

تحضير مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم مطولة التحرر بتقنية التلبيس بالطبقة الرقيقة

د. لمى الهوشي *

عمار درويش **

(تاريخ الإيداع 16 / 6 / 2021. قَبْلَ للنشر في 27 / 8 / 2021)

□ ملخّص □

تهدف هذه الدراسة لتحضير مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم مطولة التحرر بتقنية التلبيس بالطبقة الرقيقة (الفلم) وذلك نظراً للمزايا المتعددة للأشكال الصيدلانية مطولة التحرر. حُضِرَت عدة صيغ باستخدام الإيتيل سليولوز كبلمر بتركيز 5% في الكحول. قُيِّمَت الخصائص المختلفة للحثيرات قبل الضغط، وكذلك خصائص المضغوطات قبل وبعد التلبيس. دُرِسَ تأثير العوامل المختلفة خلال عملية التلبيس على تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة كتأثير سماكة التلبيس، تأثير الملدن (زيت السيليكون) بالإضافة إلى التركيز الذي يستخدم به، وتأثير وجود المادة المألثة ونوعها (التالك أو شمعات المغنزيوم). أظهرت النتائج أن تحرر ديكلوفيناك الصوديوم يقل بزيادة سماكة طبقة التلبيس، ويوجد الملدن الكاره للماء وزيادة تركيزه، وبوجود وطبيعة المادة المألثة. كما أن تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة كان باليتي الاسترخاء والانتشار، وقد تم التحرر وفقاً لنموذج Higuchi في معظم الصيغ.

الكلمات المفتاحية: ديكلوفيناك الصوديوم، الإيتيل سليولوز، التلبيس بالفلم، التحرر المطول، ملدن.

* أستاذ مساعد - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية
** طالب دراسات عليا - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

Preparation of extended-release diclofenac sodium tablets by film coating technique

Dr. Lama Al-Haushey*
Ammar Darwish**

(Received 16 / 6 / 2021. Accepted 27 / 8 / 2021)

□ ABSTRACT □

This study aims to prepare diclofenac sodium extended-release tablets by using film coating technique due to the various advantages of extended-release dosage forms. Several formulas have been prepared using Ethyl-cellulose as a polymer at a concentration of 5% in alcohol. The different properties of granules and tablets (before and after coating) were evaluated. The effect of different factors of coating on the release of diclofenac sodium from the coated tablets was studied, such as the effect of the thickness of the coating, the plasticizer (silicone oil) and its concentration, the presence and type of filler (talc or magnesium stearate). The results showed that the release of diclofenac sodium was decreased by increasing the thickness of the coating layer; the presence of hydrophobic plasticizer, by increasing its concentration and with the presence of hydrophobic filler. Diclofenac sodium released by relaxation and diffusion mechanisms and according to Higuchi model in most formulations.

Key words: Diclofenac sodium, Ethyl-cellulose, film coating, extended release, plasticizer.

*Associate Professor - Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology – Faculty of Pharmacy - Tishreen University – Lattakia - Syria

**Postgraduate student - Industrial Pharmacy - Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology – Faculty of Pharmacy - Tishreen University – Lattakia - Syria

مقدمة

يعد الطريق الفموي الطريق الأكثر شيوعاً لإيتاء الأدوية، ومن بين الأشكال الجرعية الفموية تعد المضغوطات بأنواعها المختلفة أكثر الأشكال الجرعية الصلبة شيوعاً في الاستخدام المعاصر فهي سهلة التناول وتتمتع بثبات عال، كما تؤمن الحصول على جرعة دقيقة من الدواء (1).

تتمثل أهمية الأشكال الصيدلانية الفموية مطولة التحرر ER (Extended-release) بما يلي (2) (3) (4):

1. إبقاء الدواء في المجال العلاجي
2. الحفاظ على مستويات الدواء خلال الليل
3. الحد من الآثار الجانبية
4. تحسين مطاوعة المريض.

تعد تقنية التلبس بالفلم أحد التقنيات المستخدمة في تحضير الأشكال المطولة التحرر حيث تكون الوحدة المحتوية على الدواء (النواة) محاطة بطبقة حاجزة بلمرية غير منحلة في الماء ويتحرر الدواء عن طريق الانتشار من طبقة التلبس (5).

تتكون صيغة سائل التلبس بالفلم من البلمرات التي تترك فلما على النواة الملبسة ومن بين أكثر البلمرات استخداماً يوجد الإيثيل سليلوز EC (ethyl cellulose) حيث أنه يتوفر بمجموعة متنوعة من الأوزان الجزيئية والتي تؤثر على خصائصه. ينحل EC في مجموعة متنوعة من المحلات العضوية (الكحول، الكيتونات، والهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات)، لكنه لا ينحل في الغليسرين، أو البروبيلين غليكول (6) (7).

الهدف الرئيسي من استخدام EC هو تطوير أشكال جرعية مطولة التحرر ER، حيث يضمن EC تحرر الدواء في الجهاز الهضمي بأكمله، مما يوفر تراكيز علاجية للدواء لفترات طويلة ويلغي الحاجة إلى تناول عدة جرعات يومياً، وبالتالي تحسين التأثير العلاجي للدواء (6).

تحتوي صيغة سائل التلبس إلى جانب البلمرات على المدنات plasticizers وهي مواد ذات وزن جزيئي منخفض نسبياً تستخدم كمضافات في صيغ التلبس الصيدلانية لتقليل الهشاشة brittleness وزيادة مرونة الفلم الناتج. تعد المدنات مكونات غير طيارة، وبالتالي فهي تساهم في زيادة وزن الأشكال الجرعية أثناء التلبس (8).

من المواد المضافة الأخرى إلى سائل التلبس العوامل المعتمة/الملونات Opacifying Agents/Colorants: حيث توفر الأصبغة pigments الأناقة وتعزيز الثباتية للأشكال الجرعية الصلبة، ويمكن أن تؤثر الأصبغة بشكل كبير على الخصائص الميكانيكية ونفاذية الفلم. يُفضل الشكل غير المنحل من الملونات pigments في صيغ التلبس بالفلم بناءً على أنها تميل إلى أن تكون أكثر ثباتاً كيميائياً تجاه الضوء، توفر عتامة وقوة تغطية أفضل كما توفر وسيلة لتحسين خصائص النفاذية للفلم. كما يمكن أن تفيد الأصبغة كمادة مألئة filler تساعد في زيادة وزن التلبس وتؤثر على خصائص تحرر الدواء (9).

كما تشمل صيغة سائل التلبس على المحلات Solvents التي لها دور في حل أو بعثرة البلمرات والمواد المضافة الأخرى. الفئات الرئيسية للمحلات المستخدمة هي المائية (ماء)، وغير المائية (كحول، كيتونات، استرات، هيدروكربونات مكلورة) (10).

بعد ديكلوفيناك الصوديوم من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSAIDs Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs) وهو من مشتقات حمض الخل، يستخدم بشكل واسع وله خواص مضادة للالتهاب، مضادة للحمى، ومسكنة للألم. فاعليته أكبر بكثير من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى. يقوم بتأثيره عن طريق تثبيط أنزيمات COX (Cyclo-oxygenase). يستخدم لعلاج الأعراض الطويلة الأجل لالتهاب المفاصل الروماتويدي، وهشاشة العظام، والتهاب الفقار اللاصق، والألم، وعسر الطمث الأولي، والصداع النصفي الحاد. تبلغ جرعة اليومية 50-150 ملغ/يوم، كما يبلغ العمر النصفي له 1-2 ساعة وبسبب العمر النصفي القصير له فمن الضروري إعطاؤه بشكل متكرر للحفاظ على التأثير المثبط لأنزيمات COX مما شجع على اختياره لكي يصمم بشكل مطول التحرر (11).

تتمثل أهمية البحث بالتغلب على مشكلة فشل المعالجة بديكلوفيناك الصوديوم بسبب تعدد جرعاته بالإضافة لتأثيراته الجانبية التي تزداد بزيادة الجرعة الكلية وذلك عن طريق تحضير مضغوطات حاوية عليه مطولة التحرر بتقنية التلبيس بالطبقة الرقيقة.

يهدف هذا البحث إلى تحضير ومراقبة مضغوطات حاوية على ديكلوفيناك الصوديوم، ومن ثم تلبيس هذه المضغوطات بفلم يطيل التحرر باستخدام الإيتيل سليولوز EC ومراقبة جودة الفلم الناتج من حيث السماكة ومكوناته والتحكم بخصائص طبقة التلبيس للتوصل إلى صيغة تعطي التحرر الممتد لفترة طويلة.

المواد، الطرائق والأجهزة

المواد

كربونات الكالسيوم، النشا، التالك، شمعات المغنيزيوم، إيتيل سليولوز، زيت السيليكون، ملون (مواد مخبرية)، ديكلوفيناك الصوديوم، PVP (Titan Biotech, India)، فوسفات أحادية الصوديوم (Scharlau, Spain)، هيدروكسيد الصوديوم (Surechem, UK)، كحول (Sham lab, Syria).

الطرائق

تحضير الوقاء الفوسفاتي pH 7.5

حضر الوقاء الفوسفاتي حسب دستور الأدوية الأميركي 41 USB حيث تم حل 24 غ من NaH_2PO_4 بالماء المقطر وأكمل الحجم حتى 1 لتر (المحلول A)، وتم حل 8 غ من NaOH بالماء المقطر وأكمل الحجم حتى 1 لتر (المحلول B). أخذ 50 مل من المحلول (A) و 40 مل من المحلول (B)، وضبط الـ pH باستخدام جهاز pH meter (Jenway 3510/UK) للحصول على pH مساوٍ لـ 7.5 ثم أكمل الحجم بالماء المقطر حتى 200 مل فتم الحصول على وقاء فوسفاتي ذي pH: 7.5.

تحضير المضغوطات الحاوية على ديكلوفيناك الصوديوم

بعد القيام بعدد من التجارب المبدئية تم التوصل إلى صيغة أساسية لمضغوطات جيدة الخواص من حيث القساوة والهشاشية (الجدول 1) وهذه الصيغة الأساسية هي التي تم اعتمادها ليتم تلبيسها حيث تم تعديل متغيرات التلبيس (الهدف من هذه الدراسة) ولم يتم تعديل صياغة المضغوطات الأساسية (خارج نطاق الدراسة). حضرت المضغوطات بالضغط بعد التحثير الرطب، حيث تم مزج مكونات الطور الداخلي (ديكلوفيناك الصوديوم، كربونات الكالسيوم (ممدد)، نشا (ممدد ومفكك))، ثم أضيفت كمية مناسبة من العامل الرابط بولي فينيل بيروليدون PVP

(Polyvinylpyrrolidone) الكحولي بتركيز 25%، ومزجت المكونات حتى الحصول على عجينة قابلة للتخثير، تم التخثير باستخدام المحتررة الهزازة (Erweka AR 401/Germany)، وجففت الحثيرات الناتجة في الفرن (Carbolite/UK) بدرجة حرارة 50 لمدة 30 دقيقة. تمت مجانسة الأبعاد وأضيف الطور الخارجي المكون من شمعات المغنزيوم 1% (مزلق) والنشا 10% من وزن الحثيرات الجافة، وتم الضغط باستخدام آلة الضغط (Wick und Schaefer PR1/Austria).

الجدول 1. الصيغة الأم لمضغوطات ديكولوفيناك الصوديوم المحضرة بالتخثير الرطب

ديكولوفيناك الصوديوم	100 ملغ
كربونات الكالسيوم	150 ملغ
نشا	150 ملغ
PVP كحولي 25%	كمية كافية
نشاء طور خارجي	10%
شمعات المغنزيوم	1%

تلبيس المضغوطات الحاوية على ديكولوفيناك الصوديوم

بعد القيام بعدد من التجارب المبدئية تم تحضير 7 صيغ لسائل التلبيس المستخدم لتلبيس مضغوطات ديكولوفيناك الصوديوم (الجدول 2). استخدم الإيتيل سليولوز كبلمر مولد للفلم بتركيز 5%، استخدم زيت السيليكون كملدن بتركيز 10% و 15% من وزن البلمر الصلب الجاف في الصيغتين 4 و 5 على الترتيب، واستخدم التالك أو شمعات المغنزيوم كمادة مالئة بتركيز 25% من وزن البلمر الجاف في كل من الصيغتين 6 و 7 على التوالي. تم إرداذ محلول التلبيس على المضغوطات الموجودة في حالة الدوارن (120 rpm) في قدر التلبيس (Erweka (Germany)-D-63150) ليتم التلبيس بعدد من الطبقات بـ (120 أو 180 أو 240 تطبيق لسائل التلبيس على المضغوطات)، مع التجفيف المستمر بعد كل تطبيق لسائل التلبيس للحصول على تلبيس متجانس. تم التأكد من تجانس التلبيس بإضافة ملون لمحلول التلبيس في تجربة مبدئية، حيث لوحظ توزيع متجانس عياناً لمحلول التلبيس مما يدل على تجانس التلبيس بشكل كبير.

الجدول 2. صيغ سائل التلبيس المختلفة المستخدمة لتلبيس مضغوطات ديكولوفيناك الصوديوم

F7	F6	F5	F4	F3	F2	F1	
+	+	+	+	+	+	+	E.C 5%
-	-	-	+	-	-	-	Silicon oil (10%)*
+	+	+	-	-	-	-	Silicon oil (15%)*
-	+	-	-	-	-	-	Talc (25%)*
+	-	-	-	-	-	-	Mg. stearate
240	240	240	240	240	180	120	عدد مرات تطبيق سائل التلبيس على المضغوطات
* من وزن البلمر الصلب							

الاختبارات المجراة خلال تحضير المضغوطات

الاختبارات المجراة على الحثيرات

قياس انسيابية وقابلية انضغاط الحثيرات (12)

أجريت على الحثيرات المعدة للضغط مجموعة من الفحوص تتضمن الكثافة الظاهرية Bulk density وكثافة الريت Tapped density باستخدام جهاز تحديد الكثافة (USP)- TD2V 230 315 sotax- tap density tester

(Mat/Switzerland) وتم حساب معامل هاوسنر (H) Hausner index ومعامل قابلية الانضغاط Carr's index وفق ما يلي:

$$BD = M/V_0 \quad (1)$$

$$TD = M/V_F \quad (2)$$

$$H = V_0/V_F \quad (3)$$

$$Carr's\ index = 100 \times [(V_0 - V_F)/V_0] \quad (4)$$

حيث M: وزن عينة المسحوق، V_0 : الحجم الأولي دون ريت، V_F : الحجم النهائي بعد الريت. بشكل عام تعتبر الحثيرات ذات انسيابية وقابلية انضغاط مناسبة إذا كانت قيمة معامل هاوسنر H أقل من 1.25 وقيمة معامل الانضغاطية Carr أقل من 25%. تم إجراء الاختبار على الحثيرات قبل وبعد إضافة المزلق، ويوصى بإعادة الاختبار ثلاث مرات.

تحديد رطوبة الحثيرات (13) (14)

تعد رطوبة الحثيرات من المعايير الهامة والرئيسية فعند تحضير المضغوطات تتأثر العديد من خصائص المضغوطات بمحتوى الرطوبة كالقساوة، وإن وجود نسبة معينة من الرطوبة ضروري للضغط الجيد. يكون للحثيرات المعدة للضغط خواص انضغاط مثالية عندما يكون مستوى الرطوبة المتبقية (1-2%). تم تحديد الرطوبة المتبقية باستخدام جهاز الأشعة تحت الحمراء (Kern RH 120-3/Germany) حيث نحصل على النسبة المئوية للرطوبة المزلة بشكل مباشر.

الاختبارات المجراة على المضغوطات قبل التلبيس

بعد ضغط الحثيرات تم فحص المضغوطات عياناً للتأكد من عدم وجود عيوب ظاهرة كالشقوق والتفقع، ثم تم التأكد كذلك من تجانس السطح الخارجي؛ كما خضعت المضغوطات لعدد من الفحوص: كتجانس الوزن، تجانس المحتوى (حيث يجب أن تحتوي المضغوطات على 85-115% من المادة الفعالة) (15)، فحص التفقت (يجب أن تتفقت خلال 30 دقيقة)، فحص القساوة، فحص الهشاشة (يفترض أن تكون أقل من 1%)، وفحص الانحلال في الزجاج *in-vitro* باستخدام جهاز الانحلال (Erweka DT 600/ Germany) وفقاً لمتطلبات دستور الأدوية الأميركي باستخدام الوقاء الفوسفاتي كوسط انحلال، والمجداف كجهاز انحلال بسرعة 50 دورة/دقيقة عند درجة حرارة 37 درجة مئوية (12)(16).

الاختبارات المجراة على المضغوطات الملبسة

زيادة الوزن Weight gain (17)

يتم تجفيف المضغوطات مبدئياً في قدر التلبيس لمدة 10 دقائق بحيث تكون حرارة سرير المضغوطات حوالي 44 درجة مئوية، وتم تؤخذ عينة عشوائية من المضغوطات من أماكن مختلفة داخل القدر قبل التلبيس، ويؤخذ الوزن الوسطي لهذه العينة، وبعد الانتهاء من عملية التلبيس يتم أخذ عينة عشوائية من أماكن مختلفة من القدر وبحسب الوزن الوسطي لها. تحسب زيادة الوزن باستخدام المعادلة التالية:

$$W.G = [(W_F - W_I)/W_I] \times 100 \quad (5)$$

حيث W_{IF} : الوزن النهائي، و W_{II} : الوزن الأولي.

قياس سماكة التلبيس Coating thickness (18)

تم تحديد سماكة 6 مضغوطات غير ملبسة و 6 مضغوطات ملبسة من كل وجبة باستخدام slide calipers، ثم حسب متوسط سماكة الفلم لكل طبخة بطرح متوسط سماكة المضغوطات قبل التلبس من متوسط سماكة المضغوطات بعد التلبس وتقسيم الناتج على 2.

اختبارات القوى الميكانيكية (19) (20)

أجري اختبار القساوة والهشاشة على المضغوطات بعد التلبس كما ورد في الفقرة 2.2.4.2.

اختبار الانحلال (12)

أجري الاختبار وفقاً لمتطلبات دستور الأدوية الأمريكي USP 41 باستخدام الوقاء الفوسفاتي 7.5 pH كوسط انحلال، والمجداف كجهاز انحلال بسرعة 50 دورة/دقيقة عند درجة حرارة 37 درجة مئوية (اختبار الانحلال الأول)، سحبت عينات 5 مل و عوضت الكمية المسحوبة بكمية مماثلة من الوقاء الفوسفاتي، ثم قيس امتصاصية ديكلوفيناك الصوديوم في الحجم المسحوبة بواسطة مقياس الطيف الضوئي (Jasco V-530/vis spectrophotometer/Japan) عند طول موجة 276 نانومتر وباستخدام المعادلة التالية حيث تم الحصول عليها بتحضير محلول أم من ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز 100 مكغ/مل ثم حضرت التراكيز المطلوبة بعد إجراء التمديدات المناسبة و برسم الخط البياني لقيم الامتصاصيات مقابل التراكيز حصلنا على مستقيم معادلته:

$$y = 0.0408x + 0.0204 \quad (6)$$

$$R^2=0.9964$$

دراسة نماذج حركيات التحرر للصبغ المحضرة في الزجاج (21) *In-vitro drug release kinetic studies*

تعد النماذج الرياضية أداة مهمة لتصميم المستحضرات الصيدلانية، وتقييم عمليات تحرر الدواء في الزجاج وفي الجسم الحي. تم تحليل نتائج تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة وفق كل من الرتبة صفر ($Q_t = K_0t$)، الرتبة الأولى ($\log Q_t = \log Q_0 + kt/2.303$)، نموذج Higuchi ($Q = K_H\sqrt{t}$) ونموذج Korsmeyer-peppas ($M_t/M_\infty = Kt^n$) حيث تستخدم n لتوصيف التحرر وفق ما يلي: عندما $n \leq 0.45$ يتحرر الدواء وفق آلية الانتشار، أما عندما $0.45 < n < 0.89$ يتحرر الدواء بآلية الانتشار وباسترخاء سلاسل البلمر، في حين عندما تكون $n \geq 0.89$ تكون الآلية التي تقود إلى تحرر الدواء عائدة إلى استرخاء سلاسل البلمر.

التحليل الإحصائي

حللت النتائج إحصائياً بإجراء اختبار T-student (Excel 2013) وقد اعتبرت النتائج ذات أهمية إحصائية أو دلالة معنوية إذا كانت قيم *P-value* أصغر أو تساوي 0.05.

النتائج والمناقشة

الاختبارات المجرة خلال تحضير المضغوطات

الاختبارات المجرة على الحثيرات

قياس انسيابية وقابلية انضغاط الحثيرات

يوضح الجدول 3 نتائج فحوص الانسيابية وقابلية انضغاط الحثيرات المحضرة وفق الصيغة الأساسية. يُلاحظ من الجدول أن قيمة معامل قابلية الانضغاط قبل التزليق كانت 24.93، وقيمة معامل هاوسنر 1.33 مما يدل على قيم

انضغاطية وانسيابية (مقبولة) وبعد إضافة المزلق بلغت قيمة معامل الانضغاطية (13.8) وقيمة معامل هاوسنر (1.16) مما يدل على تحسن الانسيابية وقابلية الانضغاط بعد إضافة المزلق حيث أصبحت (جيدة) (12).

الجدول 3. نتائج اختبارات كثافة الحثريات (المتوسط \pm الانحراف المعياري) (n=3)

(M \pm SD) Carr%	(M \pm SD) H	(M \pm SD) TD	(M \pm SD) BD	
24.93 \pm 1.56	1.33 \pm 0.027	0.666 \pm 0.027	0.501 \pm 0.031	قبل إضافة المزلق
13.8 \pm 0.47	1.16 \pm 0.006	0646 \pm 0.025	0.556 \pm 0.019	بعد إضافة المزلق

تحديد رطوبة الحثريات

بلغ متوسط الرطوبة لثلاث عينات من الحثريات حوالي 2 \pm 0.15% (M \pm SD) وهي قيمة مناسبة للحصول على مضغوطات بخواص انضغاط مناسبة (13).

الاختبارات المجراة على المضغوطات قبل التلبس

كانت المضغوطات المحضرة وفق الصيغة الأساسية متجانسة المظهر، والسطح الخارجي أملس، دون وجود أي تشققات، أو مظاهر تفلع أو تقبب، بالإضافة لعدم وجود أي رائحة غريبة للمضغوطات المحضرة وبالتالي يمكن القول أن المضغوطات المحضرة مقبولة من ناحية المظهر الخارجي.

يوضح الجدول 4 أبعاد المضغوطات المحضرة ونتائج الاختبارات الميكانيكية (القساوة والهشاشة) حيث بلغت الهشاشة 0.49% وكانت أصغر من 1% فهي مقبولة دستورياً (12).

الجدول 4. نتائج اختبارات مضغوطات ديكولوفيناك الصوديوم قبل التلبس (السماكة، القطر والمقاومة الميكانيكية)

(M \pm SD) (ملم) السماكة	(M \pm SD) (ملم) القطر	الهشاشة (%)	القساوة (كيلو باسكال) (M \pm SD)
0.047 \pm 4.76	0.017 \pm 10.06	0.49%	0.462 \pm 8.61

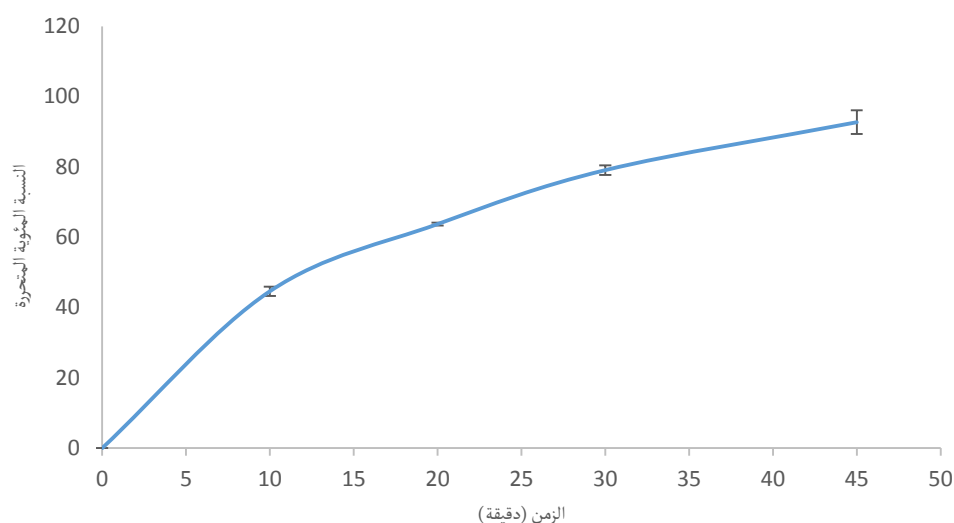
كانت نتائج اختبار تجانس وزن المضغوطات مقبولة دستورياً حيث بلغ متوسط وزن المضغوطات 471.9 ملغ وكانت جميع انحرافات وزن المضغوطات العشرين عن الوزن الوسطي ضمن للمجال الدستوري (5 \pm %)، وكذلك الأمر بالنسبة لاختبار تجانس المحتوى حيث كان محتوى كل المضغوطات المختبرة ضمن المجال 85-115% (15).

أما فيما يتعلق باختبار التفتت فقد تفتتت جميع المضغوطات خلال حوالي 20 دقيقة وبالتالي فهي توافقت القيمة المرجعية التي تنص على وجوب تفتت المضغوطات العادية خلال زمن أقل من 30 دقيقة (16).

يبين الجدول 5 النسبة المئوية المتحررة من مضغوطات ديكولوفيناك الصوديوم غير الملبسة خلال الزمن ويوضح الشكل 1 مخطط انحلال مضغوطات ديكولوفيناك الصوديوم غير الملبسة المحضرة وفق الصيغة الأساسية.

الجدول 5. نتيجة اختبار انحلال مضغوطات ديكولوفيناك الصوديوم غير الملبسة

الزمن (دقيقة)	النسبة المئوية المتحررة % (M \pm SD)
0	0
10	1.34 \pm 44.62
20	0.37 \pm 63.73
30	1.33 \pm 79.08
45	3.37 \pm 92.71



الشكل 1. مخطط النسبة المئوية المتحررة من ديكولوفيناك الصوديوم من المضغوطات غير الملبسة مقابل الزمن

الاختبارات المجراة على المضغوطات بعد التلبس

اختبار المظهر الخارجي

أظهرت المضغوطات الملبسة بالفلم تجانساً في توزع الملون مما يدل على تجانس التلبس عياناً، بالإضافة لعدم وجود أي شقوق أو عيوب ظاهرة على السطح الخارجي للمضغوطات وبالتالي يمكن اعتبار المضغوطات الملبسة مقبولة من ناحية المظهر الخارجي.

اختبار زيادة الوزن والسماكة

يوضح الجدول 6 نتائج اختبار زيادة الوزن والسماكة للمضغوطات بعد القيام بعملية التلبس بالفلم.

الجدول 6. نتائج اختبار زيادة الوزن والسماكة لمضغوطات ديكولوفيناك الصوديوم الملبسة

الصيغة (عدد البخات المطبقة)	زيادة الوزن (%)	السماكة (ملم)
F1 (120)	2.03%	0.06
F2 (180)	3.2%	0.075
F3 (240)	4.23%	0.095
F4 (240)	4.3%	0.09
F5 (240)	4.32%	0.095
F6 (240)	4.54%	0.0925
F7 (240)	4.59%	0.1

يُلاحظ من الجدول 6 أنه بزيادة عدد طبقات التلبس بين الصيغ (F1، F2، وF3) تزداد النسبة المئوية للوزن المكتسب أو بعبارة أخرى مستوى التلبس Coating level ويعزى هذا إلى زيادة كمية مولد الفلم (بلمر الإيتيل سليولوز) بزيادة عدد طبقات التلبس التي تطبق على المضغوطات حيث يتم الوصول إلى زيادة الوزن المطلوبة بعد عدد محدد من الطبقات التي تحدد تجريبياً. كما نلاحظ أن سماكة المضغوطات تزداد بعد التلبس، وأن السماكة تزداد بزيادة عدد طبقات التلبس المطبقة وخصوصاً بين الصيغ F1، F2، وF3 حيث ازدادت سماكة التلبس من 0.06 ملم في الصيغة F1

(التي يبلغ مستوى تلبسها إلى 2.03%) إلى 0.075 ملم (مستوى التلبس: 3.2%) في F2 و 0.095 (مستوى التلبس: 4.23%) في F3 (22).

الاختبارات الميكانيكية المجرة على المضغوطات الملبسة

يوضح الجدول 7 نتائج اختبارات القساوة والهشاشة لمضغوطات ديكولوفيناك الصوديوم الملبسة.

الجدول 7. نتائج اختبار القساوة والهشاشة لمضغوطات ديكولوفيناك الصوديوم الملبسة

الهباشة %	القساوة (كيلو باسكال) (M±SD)	الصيغة
0.142	11.11 ± 0.71	F1
0.0015	14.95 ± 0.94	F2
0	18.23 ± 1.2	F3
0	16.4 ± 0.53	F4
0	15.43 ± 0.64	F5
0	16.36 ± 0.73	F6
0	16.81 ± 0.92	F7

يلاحظ من الجدول 7 زيادة القساوة بعد التلبس وذلك بالمقارنة مع قساوة المضغوطات قبل التلبس (الجدول 4)، كما نلاحظ أنه بزيادة عدد طبقات التلبس (وبالتالي سماكة الفلم) بين F1، F2 و F3 تزداد قساوة المضغوطات الملبسة، ويمكن أن يفسر ذلك بأن تطبيق التلبس بالفلم على المضغوطة يؤثر على قوتها بعدة طرائق (23) (24):

1. قد تسمح طبيعة الفلم بالعمل كمواد حشوة وزيادة حمل الكسر على النواة
2. قد يملأ الفلم المناطق غير المنتظمة على سطح قلب المضغوطة مما يقلل من احتمالية بدء الكسر
3. نظراً لامتلاك الفلم لخصائص ميكانيكية مختلفة عن النواة، فقد يعمل الفلم كغلاف يتمتع بقوة جوهرية كافية لمقاومة الكسر.

يلاحظ انخفاض الهشاشة كذلك بعد التلبس حيث يمكن أن يعزى ذلك إلى تغطية سطح المضغوطات بفلم من البلمر الذي يزيد قساوة المضغوطات ومقاومتها للاحتكاك وبالتالي تقل نسبة الأجزاء التي تخسرهما المضغوطة نتيجة الاحتكاك (25).

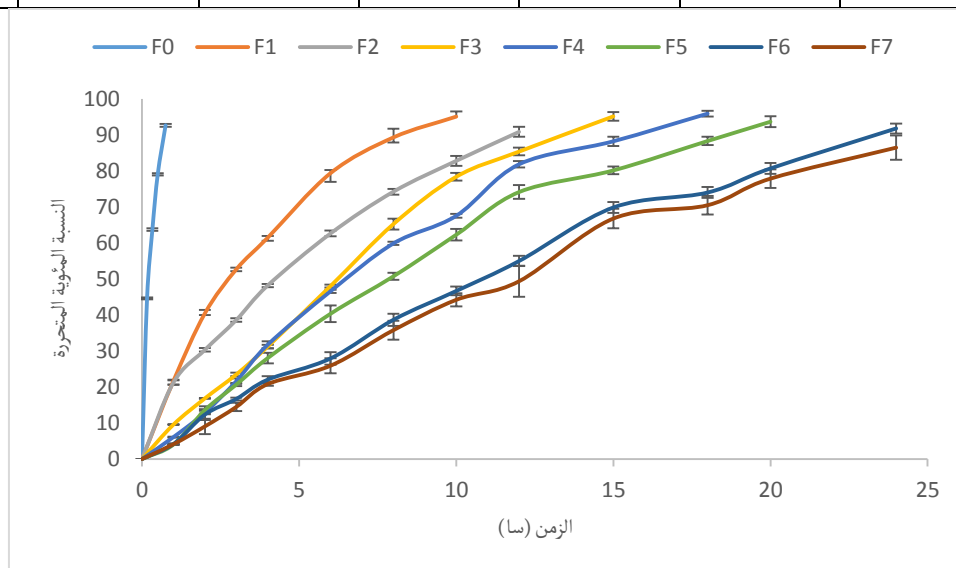
اختبار الانحلال

يبين الجدول 8 النسبة المئوية المتحررة من ديكولوفيناك الصوديوم من المضغوطات بعد عملية التلبس بالفلم مع الزمن، كما ويوضح الشكل 2 مخطط انحلال للصيغ جميعها (F1-F7).

الجدول 8. النسبة المئوية المتحررة من ديكولوفيناك الصوديوم (المتوسط ± الانحراف المعياري) بدلالة الزمن من المضغوطات الملبسة

الزمن (سا)	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)	F6 (%)	F7 (%)
0	0	0	0	0	0	0	0
1	2.67 ± 21.68	1.01 ± 21.42	1.25 ± 9.56	0.35 ± 6.08	0.02 ± 4	0.18 ± 4.16	0.09 ± 4.10
2	1.01 ± 40.44	1.35 ± 30.29	0.19 ± 16.83	0.50 ± 12.88	1.02 ± 13.59	1.10 ± 12.34	2.16 ± 9.04
3	0.44 ± 52.69	2.27 ± 38.62	2.06 ± 23.48	0.74 ± 21.59	0.43 ± 20.66	0.35 ± 16.67	1.15 ± 14.46
4	0.47 ± 61.47	2.20 ± 48.21	1.41 ± 31.22	1.34 ± 31.47	1.42 ± 28.03	0.95 ± 22.03	0.5 ± 20.80
6	2.49 ± 79.41	2.72 ± 65.66	1.76 ± 48.05	1.12 ± 46.59	2.32 ± 40.34	1.88 ± 27.93	2.06 ± 25.91

2.61 ± 35.78	1.56 ± 38.66	0.96 ± 50.74	0.45 ± 59.87	1.49 ± 65.25	1.66 ± 74.25	2.46 ± 89.33	8
1.8 ± 44.21	1.12 ± 46.67	1.57 ± 62.30	3.68 ± 67.59	1.06 ± 78.40	1.37 ± 82.82	1.4 ± 95.11	10
4.2 ± 49.33	1.55 ± 55.002	1.91 ± 74.15	1.70 ± 81.87	1.07 ± 85.45	1.36 ± 90.99		12
2.69 ± 66.79	1.39 ± 69.87	1.06 ± 80.17	1.77 ± 88.26	2.07 ± 95.18			15
2.54 ± 70.5	1.41 ± 74.03	1.15 ± 88.33	1.5 ± 95.94				18
2.55 ± 77.89	1.63 ± 80.72	1.51 ± 93.69					20
3.39 ± 86.50	1.53 ± 91.83						24



الشكل 2. مخطط النسبة المئوية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة مقابل الزمن

تأثير العوامل المختلفة على تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة

تأثير التلبيس

بمقارنة الصيغة F1 التي تم فيها تلبيس المضغوطات بمحلول كحولي لـ EC 5% (120 تطبيق) مع المضغوطات غير الملبسة نلاحظ أن التلبيس أدى إلى إطالة تحرر المادة الفعالة حيث في الصيغة F1 تحرر 95% من المادة الفعالة خلال 10 ساعات أما المضغوطات غير الملبسة فقد حررت 92% خلال 45 دقيقة ($P < 0.05$)، ويعزى هذا إلى تشكل فلم غير منحل بالماء من الإيتيل سليولوز ذي طبيعة كارهة للماء يحيط بالمضغوظة يتحكم بعبور السوائل إلى النواة الداخلية (يمكن أن يفسر تحرر الكمية الكبيرة نسبياً 40% بعد 2 ساعة في الصيغة F1 بأن كمية الإيتيل سليولوز كانت غير كافية وغير قادرة على الإحاطة بالمضغوظة بشكل كامل يكفي لحمايتها مما يتسبب ببقاء فراغات)، ويتحكم كذلك بخروج محلول المادة الفعالة وتحررها خارج النواة (7).

تأثير سماكة التلبيس

بالنظر للصيغ F1، F2 و F3 التي تختلف فيما بينها بسماكة التلبيس حيث تزداد سماكة التلبيس من F1 إلى F3، نلاحظ أن الكمية المتحررة من المادة الفعالة تتخفض بازدياد سماكة التلبيس ويعزى ذلك إلى زيادة طول مسار الانتشار جراء الزيادة في كمية البلمر ($P < 0.05$) (26) (27).

تأثير المِلدن

عند إضافة المِلدن بتركيز 10% من وزن البلمر تم الحصول على الصيغة F4 وقد تحرر 88% من المادة الفعالة خلال 15 ساعة مقابل تحرر 95% من الديكلوفيناك من الصيغة F3 التي لا تحوي على مِلدن خلال نفس الزمن، ويمكن أن يفسر هذا الانخفاض في النسبة المئوية المتحررة بالطبيعة الكارهة للماء لزيت السيليكون حيث يعيق انتشار الماء وبالتالي يقلل النفاذية بالإضافة إلى التأثير المِلدن الذي يتجلى بزيادة حركية سلاسل البلمر وبالتالي يقلل الفراغات التي قد توجد في طبقة التلبيس (28). أما في الصيغة F5 التي تم فيها زيادة تركيز المِلدن إلى 15% من وزن البلمر (بالمقارنة مع F4 انخفضت كمية المادة الفعالة المتحررة خلال 18 ساعة إلى 88% مقابل تحرر 95% من الصيغة F4 عند نفس الوقت ويعزى ذلك إلى زيادة الخواص الكارهة للماء مما قلل من نفوذية الفلم للماء ($P < 0.05$)). (29).

تأثير المادة المألثة

لدراسة تأثير المادة المألثة حضرت الصيغة F6 التي تحوي على التالك كمادة مألثة بتركيز 25% من وزن البلمر ف لوحظ تحرر 80% من المادة الفعالة خلال 20 ساعة مقابل تحرر 93% من الصيغة F5 التي لا تحوي مادة مألثة في الوقت نفسه، ويفسر ذلك لطبيعة التالك الكارهة للماء. عند استبدال شمعات المغنزيوم بالتالك (الصيغة F7) انخفضت الكمية المتحررة بشكل خفيف حيث تحرر 86% من الصيغة F7 خلال 24 ساعة في حين تحرر 91% من الصيغة F6 خلال 24 ساعة ($P < 0.05$). بالتالي يُستنتج مما سبق أن عدد مرات تطبيق سائل التلبيس (وبالتالي سماكة التلبيس) إلى جانب وجود المِلدن والتركيز الذي يستخدم به، بالإضافة لتأثير وجود مادة مألثة ونوعها تلعب دوراً حاسماً في تحرر المادة الفعالة وإطالة التأثير.

ملاحظة

لدى إجراء مقارنة لنتائج اختبار الانحلال مع القيم المرجعية في دستور الأدوية الأميركي الواردة في الجدول 9 نلاحظ أن الصيغ لم توافق نتائج الاختبار الأول وقد كانت الصيغة F4 هي الأقرب لقيم الدستور في النقاط الأخيرة لكنها لم توافق في النقاط الأولى (12).

الجدول 9. القيم الدستورية للكمية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم بدلالة الزمن وفقاً للاختبار الأول

الكمية المتحررة %	الزمن (ساعة)
35-15	1
65-45	6
85-65	10
95-75	16
ليس أقل من 80	24

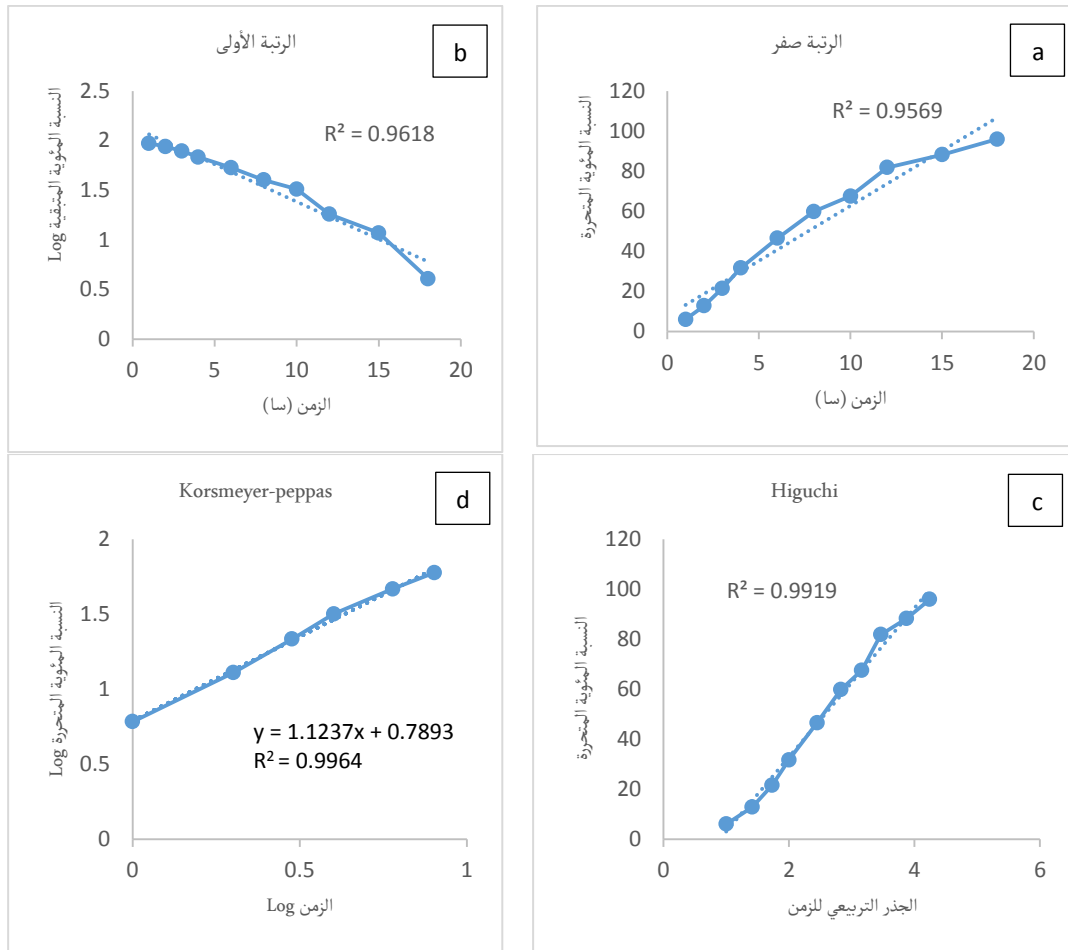
دراسة نماذج حركيات التحرر في الزجاج

بعد التمثيل البياني الكميات المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم وفق معادلات النماذج الأربعة المدروسة: الرتبة صفر، الرتبة الأولى، نموذج Higuchi ونموذج Korsmeyer-peppas، تم تحديد قيمة معامل التحديد r^2 determination factor حيث يوضح الجدول 10 قيم r^2 ويبين الشكل 3 مخططات حركية تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من مضغوطات الصيغة F4 كمثال.

الجدول 10. قيم r^2 لنماذج حركيات تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة

قيمة n	$r_{Korsmeyer}^2$	$r_{Higuchi}^2$	r_1^2	r_0^2	الصيغة
0.75	0.9881	0.9858	0.9914	0.9321	F1 (120)
0.6	0.9938	0.9972	0.9811	0.9782	F2 (180)
0.9229	0.995	0.986	0.9595	0.9743	F3 (240)
1.1237	0.9964	0.9919	0.9618	0.9569	F4 (ملدن 10%)
1.1438	0.9761	0.9952	0.9749	0.9621	F5 (ملدن 15%)
0.9633	0.9801	0.984	0.9508	0.9855	F6 (تالك)
0.9842	0.9907	0.9925	0.9692	0.9814	F7 (شمعات المغنزيوم)

يُلاحظ من الجدول السابق أن تحرر ديكلوفيناك Na من الصيغ المختلفة كان أقرب لنموذج Higuchi في معظم الصيغ باستثناء الصيغة F1 (رتبة أولى) والصيغة F6 (رتبة صفر) لكن الفروق بسيطة جداً لا تحكم على النموذج. تدل قيم أس الانتشار المستنتجة من معادلة Korsmeyer-peppas على سيطرة آليتي الانتشار + استرخاء سلاسل البلمر لتحرر ديكلوفيناك الصوديوم من مضغوطات الصيغتين F1 و F2 (حيث تقع قيمة n بين 0.45 و 0.89)، أما باقي الصيغ فقد كانت آلية الاسترخاء هي المسيطرة لتحرر ديكلوفيناك الصوديوم ويمكن أي يفسر ذلك بأن زيادة طبقات التلبيس أي زيادة كمية البلمر لا تسمح لديكلوفيناك الصوديوم بالتحرر بكمية كافية (عبر الانتشار) إلا بمشاركة آلية استرخاء سلاسل EC.



الشكل 3. مخططات حرائك تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة وفق الصيغة F4 a: وفق الرتبة صفر، b: وفق الرتبة الأولى، c: وفق انموذج Higuchi، d: وفق نموذج Korsmeyer-peppas

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

تم تحضير مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم وفق الصيغة الأساسية المعتمدة بعد عدة تجارب مبدئية وتم تم تلييسها باستخدام الإيثيل سيللوز (5%) كبلمر مولد للفلم، وتم دراسة تأثير عدد مرات تطبيق سائل التلييس والمكونات المختلفة لهذا السائل كالمُلدن وتركيزه والمادة المألثة ونوعها على تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة. تأثر تحرر ديكلوفيناك الصوديوم بسماكة طبقة التلييس حيث قل التحرر كلما زادت سماكة طبقة التلييس كما لوحظ نفس التأثير عند إضافة المُلدن الكاره للماء (زيت السيليكون)، كما امتد التحرر لفترة أطول عند زيادة تركيز المُلدن، أما تأثير التالك كمادة مألثة فتجلى بإطالة التحرر لفترة أطول مقارنة بالصيغ التي لا تحوي عليه وعند استبدال شمعات المغنزيوم به قلت الكمية المتحررة. تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من مضغوطاته المختلفة بالآتي الانتشار والاسترخاء، وبنماذج مختلفة وقد كان نموذج Higuchi هو النموذج الغالب في معظم الصيغ.

Reference

1. Alderborn A. Tablets and compaction. In: Aulton ME, Taylor K, editors. Aulton's pharmaceuticals : the design and manufacture of medicines. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2013. p. 505.
2. Rajabi-Siahboomi AR, Rane MS, Felton L. Oral Modified-Release Drug Delivery Systems. In: Felton L, editor. Remington essential of pharmaceuticals. London and Chicago: Pharmaceutical Press; 2013. p. 623-31.
3. McConnell EL, Basit AW. Modified-release oral drug delivery. In: Aulton ME, Taylor K, editors. Aulton's pharmaceuticals : the design and manufacture of medicines. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2013. p. 550-60.
4. Wheless JW, Phelps SJ. A Clinician's guide to oral extended-release drug delivery systems in epilepsy. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2018;23(4):277-92.
5. Seo K-S, Bajracharya R, Lee SH, Han H-K. Pharmaceutical Application of Tablet Film Coating. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):853.
6. Wasilewska K, Winnicka K. Ethylcellulose—a pharmaceutical excipient with multidirectional application in drug dosage forms development. *Materials*. 2019;12(20):3386.
7. Rowe R, Shesky PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients (Rowe, Handbook of Pharmaceutical Excipients). 6 ed. London, UK; Chicago, IL, USA; Washington, DC, USA: Pharmaceutical Press; 2009.
8. Seitz JA. Aqueous film coating. In: Swarbrick J, Boylan JC, editors. Encyclopedia of pharmaceutical technology. New York: M. Dekker; 1988. p. 337.
9. Porter SC. Coating of tablets and multiparticulates. In: Aulton ME, Taylor K, editors. Aulton's pharmaceuticals : the design and manufacture of medicines. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2013. p. 576.
10. Gaur PK, Mishra S, Gautam R, Singh AP, Yasir M. Film coating technology: past, present and future. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology*. 2014;1(1):57-67.
11. Grosser T, Smyth EM, FitzGerald GA. Pharmacotherapy of Inflammation, Fever, Pain, and Gout. In: Brunton LL, Knollmann BrC, Hilal-Dandan R, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Thirteenth edition. ed. New York: McGraw Hill Medical; 2018. p. 685-709.
12. U.S. Pharmacopeia National Formulary 2018: USP 41 NF 36. Rockville, Md., United States.: The United States Pharmacopeial Convention; 2018.
13. Aulton ME, Taylor K. Aulton's Pharmaceuticals: The Design and Manufacture of Medicines: Elsevier; 2013.
14. Buschmüller C. In-line monitoring of granule moisture in fluidized bed granulators using microwave resonance technology as novel PAT tool. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. 2009.
15. European Pharmacopoeia 8.0. Strasbourg , France: Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). 2013.
16. Allen LV, Ansel HC. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2013 2013.
17. Nayak B, Elchidana P, Sahu P. A quality by design approach for coating process parameter optimization. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;79(3):345-52.

18. Bodmeier R, Paeratakul O. Evaluation of drug-containing polymer films prepared from aqueous latexes. *Pharmaceutical research*. 1989;6(8):725-30.
19. Stern PW. Effects of Film Coatings on Tablet Hardness. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1976;65(9):1291-5.
20. Vuong H, Levina M, Farrell TP, Rajabi-Siahboomi AR. The Influence of Aqueous Ethylcellulose Coating on the Performance of Hydrophilic Polyethylene Oxide Mini-Matrices Containing a Freely Water Soluble Drug.
21. Ramteke K, Dighe P, Kharat A, Patil S. Mathematical models of drug dissolution: a review. *Sch Acad J Pharm*. 2014;3(5):388-96.
22. Thapa P, Thapa R, Choi DH, Jeong SH. Effects of pharmaceutical processes on the quality of ethylcellulose coated pellets: Quality by design approach. *Powder Technology*. 2018;339:25-38.
23. Fell J, Newton J. Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1970;59(5):688-91.
24. Fell J, Rowe R, Newton J. The mechanical strength of film-coated tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1979;31(1):69-72.
25. Rumman TA, Al-Ani IH, Hassan SF. Coating potential of a new modified starch coating for immediate release oral tablets. *Journal of Coatings Technology and Research*. 2015;12(1):167-75.
26. Siepmann F, Hoffmann A, Leclercq B, Carlin B, Siepmann J. How to adjust desired drug release patterns from ethylcellulose-coated dosage forms. *Journal of Controlled Release*. 2007;119(2):182-9.
27. حماد، تميم، ابراهيم، لميس. تحضير مضغوطات قالبية مطولة التأثير للفيراباميل ومقارنتها بالمحضرة بطريقة التلبيس. *سلسلة العلوم الصحية*. 2016;36(6). ISSN: 2079-309X.
28. Tang ES, Chan L, Heng PW. Coating of multiparticulates for sustained release. *American Journal of Drug Delivery*. 2005;3(1):17-28.
29. Jarray A, Gerbaud V, Hemati M. Polymer-plasticizer compatibility during coating formulation: A multi-scale investigation. *Progress in Organic Coatings*. 2016;101:195-206.