

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة تشرين

كلية الصيدلة

قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية



تحضير محافظ صلبة مطولة التأثير للفوروسيميد

دراسة أعدت لنيل شهادة الماجستير في تصميم ومراقبة الدواء

إعداد الطالب:

زين نهاد مهنا

إشراف

المشرف الرئيس

د. تميم حماد

كلية الصيدلة – جامعة تشرين

المشرف المشارك

د. وهاد ابراهيم

كلية الصيدلة – جامعة تشرين

2016

قدمت هذه الرسالة 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.

المُرَشِّح

زين نهاد مهنا

تصريح

أصرح بأن هذا البحث (تحضير محافظ صلبة مطولة التأثير للفوروسيميد) لم يسبق أن قُبل للحصول على أية شهادة وهو غير مقدم حالياً للحصول على أية شهادة أخرى.

المرشح



زين نهاد مهنا

Declaration

This to declare, this work (Preparation of Extended Release Hard Capsules of Furosemide) has not been accepted for any degree or it is not submitted to any another degree.

Candidate



Zain Nehad Mhanna

شهادة

نشهد بأن البحث في هذه الأطروحة بعنوان "تحضير محافظ صلبة مطولة التأثير للفوروسيميد" هو نتيجة دراسة أجراها طالب الدراسات العليا (زين نهاد مهنا)، لصالح قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، لنيل درجة الماجستير اختصاص تصميم ومراقبة الدواء بإشراف:

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

الدكتورة وهاد إبراهيم (مدرس 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 الرئيس

د. تميم حماد



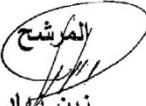
المشرف المشارك

د. وهاد إبراهيم



المرشح

زين نهاد مهنا



بعد الإطلاع وقيام الطالب بالتصويبات المطلوبة:

لجنة الحكم

د. تميم حماد

الأستاذ المساعد في كلية الصيدلة، جامعة تشرين. اختصاص: صيدلة صناعية



د. ندى الهوشي

الأستاذة المساعدة في كلية الصيدلة، جامعة تشرين. اختصاص: صيدلة صناعية



د. آيات عبود

المدرسة في كلية الصيدلة، جامعة تشرين. اختصاص: مراقبة دوائية

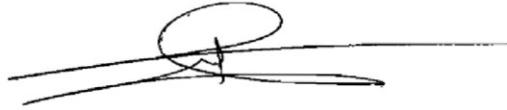


نوقشت هذه الرسالة بتاريخ 2016/5/4 وأجيزت

لجنة الحكم:

د. تميم حماد

الأستاذ المساعد في كلية الصيدلة، جامعة تشرين. اختصاص: صيدلة صناعية



د. لمى الهوشي

الأستاذة المساعدة في كلية الصيدلة، جامعة تشرين. اختصاص: صيدلة صناعية



د. آيات عبود

المدرسة في كلية الصيدلة، جامعة تشرين. اختصاص: مراقبة دوائية



جلُّ شكري لأولئك الذين ضحوا بسنيّ شبابهم ولمن قدّموا حياتهم خُتْباً بأنّ تحيا سوريا..

ولا يسغني إلا أن أنكر أساتذتي ممن أمّنوا عليّ بالعلم طوال سنينِ دراستي وأخصّ منهم
بجزيل الشكر الدكتور تميم حماد والدكتورة وهاد إبراهيم.

وأهدي هذا العمل لأبي وأمي عرفاناً منّي لهما بالمحبّة والعطاء.

المرشح


زين نهاد مهنا

محتويات البحث

رقم الصفحة

1.....	ملخص البحث.....
2.....	مقدمة عامة.....
4.....	الدراسة النظرية.....
5	الفصل الأول
5.....	الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر
5.....	1.1 مقدمة.....
6.....	2.1 تعريف.....
7.....	3.1 مميزات ومساوئ الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر.....
9.....	4.1 خواص المادة الدوائية المرشحة للصياغة في شكل مطول التحرر.....
9.....	1.4.1 الخواص الفيزيوكيميائية.....
9.....	1.1.4.1 الانحلالية المائية.....
9.....	2.1.4.1 درجة التشرذ (pK _a).....
9.....	3.1.4.1 معامل التقاسم.....
9.....	4.1.4.1 مقدار الجرعة.....
9.....	5.1.4.1 ثباتية الدواء.....
10.....	6.1.4.1 الوزن الجزيئي ومعامل الانتشار.....
10.....	2.4.1 الخواص البيولوجية.....
10.....	1.2.4.1 نصف العمر الحيوي.....
10.....	2.2.4.1 الامتصاص.....
10.....	3.2.4.1 حجم التوزع.....
10.....	4.2.4.1 الارتباط بالبروتينات.....

10.....	5.2.4.1 الاستقلاب.....
11.....	6.2.4.1 حالة المريض.....
11.....	7.2.4.1 النافذة العلاجية.....
12	الفصل الثاني
12.....	1.2 مقدمة.....
12.....	2.2 مبادئ إيتاء الدواء مطول التأثير.....
13.....	3.2 تصنيف الصيغ مطولة التأثير.....
13.....	1.3.2 أنظمة الانتشار.....
14.....	2.3.2 أنظمة الانحلال.....
14.....	3.3.2 الأنظمة المعتمدة على التآكل.....
14.....	4.3.2 أنظمة الضغط الحلوي.....
15.....	5.3.2 أنظمة التبادل الشاردي.....
16	الفصل الثالث
16.....	الأنظمة القالبية مطولة التحرر.....
16.....	1.3 مقدمة.....
16.....	2.3 المواد المستخدمة لإطالة التحرر في الأنظمة القالبية.....
16.....	1.2.3 سواغات خاملة غير منحلة.....
16.....	1.1.2.3 المشتقات الأكريلية.....
17.....	Ethyl Cellulose 2.1.2.3.....
18.....	2.2.3 سواغات غير منحلة قابلة للتآكل.....
18.....	3.2.3 سواغات محبة للماء.....
18.....	3.3 أنماط الأنظمة القالبية.....
18.....	1.3.3 قوالب كارهة للماء.....

18.....	2.3.3 قوالب ليبيدية.....
18.....	3.3.3 قوالب محبة للماء.....
18.....	4.3.3 قوالب قابلة للتدرك حيويًا.....
19.....	5.3.3 قوالب معدنية.....
19.....	4.3 طرق تحضير الأنظمة القالبية.....
19.....	1.4.3 الضغط المباشر.....
19.....	2.4.3 التحثير الجاف بالتصفيح.....
20.....	3.4.3 التحثير الرطب.....
20.....	4.4.3 التحثير بالانصهار والطرء.....
20.....	5.3 العوامل المؤثرة على تحرر المواد الدوائية من الأنظمة مطولة التحرر.....
20.....	1.5.3 عوامل الصياغة.....
20.....	1.1.5.3 نوع البوليمير وتركيزه.....
21.....	2.1.5.3 السواغات الأخرى.....
21.....	2.5.3 تقنيات المعالجة.....
22.....	3.5.3 الشكل الهندسي.....
22.....	6.3 طرق مقارنة مخططات التحرر في الزجاج للصيغ الفموية مطولة التأثير.....
22.....	1.6.3 طرق معتمدة على النماذج الرياضية.....
22.....	1.1.6.3 حركيات التحرر من الرتبة صفر.....
23.....	2.1.6.3 حركيات التحرر من الرتبة الأولى.....
23.....	3.1.6.3 نموذج Higuchi.....
23.....	4.1.6.3 نموذج Korsmeyer-Peppas.....
24.....	2.6.3 طرق غير معتمدة على النماذج الرياضية.....

24.....	1.2.6.3 فعالية الانحلال.....
24.....	3.6.3 الطرق الإحصائية.....
25.....	7.3 الفوروسيميد.....
25.....	1.7.3 الخصائص الفيزيائية والكيميائية.....
25.....	2.7.3 الحركيات الدوائية.....
26.....	3.7.3 الخواص الدوائية.....
26.....	4.7.3 التخزين والثباتية.....
27.....	5.7.3 أشكال الفوروسيميد الصيدلانية الموجودة في السوق الدوائية السورية.....
27.....	6.7.3 دراسات حول تعديل تحرر الفوروسيميد.....
28.....	الدراسة العملية.....
29.....	مقدمة.....
30	الفصل الأول
30.....	المواد والطرائق والأجهزة.....
30.....	1.1 المواد والأجهزة.....
30.....	1.1.1 المواد.....
31.....	2.1.1 الأجهزة والأدوات.....
31.....	2.1 الطرائق المستخدمة.....
31.....	1.2.1 تحضير حمض كلور الماء (0.1 N).....
31.....	2.2.1 تحضير الوقاء الفوسفاتي (pH=5.8).....
31.....	3.2.1 تحضير السلسلة العيارية للفوروسيميد في وسط (pH=1.2).....
32.....	4.2.1 تحضير السلسلة العيارية للفوروسيميد في وسط (pH=5.8).....
33.....	5.2.1 تحضير الصيغ الصيدلانية.....

35.....	6.2.1 الاختبارات المجرة على المحافظ
35.....	1.6.2.1 اختبار تجانس الوزن
35.....	2.6.2.1 اختبار تجانس الوحدات الجرعية
36.....	3.6.2.1 اختبار الانحلال في الزجاج
37.....	7.2.1 مقارنة مخططات التحرر في الزجاج للصبغ المحضرة
37.....	1.7.2.1 دراسة نماذج حركيات التحرر في الزجاج للصبغ الفموية مطولة التأثير
37.....	2.7.2.1 تحديد قيم فعالية الانحلال
38.....	3.7.2.1 الدراسة الإحصائية
38	الفصل الثاني
38.....	النتائج والمناقشة
38.....	1.2 الاختبارات المجرة على المحافظ
38.....	1.1.2 اختبار تجانس الوزن
40.....	2.1.2 اختبار تجانس المحتوى
41.....	3.1.2 اختبار الانحلال في الزجاج
58.....	2.2 حرائك تحرر الدواء
59.....	3. الاستنتاجات
59.....	4. التوصيات والاقتراحات
60.....	5. المراجع
67.....	الملحق (1): نتائج اختبار تجانس الوزن للمحافظ الصلبة المحضرة
75.....	الملحق (2): منحنيات تحرر الفوروسيميد من المحافظ الصلبة المحضرة
93.....	الملحق (3): الدراسة الإحصائية
102.....	ملخص باللغة الانكليزية

قائمة الأشكال

رقم الصفحة

الشكل (1): التركيز البلاسمي للدواء بعد تطبيقه في شكل صيدلي فموي تقليدي.....6

الشكل (2): التركيز البلاسمي للدواء بعد تطبيقه في شكل صيدلي فموي مطول التأثير.....8

الشكل (3): نظام المستودع المعتمد على الانتشار.....13

الشكل (4): تحرر الدواء من نظام القالب المعتمد على الانتشار.....14

الشكل (5): الصيغة التفصيلية لـ Eudragit RS و Eudragit RL.....17

الشكل (6): الصيغة التفصيلية لـ Ethyl Cellulose.....17

الشكل (7): تحرر الدواء من القوالب القابلة للتدرك حيويًا.....19

الشكل (8): الصيغة المفصلة للفوروسيميد.....25

الشكل (9): السلسلة العيارية للفوروسيميد في وسط (pH=1.2).....32

الشكل (10): السلسلة العيارية للفوروسيميد في وسط (pH=5.8).....33

الشكل (11): تأثير نوع البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ

F1 و F2 و F3 (محضرة بتركيز 12% وأبعاد 0.5-1 ملم).....44

الشكل (12): تأثير نوع البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ

F4 و F5 و F6 (محضرة بتركيز 8% وأبعاد 1-1.6 ملم).....45

الشكل (13): تأثير نوع البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ

F7 و F8 و F9 (محضرة بتركيز 12% وأبعاد 1-1.6 ملم).....45

الشكل (14): تأثير نوع البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ

F10 و F11 و F12 (محضرة بتركيز 15% وأبعاد 1-1.6 ملم).....45

الشكل (15): تأثير نوع البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ

F13 و F14 و F15 (محضرة بتركيز 12% وأبعاد 2-2.5 ملم).....46

الشكل (16): تأثير نوع البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ

F16 و F17 و F18 (محضرة بتركيز 15% وأبعاد 2-2.5 ملم).....46

- الشكل (17): تأثير تركيز البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F4 و F7 و F10 (محضرة باستخدام Eu(RL) بأبعاد 1-1.6 ملم).....47
- الشكل (18): تأثير تركيز البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F13 و F16 (محضرة باستخدام Eu(RL) بأبعاد 2-2.5 ملم).....48
- الشكل (19): تأثير تركيز البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F5 و F8 و F11 (محضرة باستخدام Eu(RS) بأبعاد 1-1.6 ملم).....49
- الشكل (20): تأثير تركيز البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F14 و F17 (محضرة باستخدام Eu(RS) بأبعاد 2-2.5 ملم).....49
- الشكل (21): تأثير تركيز البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F5 و F9 و F12 (محضرة باستخدام EC بأبعاد 1-1.6 ملم).....50
- الشكل (22): تأثير تركيز البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F15 و F18 (محضرة باستخدام EC بأبعاد 2-2.5 ملم).....50
- الشكل (23): تأثير أبعاد الحثيرات على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F1 و F7 و F13 (محضرة باستخدام Eu(RL) بتركيز 12%).....51
- الشكل (24): تأثير أبعاد الحثيرات على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F2 و F8 و F14 (محضرة باستخدام Eu(RS) بتركيز 12%).....52
- الشكل (25): تأثير أبعاد الحثيرات على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F3 و F9 و F15 (محضرة باستخدام EC بتركيز 12%).....52
- الشكل (26): تأثير أبعاد الحثيرات على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F10 و F16 (محضرة باستخدام Eu(RL) بتركيز 15%).....52
- الشكل (27): تأثير أبعاد الحثيرات على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F11 و F17 (محضرة باستخدام Eu(RS) بتركيز 15%).....53
- الشكل (28): تأثير أبعاد الحثيرات على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F12 و F18 (محضرة باستخدام EC بتركيز 15%).....53
- الشكل (29): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F9 بدلالة الزمن (الرتبة صفر).....56

- الشكل (30): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F9 بدلالة الزمن (الرتبة أولى).....56
- الشكل (31): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F9 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi).....56
- الشكل (32): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F9 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas).....56

قائمة الجداول

رقم الصفحة

- الجدول (1): أس الانتشار وآلية التحرر من أنظمة مختلفة مضبوطة التحرر.....24
- الجدول (2): المواد المستخدمة في البحث..... 30
- الجدول (3): الأجهزة المستخدمة في البحث..... 31
- الجدول (4): متوسط الامتصاصيات والتراكيز الموافقة
للسلسلة العيارية المحضرة في وسط حمضي (pH=1.2)..... 32
- الجدول (5): متوسط الامتصاصيات والتراكيز الموافقة
للسلسلة العيارية المحضرة في وسط وقاء (pH=5.8)..... 33
- الجدول (6): متغيرات الصيغة للمحافظ المحضرة.....34
- الجدول (7): صيغ الحثيرات المختلفة المحضرة من الفوروسيميد
المعدة للتعبة في المحافظ 34
- الجدول (8): الاختلافات المسموح بها في وزن المحافظ حسب دستور الأدوية البريطاني..... 35
- الجدول (9): نتائج اختبار تجانس الوزن لمحتوى محافظ الصيغة F1 (20 محفظة).....38
- الجدول (10): نتائج اختبار تجانس الوزن لمحتوى محافظ الصيغ المحضرة..... 39
- الجدول (11): نتائج اختبار تجانس المحتوى لمحافظ الصيغ المحضرة..... 40
- الجدول (12): النسبة المئوية المتحررة من الفوروسيميد
بدلالة الزمن للصيغ F1 و F2 و F3 و F4 و F5 و F6..... 41
- الجدول (13): النسبة المئوية المتحررة من الفوروسيميد
بدلالة الزمن للصيغ F7 و F8 و F9 و F10 و F11 و F12.....42
- الجدول (14): النسبة المئوية المتحررة من الفوروسيميد
بدلالة الزمن للصيغ F13 و F14 و F15 و F16 و F17 و F18.....42
- الجدول (15): قيم فعالية الانحلال وزمن الانحلال الوسطي للصيغ المختلفة..... 43
- الجدول (16): قيم r^2 للصيغ المختلفة وفق نماذج التحرر المدروسة
(الرتبة صفر، الرتبة الأولى، نموذج Higuchi، نموذج Korsmeyer-Peppas).....57

قائمة المصطلحات (تبعاً لورودها في متن البحث)

Wet Granulation	التحثير الرطب
Minimum Effective Concentration	التركيز الأدنى الفعال
Minimum Toxic Concentration	التركيز الأدنى السمي
Modified Release Dosage Forms	الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر
Extended Release Systems	الأنظمة مطولة التحرر
Repeat Action Systems	الأنظمة ذات الفعل المتكرر
Delayed Release Systems	الأنظمة آجلة التحرر
Site Specific Targeting Systems	الأنظمة موجهة التحرر
Receptor Targeting Systems	أنظمة استهداف المستقبلات
Absorption Window	نافذة الامتصاص
Partition Coefficient	معامل التقاسم
Therapeutic Index	النافذة العلاجية
Diffusion Systems	أنظمة الانتشار
Reservoir Diffusion System	نظام المستودع المعتمد على الانتشار
Matrix Diffusion System	نظام القالب المعتمد على الانتشار
Dissolution Systems	أنظمة الانحلال
Matrix Dissolution System	نظام القالب المعتمد على الانحلال
Encapsulation Dissolution System	نظام الكبسلة المعتمد على الانحلال
Erosion Systems	الأنظمة المعتمدة على التآكل
Osmotic Pump Systems	أنظمة المضخة الحلوية
Ion Exchange Systems	أنظمة التبادل الشاردي
Extended Release Matrix Systems	الأنظمة القالبية مطولة التحرر
Direct Compression	الضغط المباشر
Dry granulation by compacting method	التحثير الجاف بالتصفيح
Wet Granulation	التحثير الرطب
Hot Melt Extrusion	التحثير بالانصهار والطررد
Dissolution Efficiency	فعالية الانحلال
Mean Dissolution Time	زمن الانحلال الوسطي

قائمة الاختصارات

Eudragit RL	EU(RL)
Eudragit RS	EU(RS)
Ethyl Cellulose	EC
Mean Dissolution Time	MDT
Dissolution Efficiency	DE
Minimum Effective Concentration	MEC
Minimum Toxic Concentration	MTC
Hydroxypropylmethyl Cellulose	HPMC
Methyl Cellulose	MC
Polyvinyl Chloride	PVC
Polyethylene	PE
Hydroxyethyl Cellulose	HEC
Carboxymethylcellulose Sodium	CMC Na

ملخص البحث

تهدف هذه الدراسة إلى صياغة محافظ صلبة مطولة التأثير من الفوروسيميد تحرر محتواها من المادة الفعالة لمدة 12 ساعة باستخدام أنواع مختلفة من البوليميرات (Ethyl cellulose, Eudragit RL, Eudragit RS) وبتراكيز مختلفة (8,12,15%) وبأبعاد حثيرات مختلفة تتراوح بين (0.5 و 2.5 ملم) كما تهدف إلى دراسة تأثير عوامل الصياغة المختلفة (نوع البوليمير وتركيزه وأبعاد الحثيرات) على تحرر الفوروسيميد من القوالب المحضرة.

لتحقيق هذا الهدف تم تحضير محافظ صلبة من الفوروسيميد بطريقة التحثير الرطب wet granulation وتم إجراء الاختبارات الدستورية المناسبة عليها. تمت مقارنة نتائج تحرر الفوروسيميد من المحافظ المختلفة ومناقشتها اعتماداً على دراسة مخططات التحرر البيانية الناتجة رياضياً وإحصائياً وفق نماذج مختلفة (الرتبة صفر، الرتبة الأولى، نموذج Higuchi ونموذج Korsmeyer-Peppas)، كما استخدمنا التقنيات الإحصائية (اختبارات ANOVA، Kruskal-Wallis و t-student) وطرق أخرى مستقلة عن نماذج التحرر (فعالية الانحلال). أظهرت نتائج الدراسة أن الصيغ المحضرة باستخدام Ethyl Cellulose كانت الأبطأ تحريراً للفوروسيميد تليها الصيغ المحضرة باستخدام Eudragit RS ثم الصيغ المحضرة باستخدام Eudragit RL، وأن التحرر يتناقص بزيادة تركيز البوليمير فالصيغ ذات التركيز الأعلى (15%) كانت أبطأ تحريراً للفوروسيميد تليها الصيغ ذات التركيز (12%) ثم الصيغ ذات التركيز (8%).

كما بينت الدراسة أن تحرر الفوروسيميد من محافظ الصيغ المختلفة ينقص بازدياد أبعاد الحثيرات المحضرة حيث كانت الصيغ المحضرة بأبعاد من (2-2.5) ملم الأبطأ تحريراً للمادة الدوائية تليها الصيغ ذات الأبعاد من (1-1.6) ملم ثم الصيغ ذات الأبعاد (0.5-1) ملم.

أما حركية التحرر فوجد أنها تتبع في معظم الصيغ نموذج Higuchi، واعتماداً على قيمة أس الانتشار فإن نمط التحرر يتبع آلية Anomalous (non-fickian) transport في معظم الحالات. كما تبين من خلال الدراسة بأن الصيغة F9 (المحضرة باستخدام EC بتركيز 12% وأبعاد من 1-1.6 ملم) قادرة على إطالة زمن تحرر الفوروسيميد حتى 12 ساعة لذلك تعد هذه الصيغة مناسبة لتحقيق هدف هذه الدراسة.

مقدمة عامة

تتطلب معظم الأدوية التي تعطى بشكل تقليدي جرعات يومية متعددة لتحقيق التركيز البلاسمي المطلوب، لذلك تم التركيز في الآونة الأخيرة على أنظمة إيطاء الدواء مطولة التأثير⁽¹⁾. يؤمن النظام مطول التأثير المثالي تحرير منتظم للجرعات الدوائية خلال فترة مطولة من الزمن وبالتالي تراكيز بلاسمية ثابتة ضمن النافذة العلاجية، بما من شأنه أن يخفف من الآثار الجانبية المحتملة للدواء، ويقلل من عدد مرات التجريع ويحسن مطاوعة المريض للعلاج.⁽²⁾

من وسائل إطالة تأثير الأدوية استخدام البوليميرات في الأشكال الفموية مطولة التأثير. من البوليميرات المستخدمة في هذه الدراسة هي Ethyl cellulose (EC) (مشتق سيللوزي) و Eudragit RL و Eudragit RS (Eu RS) (مشتقات أكريلية) وهي غير منحلة في الماء لكنها نفوذة له، ولا يعتمد تحرر الدواء منهما على درجة حموضة السائل الهضمي.

يستخدم كل من Eudragit RS & Eudragit RL في صياغة الأشكال الصيدلانية مطولة التحرر، وهما من مشتقات حمض الأكريلي، ولهما نفس البنية باستثناء أن EU(RL) يحوي نسبة أكبر من المجموعات الأمينية مما يجعل الأفلام المحضرة منه أكثر نفوذية مقارنة بتلك المحضرة باستخدام EU(RS).

Ethyl Cellulose وهو إيتيل إيتير السيللوز، شائع الاستخدام في الأشكال الصيدلانية الفموية والموضعية، يعد عامل تلبيس كاره للماء في المضغوطات والحثيرات حيث يستخدم لتعديل تحرر الدواء أو لتحسين ثباتية الأشكال الصيدلانية.⁽³⁾

استخدم الفوروسيميد في دراستنا وهو مدر بولي شديد الفعالية من مدرات العروة نصف عمره الحيوي ساعتان تقريباً يستخدم في علاج فرط التوتر الشرياني وفشل القلب الاحتقاني وفرط بوتاسيوم الدم الشديد والوذمات. تحسن صياغة الفوروسيميد بشكل مطول التأثير من التوافر الحيوي للدواء وتحافظ على تراكيزه البلازمية ضمن النافذة العلاجية خلال فترة طويلة من الزمن مما ينقص من الآثار الجانبية للدواء، كما تحسن مطاوعة المريض للعلاج بتقليل عدد مرات التجريع.⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

تهدف الدراسة إلى صياغة محافظ صلبة مطولة التحرر للفوروسيميد بتشكيل قالب غير منحل بالماء باستخدام البوليميرات EC ، EU(RL) ، EU(RS) ودراسة تأثير عوامل الصياغة المختلفة مثل نوع البوليمير وتركيزه وأبعاد الحثيرات على تحرر الفوروسيميد في الزجاج من أجل الوصول إلى الصيغة الأفضل التي تؤمن ضبط جيد لتحرر الفوروسيميد من هذه المحافظ خلال 12 ساعة.

سيتم التحدث في القسم النظري عن الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر (تعريفها وأنواعها وميزاتها ومساوئها) إضافة إلى الخواص الواجب توفرها في المادة الدوائية المرشحة للصياغة في شكل مطول التأثير وتقنيات

إطالة التحرر ثم سيتم تناول الأنظمة القالبية (تعريفها وتصنيفها) وشرح آلية التحرر منها وطرق تحضيرها مع مناقشة أهم العوامل المؤثرة على تحرر الدواء من هذه الأنظمة، وأخيراً سندرس خواص الفوروسيميد وتطبيقاته. أما القسم العملي فيوضح المواد والطرائق المتبعة في تحضير ومراقبة محافظ الفوروسيميد مطولة التحرر ونتائج الاختبارات المجراة على المحافظ المحضرة وسيتم التركيز على دراسة التحرر وحركياته المختلفة بهدف الوصول إلى الصيغة (أو الصيغ) القادرة على ضبط تحرر الفوروسيميد لمدة 12 ساعة وستتم المقارنة بواسطة اختبارات إحصائية متنوعة.

الدراسة النظرية

Theoretical Study

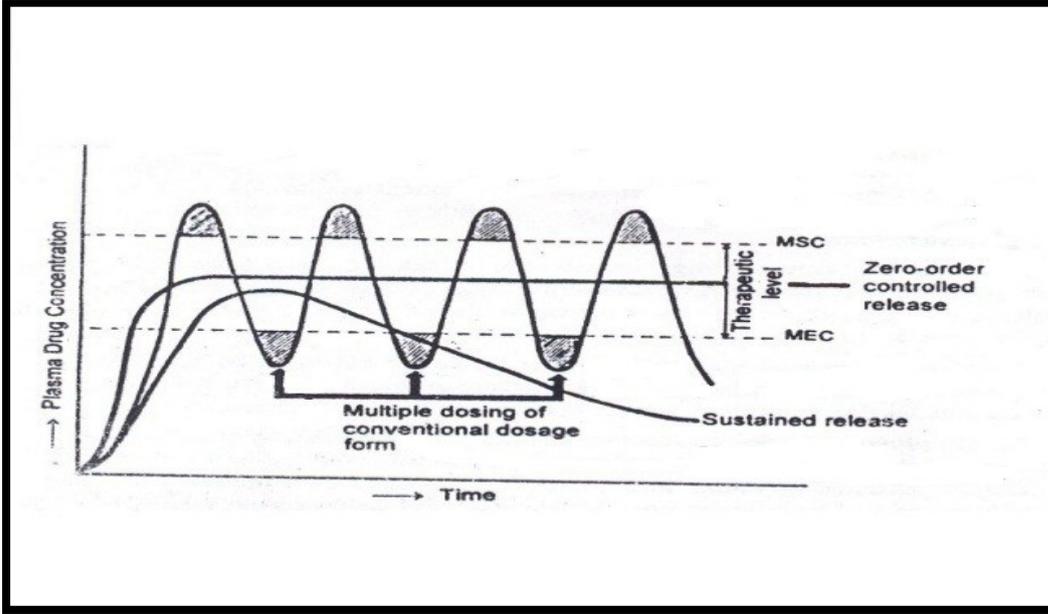
الفصل الأول

الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر

Modified Release Dosage Forms

1.1 مقدمة

يعد الطريق الفموي أكثر الطرق شيوعاً في نظم إيطاء الدواء، ويعود ذلك إلى سهولة تناول الجرعات الفموية وكلفتها القليلة. تعد المضغوطات والكبسولات من بين الأشكال الفموية الأكثر قبولاً عند المرضى من بين جميع الأشكال الصيدلانية⁽⁷⁾⁽⁸⁾. وتتفوق الكبسولات على المضغوطات بعدة ميزات أهمها سهولة البلع والتناول (بخاصة أنها عديمة الطعم) ويمكن استخدامها في حالة المساحيق إضافة إلى سهولة تحضيرها ومظهرها المناسب⁽⁹⁾. أما بالنسبة لنظام إيطاء الدواء المثالي فيجب أن يحقق مطلباً أساسياً هو إيصال الدواء بمعدل محدد خلال فترة زمنية محددة إلى مكان تأثيره، أي أن يكون تركيز الدواء البلاسمي ضمن النافذة العلاجية بين التركيز الأدنى الفعال (Minimum Effective Concentration (MEC) والتركيز الأدنى السمي (Minimum Toxic Concentration (MTC) ويتم ذلك في الأشكال الصيدلانية التقليدية بتكرار تناول الجرعات الدوائية بفواصل زمنية منتظمة تبعاً لخواص العلاج وحرائك الدواء.⁽¹⁰⁾ لكن الأشكال التقليدية تعاني عموماً من عدة مشاكل منها عدم التزام المريض بالجرعات الدوائية المتعددة بسبب إهمال بعض الجرعات أو عدم تناولها في وقتها المحدد، إضافة إلى الفروق في التوافر الحيوي للدواء والتي قد تؤدي إلى الوصول إلى تراكيز بلاسمية خارج النافذة العلاجية بخاصة في حالة الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق، مما يسفر عن فشل العلاج أو ازدياد نسبة حدوث الآثار الجانبية. لذلك اتجه الباحثون في الفترة الأخيرة إلى تطوير أنظمة إيطاء دواء معدلة التحرر تتجاوز مشاكل الأشكال التقليدية وتحقق العديد من المزايا الإضافية الأخرى كالتحكم بمعدل تحرر الدواء وإطالة مدة التأثير العلاجي وتقليل حجم وتكرار الجرعات (الشكل 1) وتوجيه الدواء نحو نسيج محدد وبالتالي تتحقق نجاعة العلاج وأمانه وتحسن مطاوعة المرضى للعلاج.⁽¹¹⁾



الشكل (1): التراكيز البلاسمية للدواء بعد تطبيقه في شكل صيدلاني فموي تقليدي

2.1 تعريف

تعرف الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر Modified Release Dosage Forms بأنها أشكال تعتمد على إطالة زمن امتصاص الدواء أو تغيير مكان تحرره لتحقيق غايات علاجية معينة لا يمكن تحقيقها بالأشكال الصيدلانية التقليدية.⁽¹²⁾ تتميز عادة بين عدة أنماط من الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر، وتتضمن:

1. الأنظمة مطولة التحرر Extended Release systems

وهي الأنظمة التي تطيل تحرر الدواء بما يقلل من عدد مرات تكرار الجرعة بمقدار ضعفين على الأقل مقارنة بالأشكال التقليدية آنية التحرر.⁽¹³⁾

2. الأنظمة ذات الفعل المتكرر Repeat Action systems

وهي أنظمة بديلة للأشكال مطولة التحرر، يتم فيها تحرير جرعات دوائية متعددة خلال فواصل زمنية منتظمة: كل جرعة تتحرر خلال وقت محدد.⁽¹⁴⁾

3. الأنظمة آجلة التحرر Delayed Release systems

تتحرر فيها الجرعة الدوائية في وقت متأخر بعد تناول الدواء. يتم تحقيق الفعل المتأخر بمشاركة تلبس خاص مثل التلبس المعوي أو باستخدام حواجز زمنية أخرى مثل: علاج الكبسولات اللينة والقاسية بالفورم أدهيد والغاية هي منع الآثار الجانبية المرتبطة بوجود الدواء في المعدة أو حماية الدواء من التخرب بحموضة المعدة.⁽¹⁵⁾

4. الأنظمة موجهة التحرر Site Specific Targeting Systems

تهدف هذه الأنظمة إلى إيصال الدواء مباشرة إلى موقع بيولوجي معين والذي قد يكون عضواً أو نسيجاً. (16)

5. أنظمة استهداف المستقبلات Receptor Targeting Systems

تهدف هذه الأنظمة إلى إيصال الدواء إلى مستقبل محدد ضمن نسيج أو عضو ما. (17)

قد ترد مصطلحات أخرى لوصف الأنظمة مطولة التحرر منها الأنظمة ذات التحرر المستديم sustained release systems حيث يطلق هذا المصطلح على "أي شكل جرعي يطيل الفعل العلاجي للدواء" وتشمل أنظمة إيصال الدواء التي تؤمن فعل علاجي مستمر خلال فترة طويلة من الزمن بعد إعطاء جرعة مفردة من الدواء. (18)

قد نجد هذا المصطلح بتسميات أخرى: (19)(20)

(prolonged action, controlled release, extended action, timed release, depot and repository dosage forms)

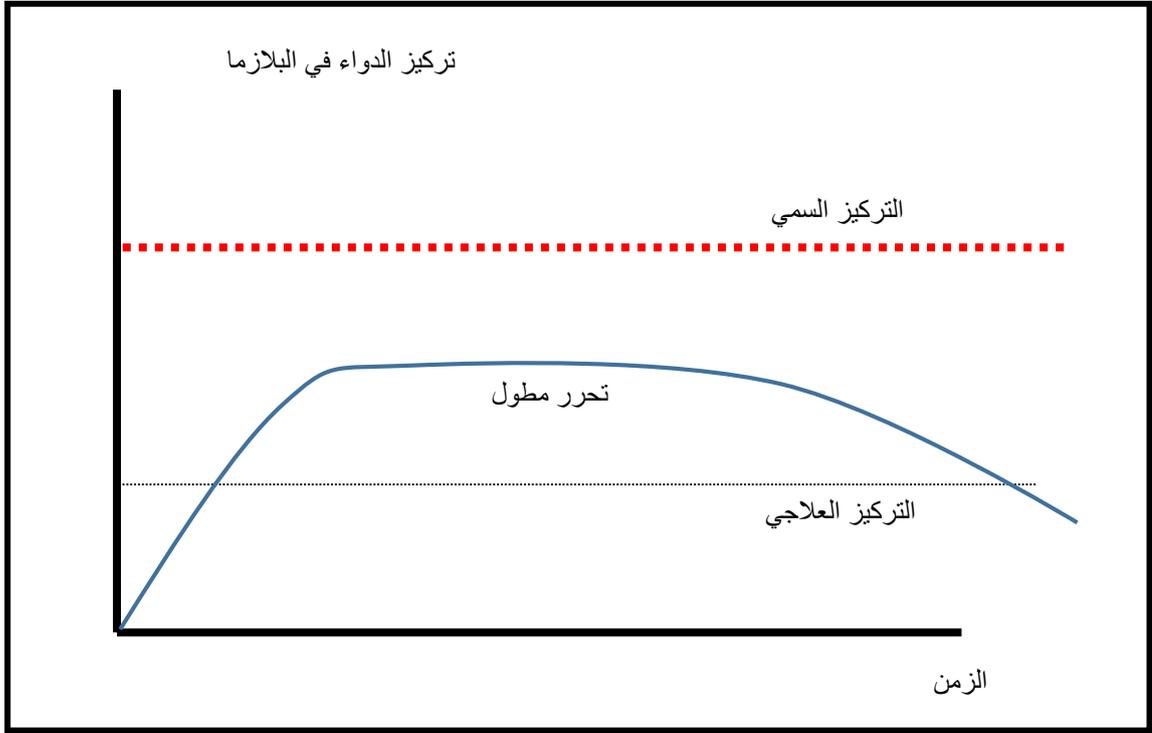
وبحسب دستور الأدوية الأمريكي U.S.P 32 : تستخدم التعابير التالية اصطلاحاً لتدل على التحرر المطول repeated release, prolonged action, sustained release, extended release

3.1 ميزات ومساوئ الأشكال الصيدلانية مطولة التحرر

1.3.1 ميزات الأشكال الصيدلانية مطولة التحرر

هناك العديد من الميزات التي تتمتع بها الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير وتشمل: (21)(22)(23)

1. الفائدة العلاجية: إنقاص تغيرات تراكيز الدواء في البلازما والحفاظ على مستوى بلازمي ثابت للدواء خلال فترة طويلة (بحاكي النموذج المثالي للأنظمة مطولة التأثير حالة التسريب الوريدي للدواء)
2. تحسين إمكانية التحمل وإنقاص حدوث الآثار الجانبية من خلال حصر التراكيز البلاسمية للدواء ضمن النافذة العلاجية مثل تخفيف التخريش الهضمي الذي تسببه الأشكال التقليدية (كما هو موضح في الشكل 2)
3. تأمين راحة المريض بإنقاص عدد مرات تجريع الدواء وتجنب الجرعات المسائية مما يحسن مطاوعة المريض للعلاج
4. خفض كلفة العلاج مقارنةً بالتكلفة الكلية للعلاج بالأشكال التقليدية.



الشكل (2): التركيز البلازمي للدواء بعد تطبيقه بشكل صيدلاني فموي مطول التأثير

2.3.1 سلبيات الأشكال الصيدلانية مطولة التحرر

تعاني الأشكال الصيدلانية مطولة التحرر من بعض السلبيات مثل: (24)(25)

1. إغراق الجرعة dose dumping: تحدث هذه الظاهرة عادة في الصيغ الخاطئة التي يحدث فيها تحرر سريع لجرعة مفردة كبيرة
2. علاقة ضعيفة بين الدراسة الحيوية in-vivo والدراسة في الزجاج in-vitro وهذا يعود إلى تأثير الامتصاص "نافذة الامتصاص absorption window" للكميات القليلة المتحررة من الدواء على طول السبيل الهضمي
3. زيادة احتمال التعرض للتصفية بالمرور الأول: التصفية الكبدية هي عملية قابلة للإشباع بعد جرعة فموية حيث يصل الدواء إلى الكبد عبر وريد الباب ويتم استقلابه، وكلما زاد تركيز الدواء زادت الكمية اللازمة لإشباع سطح الأنزيم في الكبد. بخلاف ذلك، كلما قلت تراكيز الدواء قلت إمكانية إشباع سطح الأنزيم، بالتالي ينخفض التوافر الحيوي للدواء بالاستقلاب الكبدى الأول عند استخدام صيغ مطولة التحرر مقارنة بالصيغ التقليدية
4. الزمن اللازم لامتصاص الدواء المتحرر ومشاركة الأدوية مع الطعام أو بدونه وزمن بقاء الدواء في السبيل الهضمي تختلف من مريض لآخر، وهذا ينتج تبايناً في الاستجابة العلاجية للمرضى
5. أظهرت بعض الصيغ مطولة التحرر انخفاضاً في التراكيز الحيوية، ونذكر على سبيل المثال: الثيوفيلين ومركبات الفيتامين والبروكائيناميد
6. الأدوية التي تكون الجرعة المفردة فيها مرتفعة تكون معالجتها التقنية صعبة أو مستحيلة.

4.1 خواص المادة الدوائية المرشحة للصياغة في شكل مطول التحرر

للوصول إلى منتج ناجح مطول التحرر لا بد من أن يتحرر الدواء بمعدل مخطط له مسبقاً وأن يكون منحللاً في السائل الهضمي وأن يمتص من الجهاز الهضمي بمعدل يسمح بتعويض كميات الدواء المستقلبة والمطروحة خارج الجسم.⁽²⁶⁾ عموماً نستطيع اعتبار الأدوية مرشحة جيدة للشكل الصيدلاني مطول التأثير في حال تمتعها بمجموعة من الخواص وهي: (27)(28)

1.4.1 الخواص الفيزيوكيميائية

1.1.4.1 الانحلالية المائية: تعد المركبات ذات الانحلالية المنخفضة (أقل من 0.01 ملغ/مل) مطولة التأثير، طالما أن التحرر خلال الزمن من شكلٍ جرعي في الجهاز الهضمي محدد بانحلالية وانتشار الدواء. وبالتالي لا يمكن صياغة الأدوية ضعيفة الانحلال على شكل أنظمة مطولة التحرر معتمدة على الانتشار. تستخدم العديد من الآليات لتحسين الانحلالية مثل: استخدام العوامل الفعالة سطحياً أو تشكيل معقدات دواء - سيكلوديكتسترين أو استخدام الأنظمة الحاملة carrier systems. كما تتأثر آلية تحرر الدواء بانحلالية المادة الدوائية، مثلاً يكون تآكل القالب هو الآلية المسيطرة على تحرر الأدوية ضعيفة الانحلال من الأنظمة القالبية بينما لا يعد الانتشار عاملاً مهماً في تحرر هذه الأدوية، من جهةٍ أخرى تتشارك كل من آليتي الانتشار أولاً والتآكل ثانياً في تحرر الادوية جيدة الانحلال.

2.1.4.1 درجة التشرذ (PK_a): معظم الأدوية هي حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة والشكل غير المشحون هو الذي يعبر الغشاء الليبيدي، بالتالي هناك علاقة بين PK_a المركب ووسط الامتصاص.

3.1.4.1 معامل التقاسم Partition Coefficient : عندما يصل الدواء إلى جهاز الهضم، يجب أن يعبر أغشية بيولوجية مختلفة لينتج عنه أثر علاجي في منطقة أخرى من الجسم، تكون عادة هذه الاغشية ليبيدية. وبالتالي فإن معامل تقاسم الدواء في جملة أوكتانول/ماء يكون عاملاً مهماً لتحديد فعالية اختراق الحاجز الغشائي. تبعاً لذلك، المركبات ذات معامل التقاسم العالي تكون منحلة في الدسم إلى حد كبير، لذلك تستطيع البقاء في الجسم مطولاً متوضعةً في الأغشية الخلوية الليبيدية، والمركبات ذات معامل التقاسم المنخفض تكون منحلة في الماء إلى حد كبير وذات جريان سريع في الأنسجة، وفي كلا الحالتين يكون من غير المرغوب صياغة الدواء بشكل مطول التحرر.

4.1.4.1 مقدار الجرعة: لا تناسب الأدوية مطولة التأثير المواد الفعالة ذات الجرعة العالية نظراً لصعوبة صياغتها، كما يؤخذ بعين الاعتبار هامش الأمان عند تناول جرعة كبيرة من الدواء.

5.1.4.1 ثباتية الدواء: من الممكن أن تتعرض الأدوية الفموية للحلمهة بسبب حموضة المعدة أو التدرک بفعل العوامل الأنزيمية، وهذا ما يجعل من الصعوبة صياغتها بشكل مطول التأثير.

6.1.4.1 الوزن الجزيئي ومعامل الانتشار: يتوجب على الدواء المحضر بشكل نظام مطول التحرر الانتشار عبر قوالب أو أغشية بوليميرية مضبوطة التحرر قبل الوصول إلى مكان الامتصاص. يمكن تعريف معامل الانتشار (D) بأنه "قدرة الدواء على الانتشار عبر الأغشية" وهو يتعلق بالوزن الجزيئي للدواء وحجمه وشكله الفراغي، إضافة إلى الوزن الجزيئي للبوليمير وحجم وشكل التجاويف. عموماً، تتراوح قيم معامل انتشار الأدوية ذات الوزن الجزيئي المتوسط (150-400 دالتون) عبر البوليميرات بين 10^{-6} - 10^{-9} سم²/ثا. أما معاملات انتشار الأدوية ذات الوزن الجزيئي العالي (>500 دالتون) فهي صغيرة جداً ويصعب قياسها (أقل من 10^{-12} سم²/ثا). لذلك يفترض أن تظهر الأدوية ذات الوزن الجزيئي العالي حرائك تحرر بطيئة جداً في الأنظمة مطولة التحرر المعتمدة على الانتشار عبر قوالب أو أغشية بوليميرية.

2.4.1 الخواص البيولوجية (28)(29)(30)

1.2.4.1 نصف العمر الحيوي: تعد الأدوية ذات نصف العمر القصير (2-6 ساعات) مرشحة بقوة لصيغ التحرر المطول طالما أن صياغتها بهذا الشكل تقلل من مرات تجريع الدواء. أما الأدوية ذات نصف العمر الطويل (أكثر من 8 ساعات) عادة لا تصاغ بشكل مطول التحرر لأنها مطولة التحرر مسبقاً. تتطلب إطالة تحرر بعض الأدوية ذات نصف العمر القصير كمية كبيرة من الدواء في الشكل الجرعي الواحد وهذا قد يحد من صياغتها بشكل مطول التحرر.

2.2.4.1 الامتصاص: تعد الأدوية الممتصة ببطء أو الممتصة بمعدلات مختلفة مرشحة ضعيفة لنظام تحرر مطول. كذلك الأدوية المنحلة في الماء ضعيفة الامتصاص والأدوية الممتصة بآلية النقل الفعال. من الضروري أن يكون معدل التحرر أبطأ من معدل الامتصاص، إذا افترضنا أن معدل نقل الدواء إلى منطقة الامتصاص من 8-12 ساعة فيجب ألا يتجاوز نصف عمر الامتصاص 3-4 ساعات. (31)

3.2.4.1 حجم التوزع: يؤثر حجم التوزع العالي للدواء على معدل تحرر الدواء، لذلك تعد الأدوية ذات حجم التوزع الكبير مرشحة ضعيفة لإطالة التحرر. (18)

4.2.4.1 الارتباط بالبروتينات: يلعب الارتباط بالبروتينات دوراً مهماً في الفعالية العلاجية بغض النظر عن نوع الشكل الجرعي، فالارتباط العالي ببروتينات البلازما يزيد من نصف عمر الدواء لذلك لا تعد الأنظمة مطول التحرر خياراً لهذه الأدوية. (32)

5.2.4.1 الاستقلاب: هناك عاملان هاما متعلقان بالاستقلاب يؤثران على تصميم الأنظمة مطولة التأثير: الأول: إذا كان الدواء قادراً على تحريض أو تثبيط الأنزيمات سيكون من الصعب الحفاظ على مستويات دموية ثابتة عند الإعطاء المزمن للدواء. الثاني: إذا كان الدواء يخضع لاستقلاب في الأمعاء (أو في أي أنسجة أخرى) أو استقلاب بالمرور الأول في الكبد فهذا سيؤدي إلى حدوث تغيرات (تذبذبات) في مستويات الدواء في البلازما. (33) أمثلة على الأدوية التي تخضع للاستقلاب المعوي بعد تجريعها فموياً (Hydralazine, Chlorpromazine, Levodopa, Salicylamide, Nitroglycerin, Isoproterenol)، من الأدوية التي تخضع

Propoxyphene, Nortriptyline, Phenacetin, Propranolol) للاستقلاب بالمرور الأول في الكبد: (Lidocaine, استقلاب الدواء ومعدله معروفان مسبقاً، وأن ثابتة معدل الاستقلاب ليست كبيرة جداً.

6.2.4.1 حالة المريض: تعد الحالة البيولوجية للمريض عاملاً مهماً في تحديد صياغة الدواء. في بعض الحالات تتحقق الغاية العلاجية بصياغة الدواء بشكل مطول التحرر. مثلاً: في حالة التهاب المفاصل الرثياني يزود الشكل مطول التحرر من الأسبرين الجسم بمستويات بلازمية ثابتة من الدواء بخاصة خلال فترة الليل مما يؤمن للمريض راحة من أعراض التهاب المفاصل الصباحية. ويعد النتروغليسرين مثلاً آخر في علاج أعراض الذبحة الصدرية. كما أن الاستجابة العلاجية للعديد من الأدوية مثل: المدرات والأمفيتامينات والباربيتورات وجليكوزيدات الديجيتال وكلورديازيبوكسيد تعتمد على الزمن.

7.2.4.1 النافذة العلاجية Therapeutic Index: يعد قياس هامش الأمان أمراً ضرورياً عند صياغة

$$TI = TD50 / ED50 \quad (2) \quad \text{الدواء بشكل مطول التأثير:}$$

TD50: جرعة الدواء المسببة لظهور آثار سمية عند نصف المرضى الخاضعين للعلاج بالدواء

ED50: جرعة الدواء اللازمة لتحقيق 50% من الاستجابة العلاجية المطلوبة عند نصف المرضى الخاضعين للعلاج بالدواء

كلما زادت قيمة TI كلما زاد أمان الدواء، لذلك تعد الأدوية ذات القيم الدنيا مرشحة ضعيفة لإطالة التحرر. يعد الدواء آمناً إذا كانت $(TI < 10)$.

الفصل الثاني

نظم وتقنيات إطالة تحرر الدواء

1.2 مقدمة

اهتم الباحثون في السنوات الأخيرة بتطوير أنظمة إيصال الدواء مديدة التحرر بسبب زيادة كلفة وتعقيدات تسويق جزيئات دواء جديدة وإدراك الفوائد العلاجية لطرائق إيصال الدواء مطولة التحرر. وقد توصل الباحثون في الآونة الأخيرة إلى العديد من الطرق الفيزيائية والكيميائية لإطالة تحرر الدواء،⁽¹²⁾ سنتناول في هذا الفصل بعض التقنيات التي اعتمدها الباحثون لتطوير نظم إيطاء الدواء مطول التحرر.



2.2 مبادئ إيطاء الدواء مطول التأثير⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

تحرر الأشكال الصيدلانية التقليدية محتواها من المواد الفعالة بسرعة. يبين المخطط التالي المراحل التي يمر بها الدواء من الشكل الجرعي إلى الإطراح.

حيث أن: k_r , k_a , k_e ثوابت تحرر من الدرجة الأولى لتحرر الدواء وامتصاصه وإطراحه على الترتيب. يفرض التحرر التقليدي للدواء بأن يكون ($k_r \gg \gg \gg k_a$)، أما في الأشكال مطولة التحرر فإن ($k_r \ll \ll k_a$) مما يعني أن التحرر هو الخطوة المحددة للامتصاص، لذلك فإن الغاية من تطوير الشكل الصيدلاني مطول التحرر هو الحصول على معدل تحرر ثابت للدواء بما يحقق مستويات بلازمية ثابتة من الدواء، ويتم تحقيق ذلك من خلال تحرير الدواء من الشكل الجرعي بمعدل من الرتبة صفر كما هو موضح في المعادلة التالية:

$$(3) \quad \text{معدل الخروج (rate out)} = \text{معدل الدخول (rate in)} = k_r^0 = \text{حيث: } VD \cdot CD \cdot Ke$$

k_r^0 : ثابت تحرر الدواء (من الدرجة صفر)

Ke : ثابت إطراح الدواء (من الدرجة الأولى)

CD : تركيز الدواء المطلوب في الجسم

VD : حجم التوزع الكلي للدواء في الجسم

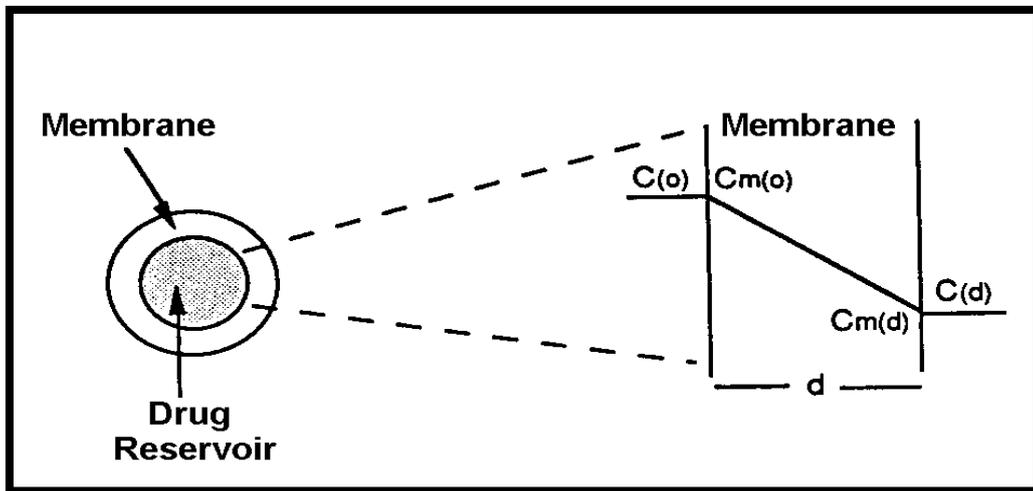
3.2 تصنيف الصيغ مطولة التأثير (11)(23)(36)

هناك العديد من الطرق الفيزيائية والكيميائية التي يمكن استخدامها لتصميم شكل صيدلاني مطول التحرر وغالبية هذه التقنيات تعتمد على استخدام الأنظمة البوليميرية⁽¹²⁾ ويمكن تصنيف المنتجات الصيدلانية مطولة التحرر المتوفرة في السوق الدوائية العالمية في عدة أنظمة أهمها:

1.3.2 أنظمة الانتشار Diffusion Systems

في هذه الأنظمة يعد البوليمير غير المنحل بالماء الأداة الضابطة للتحرر، حيث يتحكم البوليمير بتدفق السائل الهضمي ويحرر الدواء المنحل من الشكل الجرعي. يحدث تحرر الدواء بخروجه من ثقب قالب البوليميري أو بعبوره بين السلاسل البوليميرية، وبشكل عام يتم الانتشار من هذه الأنظمة بعبور جزيئات الدواء من منطقة عالية التركيز إلى منطقة منخفضة التركيز. لا تظهر عادةً هذه الأنظمة معدل تحرر من الرتبة صفر لأنه باستمرار عملية تحرر الدواء تتزايد مقاومة الانتشار وتتناقص مساحة الانتشار الفعالة، ويمكن تقسيم هذه الأنظمة اعتماداً على نمط آلية الانتشار إلى نوعين:

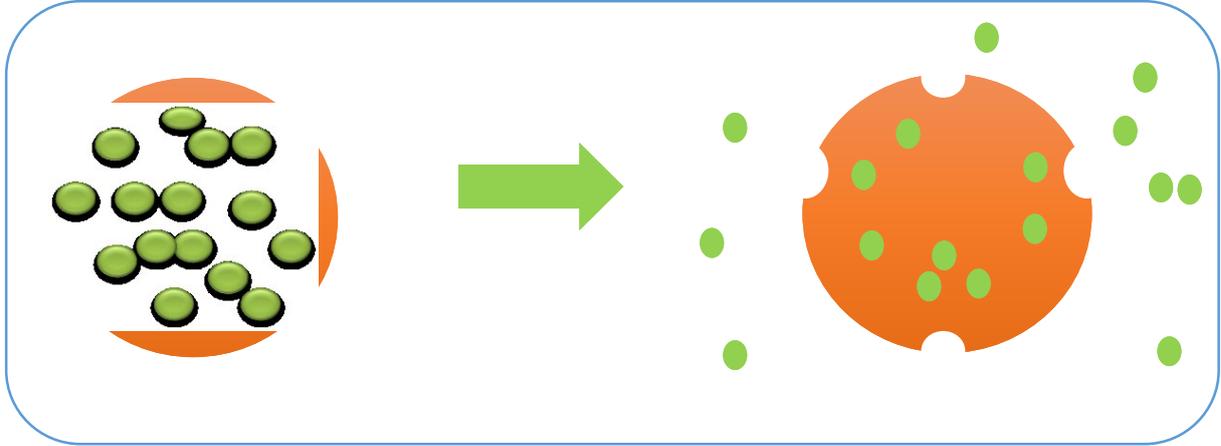
نظام المستودع المعتمد على الانتشار Reservoir diffusion system: يحيط البوليمير في هذه الحالة بنواة من الدواء بحيث يتم فصل الدواء ضمن غشاء البوليمير، ويتم تبادله مع سائل الوسط المحيط عبر الغشاء (الشكل 3). يكون التحرر من الغشاء هو الخطوة المحددة لمعدل التحرر، ويكون ثابتاً في هذه الأنظمة إلى حد ما.



الشكل (3): نظام المستودع المعتمد على الانتشار

نظام القالب المعتمد على الانتشار Matrix Diffusion System: يكون الدواء مبعثراً ضمن قالب البوليمير ليشكل كلاً متجانساً. يحدث الانتشار في هذا النظام بعبور الدواء من القالب إلى الوسط المحيط ومع مرور الزمن يقل معدل التحرر لاعتبار أن الدواء يقطع تدريجياً مسافة أكبر ليجتاز حدود القالب، لذلك يتطلب

التحرر من هذا النظام فترة أطول (الشكل 4). من أهم ميزات نظام القالب أنه أسهل صياغةً من نظام المستودع ويمكن استخدامه في حالة الأدوية عالية الوزن الجزيئي.



الشكل (4): تحرر الدواء من نظام القالب المعتمد على الانتشار

2.3.2 أنظمة الانحلال Dissolution System

يتم التحكم بمعدل تحرر الدواء باستخدام بوليميرات منحلة ببطء، كما يمكن صياغة هذه الأنظمة بحيث يتحرر جزء من المادة الفعالة بشكل آني بعد تناول الشكل الصيدلاني (جرعة تحميل). يعد هذا النظام ملائماً للأدوية ذات معدل التحرر البطيء. من ميزات هذه الأنظمة سهولة الصياغة، ويمكن تصنيفها في مجموعتين:

1.2.3.2 نظام القالب المعتمد على الانحلال Matrix Dissolution System: يتم ضغط الدواء مع حامل منحل ببطء، و يتم ضبط تحرر الدواء من خلال التحكم بمعدل اختراق السائل الهضمي للقالب ومساميته وقدرة سطح الجزيئات على التبلل ووجود سواغات كارهة للماء.

2.2.3.2 نظام الكبسلة المعتمد على الانحلال Encapsulation Dissolution System: يتم تلبس الحثيرات أو جزيئات الدواء بمادة بطيئة الانحلال مثل: PEG monostearate والشموع، ويمكن ضغط هذه الحثيرات أو تعبئتها ضمن كبسولات. يتم ضبط معدل التحرر في هذا النظام بالتحكم بمكونات وسماكة طبقة التلبس.

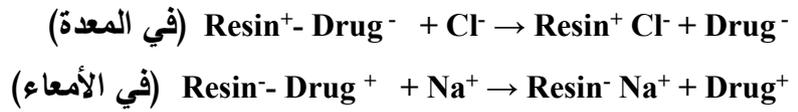
3.3.2 الأنظمة المعتمدة على التآكل Erosion Systems: يتم خلط الدواء مع بوليميرات قابلة للتدرك حيوياً في الجسم ليتحرر الدواء منها بمعدل ثابت. تتدرك سلاسل البوليمير بالحلمهة لينتج عنها مركبات أصغر مقبولة حيوياً، ويتم ضبط معدل التحرر بالتحكم بمعدل تآكل البوليمير.

4.3.2 أنظمة المضخة الحلوية Osmotic Pump System: تعرف هذه الأنظمة بـ "OROS" وتتبع آلية الضغط الحلولي، وهي مشابهة لنظام المستودع المعتمد على الانتشار reservoir diffusion

system باستثناء أنها تحوي عاملاً حلوياً مثل: المانيتول أو كلوريد البوتاسيوم. يدخل الماء عبر غشاء نصف نفوذ ويحل الدواء، ويتم ضخ الدواء خارجاً بمعدل تحرر ثابت من الرتبة صفر تبعاً للضغط الحلولي. لا يتأثر التحرر من هذه الأنظمة بشروط الوسط الهضمي، ويتم ضبط معدل التحرر بالتحكم بالعامل الحلولي وحجم ثقب الغشاء.

5.3.2 أنظمة التبادل الشاردي Ion Exchange System: تعتمد هذه الأنظمة على وجود

الراتنجات resins وهي مواد أولية غير منحلة بالماء، تحوي مجموعات كاتيونية مثل مجموعات الأمونيوم الرباعية ومجموعات أنيونية مثل زمر الكربوكسيل أو زمر الكبريت في مراكز مكررة من السلسلة. يتم تشكيل معقد دواء - راتنج " resonate " بتعريض الدواء بشكل مستمر للراتنج، ويتحرر الدواء من هذه المعقدات في السبيل الهضمي باستبدالها بشوارد الصوديوم والكلور الموجودة في السبيل الهضمي به حسب المعادلات التالية:



الفصل الثالث

الأنظمة القالبية مطولة التحرر

Extended Release Matrix System

1.3 مقدمة

تستخدم الأنظمة القالبية بشكل واسع في إطالة التحرر، فهي أنظمة تطيل وتضبط تحرر الدواء سواء أكان منحللاً أم مبعثراً ضمن القالب.⁽³²⁾ يتم توزيع الدواء ضمن القالب إما بخلط مسحوق الدواء مع بوليميرات عالية الوزن الجزيئي أو بخلط الدواء والبوليمير عند درجات حرارة مرتفعة. يمكن أيضاً توزيع الدواء ضمن القالب عن طريق حل الدواء والبوليمير في أحد المحلات ثم تبخير المحل عند درجات حرارة مرتفعة و/أو في الخلاء.⁽¹⁸⁾ تستخدم عادة لتحضير القالب إما بوليميرات محبة للماء بحيث يتحرر الدواء بالانتشار و/أو التآكل أو تستخدم بوليميرات كارهة للماء بحيث يتحرر الدواء بالانتشار بشكل رئيس.⁽¹²⁾ يعدّ هذا النظام سهل الصياغة والتصنيع وقليل التكلفة نوعاً ما إضافة إلى استخدامه معداتٍ وطرقاً تقليديةً في التحضير ومن الممكن استخدامه في إطالة تحرر مركبات دوائية ذات وزن جزيئي عالٍ لكن يتطلب تغيير صياغته إجراء دراسة سريرية لتحديد تأثير الاختلاف في معدل التحرر على حرائك الدواء.⁽³⁷⁾ كما تختلف خواص تحرر الدواء من القالب تبعاً لاختلاف خواص الدواء إضافة إلى صعوبة الوصول إلى تحرر من الرتبة صفر بسبب تناقص معدلات التحرر بمرور الزمن.⁽³⁸⁾

2.3 المواد المستخدمة لإطالة التحرر في الأنظمة القالبية

هناك مجال واسع لاختيار المواد المؤخرة للتحرر في الأنظمة القالبية،⁽³⁹⁾ ويمكن تصنيفها كالتالي:

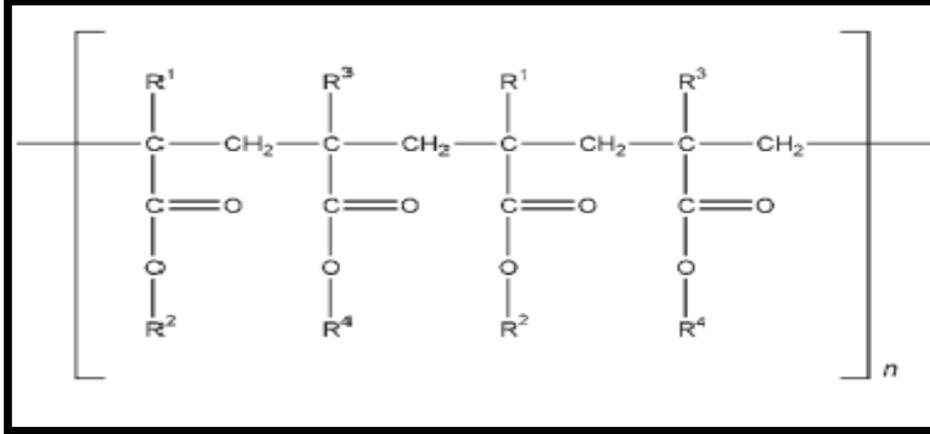
1.2.3 سواغات خاملة غير منحلة: Polyethylene, Poly Vinyl Chloride, EC, Ethyl Acrylate-

Methacrylate Polymer وسندرس منها ما استخدمناه في دراستنا:

1.1.2.3 المشتقات الأكريلية: وهي مشتقات حمض الأكريلي، صيغتها المفصلة موضحة في الشكل

(5)، وهي غير متشردة ولا تتأثر بتغير درجة حموضة الوسط، وزنها الجزيئي الوسطي 250000، غير منحلة بالماء وتشكل عائقاً عن انتشار المواد الفعالة إلى السائل الهضمي. تستعمل المشتقات الأكريلية في الصناعة الصيدلانية في تلبيس المساحيق والحثيرات والمضغوطات. يعد Euragit RL أكثر نفاذية من

Eudragit RS نظراً لاحتوائه على نسبة عالية من مجموعات الأمونيوم الرباعية (حوالي 10%) بينما يحوي Eudragit RS (5%) فقط، وهما مستخدمان بشكل واسع في تحضير الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير. (3)



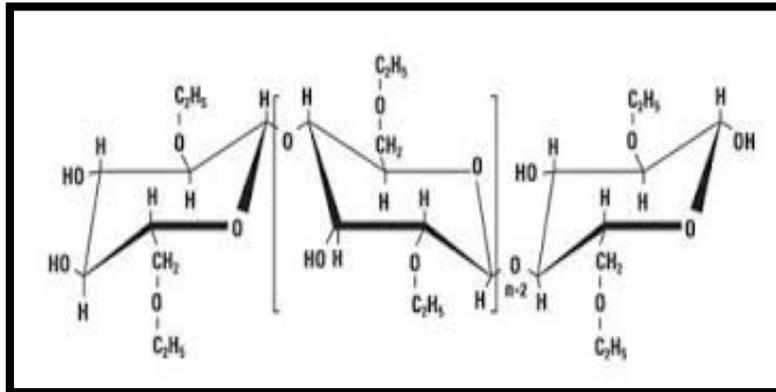
الشكل (5): الصيغة التفصيلية لـ Eudragit RS و Eudragit RL

من أجل Eudragit RS و Eudragit RL:

CH₃=R₃ C₂H₅, CH₃=R₂ CH₃, H=R₁

CH₂CH₂N(CH₃)₃ + Cl⁻ =R₄

2.1.2.3 Ethyl Cellulose: وهو من المشتقات السيللوزية غير المنحلة في الماء، صيغته التفصيلية موضحة في الشكل (6). شائع الاستخدام في الصيغ الصيدلانية الفموية والموضعية إضافة إلى استخدامه في التجميل والمستحضرات الغذائية. يستخدم في الصيغ الفموية لتأخير تحرر الدواء أو تحسين ثباتيته أو تقنيع الطعم غير المناسب. (3)(40)



الشكل (6): الصيغة التفصيلية لـ Ethyl cellulose

2.2.3 سواغات غير منحلة قابلة للتآكل: شمع الخرنوب، الكحول الستيريلى، شمع الخروج، PEG triglycerides ،monostearate.

3.2.3 سواغات محبة للماء: Methyl Cellulose (400 CPS, 4000 CPS), Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (60 HG, 90 HG, 25 CPS, 15000 CPS), Carboxy Methyl Cellulose

3.3 أنماط الأنظمة القالبية

يمكن تصنيف الأنظمة القالبية تبعاً لنمط البوليمير المستخدم في تحضيرها إلى خمسة أنماط: (41)(42)(43)(44)

1.3.3 قوالب كارهة للماء hydrophobic matrices: في هذه الطريقة يتم خلط الدواء مع بوليمير خامل كاره للماء ويتم ضغطه بشكل مضغوطة. تكون جزيئات الدواء متوضعة بين جزيئات البوليمير، ينحل الدواء وينتشر عبر شبكة من القنيات مما ينتج التأثير المطول للدواء، وعادة يتبع التحرر نموذج Higuchi، وهي غير مناسبة للأدوية ضعيفة الانحلال جداً في الماء، أمثلة على البوليميرات المستخدمة لتحضير هذه القوالب: PE، PVC، EC، acrylate polymers.

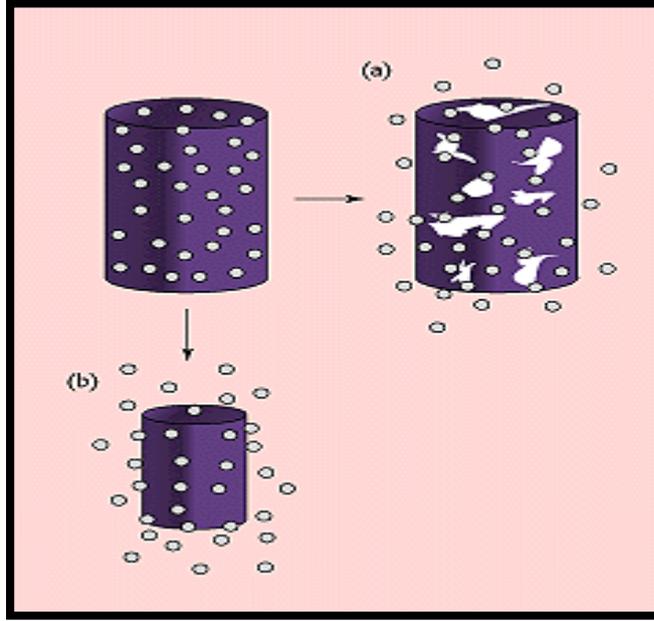
2.3.3 قوالب ليبيدية lipid matrices: يتم استخدام شموع ليبيدية ومواد أخرى مماثلة لها بحيث يتحرر الدواء بتآكل القالب أو بالانتشار عبر ثقوبه. يكون التحرر من هذه القوالب أكثر تأثيراً بمكونات السائل الهضمي مقارنة بالنوع السابق. يستخدم مثلاً شمع الخرنوباً مشاركة مع الكحول الستيريلى stearyl alcohol أو حمض الشمع stearic acid كأساس مؤخر للتحرر في العديد من الصيغ الصيدلانية.

3.3.3 قوالب محبة للماء hydrophilic matrices: تدعى هذه الأنظمة أنظمة التحرر المضبوط القابلة للانتباج swellable controlled release system، ويمكن تحميل العديد من المواد الدوائية في هذا النظام على اختلاف جرعاتها، وهناك آليتان للتحرر في هذا النظام هما الانتشار واسترخاء سلاسل البوليمير. وتصنف البوليميرات المستخدمة لتحضير هذه القوالب في مجموعتين كبيرتين:

- i. مشتقات سيللوزية Cellulose derivatives: Sodium methylcellulose 400&4000 cps، HPMC (50,100,400,15000 CPS)، hydroxyl ethyl cellulose، carboxy methyl cellulose.
- ii. مشتقات طبيعية أو نصف صناعية غير سيللوزية: آغار-آغار، ألجينات، بولي سكاريد من المانوز والغالكتوز، كيتوزان، نشاء معدل.

4.3.3 قوالب قابلة للتدرك حيوياً biodegradable matrices: تتكون البوليميرات المستخدمة في هذه القوالب من مونوميرات ترتبط ببعضها عن طريق مجموعات وظيفية بروابط غير ثابتة، هذه البوليميرات قابلة للتدرك أو التآكل من قبل محتويات السبيل الهضمي إلى مونوميرات وأوليغوميرات قد تخضع للاستقلاب أو الإطراح. يمكن أن يحدث التدرك في كل أجزاء القالب بشكل منتظم أو يحدث فقط على سطح القالب كما هو موضح في الشكل (7). نذكر منها على سبيل المثال: بوليميرات طبيعية قابلة

للتدرك حيويًا (كالبروتينات والسكريات المتعددة) والبوليميرات نصف الصناعية والبوليميرات الصناعية (poly) (anhydrides, aliphatic poly esters).



الشكل (7): تحرر الدواء من القوالب القابلة للتدرك حيويًا

5.3.3 قوالب معدنية mineral matrices: تستخدم في تحضير هذه القوالب سواغات معدنية مثل فوسفات ثنائية الكالسيوم وكبريتات الكالسيوم.

4.3 طرق تحضير الأنظمة القالبية

1.4.3 الضغط المباشر Direct compression: يتم وزن مساحيق الدواء والبوليمير والسواغات الأخرى وخلطها ثم ضغطها دون أن يسبب ذلك تغييراً في الخصائص الفيزيائية أو الكيميائية للدواء. تعود أهمية هذه الطريقة إلى سهولة التحضير وإمكانية استخدامها للمواد الحساسة للحرارة والرطوبة. إن اختلاف أبعاد المساحيق المكونة للصيغة قد يؤدي إلى اختلاف كبير في خصائص المضغوطات، مما يؤدي إلى تأثير مباشر على تحرر الدواء من المضغوطات.⁽⁴⁵⁾

2.4.3 التحثير الجاف بالتصفيح Dry granulation by compacting method:

يتم تصفيح المساحيق وذلك بإجبارها على المرور بين أسطوانتين تدران بضغط عالٍ باتجاهين متعاكسين ثم تكسر الصفائح الناتجة إلى حثيرات وتجانس أبعادها. تتميز عملية المعالجة هذه باستهلاك منخفض للطاقة وزمن أقل مقارنة بالتحثير الرطب. تستخدم هذه الطريقة في تحضير الأدوية والسواغات الحساسة للحرارة والرطوبة. إلا أن هذه الطريقة تزيد من زمن تفكك الحثيرات والمضغوطات إضافة إلى إنتاج كمية كبيرة من المساحيق الدقيقة خلال عملية التحثير.⁽⁴⁶⁾

3.4.3 التحثير الرطب Wet granulation : هذه الطريقة مستخدمة على نطاق واسع رغم كلفتها العالية واستهلاكها العالي للطاقة. يتم وزن كميات الدواء والبوليمير المطلوبة وخطها مع حجم كافٍ من العامل المحثر. يتم التحثير بعد الحصول على قوام عجيني مناسب ثم تجفف الحثيرات الناتجة وتخلط مع المزلقات ومضادات الاحتكاك. يتم تعبئة الحثيرات ضمن كبسولات أو يتم تحضيرها للضغط بخطها مع المفككات. تحسن هذه الطريقة من انسيابية الحثيرات كما تمكنا من التحكم بتجانس المزيج وأبعاد أجزائه وتوزعها.⁽⁴⁷⁾

4.4.3 التحثير بالانصهار والطرء Hot melt extrusion: تستخدم بشكل واسع في الصناعات الغذائية والبلستيكية⁽⁴⁸⁾ وقد ازداد الاهتمام بهذه الطريقة كذلك في الصناعة الصيدلانية. وقد شملت هذه الطريقة أكثر من مئة تطبيق صيدلاني خلال العقد الأخير،⁽⁴⁹⁾ منها صيغ المضغوطات مطولة التأثير⁽⁵⁰⁾ والكبسولات مطولة التأثير⁽⁵¹⁾. يتم خلط المواد الفعالة مع البوليميرات المتلدنة بالحرارة thermoplastic polymers والسواغات الأخرى ضمن أسطوانة جهاز الطرد extruder ويتم نقل المواد ضمن هذه الأسطوانة بحركة لولبية، وتحت تأثير الحرارة يخرج ماء التبلور الموجود في الحثيرات ويذيب بدوره العامل الرابط الذواب في الماء مما يؤدي إلى تكتل المساحيق. ثم يتم قذف الكتلة العجينية المتشكلة عبر حجرة ذات أبعاد مختلفة في نهاية الاسطوانة، حيث تختلف القوالب الناتجة عن جهاز الطرد تبعاً لأبعاد الحجرة. تعد هذه الطريقة أكثر أماناً وأقل استهلاكاً للطاقة لكنها غير مناسبة للمواد الدوائية الحساسة للضغط والحرارة.

5.3 العوامل المؤثرة على تحرر المواد الدوائية من الأنظمة مطولة التحرر⁽⁵²⁾

1.5.3 عوامل الصياغة Formulation Factors

1.1.5.3 نوع البوليمير وتركيزه: البوليميرات هي جزيئات عالية الوزن الجزيئي مؤلفة من مونوميرات ذات خصائص تختلف تبعاً لحجمها وشكلها ثلاثي الأبعاد. يؤثر البوليمير المستخدم في إطالة التحرر تبعاً لنوعه ودرجة لزوجه وتركيزه وخصائص جزيئاته.⁽⁵³⁾ عند اختيار البوليمير المناسب للصيغة لا بد من الأخذ بعين الاعتبار مجموعة من الخواص الفيزيوكيميائية منها درجة لزوجة البوليمير وكميته المستخدمة. مثلاً تميمه البوليميرات المحبة للماء ذات اللزوجة العالية بسرعة وتشكل طبقة هلام ثابتة ميكانيكياً مما يقلل من كمية المادة الدوائية المتحررة بدئياً من القالب⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾، وتبطئ أيضاً التحرر لأنها تجعل مسارات الانتشار أطول وأكثر تعرجاً⁽⁵⁶⁾، كما أن وجود الدواء والسواغات الأخرى في القالب يؤخر تميمه البوليمير.⁽⁵⁷⁾ اقترح Delargy عام 1990⁽⁵⁸⁾ علاقة كمية بين درجة لزوجة البوليمير والزمن اللازم لتحرر 50% من Verapamil Hydrochloride كما أن ارتباطاً مشابهاً وجد في دراسات أخرى بين معدل تحرر الفوروسيمييد ودرجة لزوجة وتركيز HPMC. إن زيادة تركيز البوليمير تزيد من لزوجة طبقة الهلام ومن سماكة طبقة الانتشار حول القالب مما يقلل من قيمة معامل الانتشار الفعال للمادة المنحلة ومن معدل تحرر الدواء.

وهذا ما تم إثباته في مجموعة من الدراسات، فقد انخفض معدل التحرر بشكل مهم بزيادة تركيز البوليمير Methocel K4M من 10 إلى 40%.⁽⁵⁹⁾

كما أن حجم أجزاء البوليمير وتوزعها الفراغي يؤثران على نقاط التماس والمسامية واللزوجة وتعرج القالب. وعند استخدام نسبة منخفضة من البوليمير، لوحظ اختلاف هام في معدل تحرر الدواء باختلاف أبعاد الأجزاء⁽⁴⁵⁾⁽⁶⁰⁾، بينما يلاحظ تأثير أبعاد أجزاء البوليمير أقل أهمية عندما يكون تركيز البوليمير عالياً، كما أن غياب البوليمير عن بعض المناطق من القالب يؤدي إلى حدوث دفقة في تحرر الدواء.

2.1.5.3 السواغات الأخرى: إن وجود الممددات الكارهة للماء يقلل من نفاذ السائل الهضمي إلى داخل القالب مما يؤخر من انتشار الدواء. إن إضافة مواد مألئة منحلّة بالماء تقلل من تعرج سبيل الانتشار مما يحسن من انتشار المادة الدوائية وتحررها من القالب، بينما المواد المألئة غير المنحلّة بالماء تؤثر على انتشار الدواء بإغلاق مسام القالب⁽⁶¹⁾. تؤدي مشاركة عوامل فعالة سطحياً إلى زيادة معدل تحرر الدواء من خلال تحسين التبليل أو الانحلال. وقد يتأثر العامل الفعال سطحياً مع جزيئات الدواء، فقد درس Nokhodchi عام 2002 تأثير نمط وتركيز العامل الفعال سطحياً على تحرر propranolol وHydrochloride، وبينت النتائج أن تحرر البروبرانولول يقل مع زيادة تركيز sodium lauryl sulfate وقد فسّر ذلك بتشكيل معقدات بين البروبرانولول و SLS، بينما مشاركة عامل فعال سطحياً (cetrimonium bromide) في القالب الحاوي على SLS يزيد من معدل التحرر لأن cetrimonium bromide يقلل من قدرة SLS على التأثير مع جزيئات البروبرانولول المشحونة إيجاباً.⁽³⁵⁾ تؤخر العوامل الرابطة المستخدمة في عملية التحثير تطيل من تحرر الدواء، وهذا يتعلق بقدرة العامل الرابط على التمييه وكميته وطريقة إضافته. وهناك سواغات أخرى كالملدنات plasticizer و المزلقات lubricants قد تحسن من معدل تحرر الدواء من البوليميرات إذا كانت محبة للماء بينما تطيل من تحرر الدواء في حال كونها كارهة للماء.⁽⁶²⁾

2.5.3 تقنيات المعالجة Processing Technique

تؤثر الإجراءات المتبعة في تحضير الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير على التحرر. فقد وجد Mandal في دراسته أن تحرر الإندوميتاسين من قوالب HPMC كان أبطأ باستخدام الضغط المباشر مقارنة بالتحثير الرطب وافترض أن ذلك يعود إلى اختلاف آلية الانحلال⁽⁶³⁾. حيث أن قدرة البوليمير على الانتفاخ والتهدم تتغير بوجود المحل، وهذه التغيرات في صفات البوليمير تعتمد على نوع المحل المستخدم في التحثير الرطب⁽⁶⁴⁾. تؤثر أيضاً قوة الضغط المطبقة خلال تحضير المضغوطات على سماكة وقساوة المضغوطات. حيث وجد Kabanda في دراسة أجراها عام 1994 أن قوة الضغط المطبقة على المضغوطات تؤثر على التحرر البدئي للدواء وأن المضغوطات المحضرة باستخدام HPMC بقوى ضغط منخفضة أظهرت تحرراً بدئياً عالياً بسبب التفكك السطحي للمضغوطات.⁽⁶⁵⁾

3.5.3 الشكل الهندسي Formulation Geometry: يختلف التحرر من النظام المطول التحرر اعتماداً على شكله الهندسي. شرح Ford تأثير شكل المضغوطات وحجمها على معدلات تحرر مضغوطات Promethazine Hydrochloride متماثلة الوزن والتركيب⁽⁶¹⁾. وجد Cobby بأن مخططات التحرر من كل من المضغوطات ثنائية التحبب biconvex والاسطوانية syndrical غير متناسب خطياً رغم أن معدل التحرر يختلف تماماً باختلاف شكل المضغوطات⁽⁶⁶⁾. كذلك بالنسبة للحثريات كلما قلت أبعادها زاد سطح التماس مما يزيد من تحرر المادة الدوائية⁽⁶⁷⁾.

6.3 طرق مقارنة مخططات التحرر في الزجاج للصيغ الفموية مطولة التأثير

من الممكن مقارنة النتائج التي نحصل عليها من اختبار الانحلال للصيغ الفموية مطولة التأثير بوحدة أو أكثر من الطرق التالية: (68)(69)

1.6.3 طرق معتمدة على النماذج الرياضية

تعود أهمية فحص الانحلال إلى دوره الهام في تقدير التكافؤ الحيوي للأشكال الصيدلانية المدروسة في الزجاج in-vitro. يتم وصف حركية تحرر الدواء من الأشكال الصيدلانية الصلبة باستخدام العديد من نماذج حركيات التحرر وأهمها: الرتبة صفر، الرتبة الأولى، نموذج Higuchi، نموذج Korsmeyer – Peppas. يتحرر الدواء من معظم أنظمة إيطاء الدواء بحركية تحرر من الرتبة صفر أو الرتبة الأولى. وقد اعتبر أن تحرر الدواء يتبع نموذج حركية معين عندما يكون معامل التحديد Determination Coefficient $(0.9 \leq r^2)$.

1.1.6.3 حركيات التحرر من الرتبة صفر Zero order release kinetics: (70)(71)

يتم تمثيل التحرر من الرتبة صفر بالمعادلة التالية: (4) $Q_t = Q_0 + K_0 t$ حيث أن:

Q_t : كمية الدواء المتحررة أو المنحلة خلال الزمن t (على فرض أن التحرر يحدث بسرعة بعد انحلال الدواء)

Q_0 : كمية الدواء البدئية

K_0 : ثابت تحرر الرتبة صفر

لتحديد حركية الدواء إذا كانت من الرتبة صفر يتم رسم خط بياني للكمية المتحررة المتراكمة مع الزمن، فإذا نتج خط مستقيم فالتحرر يتبع حركية من الرتبة صفر.

يتبع النموذج المثالي لإيطاء الدواء الرتبة صفر، حيث تبقى مستويات الدواء ثابتة في الدم خلال فترة الإعطاء وهذا النموذج ضروري لتحقيق الغاية العلاجية للعديد من الأدوية كالمصادات الحيوية والأدوية الخافضة للضغط والاكنتاب. مثال على هذه الأنظمة: المضغوطات الحلولية الفموية، المضغوطات القالبية للأدوية ضعيفة الانحلال.

2.1.6.3 حركيات التحرر من الرتبة الأولى First order release kinetics (71)(72)

يتم تمثيل حركية التحرر من الدرجة الأولى من خلال المعادلة: (5) $\ln Q_t = \ln Q_0 - Kt$

حيث أن:

Q_t : كمية الدواء المتبقية خلال الزمن t

Q_0 : كمية الدواء البدئية

K : ثابت معدل التحرر من الدرجة الأولى

لتحديد حركية التحرر إذا كانت من الرتبة الأولى يتم رسم خط بياني للوغاريتم الكمية المتبقية من الدواء بدلالة الزمن فإذا نتج خط مستقيم فالدواء يتبع حركية من الرتبة الأولى. يصف هذا النموذج تحرر الأدوية المحبة للماء من الأنظمة المسامية، كما يصف امتصاص وطرح العديد من الأدوية.

3.1.6.3 نموذج Higuchi (73)

إن العديد من الأنظمة مطولة التحرر مصممة على مبادئ دمج الدواء ضمن قالب مسامي بحيث ينتشر الدواء إلى وسط الانحلال الخارجي. يحاول نموذج Higuchi إيجاد علاقة بين معدل تحرر الدواء والثابت الفيزيائية المعتمدة على قوانين الانتشار البسيطة، ويأخذ بعين الاعتبار السطح أكان مستويًا أم كرويًا أم اسطوانيًا. يصف نموذج Higuchi تحرر الدواء من قالب غير منحل وفق القانون التالي:

$$Q_t = K_H t^{0.5} \quad (6)$$

Q : كمية الدواء المتحررة خلال الزمن t

K_H : ثابت تحرر الدواء وفق نموذج Higuchi

يتم رسم مخطط بياني لكمية الدواء المتحررة المتراكمة مع الجذر التربيعي للزمن، فإذا نتج خط مستقيم فالتحرر يعتمد على آلية الانتشار.

يصف هذا النموذج تحرر الأدوية من العديد من الأنظمة معدلة التحرر كما هو الحال في المضغوطات القالبية للأدوية جيدة الانحلال في الماء.

4.1.6.3 نموذج Korsmeyer-Peppas (69)(74)

اشتق kormeyer علاقة بسيطة شبه تجريبية تصف تحرر الدواء من نظام بوليميري:

$$\log (M_t/M_a) = n \cdot \log t + \log K$$

M_t/M_a : نسبة الدواء المتحررة خلال الزمن t

K : ثابت معدل التحرر

n : أس الانتشار ويصف آلية تحرر الدواء من الأنظمة القالبية كما هو معطى في الجدول (1):

الجدول (1): أس الانتشار وآلية التحرر من أنظمة مختلفة مضبوطة التحرر

أس الانتشار n			آلية تحرر الدواء
الفيلم الرقيق	الأنظمة الاسطوانية	الأنظمة الكروية	
0.5	0.45	0.43	Fickian diffusion
0.5<n<1	0.45<n<0.89	0.43<n<0.85	Anomalous(non-fickian)transport
1	0.89	0.85	CaseII transport (Zero order)

2.6.3 طرق غير معتمدة على النماذج الرياضية⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾

1.2.6.3 فعالية الانحلال Dissolution Efficiency

وضع هذا المفهوم من قبل Khan & Rhodes عام 1975 ويعرف بأنه مساحة السطح تحت منحنى التحرر بين الزمن صفر والزمن t نسبةً إلى مساحة السطح الكلي (المعبر عن تحرر كامل كمية الدواء خلال الزمن t). بالتالي تمثله العلاقة الرياضية:

$$DE\% = (AUC_{(0-T)}/Q_{100.T}) * 100 \quad (7)$$

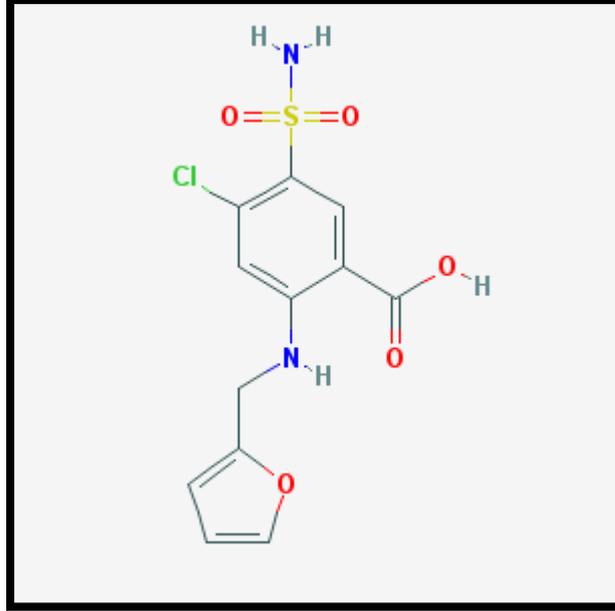
تقل قيم فعالية الانحلال كلما تباطأ تحرر المادة الدوائية في الصيغ مطولة التأثير.

3.6.3 الطرق الإحصائية Statistical Methods

من الممكن مقارنة مخططات التحرر بين الصيغ مطولة التأثير المختلفة باختبار معدلات التحرر وفق طرق إحصائية مختلفة (اختبارات ANOVA و Kruskal-Wallis) لمعرفة إذا كانت الفروق الإحصائية بين المخططات البيانية ذات دلالة إحصائية مهمة.⁽⁷⁷⁾

7.3 الفوروسيميد Furosemide (6)(78)(79)(80)

مدر بولي شديد الفعالية من مدرات العروة، صيغته العامة $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ وصيغته المفصلة موضحة بالشكل (8).



الشكل (8): الصيغة المفصلة للفوروسيميد⁽⁸¹⁾

1.7.3 الخصائص الفيزيوكيميائية:

هو مسحوق أبيض بلوري أو قريب من البياض. وهو حمض ضعيف pKa له (3.8)، ينحل في الميثانول (50ملغ/مل) وبشكل قليل في الإيثانول والمحاليل القلوية. غير منحل عملياً في الماء، تحضر محاليله التجارية بتركيز (10 ملغ/مل) باستخدام (NaCl).

2.7.3 الحركيات الدوائية⁽⁸²⁾

1.2.7.3 الامتصاص: يمتص الفوروسيميد بسرعة لكن بشكل غير منتظم من السبيل الهضمي، توافره الحيوي 60% ويظهر في البلازما خلال 10 دقائق، ذروة تركيزه البلازمي 2-3 مكغ/مل خلال 60-70 د.

2.2.7.3 التوزع: نسبة ارتباطه ببروتينات البلازما هي 98.8% وحجم توزعه 0.11 ل/كغ، يعبر المشيمة ويظهر في حليب الأم.

3.2.7.3 الاستقلاب: تستقلب كمية الفوروسيميد إلى غلوكورونيد الفوروسيميد، عند المرضى الذين يعانون من فشل كلوي خفيف يستقلب منه جزء قليل فقط كبدياً إلى 4-chloro-defurfurylated derivative, 5-sulfamoylanthranilic acid ويتم إطراره بولياً.

4.2.7.3 الإطراح: معدل تصفية الفوروسيميد هي 2 مل/د/كغ عند البالغين ويقل هذا المعدل عند مرضى فشل القلب. يتم إطراح 66% من الجرعة الدوائية في البول بدون حدوث تبدل عند البالغين. نصف عمره ساعتان تقريباً.

3.7.3 الخواص الدوائية

1.3.7.3 الاستطباب والجرعة: يعمل الفوروسيميد على زيادة طرح شوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكلور والكالسيوم بتنشيط الامتصاص الشاردي على مستوى الكلية، ويثبط عودة امتصاص الماء في النفرونات بتنشيط قناة الصوديوم - بوتاسيوم - كلوريد بالتنشيط التنافسي لموقع الكلوريد. يستخدم في علاج فرط التوتر الشرياني وفشل القلب الاحتقاني وفرط بوتاسيوم الدم الشديد والوذمات، تتراوح جرعته بين 40-120 ملغ يومياً وقد تصل إلى 600 ملغ يومياً في حالات الوذمة الحادة.

2.3.7.3 مضادات الاستطباب: هبوط تركيز الصوديوم في البلازما، الحساسية للفوروسيميد ومركبات السلفوناميد، هبوط مستوى البوتاسيوم في البلازما، انقطاع البول أو الفشل الكلوي وداء أديسون.

3.3.7.3 الآثار الجانبية: تغير مستويات الشوارد والسوائل في البلازما، طفح، حساسية ضيائية، غثيان، إسهال، تخيم في الرؤية، طنين أذن، صداع، هبوط ضغط، فشل كبد، ارتفاع سكر الدم، بيلة سكرية، سمية أذنية وتنشيط نقي العظم (نادراً).

4.3.7.3 التأثيرات الدوائية: تحسن السلفوناميدات الخافضة لسكر الدم من فعاليته الدوائية وتزيد مشاركته مع الأمينوغليكوزيدات من خطر حدوث التسمم خاصة في حالات الفشل الكلوي. قد يزيد الفوروسيميد من خطر حدوث السمية الكلوية عند مشاركته مع السيفالوسبورينات. يحسن الفوروسيميد من فعل خافضات الضغط، كما تقلل كل من الستيروئيدات القشرية والفتوتئين والإندوميتاسين من فعاليته.

4.7.3 التخزين والثباتية

يحفظ بدرجة حرارة الغرفة، غير ثابت في الضوء لكنه ثابت في الهواء، إذ أن محلولاً منه بتركيز 1ملغ/مل (محضر باستخدام 0.9% NaCl) يعد ثابتاً لمدة 48 ساعة في غرفة مضاءة، لكن يحدث تخرب سريع في حال تعرضه للضوء مباشرةً لذلك يجب أن يحفظ الدواء في أوعية عاتمة.

5.7.3 أشكال الفوروسيميد الصيدلانية الموجودة في السوق الدوائية السورية

يتواجد الفوروسيميد في السوق الدوائية بشكل مضغوطات فموية (20،40،80) ملغ وبأشكال حقنية (أمبولات 20 ملغ).

6.7.3 دراسات حول تعديل تحرر الفوروسيميد

تزيد إطالة تأثير الفوروسيميد من التوافر الحيوي للدواء وتحافظ على تراكيزه البلازمية ضمن النافذة العلاجية مما يقلل من الآثار الجانبية للدواء كما تقلل عدد مرات التجريع بالتالي تتحسن مطاوعة المريض للعلاج. إن انخفاض تركيز الفوروسيميد في البلازما، بالتالي انخفاض معدل الترشيح الكبيبي Glomerular Filtration Rate، وفترة التأثير القصيرة للفوروسيميد (حوالي ثلاث ساعات) يسمحان للكلية بعودة امتصاص الماء والأملاح خلال الفترة الفاصلة بين الجرعات، لذلك تتبدد فعالية الفوروسيميد قبل تناول الجرعة التالية منه.⁽⁸³⁾ بالتالي قد يعاني العديد من المرضى من حدوث تعنيد على الفوروسيميد (يحدث عند مريض واحد من كل ثلاثة مرضى مصابين بفشل القلب الاحتقاني)، ويعد هذا سبباً متكرراً لعودة القبول في المشافي وسبباً رئيساً لاختلاطات خطيرة مثل ذات الرئة القصبية. يمكن تجنب حدوث هذه المشاكل خلال فترة العلاج بالفوروسيميد بصياغة شكل مطول التأثير منه يمنع عودة قبط الماء والأملاح من النفرونات في الكلية خلال 24 ساعة.⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁵⁾ وقد أثبت الشكل الصيدلاني مطول التأثير حرائك دوائية مهمة وفعالية واضحة في بعض الدراسات التي أجريت بجرعات مختلفة من الفوروسيميد على أشخاص أصحاء وآخرين يعانون من أمراض مثل الودمات والسكري وفشل القلب الاحتقاني.⁽⁸³⁾⁽⁸⁶⁾⁽⁸⁷⁾

أجريت دراسة بغرض ضبط تحرر الفوروسيميد بتحضير مضغوطات قلبية من الفوروسيميد (40 ملغ) مطولة التأثير، وقد تم التوصل إلى صيغة تحوي (16%) من HPMC K4M بحيث تحرر الفوروسيميد بنسبة 96.35% خلال 12 ساعة وكان التحرر في هذه الصيغة يتبع كذلك الرتبة صفر.⁽⁸⁸⁾ في دراسة أخرى تم التوصل إلى صيغة مضغوطات طافية مضبوطة التحرر تحوي 80 ملغ فوروسيميد و 100 ملغ من HPMC K4M و 30 ملغ بيكربونات الصوديوم وقد حررت هذه الصيغة 90% من الدواء خلال 9 ساعات وكان التحرر في هذه الصيغة يتبع كذلك الرتبة صفر.⁽⁸⁹⁾ بينت دراسة أخرى أن استخدام أسيتات السيللوز في تحضير Microparticles من الفوروسيميد بنسبة (1:2) من (بوليمير: دواء) يطيل تحرر الدواء حوالي 12 ساعة.⁽⁵⁾ كما تم تحضير مضغوطات قلبية طافية من الفوروسيميد (40 ملغ) باستخدام HPMC والكيروزان وتم التوصل إلى صيغ تحرر أكثر من 70% من الفوروسيميد خلال 8 ساعات وكان التحرر في جميع الصيغ يتبع الرتبة صفر.⁽⁹⁰⁾ كذلك تم إجراء دراسة لتحضير مضغوطات قلبية مطولة التحرر من الفوروسيميد بتركيز (20 ملغ) باستخدام HPMC K4M و Xanthan gum وتم التوصل إلى صيغة تحرر حوالي 76.23% من الفوروسيميد خلال 12 ساعة.⁽⁹¹⁾

الدراسة العملية

Practical study

مقدمة

يتعلق تحرر المادة الدوائية من المحافظ المحضرة بشكل قالب بعدة عوامل منها: نوع البوليمير المستخدم في التحضير وتركيزه وأبعاد الحثيرات المحضرة. وقد تمت دراسة تأثير هذه العوامل على تحرر الفوروسيمييد من حثيرات محضرة بطريقة التحثير الرطب ومعبأة ضمن محافظ صلبة عاتمة. تمت الدراسة لمدة 12 ساعة باستخدام البوليميرات التالية (EUDRAGIT RS, EUDRAGIT RL, EC) بتركيز تتراوح بين (8% و 15%) وأبعاد بين (0.5 mm و 2.5 mm)، كما أجريت الاختبارات اللازمة (اختبار تجانس الوزن وتجانس المحتوى واختبار الانحلال) على المحافظ المحضرة وتمت دراسة النتائج ومناقشتها اعتماداً على دراسة مخططات التحرر البيانية الناتجة رياضياً وإحصائياً وفق نماذج مختلفة (الرتبة صفر، الرتبة الأولى، نموذج Higuchi ونموذج Korsmeyer-Peppas) وتم استخدام طرق أخرى غير معتمدة على نماذج التحرر (فعالية الانحلال) وتم تحديد أفضل الصيغ لإطالة تحرر الفوروسيمييد من بين الصيغ المحضرة وفق المعايير الدستورية.

الفصل الأول

المواد والطرائق والأجهزة

Materials, Methods and Equipment

1.1 المواد والأجهزة

1.1.1 المواد

يبين الجدول رقم (2) المواد المستخدمة في البحث:

الجدول (2): المواد المستخدمة في البحث

المصدر	الوظيفة	المادة
Sigma-Aldrich (Germany)	مادة فعالة	فوروسيميد
Rohm Pharma Polymers co. (Germany)	بوليميرات معدلة للتحرر	Eudragit RL PO Eudragit RS PO Ethyl cellulose 7 CPS
Otokemi (Mumbai, India)	مزلاقات	شمعات المغنزيوم تالك
Otokemi (Mumbai, India)	عامل ممدد	لاكتوز
Prolabo (France)	سائل التثبيت	الكحول الإيزوبروبيلي
Merk (Germany)	مواد مستخدمة في تحضير وسط الانحلال	حمض كلور الماء (37%) فوسفات أحادية البوتاسيوم فوسفات ثنائية الصوديوم

2.1.1 الأجهزة والأدوات

يبين الجدول رقم (3) الأجهزة والأدوات المستخدمة:

الجدول (3): الأجهزة المستخدمة في البحث

الطرز	الجهاز
Precisa XB 220 A/ Germany	ميزان حساس 0.0001 غ
Erweka AR 401/ Germany	محرثة هزازة
Carbolite/ England	فرن كهربائي
Fritsch industriestr.8 D-55743 Idar- Germany Oberstein/	منخل هزاز
Erweka DT 600/ Germany	جهاز الانحلال
Jasco V-530/ vis spectrophotometer/ Japan	مقياس الطيف الضوئي

2.1 الطرائق المستخدمة

1.2.1 تحضير حمض كلور الماء (0.1N)

تم التحضير بإضافة (8.28 مل) من حمض كلور الماء (تركيزه 37%، كثافته 1.19 غ/مل، وزنه الجزيئي 36.46 غ/مول) إلى كمية من الماء المقطر في بالون معايرة (1000 مل) ثم إكمال الحجم بالماء المقطر حتى خط العيار ومن ثم ضبط pH المحلول بواسطة مقياس الـ pH عند (pH=1.2).

2.2.1 تحضير الوقاء الفوسفاتي (pH=5.8)

تم التحضير بحل (1.19 غ) من disodium hydrogen phosphate dehydrate و (8.25 غ) من potassium dihydrogen phosphate في كمية كافية من الماء المقطر في بالون معايرة 1000 مل ثم إكمال الحجم بالماء المقطر حتى خط العيار ومن ثم ضبطه بواسطة مقياس الـ pH عند (pH=5.8).⁽⁹²⁾

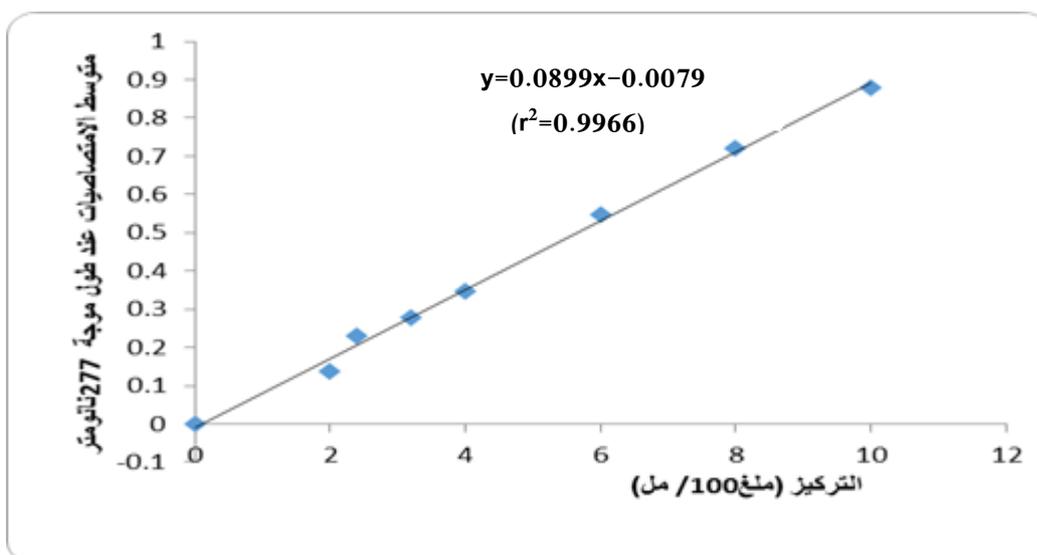
3.2.1 تحضير السلسلة العيارية للفلوروسيميد في وسط (pH=1.2)

تم تحضير محلول أم من الفلوروسيميد بتركيز (10 ملغ/100مل) باستخدام محلول حمض كلور الماء (0.1N)، ثم تم تحضير محاليل ممددة منه كما هو موضح في الجدول رقم (4)، حيث تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات وقيست امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي UV عند طول موجة 277 نانومتر وحسبت القيمة المتوسطة للامتصاصيات ومثلت العلاقة بين متوسطات الامتصاصيات والتراكيز المستخدمة الموافقة بيانياً فحصلنا على خط مستقيم معادلته:

$$y=0.0899x-0.0079 \quad (r^2=0.9966) \quad (1)$$

الجدول(4):متوسطات الامتصاصيات والتراكيز الموافقة للسلسلة العيارية المحضرة في وسط حمضي من Hcl (pH=1.2)

التركيز (ملغ/100مل)	متوسط الامتصاصيات عند طول موجة 277 ن م (n=3)
10	0.879±0.01
8	0.7201±0.04
6	0.546±0.07
4	0.347±0.03
3.2	0.277±0.07
2.4	0.229±0.02
2	0.138±0.02
0	0



الشكل(9): السلسلة العيارية للفوروسيميد في وسط (pH=1.2)

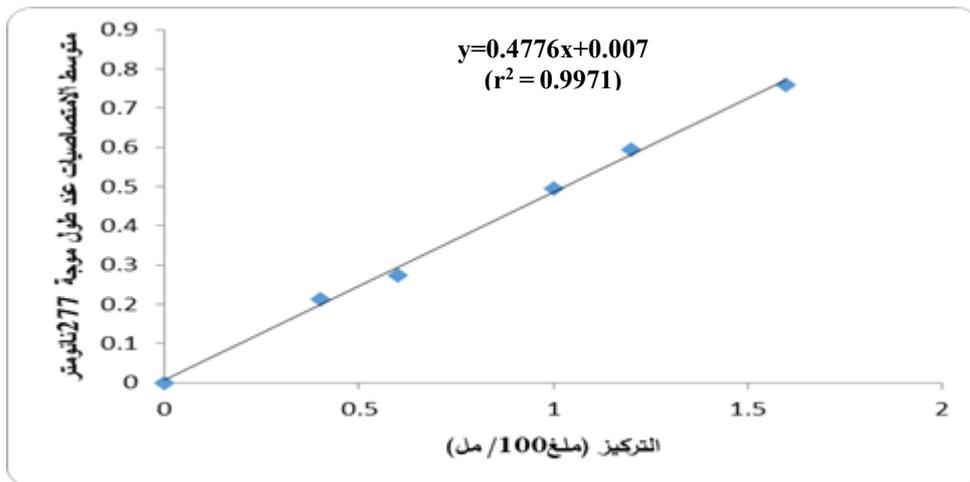
4.2.1 تحضير السلسلة العيارية للفوروسيميد في وسط وقاء (pH=5.8)

تم تحضير محلول أم تركيزه 20 ملغ/ 100 مل باستخدام الوقاء الفوسفاتي ثم حضرت منه محاليل ممددة بتراكيز تتراوح بين 1.6 و 0.4 ملغ/ 100 مل كما هو موضح في الجدول (5). تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات وقيست امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي UV عند طول موجة 277 نانومتر وحسبت القيمة المتوسطة للامتصاصية ومثلت العلاقة بين متوسطات الامتصاصيات والتراكيز المستخدمة الموافقة بيانياً، حصلنا على خط مستقيم معادلته:

$$y=0.4776x+0.007 \quad (r^2 = 0.9971) \quad (2)$$

الجدول(5): متوسطات الامتصاصيات والتراكيز الموافقة للسلسلة العيارية المحضرة في وسط (pH=5.8)

التركيز (ملغ/100مل)	متوسط الامتصاصيات عند طول موجة 277 (n=3)
1.6	0.758±0.002
1.2	0.593±0.015
1	0.494±0.0002
0.6	0.274±0.003
0.4	0.213±0.0007
0	0



الشكل(10): السلسلة العيارية للفوروسيميد في وسط (pH=5.8)

5.2.1 تحضير الصيغ الصيدلانية

تم اعتماد طريقة التحثير الرطب في تحضير حثيرات جميع صيغ المحافظ المبينة في الجدول السابق. حيث خلطت المساحيق المشكلة للطور الداخلي في كل صيغة (المادة الفعالة، البوليمير، الممدد) حتى التجانس التام، ثم أضيف الإيزوبروبانول حتى الحصول على عجينة مناسبة للتحثير تم تحثيرها باستخدام المحثرة الهزازة، ثم جففت الحثيرات الناتجة في الفرن عند درجة حرارة (50 °C) لمدة 20 دقيقة ثم تمت مجانسة أبعادها وتعفيرها بعد ذلك بالمزلاقات (تالك وشمعات المغنزيوم)⁽⁹³⁾ ليصار إلى تعبئتها يدوياً ضمن محافظ عاتمة (تم اختيار الحثيرات بحيث تكون ذات أبعاد محددة).

تم تحضير ثمانى عشرة صيغة مختلفة من محافظ الفوروسيميد بحيث كانت متغيرات الدراسة هي نوع البوليمير وتركيزه وأبعاد الحثيرات. الصيغة العامة والتفصيلية للمحافظ المحضرة موضحة بالجدولين رقم (6) و(7):

الجدول رقم (6): متغيرات صيغ المحافظ المحضرة

Eudragit RL – Eudragit RS – Ethyl cellulose	نوع البوليمير
8 – 12 – 15 %	تركيز البوليمير
0.5 – 1 mm (12%) 1-1.6 mm (8 – 12 – 15 %) 2-2.5 mm (12 – 15 %)	أبعاد الحثيرات

الجدول رقم (7): صيغ الحثيرات المختلفة المحضرة من الفوروسيميد المعدة للتعبة في المحافظ (200ملغ)

أبعاد الحثيرات	Talc	Magnesium stearate	LACTOSE (mg)	EC	EU RS	EU RL	Furosemide (mg)	المكون (ملغ) الصيغة
0.5-1	2%	0.5%	131	-	-	12%	40	F1
0.5-1	2%	0.5%	131	-	12%	-	40	F2
0.5-1	2%	0.5%	131	12%	-	-	40	F3
1-1.6	2%	0.5%	139	-	-	8%	40	F4
1-1.6	2%	0.5%	139	-	8%	-	40	F5
1-1.6	2%	0.5%	139	8%	-	-	40	F6
1-1.6	2%	0.5%	131	-	-	12%	40	F7
1-1.6	2%	0.5%	131	-	12%	-	40	F8
1-1.6	2%	0.5%	131	12%	-	-	40	F9
1-1.6	2%	0.5%	125	-	-	15%	40	F10
1-1.6	2%	0.5%	125	-	15%	-	40	F11
1-1.6	2%	0.5%	125	15%	-	-	40	F12
2-2.5	2%	0.5%	131	-	-	12%	40	F13
2-2.5	2%	0.5%	131	-	12%	-	40	F14
2-2.5	2%	0.5%	131	12%	-	-	40	F15
2-2.5	2%	0.5%	125	-	-	15%	40	F16
2-2.5	2%	0.5%	125	-	15%	-	40	F17
2-2.5	2%	0.5%	125	15%	-	-	40	F18

6.2.1 الاختبارات المجرة على المحافظ

1.6.2.1 اختبار تجانس الوزن Weight Uniformity

يعد هذا الاختبار معياراً هاماً للتأكد من تجانس وزن المحافظ، فالاختلاف في وزن المحافظ قد يؤثر على تجانس الوحدات الجرعية ضمن محافظ الصيغة الواحدة. تم إجراء هذا الاختبار اعتماداً على دستور الأدوية البريطاني⁽⁹²⁾ بوزن محتوى 20 محفظة (بشكلٍ منفردٍ لكل محفظة) وحساب الوزن الوسطي وانحراف وزن محتوى كل محفظة مفردة عنه بتطبيق العلاقة التالية:

$$\text{الاختلاف عن المتوسط (\%)} = \left[\frac{\text{الوزن الوسطي لمحتوى المحافظ} - \text{الوزن المفرد لمحتوى المحفظة}}{\text{الوزن الوسطي}} \right] * 100$$

يسمح دستور الأدوية بانحراف محدد في وزن المحافظ بما يتناسب مع وزن المحفظة كما هو موضح في الجدول (8). وتعد المحافظ مقبولة من حيث تجانس الوزن في حال لم تتجاوز أكثر من محفظتين الاختلاف المسموح به دستورياً ولم تتجاوز أية محفظة ضعف هذا الاختلاف.

الجدول (8): الاختلافات المسموح بها في وزن المحافظ حسب دستور الأدوية البريطاني

الوزن الوسطي للمحفظة	الاختلاف المسموح به	العدد على الأقل	الاختلاف المسموح به	العدد على الأكثر
أقل من 300 ملغ	± 10 %	18	± 20 %	2
أكثر من 300 ملغ	± 7.5 %	18	± 15 %	2

2.6.2.1 اختبار تجانس الوحدات الجرعية Content Uniformity

يحدد اختبار تجانس الوحدات الجرعية درجة التجانس في توزع كمية الدواء بين محافظ الصيغة الواحدة. تم إجراء هذا الاختبار وفق دستور الأدوية البريطاني 2012⁽⁹²⁾ بأخذ 10 محافظ عشوائياً ومعايرة المادة الفعالة في كل منها وقياس الامتصاصية بالسبيكتروفوتومتر عند طول موجة 277 نانومتر في وسط من الوقاء الفوسفاتي (pH=5.8) بعد إجراء التمديد المناسب وحساب المحتوى الوسطي للمحفظة من المادة الفعالة. تم حساب قيمة القبول Acceptance Value والتي تعطى بالعلاقة التالية:

$$AV = |M - X| + K.S \quad (9)$$

حيث أن:

X: متوسط محتوى المحافظ

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 المحافظ

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

تعد المحافظ مقبولة دستورياً في حال كانت قيمة AV مساوية أو أقل من قيمة $L1$ ($L1=15$)، إذا كانت قيمة AV أكبر من قيمة $L1$ تؤخذ 20 محفظة أخرى عشوائياً وتحسب قيمة AV لـ 30 محفظة، عندها يجب أن تكون قيمة AV أقل أو تساوي قيمة $L1$ وألا يكون المحتوى الفردي أقل من $M(1 - L2 \times 0.01)$ أو أكبر من $M(1 + L2 \times 0.01)$. ما لم تكن هناك اعتبارات أخرى فإن قيمة $L1=15$ و $L2=25$.

3.6.2.1 اختبار الانحلال في الزجاج In-vitro Dissolution test

يعد اختبار الانحلال مطلباً أساسياً في الاختبارات المجرى على الأشكال الصيدلانية الصلبة الفموية. يحاكي هذا الاختبار عملية تحرر الدواء من المحفظة وانتقالها بشكلها المنحل إلى السائل الهضمي. إذ أن امتصاص الدواء من قبل العضوية وتوافره الحيوي يعتمدان على كون المادة الفعالة بشكلها المنحل. بالتالي يزودنا هذا الاختبار بإمكانية تقييم التوافر الحيوي للمادة الفعالة في الشكل الصيدلاني المدروس. تتأثر عادةً عملية الانحلال بخواص المادة الفعالة (الانحلالية) وبالشكل الصيدلاني (طريقة التصنيع والسواغات المستخدمة الخ).⁽⁹⁴⁾

تم إجراء اختبار الانحلال في هذا البحث باستخدام جهاز الانحلال وفق دستور الأدوية البريطاني 2012 **Apparatus I (Appendix XII B)**.⁽⁹²⁾ حيث تمت دراسة انحلال المادة الدوائية باستخدام ست محافظ من كل صيغة في وسط يحوي 900 مل من حمض كلور الماء 0.1N (pH=1.2) لمدة ساعتين، ومن ثم دراسة الانحلال في وسط يحوي 900 مل من الوقاء الفوسفاتي (pH=5.8) لمدة 10 ساعات من خلال سحب عينات (10 مل) بفواصل زمنية مختارة مع التعويض بـ (10 مل) من الوسط النقي (حمض أو وقاء)، ومن ثم ترشيحها عبر مرشح ميكرونية وقياس امتصاصيتها بالسبيكتروفوتومتر عند طول موجة 277 نانومتر، وحساب كمية الفوروسيميد المقابلة حسب المعادلتين:

$$Y=0.0899x-0.0079, r^2 = 0.9966 \quad (\text{في وسط حمض كلور الماء})$$

$$Y=0.4776x+0.007, r^2 = 0.9971 \quad (\text{في الوسط الفوسفاتي})$$

7.2.1 مقارنة مخططات التحرر في الزجاج للصيغ المحضرة:

1.7.2.1 دراسة نماذج حركيات التحرر للصيغ المحضرة في الزجاج In vitro drug release kinetic studies

تمت دراسة نماذج تحرر الفوروسيميد من المحافظ المحضرة باستخدام برنامج MS EXCEL، حيث تم رسم مخطط لتركيز المادة الفعالة المتحررة بدلالة الزمن (الرتبة صفر)، ومخطط اللوغاريتم الطبيعي للكمية المتبقية في المحافظ بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)، إضافة إلى مخطط الكمية المتحررة بدلالة الجذر التربيعي

للزمن (نموذج هيغوشي Higuchi). لتوضيح الآلية التي يتم وفقها التحرر قمنا برسم المخططات البيانية للوغاريتم الكمية المتحررة مع لوغاريتم الزمن أي تطبيق معادلة Korsmeyer-Peppas:

$$\log (M_t/M_a) = n \cdot \log t + \log K$$

حيث تشير قيمة n إلى الآلية التي يحدث وفقها التحرر وفق مايلي:

$n \leq 0.43$ تشير إلى ضبط التحرر بالانتشار

$0.43 < n < 0.85$ تشير إلى التحرر المضبوط بالانتشار والاسترخاء معاً

$n \geq 0.85$ تشير إلى تآكل سلاسل البوليمير

2.7.2.1 تحديد قيم فعالية الانحلال

تمت مقارنة نتائج اختبار الانحلال في الزجاج للصبغ المختلفة من خلال تحديد قيم فعالية الانحلال Dissolution Efficiency لمعرفة تأثير تغيير عوامل الصياغة المختلفة على تحرر الفوروسيميد من المحافظ المحضرة.

3.7.2.1 الدراسة الإحصائية Statistical Study

تمت الدراسة الإحصائية بإجراء اختبار ستودنت Student للمقارنة بين متوسطين حسابيين، واختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه (Analysis of Variance One Way, ANOVA) واختبار Kruskal-Wallis للمقارنة بين أكثر من متوسطين حسابيين، كما تم تحديد أدنى مستوى معنوية Least Significant Difference وذلك باستخدام برنامج SPSS 23 (Statistical Package for Social Sciences) عند مستوى دلالة P يساوي (0.05) عند الأزمنة (2,4,6,10,12) ساعة. إن الغاية من كل هذه التحاليل الإحصائية هي دراسة تأثير عوامل الصياغة المختلفة على نتائج اختبار الانحلال في الزجاج.

الفصل الثاني

النتائج والمناقشة

1.2 الاختبارات المجراة على المحافظ

تفرض الممارسات التصنيعية الجيدة Good Manufacturing Practice إجراء اختبارات محددة لمراقبة المحافظ الصلبة في كل مرحلة من مراحل التصنيع، وهو ما أجريناه في دراستنا هذه حيث تمت مراقبة المحافظ أثناء تحضيرها.

1.1.2 اختبار تجانس الوزن

يبين الجدول رقم (9) نتائج اختبار تجانس الوزن على 20 محفظة مسحوبة عشوائياً من الصيغة F1، حيث كان الوزن الوسطي للمحافظ (199.29 ملغ).

الجدول(9): نتائج اختبار تجانس الوزن لمحتوى محافظ الصيغة F1 (20 محفظة)

رقم المحفظة	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي	[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)
1	198.4	0.89	0.45
2	199.2	0.09	0.05
3	200.4	1.11	0.56
4	197.9	1.39	0.70
5	205.2	5.91	2.97
6	200.3	1.01	0.51
7	195.1	4.19	2.10
8	197.8	1.49	0.75
9	199.6	0.31	0.16
10	194.9	4.39	2.20
11	197.5	1.79	0.90
12	201.5	2.21	1.11
13	200.5	1.21	0.61
14	207.3	8.01	4.02
15	195.7	3.59	1.80
16	198.4	0.89	0.45
17	199.3	0.01	0.01
18	198.4	0.89	0.45
19	197.7	1.59	0.80
20	200.7	1.41	0.71

كانت محافظ هذه الصيغة مقبولة دستورياً من حيث تجانس الوزن حيث أن أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن المحافظ عن الوزن الوسطي مساوٍ إلى (4.02%) أي أنها ضمن المجال المقبول دستورياً ($\pm 10\%$).

وتلخيصاً لنتائج تجانس الوزن لكل الصيغ المحضرة تم تقديمها في الجدول رقم (10) حيث أخذت القيمة الأكبر للانحراف عن الوزن الوسطي في كل صيغة.

الجدول (10): نتائج اختبار تجانس الوزن لمحتوى محافظ الصيغ المحضرة

الصيغة	الوزن الوسطي لمحتوى عشرين محفظة (ملغ)	أكبر قيمة [فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	النتيجة
F1	199.29	4.02	مقبولة دستورياً
F2	198.91	2.52	مقبولة دستورياً
F3	198.8	3.4	مقبولة دستورياً
F4	197.63	3.13	مقبولة دستورياً
F5	198.17	2.08	مقبولة دستورياً
F6	196.45	1.96	مقبولة دستورياً
F7	199.04	1.64	مقبولة دستورياً
F8	198.6	1.40	مقبولة دستورياً
F9	198.8	3.73	مقبولة دستورياً
F10	199.67	0.97	مقبولة دستورياً
F11	198.74	2.17	مقبولة دستورياً
F12	199.50	2.61	مقبولة دستورياً
F13	196.75	2.41	مقبولة دستورياً
F14	199.49	1.30	مقبولة دستورياً
F15	198.38	3.54	مقبولة دستورياً
F16	197.8	4.30	مقبولة دستورياً
F17	200.78	2.98	مقبولة دستورياً
F18	198.63	2.65	مقبولة دستورياً

من خلال الجدول السابق يتبين أن جميع الصيغ المحضرة مقبولة دستورياً من حيث تجانس الوزن لاعتبار أن انحراف وزن المحافظ عن الوزن الوسطي في جميع الصيغ أقل من ($\pm 10\%$).

2.1.2 اختبار تجانس المحتوى

تم حساب قيمة (AV) للصيغ المحضرة وفق العلاقة: $AV = |M-X|+K.S$

على سبيل المثال تم حساب قيمة (AV) للصيغة F1 كما يلي:

$$AV = |99.40-99.40|+ (2.4) (1.79) = 4.29$$

حيث أن: (X=99.40) أي أن X ضمن المجال [101.5-98.5] بالتالي فإن قيمة $M=X=99.40$

يبين الجدول رقم (11) نتائج اختبار تجانس المحتوى للصيغ المحضرة حسب قيمة (AV).

الجدول(11) نتائج اختبار تجانس المحتوى لمحافظ الصيغ المحضرة

النتيجة	Acceptance value (AV) n=10	الصيغة
مقبولة دستورياً	4.29	F1
مقبولة دستورياً	5.87	F2
مقبولة دستورياً	11.68	F3
مقبولة دستورياً	10.15	F4
مقبولة دستورياً	7.02	F5
مقبولة دستورياً	8.53	F6
مقبولة دستورياً	8.49	F7
مقبولة دستورياً	7.70	F8
مقبولة دستورياً	7.94	F9
مقبولة دستورياً	6.77	F10
مقبولة دستورياً	6.43	F11
مقبولة دستورياً	5.81	F12
مقبولة دستورياً	5.25	F13
مقبولة دستورياً	7.75	F14
مقبولة دستورياً	2.51	F15
مقبولة دستورياً	4.14	F16
مقبولة دستورياً	8.90	F17
مقبولة دستورياً	5.83	F18

من خلال الجدول السابق يتبين أن جميع الصيغ مقبولة دستورياً من حيث تجانس المحتوى لاعتبار أن قيمة AV لجميع الصيغ أقل من 15.

3.1.2 اختبار الانحلال في الزجاج

أظهرت نتائج فحص الانحلال في الزجاج اختلاف كمية الفوروسيمييد التراكمية المتحررة خلال الزمن باختلاف عوامل الصياغة. تبين الجداول ذوات الأرقام (12) و (13) و (14) النسبة المئوية المتحررة من المحافظ المحضرة وفق الصيغ المختلفة خلال 12 ساعة.

الجدول (12): النسبة المئوية المتحررة من الفوروسيمييد (المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري) بدلالة الزمن للصيغ F1 و F2 و F3 و F4 و F5 و F6 (n=6)

F6	F5	F4	F3	F2	F1	الزمن (ساعة)
0.36±7.30	2.65±7.59	0.69±9.30	1.10±6.32	0.91±6.12	0.99±5.35	0.25
1.89±11.05	1.25±10.32	2.19±14.59	0.15±9.26	0.95±8.87	0.50±8.57	0.5
0.75±11.36	0.79±11.81	1.05±17.38	2.33±12.64	0.45±12.64	1.26±12.41	0.75
1.16±12.57	2.15±12.56	2.53±22.00	0.97±15.64	1.31±16.60	0.96±16.74	1
1.16±16.56	2.46±18.10	1.27±23.33	1.39±21.74	0.94±22.33	0.87±22.04	2
3.28±63.07	3.27±65.06	4.93±71.19	3.51±40.76	2.98±44.17	2.90±46.24	3
11.00±67.23	3.95±72.27	3.35±81.77	2.74±49.48	1.52±55.22	1.50±57.29	4
10.89±71.31	3.71±75.93	1.86±87.21	2.94±59.55	2.79±64.54	4.54±68.02	5
10.71±77.54	4.57±80.99	1.79±88.68	1.38±62.72	1.82±66.37	4.62±71.80	6
10.65±78.30	2.93±81.46	2.44±91.77	2.94±64.95	3.46±69.46	2.26±75.33	7
10.76±80.10	2.50±82.23	1.50±93.14	2.59±74.15	1.20±77.16	0.56±79.41	9
10.58±81.63	2.36±84.68	1.33±93.42	1.74±76.49	1.26±80.83	1.17±82.90	10
10.83±83.61	2.07±88.08	2.86±94.86	2.68±77.56	1.94±82.75	1.29±85.76	12

الجدول (13): النسبة المئوية المتحررة من الفوروسيميد (المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري) بدلالة الزمن للصيغ F7 و F8 و F9 و F10 و F11 و F12 (n=6)

F12	F11	F10	F9	F8	F7	الزمن (ساعة)
3.20 \pm 3.38	1.00 \pm 4.89	1.06 \pm 5.70	0.67 \pm 5.59	1.06 \pm 5.07	0.75 \pm 6.02	0.25
3.16 \pm 3.78	0.54 \pm 5.21	1.16 \pm 7.26	0.29 \pm 8.16	0.96 \pm 4.93	0.80 \pm 7.64	0.5
0.77 \pm 10.80	1.00 \pm 8.99	1.07 \pm 9.81	1.42 \pm 11.05	1.07 \pm 9.14	0.40 \pm 11.55	0.75
2.37 \pm 15.41	1.28 \pm 14.29	1.25 \pm 15.12	0.85 \pm 12.99	1.11 \pm 13.93	1.14 \pm 14.93	1
0.26 \pm 22.08	1.01 \pm 21.04	1.81 \pm 20.96	0.72 \pm 21.08	0.99 \pm 21.24	0.82 \pm 22.55	2
0.69 \pm 36.20	2.02 \pm 38.85	4.5 \pm 41.53	1.10 \pm 38.40	1.20 \pm 41.88	2.05 \pm 43.36	3
0.81 \pm 45.94	4.02 \pm 49.85	6.02 \pm 52.27	1.23 \pm 52.00	1.11 \pm 54.62	1.47 \pm 58.01	4
0.55 \pm 56.97	2.82 \pm 59.30	6.32 \pm 61.45	1.05 \pm 58.77	1.26 \pm 62.78	1.64 \pm 64.14	5
0.47 \pm 59.54	2.71 \pm 61.56	4.30 \pm 63.68	0.96 \pm 62.25	1.24 \pm 64.85	1.00 \pm 67.21	6
0.62 \pm 61.29	2.65 \pm 63.62	6.44 \pm 66.95	1.37 \pm 64.48	1.25 \pm 66.78	0.57 \pm 70.07	7
0.90 \pm 64.84	2.57 \pm 72.60	4.31 \pm 75.59	2.94 \pm 72.25	1.11 \pm 75.97	0.33 \pm 80.11	9
1.42 \pm 70.61	4.36 \pm 73.60	4.41 \pm 77.01	0.59 \pm 75.47	1.29 \pm 78.39	1.02 \pm 79.25	10
0.56 \pm 72.68	3.60 \pm 75.00	3.97 \pm 78.28	0.92 \pm 78.31	1.13 \pm 79.38	1.68 \pm 80.55	12

الجدول (14): النسبة المئوية المتحررة من الفوروسيميد (المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري) بدلالة الزمن للصيغ F13 و F14 و F15 و F16 و F17 و F18 (n=6)

F18	F17	F16	F15	F14	F13	الزمن (ساعة)
1.75 \pm 4.72	1.07 \pm 7.02	1.11 \pm 6.07	3.14 \pm 9.10	2.74 \pm 12.90	0.17 \pm 2.75	0.25
3.20 \pm 8.39	1.01 \pm 10.10	1.76 \pm 10.31	3.09 \pm 12.25	0.71 \pm 13.42	0.07 \pm 4.42	0.5
4.23 \pm 9.30	0.99 \pm 10.82	1.11 \pm 12.12	3.09 \pm 14.22	0.10 \pm 15.74	0.09 \pm 15.58	0.75
4.70 \pm 11.49	0.98 \pm 11.90	1.09 \pm 14.08	3.21 \pm 15.63	0.39 \pm 17.73	0.44 \pm 17.67	1
4.67 \pm 16.27	0.94 \pm 15.24	1.06 \pm 17.65	3.21 \pm 17.11	0.53 \pm 21.34	1.01 \pm 23.36	2
7.12 \pm 29.99	3.71 \pm 30.19	1.26 \pm 36.95	5.57 \pm 32.44	0.44 \pm 38.96	1.02 \pm 43.60	3
9.01 \pm 41.20	3.67 \pm 38.79	1.27 \pm 45.39	5.56 \pm 40.78	0.25 \pm 48.41	1.17 \pm 51.38	4
9.84 \pm 44.88	3.72 \pm 46.05	1.13 \pm 52.13	5.63 \pm 50.19	0.82 \pm 55.07	1.12 \pm 57.08	5
9.62 \pm 47.31	3.86 \pm 48.53	1.36 \pm 54.27	5.63 \pm 53.53	0.35 \pm 57.66	1.13 \pm 60.07	6
9.70 \pm 48.37	3.75 \pm 50.81	1.26 \pm 55.42	5.55 \pm 56.69	0.50 \pm 59.40	1.05 \pm 61.75	7
9.67 \pm 49.36	3.68 \pm 52.37	1.17 \pm 55.80	5.97 \pm 59.56	0.58 \pm 61.25	1.11 \pm 63.51	9
9.81 \pm 49.61	3.71 \pm 52.43	1.27 \pm 56.47	5.75 \pm 60.43	0.58 \pm 63.02	1.15 \pm 65.14	10
5.15 \pm 52.61	3.72 \pm 54.36	1.24 \pm 57.64	5.16 \pm 62.35	0.28 \pm 64.90	0.61 \pm 66.84	12

كما تم حساب قيم فعالية الانحلال **Dissolution Efficiency (EC)** وفق العلاقة الرياضية التالية:

$$DE\% = (AUC_{(0-T)}/Q_{100.T}) * 100$$

على سبيل المثال تم حساب فعالية الانحلال للصيغة F1 كما يلي:

$$DE(F1) = \{[(0+16.73) (1/2) (1-0) + (16.73+22.04) (1/2) (2-1) + (22.04+46.24) (1/2) (3-2) + (46.24+57.28) (1/2) (4-3) + (57.28+68.01) (1/2) (5-4) + (68.01+71.79) (1/2) (6-5) + (71.79+75.33) (1/2) (7-6) + (75.33+79.41) (1/2) (9-7) + (79.41+82.90) (1/2) (10-9) + (82.90+85.76) (1/2) (12-10)] / 1200\} \cdot 100 = 60.36\%$$

يوضح الجدول رقم (15) قيم فعالية الانحلال لكافة صيغ الفوروسيميد المحضرة.

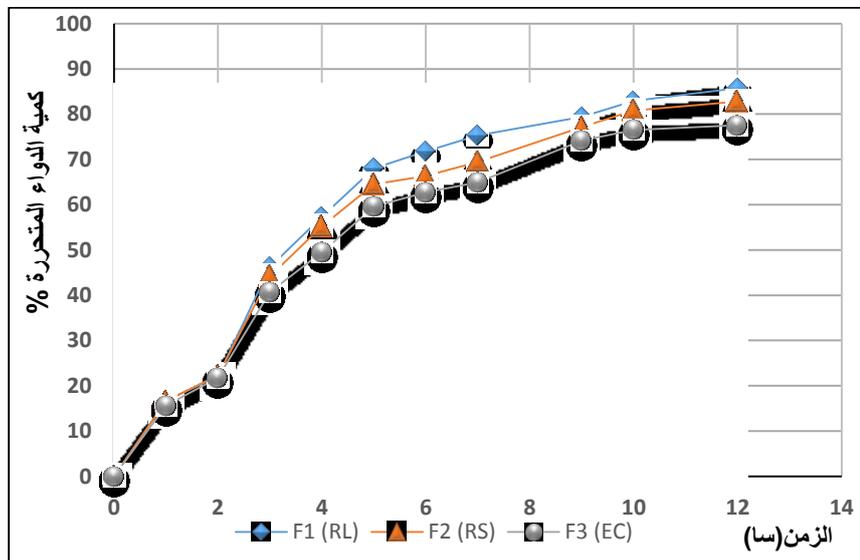
الجدول (15): قيم فعالية الانحلال للصيغ المختلفة

الصيغة	أبعاد الحثيرات	تركيز البوليمير	نوع البوليمير	DE (%)
F1	0.5-1	12%	RL	60.36
F2	0.5-1	12%	RS	57.70
F3	0.5-1	12%	EC	54.23
F4	1-1.6	8%	RL	73.87
F5	1-1.6	8%	RS	65.46
F6	1-1.6	8%	EC	62.66
F7	1-1.6	12%	RL	57.90
F8	1-1.6	12%	RS	55.86
F9	1-1.6	12%	EC	53.50
F10	1-1.6	15%	RL	55.21
F11	1-1.6	15%	RS	52.88
F12	1-1.6	15%	EC	50.32
F13	2-2.5	12%	RL	50.46
F14	2-2.5	12%	RS	48.29
F15	2-2.5	12%	EC	44.75
F16	2-2.5	15%	RL	44.13
F17	2-2.5	15%	RS	39.87
F18	2-2.5	15%	EC	38.72

بدراسة الجداول السابقة يمكن معرفة تأثير عوامل الصياغة على تحرر الفوروسيمييد من القوالب المحضرة:

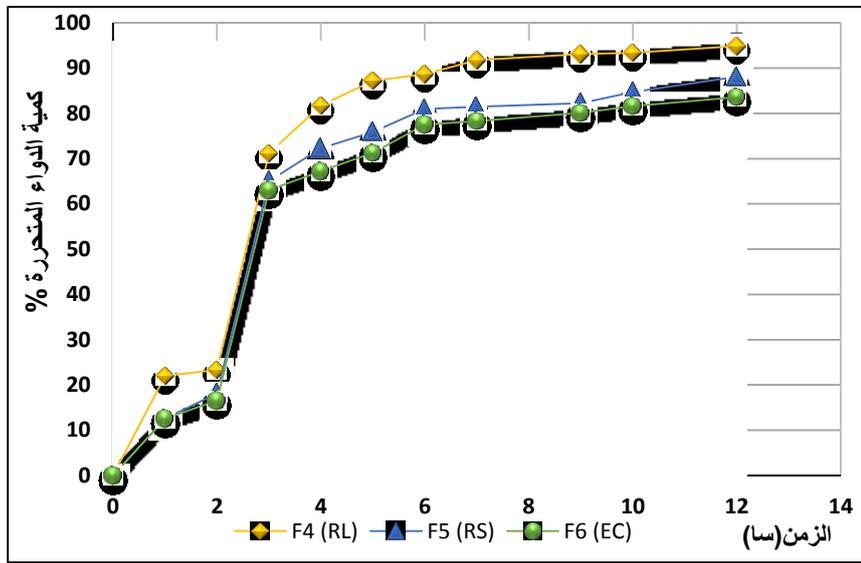
• تأثير نوع البوليمير

لدراسة تأثير نوع البوليمير تمت مقارنة كل من الصيغ (F1,F2,F3) المحضرة بتركيز 12% بأبعاد (0.5-1 mm)، والصيغ (F4,F5,F6) المحضرة بتركيز 8% بأبعاد (1-1.6 mm)، والصيغ (F7,F8,F9) المحضرة بتركيز 12% بأبعاد (1-1.6 mm)، والصيغ (F10,F11,F12) المحضرة بتركيز 15% بأبعاد (1-1.6 mm)، والصيغ (F15,F14,F13) المحضرة بتركيز 12% بأبعاد (2-2.5 mm)، والصيغ (F18,F17,F16) المحضرة بتركيز 15% بأبعاد (2-2.5 mm) أجري اختبار الانحلال لهذه الصيغ المختلفة خلال 12 ساعة وتم رسم مخططات التحرر الناتجة كما هو موضح في الأشكال (11) و(12) و(13) و(14) و(15) و(16).

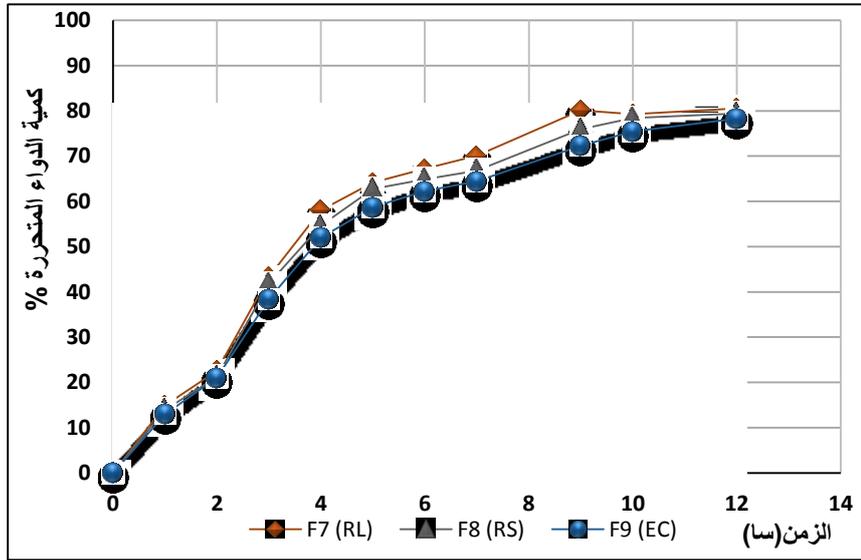


الشكل (11): تأثير نوع البوليمير على تحرر الفوروسيمييد من الصيغ F1 و F2 و F3 (محضرة بتركيز 12% وأبعاد 1-0.5 ملم)

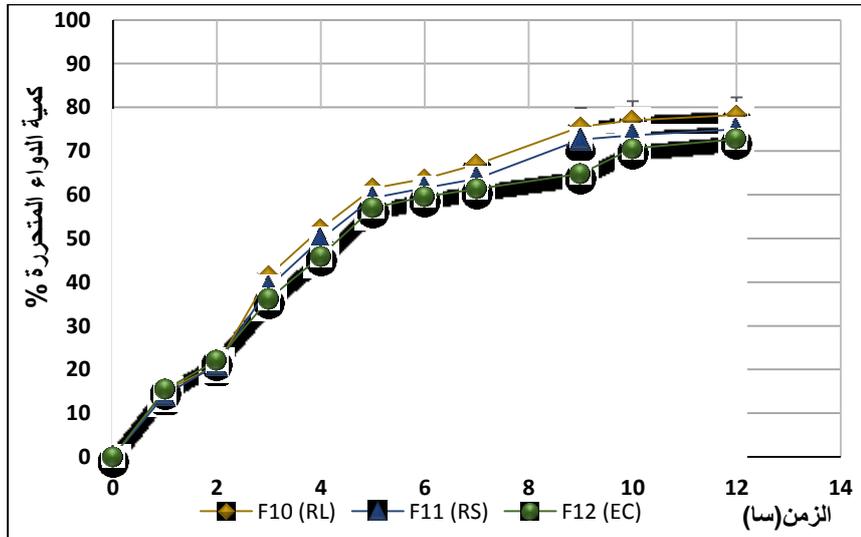
يتبين من الشكل البياني (11) السابق أن الصيغة F1 الحاوية على EU(RL) حررت محتواها من المادة الفعالة (الفوروسيمييد) بشكل أسرع من الصيغة F2 الحاوية على EU(RS) والتي بدورها حررت محتواها بشكل أسرع من الصيغة F3 الحاوية على الإيتيل سيللوز EC عند الأزمنة (4 و 6 و 10 و 12) ساعة مع أن تراكيز البوليمير وأبعاد الحثيرات متماثلة في كل من الصيغ الثلاث ($P < 0.05$) وهذا ينطبق على بقية الصيغ المبينة في الأشكال البيانية (12) و(13) و(14) و(15) و(16) الأخرى.



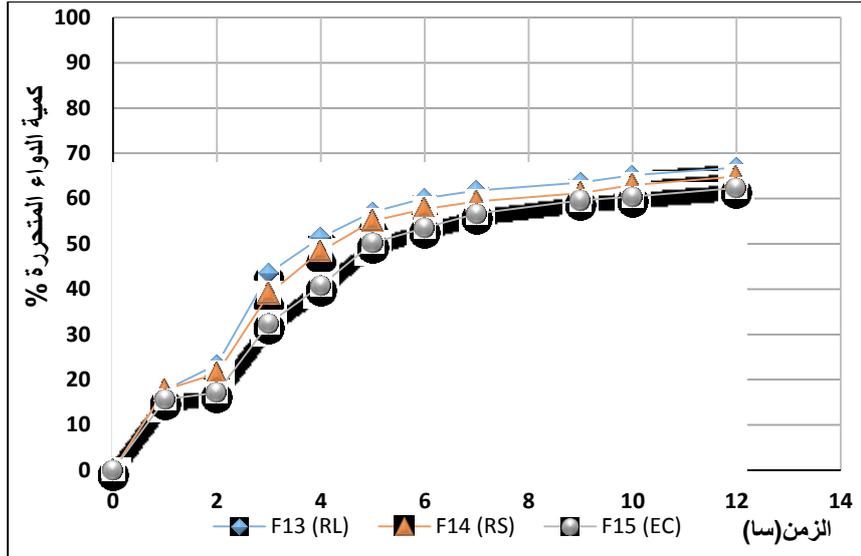
الشكل (12): تأثير نوع البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F4 و F5 و F6 (محضرة بتركيز 8% وأبعاد 1-1.6 ملم)



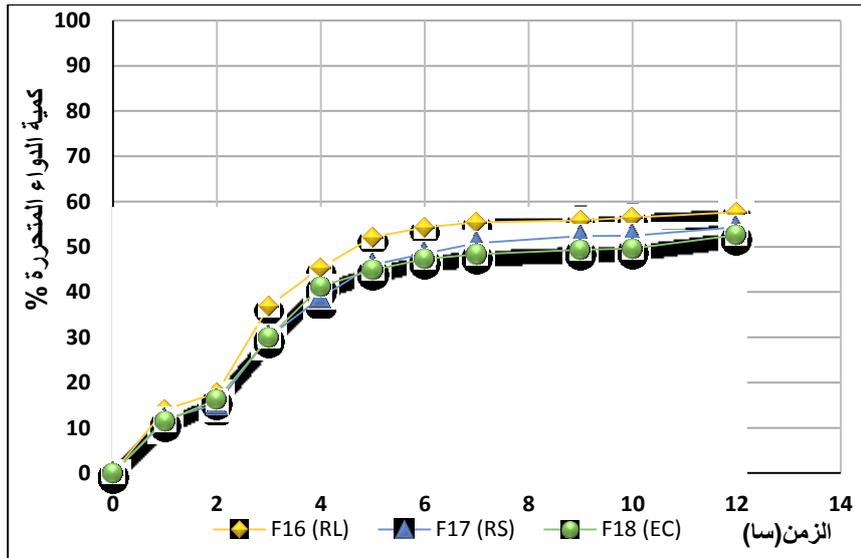
الشكل (13): تأثير نوع البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F7 و F8 و F9 (محضرة بتركيز 12% وأبعاد 1-1.6 ملم)



الشكل (14): تأثير نوع البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F10 و F11 و F12 (محضرة بتركيز 15% وأبعاد 1-1.6 ملم)



الشكل (15): تأثير نوع البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F13 و F14 و F15 (محضرة بتركيز 12% وأبعاد 2-2.5 ملم)



الشكل (16): تأثير نوع البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F16 و F17 و F18 (محضرة بتركيز 15% وأبعاد 2-2.5 ملم)

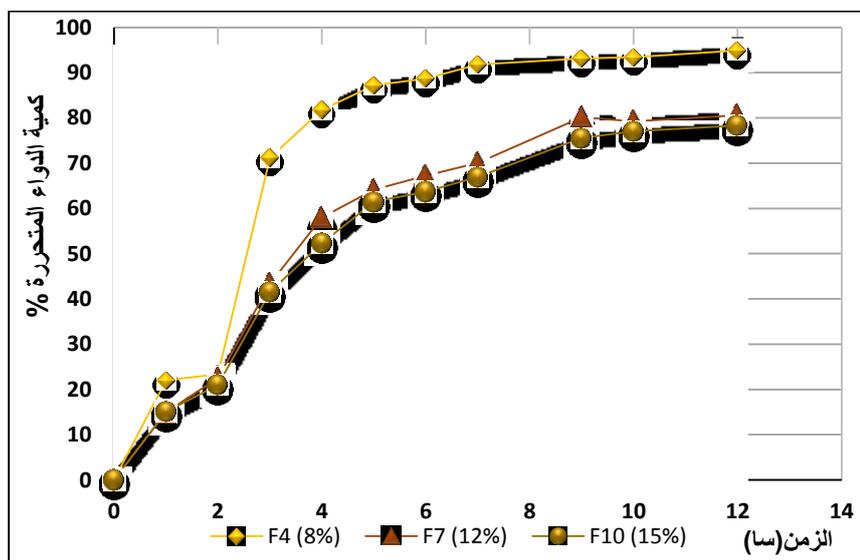
وبالنتيجة فإن الصيغ الحاوية على (F1,F4,F7,F10,F13) EU(RL) حررت كمية أكبر من الفوروسيميد، تليها الصيغ الحاوية على (F2,F5,F8,F11,F14) EU(RS) ثم تليها الصيغ الحاوية على (F3,F6,F9,F12,F15) EC والتي كانت الأكثر ضبطاً لتحرر المادة الدوائية. وهذا ما تؤكدته قيم فعالية الانحلال (DE) إذ أن قيم فعالية الانحلال (DE) للصيغ (F1,F4,F7,F10,F13) المحضرة باستخدام EU(RL) كانت أعلى مقارنة بالصيغ (F2,F5,F8,F11,F14) التي تحوي EU(RS)، بينما كانت قيم DE للصيغ (F3,F6,F9,F12,F15) المحضرة باستخدام EC هي الأقل مقارنة بباقي الصيغ (الجدول 11). أما بالنسبة للصيغ (F18,F17,F16) فرغم وجود فروق في كميات الفوروسيميد المتحررة بينها في

معظم أزمنة الاعتيان (حسب الجدول 14) إلا أن الدراسة الإحصائية بينت أن هذه الفروق غير مهمة إحصائياً ($P > 0.05$). عند دراسة قيم DE تبين أن قيمة DE للصيغة F18 الحاوية على EC كانت أقل مقارنة بباقي الصيغ، تليها قيمة DE للصيغة F17 الحاوية على EU(RS) ثم قيمة DE للصيغة F16 الحاوية على EU(RL).

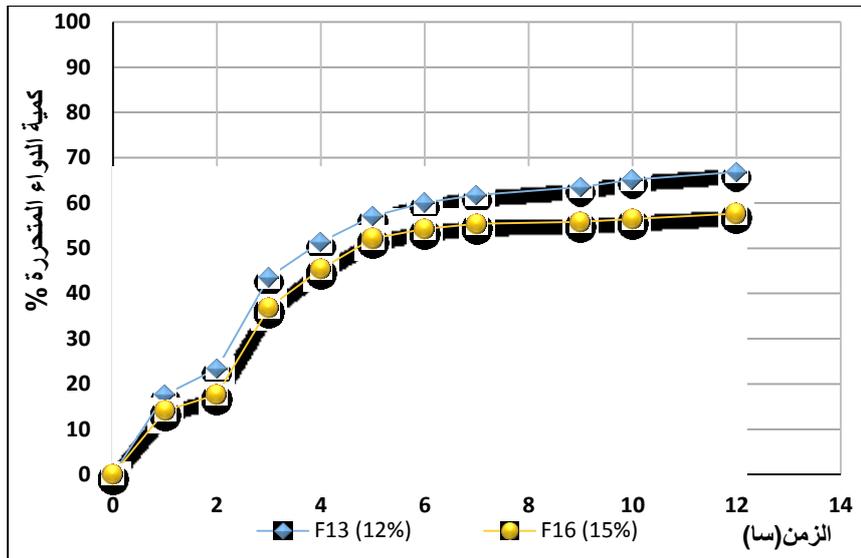
نستنتج مما سبق بأن تحرر المادة الدوائية يختلف باختلاف نوع البوليمير وأن EU(RL) الأسرع تحريراً للمادة الدوائية يليه EU(RS) ثم EC. إن كلاً من EU(RL) و EU(RS) غير منحلين في الوسط المائي لكنهما نفوذان له، ولهما مخططا تحرر مستقل عن تغيرات pH للمواد الفعالة من خلالهما، وتعود هذه النفوذية إلى وجود مجموعات الأمونيوم الرباعية في بنيتهما، وإن كان EU(RL) يحوي نسبة أكبر من هذه المجموعات مما يجعله أكثر نفوذاً للماء وبالتالي أسرع تحريراً للمادة الدوائية من EU(RS).⁽⁹⁵⁾ ويعود تأخر التحرر من صيغ EC إلى طبيعته الكارهة للماء التي تقلل من اختراق جزيئات المحل للقالب.⁽⁹⁶⁾ وهذا يتوافق مع نتائج دراسات سابقة منها دراسة أجراها Madhavi N. وزملاؤه على الفنتونين وتبين أن إبتيل السيلولوز أبطأ تحريراً للمادة الدوائية يليه EU(RS) ثم EU(RL).⁽⁹⁵⁾

• تأثير تركيز البوليمير

من أجل دراسة تأثير تغير تركيز البوليمير على تحرر الفوروسيمييد من المحافظ المحضرة تمت مقارنة كل من الصيغ (F4,F7,F10) و (F13,F16) و (F5,F8,F11) و (F14,F17) و (F6,F9,F12) و (F15,F18)، حيث أن محافظ هذه الصيغ محضرة بنفس نوع البوليمير وبالأبعاد ذاتها لكن بتركيز مختلفة.

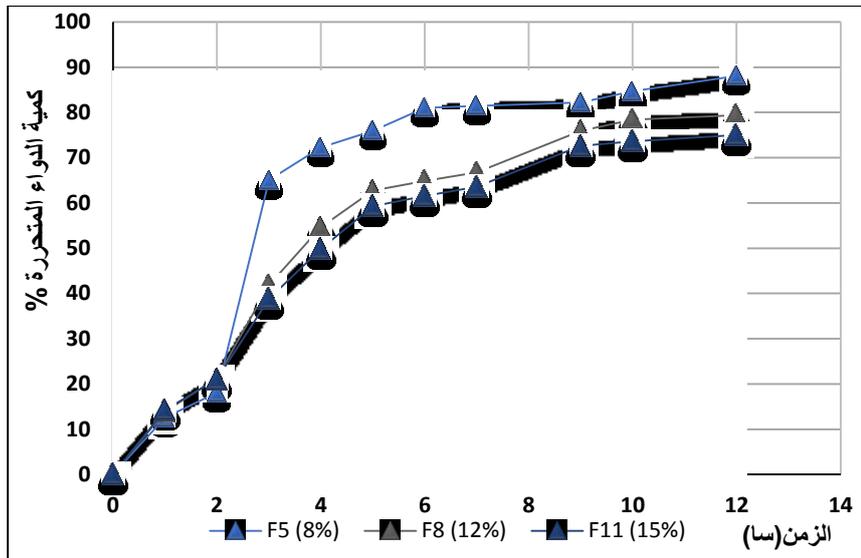


الشكل (17): تأثير تركيز البوليمير على تحرر الفوروسيمييد من الصيغ F4 و F7 و F10 (المحضرة باستخدام EU (RL) بأبعاد 1-1.6 ملم)

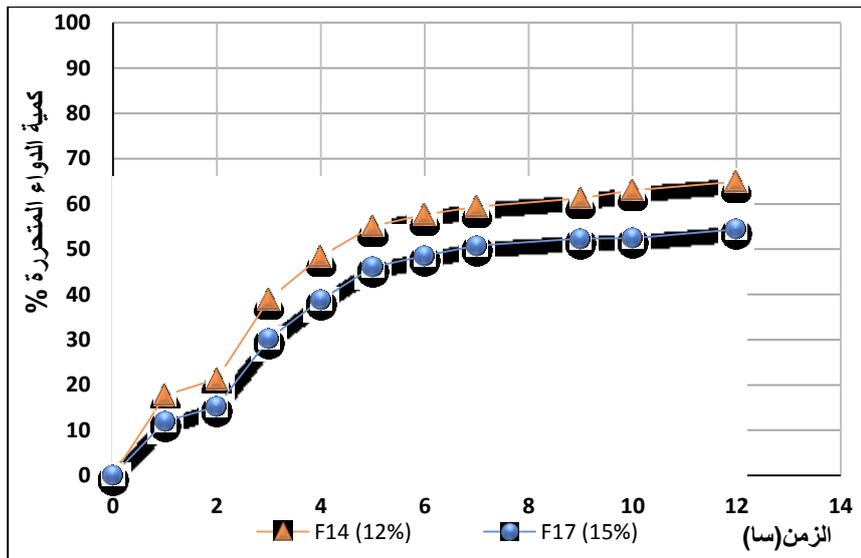


الشكل (18): تأثير تركيز البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F16 و F13 (المحضرة باستخدام EU (RL) بأبعاد 2-2.5 ملم)

من الشكلين (17) و (18) والجدول رقم (15) نجد أن: الصيغ (F4 (RL 8%), F7 (RL 12%), F10 (RL 15%) المحضرة باستخدام EU(RL) بأبعاد (1-1.6 mm) قد حررت (94.86%)، (80.55%)، (78.28%) على التوالي من الفوروسيميد خلال 12 ساعة، وأن قيم DE لهذه الصيغ كانت (73.87%، 57.90%، 55.21%) على التوالي والصيغتان F13 (12%) و F16 (15%) المحضرتان باستخدام EU(RL) بأبعاد (2-2.5 mm) قد حررتا (66.84%) و (57.64%) من الفوروسيميد خلال 12 ساعة وكانت قيم DE على التوالي (50.46%، 44.13%). بالتالي إن زيادة تركيز EU(RL) أنقصت من كمية المادة الدوائية المتحررة ($P < 0.05$)، كما أنقصت من فعالية الانحلال وهذا ما يلاحظ عادة في حالات إطالة تأثير الدواء. هذه النتائج تتوافق مع نتائج دراسة أجراها الباحثان KHALIL Y. و HUSSAIN A. عام 2008 عن العوامل المؤثرة على صياغة البنتوكسيفيلين بشكل مطول التأثير، فقد تم تحضير الصيغ باستخدام EU(RL) بتراكيز بين 3.6% و 14.5% وتبين أن زيادة تركيز البوليمير يقلل من تحرر المادة الدوائية من القالب مطول التأثير.⁽⁹⁷⁾



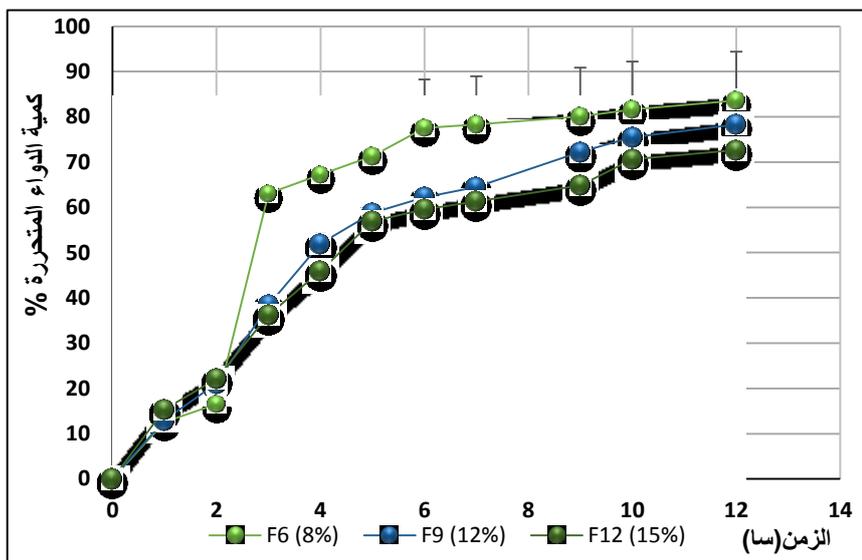
الشكل (19): تأثير تركيز البوليمير على تحرر الفوروسيمييد من الصيغ F5 و F8 و F11 (المحضرة باستخدام EU (RS) بأبعاد 1-1.6 ملم)



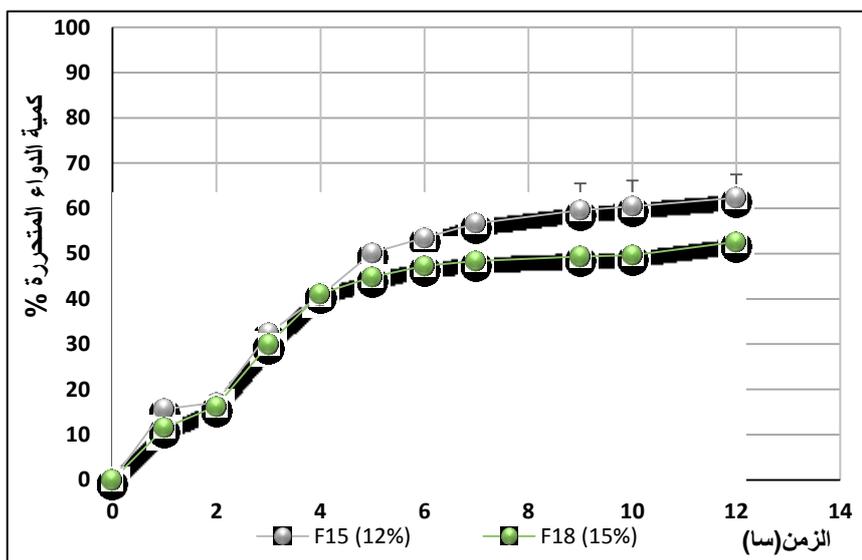
الشكل (20): تأثير تركيز البوليمير على تحرر الفوروسيمييد من الصيغ F14 و F17 (المحضرة باستخدام EU (RS) بأبعاد 2-2.5 ملم)

كذلك من الشكلين (19) و (20) نلاحظ أن الصيغ F5 و F8 و F11 المحضرة باستخدام EU(RS) بتركيزات مختلفة (8 و 12 و 15%) على التوالي وبأبعاد (1-1.6 mm) قد حررت على التوالي (88.08%) و (79.38%) و (75.00%) من الفوروسيمييد خلال 12 ساعة، وكانت قيم فعالية الانحلال لهذه الصيغ (65.46%)، (55.86%)، (52.88%) على التوالي. كذلك الصيغتان F14(12%) و F17(15%) المحضرتان باستخدام EU(RS) بأبعاد (2-2.5 mm) قد حررتا (64.90%) و (54.36%) من الفوروسيمييد على التوالي خلال 12 ساعة وكانت قيم فعالية الانحلال لهما على التوالي (48.29%)، (39.87%). نلاحظ مما سبق أن زيادة تركيز Eu(RS) أدت إلى نقصان كمية المادة الدوائية

المتحررة ($P < 0.05$) كما أدت إلى نقصان فعالية الانحلال. وهذا يتوافق مع نتائج الدراسة التي أجراها HUSSEIN A. وزملاؤه حول تحضير مضغوطات قلبية للميلوكسيكام عام 2013 فقد استخدمنا تراكيز مختلفة من Eu(RS) لتحضير صيغ الميلوكسيكام تراوحت بين 1.85% و 7.5% وتبين أن زيادة تركيز Eu(RS) ينقص من تحرر الميلوكسيكام وقد تراوحت نسبة تحرر الميلوكسيكام من المضغوطات تقريباً بين 60% و 100%.⁽⁹⁸⁾



الشكل (21): تأثير تركيز البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F6 و F9 و F12 (المحضرة باستخدام EC بأبعاد 1-1.6 ملم)

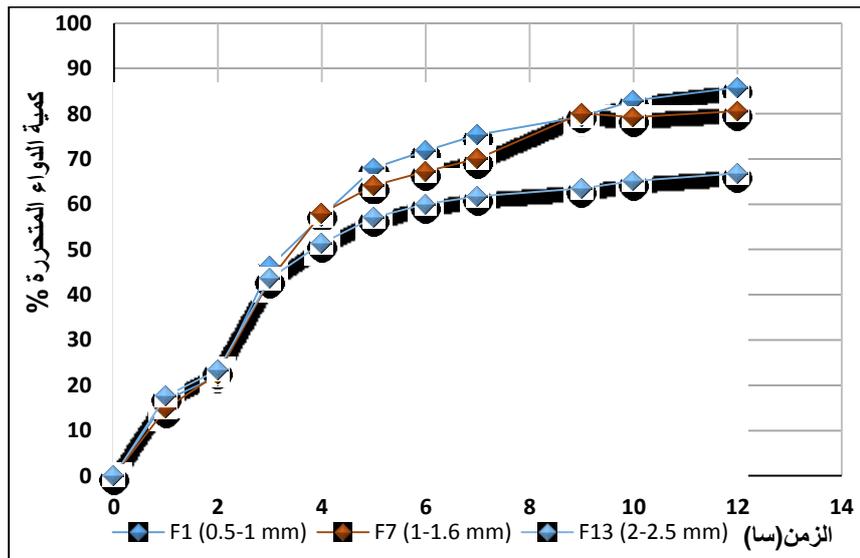


الشكل (22): تأثير تركيز البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F15 و F18 (المحضرة باستخدام EC بأبعاد 2-2.5 ملم)

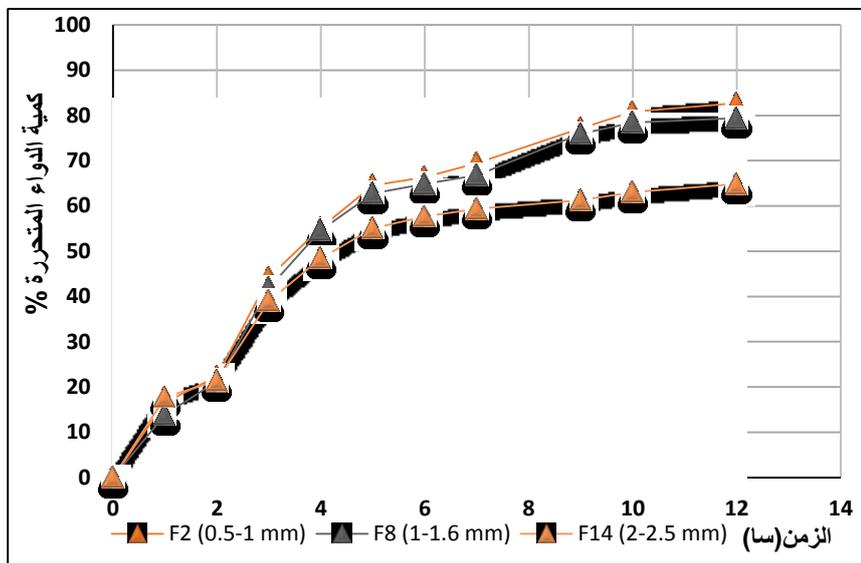
أيضاً بمقارنة الخطوط البيانية للصيغ المحضرة بتراكيز مختلفة من EC والموضحة في الشكلين (21) و (22) نجد بأن محافظ الصيغة (8%) F6 قد حررت حوالي (83.61%) من الفوروسيمييد خلال 12 ساعة وأن الصيغة (12%) F9 قد حررت (78.31%) تقريباً أما الصيغة (15%) F12 فقد حررت حوالي (72,68%). وكانت قيم فعالية الانحلال لهذه الصيغ على التوالي (50.32% ، 53.50%، 62.66%)، كذلك الصيغتان (12%) F15 و (15%) F18 المحضرتان بأبعاد (2-2.5 mm) قد حررتا (62.35%) و (52.61%) من الفوروسيمييد على التوالي خلال 12 ساعة وكانت قيم فعالية الانحلال لهما (44.75%، 38.72%) على التوالي. مما يعني أن زيادة تركيز EC أدت إلى إنقاص معدل تحرر الفوروسيمييد من المحافظ المحضرة خلال 12 ساعة ($P < 0.05$) كما أدت إلى نقصان فعالية الانحلال. هذا يتوافق مع نتائج دراسات سابقة ومنها دراسة أجراها CHITHALURU K. وزملاؤه عام 2011 حول صياغة مضغوطات قالبية مطولة التأثير للوزارتان البوتاسيوم حيث تم تحضير صيغ مختلفة من اللوزارتان باستخدام EC بنسب مختلفة تراوحت بين 25% و 33% فتبين أن تحرر المادة الدوائية يقل بزيادة تركيز البوليمير.⁽⁹⁹⁾ يمكن تفسير النتائج السابقة بأن زيادة كمية البوليمير تؤدي إلى نقصان مسامية القالب وزيادة طول و تعرج قنوات الانتشار، مما ينقص من تحرر الدواء بشكل مهم.⁽¹⁰⁰⁾

• تأثير أبعاد الحثيرات

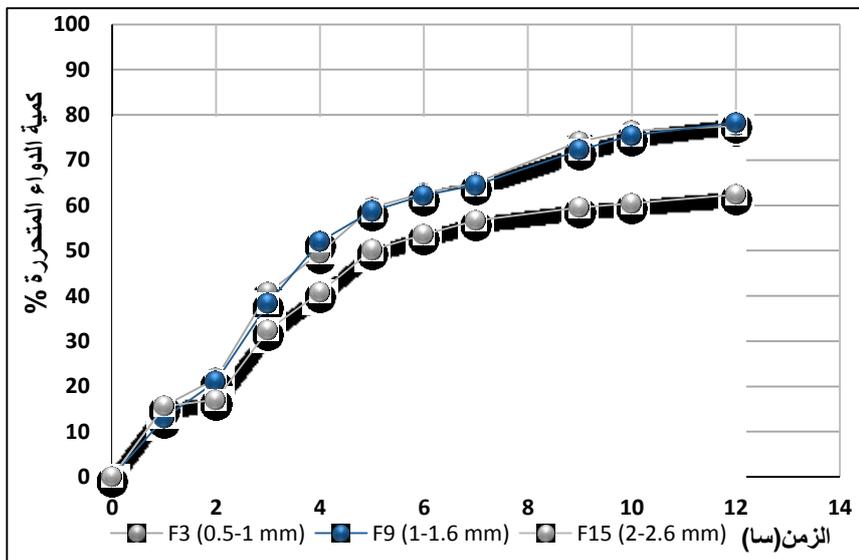
توضح الأشكال (23، 24، 25، 26، 27، 28) تأثير أبعاد الحثيرات على تحرر الفوروسيمييد من محافظ الصيغ المحضرة:



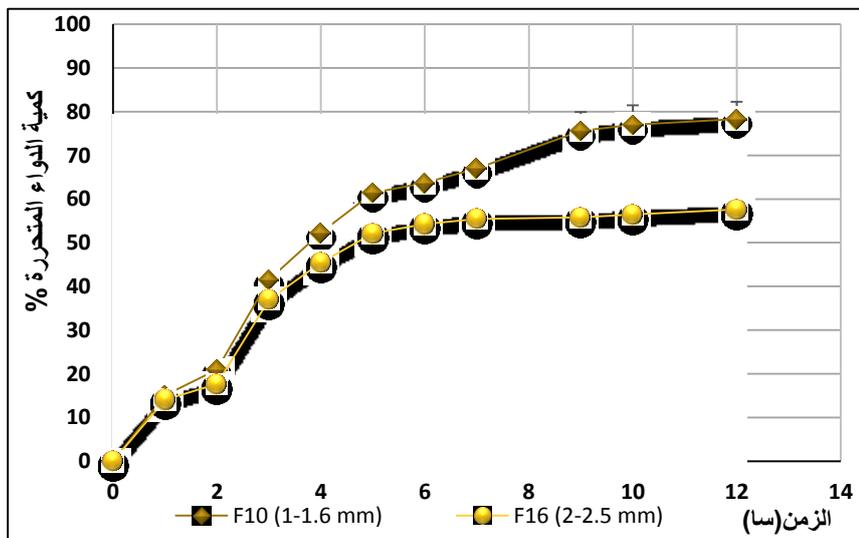
الشكل (23): تأثير أبعاد الحثيرات على تحرر الفوروسيمييد من الصيغ F1 و F7 و F13 (المحضرة باستخدام EU(RL) بتركيز 12%)



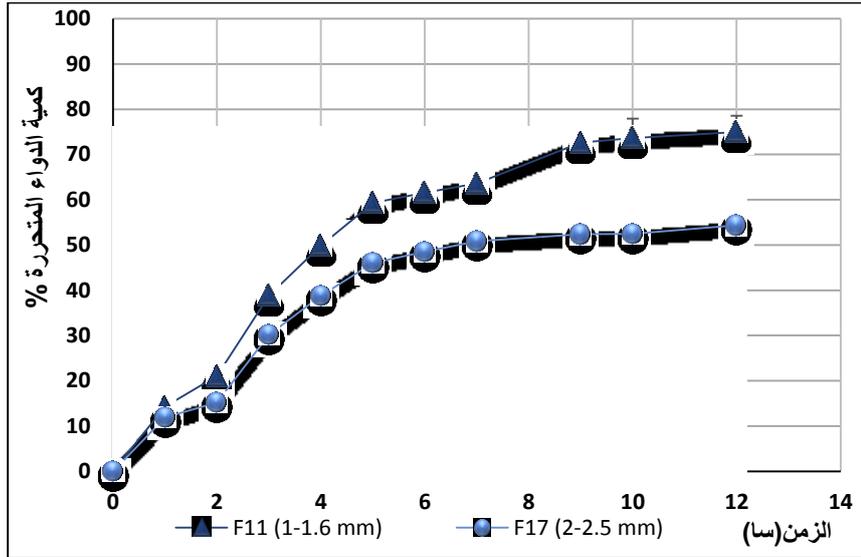
الشكل (24): تأثير أبعاد الحثيرات على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F2 و F8 و F14 (المحضرة باستخدام EU(RS) بتركيز 12%)



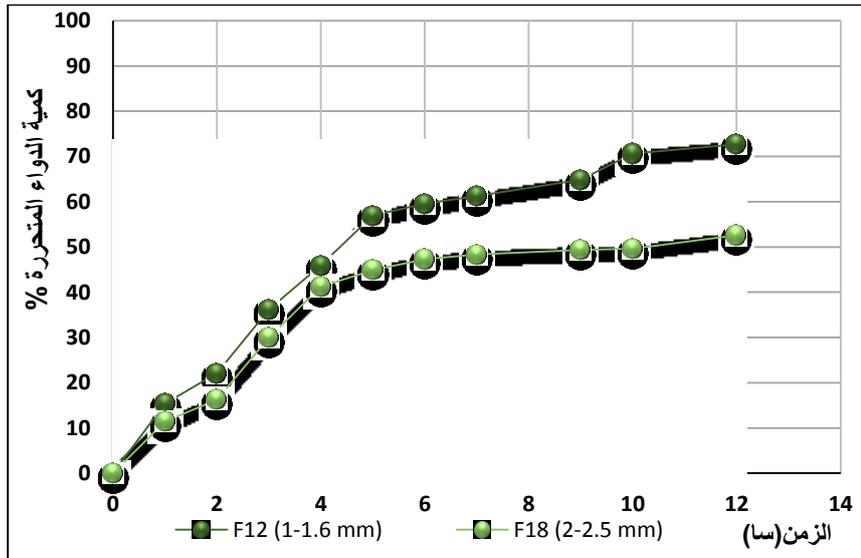
الشكل (25): تأثير أبعاد الحثيرات على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F3 و F9 و F15 (المحضرة باستخدام EC بتركيز 12%)



الشكل (26): تأثير أبعاد الحثيرات على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F10 و F16 (المحضرة باستخدام EU(RL) بتركيز 15%)



الشكل (27): تأثير أبعاد الحثيرات على تحرر الفوروسيمييد من الصيغ F17 و F11 (المحضرة باستخدام EU(RS) بتركيز 15%)



الشكل (28): تأثير أبعاد الحثيرات على تحرر الفوروسيمييد من الصيغ F18 و F12 (المحضرة باستخدام EC بتركيز 15%)

وجد من خلال دراسة المخططات السابقة أن صيغ الحثيرات المحضرة بأبعاد من (0.5-1 mm) قد حررت أعلى نسبة من الفوروسيمييد خلال 12 ساعة مقارنة بباقي الصيغ ($P < 0.05$) وكانت قيم DE هي الأعلى، تليها الصيغ المحضرة بأبعاد (1-1.6 mm) ثم الصيغ المحضرة بأبعاد (2-2.5 mm) باستثناء الصيغتين F3 بأبعاد حثيرات (0.5-1 mm) و F9 بأبعاد حثيرات (1-1.6 mm) فلم يكن هناك فرق جوهري واضح بين معدلات تحرري الصيغتين خلال 12 ساعة ($P > 0.05$)، وهذا قد يعود إلى أن أبعاد

الحثيرات في المجالين قريبة من بعضها لعدم وجود دراسة لتوزيع أبعاد الحثيرات بالتالي تكون النسبة الغالبة من الحثيرات متقاربة الأبعاد.

إن زيادة أبعاد الحثيرات يقلل من نسبة السطح إلى الحجم مما يقلل من سطح تماس الحثيرات مع السائل ويؤخر من تحرر المادة الدوائية.(101)(67)

• مما سبق نستنتج مايلي: تراوح التحرر البدئي للصيغ المختلفة في الساعات الثلاث الأولى بين 30% إلى 71%. وفي المراحل المتأخرة كان التحرر أبطأ وأكثر ضبطاً خاصة في الصيغ ذات التراكيز العالية من البوليمير. فقد حررت الصيغ ذات التركيز 8% والمحضرة باستخدام الإيدراجيت سواء كان RL أو RS بين 65% و 71% خلال الساعات الثلاث الأولى. أما الصيغ المحضرة بتركيز 12% و 15% باستخدام الإيدراجيت حررت بين 30% و 46% من الفوروسيمييد خلال الساعات الثلاث الأولى وكانت أعلى نسبة متحررة منها خلال 12 ساعة هي 85.76%. كذلك حررت الصيغ المحضرة بتركيز 8% من EC حوالي 63% من الدواء خلال الساعات الثلاث الأولى، أما الصيغ المحضرة بتركيز 12% و 15% باستخدام نفس البوليمير فحررت حوالي 30% إلى 40% من الفوروسيمييد خلال الساعات الثلاث الأولى وكانت أكثر انتظاماً وضبطاً في المراحل المتأخرة من التحرر. ويعود التحرر البدئي السريع من محافظ الصيغ المحضرة باستخدام البوليميرات المختلفة إلى تحسن خواص انحلالية الفوروسيمييد في وسط (pH=5.8). كما يعود الانخفاض في التحرر البدئي من الفوروسيمييد بزيادة تركيز البوليمير إلى زيادة تغطية سطح الحثيرات بجزيئات البوليمير مما يقلل من تماس المادة الدوائية مع المحل بالتالي يؤخر من تحرر المادة الدوائية.⁽⁹⁶⁾ بشكل عام نلاحظ أن التحرر البدئي للفوروسيمييد كان أقل في الصيغ المحضرة باستخدام إينيل السيللوز مقارنة بالصيغ المحضرة باستخدام الإيدراجيت ويفسر ذلك بأن طبيعة إينيل السيللوز الكارهة للماء تقلل من نفاذ المحل إلى جزيئات الدواء في القالب مما يؤخر من انتشارها إلى وسط الانحلال.⁽¹⁰²⁾

• مقارنة تحرر الصيغ المختلفة مع المعايير الدستورية (وفق دستور الأدوية البريطاني والأميركي) لإطالة تحرر الدواء وهي:⁽⁹²⁾⁽¹⁰³⁾

1. ألا يكون هناك تحرر سريع بداية التحرر أي ألا يتجاوز التحرر 20-30 % خلال الساعة الأولى إلى الثانية

2. أن يتم تحرير حوالي نصف كمية المادة الدوائية في نقطة وسطى من التحرر

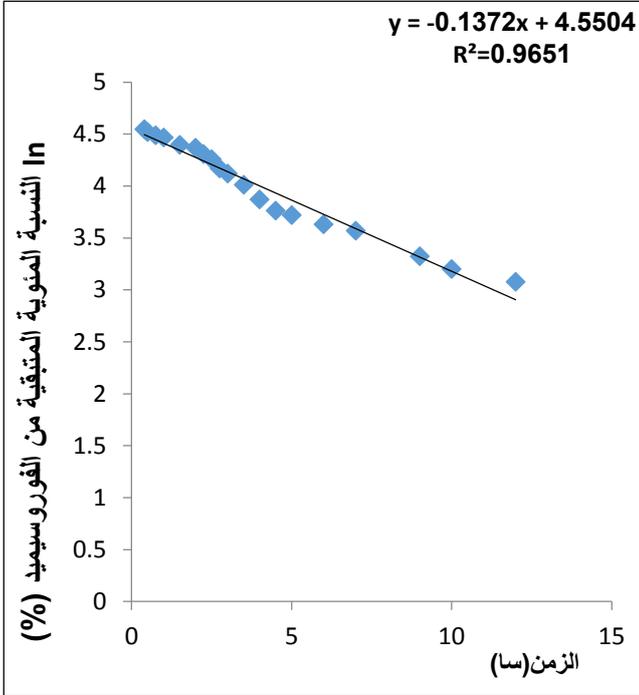
3. أن تتحرر معظم كمية المادة الدوائية أي حوالي 80% من الدواء في نقطة نهائية من التحرر.

نجد بأن عدداً من الصيغ قد نجحت في إطالة تحرير الفوروسيمييد لمدة 12 ساعة وهي الصيغ (F3 و F7 و F8 و F9 و F10). وبمقارنة المعايير السابقة مع نتائج تحرر الفوروسيمييد وقيم فعالية الانحلال لمحافظ الصيغ المحضرة نجد أن الصيغة F9 (المحضرة باستخدام EC بتركيز 12% وأبعاد من 1-1.6 mm)

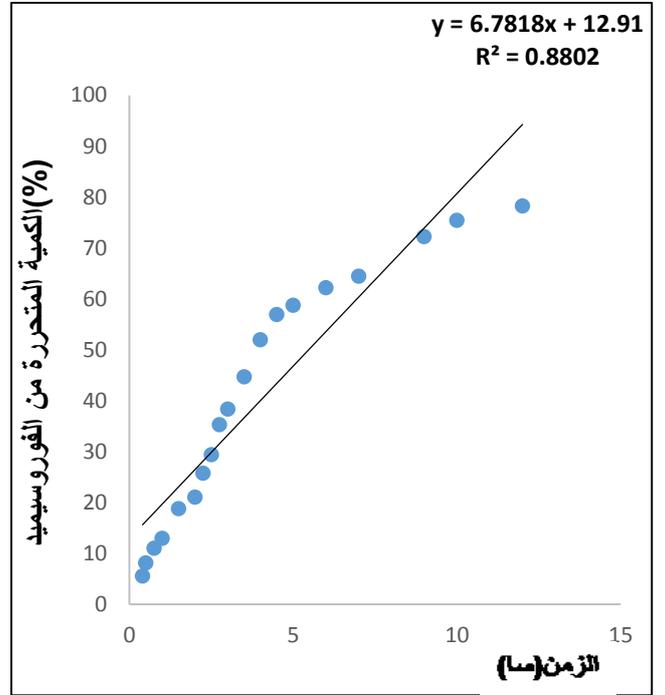
هي الصيغة الفضلى بين هذه الصيغ إذ أنها حررت حوالي 13% في الساعة الأولى وحوالي 62.3% بعد ست ساعات و 78.3% بعد 12 ساعة، وكانت فعالية الانحلال هي الأقل (DE=53.50%).

2.2 حرائك تحرر الدواء

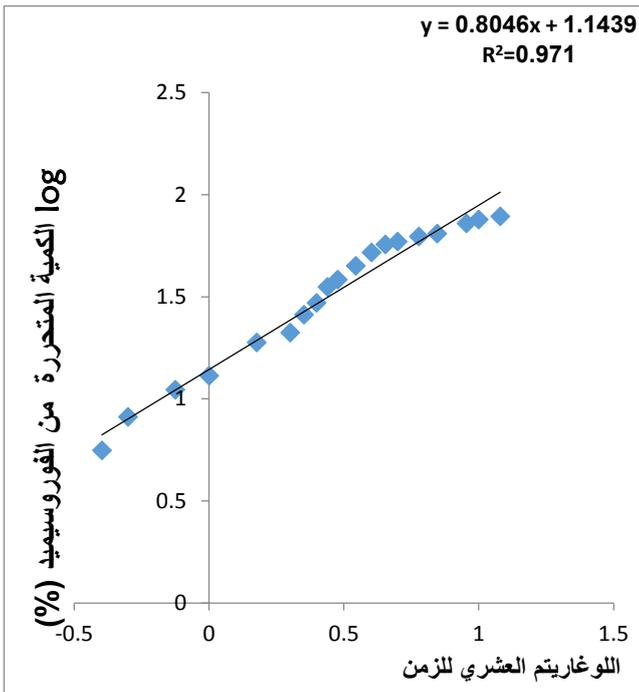
توضح الأشكال (29) و (30) و (31) و (32) الخطوط البيانية للصيغة المختارة F9 وفق نماذج التحرر المختلفة (الرتبة صفر، الرتبة الأولى، نموذج Higuchi، نموذج Korsmeyer-Peppas)



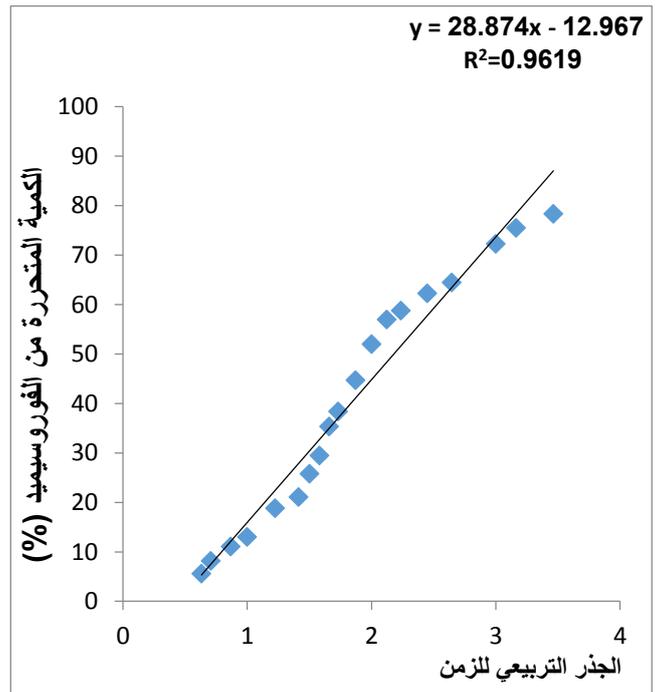
الشكل (30): الخط البياني الممثل لـ ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F9 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



الشكل (29): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F9 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



الشكل (32): الخط البياني الممثل لـ log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F9 بدلالة log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



الشكل (31): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F9 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

من خلال الخطوط البيانية السابقة تم حساب قيمة معامل التحديد (r^2)، يمكن اعتبار أي من النماذج السابقة معبرة عن التحرر في حال كانت قيمة معامل التحديد قريبة من الواحد. يوضح الجدول (16) قيم معاملات التحديد للصيغ المختلفة وفق نماذج التحرر السابقة.

الجدول (16) : قيم r^2 للصيغ المختلفة وفق نماذج التحرر المدروسة (الرتبة صفر، الرتبة الأولى، نموذج Higuchi، نموذج Korsmeyer–Peppas)

Formula	نوع البوليمير	تركيز البوليمير	أبعاد الحثيرات	r^2 Zero order	r^2 First order	r^2 Higuchi	r^2 Korsmyere-peppas	N Korsmyere-peppas
F1	RL	12%	0.5-1	0.85	0.97	0.95	0.96	0.82
F2	RS	12%	0.5-1	0.86	0.96	0.95	0.96	0.78
F3	EC	12%	0.5-1	0.89	0.97	0.97	0.97	0.76
F4	RL	8%	1-1.6	0.69	0.90	0.84	0.89	0.73
F5	RS	8%	1-1.6	0.69	0.86	0.83	0.87	0.83
F6	EC	8%	1-1.6	0.70	0.85	0.84	0.87	0.81
F7	RL	12%	1-1.6	0.85	0.85	0.95	0.96	0.82
F8	RS	12%	1-1.6	0.86	0.95	0.95	0.96	0.89
F9	EC	12%	1-1.6	0.88	0.96	0.96	0.97	0.80
F10	RL	15%	1-1.6	0.87	0.96	0.96	0.97	0.82
F11	RS	15%	1-1.6	0.87	0.95	0.96	0.96	0.87
F12	EC	15%	1-1.6	0.87	0.95	0.96	0.94	0.90
F13	RL	12%	2-2.5	0.76	0.86	0.91	0.86	0.85
F14	RS	12%	2-2.5	0.83	0.89	0.92	0.95	0.56
F15	EC	12%	2-2.5	0.88	0.92	0.95	0.95	0.61
F16	RL	15%	2-2.5	0.78	0.82	0.90	0.93	0.68
F17	RS	15%	2-2.5	0.83	0.88	0.93	0.95	0.66
F18	EC	15%	2-2.5	0.80	0.84	0.91	0.95	0.72

حررت الصيغ F1 و F2 و F3 الدواء وفق نموذج Higuchi والرتبة الأولى ولكنه أقرب للرتبة الأولى. هذا قد يعود إلى أن حثيرات هذه الصيغ محضرة بأبعاد قليلة مما يزيد من مساحة سطح تماس الحثيرات مع المحل مما يسمح بنفاذ سريع لوسط الانحلال إلى داخل القالب وبالتالي معامل انتشار أفضل للفوروسيميد وتححره من القالب بحركية من الرتبة الأولى. كما كان التححرر من الصيغ F4 و F5 و F6 أقرب للرتبة الأولى وهذا يعود إلى استخدام تراكيز قليلة من البوليمير في تحضير حثيرات هذه الصيغ مما يقلل من إمكانية تأخير تحرر المادة الدوائية ويسمح للمادة الدوائية بالنفاذ السريع إلى وسط الانحلال مما يعطي تحرراً من محافظ هذه الصيغ من الرتبة الأولى أيضاً.

كذلك حررت الصيغ F8 و F9 و F10 و F11 و F12 الدواء وفق نموذجي Higuchi والرتبة الأولى، بينما كان التححرر من الصيغ F7 و F13 و F14 و F15 و F16 و F17 و F18 أقرب لنموذج Higuchi.

تم تطبيق بيانات تحرر الفوروسيميد من الصيغ المحضرة على معادلة Korsmeyer-Peppas وإيجاد قيمة أس الانتشار n والذي يمثل ميل معادلة هذا النموذج وذلك من أجل التحقق من الآلية التي يتحرر وفقها الدواء من حثيرات المحافظ المحضرة. أظهرت معظم الصيغ خطية وفق نموذج Korsmeyer-Peppas وتراوحت قيمة أس الانتشار (n) في معظم الصيغ بين 0.43 و 0.85 وهذا يصف تحرراً من النمط **Anomalous transport (non-Fickian)** أي أن التححرر يتبع كل من آليتي الانتشار واسترخاء السلاسل. بينما تدل قيمة أس الانتشار في باقي الصيغ F8 و F11 و F12 و F13 على أن التححرر يتبع **Case II transport (Zero order)** أي أنه يجري وفق آلية استرخاء السلاسل أي أن الدواء يتحرر بتباعد سلاسل البوليمير عند تماس الأخير مع وسط الانحلال.

بشكل عام نلاحظ أن نموذج Higuchi هو المسيطر على التححرر في الصيغ المحضرة بأبعاد كبيرة (2-2.5 mm) كما تقل قيمة n مقارنة بباقي الصيغ بالتالي تكون تحرر الدواء أقرب إلى آلية الانتشار وفق نمط Fickian من تحرره بآلية استرخاء السلاسل حيث يقل سطح التماس مع وسط الانحلال ويزيد طول طريق الانتشار بالتالي يتأخر تحرر المادة الدوائية عبر سطح القالب إلى وسط الانحلال.

من خلال مما سبق نجد بأن عدة آليات قد تشاركت في تحرر الدواء من الصيغ المحضرة وقد تكون جرت بأوقات مختلفة أو خلال نفس الفترة بشكل آني أو مستمر وبمعدلات مختلفة.⁽¹⁰⁴⁾

3. الاستنتاجات

تم تحضير محافظ صلبة مطولة التأثير باستخدام أنواع مختلفة من البوليميرات (Eudragit RL، Eudragit RS و Ethyl Cellulose) وبتراكيز مختلفة (8، 12، 15)% وبأبعاد مختلفة (0.5-1، 1-1.6، 2-2.5) ملم. وتبين بعد دراسة تأثير اختلاف عوامل الصياغة على خواص المحافظ الناتجة ما يلي:

- كانت الصيغ المحضرة باستخدام Ethyl Cellulose الأبطأ تحريراً للفوروسيميد تليها الصيغ المحضرة باستخدام Eudragit RS ثم الصيغ المحضرة باستخدام Eudragit RL
- تأخر تحرر الفوروسيميد من محافظ الصيغ المختلفة بازدياد تركيز البوليمير المستخدم في التحضير حيث كانت الصيغ ذات التركيز الأعلى (15%) أبطأ تحريراً للفوروسيميد يليها الصيغ ذات التركيز (12%) ثم الصيغ ذات التركيز (8%)
- تأخر تحرر الفوروسيميد من محافظ الصيغ المختلفة بازدياد أبعاد الحثيرات المحضرة حيث كانت الصيغ المحضرة بأبعاد من (2-2.5) ملم الأبطأ تحريراً للمادة الدوائية تليها الصيغ ذات الأبعاد من (1-1.6) ملم ثم الصيغ ذات الأبعاد (0.5-1) ملم.

تم تحقيق الغاية المرجوة من هذا البحث وهي تحضير محافظ صلبة مطولة التأثير من الفوروسيميد وقد توصلنا إلى الصيغة الفضلى (F9) بين الصيغ المحضرة والقادرة على إطالة التحرر حتى 12 ساعة والتي تحوي (فوروسيميد 40 ملغ، EC 12%، لاكتوز 131 ملغ، تالك 2%، شمعات المغنسيوم 0.5%) بأبعاد من (1-1.6) ملم.

4. التوصيات والاقتراحات Suggestion and Recommendation

- دراسة تأثير عوامل صياغة أخرى على تحرر الفوروسيميد من المحافظ الصلبة مطولة التأثير مثل استخدام أنواع أخرى من البوليميرات وبتراكيز أخرى مختلفة
- دراسة تأثير طرق التحضير على تحرر الفوروسيميد من المحافظ الصلبة مطولة التأثير
- إجراء دراسات التحرر في الجسم الحي لمحافظ الصيغة الفضلى المحضرة في دراستنا وإيجاد علاقة بين التحرر في الزجاج والتحرر في الجسم الحي
- تطبيق الصيغة الفضلى على مواد فعالة أخرى ودراسة خواص المحافظ الناتجة.

5. المراجع

1. ISHA, CHUGH; NIMRATA, SETH; RANA, C.; SURBHI, GUPTA (2012). *Oral Sustained Drug Delivery System: An Overview*. International Research Journal of Pharmacy. **3(5)**, 57-62.
2. UMMADI, SATHISH; SHRAVANI, B.; RAGHAVENDRA, RAO N. G.; REDDY, M.; NAYAK, B. (2013). *Overview on Controlled Release Dosage Form*. International Journal of Pharma Sciences. **3(4)**, 258-269.
3. ROWE, RAYMOND; SHESKEY, PAUL; QUINN, MARIAN (2009). **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. (6th ed). London. Chicago: The Pharmaceutical Press.
4. URL: <http://www.drugs.com/furosemide.html> [Accessed Date: 20 OCT. 2015]
5. SOLANKI, N.; MAROTHIA, DEEPAK; RANA, A. (2011). *Formulation and Evaluation of Microcapsules of Furosemide*. American Journal of Pharmtech Research. **1(4)**, 244-247.
6. SWEETMAN, SEAN (2009). **Martindale, The Complete Drug Reference**. (36th ed). London. Chicago: Pharmaceutical Press.
7. HELLIWELL, M.; TAYLOR, D. (Feb 1993). *Solid oral dosage forms*. NCPI. **8(5)**, 313-317.
8. JAIMINI, MANISH; RAWAT, SAURABH (April-June 2013). *A Review on Immediate Release Drug Delivery System*. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. **4(2)**, 1721-1730.
9. COLE, GRAHAM (1998). *Evaluating Development and Production Costs: Tablets versus Capsules*. Pharmaceutical Technology Europe. **5**, 17-26.
10. ALLEN, LOYD.; ANSEL, HOWARD (2014). **Ansels Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System**. (10th ed) USA: Walter Kluwer Health.
11. PANDEY, VIMAL; SINGH, DEEPAK (2015). *Sustained Release Technologies: A Review*. International Journal of Applied Research. **1(6)**, 10-20.
12. QIU, YIHONG; ZHOU, DELIANG (Spring 2011). *Understanding Design and Development of Modified Release Solid Oral Dosage Forms*. Journal of Validation Technology. 23-32
13. BANKAR, U.; BANKARV, H.; GAIKWAD, D. (2012). *A Review on Sustained Release Drug Delivery System*. An International Journal of Pharmaceutical Sciences. **3(4)**, 2049-2063.
14. KAKAR, SATINDER; SINGH, RAMANDEEP; SEMWAL, ALOKA (2014). *Drug Release Characteristics of Dosage Forms: A Review*. Journal of Coastal Life Medicine. **2(4)**, 332-336.
15. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Guideline on The Pharmacokinetic and Clinical Evaluation of Modified Release Dosage Forms**. (20 NOV. 2014). European Union.
16. Loyd V Allen Jr (2013). *Pharmaceutical dosage forms: manufacturing and compounding*. In: **Remington: An Introduction To Pharmacy**. (22th ed). U.S.A: The Pharmaceutical Press.
17. BANKER, GILBERT; RHODES, CHRISTOPHER (2002). **Modern Pharmaceutics**. (4rd ed). Newyork. Pasel: Marcel Dekker Inc.

18. MISAL, RAVIKUMAR; WAGHMARE, ATISH; AQUEEL, AHAIKH; HATTIAMBIRE KULDEEP (2013). *Matrix Tablet: A Promising Technique for Controlled Drug Delivery*. Indo American Journal of Pharmaceutical Research. **3(4)**, 3791-3805.
19. RAGHAVENDRA, RAO; PRASANNA, RICHARD; RAJ, K; SANJEEV, NAYAK (Jul 2013). *Review on Matrix Tablet as Sustained Release*. International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences. **2(3)**, 1707-1717
20. WANI, MANISH; DEGHAN H. M.; POLSHETTIWAR SATISH; GADKARI AMOL (2008). *Controlled Released System - A Review*. Jourlib Journal.
21. BHOWMIK, DEBJIT; KUMAR K; DUTTA, AMITSANKAR; PASWAN, SHRAVAN (2012). *Trends In Scope and Opportunities of Control Release Oral Drug Delivery Systems*. Critical Review in Pharmaceutical Sciences. **1**, 20-33.
22. KRISHNA, VAMSY; SRINATH, K.; CHOWDARY, C. (2011). *Formulation Development and Evaluation of Divalproex Sodium Extended Release Tablet*. International Journal of Research Pharmaceutical and Biomedical Science. **2**, 809-832.
23. KUMAR, K.; BHOWMIK, DEBJIE; SRIVASTAVA, SHWETA; PASWAN, SHRAVAN (2012). *Sustained Release Drug Delivery System Potential*. The Pharma Innovation. **1(2)**, 48-60.
24. CHANDANA, NALLA; GOPINATH, HARISH; BHOWMIK, DEBJIT; WILLIAMKERI, I.; THIRUPATHI REDDY (January – March 2013). *Modified Release Dosage Forms*. Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences. **6(1)**, 13-21.
25. DIXIT, NAVIN; MAURYA, SHEO; SAGAR, BHANU (May-June 2013). *Sustained Release Drug Delivery System*. Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology. **1(3)**, 305-310.
26. CHOUDHARI, SJ.; SINGH, SR. (2014). *Extended Release Dosage Forms - Novel Drug Delivery System*. International Journal for Pharmaceutical Research Scholars. **3(2)**, 717-728.
27. RAJESH, ASIJA; HARISH, RATHI; SANGEETA, ASIJA (2012). *Sustained Released Drug Technology: A Review*. International Journal of Research in Pharmacy and Science. **2(4)**, 1-13.
28. RATNAPARKHI, P; GUPTA, P. (Mar 2013). *Sustained Release Oral Drug Delivery System - An Overview*. International Journal of Pharma Research & Review. **2(3)**, 11-21.
29. JAIN N. (2014). **Controlled and Novel Drug Delivery**. (1st ed). New Delhi: CBS.
30. MAMIDALA, RANJITH; RAMANA, VAMSHI; SANDEEP, G.; LINGAM MEKA; GANNU, RAMESH; YAMSANI MADHUSUDAN (2009). *Factors Influencing The Design and Performance of Oral Sustained/Controlled Release Dosage Forms*. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology. **2(3)**, 583-594.
31. KHALAN, LITESH; ALKUNTE, ATUL; BIRAJDAR, ARUNADEVI (2012). *Sustained Release Drug Delivery System: A Concise Review*. Pharmatutor Magazine.
32. KUNDAN, PATEL; MEHUL, PATEL; LAXMANBHAI, PATEL; NIMISH, PATHAK (2012). *An Overview: Extended Release Matrix Technology*. International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences. **1(2)**, 828-843.
33. CHIRAG, PATEL; TYAGI, SATYANAND (2012). *Novel Sustained Release Drug Delivery: A Modern Review*, Pharmatutor Magazine.

34. PATEL PRATIK; SHAH SHRENIK; PATEL KALPEN (2013). *A Detailed Review on Sustained Release Drug Delivery System*. International Journal of Medicine and Pharmaceutical Research. **1(1)**: 145-153.
35. NOKHODCHI, A.; NOROUZI-SANI, S.; SIAHI-SHADBAD, MR. (2002). *The Effect of Various Surfactants on The Release Rate of Propranolol Hydrochloride From Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) - Eudragit matrices*. Eur J Pharm Biopharm. **54(3)**, 349-56.
36. RAHAMATHULLAH, SHAIKH (2009). *Design and Evaluation of Controlled Release Layered Matrix Tablets of Paracetamol and Verapamil Hcl*. University of Sains Malaysia.
37. SHEN, STEVE; JASTI, BHASKARA; LI, XIAOLING (2006). Design of Controlled Release Drug Delivery Systems. In: Standard Handbook of Biomedical Engineering and Design. University of the Pacific, Stockton, California.
38. KUMAR, KIRAN; RAO RAMA; JAYAVEERA K. (2011). *Matrix Tablets as Controlled Drug Delivery Systems*. Indo American Journal of Pharmaceutical Research. **1(5)**, 407-414.
39. LACHMAN, LEON L.; HERBERT LIEBERMAN; KANIG JOSEPH (1986). **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy Sustained Release Dosage Form**. (3th ed). Philadelphia: LEA & FEBIGER.
40. URL: http://www.dow.com/dowwolff/en/industrial_solutions/polymers/ethylcellulose. [Accessed Date: 22 OCT. 2015]
41. RATHORE, ARVIND; SHARMA, NARENDRA; TIWARI, RAHUL (2013). *An Overview: Matrix Tablets as Controlled Release Drug Delivery System*. International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences. **2(4)**, 482-492.
42. NAGENDRAKUMAR, D; KESHAVSHETTI, G.; SHARDOR, G. (2013). *An Overview: Matrix Tablets as Sustained Release*. Recent Research in Science and Technology. **5(4)**, 36-45.
43. NEETU, KHATRI; AJAY, BILANDI; KUMAR, KATARIA; ANKIT, GUPTA (2013). *Patented Pharmaceutical Oral Controlled Release Matrix Tablets*. Journal of Biological and Scientific Opinion. **1(3)**, 263-270.
44. MANISH, JAIMININ; ABHAY, KOTHARI (2012). *Sustained Release Matrix Type Drug Delivery System: A Review*. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. **2(6)**, 142-148.
45. VELASCO, VICTORIA; FORD, JAMES; ROWE, PHILIP (1999). *Influence of Drug: Hydroxy Propyl Methyl Cellulose Ratio, Drug and Polymer Particle Size and Compression Force on The Release of Diclofenac Sodium From HPMC Tablets*. J Control Release. **57(1)**, 75-85.
46. PATEL, SARVASTKUMAR; KAUSHAL, ADITYA; BANSAL, ARVIND (2006). *Compression Physics In The Formulation Development of Tablets*. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems. **23**, 1-65.
47. URL: <http://pharmlabs.unc.edu/labs/tablets/intro.htm> [Accessed Date: 20 NOV. 2015]
48. CHOKSHI RINA; ZIA, HOSSEIN (Winter 2004). *Hot-Melt Extrusion Technique: A Review*. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. **3(1)**, 3-16.
49. CROWLEY, M.; FENG, Z.; REPKA, A.; THUMMA, S.; UPADHYE, B.; BATTU, K.; MCGINITY, W.; MARTIN, C. (2007). *Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I*. Drug Dev Ind Pharm. **33(9)**, 909-926.

50. ÖZGÜNEY, ISIK; SHUWISITKUL, DUANGRATANA; BODMEIER, ROLAND (2009). *Development and Characterization of Extended Release Kollidon® SR Mini-Matrices Prepared By Hot-Melt Extrusion*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. **73**, 140-145.
51. MEHUYS, ELS; REMON, JEAN; VERVAET, CHRIS (2005). *Production of Enteric Capsules By Means of Hot-Melt Extrusion*. European Journal of Pharmaceutical Sciences. **24**, 207-212.
52. VARMA, MANTHENA; KAUSHAL, ADITYA; GARG, ALKA; GARG, SANJAY (2004). *Factors Affecting Mechanism and Kinetics of Drug Release From Matrix-Based Oral Controlled Drug Delivery Systems*. American Journal of Drug Delivery January. **2(1)**, 43-57.
53. TARCHA, PETER (1990). **Polymers for Controlled Drug Delivery**. U.S.A. CRC PRESS.
54. SUJJA-AREEVATH, J.; MUNDAY, DL.; COX, PJ (1998). *Relationship Between Swelling, Erosion and Drug Release In Hydrophilic Natural Gum Mini-Matrix Formulations*. Eur J Pharm Sci. **6(3)**, 207-17.
55. MAGGI, L.; SEGALÉ, L.; TORRE, ML. (2002). *Dissolution Behaviour of Hydrophilic Matrix Tablets Containing Two Different Polyethylene Oxides (Peos) For The Controlled Release of a Water-Soluble Drug: Dimensionality Study*. Biomaterials. **23(4)**, 1113-1119.
56. CHEONG, LUCY; HENG, PAUL; WONG, LEE (1992). *Relationship Between Polymer Viscosity and Drug Release From A Matrix System*. Pharm Sci. **9(11)**, 1504-1510.
57. BETTINI, RUGGERO; CATELLANI, P.; SANTI, PATRIZIA (2001). *Translocation of Drug Particles in HPMC Matrix Gel Layer: Effect of Drug Solubility and Influence on Release Rate*. J Control Release. **70(3)**, 383-391.
58. TIMMINS, PETER; DELARGY, ANNE; HOWARD, JHON (Feb 1997). *Optimization and characterization of a pH-independent extended-release hydrophilic matrix tablet*. Pharm Dev Technol. **2(1)**, 25-31.
59. NELLORE, RANJANI; REKHI, GURVINDER; HUSSAIN, AJAZ; TILLMAN, LLOYD; AUGSBURGER, LARRY (Jan 1998). *Development of Metoprolol Tartarate Extended Release Matrix Tablet Formulations for Regulatory Policy Consideration*. J Control Release. **50(1-3)**, 247-56.
60. GHORI, MUHAMMAD; CONWAY, BARBARA (2015). *Hydrophilic Matrices for Oral Control Drug Delivery*. American Journal of Pharmacological Sciences. **3(5)**, 103-109.
- 61 FORD, JAMES, RUBINSTEIN, MICHAEL; MCCAUL, FIONAN; HOGAN, JOHN; EDGAR, PENNY (1987). *Importance of Drug Type, Tablet Shape and Added Diluents on Drug Release Kinetics From Hydroxy Propyl Methyl Cellulose Matrix Tablets*. Int J Pharm. **40(3)**, 223-234.
62. JOVANOVIC, M.; JOVICIC, G.; DURIC, Z. (1997). *Effects of Fillers and Lubricants on acetylsalicylic Acid Release Kinetics from Eudragit Matrix Tablets*. Drug Dev IndPharm. **23(6)**, 595-602.
63. MANDAL, TARUN (1995). *The Influence of Binding Solvents on Drug Release from Hydroxypropylmethylcellulose Tablets*. Drug Dev Ind Pharm. **21(12)**, 1389-1397.
64. KAWASHIMA, Y.; TAKEUCHI, H.; HINO, T. (Mars 1993). *Low-Substituted Hydroxypropylcelluloseas A Sustained-Drug Release Matrix Base or Disintegrant Depending on Its Particle size and Loading in Formulation*. Pharm Res. **10(3)**, 351-355.

65. KABANDA, L.; LEFEBVRE, RA.; VAN BREE, HJ. (1994). *In Vitro and in Vivo Evaluation In dogs and Pigs of A Hydrophilic Matrix Containing Propylthiouracil*. Pharm Res. **11(11)**, 1663-1668.
66. COBBY, JOHN; MAYERSOHN, MICHAEL; WALKER, GEORGE (1974). *Influence of Shape Factors on Kinetics of Drug Release from Matrix Tablets (II): Experimental*. J Pharm Sci. **63(5)**, 732-737.
67. HARUN, KURTAGIC; MUUSTAFA, MIMIC; ALISA, SELOVIC. (2013). *Effect of Particle Size on The Dissolution of Glibenclamide*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science. **5(3)**, 775-779.
68. COSTA, PAULO; LOBO, JOSE (2001). *Modelling and Comparison of Dissolution Profiles*. European Journal of Pharmaceutical Sciences. **13**, 123-133.
69. SHAH, JITENDRA; DESHPANDE, ASHWINI (2014). *Kinetic Modeling and Comparison of Invitro Dissolution Profiles*. World Journal of Pharmaceutical Sciences. **2(4)**, 302-309.
70. REDDY, K.; MUTALIK, SRINIVAS; REDDY, SRINIVAS (2003). *Once-Daily Sustained-Release Matrix Tablets Of Nicorandil: Formulation and In Vitro Evaluation*. AAPS PharmSciTech. **4(4)**, 1-7.
71. SHAIKH, HINA; KSHIRSAGAR, R.; PATIL, S. (2015). *Mathematical Models For Drug Release Characterization: A Review*. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. **4(4)**, 324-338.
72. DEORE, RAKESH; KAVITHA, KUNCHU; TAMIZHMANI, THEETHA (2010). *Preparation and Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Tramadol Hydrochloride Using Glyceryl Palmitostearate*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. **9(3)**, 275-281.
73. SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. (2001). *Modeling of Drug Release From Delivery Systems Based on Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)*. Advanced Drug Delivery Reviews. **48**, 139-157
74. AHMED, ISHTIAQ; RONI, MONZURUL; KIBRIA, GOLAM; ISLAM, MOHAMMAD; JALIL REZA-UL (2008). *In Vitro Release Kinetics Study of Ambroxol Hydrochloride Pellets Developed By Extrusion Spheronization Technique Followed By Acrylic Polymer Coating*. J. Pharm. Sci. **7(1)**, 75-81.
75. POPESCU, CARMEN; MANDA, PRASHANTH; JULURI, ABHISHEK; JANGA, KARTHIK; CIDDA MANASA; MURTHY, NARASIMHA (2015). *Enhanced Dissolution Efficiency of Zalepon Solid Dispersion Via Modified B-Cyclodextrin Molecular Inclusion Complex*. Journal of Pharma and Pharmaceutical Science. **1(1)**, 1-10.
76. MOIN, AFRASIM; SHIVAKUMAR, HG (2010). *Formulation of Sustained-Release Diltiazem Matrix Tablets Using Hydrophilic Gum Blends*. **9(3)**. 283-291.
77. YUKSEL, NILUFER; KANIK, ARZU; BAYKARA, TAMER (2000). *Comparison of in Vitro Dissolution Profiles By ANOVA-Based, Model-Dependent and -Independent Methods*. International Journal of Pharmaceutics. **209**, 57-67.
78. URL:<http://apps.who.int/phint/en/p/docf/> [Accessed Date: 26 NOV 2015]
79. NOKHODCHI, ALI; RAJA, SHAISTA; PATEL, PRIYA.; ASARE-ADDO, KOFI (2012). *The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems*. **2(4)**, 175-187.

80. GRANERO, G.; LONGHI, M.; MORA, M.; JUNGINGER, H.; MIDHA, K.; SHAH, V.; STAVCHANSKY, S.; DRESSMAN, J.; BARENDIS, J. (JUNE 2010). *Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Furosemide*. Journal of Pharmaceutical Sciences. **99(6)**, 2544-2556.
81. URL:<http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3440#section=2D-Structure> [Accessed Date: 3 DEC 2015]
82. URL:<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim240.htm>. [Accessed Date: 3 DEC 2015]
83. KLAUSNER, A.; LAVY, E.; STEPENSKY, D.; CSEREPES, E.; BARTA, M.; FRIEDMAN, M.; HOFFMAN, A. (Jul 2003). *Furosemide Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Gastroretentive Dosage Form Administration To Healthy Volunteers*. The Journal of Clinical Pharmacology. J Clin Pharmacol. **43(7)**, 711-720.
84. RAVNAN, SUSAN; RAVNAN, MARCUS; DEEDWANIA, PRAKASH (2002). *Diuretic Resistance and Strategies to Overcome Resistance in Patients with Congestive Heart Failure*. Congestive Heart Failure journal. **8(2)**, 80–85.
85. BRUYNE, L. (2003). *Mechanisms and Management of Diuretic Resistance in Congestive Heart Failure*. Postgrad Med J. **79(931)**, 268-271.
86. FARSHI, F.; CAPAN, Y; KES, S; HINCAL, A. (1995). *Formulation and Comparative Bioavailability of Conventional and Sustained-Release Furosemide Tablets*. STP pharma sciences. **5(5)**, 1995, 361-366.
87. OZDEMIR, N.; ORDU, S.; OZKAN, Y. (Aug 2000). *Studies of Floating Dosage Forms of Furosemide: In Vitro And In Vivo Evaluations of Bilayer Tablet Formulations*. Drug Dev Ind Pharm. **26(8)**, 857-866.
88. BHOOPATHI, S.; JAYANTHI, G.; SRIKANTH, S. (2013). *Formulation and In-Vitro Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Furosemide*. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. **2(6)**, 5052-5066.
89. JAIN, DEEPAK; VERMA, SOFIYA; SHUKLA, SHASHI; JAIN, ALOK; JAIN, PRAKASH; YADAV, PRIYANKA (2010). *Formulation and Evaluation of Gastroretentive Tablets of Furosemide (Evaluation Based on Drug Release Kinetics and Factorial Designs)*. J. Chem. Pharm. Res. **2(4)**, 935-978.
90. SAHU, ATUL; SINGH, SHAIENDRA; VERMA, AMITA (2011). *Formulation Development of Buoyant Controlled Release Tablets Containing Chitosan: Optimization of In-Vitro Dissolution and Release Kinetics*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. **3(2)**, 81-85.
91. NAGENDRAKUMAR, D.; REDDY, M.; KESHAVSHETTI, G.; SHARDOR, G. (2013). *Formulations of Sustained Release Matrix Tablets of Furosemide Using Natural And Synthetic Polymers*. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. **3(2)**, 1663-1684.
92. **British Pharmacopoeia**. (7thed). (2012). United Kingdom.
93. MASAREDDY, R.; KENDALKAR, P.; BELEKAR, A. (2012). *Effect of Polymers as Matrix System In Formulation of Sustained Release Theophylline Matrix Tablet*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. **4(4)**, 409-419.
94. AMIN, SAIMA (2007). **Biopharmaceutics**. Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Jamia Hamdard: New Delhi.

95. MADHAVI, NIMMATHOTA; SUDHAKAR, BEERAVELLI; RAVIKANTH, P; MOHON, KODISANA; MURTHY, KOLAPALLI (2012). *Formulation and Evaluation of Phenytoin Sodium Sustained Release Matrix Tablet*. Journal Bioequivalence and Bioavailability. **4(7)**, 128-133.
96. KAR, R.; MOHAPATRA, S.; BARIK, B. (April- June 2009). *Design and Characterization of Controlled Release Matrix Tablets of Zidovudine*. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. **2(2)**, 54-61.
97. KHALIL, YEHIA; HUSSAIN, AHMED (2008). *Some Variables Affecting the Formulation of Pentoxifylline (PTX) as a Solid Sustained Release Dosage Form*. Iraqi J.Pharm.Sci. **17(1)**.
98. HUSSEIN, AHMED; GHAREEB, MOWAFAQ; ABDULHUSSAIN, RENATA (2013). *Preparation And Characterization Of Meloxicam Colon Targeted Coated Tablets*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. **5(1)**, 338-342.
99. CHITHALURU, KALYANI; TADIKONDA, RAMARAO; GOLLAPUDI, RAJESH; KANDULA, KALYAN (2011). *Formulation and Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Losartan Potassium*. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. **4(3)**, 18-22.
100. CHANDRAN, S.; LAILA, ASGHAR; MANTHA, NEELIMA (2008). *Design and Evaluation of Ethyl Cellulose Based Matrix Tablets of Ibuprofen with pH Modulated Release Kinetics*. Indian J Pharm Sci. **70(5)**, 596-602.
101. KHADKA, PRAKASH; RO JIEUN; KIM, HYEONGMIN.; KIM, IKSOO; KIM, JEONG; CHO, JAE; YUN, GYIAE; LEE, JAEHWI (2014). *Pharmaceutical Particle Technologies: An Approach To Improve Drug Solubility, Dissolution And Bioavailability*. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. **9(6)**, 304-316.
102. EMEJE, MARTINS; KUNLE, OLOBAYO; OFOEFULE, SABINUS (2006). *Effect of The Molecular Size of Carboxymethylcellulose and Some Polymers On The Sustained Release of Theophylline From A Hydrophilic Matrix*. Acta Pharm. **56(3)**, 325-335.
103. The U.S. Pharmacopeial Convention. (2009). **USP 32-NF**. (27th). U.S.A.
104. HIGUCHI, T. (2006). *Mechanism of Sustained Action Medication*. J. Pharm Sci. **52(12)**, 1145-1148.

الملحق (1)

نتائج اختبار تجانس الوزن للمحافظ الصلبة المحضرة

نتائج اختبار تجانس الوزن لمحتوى محافظ الصيغتين F2 و F3

الصيغة F3		الصيغة F2		
[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	رقم المحفظة
1.33	196.2	0.85	200.6	1
2.14	203.1	0.31	198.3	2
0.57	197.7	0.40	199.7	3
3.40	205.6	1.15	201.2	4
0.98	196.9	2.41	203.7	5
0.37	198.1	0.81	197.3	6
1.18	196.5	0.35	199.6	7
1.83	195.2	0.71	197.5	8
0.68	200.2	2.31	203.5	9
0.98	196.9	1.21	196.5	10
0.13	199.1	0.10	199.1	11
0.72	197.4	0.70	200.3	12
1.18	196.5	1.35	201.6	13
2.65	204.1	0.76	197.4	14
1.13	196.6	0.11	198.7	15
3.30	205.4	1.87	195.2	16
1.39	201.6	2.52	193.9	17
1.78	195.3	0.60	200.1	18
1.13	196.6	0.76	197.4	19
0.47	197.9	1.16	196.6	20

نتائج اختبار تجانس الوزن لمحتوى محافظ الصيغتين F4 و F5

الصيغة F5		الصيغة F4		
[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	رقم المحفظة
0.47	199.1	3.13	203.8	1
1.50	195.2	0.87	195.9	2
0.57	199.3	1.73	194.2	3
0.04	198.1	1.83	194	4
1.10	196	1.68	194.3	5
0.94	196.3	0.82	196	6
1.95	194.3	1.81	201.2	7
0.67	199.5	1.91	201.4	8
1.85	194.5	1.83	194	9
1.48	201.1	1.91	201.4	10
2.08	202.3	1.66	200.9	11
1.45	195.3	2.57	202.7	12
1.98	202.1	1.68	194.3	13
1.63	201.4	1.73	194.2	14
1.02	200.2	1.17	195.3	15
1.10	196	1.36	200.3	16
0.89	196.4	1.63	194.4	17
1.25	195.7	0.60	198.8	18
1.18	200.5	1.22	195.2	19
0.97	200.1	1.31	200.2	20

نتائج اختبار تجانس الوزن لمحتوى محافظ الصيغتين F6 و F7

الصيغة F7		الصيغة F6		
[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	رقم المحفظة
1.64	202.3	0.03	196.5	1
1.12	196.8	0.94	198.3	2
0.02	199	1.96	200.3	3
0.92	197.2	0.69	195.1	4
0.74	200.5	1.15	194.2	5
0.92	197.2	0.13	196.2	6
0.19	199.4	1.15	198.7	7
0.02	199	0.03	196.5	8
0.27	198.5	0.43	195.6	9
0.84	200.7	0.33	195.8	10
0.49	200	0.64	197.7	11
1.19	201.4	0.84	198.1	12
0.22	198.6	0.53	195.4	13
0.44	199.9	0.28	195.9	14
0.77	197.5	0.84	194.8	15
0.49	200	0.38	197.2	16
0.32	198.4	0.53	197.5	17
0.22	198.6	1.60	193.3	18
1.02	197	0.89	194.7	19
0.17	198.7	0.38	197.2	20

نتائج اختبار تجانس الوزن لمحتوى محافظ الصيغتين F8 و F9

الصيغة F9		الصيغة F8		
[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	رقم المحفظة
0.74	197.3	1.05	197.5	1
0.41	199.6	0.40	198.8	2
1.22	201.2	0.60	198.4	3
3.73	206.2	0.40	198.8	4
0.16	199.1	0.15	199.3	5
0.04	198.7	0.25	199.1	6
0.49	197.8	0.10	199.4	7
0.24	198.3	0.90	197.8	8
0.69	197.4	0.60	198.4	9
0.26	199.3	0.15	199.3	10
0.81	200.4	0.30	199	11
1.00	196.8	0.50	198.6	12
1.45	195.9	0.75	198.1	13
0.69	197.4	0.80	198	14
1.05	196.7	1.40	196.8	15
0.26	199.3	0.35	198.9	16
0.59	197.6	0.46	200.5	17
1.30	196.2	0.40	198.8	18
0.56	199.9	0.90	197.8	19
0.87	200.5	0.50	198.6	20

نتائج اختبار تجانس الوزن لمحتوى محافظ الصيغتين F10 و F11

الصيغة F11		الصيغة F10		
[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	رقم المحفظة
0.81	200.35	0.12	199.9	1
0.31	199.35	0.47	200.6	2
0.81	200.35	0.52	200.7	3
0.80	197.15	0.07	199.8	4
0.60	197.55	0.64	198.4	5
0.72	197.3	0.19	199.3	6
0.28	199.3	0.89	197.9	7
0.22	198.3	0.32	200.3	8
0.93	196.9	0.02	199.7	9
0.13	199	0.19	199.3	10
0.15	198.45	0.37	200.4	11
2.17	203.05	0.97	201.6	12
0.56	199.85	0.42	200.5	13
0.67	197.4	0.24	199.2	14
0.52	197.7	0.02	199.7	15
0.70	197.35	0.24	199.2	16
0.02	198.7	0.34	199	17
1.20	196.35	0.49	198.7	18
0.53	199.8	0.29	199.1	19
0.91	200.55	0.22	200.1	20

نتائج اختبار تجانس الوزن لمحتوى محافظ الصيغتين F12 و F13

الصيغة F13		الصيغة F12		
[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	رقم المحفظة
1.14	194.5	1.10	197.3	1
1.19	199.1	0.15	199.2	2
0.84	198.4	1.50	196.5	3
2.41	201.5	0.60	200.7	4
1.35	194.1	0.95	201.4	5
0.74	195.3	1.30	196.9	6
1.30	199.3	0.55	198.4	7
1.25	194.3	1.15	197.2	8
0.94	194.9	0.65	200.8	9
1.80	200.3	1.35	202.2	10
1.04	194.7	0.20	199.1	11
1.35	199.4	2.61	204.7	12
0.79	198.3	0.15	199.2	13
1.19	194.4	0.50	198.5	14
1.30	194.2	0.40	198.7	15
0.99	194.8	0.30	200.1	16
0.89	198.5	0.15	199.8	17
0.89	195	1.10	197.3	18
1.30	194.2	0.50	200.5	19
1.50	199.7	0.95	201.4	20

نتائج اختبار تجانس الوزن لمحتوى محافظ الصيغتين F14 و F15

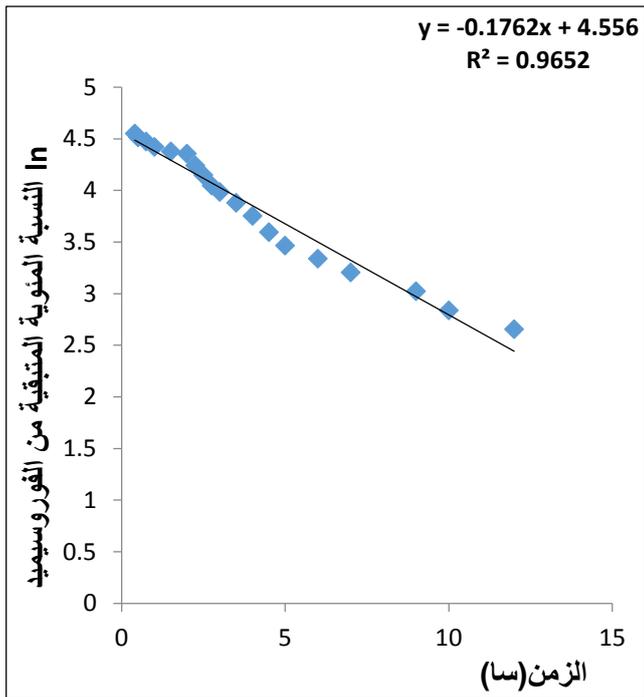
الصيغة F15		الصيغة F14		
[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	رقم المحفظة
0.59	197.2	0.60	198.3	1
1.00	196.4	0.10	199.3	2
1.17	200.7	0.11	199.7	3
3.54	205.4	1.20	197.1	4
0.95	196.5	0.40	198.7	5
1.50	195.4	0.86	201.2	6
0.59	197.2	0.41	200.3	7
0.26	198.9	1.11	201.7	8
0.34	197.7	1.30	196.9	9
1.00	196.4	0.85	197.8	10
0.06	198.5	0.91	201.3	11
1.52	201.4	0.75	198	12
0.01	198.4	0.41	200.3	13
0.80	196.8	0.96	201.4	14
0.29	197.8	1.26	202	15
0.51	199.4	0.90	197.7	16
0.24	197.9	0.65	198.2	17
0.95	196.5	0.86	201.2	18
0.82	200	0.45	198.6	19
0.36	199.1	0.31	200.1	20

نتائج اختبار تجانس الوزن لمحتوى محافظ الصيغ F16 و F17 و F18

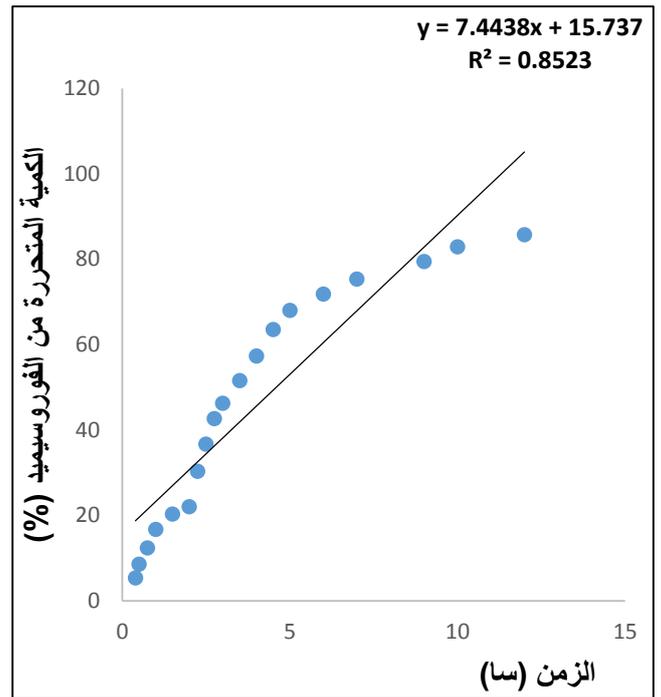
الصيغة F18		الصيغة F17		الصيغة F16		
وزن محتوى المحفظة (ملغ)	[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	وزن محتوى المحفظة (ملغ)	[فرق وزن محتوى المحفظة عن الوزن الوسطي]/الوزن الوسطي*100(%)	رقم المحفظة
203.9	2.65	201.4	0.31	205.6	3.94	1
197.6	0.52	203.4	1.30	204.2	3.24	2
199.4	0.39	205.2	2.20	194.6	1.62	3
203.7	2.55	194.8	2.98	195.3	1.26	4
196.8	0.92	197.5	1.63	192.4	2.73	5
195.9	1.37	195.6	2.58	195.9	0.96	6
199.6	0.49	197.5	1.63	194.9	1.47	7
197.7	0.47	205.6	2.40	193.3	2.28	8
199	0.19	201.7	0.46	205.8	4.04	9
194.3	2.18	202.2	0.71	198.1	0.15	10
201.7	1.55	204.8	2.00	195.1	1.37	11
199.9	0.64	195.8	2.48	193.6	2.12	12
198.6	0.02	196.7	2.03	195	1.42	13
201.9	1.65	204.3	1.75	205	3.64	14
196.9	0.87	196.4	2.18	195	1.42	15
203.5	2.45	202.9	1.06	206.3	4.30	16
197.2	0.72	203	1.11	195.2	1.31	17
195.3	1.68	204.2	1.70	199.5	0.86	18
196.1	1.27	206.3	2.75	195.6	1.11	19
193.5	2.58	196.3	2.23	195.6	1.11	20

الملحق (2)

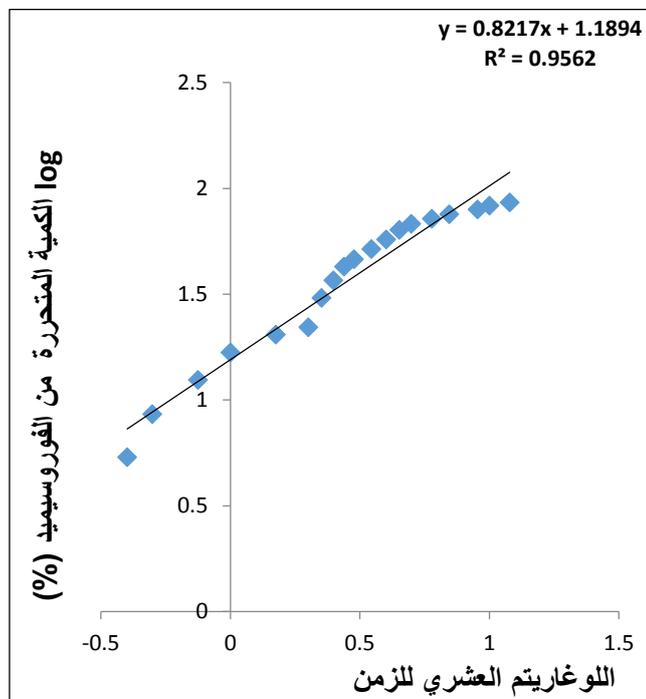
منحنيات تحرر الفيروسيميدي من المحافظ الصلبة المحضرة



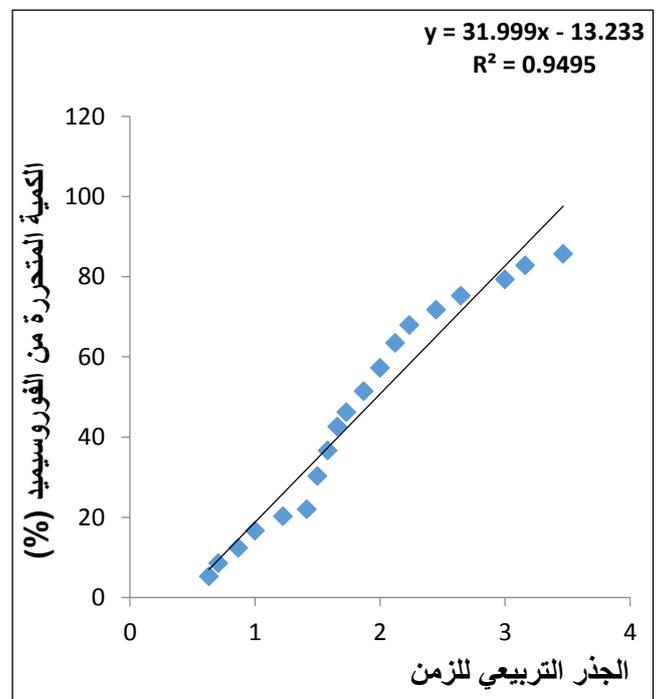
الشكل (34): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F1 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



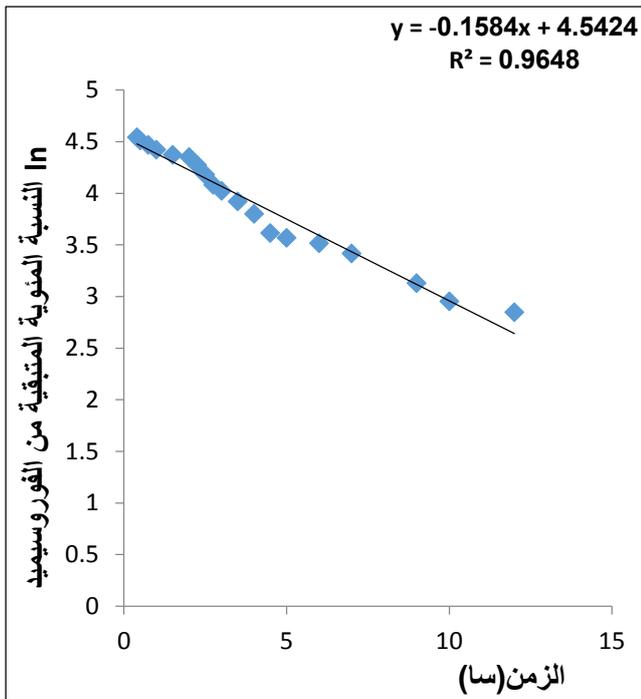
الشكل (33): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F1 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



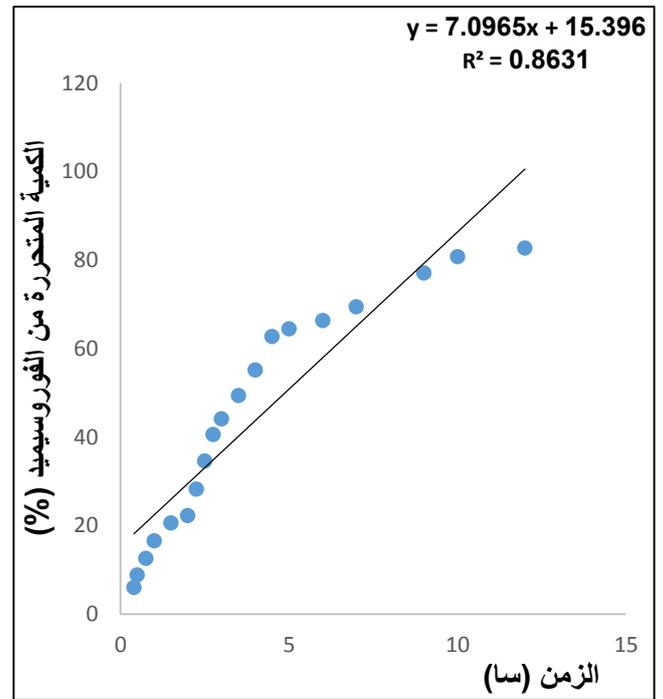
الشكل (36): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F1 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



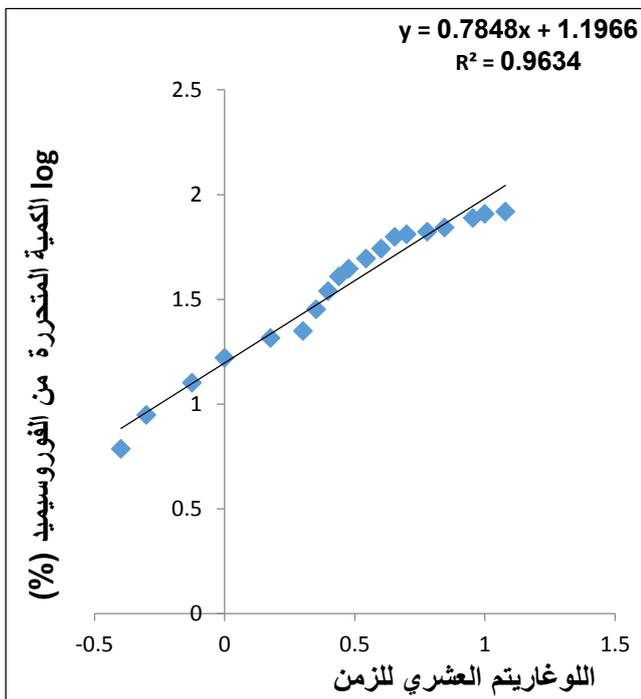
الشكل (35): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F1 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



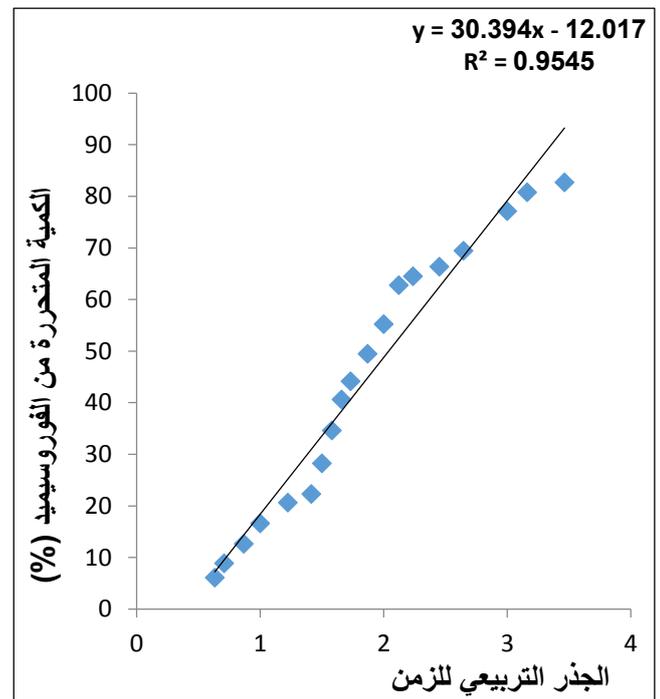
الشكل (38): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F2 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



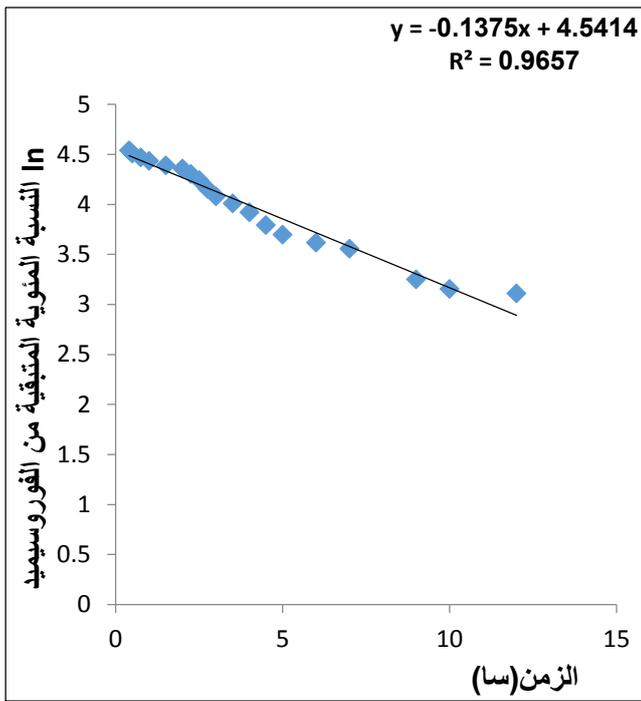
الشكل (37): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F2 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



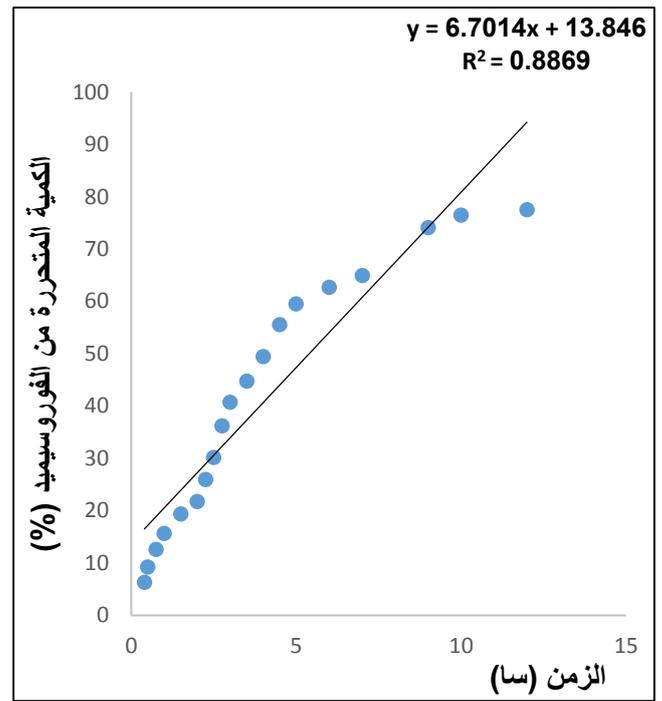
الشكل (40): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F2 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



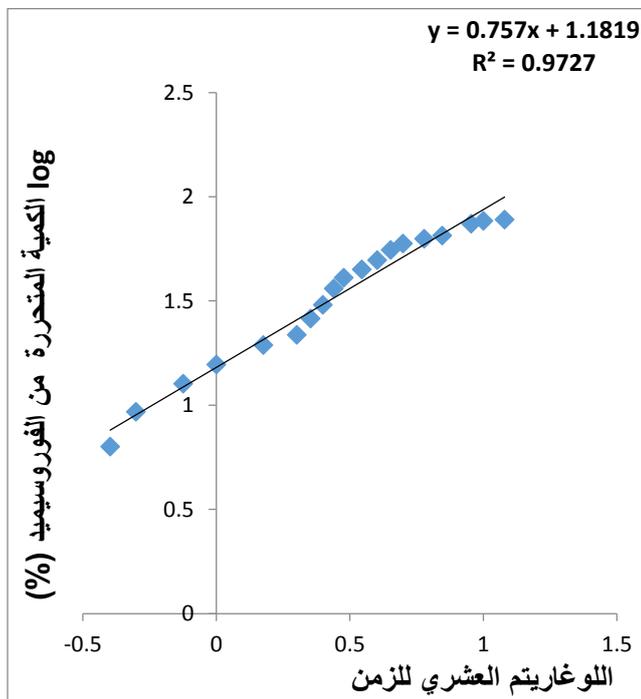
الشكل (39): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F2 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



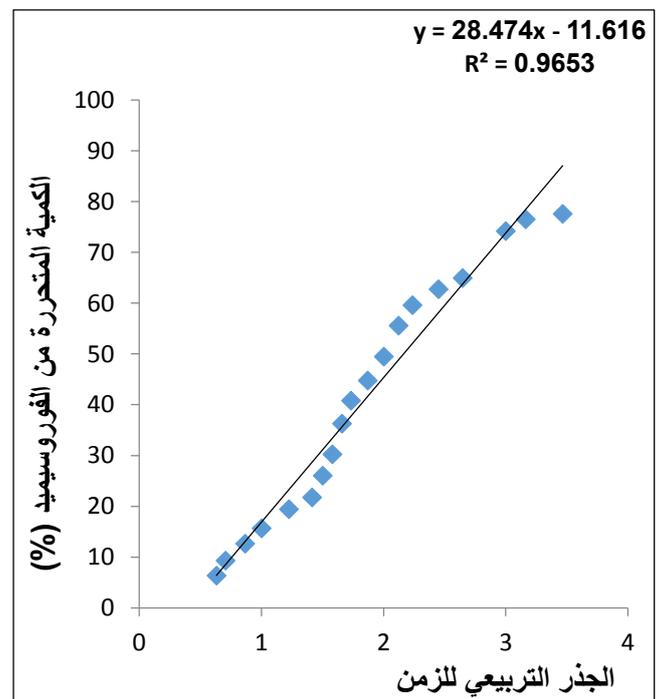
الشكل (42): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F3 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



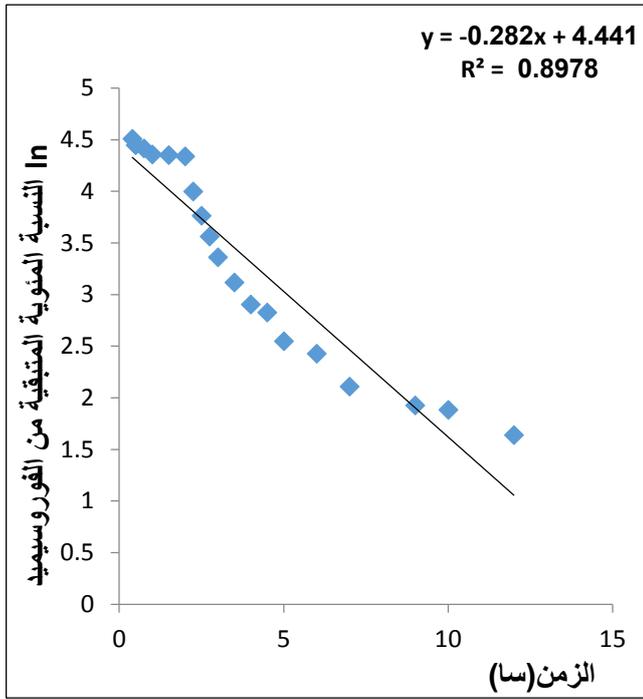
الشكل (41): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F3 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



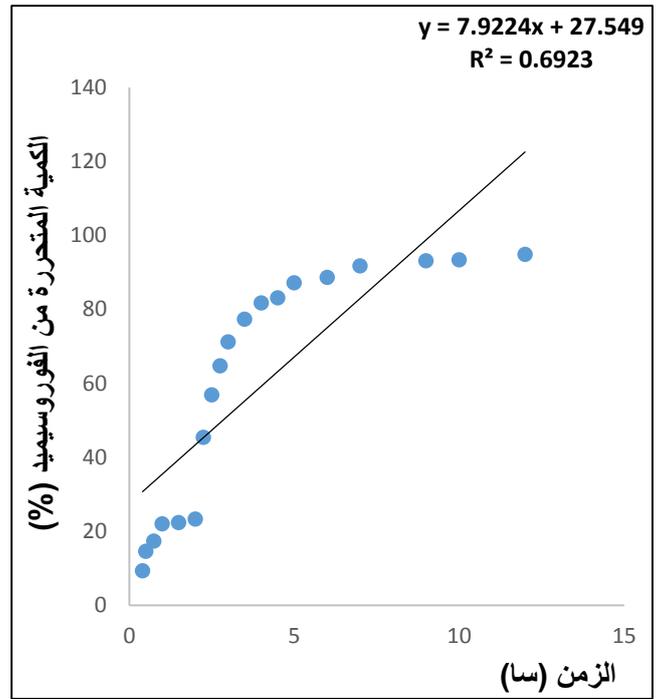
الشكل (44): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F3 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



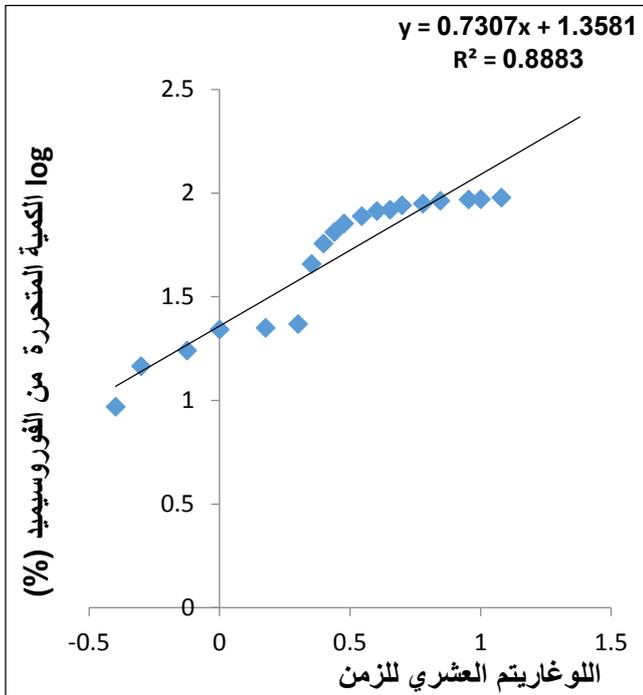
الشكل (43): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F3 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



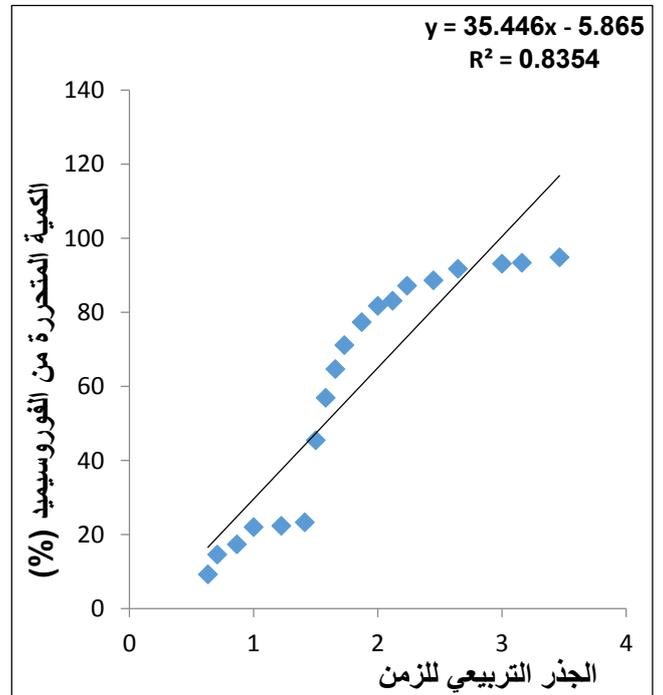
الشكل (46): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F4 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



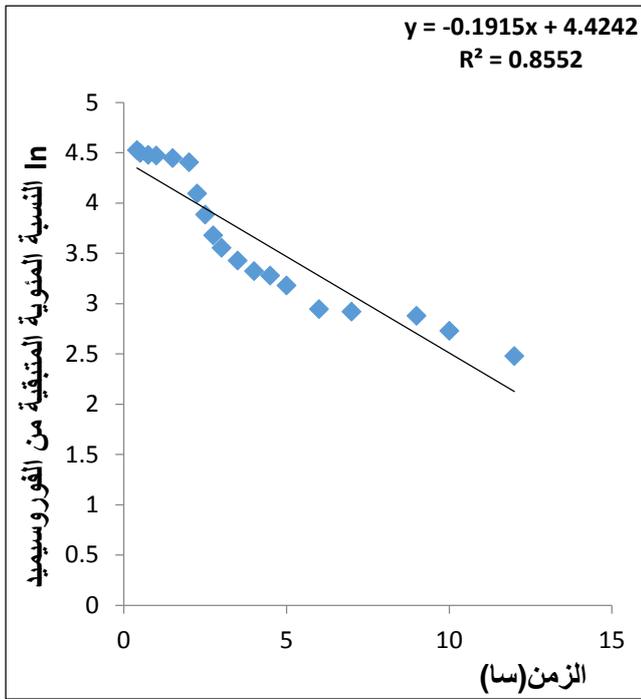
الشكل (45): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F4 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



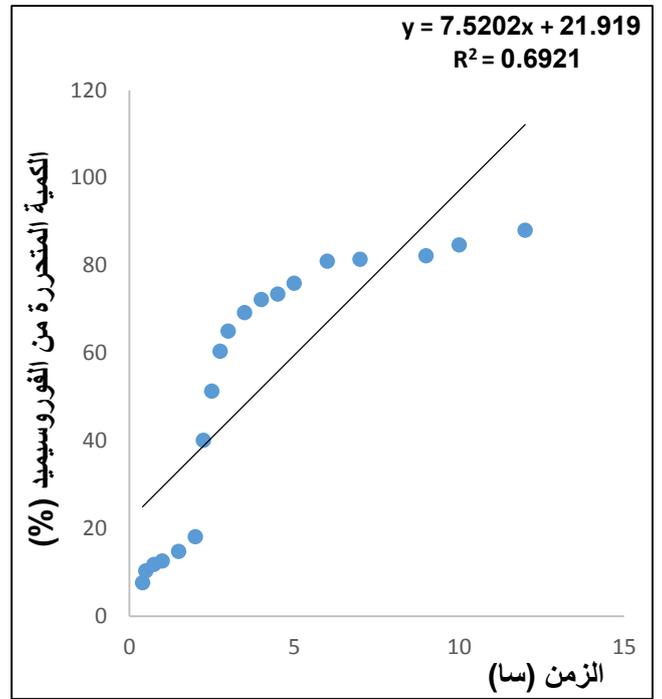
الشكل (48): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F4 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



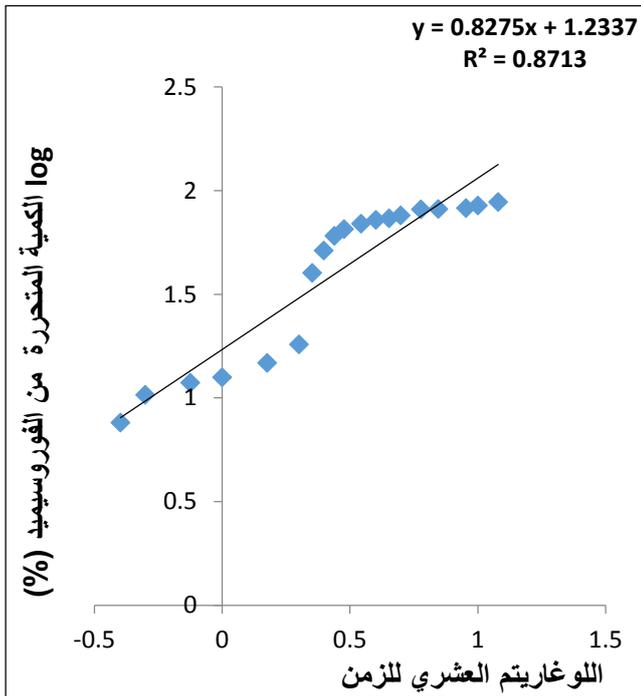
الشكل (47): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F4 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



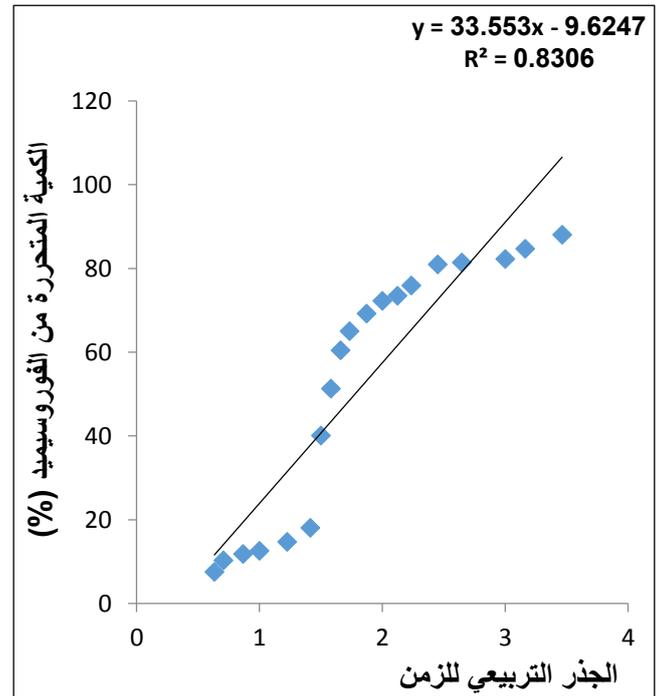
الشكل (50): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F5 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



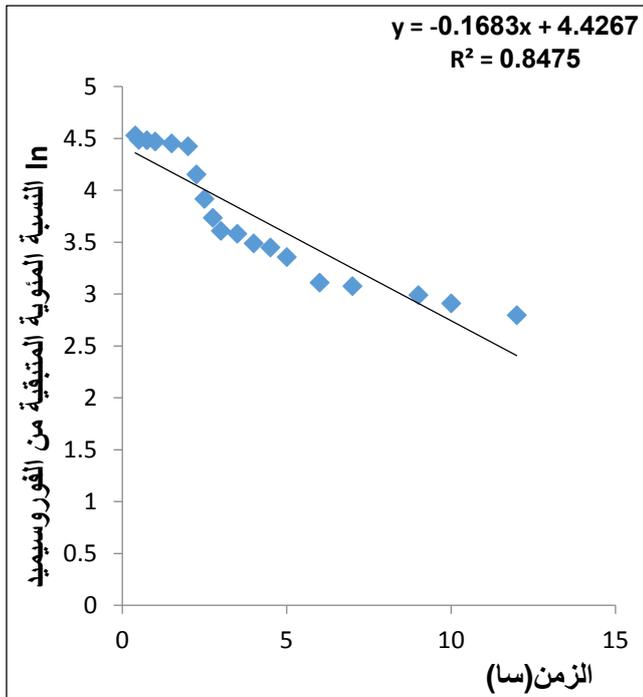
الشكل (49): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F5 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



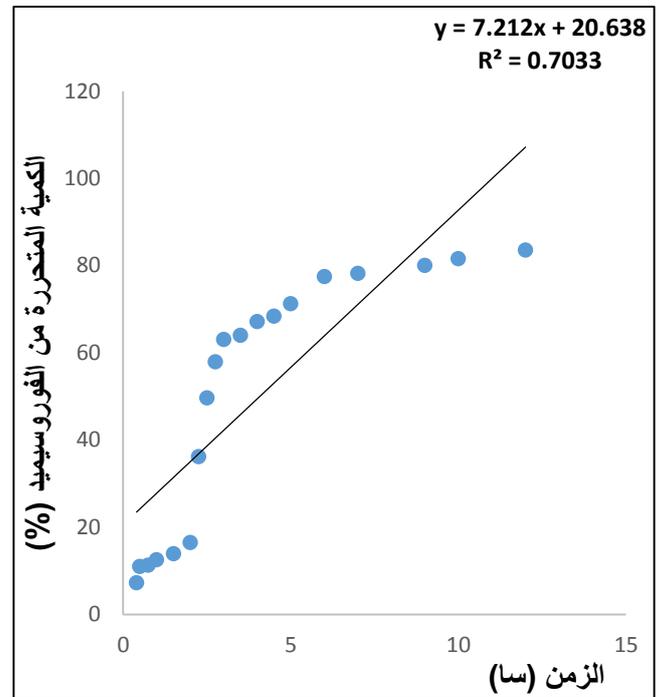
الشكل (52): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F5 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



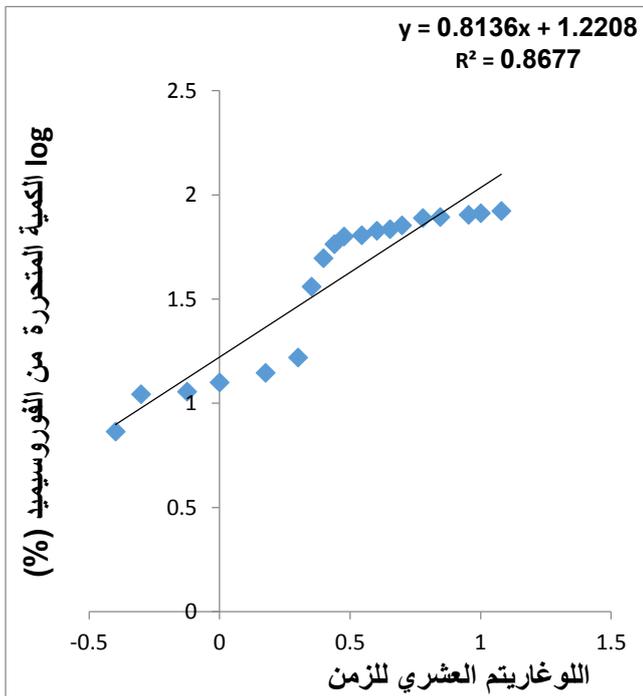
الشكل (51): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F5 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



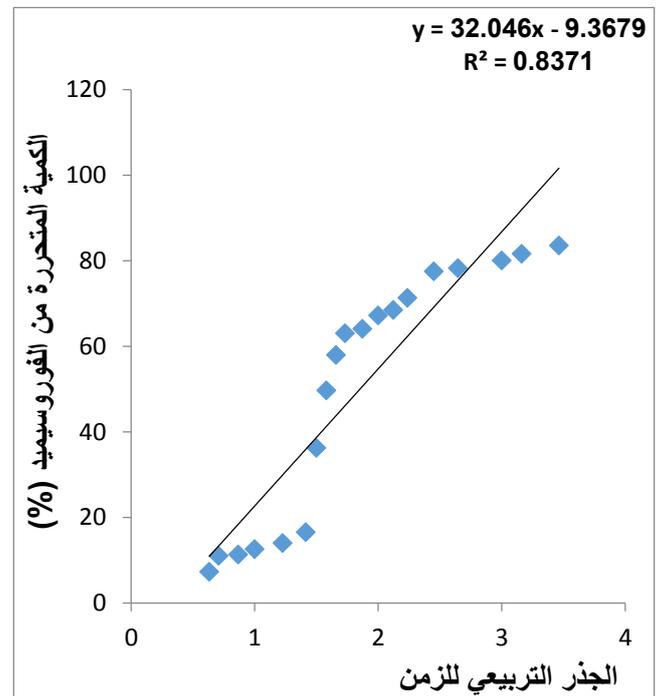
الشكل (54): الخط البياني الممثل لـ ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F6 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



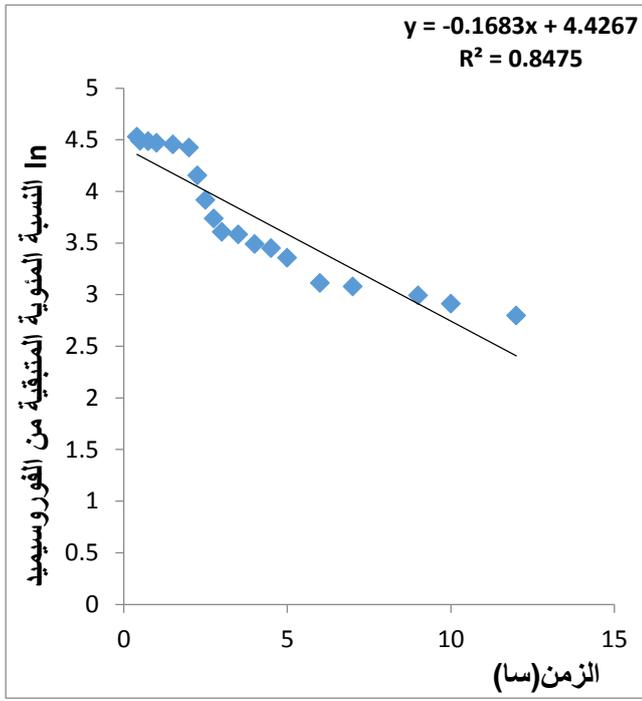
الشكل (53): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F6 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



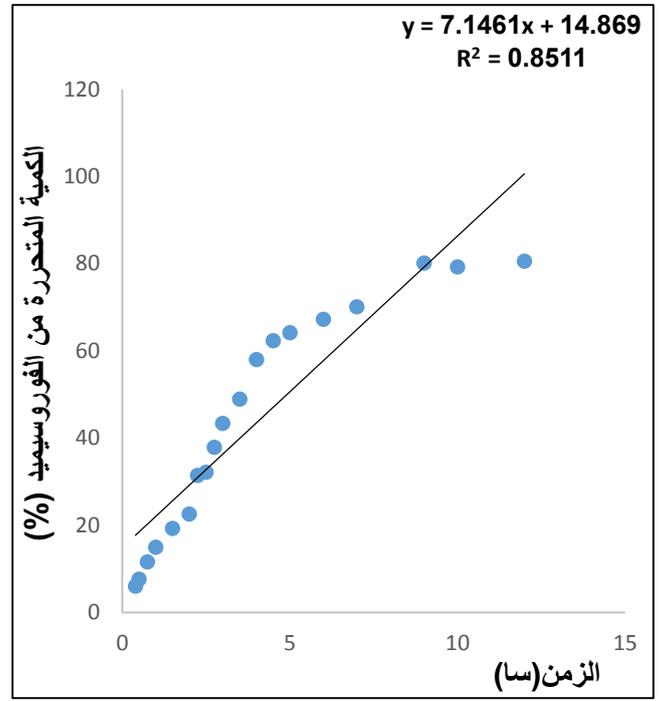
الشكل (56): الخط البياني الممثل لـ log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F6 بدلالة log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



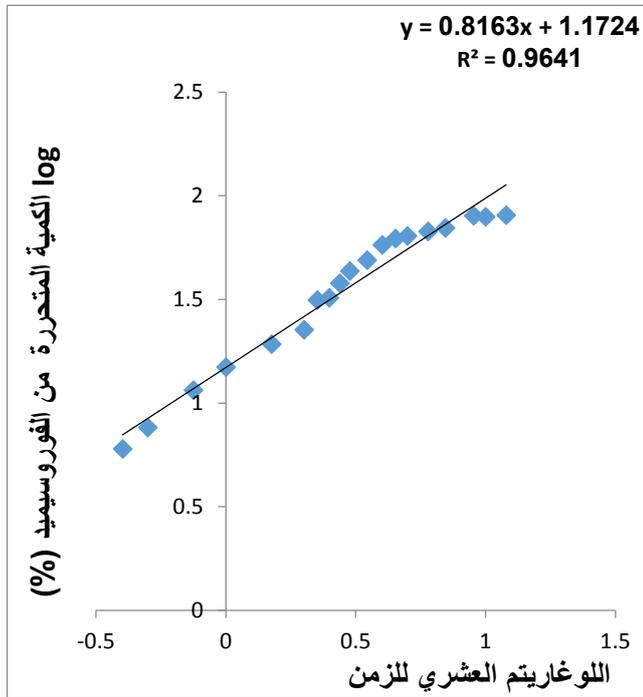
الشكل (55): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F6 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



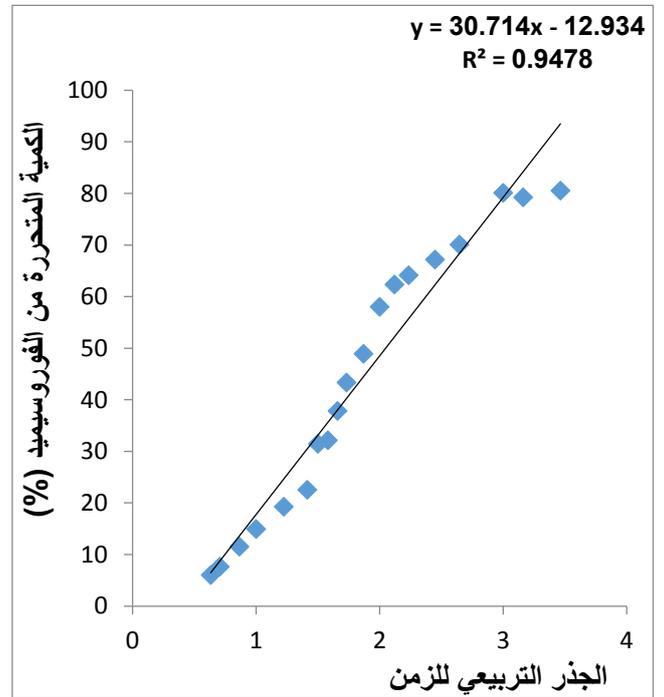
الشكل (58): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F7 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



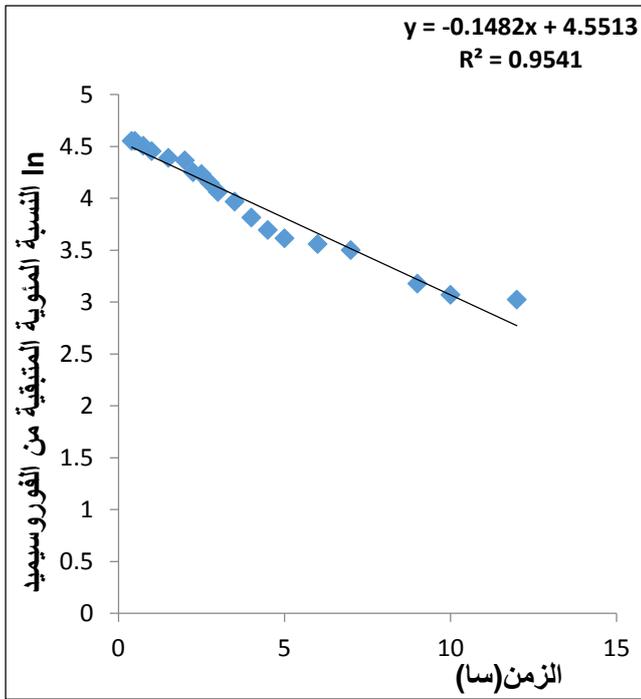
الشكل (57): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F7 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



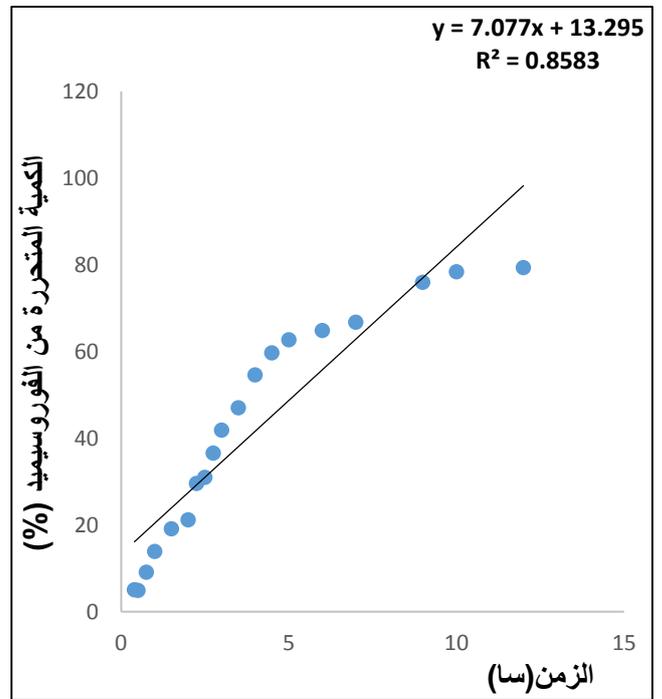
الشكل (60): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F7 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmever-Pennas)



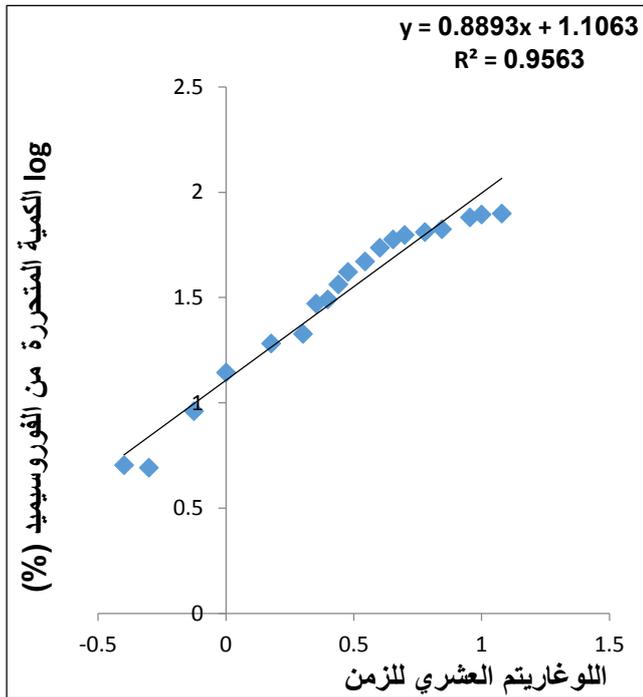
الشكل (59): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F7 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



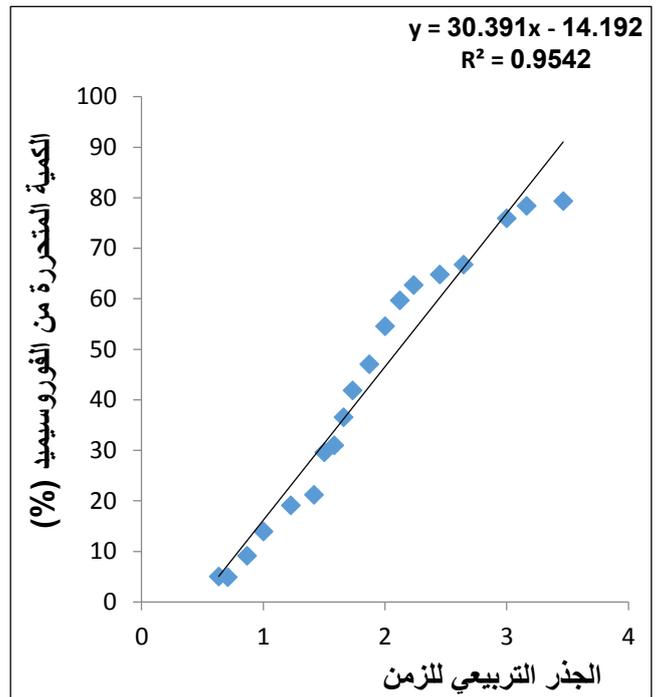
الشكل (62): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F8 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



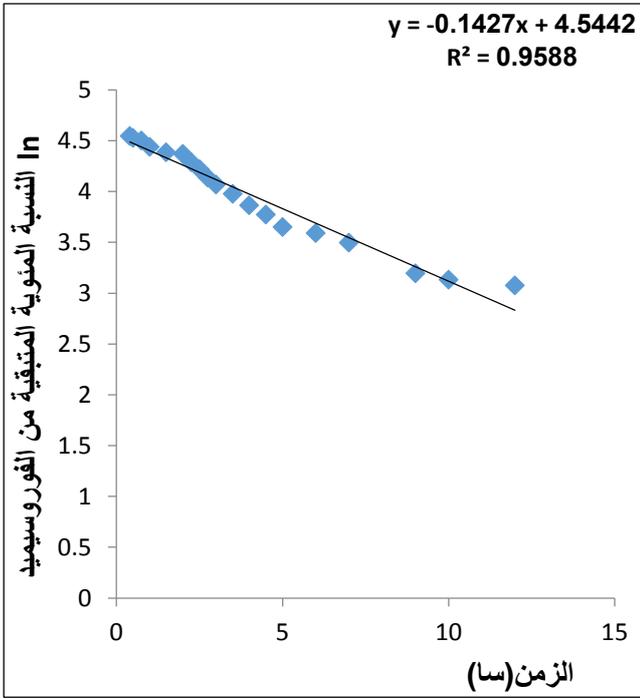
الشكل (61): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F8 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



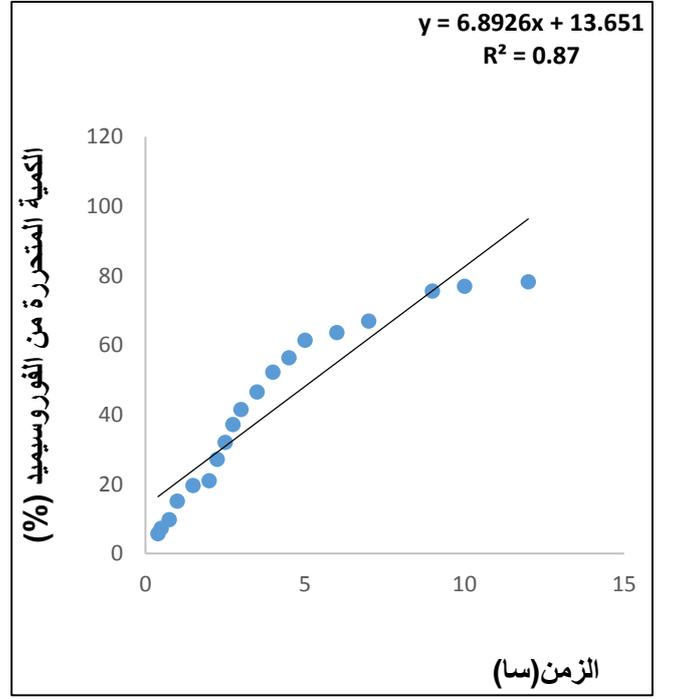
الشكل (64): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F8 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



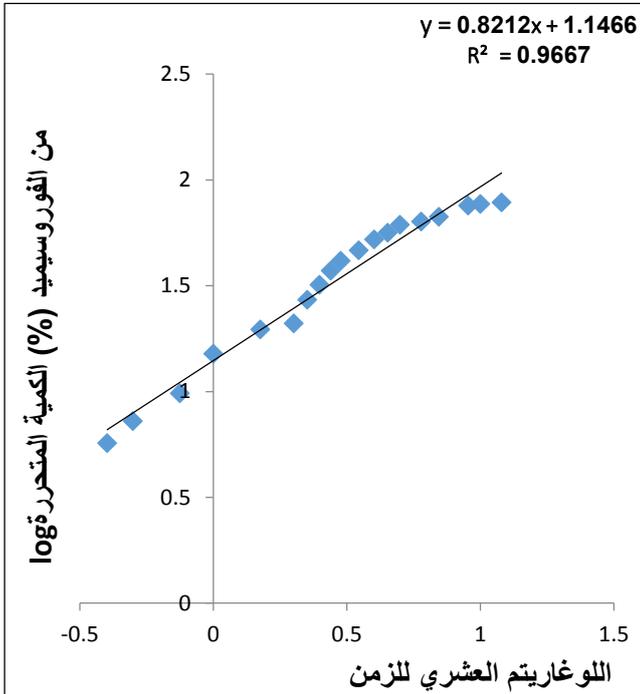
الشكل (63): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F8 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



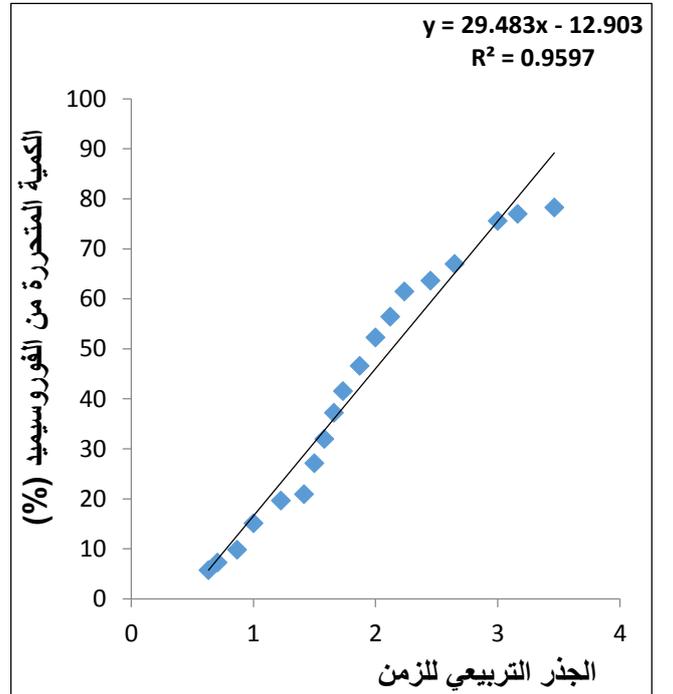
الشكل (66): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F10 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



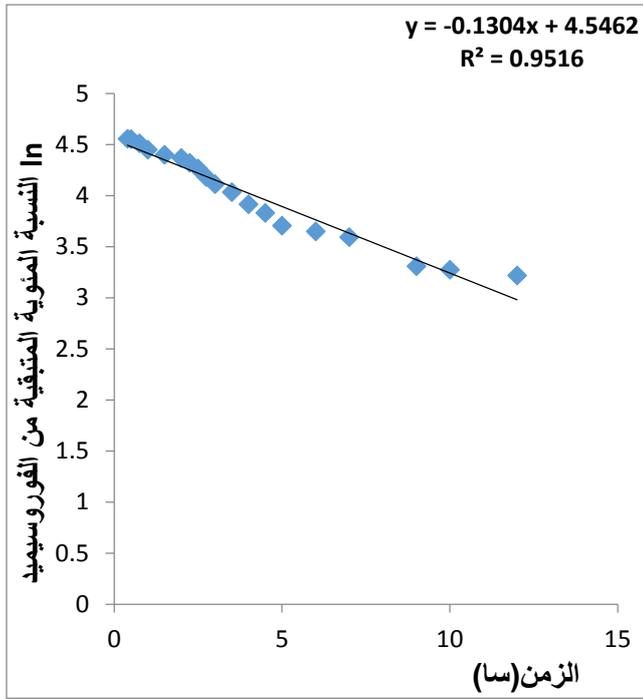
الشكل (65): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F10 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



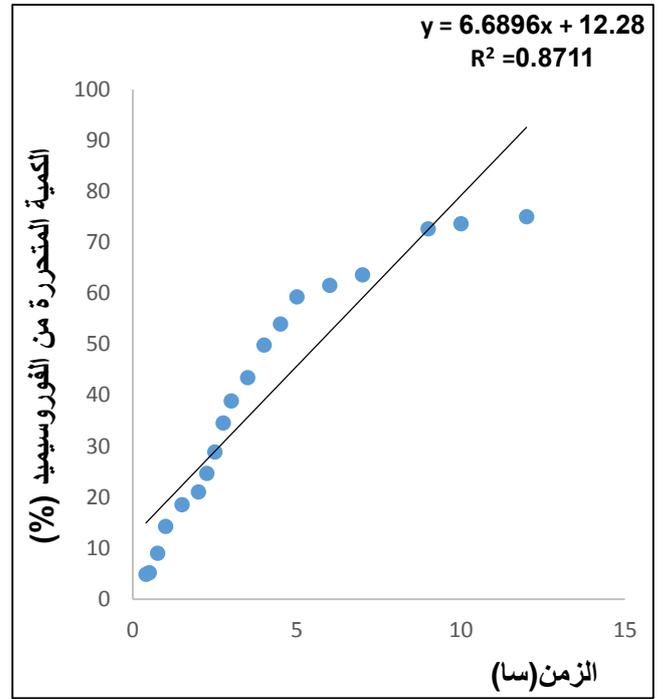
الشكل (68): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F10 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



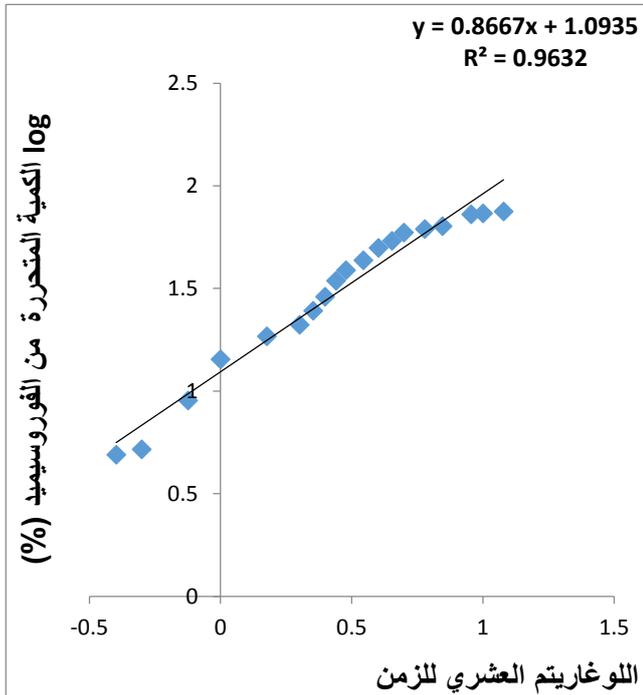
الشكل (67): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F10 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



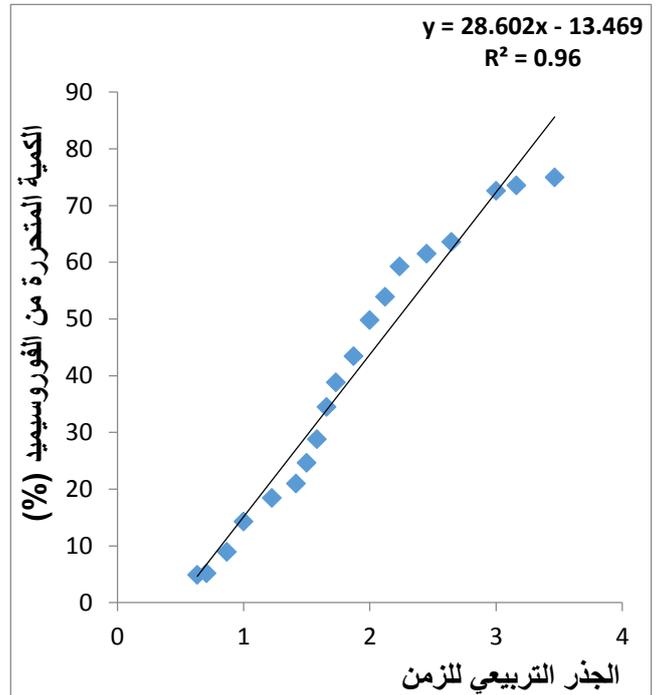
الشكل (72): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F11 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



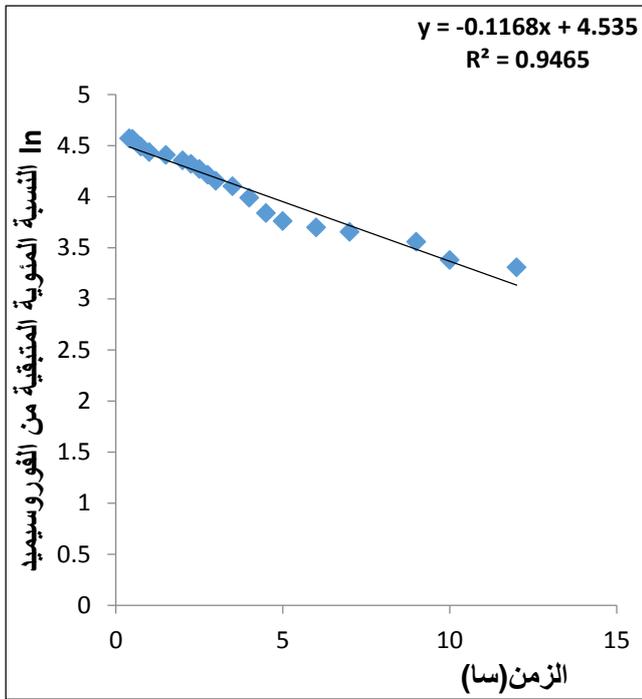
الشكل (71): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F11 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



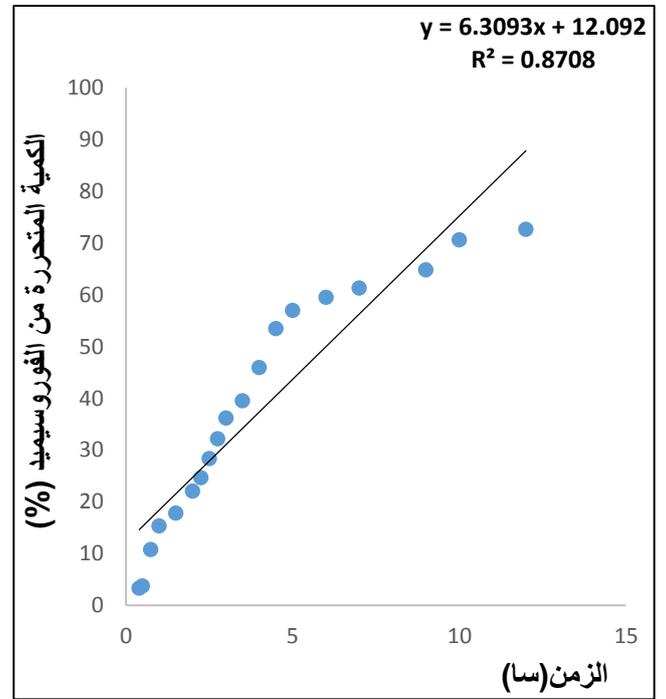
الشكل (74): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F11 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



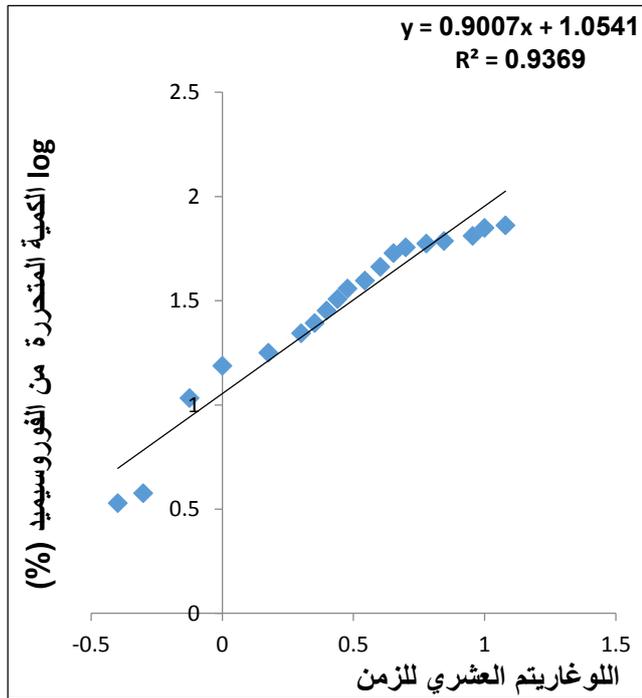
الشكل (73): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F11 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



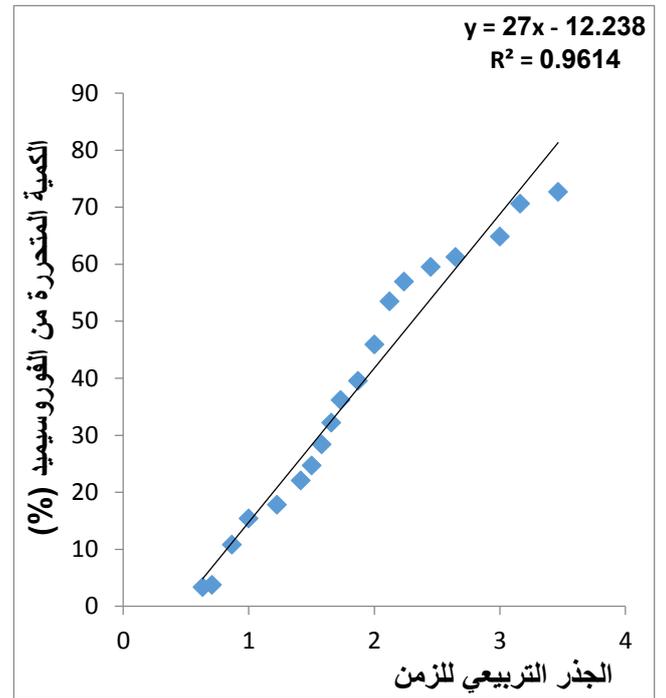
الشكل (76): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F12 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



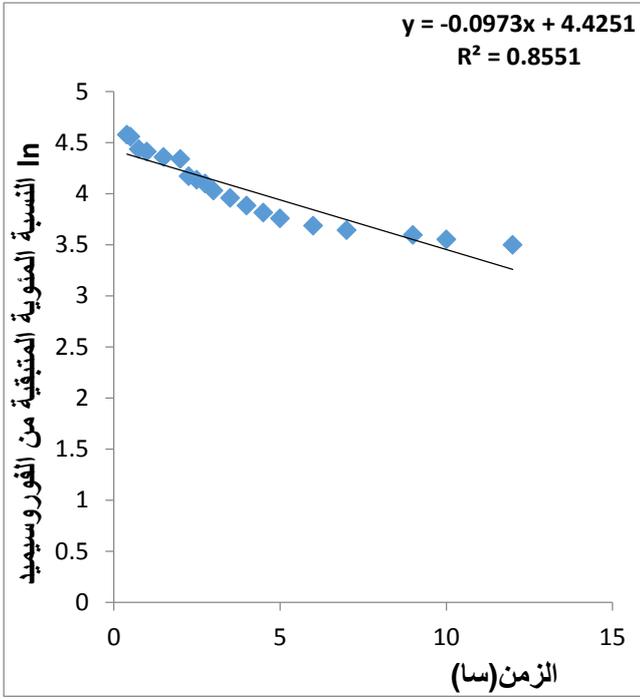
الشكل (75): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F12 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



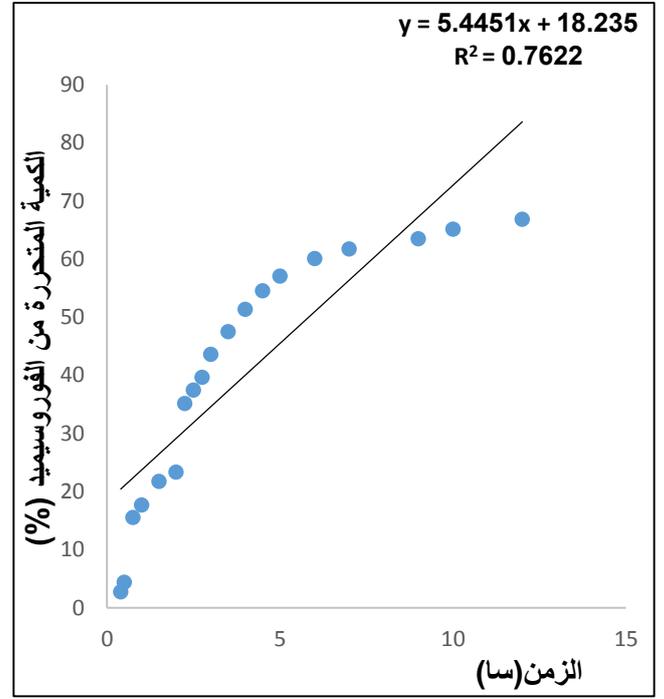
الشكل (78): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F12 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



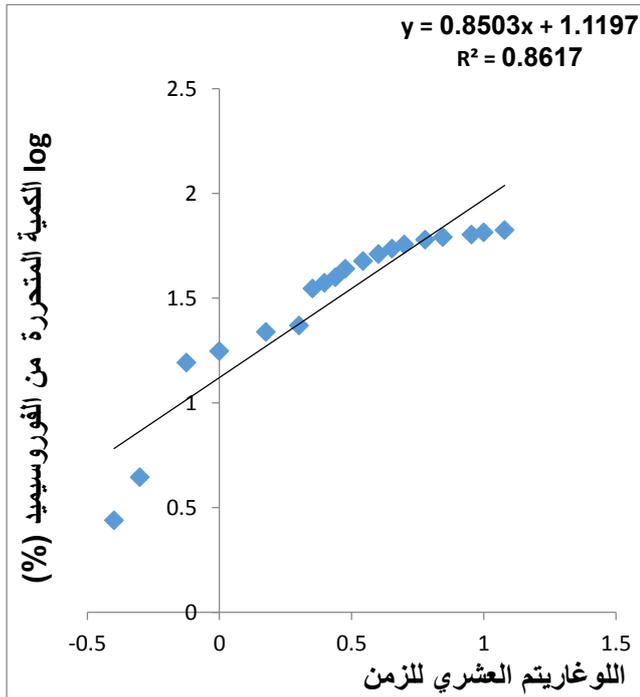
الشكل (77): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F12 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



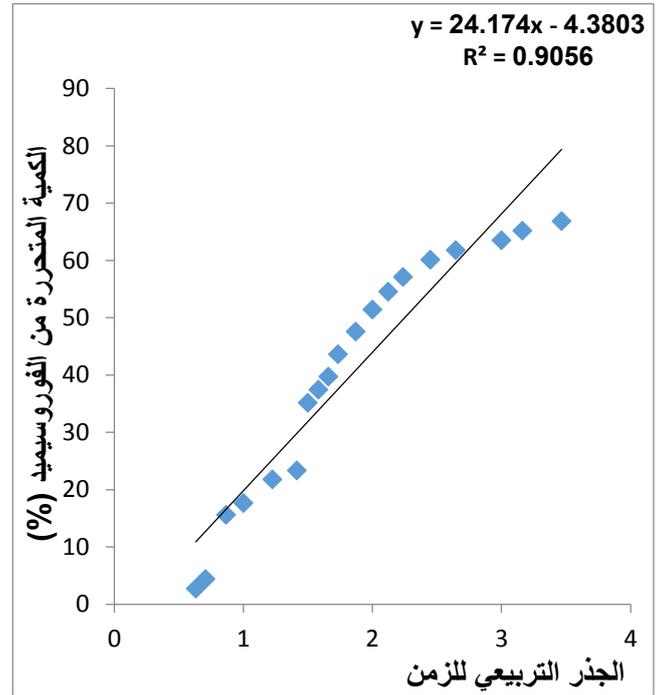
الشكل (80): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F13 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



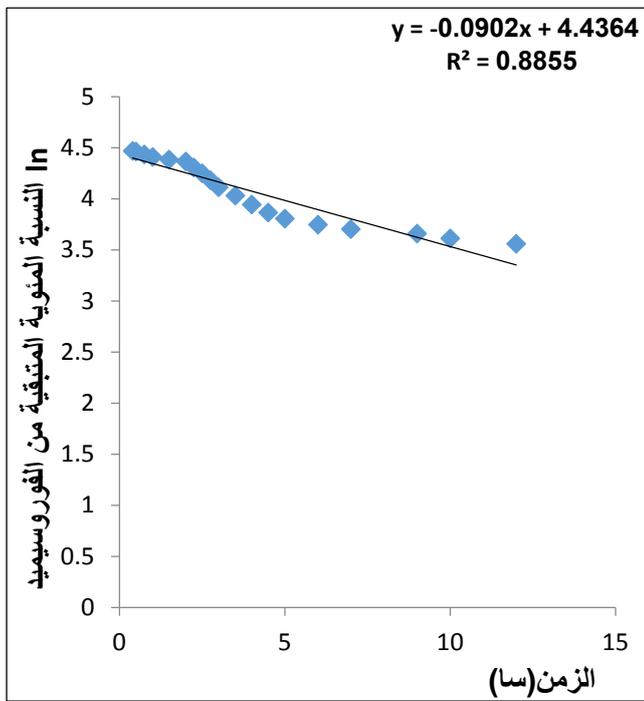
الشكل (79): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F13 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



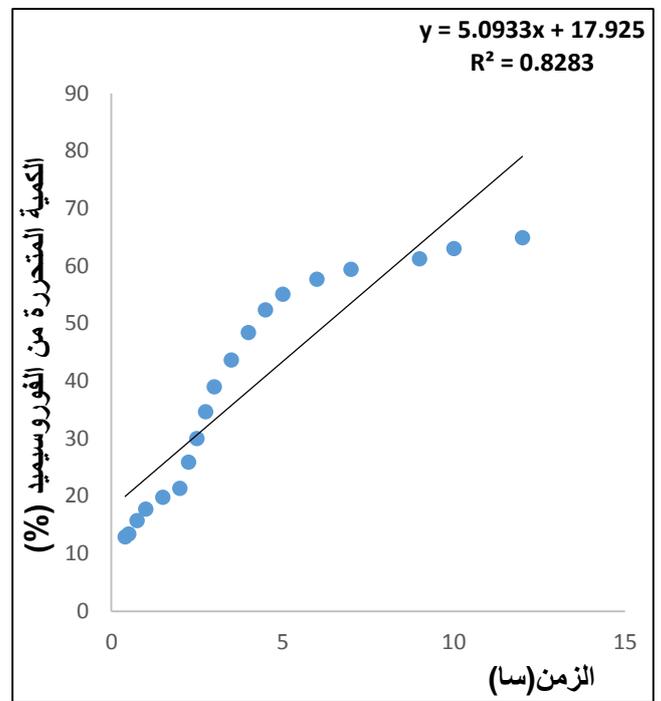
الشكل (82): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F13 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



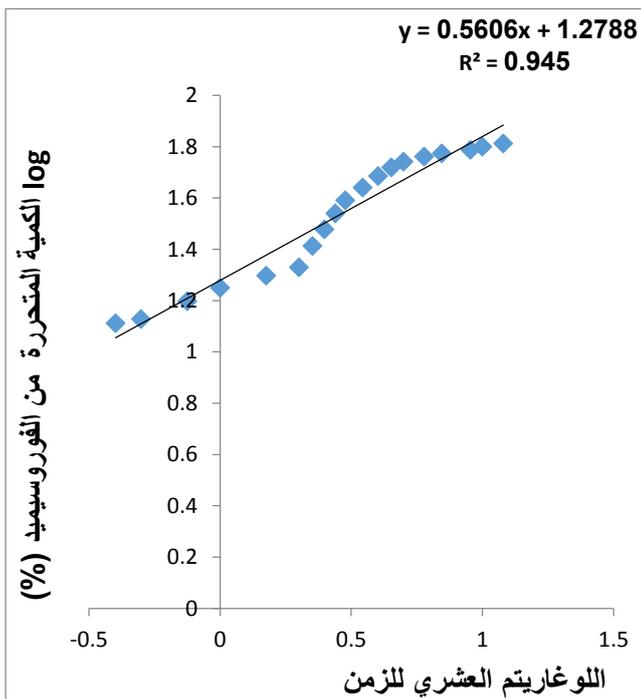
الشكل (81): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F13 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



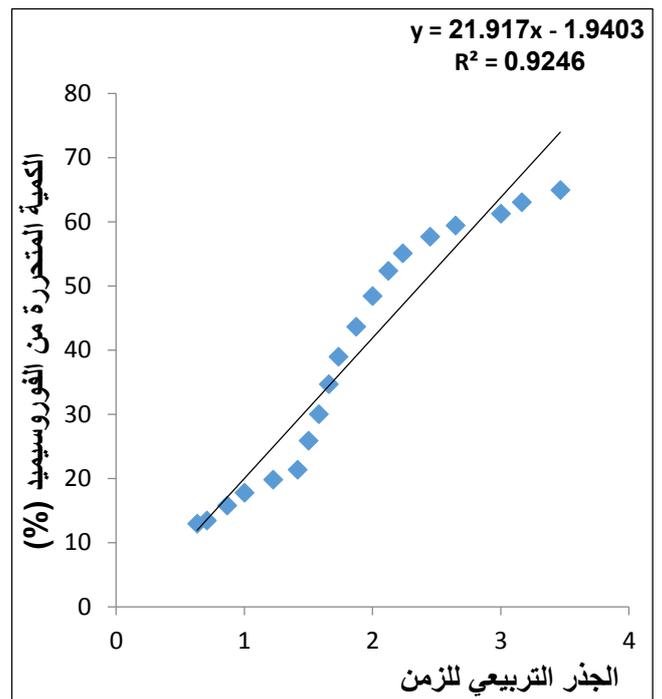
الشكل (84): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F14 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



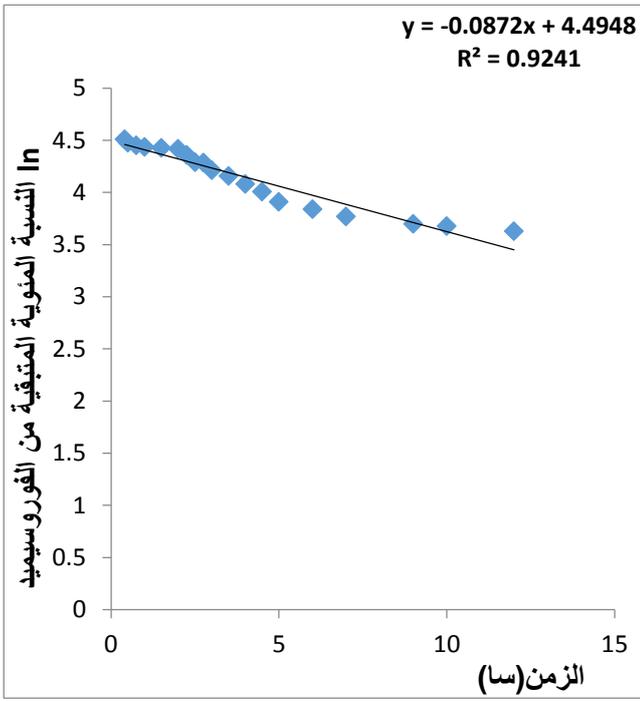
الشكل (83): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F14 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



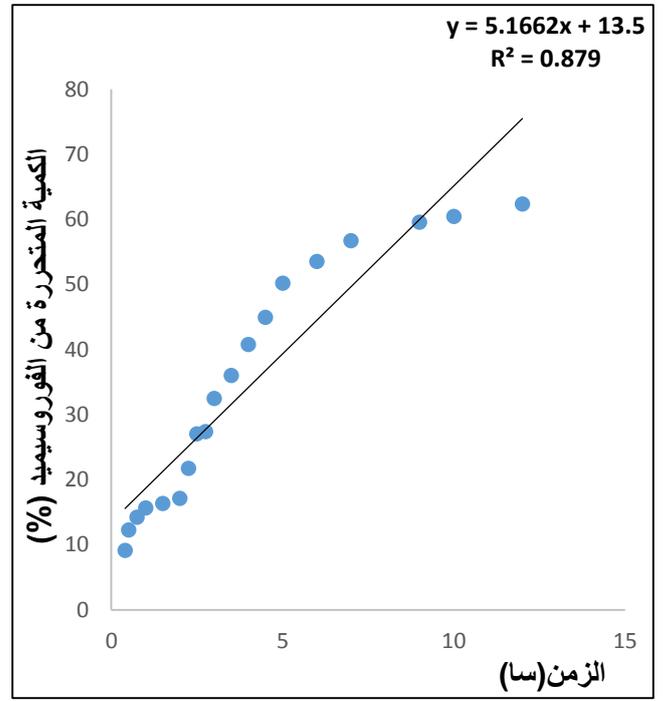
الشكل (86): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F14 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



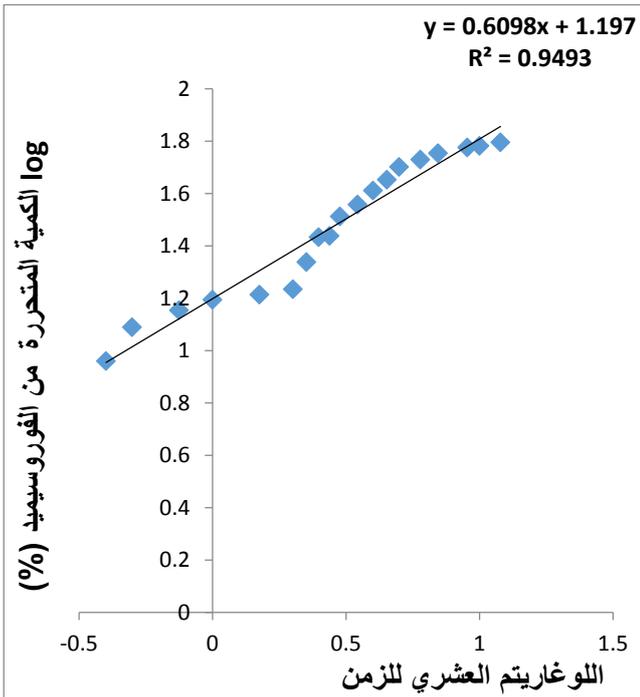
الشكل (85): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F14 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



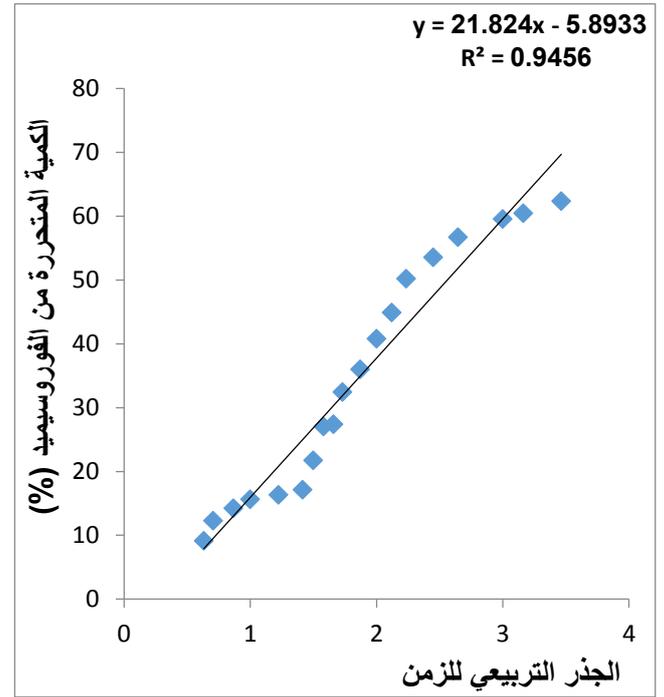
الشكل (88): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F15 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



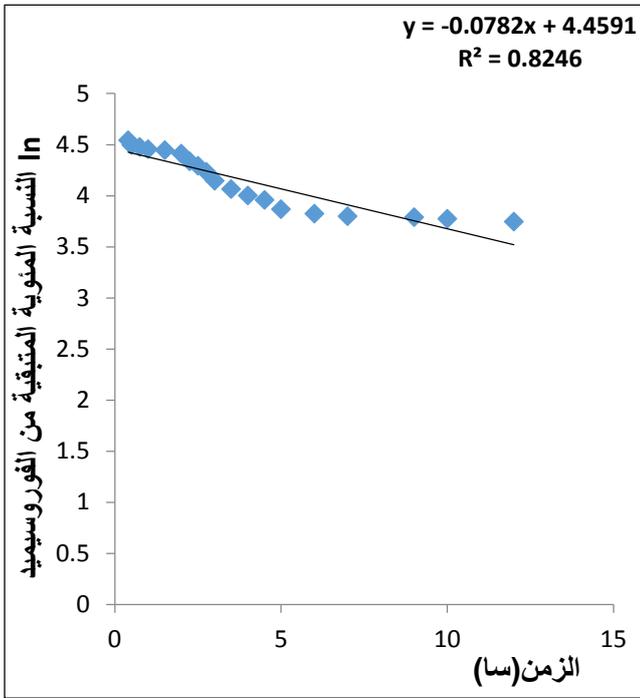
الشكل (87): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F15 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



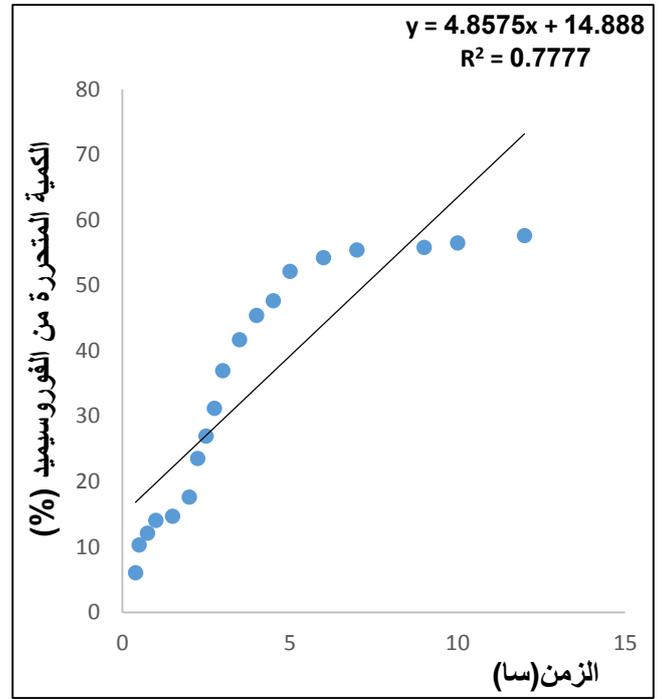
الشكل (90): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F15 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



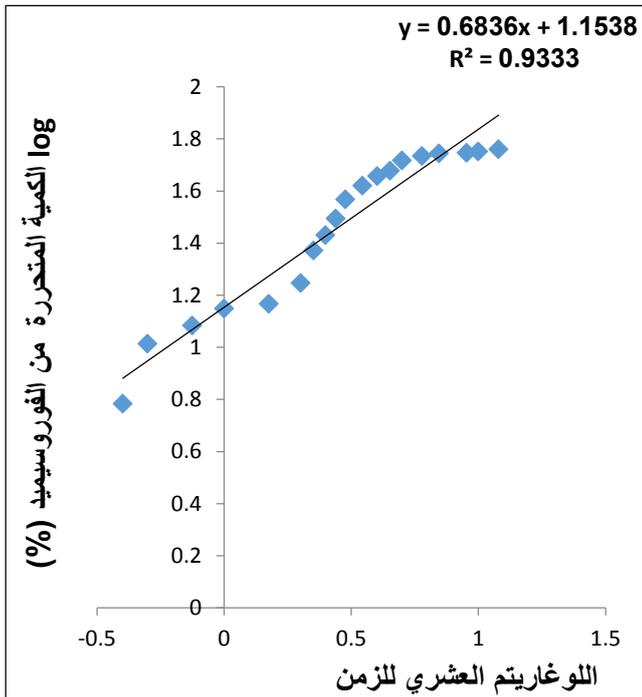
الشكل (89): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F15 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



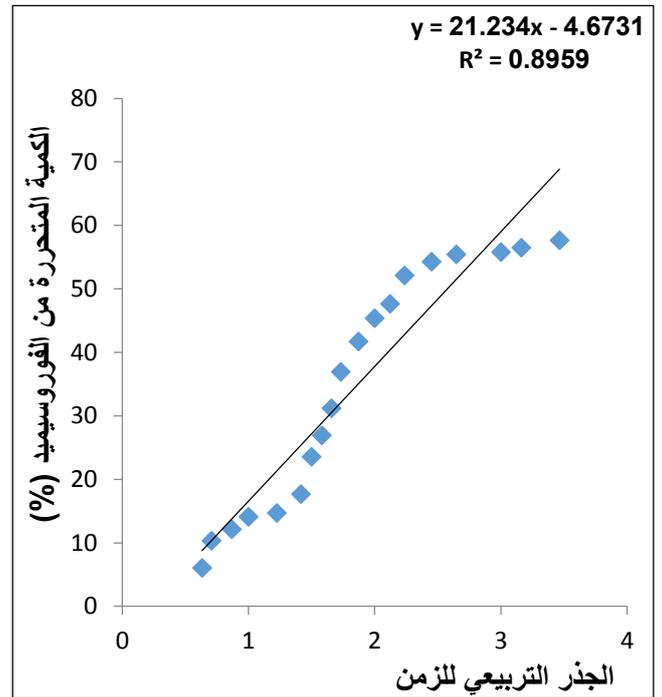
الشكل (92): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F16 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



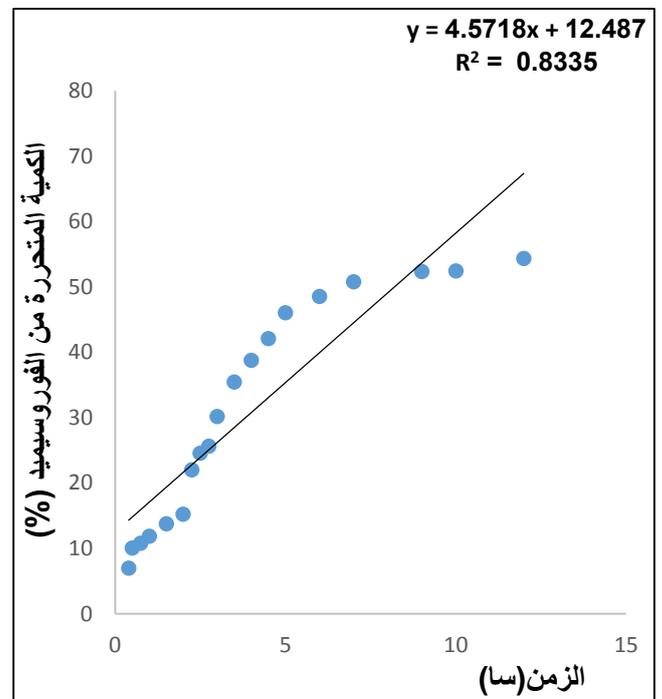
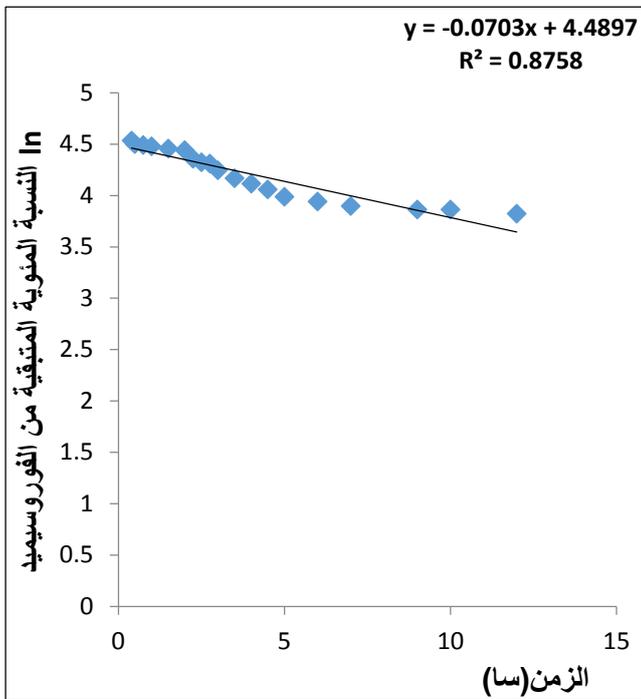
الشكل (91): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F16 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



الشكل (94): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F16 بدلالة \log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)

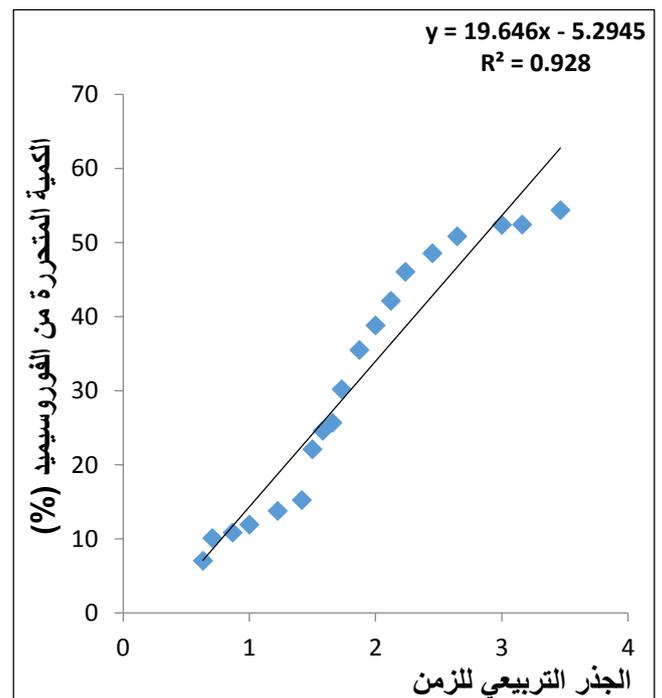
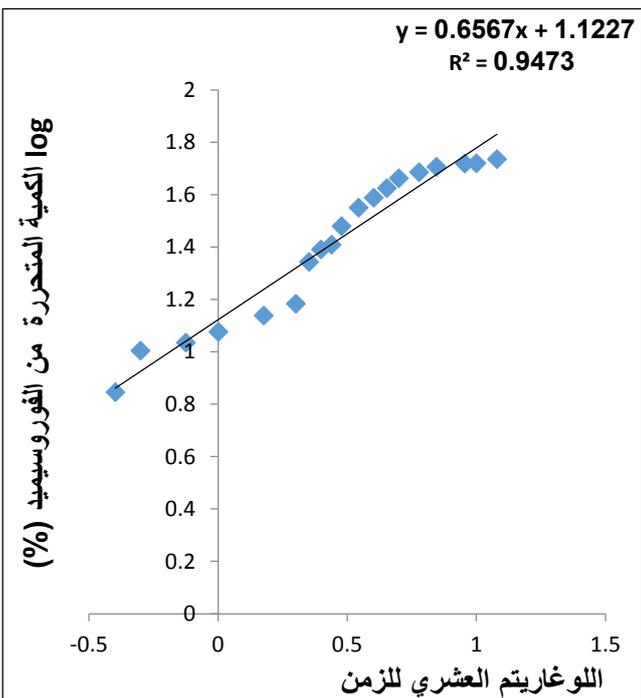


الشكل (93): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F16 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)



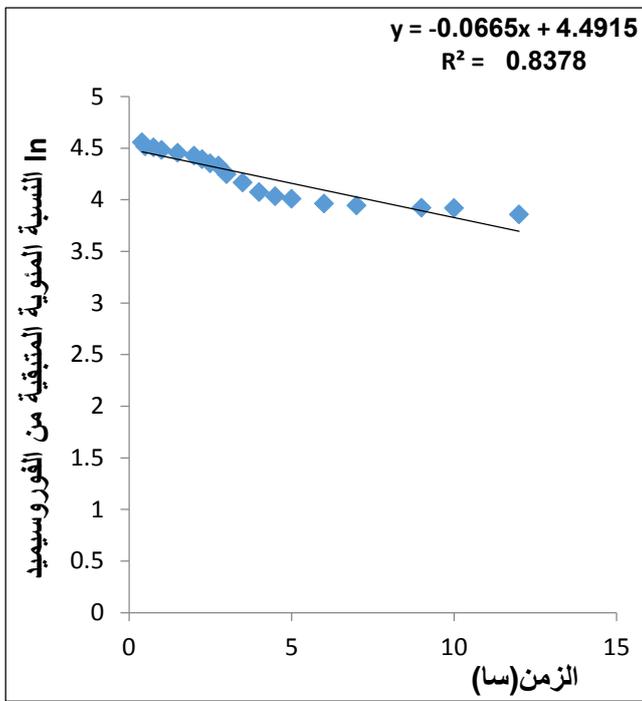
الشكل (96): الخط البياني الممثل لـ \ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F17 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)

الشكل (95): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F17 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)

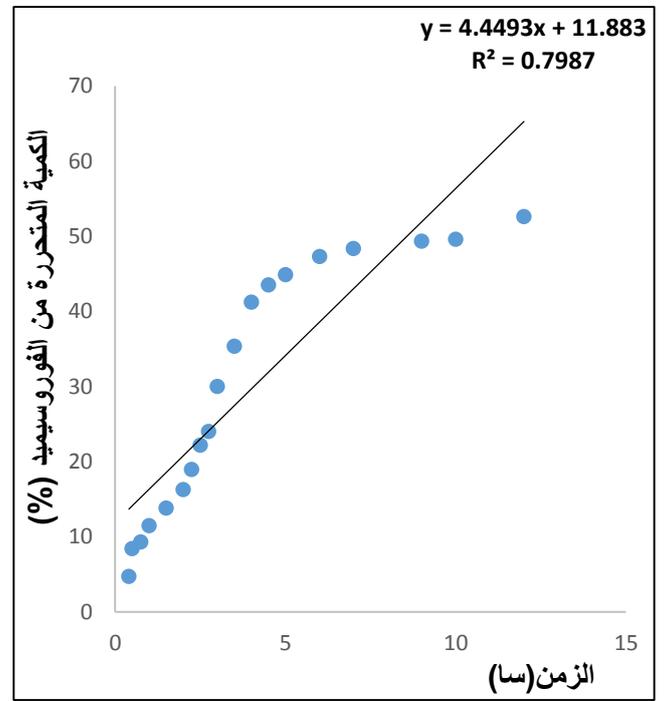


الشكل (98): الخط البياني الممثل لـ \log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F17 بدلالة \log الزمن (نموذج (Korsmeyer-Peppas)

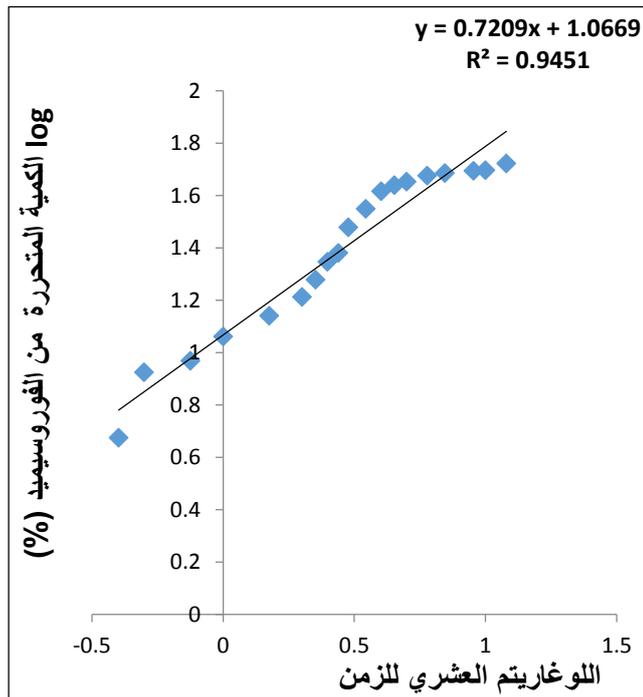
الشكل (97): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F17 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج (Higuchi)



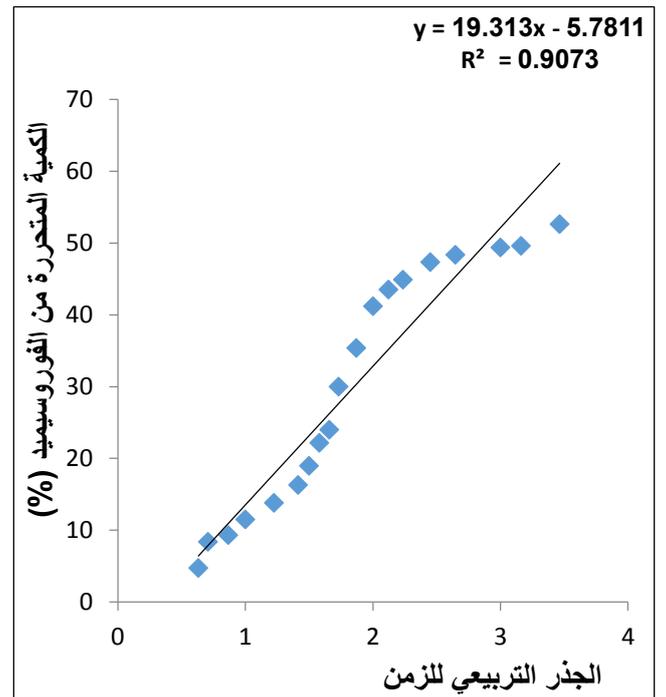
الشكل (100): الخط البياني الممثل لـ ln كمية الفوروسيميد المتبقية في المحافظ أثناء التحرر من الصيغة F18 بدلالة الزمن (الرتبة أولى)



الشكل (99): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F18 بدلالة الزمن (الرتبة صفر)



الشكل (102): الخط البياني الممثل لـ log كمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F18 بدلالة log الزمن (نموذج Korsmeyer-Peppas)



الشكل (101): الخط البياني الممثل لكمية الفوروسيميد المتحررة من محافظ الصيغة F18 بدلالة الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi)

الملحق (3)
الدراسة الإحصائية

اختباري تحليل التباين وحيد الاتجاه و Kruskal–Wallis للصبغ (F3,F2,F1) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F1	F2	F3	Anova F	Anova P-value	Kruskal sig.	Decision	time
Mean	22.04	22.32	21.74	0.436	0.654	0.423	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	57.28	55.22	49.47	24.430	0.000	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	71.79	66.37	62.72	14.140	0.000	0.002	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	82.90	80.83	76.49	32.358	0.000	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	85.76	82.75	77.56	24.56	0.000	0.002	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختباري تحليل التباين وحيد الاتجاه و Kruskal–Wallis للصبغ (F6,F5,F4) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F4	F5	F6	Anova F	Anova P-value	Kruskal sig.	Decision	Time
Mean	23.33	18.09	16.55	25.23	0.000	0.002	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	81.76	72.26	67.22	6.639	0.008	0.003	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	88.68	80.99	77.53	4.216	0.035	0.003	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	93.41	84.67	81.63	5.647	0.014	0.003	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	94.85	88.07	83.60	4.4484	0.030	0.003	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختباري تحليل التباين وحيد الاتجاه و Kruskal–Wallis للصبغ (F9,F8,F7) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F7	F8	F9	Anova F	Anova P-value	Kruskal sig.	Decision	time
Mean	22.54	21.24	21.08	2.372	0.101	0.068	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	58.01	54.64	52.00	33.284	0.000	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	67.21	64.86	62.25	31.888	0.000	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	79.24	78.40	75.47	23.192	0.000	0.003	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	80.55	79.39	78.30	4.5924	0.027	0.030	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختباري تحليل التباين وحيد الاتجاه و Kruskal-Wallis للبيغ (F12,F11,F10) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F10	F11	F12	Anova F	Anova P-value	Kruskal sig.	Decision	time
Mean	20.96	21.03	22.08	1.235	0.321	0.310	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	52.27	49.84	45.95	3.4487	0.059	0.022	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	63.68	61.55	59.55	2.9380	0.084	0.423	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	77.00	73.60	70.62	4.5351	0.029	0.055	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	78.27	74.99	72.69	4.8832	0.023	0.032	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختبار أقل فرق معنوي L.S.D. للبيغ (F12,F11,F10) عند الزمن (10) ساعة

(I) F	(J) F	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
10	11	3.4063865	2.1201237	.129	-1.112550	7.925323
	12	6.3802759*	2.1201237	.009	1.861339	10.899213
11	10	-3.4063865	2.1201237	.129	-7.925323	1.112550
	12	2.9738894	2.1201237	.181	-1.545047	7.492826
12	10	-6.3802759*	2.1201237	.009	-10.899213	-1.861339
	11	-2.9738894	2.1201237	.181	-7.492826	1.545047

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

اختباري تحليل التباين وحيد الاتجاه و Kruskal-Wallis للبيغ (F15,F14,F13) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F13	F14	F15	Anova F	Anova P-value	Kruskal sig.	Decision	Time
	23.35	21.34	17.10	15.750	0.000	0.002	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	45.39	38.79	41.20	2.088	0.158	0.042	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	58.18	57.65	53.52	3.5425	0.054	0.065	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	65.14	63.02	60.43	1.2702	0.309	0.076	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	66.83	64.90	62.35	3.3702	0.061	0.012	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختبار أقل فرق معنوي L.S.D. للصبغ (F15,F14,F13) عند الزمن (6) ساعة

(I) F	(J) F	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
13	14	.5310176	1.9177404	.786	-3.556549	4.618585
	15	4.6622781*	1.9177404	.028	.574711	8.749845
14	13	-.5310176	1.9177404	.786	-4.618585	3.556549
	15	4.1312605*	1.9177404	.048	.043694	8.218827
15	13	-4.6622781*	1.9177404	.028	-8.749845	-.574711
	14	-4.1312605*	1.9177404	.048	-8.218827	-.043694

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه و Kruskal-Wallis للصبغ (F18,F17,F16) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F16	F17	F18	Anova F	Anova P-value	Kruskal sig.	Decision	Time
Mean	17.65	15.24	16.26	1.1025	0.357	0.009	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	45.39	38.79	41.20	2.0879	0.158	0.042	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	54.27	48.52	47.30	2.2768	0.136	0.050	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	56.47	52.43	49.60	1.9200	0.180	0.079	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	57.64	54.35	52.60	2.8059	0.092	0.055	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختبار أقل فرق معنوي L.S.D. للصبغ (F18,F17,F16) عند الزمن (12) ساعة

(I) F	(J) F	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
16	17	3.2814489	2.1566997	.149	-1.315448	7.878345
	18	5.0320456*	2.1566997	.034	.435149	9.628942
17	16	-3.2814489	2.1566997	.149	-7.878345	1.315448
	18	1.7505967	2.1566997	.430	-2.846300	6.347493
18	16	-5.0320456*	2.1566997	.034	-9.628942	-.435149
	17	-1.7505967	2.1566997	.430	-6.347493	2.846300

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

اختباري تحليل التباين وحيد الاتجاه و Kruskal-Wallis للصبح (F10,F7,F4) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F4	F7	F10	Anova F	Anova P-value	Kruskal sig.	Decision	Time
Mean	23.33	22.54	20.96	4.7187	0.025	0.095	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	81.76	58.01	52.27	88.697	0.000	0.004	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	88.68	67.21	63.68	145.10	0.000	0.003	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	93.41	79.24	77.00	63.988	0.000	0.003	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	94.85	80.55	78.27	54.264	0.000	0.003	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختباري تحليل التباين وحيد الاتجاه و Kruskal-Wallis للصبح (F11,F8,F5) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F5	F8	F11	Anova F	Anova P-value	Kruskal sig.	Decision	Time
Mean	18.09	21.24	21.03	6.9240	0.007	0.015	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	72.26	54.64	49.84	76.014	0.000	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	80.99	64.86	61.55	65.312	0.000	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	84.67	78.40	73.60	21.208	0.000	0.002	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	88.07	79.39	74.99	43.059	0.000	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختبار Student للصبحتين (F16,F13) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F13	F16	t	sig	Decision	time
Mean	23.356667	17.65	9.543	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	49.498312	45.394975	5.830	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	58.188639	54.272173	5.427	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	63.251453	56.473807	9.680	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	66.839707	57.640578	16.332	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختبار Student للصبغتين (F17,F14) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F14	F17	<i>t</i>	<i>sig</i>	<i>Decision</i>	<i>Time</i>
Mean	21.341667	15.241667	13.865	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	48.40825	38.792232	6.39822	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	57.657621	48.529983	5.77034	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	63.015662	52.430737	6.91175	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	64.904795	54.359129	6.92210	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختباري تحليل التباين وحيد الاتجاه و Kruskal-Wallis للصبغ (F12,F9,F6) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F6	F9	F12	<i>Anova F</i>	<i>Anova P-value</i>	<i>Kruskal sig.</i>	<i>Decision</i>	<i>Time</i>
Mean	16.55	21.08	22.08	80.585	0.000	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	67.22	52.00	45.95	17.569	0.000	0.002	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	77.53	62.25	59.55	14.613	0.000	0.015	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	81.63	75.47	70.62	4.7877	0.024	0.012	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	83.60	78.30	72.69	4.5242	0.029	0.012	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختبار Student للصبغتين (F18,F15) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F15	F18	<i>t</i>	<i>sig</i>	<i>Decision</i>	<i>time</i>
Mean	17.108333	16.266667	0.36351	0.362	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	40.778245	41.203853	-0.09849	0.461	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	53.526361	47.30624	1.36650	0.104	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	60.431198	49.60916	2.33135	0.024	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	62.350953	52.608532	3.27467	0.004	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختباري تحليل التباين وحيد الاتجاه و Kruskal-Wallis للبيانات عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F1	F7	F13	Anova F	Anova P-value	Kruskal sig.	Decision	Time
Mean	22.04	22.54	23.35	3.2305	0.068	0.064	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	57.28	58.01	49.49	69.390	0.000	0.003	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	71.79	67.21	58.18	36.531	0.000	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	82.90	79.24	63.25	527.50	0.000	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	85.76	80.55	66.83	352.90	0.000	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختباري تحليل التباين وحيد الاتجاه و Kruskal-Wallis للبيانات عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F2	F8	F14	Anova F	Anova P-value	Kruskal sig.	Decision	Time
Mean	22.32	21.24	21.34	3.0314	0.078	0.041	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	55.22	54.64	48.40	71.277	0.000	0.003	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	66.37	64.86	57.65	78.612	0.000	0.003	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	80.83	78.40	63.01	469.80	0.000	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	82.75	79.39	64.90	317.06	0.000	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختباري تحليل التباين وحيد الاتجاه و Kruskal-Wallis للبيانات عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F3	F9	F15	Anova F	Anova P-value	Kruskal sig.	Decision	Time
Mean	21.74	21.08	17.10	8.8526	0.002	0.043	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	49.47	52.00	40.78	15.624	0.000	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	62.72	62.25	53.53	13.984	0.000	0.047	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	76.49	75.47	60.43	40.008	0.000	0.003	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	77.56	78.30	62.35	42.123	0.000	0.003	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختبار أقل فرق معنوي L.S.D. للصبغ (F15,F9,F3) عند الزمن (4) ساعة

(I) F	(J) F	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
3	9	.6590656	1.1911688	.588	-1.879850	3.197982
	15	4.6324898*	1.1911688	.001	2.093574	7.171406
9	3	-.6590656	1.1911688	.588	-3.197982	1.879850
	15	3.9734242*	1.1911688	.005	1.434508	6.512340
15	3	-4.6324898*	1.1911688	.001	-7.171406	-2.093574
	9	-3.9734242*	1.1911688	.005	-6.512340	-1.434508

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

اختبار أقل فرق معنوي L.S.D. للصبغ (F15,F9,F3) عند الزمن (6) ساعة

(I) F	(J) F	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
3	9	.4706236	1.9586435	.813	-3.704126	4.645373
	15	9.1967174*	1.9586435	.000	5.021968	13.371467
9	3	-.4706236	1.9586435	.813	-4.645373	3.704126
	15	8.7260938*	1.9586435	.000	4.551344	12.900844
15	3	-9.1967174*	1.9586435	.000	-13.371467	-5.021968
	9	-8.7260938*	1.9586435	.000	-12.900844	-4.551344

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

اختبار Student للصبغتين (F16,F10) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F10	F16	t	sig	Decision	time
Mean	20.96079	17.65	3.86453	0.002	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	52.274389	45.394975	2.73977	0.020	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	63.680639	54.272173	5.10980	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	77.008215	56.473807	10.9555	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	78.277844	57.640578	12.1572	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختبار Student للصبغتين (F17,F11) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F11	F17	<i>t</i>	<i>sig</i>	<i>Decision</i>	<i>time</i>
Mean	21.035873	15.241667	10.3050	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	49.849473	38.792232	4.97127	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	61.55566	48.529983	6.76792	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	73.601828	52.430737	9.06775	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	74.9963	54.359129	9.76792	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

اختبار Student للصبغتين (F18,F12) عند الأزمنة (12,10,6,4,2) ساعة

	F12	F18	<i>t</i>	<i>sig</i>	<i>Decision</i>	<i>time</i>
Mean	22.08287	16.266667	3.04316	0.014	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	2
	45.953787	41.203853	1.28650	0.1273	لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	4
	59.556959	47.30624	3.11435	0.013	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	6
	70.627939	49.60916	5.19346	0.001	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	10
	72.696092	52.608532	9.50524	0.000	يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	12

Abstract

The aim of the present study was to prepare extended hard capsules of Furosemide using Eudragit RL, Eudragit RS and Ethyl Cellulose individually in different concentrations (8,12 and 15%) and different particle size of granules. The influence of polymer concentrations, polymer type and granules size was studied. The prepared capsules were evaluated for their physicochemical properties and in-vitro drug release studies. The in vitro release data showed that Ethyl cellulose had more effect on extending of drug release than Eudragits, and Eudragit RS retarded drug release more than Eudragit RL does. In addition, higher concentration of polymer enhanced the retardation better than lower concentration, and increasing the granules particle size altered the release of drug. Mathematical analysis of the release kinetics indicated that the nature of drug release from most capsules followed Higuchi model. In addition to that, dissolution from most formulations appeared to obey Anomalous (non-fickian) transport as n values were between 0.45 and 0.89. Furthermore, the formulation F9 containing (EC 12%) with particle size range (1-1.6 mm) was found to extend the release of Furosemide up to 12 hours and it was selected as the best formulation.

Key words: hard capsules, Furosemide, wet granulation, Ethyl cellulose, Eudragit RS, Eudragit RL.

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



Preparation of Extended Release Hard Capsules of Furosemide

Thesis Achieved To Get Master Degree in Drug Design and Control

Prepared by
Zain Nehad Mhanna

Supervised by
Dr. Tamim Hammad **Dr. Wehad Ibrahim**

Lattakia 2016