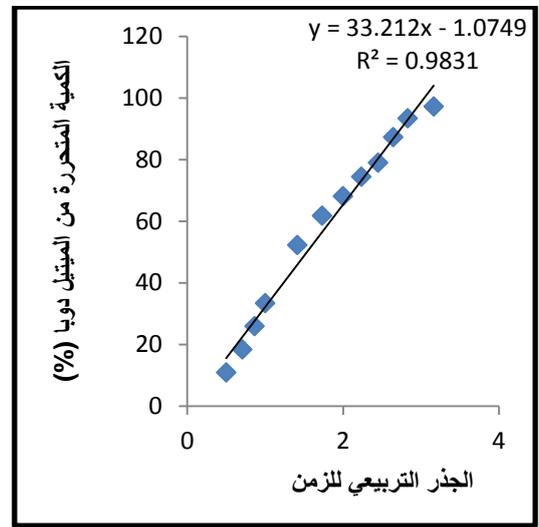
الشكل 22: الخط البياني لـ Ln كمية الميثل دوبا المتبقية في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)



الشكل 21: الخط البياني الممثل لكمية الميثل دوبا المتحررة بدلالة الزمن (الرتبة صفر)

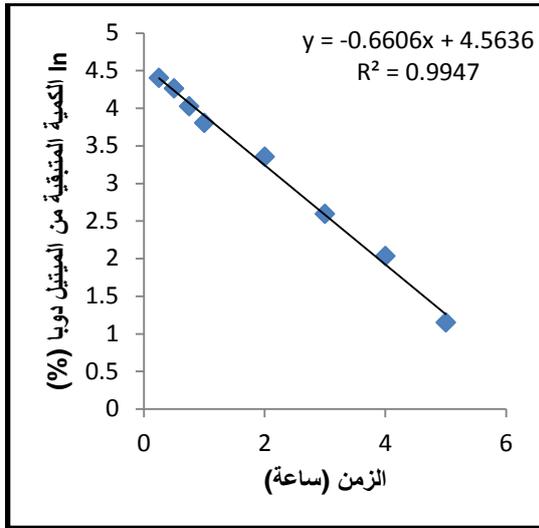


الشكل 24: الخط البياني لـ log كمية الميثل دوبا المتحررة مع log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



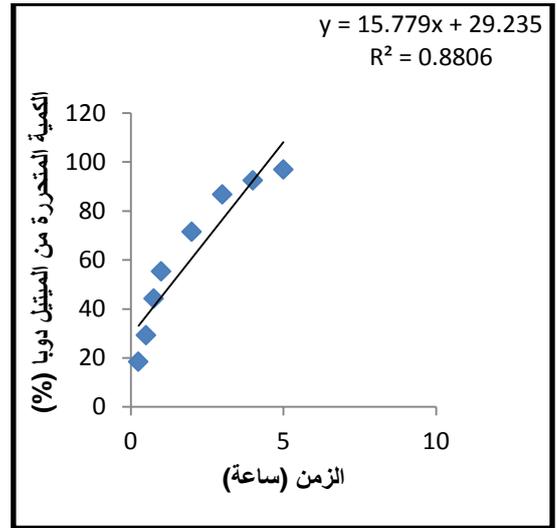
الشكل 23: الخط البياني الممثل لكمية الميثل دوبا المتحررة بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

F8



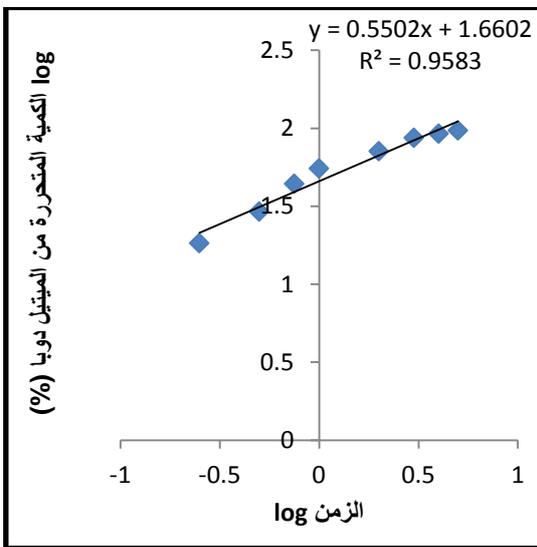
الشكل 26: الخط البياني لـ Ln كمية الميثل دوبا المتبقية

في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)



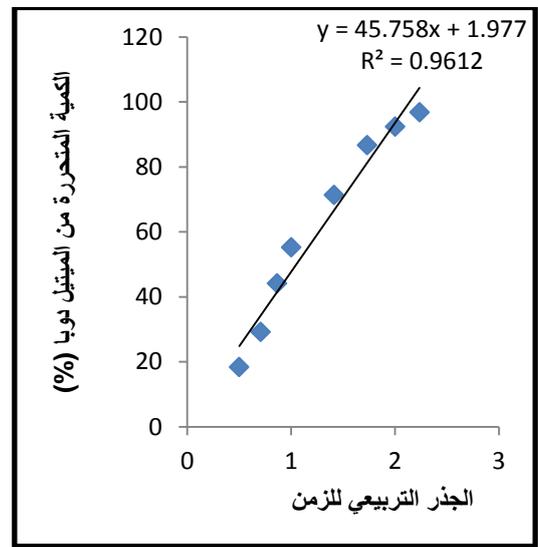
الشكل 25: الخط البياني الممثل لكمية الميثل دوبا المتحررة

بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



الشكل 28: الخط البياني لـ log كمية الميثل دوبا المتحررة

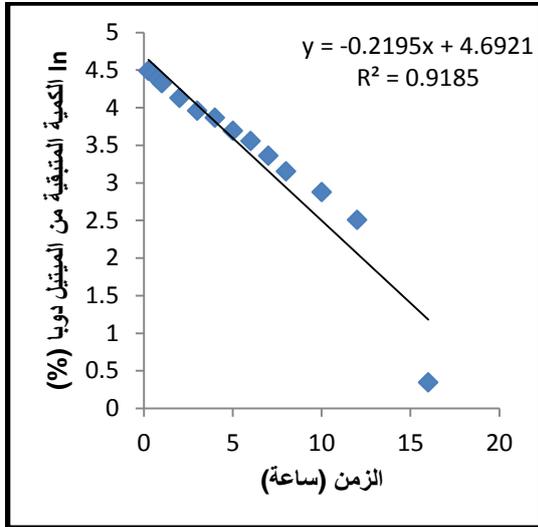
مع log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



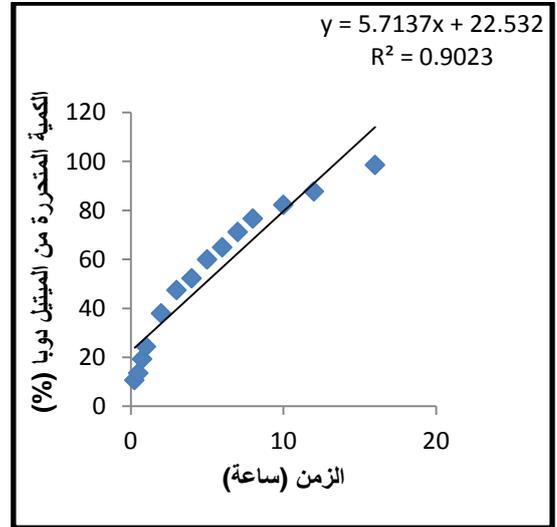
الشكل 27: الخط البياني الممثل لكمية الميثل دوبا المتحررة

بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

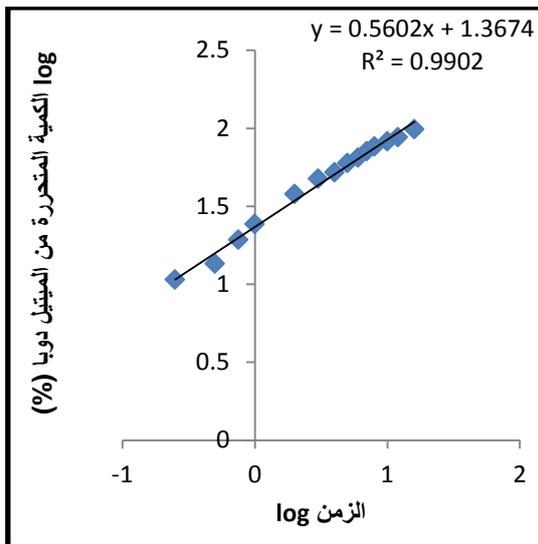
F9



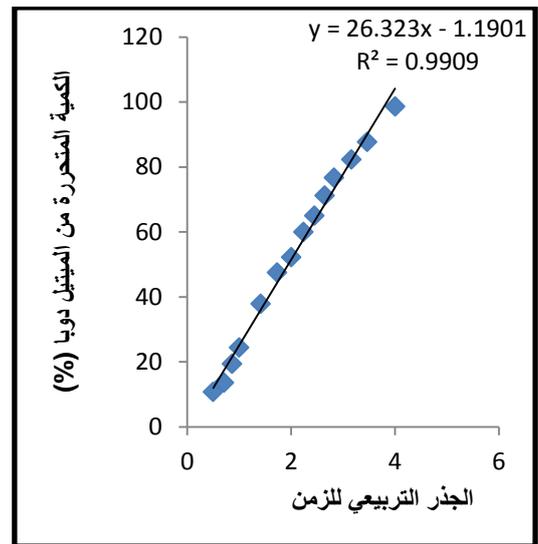
الشكل 26: الخط البياني لـ \ln كمية الميثيل دوبا المتبقية في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)



الشكل 25: الخط البياني الممثل لكمية الميثيل دوبا المتحررة بدلالة الزمن (الرتبة صفر)

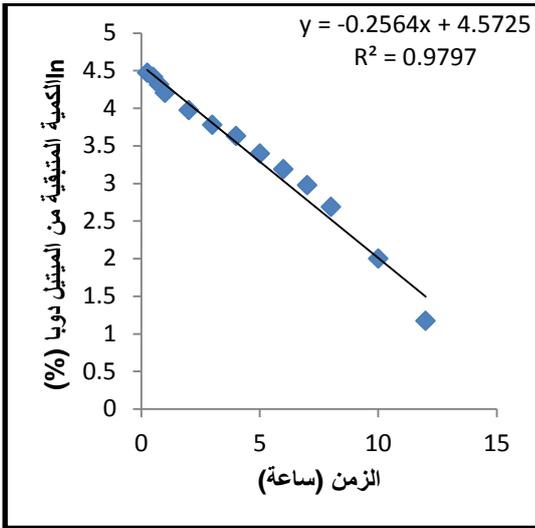


الشكل 28: الخط البياني لـ \log كمية الميثيل دوبا المتحررة مع \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)

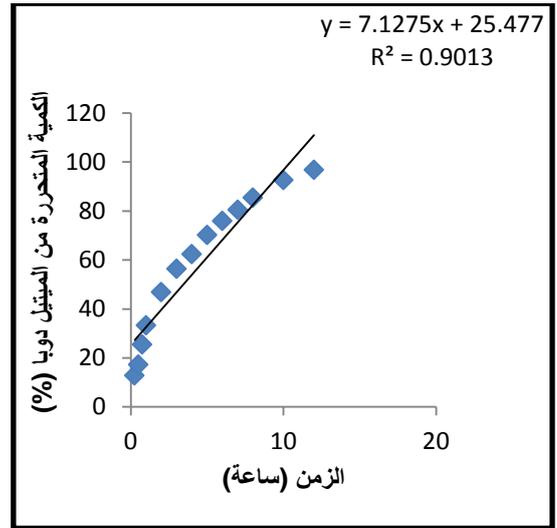


الشكل 27: الخط البياني الممثل لكمية الميثيل دوبا المتحررة بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

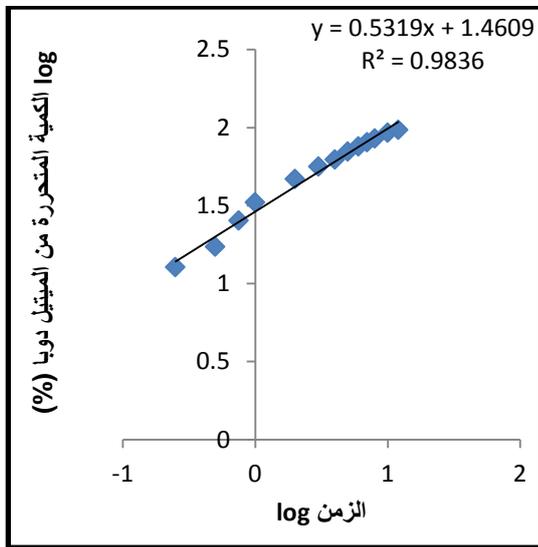
F10



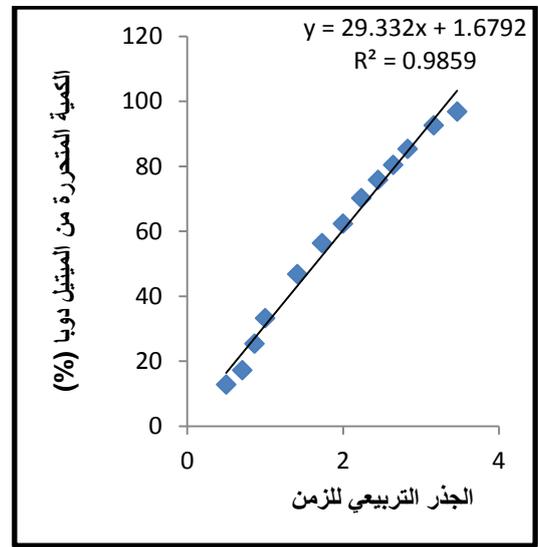
الشكل 30: الخط البياني لـ Ln كمية الميثيل دوبا المتبقية في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)



الشكل 29: الخط البياني الممثل لكمية الميثيل دوبا المتحررة بدلالة الزمن (الرتبة صفر)

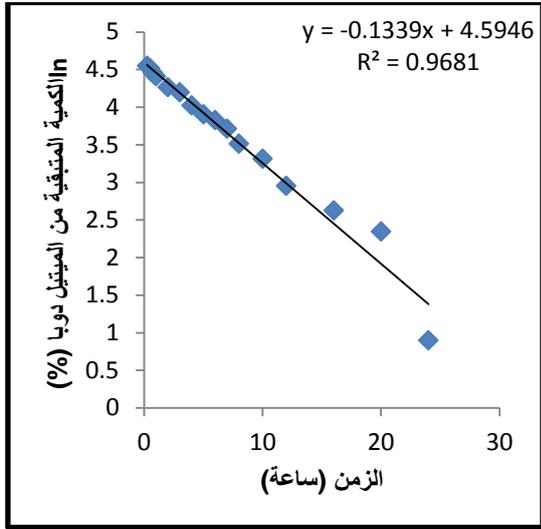


الشكل 32: الخط البياني لـ log كمية الميثيل دوبا المتحررة مع log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)

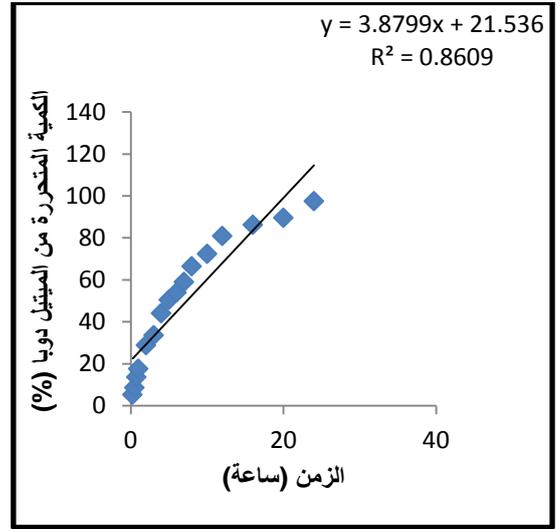


الشكل 31: الخط البياني الممثل لكمية الميثيل دوبا المتحررة بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

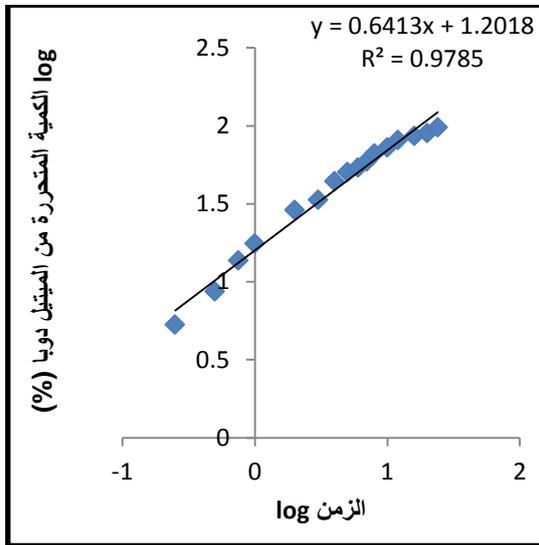
F11



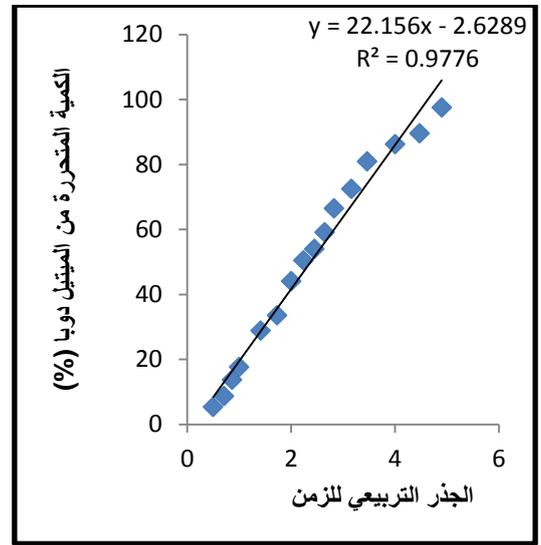
الشكل 26: الخط البياني لـ Ln كمية الميثيل دوبا المتبقية في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)



الشكل 25: الخط البياني الممثل لكمية الميثيل دوبا المتحررة بدلالة الزمن (الرتبة صفر)

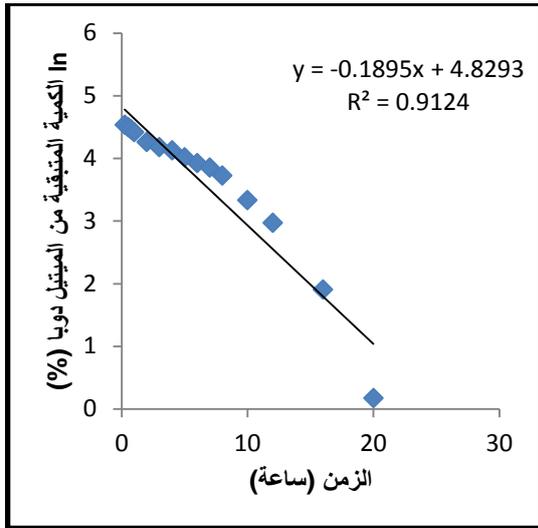


الشكل 28: الخط البياني لـ log كمية الميثيل دوبا المتحررة مع log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)

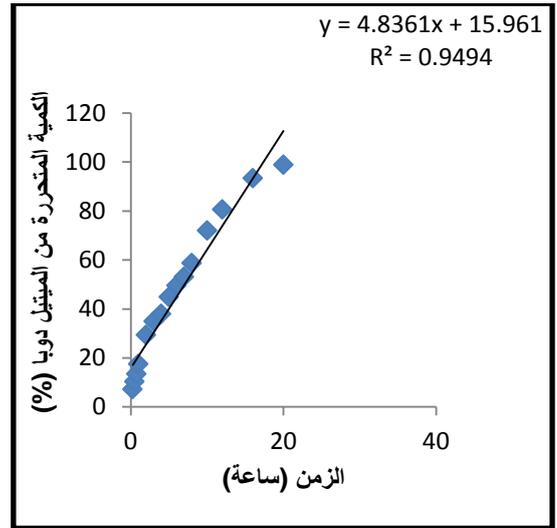


الشكل 27: الخط البياني الممثل لكمية الميثيل دوبا المتحررة بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

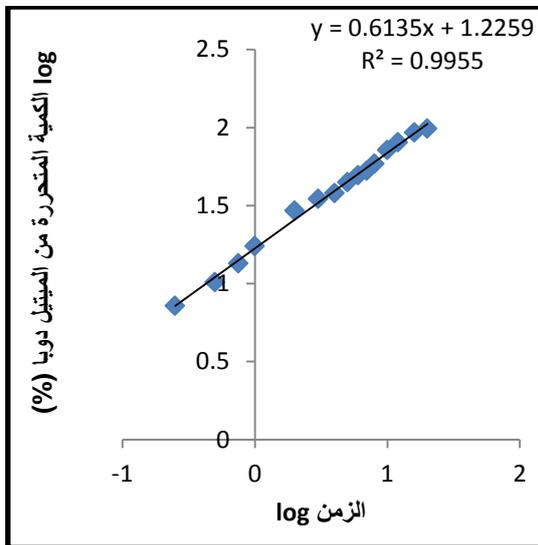
F12



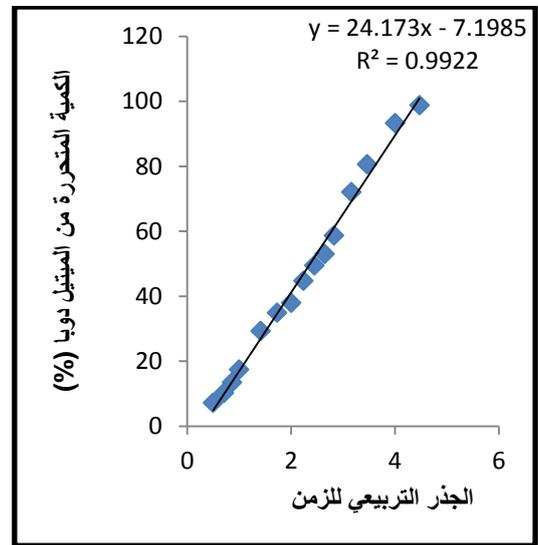
الشكل 26: الخط البياني لـ Ln كمية الميثل دوبا المتبقية في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)



الشكل 25: الخط البياني الممثل لكمية الميثل دوبا المتحررة بدلالة الزمن (الرتبة صفر)

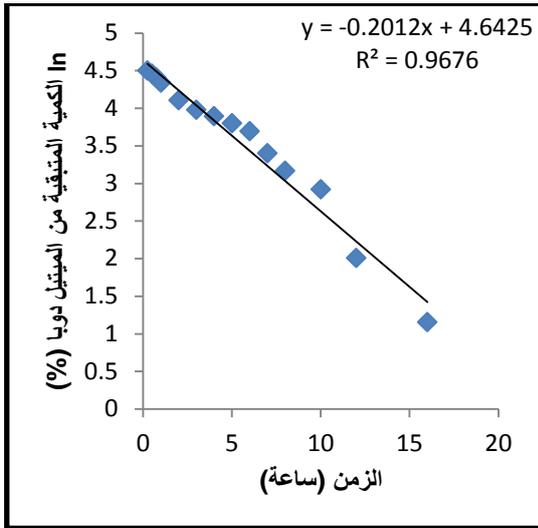


الشكل 28: الخط البياني لـ log كمية الميثل دوبا المتحررة مع log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)

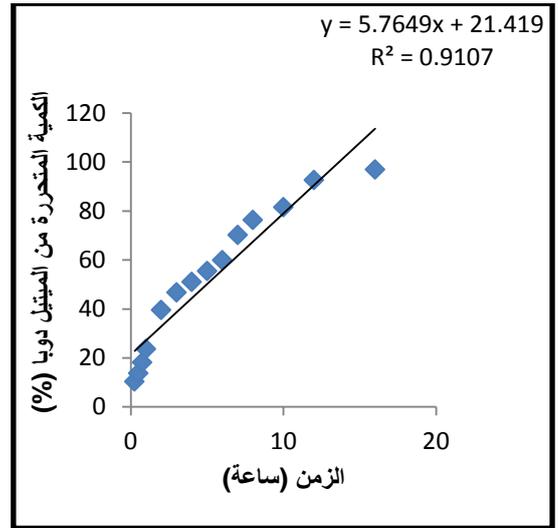


الشكل 27: الخط البياني الممثل لكمية الميثل دوبا المتحررة بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

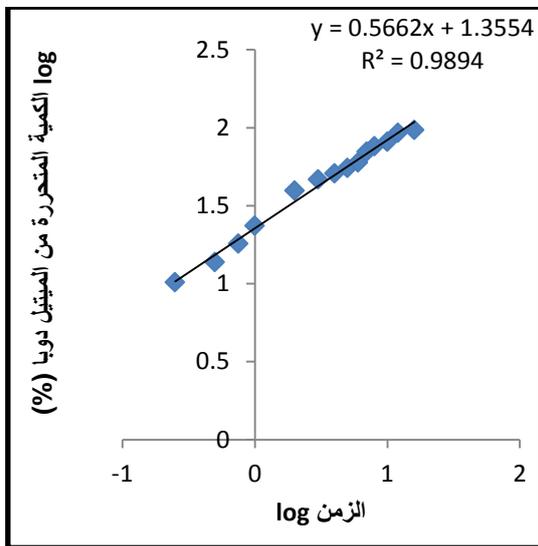
F13



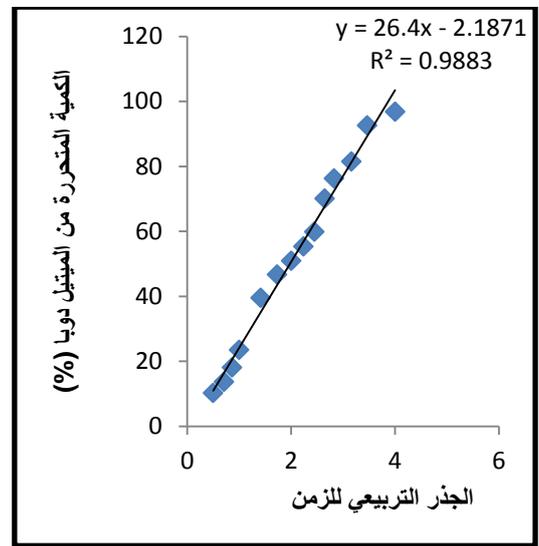
الشكل 26: الخط البياني لـ Ln كمية الميثيل دوبا المتبقية في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)



الشكل 25: الخط البياني الممثل لكمية الميثيل دوبا المتحررة بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



الشكل 28: الخط البياني لـ log كمية الميثيل دوبا المتحررة مع log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



الشكل 27: الخط البياني الممثل لكمية الميثيل دوبا المتحررة بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

Abstract

The present study aims to develop sustained release (SR) matrix tablets of methyldopa using hydrophilic hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), and to study the effect of some formulation variables (HPMC concentration and viscosity grade, combination with hydrophobic Ethylcellulose (EC) in different ratio, binder and lubricants concentrations) on the properties of prepared tablets. Matrix tablets were prepared by wet granulation method, and prepared granules and tablets were subjected to suitable physiochemical studies. Drug release kinetics showed that drug release mechanism for about all formulations was found to fit best to Higuchi model and drug release mechanism was anomalous diffusion based on release exponent value. The *in-vitro* dissolution studies showed that formulation F6 containing 15% of HPMC K100M and formulation F11 containing EC:HPMC K4M (5%:10%) were able to sustain the release of methyldopa up to 24 hours so these two formulations were selected as suitable formulations.



**Syrian Arab Republic
Tishreen University
Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology**

Formulation of methyldopa sustained release matrix tablets using hydrophilic polymers

Thesis is Prepared to Get Master's Degree in Drug Design and Control

Prepared by

Ruba Jamal Ismail

Supervised by

Dr. Faten Madani

Dr. Tamim Hammad

Lattakia 2014–2015