

تحضير مضغوطات قالبية مطولة التأثير للفيراباميل ومقارنتها بالمحضرة بطريقة التلبيس

الدكتور تميم حماد*

لميس ابراهيم**

تاريخ الإيداع 27 / 8 / 2014. قَبِلَ للنشر في 16 / 11 / 2014

□ ملخص □

إن هدف هذه الدراسة هو تحضير مضغوطات مطولة التأثير للفيراباميل قالبية وأخرى محضرة بطريقة التلبيس وذلك نظراً لأهمية هذه الأنظمة في إيتاء الأدوية وتحسين مطاوعة المرضى واستجابتهم للعلاج. حضرت عدة صيغ باستخدام بلمرات مختلفة معدلة للتححرر (EURL و EURS) واستخدمت طريقة الضغط المباشر للمضغوطات المعدة للتلبيس، وطريقتا التحثير الرطب والضغط المباشر للمضغوطات القالبية. وتم تقييم الصيغ المحضرة في مرحلة ما قبل الضغط كما درست الخواص الفيزيائية للمضغوطات الناتجة، وأجري فحص الانحلال، ودرست نماذج حركيات التححرر في الزجاج. أظهرت النتائج أن المضغوطات القالبية الحاوية على 7.5 أو 10% من الإيدراجيت RS و RL على الترتيب، وتلك الملبسة باستخدام محلول التلبيس (15%) المطبق 120 في حالة (EuRS100) أو 200 مرة في حالة (EURL100) كانت الأفضل حيث حررت حوالي 90-95% من محتواها من الفيراباميل خلال 24 ساعة.

الكلمات المفتاحية: مضغوطات القالب، المضغوطات الملبسة، الفيراباميل، الإيدراجيت EURL100، الإيدراجيت EuRS100، تححرر مديد

*أستاذ مساعد - الصيدلة الصناعية - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - سورية
**طالبة دراسات عليا (ماجستير) - اختصاص تصميم ومراقبة الدواء - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - سورية

Preparation of prolonged release matrix tablets of verapamil and comparison with coated ones

Dr. Tammim Hammad*
Lamis Ibraheem**

(Received 27 / 8 / 2014. Accepted 16 / 11 / 2014)

□ ABSTRACT □

The purpose of this study was to prepare prolonged release tablets of verapamil: matrix and coated tablets, because of the importance of these systems in drug delivery and improving the patient compliance and therapeutic efficacy. Different formulations were prepared by using different release-modifiers polymers (EURL100 and EURS100). Direct compression technique was used to prepare coated tablets while matrix tablets were prepared by wet granulation and direct compression methods. The prepared formulations were evaluated in terms of their precompression parameters, physical characteristics, dissolution test and in vitro drug release kinetic studies. The results showed that matrix tablets containing 7.5 or 10% of EuRS100 and EuRL100 respectively and that coated tablets prepared by using coating solution (15%) which was applied about 120 (in case of EuRS100) or 280 (in case of EuRL100) times were the best. These tablets released about 90-95% of verapamil within 24h.

Key words: matrix tablets , coated tablets , verapamil , EuRS100 , EuRL100, prolonged release.

*Associate Professor, Department of Pharmacies and Pharmacological Technology, Faculty of Pharmacy, University of Tishreen; Lattakia, Syria.

**Postgraduate Student, Department of Pharmacies and Pharmacological Technology, Faculty of Pharmacy, University of Tishreen, Lattakia, Syria.

مقدمة:

طورت الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر بشكل رئيسي للحفاظ على التركيز العلاجي للدواء في الدم أو في النسيج (مكان التأثير) وخاصة الأدوية ذات نصف العمر الحيوي القصير. تعد الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير الأكثر شيوعاً وتقدم عدداً من الميزات بالنسبة للأدوية ذات التحرر المباشر كتحسين مطاوعة المريض نتيجة تقليل عدد مرات التجريع و تقليل الآثار الجانبية للدواء.

تعد المضغوطات مطولة التأثير سواء حضرت بشكل قالي أو بواسطة التلبس من أهم نظم إيتاء الأدوية التي تحرر الدواء بشكل مضبوط. من البلمرات المستخدمة في إطالة التأثير: المشتقات السيلولوزية (ميتيل السيلولوز، هيدروكسي بروبيل ميتيل السيلولوز، إيتيل السيلولوز...)، مشتقات حمض الأكريليك (1,2,3).

تم استخدام المشتقات الأكريلية: الإيدراجيت EURS100 والإيدراجيت EuRL100 في هذه الدراسة كبلمرات معدلة للتحرر، تنتج هذه البلمرات عن بلمرة حمض الميناكربلي والميتيل أكريلات وتحتوي وظائف كربوكسيلية حرة ومؤسرة بالإضافة لمجموعات أمونيوم رباعية موجودة بشكل أملاح، يختلف عدد هذه المجموعات بين نوعي البلمر حيث تكون أكثر في الـ EuRL100 منها في الـ EURS100 وتعد هذه الأملاح المسؤولة عن زيادة نفوذية البلمر. تذوب هذه البلمرات في الأغوال، الأسيتون، تعطي عند استخدامها في التلبس أفلاماً قاسية لذا تحتاج لإضافة ملدنات(9).

تم استخدام الفيراباميل هيدروكلوريد (vh) في هذه الدراسة و هو حاصر لمستقبلات الكالسيوم يستخدم في علاج ارتفاع الضغط، اللانظميات القلبية، الخناق الصدري. نصف العمر الحيوي يتراوح بين 4 و 6 ساعات ويمتص بشكل كامل من السبيل المعدي المعوي والجرعة المعتادة هي: 40_240مغ لثلاث مرات باليوم(4).

نظراً لنصف عمره الحيوي القصير وتعدد مرات التجريع اعتبر الفيراباميل هيدروكلوريد مناسباً لصياغته بشكل مضغوطات مديدة التحرر حيث أن هذه لدراسة تهدف إلى تحضير المضغوطات المطولة التأثير والتي يمتد تحرر المادة منها لـ 24 ساعة بطريقتين مختلفتين (التلبس والقالب) وتقييم المضغوطات الناتجة بالزجاج (In Vitro).

أهمية البحث وأهدافه:

يهدف هذا البحث إلى تحضير مضغوطات مطولة التأثير للفيراباميل بطريقتين مختلفتين (التلبس والقالب) والمقارنة بينهما من حيث الخواص الميكانيكية ودراسة نماذج تحرر الفيراباميل من المضغوطات المحضرة بكلا الطريقتين حتى الوصول إلى صيغ مثالية تحرر الفيراباميل خلال 24 ساعة، ومن هنا تأتي أهمية البحث من خلال تحسين مطاوعة المريض بتحضير مضغوطات تعطي مرة واحدة يومياً.

طرائق البحث ومواده :**1- المواد والأدوات Materials and equipment****• المواد**

في هذه الدراسة تم الحصول على الفيراباميل من Sigma-Aldrich (Germany) و الإيدراجيت بنوعيه (EURS100, EuRL100) من Sigma-Aldrich (Germany) واللاكتوز والأفيسيل و التالك و الإيروزيل وزيت

الخرع والملون والفوسفات أحادية البوتاسيوم وثنائية الصوديوم من (Sigma-Aldrich (Germany)، وتم الحصول على حمض كلور الماء والكحول الإيزوبروبيلي من (Prolabo (France).

• الأدوات

ميزان حساس ذوحساسية 0.00001g (Precisa XB 220 A/ Germany).

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

مقياس الكثافة (sotax- tap density tester (USP)- TD2V 230 315 Mat).

المزج المكعبي (cube mixer).

جهاز اختبار الهشاشة (Logan instruments corp.; FAB-2/ Germany).

جهاز قياس قساوة المضغوطات (Erweka TBH 200/ Germany).

جهاز الانحلال (Erweka DT 600/ Germany).

آلة الضغط (Wick und Schaefer PR1/ Austria).

جهاز التلبس (Erweka (Germany)-D-63150 heusenstamm).

مسطرة قياس السماكة Vernier Caliper 0-200.

2- الطرائق Methods

2-1- تحضير المضغوطات

• تحضير مضغوطات قالبية للفيراباميل

الضغط المباشر: حضرت الصيغة F1 بالضغط المباشر، حيث وزنت الكميات بدقة و مزجت المساحيق التي تتضمن الفيراباميل هيدروكلوريد كمادة فعالة واللاكتوز كمدد والأفيسل كعامل رابط والبلمرات كمواد معدلة للتححرر ثم أضيفت المزقات (التالك، الإيروزيل) إلى المزيج ومزجت لمدة 3 دقائق باستخدام المازج المكعبي حتى تمام التجانس و بعدها ضغطت المساحيق باستخدام آلة الضغط وحيدة المكبس الدائري ذي القطر 11 ميليمتر.

التحثير الرطب: حضرت الصيغ المتبقية (F2,F3,F4) بالضغط بعد التحثير الرطب، حيث تم مزج المساحيق المكونة للطور الداخلي (الفيراباميل هيدروكلوريد والبلمرات والعامل الرابط (أفيسل) والممدد(لاكتوز)) حتى التجانس بواسطة المازج المكعبي ثم تمت إضافة الإيزوبروبانول لتحثير المساحيق حتى الحصول على كتلة رطبة مترابطة وحثرت باستخدام منخل (No. 12). جففت الحثيرات الناتجة في الدرجة 40° مئوية لمدة 60 دقيقة وتمت مجانسة أبعادها باستخدام منخل (No. 12) وعفرت بمكونات الطور الخارجي (إيروزيل وتالك) وضغطت باستخدام آلة الضغط (4). (يوضح الجدول (1) الصيغ القالبية المحضرة:

الجدول (1): صيغ مضغوطات الفيراباميل القالبية

F4	F3	F2	F1	المكونات (ملغ)
240	240	240	240	الفيراباميل هيدروكلوريد
80	80	80	80	أفيسل
30	30	30	30	لاكتوز
7	7	7	7	تالك

2	2	2	2	إيروزيل
_____	10% (36)	15% (54)	15% (54)	إيدراجيت RL100
7.5% (27)	_____	_____	_____	إيدراجيت RS100
تحثير رطب	تحثير رطب	تحثير رطب	ضغط مباشر	طريقة التحضير
386	395	413	413	الوزن الكلي للمضغطة

• تحضير مضغوبات ملبسة للفيراباميل:

تم تحضير المضغوبات المعدة للتلبيس بنفس شروط طريقة الضغط المباشر المستخدمة في تحضير المضغوبات القالبية (الفقرة السابقة) ولكن بدون إضافة البلمرات. من جهة ثانية تم تحضير محلولي تلبيس يحوي كل منهما على زيت الخروع كملدن و Sunset Yellow كملون و يحوي الأول على (EURL100 15% w/v) والثاني على (EURS100 15% w/v) ومن ثم تم ردهما على المضغوبات المراد تلبيسها عدد من المرات (120 أو 200 مرة) مع التسخين والتجفيف بعد كل مرة حتى الحصول على طبقة متجانسة من التلبيس يؤكدتها نجاس توزع الملون على سطح المضغوبات وبسماكة ملائمة عيانياً للتحكم بعملية التحرر.

يوضح الجدول (2) صيغ المضغوبات المختلفة المحضرة بواسطة التلبيس:

الجدول (2): صيغ مضغوبات الفيراباميل المحضرة بطريقة التلبيس

F8	F7	F6	F5	المكونات (ملغ)
240	240	240	240	الفيراباميل هيدروكلوريد
80	80	80	80	أفيسل
30	30	30	30	لاكتوز
7	7	7	7	تالك
2	2	2	2	إيروزيل
15% (EURS)	15% (EURS)	15% (EURL)	15% (EURL)	محلول التلبيس (w/v)
120	280	280	120	عدد الدورات
386	400	410	400	الوزن الفعلي الواسطي الكلي للمضغطة

2-2 الاختبارات المجراة خلال التحضير (قبل الضغط)

• تقييم المساحيق قبل عملية الضغط

أجريت على المساحيق المعدة للضغط مجموعة من الفحوص تتضمن الكثافة الظاهرية Bulk density وكثافة الريت Tapped density وتم حساب كل من معامل هاسنر Hausner index ومنسب كار (CI) carr ' s index كما يلي:

1- معامل هاسنر : يعتبر معامل هاسنر مشعراً لإنسيابية المسحوق أو الحثيرات وبحسب من العلاقة التالية:

$$\text{Hausner ratio} = \text{TD}/\text{BD}$$

حيث TD: كثافة الربت، BD: الكثافة قبل الربت.

وبالتالي فالقيم الناتجة تعطي فكرة عن انسيابية المسحوق فحين تكون قيمته أصغر من 1.25 فالانسيابية جيدة وإذا كانت قيمته أكبر من 1.5 فالانسيابية سيئة. أما إذا كانت قيمته بين 1.25 و 1.5 فيمكن تحسين الانسيابية بإضافة المزلقات(6-7).

2-منسب كار : يعتبر منسب كار مشعراً لقابلية الانضغاط ويحسب من العلاقة التالية :

$$\text{Carr's index} = [(TD-BD)/TD] * 100$$

فإذا كانت قيم (CI) بين 5-15% فإن قابلية الانضغاط تكون ممتازة، وتعد جيدة إذا كانت القيم بين 12-16% وتعد ضعيفة عندما تتراوح القيم بين 23-35% بينما تكون قابلية الانضغاط سيئة إذا كان (CI) أكبر من 40(7).

• تقييم الحثيرات قبل عملية الضغط

فحصت خواص الحثيرات الناتجة قبل ضغطها وبعد التعفير من حيث الكثافة الظاهرية وكثافة الربت وحسب كل من معامل هاسنر ومنسب كار كما ذكر أعلاه.

2-3- الاختبارات المجراة بعد عملية الضغط

• تقييم الفحوص الفيزيائية للمضغوطات

بعد الحصول على مضغوطات الفيراباميل للصيغ المحضرة، قيّمت هذه المضغوطات عيانياً من حيث الشكل والسماكة وتحديد القطر وتم إجراء عدد من الفحوص: فحص تجانس الوزن uniformity of weight، فحص القساوة Hardness، فحص الهشاشة Friability، فحص تجانس المحتوى Uniformity of content، فحص التلبس عيانياً وقياس سماكة فيلم التلبس بشكل تقريبي (8,9).

• دراسة تحرر الفيراباميل في الزجاج In vitro Dissolution test

تم تحديد كمية الفيراباميل المتحررة من الصيغ المحضرة اعتماداً على فحص الانحلال الوارد في الدستور الأميركي 26 للعام 2008 بواسطة (Apparatus 1) أي بواسطة الـ BASKET بسرعة الدوران 75 دورة/دقيقة ودرجة الحرارة 37 ± 0.5 ° مئوية. وضعت المضغوطات في 900 مل من حمض كلور الماء (0.1N) لمدة 2 ساعة ثم نقلت إلى 900 مل من الوقاء الفوسفاتي (pH6.8) لمدة 22 ساعة و تم متابعة تغير تركيز الفيراباميل في الوسطين بسحب عينات منهما خلال فترات زمنية معينة (5 مل في كل مرة مع التعويض بالوقاء أو بالحمض بعد كل مرة يتم فيها السحب من وسط الدراسة) ورشحت العينات باستخدام مراشح ميكرونية (0.45 ميكرون) ثم قيست امتصاصية الفيراباميل في العينات المسحوبة باستخدام جهاز spectrophotometer عند طول موجة 278nm وحسبت كمية الفيراباميل المقابلة حسب المعادلتين:

$$Y = 0.0869X + 0.0179, R^2 = 0.9977 \quad (\text{في الوسط الحمضي})$$

$$Y = 0.0989X + 0.0094, R^2 = 0.9964 \quad (\text{في وسط الوقاء})$$

• دراسة نماذج تحرر الفيراباميل في الزجاج IN vitro

يصف نموذج الحركية تحرر الدواء من الأشكال الصيدلية الصلبة حيث يعبر عن الكمية المتحررة بدلالة الزمن وفق معادلة رياضية. تم تحليل نتائج تحرر الفيراباميل وفق كل من الرتبة صفر Zero order، والرتبة الأولى First order، ونموذج Higuchi، ونموذج Korsmeyer-peppas (10).

النتائج والمناقشة:**• فحوص ما قبل عملية الضغط**

تم قياس كل من الكثافة الظاهرية وكثافة الریت بمقياس الكثافة ومن خلالهما تم حساب معامل هاسنر ومنسب كار يبين الجدول رقم (3) قيم هذه الفحوص للصيغ (F1,F5,F6,F7,F8) المحضرة بتقنية الضغط المباشر.

الجدول (3) الفحوص المجراة على المساحيق للصيغ المحضرة بتقنية الضغط المباشر (M±SD,n=3)

السيغة	الكثافة الظاهرية (gm/cm ³)	كثافة الریت (gm/cm ³)	معامل هاسنر	منسب كار (%)
F1	0.011±0.53	0.1±0.637	0.11±1.2	0.15±16.73
F5	0.021±0.526	0.001±0.632	0.048±1.2	4.61±16.78
F6	0.002±0.488	0.00004±0.575	0.011±1.17	0.49±15.13
F7	0.01±0.6	0.0012±0.701	0.102±1.16	1.91±14.34
F8	0.012±0.458	0.00972±0.545	0.081±1.19	2.06±15.22

وقد أبدت المساحيق انسيابية جيدة حيث كان معامل هاسنر للصيغ المحضرة أقل من 1.2، وقابلية الانضغاط كانت متوسطة إلى جيدة حيث تراوحت قيمة منسب كار من (14 إلى 17) % (7). كما يبين الجدول (4) نتيجة هذه الفحوص للصيغ المحضرة بتقنية التحثير الرطب. مع العلم أن الصيغة F2 أعطت عجيبة غير قابلة للتحثير فتم استبعادها.

الجدول (4) فحوص الكثافة المجراة على الحثيرات (بعد التعفير) للصيغ المحضرة بتقنية التحثير الرطب (M±SD;n=3)

السيغة	الكثافة الظاهرية (gm/cm ³)	كثافة الریت (gm/cm ³)	معامل هاسنر	منسب كار (%)
F3	0.001±0.425	0.0001±0.48	0.1±1.129	0.268±11.45
F4	0.021±0.445	0.002±0.512	0.095±1.15	5.32± 13.1

تراوح معامل هاسنر بعد التزليق بين 1.15 و 1.129 مما يدل على انسيابية جيدة، وتراوحت قيم منسب كار بعد التزليق بين 11.4 و 13 % مما يدل على قابلية انضغاط تتراوح بين الممتازة إلى الجيدة، ونلاحظ أن قابلية الانضغاط قد تحسنت بالتحثير (2,1).

• تقييم المضغوطات بعد عملية الضغط

يبين الجدول (5) نتائج بعض الفحوص المجراة على مضغوطات الفيراباميل المحضرة وفق الصياغات المختلفة.

الجدول (5) نتائج فحوص المضغوطات بعد عملية الضغط (M ± SD)

الصيغة	السماعة(ملم)	القطر(ملم)	القساوة (KP)	الهشاشة (%)	تجانس الوزن (ملغ)	تجانس المحتوى (%)
	n=10	n=10	n=10	n=10	n=20	n=10
F1	4.2±0.04	0.006±11	0.36±4.3	0.64	2.41± 410.5	3.58±102.452
F3	3.9±0.02	0.0057±11.1	0.358± 10.4	0.45	4.01±386	2.5461±101.359
F4	3.7±0.02	0.012±10.99	0.37±10.52	0.48	1.12± 385.2	3.4101±98.898
F5	4.15±0.04	0.025±10.9	0.38± 9.2	0.51	1.88±411	1.588±99.7
F6	3.7±0.05	0.0057±11.1	0.33± 8.68	0.525	2.54±409.5	3.0124±101.2865
F7	4±0.04	0.006±11.18	0.41 ± 8.88	0.601	3.13±92.7	0.012±100.55
F8	3.8±0.0	0.0058±11.12	0.5 ± 8.74	0.6	2.9±386.1	2.5814±102.141

كانت جميع المضغوطات للصيغ المحضرة متماثلة من حيث الشكل، ذات سطوح ملساء وبدون أية شقوق مرئية. تراوحت سماكة مضغوطات الصيغ المحضرة بين 3.7 و 4.2 ملم. تراوحت قساوة المضغوطات بين 4.3 و 10.52 (KP). لدى قياس هشاشة مضغوطات الصيغ المحضرة تراوحت القيم بين 0.45% و 0.64% أي أقل من 1%. وكانت بالنتيجة مقبولة دستورياً (7).

بالنسبة إلى فحص تجانس الوزن، كانت جميع مضغوطات الصيغ المحضرة مقبولة دستورياً حيث كانت أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن المضغوطات عن الوزن الوسطي أقل من 5% (7). أبدت مضغوطات الصيغ المحضرة فحصاً مقبولاً دستورياً من حيث تجانس المحتوى حيث كان محتوى المضغوطات المختبرة من كل صيغة ضمن المجال (85-115)% (6,7).

نتائج فحص الانحلال

يبين الجدول (7) نتائج دراسة تحرر الفيراباميل من الصيغ المحضرة حيث تمت الدراسة خلال 24 ساعة بأخذ عينات خلال فواصل زمنية مختلفة وحساب النسبة المئوية المتحررة من الفيراباميل بدلالة الزمن.

الجدول (7): نتائج فحص الانحلال (متوسط الكمية المتحررة % ± الانحراف المعياري، n=6)

الزمن (سا)	F1	F3	F4	F5	F6	F7	F8
0.083	8.32151±0.12 51	0.103567 0.9112±	3.130035 1.231±	0.2453 0.1125±	0.19116 1.0231±	±0.007672 1.011	±0.119102 0.6615
0.0167	17.4563±0.13 65	±1.474601 0.8911	±6.669407 1.414	0.1357±0.6531	±4.010127 0.8987	±0.063291 1.336	±2.476026 0.7873
0.25	22.8791±0.25 62	±1.977643 0.7451	±8.44649 1.02458	0.2611±5.8781	±5.835673 0.6277	±0.172612 0.6967	±3.551975 0.5153
0.33	30.10102±0.3 156	±9.044879 0.9166	±11.34966 1.0441	±15.2468 0.1138	±6.542693 0.6577	±2.815497 0.9691	±4.453395 0.1433

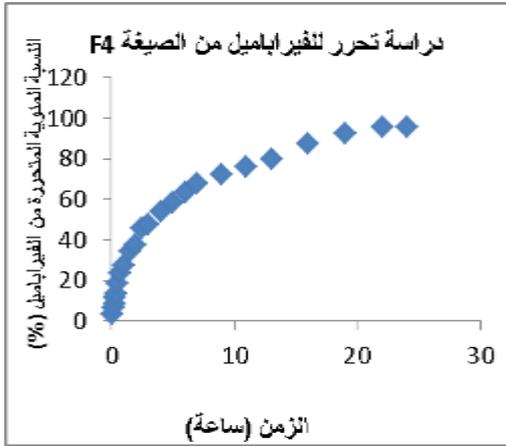
±6.927503 0.7879	±4.629843 1.7133	±8.683084 0.9198	±28.4134 0.2228	±13.40457 0.8528	±15.69291 1.2313	34.5651±0.23 91	0.42
±8.488684 1.1561	1.007±6.90257	±10.13965 1.131	0.516±31.9864	±18.24922 1.213	±20.06247 0.6911	40.8581±0.38 68	0.5
±14.94246 1.555	±8.876103 0.9113	±12.25132 1.2613	0.691±39.7476	±23.31744 1.3361	±23.76623 0.9111	46.5851±0.11 13	0.75
±22.08477 1.4101	±14.27886 1.1131	±15.08769 1.2323	±44.51102 1.001	±27.47822 1.5119	1.2311±25.3592	52.3273±0.14 58	1
±32.37054 1.221	±28.5519 0.9878	±18.52888 1.3435	1.023±60.6614	±34.23146 0.9144	±31.40062 1.0561	60.1135±0.15 53	1.5
F8	F7	F6	F5	F4	F3	F1	الزمن (سا)
±43.84925 0.811	±30.1937 1.1211	±27.12911 1.337	1.088±71.2345	0.8845±37.687	±32.63521 0.4881	66.7813±0.23 11	2
±53.37571 1.1287	1.11±35.14484	±43.93639 0.9771	1.076±78.4556	±45.34119 0.7891	±38.80133 0.5111	±71.1189 0.2221	2.5
±55.50749 1.3188	±36.18967 0.9888	±49.74347 0.8865	±86.5115 0.9655	±47.69566 0.6113	±43.894493 0.6014	±76.1337 0.3105	3
±58.65714 0.9121	±38.81858 0.984	±52.74044 0.8113	±93.4414 0.5556	±54.15096 0.1871	±55.48513 0.6113	±85.8514 0.3225	4
±60.66927 0.8911	±40.38582 1.1313	±54.8371 0.7111	±98.2525 0.8133	±58.16945 1.0094	±65.47936 0.6113	±90.1212 0.2911	5
±61.58265 1.3561	±44.3511 1.2331	±57.02598 1.011	—	±63.22217 0.6473	±66.72448 0.1518	±93.334 0.3114	6
±62.62242 1.1088	±45.25606 1.4142	±58.50141 1.121	—	±67.58155 0.7014	±67.77605 0.2137	—	7
±63.02181 1.2461	±46.95812 0.9813	±61.87451 1.6211	—	±72.1446 0.7131	±72.57452 0.3112	—	9
±64.30426 1.3166	±47.22944 0.9911	±65.20394 0.9898	—	±76.23387 0.9112	±77.57452 0.4148	—	11
±67.115225 0.231	±47.98947 0.2132	±70.86784 0.9223	—	±80.09347 0.9999	±82.11954 0.4155	—	13
±68.19708 0.2861	±49.49772 0.4341	±78.18189 0.4971	—	1.078±87.1059	±84.21979 0.5112	—	16
±73.42121 1.1168	±53.21023 0.5153	±84.68543 0.8761	—	1.251±92.4764	±89.04429 0.6012	—	19
±86.91969 0.8585	±56.47444 0.6108	±92.04844 0.9891	—	±95.53866 0.9666	—	—	22
±90.98103 0.8011	±56.54522 0.7174	±92.78878 0.91104	—	±95.62533 0.8711	±89.94562 0.2551	—	24

تبين من نتائج فحص الانحلال للصبغ المحضرة بطريقة القالب أن الصيغة F1 المحضرة باستخدام (EURL100) بتركيز 15% وباستخدام طريقة الضغط المباشر قد حررت خلال 6 ساعات حوالي 93% من محتواها من الفيراباميل، تم استبدال طريقة التحثير الرطب بطريقة الضغط المباشر فحصلنا على الصيغة F2 غير القابلة

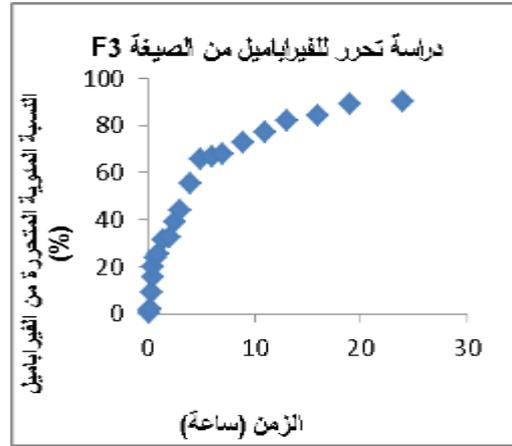
للتحثير من حيث القوام القاسي، لذلك تم استبعادها، بينما تحرر من الصيغة F3 المحضرة باستخدام (EU RL100) بتركيز 10% (وأقل منه في الصيغة F1) وباستخدام طريقة التحثير الرطب خلال 24 ساعة حوالي 90% من محتواها من الفيراباميل.

عند استبدال (EURS100) بتركيز 7.5% بالـ (EURL100) كانت الصيغة F4 والمحضرة بطريقة التحثير الرطب والتي حررت 95.6% من محتواها من الفيراباميل خلال 24 ساعة. نستنتج أن الصيغة F4 و F3 هي الصيغتان الفضليتان بالنسبة للصيغ القلبية كونهما أطالنا التحرر حتى 24 ساعة، وكمية البلمر المستخدمة في الصيغة F4 أقل منها في الصيغة F3 ويعود ذلك لنوع البلمر المستخدم (EU RS100) الحاوي على مجموعات محبة للماء أقل من (EU RL100) (الشكل 1 و 2).

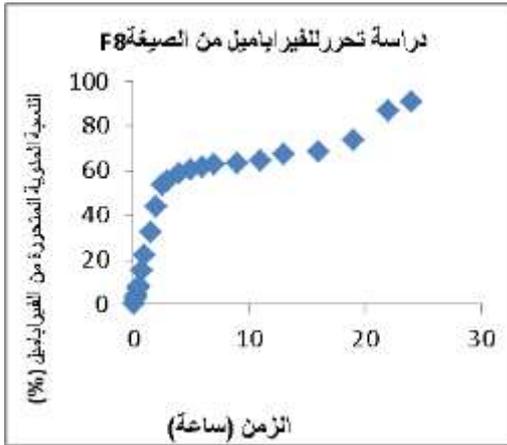
بالنسبة للصيغ المحضرة بطريقة التلبيس حررت الصيغة F5 المحضرة باستخدام محلول تلبيس (EURL15%، 120 مرة) ما يقارب 92% من محتواها من الفيراباميل خلال 6 ساعات، وعند زيادة عدد مرات التطبيق إلى (280) مرة حصلنا على الصيغة F6 التي حررت 92.7% خلال 24 ساعة، وعند تحضير محلول التلبيس باستخدام (EuRS15%، 280 مرة) كانت الصيغة F7 والتي حررت خلال 24 ساعة فقط 56.5% من محتواها من الفيراباميل، وعند انقاص عدد مرات تطبيق هذا المحلول إلى 120 مرة كانت الصيغة F8 التي حررت خلال 24 ساعة 90.9% من محتواها. نلاحظ من نتائج الصيغ المحضرة بطريقة التلبيس أن نوع البلمر المكون لفيلم التلبيس وعدد مرات التطبيق يلعبان دوراً هاماً في إطالة التأثير. يمكن اعتبار الصيغتين F8 و F6 مثاليين بالنسبة للصيغ المحضرة بطريقة التلبيس حيث امتد تحرر الفيراباميل إلى 24 ساعة (الشكل 3 و 4).



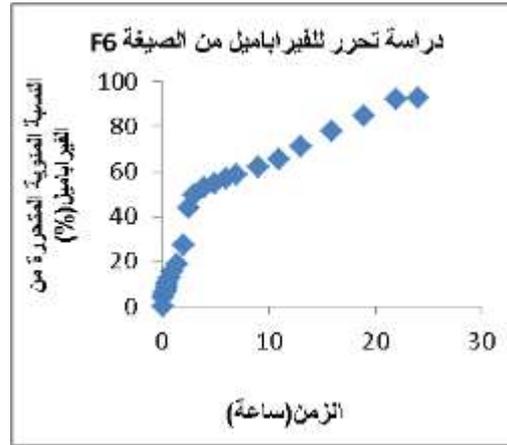
الشكل (2): النسبة المئوية المتحررة من الفيراباميل من الصيغة F4 مقابل الزمن



الشكل (1): النسبة المئوية المتحررة من الفيراباميل من الصيغة F3 مقابل الزمن



الشكل (4): النسبة المئوية المتحررة من الفيراباميل من الصيغة F8 مقابل الزمن



الشكل (3): النسبة المئوية المتحررة من الفيراباميل من الصيغة F6 مقابل الزمن

• دراسة نماذج حركيات التحرر للصبغ الفضلي بالزجاج

يبين الجدول (8) قيم معاملات التحديد r^2 المستخدمة لتحديد نماذج حركيات تحرر الفيراباميل في الوسط الحمضي وذلك للصبغ الفضلي المحضرة (F3,F4,F6,F8):

الجدول (8): نتائج دراسة نماذج حركيات التحرر للصبغ الفضلي في وسط ذي $pH=1.2$

N	$r^2_{korsmeyer-peppas}$	$r^2_{higuchi}$	r^2_1	r^2_0	الصيغة
0.3977	0.823	0.907	0.8395	0.8034	F3
0.7912	0.9793	0.9876	0.9575	0.9327	F4
1.2319	0.779	0.976	0.9702	0.9634	F6
1.6277	0.9032	0.958	0.9927	0.9977	F8

نلاحظ من الجدول أن تحرر الفيراباميل من الصبغ المثلي (والتي يمتد فيها تحرر الفيراباميل إلى 24 سا) في الوسط الحمضي كان يتبع نموذج Higuchi باستثناء الصيغة F8 كان يتبع الرتبة صفر، وتدل قيم أس الانتشار للصيغة F3 على سيطرة الانتشار في التحرر بينما تشارك الانتشار واسترخاء سلاسل البلمر في تحرر الفيراباميل من مضغوطاته القالبية المحضرة وفق الصياغة F4. بينما كان أس الانتشار للصبغ الملبسة (F6, F8) أكبر من الواحد مما يدل على أن تحرر الفيراباميل ينتج بشكل مسيطر عن استرخاء سلاسل البلمر مع اقتراب رتبة التحرر من الصفر بالنسبة للصيغة F8 ولكن الفروق الصغيرة في قيم r^2 لا تنفي آلية الانتشار، وهذا يتوافق مع نماذج التحرر التي حصل عليها (al) عند تحضير مضغوطات قالبية لـ الأسبرين باستخدام (EURS100, EURL100)

حيث كانت تتبع نموذج higuchi (11,12,17).

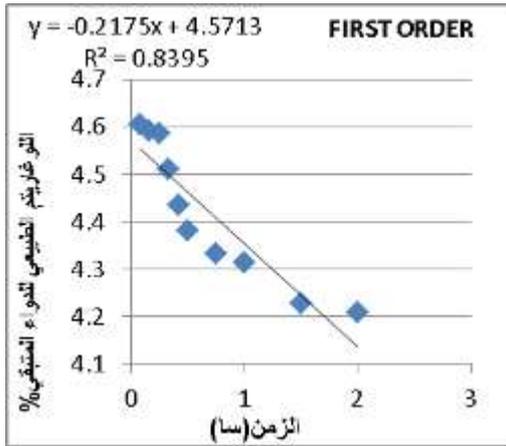
يبين الجدول (9) نتائج دراسة نماذج حركيات التحرر للصبغ الفضلي المحضرة في الوسط الشبيه بالأمعاء.

الجدول (9): نتائج دراسة نماذج حركيات التحرر للصيغ الفضلى في وسط ذي $\text{PH}=6.8$.

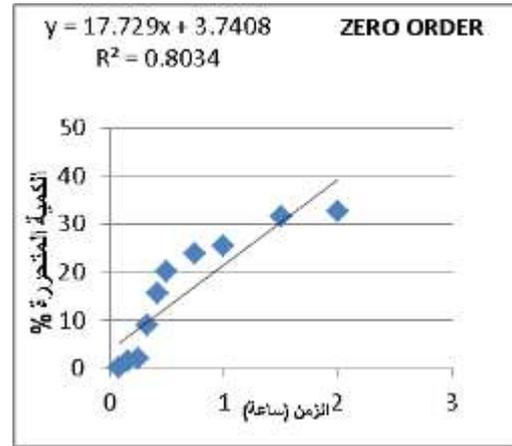
N	$r^2_{\text{korsmeyer-peppas}}$	r^2_{higuchi}	r^2_1	r^2_0	الصيغة
0.7083	0.9138	0.9045	0.9455	0.8306	F3
0.3459	0.9961	0.9907	0.9806	0.9497	F4
0.2678	0.9673	0.9738	0.9685	0.9725	F6
0.1904	0.8355	0.8574	0.7985	0.9094	F8

نلاحظ من الجدول أن تحرر الفيراباميل من الصيغ المثلى في الوسط ذي $\text{pH}=6.8$ كان يتبع الرتبة الأولى بالنسبة للصيغة F3 ، بينما يتبع Korsmeyer–Peppas بالنسبة للصيغة F4 ، وكان تحرر الفيراباميل للصيغة F6 يتبع نموذج Higuchi بينما تحرر الفيراباميل من الصيغة F8 وفق الرتبة صفر، وتدل قيم أس الانتشار للصيغة القلبية (F3) على اشتراك آليتي الانتشار والاسترخاء لسلاسل البلمر في تحرر الفيراباميل من مضغوطاته في الصيغة F3، بينما كان الاسترخاء هو الآلية الأساسية التي انتشر فيها الفيراباميل من مضغوطات الصيغة القلبية F4، أما في صيغ التلييس فلم يؤثر الوسط القلوي على استرخاء سلاسل البلمر وبالتالي فقد كان الانتشار هو الآلية التي تحرر فيها الفيراباميل من مضغوطاته حيث كانت قيمة أس الانتشار أقل من 0.50 (13,14).

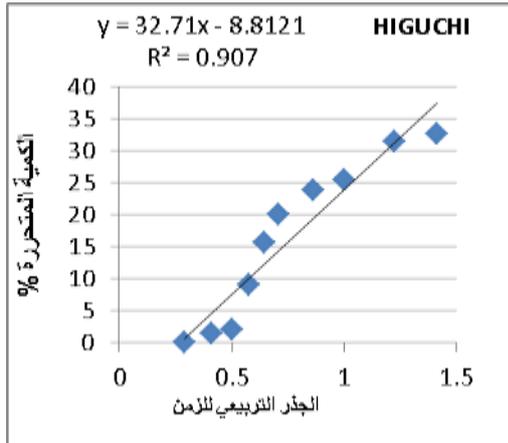
وتبين الأشكال (من الشكل 5 حتى الشكل 11) مخططات التحرر لإحدى الصيغ وهي الصيغة F3.



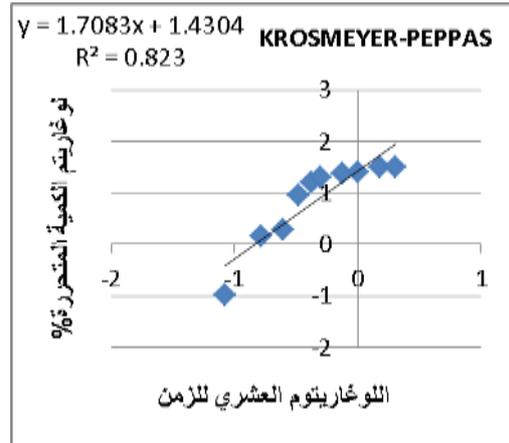
الشكل (6): الخط البياني ل \ln النسبة المئوية المتبقية من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F3 في الوسط الحمضي



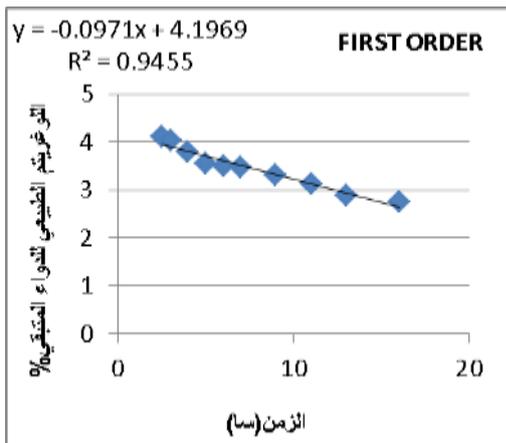
الشكل (5): الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F3 في الوسط الحمضي



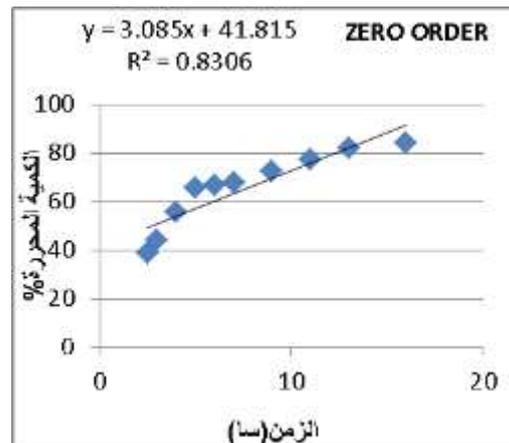
الشكل (8): الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل مع الجذر التربيعي للزمن من الصيغة F3 في الوسط الحمضي



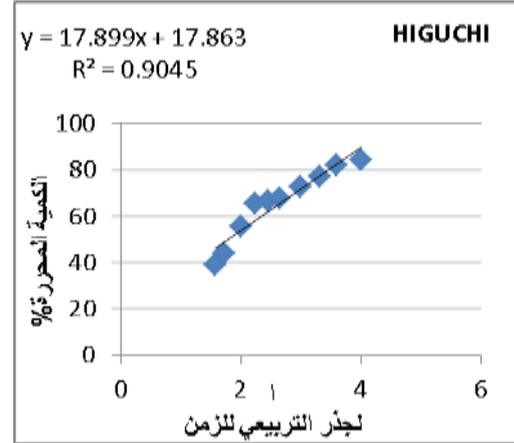
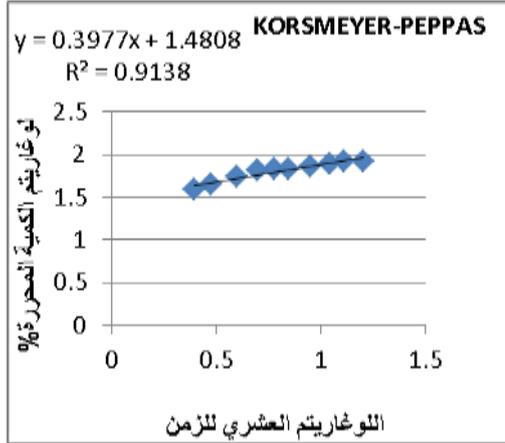
الشكل (7): الخط البياني لـ \log الكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة \log الزمن من الصيغة F3 في الوسط الحمضي



الشكل (10): الخط البياني لـ \ln النسبة المتبقية من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F3 في الوسط القلوي



الشكل (9) : الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F3 في الوسط القلوي



الشكل (11): الخط البياني ل \log الكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة \log الزمن من الصيغة F3 في الوسط القلوي

الشكل (12): الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل مع الجذر التربيعي للزمن من الصيغة F3

الاستنتاجات والتوصيات:

ناقشت هذه الدراسة تحضير مضغوطات مطولة التأثير للفيراباميل: قلبية وأخرى محضرة بطريقة التلبيس. كان نوع البلمر المعدل للتحرر ولتركيزه دوراً في إطالة تحرر الفيراباميل من المضغوطات القلبية والملبسة. تم الوصول إلى صيغ مثلى حررت محتواها خلال 24 ساعة في كل من الطريقتين مع الأخذ بعين الاعتبار كون كل طريقة أبدت نماذج تحرر مختلفة عن الأخرى.

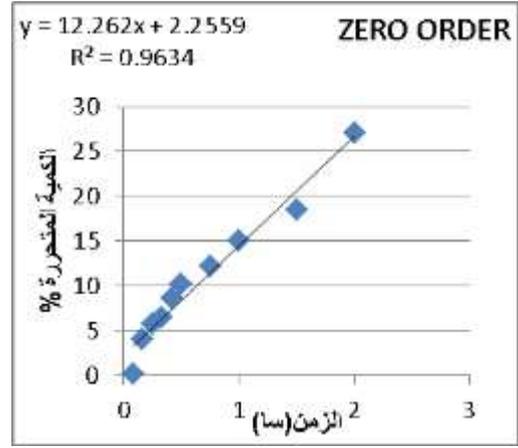
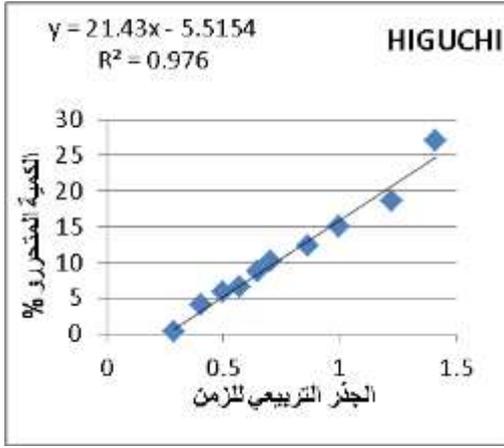
إن طريقة التحضير القلبية كانت الأفضل من حيث سهولة و سرعة العمل والكلفة القليلة مقارنةً بطريقة التلبيس و قد تحرر الفيراباميل من المضغوطات المحضرة بطريقة التلبيس بآلية الانتشار بشكل غالب في معظم الصيغ المثلى، بينما اشتركت آليات الانتشار والاسترخاء في تحرره من معظم المضغوطات القلبية، ويمكن التحكم باستخدام المضغوطات حسب الغرض من العلاج حيث الكمية المتحررة من الفيراباميل تختلف حسب نمط البلمر وحسب طريقة التحضير.

المراجع:

1. KHACHANE, K. N.; BANKAR, V. H.; GAIKWAD, P. D.; PAWAR, S. P. Novel Sustained Release Drug Delivery System: Review. International Journal of Pharmaceutical Research and Development. 3(12), 2012, 1-14.
2. ANCEL, H. C.; ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G. Modified release dosage forms and drug delivery systems In: Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems, 7th Edn, Lippincott, Williams C Wilkins, Philadelphia. 1997, 229-243.
3. MODI, Sh. A.; GAIKWAD, P. D.; BANKAR, V. H.; PAWAR, S. P. Sustained Release Drug Delivery System : A Review. International Journal of Pharma.Research and Development. 2(12), 2011, 147-160.
4. Kabir et al.,2009.
5. Bhagwat DA, Kawtikwar PS, Sakarkar DM. Sustained release matrices of verapamil HCl using glyceryl monostearate and stearic acid. Res J Pharm Tech 2008;1:405-09.

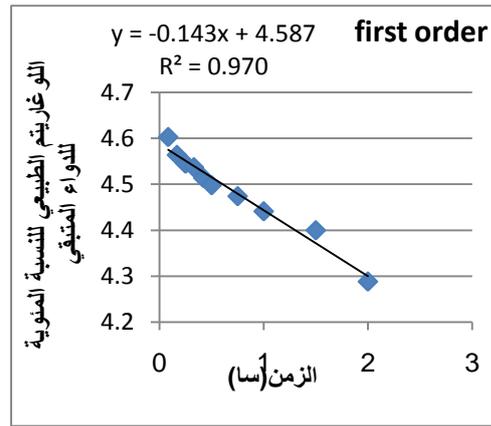
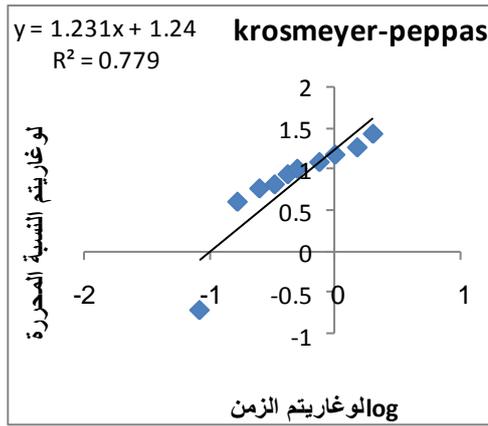
6. BARHATE, A. L.; SHINDE, S. N.; SALI, M. S.; INGALE, K. D.; CHOUDHARI, Matrix Tablet: Influence Of Some Hydrophilic Polymers On The Release Rate And In Vitro Evaluation. International Journal Of Pharma World Research. 1(2), 2010.
7. AULTON, M. E. The Design and Manufacture Of Medicines, 3rd edition, 2007.
8. European Pharmacopeia, 5th edition
9. BANU, H.; SAHARIAR, M. R.; SAYEED, M. S. B.; DEWAN, I.; ISLAM, S. M. A. Formulation development of bi-layer acetaminophen tablets for extended drug release. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 3(6), 2011, 348-360.
10. ALEBIOWU, GBENGA and ADEAGBO, ADEWOLE ADEBOLU. Disintegrant Properties of Paracetamol Tablet Formulation Lubricated with Co-Processed Lubricants. FARMACIA. 57(4), 2009, 500-510.
11. Reza et al.,2003.
12. Tongwen and Binglin,1998.
13. Kamel et al.,2008.
14. Khachane et al.,2012.
15. SHAIKH, A. C.; NAZIM, S.; SIRAJ, Sh.; KHAN, T.; PATEL, M. S.; ZAMEERUDDIN, M.; SHAIKH, A. Formulation And Evaluation Of Sustained Release Tablets Of Aceclofenac Using Hydrophilic Matrix System. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 3(2), 2011, 145-148.
16. Srivastava and Mishra)2010.
17. Sanchez-Lafuente C, Faucci MT, Fernandez-Arevalo M, Alvarez-Fuentes J, Rabasco AM and Mura P. Development of sustained release tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers. Int. J. Pharm. (2002) 234: 213-221

ملحق



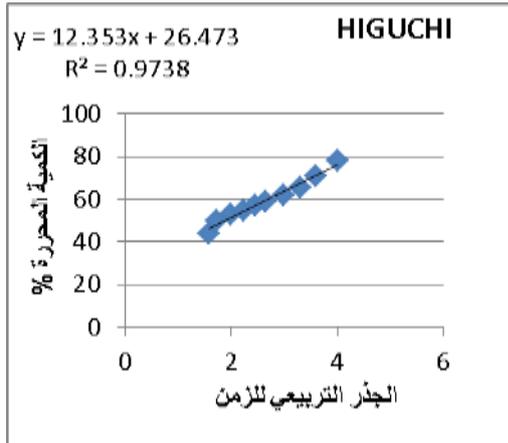
الشكل (14): الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل مع الجذر التربيعي للزمن من الصيغة F6 في الوسط الحمضي

الشكل (13): الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F6 في الوسط الحمضي

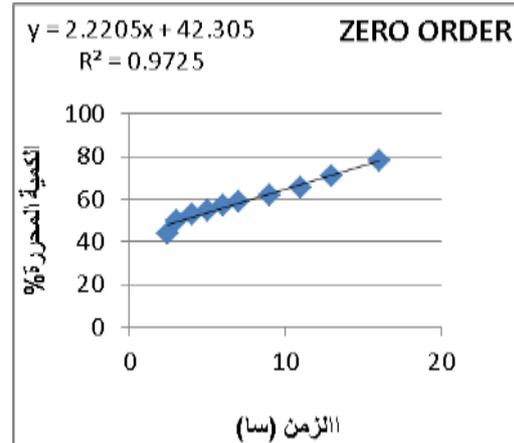


الشكل (16): الخط البياني ل \ln النسبة المتبقية من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F6 (حمضي)

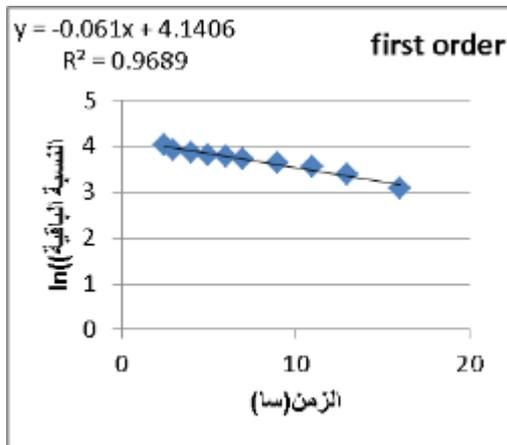
الشكل (15): الخط البياني ل \log الكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة \log الزمن من الصيغة F6 (حمضي)



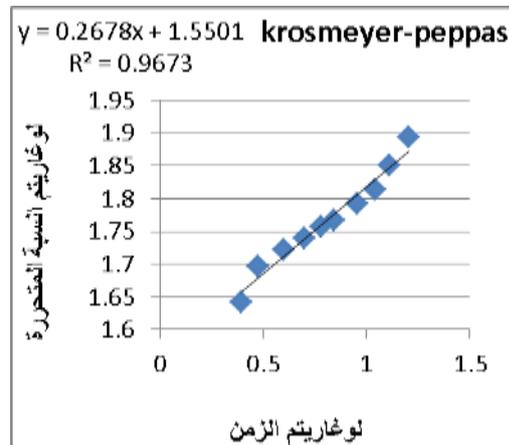
الشكل (18): الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل مع الجذر التربيعي للزمن من الصيغة F6 في الوسط القلوي



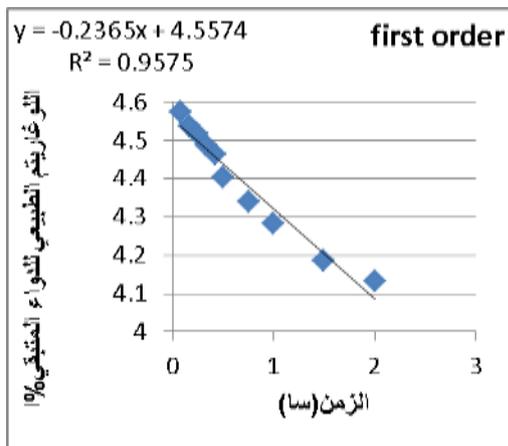
الشكل (17): الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F6 في الوسط القلوي



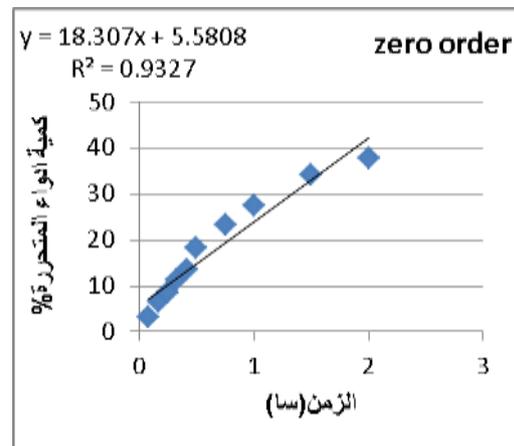
الشكل (20): الخط البياني ل ln النسبة المتبقية من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F6 في الوسط القلوي



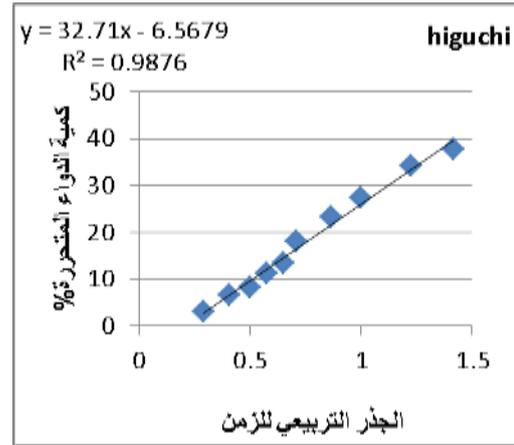
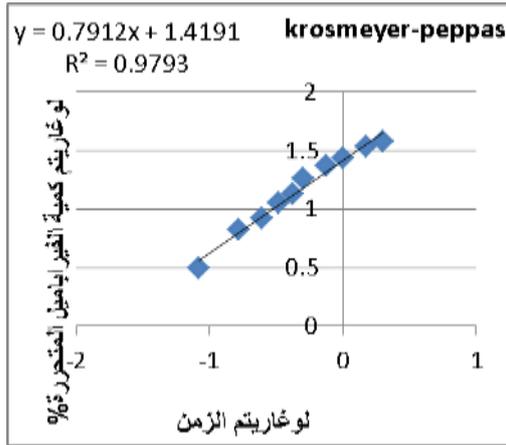
الشكل (19): الخط البياني ل log الكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة log الزمن من الصيغة F6 في الوسط القلوي



الشكل (22): الخط البياني للوغاريتم الكمية المتحررة من الفيراباميل مع الزمن من الصيغة F4 في الوسط الحمضي

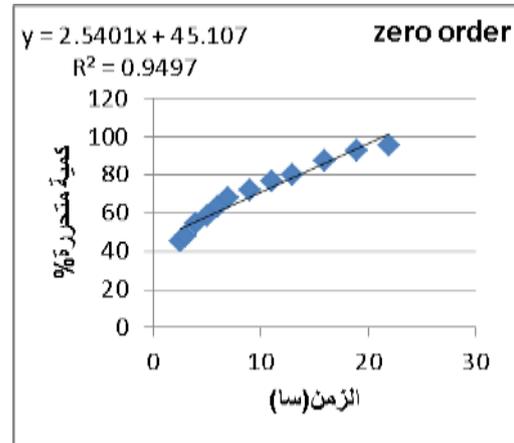
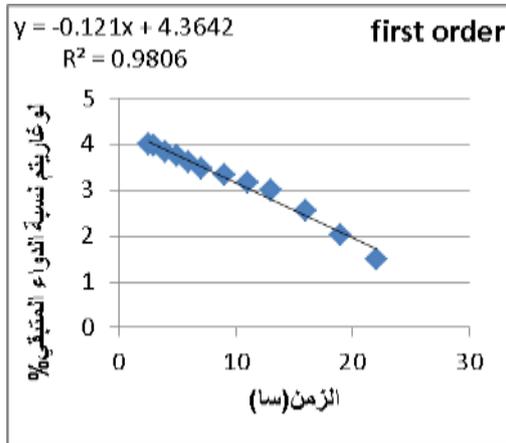


الشكل (21): الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F4 في الوسط الحمضي



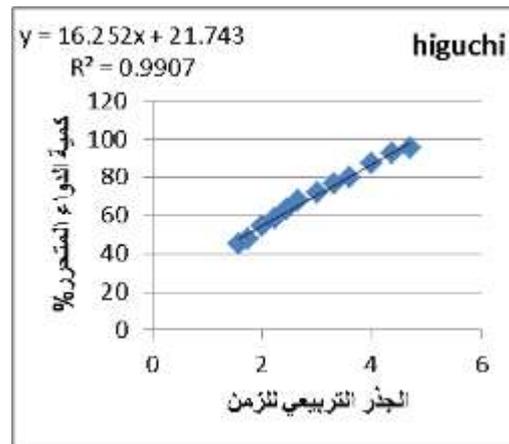
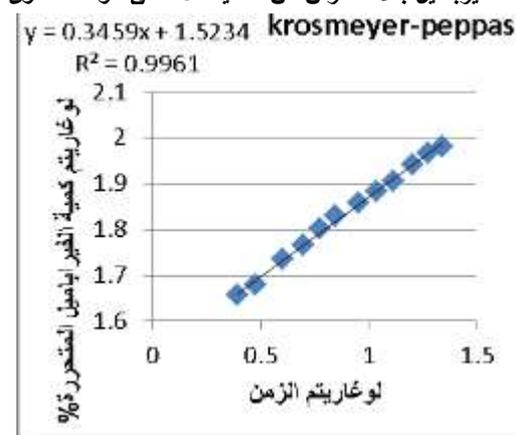
الشكل (24): الخط البياني ل \log الكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة \log الزمن من الصيغة F4 في الوسط الحمضي

الشكل(23): الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل مع الجذر التربيعي للزمن من الصيغة F4 في الوسط الحمضي



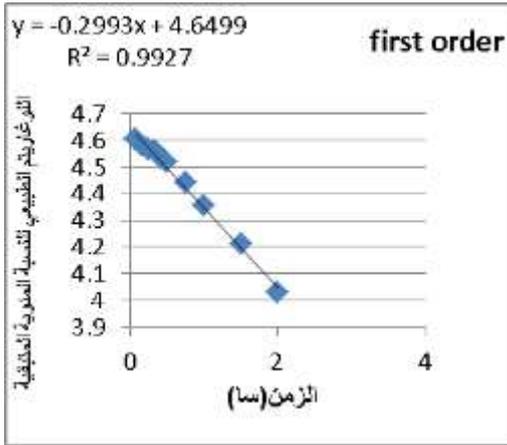
الشكل (26): الخط البياني ل \ln النسبة المتبقية من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F4 في الوسط القلوي

الشكل (25): الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F4 في الوسط القلوي

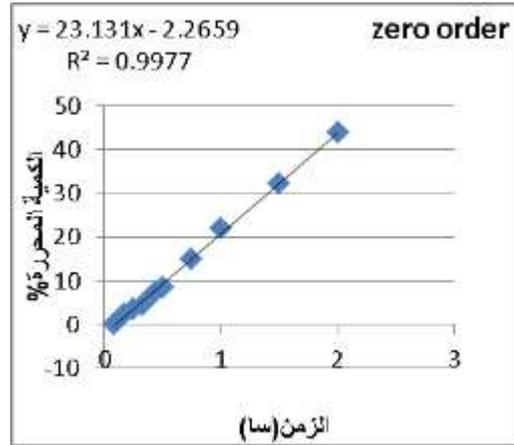


الشكل (28): الخط البياني ل \log الكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة \log الزمن من الصيغة F4 في الوسط القلوي

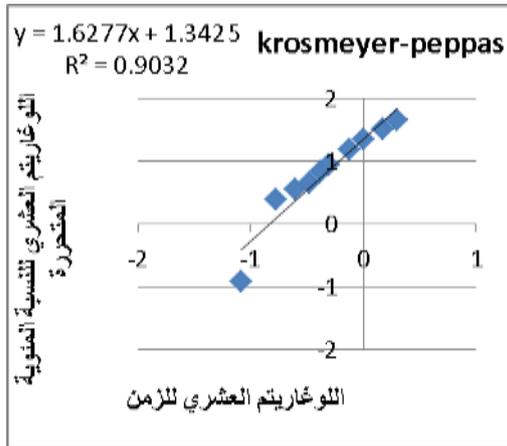
الشكل (27): الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل مع الجذر التربيعي للزمن من الصيغة F4 في الوسط القلوي



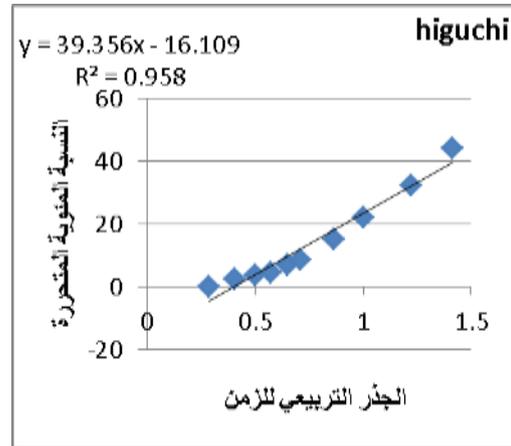
الشكل (28) : الخط البياني ل In النسبة المتبقية من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F8 في الوسط الحمضي



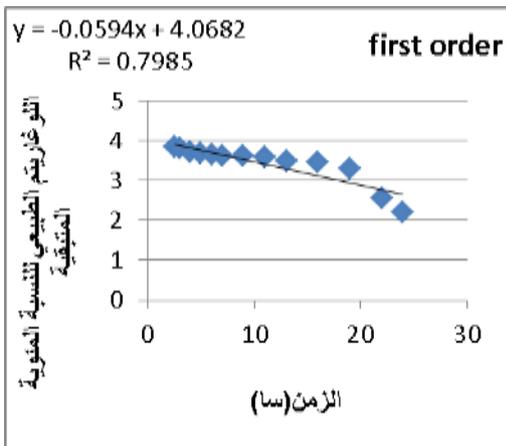
الشكل (29) : الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F8 في الوسط الحمضي



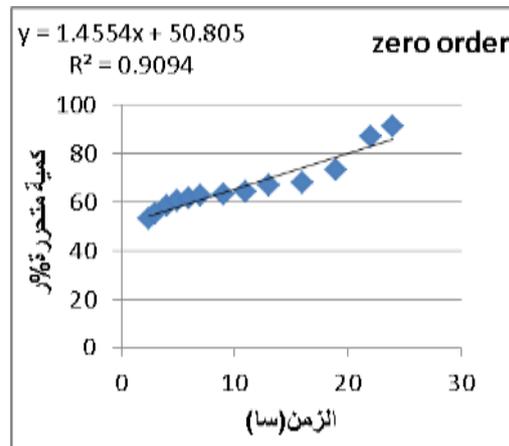
الشكل (30) : الخط البياني ل log الكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة log الزمن من الصيغة F8 في الوسط الحمضي



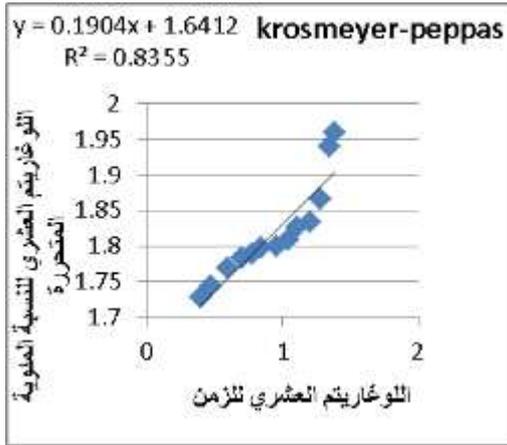
الشكل (31) : الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل مع الجذر التربيعي للزمن من الصيغة F8 في الوسط الحمضي.



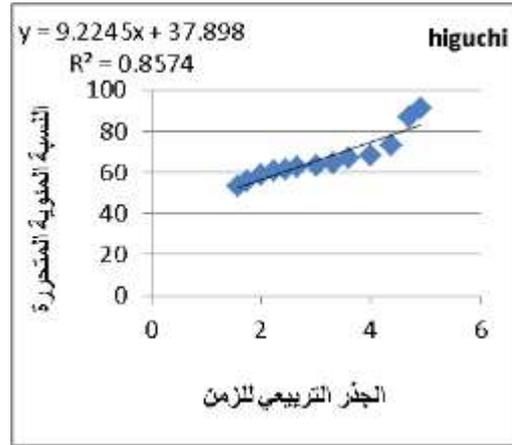
الشكل (32) : الخط البياني ل In النسبة المتبقية من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F8 في الوسط القلوي



الشكل (33) : الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة الزمن من الصيغة F8 في الوسط القلوي.



الشكل (36): الخط البياني ل \log الكمية المتحررة من الفيراباميل بدلالة \log الزمن من الصيغة F8 في الوسط القلوي .



الشكل (35): الخط البياني للكمية المتحررة من الفيراباميل مع الجذر التربيعي للزمن من الصيغة F8 في الوسط القلوي.