

## Formulation and evaluation of extended-release solid dispersions of Chlorpheniramine maleate by solvent evaporation method

Dr. Wehad Ibrahim\*  
Mohammed Ali\*\*

(Received 30 / 5 / 2023. Accepted 1 / 8 / 2023)

### □ ABSTRACT □

Chlorpheniramine maleate (CPM) is generally considered to be as a first generation short-acting antihistamine which commonly used as an anti-allergic drug. However, it is characterized by a wide range of side effects at therapeutic doses such as sedation and drowsiness which has led to the development of pharmaceutical formulations that prevent or alleviate these undesirable effects.

CPM is classified as a highly water-soluble compound but is also able to cross the CNS and cause sedation and drowsiness. It is typically administered 4-6 times a day, which negatively impacts patient compliance and treatment's efficacy.

This research aims to use solid dispersion technique (SD), relying on solvent evaporation in the preparation of an extended-release form of CPM using Ethyl Cellulose (EC) as a water-insoluble polymer and controlled release agent.

The effect of ratio (Drug: Polymer) on drying yield, entrapment efficiency and percentage of drug released over time was investigated. Ultimately, the prepared formulations did not show any significant difference in terms of yield or entrapment efficiency with varying (drug: polymer) ratios. Furthermore, in-vitro dissolution tests showed a decrease in the amount of drug released with an increase in the amount of ethyl cellulose.

A controlled release of CPM was achieved, which is compatible with the specific conditions of the US pharmacopeia, at a (1:7) drug to polymer ratio.

**Key words:** chlorpheniramine maleate, ethyl cellulose, solid dispersion, extended release, solvent evaporation.

Copyright



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

\* Assistant Professor - Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Latakia – Syria. [wehadibrahim@yahoo.com](mailto:wehadibrahim@yahoo.com)

\*\*Postgraduate student – Industrial pharmacy - Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Latakia – Syria. [mohammed.ali@tishreen.edu.sy](mailto:mohammed.ali@tishreen.edu.sy)

## صياغة وتقييم مبعثرات صلبة مطوّلة التحرّر للكلورفينيرامين ماليات باستخدام تقنية تبخير المحلّ

د. وهاد ابراهيم\*

محمد علي\*\*

(تاريخ الإيداع 2023 / 5 / 30. قبل للنشر في 2023 / 8 / 1)

### □ ملخص □

الكلورفينيرامين ماليات مادة دوائية تنتمي إلى الجيل الأول من مضادات الهستامين حيث تستخدم بشكل شائع كمضاد للحساسية، لكن لوحظ العديد من الآثار الجانبية عند استخدامها في الجرعات العلاجية كالتركين والنعاس، الأمر الذي دفع إلى البحث عن أشكال صيدلانية أكثر ملاءمة في محاولة لتجنب هذه التأثيرات غير المرغوبة. تصنّف مادة الكلورفينيرامين ماليات على أنّها مادة عالية الانحلالية في الماء (freely soluble)، وعلى الرغم من ذلك فهي قادرة على عبور CNS والتسبب بالتهديئة والتركين. تعطى عادةً بتكرارية عالية (4-6 مرات يومياً) ممّا يعكس سلباً على مطاوعة المريض للعلاج وعلى الفعالية العلاجية. يهدف البحث إلى استخدام تقنية التبعثر الصلب بالاعتماد على تبخير المحل في تحضير شكل مطوّل التحرر للكلورفينيرامين ماليات واعتماد سواغ إينيل السيللوز (EC) الكاره للماء كسواغ كاره للماء ومعدّل للتحرر. تمّ التحري عن تأثير نسبة المادة الفعالة إلى البوليمير (كلورفينيرامين ماليات / إينيل سيللوز) على كلّ من المردود العملي، نسبة الحفظ (المحتوى) وعلى النسبة المئوية المتحرّرة من المادة الدوائية خلال الزمن. في النهاية، لم تُظهر الصيغ المحضّرة أي اختلاف هام من ناحية المردود أو نسبة المحتوى بتغيّر النسبة دواء: بوليمير، بينما أظهر اختبار الانحلال انخفاضاً في الكمية المتحرّرة من الدواء مع ازدياد نسبة إينيل السيللوز المستخدم كمعدّل للتحرر. تمّ التوصل إلى التحرر المضبوط للكلورفينيرامين ماليات والمتوافق مع شروط دستور الأدوية الأميركي USP عند النسبة (7:1) دواء: بوليمير.

الكلمات المفتاحية: مبعثر صلب، كلورفينيرامين ماليات، إطالة تحرر، تبخير المحلّ، إينيل السيللوز.

حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص



CC BY-NC-SA 04

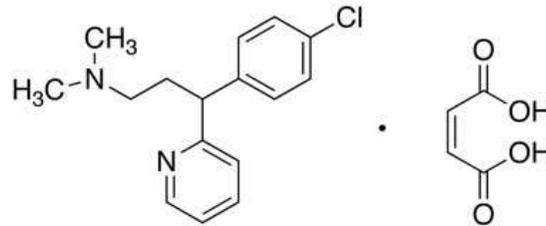
\* أستاذ مساعد - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. wehadibrahim@yahoo.com

\*\* طالب دراسات عليا /ماجستير/- كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. mohammed.ali@tishreen.edu.sy

## مقدّمة

تعتبر الأشكال الصيدليّة الفمويّة الأقلّ كلفة وأكثر أماناً وشيوعاً، إلّا أنّ الأشكال التقليديّة منها غالباً ما تترافق مع تكراريّة عالية في التجريع وما ينجم عن ذلك من تذبذبات في التراكيز البلازمية وتأثيرات جانبيّة مزعجة. الأمر الذي حفّز تطوير الأشكال معدّلة التحرر والتي أبدت العديد من المزايا: كتقليل تكرار التجريع، تجنّب التآرجحات البلازمية للتراكيز الدوائية وبالتالي التأثيرات الجانبيّة قدر الإمكان، مما أدّى إلى تحسين مطاوعة المريض للعلاج والفعاليّة العلاجيّة[1].

تصنّف مادة الكلورفينيرامين ماليات على أنّها إحدى مضادات الهستامين من الجيل الأوّل، وتتبع التصنيف الصيدلاني الحيوي class I في الأشكال الفمويّة، إلّا أنّه على الرغم من عمرها النصفّي المتفاوت جداً (2-43 ساعة) فإن فترة تأثيرها في المستحضرات التقليديّة 4-6 ساعات فقط [2، 3]. تستخدم بشكل شائع لتخفيف أعراض الحساسية بما فيها الشرى والتهاب مخاطيّة الأنف الناجم عن رد فعل مناعي تحسّسي (حمى القش)، حيث تعطى بجرعة 4 mg كل 4-6 ساعات وحتى 24 mg يومياً [4، 5].



الشكل رقم (1): البنية الكيميائيّة للكلورفينيرامين ماليات

لكن لوحظ مع المستحضرات التقليديّة للكلورفينيرامين ماليات ظهور واضح وتواتر أكبر للتأثيرات الجانبيّة وبلغ التوافر الحيوي الفموي له على الرغم من الامتصاص الجيّد حوالي 25-50% فقط وذلك بفعل استقلاله الكبير بالمرور الكبديّ الأوّل. مما يجعل من صياغته ضمن شكل صيدلاني مطوّل التحرر له، أمراً منطقيّاً [3، 6]. تعدّدت التقنيّات المستخدمة للإطالة ومنها تقنيّة المبعثرات الصلبة، وهي تعرّف على أنّها نظام ثنائي التركيب بحيث تتكوّن في الحد الأدنى من المادة الدوائية والحامل المناسب لها، والذي غالباً ما يكون بوليميري. بالتالي يقوم المبدأ على بعثرة الدواء ضمن بنية الحامل البوليميري - إن أمكن على المستوى الجزيئي (molecularly dispersed) - بشكل يساهم في تغيير خصائص الدواء [7].

استخدمت المبعثرات الصلبة في بداية ظهورها لتحسين انحلالية العديد من المواد الدوائية ضعيفة الانحلالية وذلك من خلال خفض أبعاد الأجزاء، زيادة المسامية والتبّل ونسبة الحالة الأمورفيّة [8، 9].

لكن في الآونة الأخيرة، تنوّعت تطبيقات المبعثرات الصلبة لتشمل أيضاً إطالة التحرر من خلال استخدام القوالب (البوليميرات) الكارهة للماء لضبط تحرر الدواء والقدرة على التحكم بزمن بدء التأثير وموقع تحرر الدواء، خفض الجرعة اليوميّة وتكرار الإعطاء إضافة إلى تحقيق تراكيز بلازمية ثابتة لفترة مطوّلة من الزمن مع آثار جانبيّة أقلّ. ولعلّ أبرز

ما يميّز المبعثر الصلب أنّه يتمتع ببنية monolithic والتي تساهم في تجنّب ظاهرة التحرّر المفاجئ Burst Release المترافقة مع بعض أشكال إطالة التحرّر الأخرى كنظام المستودع [10]. تستخدم الحوامل الطبيعية أو الصناعية (غير المنحلة) عادةً في صياغة المبعثرات الصلبة بهدف إطالة التحرّر. من هذه الحوامل البوليميرية ذكرت العديد من المراجع استخدام إينيل السيللوز، الهيبروميللوز، الشيتوزان والإيدراجيت [11، 12].

تم استخدام سواغ إينيل السيللوز EC وهو مشتق الإيثر الإينيلي للسيللوز كسواغ مشكّل للقوالب البوليميرية الكارهة للماء في الأنظمة معدّلة التحرّر إلى جانب استخدامه الشائع كعامل تليبس، مائي، رابط ورافع لزوجة. حيث يتمنّع بكونه غير منحلّ بالماء وتحتل أنواعه التي تمتلك وظائف إيتوكسيل بنسبة أكثر من 46.5% بسهولة في الإيثانول 95% أو خلّات الإينيل أو الميثانول أو الكلوروفورم. تبلغ درجة حرارة تحوّل الزجاجي مجالاً يتراوح بين 129-133 درجة مئوية [13-15].

من جهة أخرى، تتنوع طرائق تحضير المبعثر الصلب لتشمل تقنيّتي الصهر واستخدام السوائل فوق الحرجة، إضافة إلى تقنية تبخير المحل والتي تتمّ بعدّة طرائق من أهمها التجفيد، التجفيف بالإرذاذ، المبخّر الدوار والمحرّك المغناطيسي [16].

تتميز تقنية تبخير المحل بأنها تؤمّن البعثة الجيدة للدواء ضمن بنية البوليمير وذلك بفعل مرحلة تشكيل المحلول المتجانس من مزيج الدواء والبوليمير بشكل يقلّل أيضاً من احتمالية فصل الأطوار (المترافقة مع تقنية الصهر). من جهة أخرى، تحدث التداخلات الجزيئية اللاتشاركية (لا تكافؤية) بين الدواء والبوليمير خلال عملية تبخير المحل وتعدّ المسؤولة عن ظهور الشكل الأمورفي [17-19].

تأتي أهمية تقنيّة تبخّر المحل أيضاً، من إمكانية تطبيقها مع الأدوية الحساسة للحرارة (كون المذيبات العضوية تتطلب في أغلبها درجة حرارة منخفضة من أجل تبخّرها) والأدوية ذات درجات الانصهار العالية غير المتوافقة مع تقنية الصهر [16].

### أهمية البحث وأهدافه:

تكمن أهمية البحث في تحقيق إطالة تحرّر الكلورفينيرامين ماليات والحفاظ على تراكيز بلازمية ثابتة لها وبالتالي تحسين فعالية الخطّة العلاجية ومطواعة المريض من جهة، ومن جهة أخرى في استخدام تقنيّة التبعر الصلب كون المبعثر الصلب يساهم إلى حدّ كبير في تجنّب مشكلة التحرّر المفاجئ Burst Release المترافقة مع بعض الأشكال الأخرى مطوّلة التحرّر وخاصةً للمواد الدوائية عالية الانحلالية في الماء كمادة البحث هنا (الكلورفينيرامين ماليات). يهدف البحث إلى صياغة مبعثرات صلبة مطوّلة التحرّر للكلورفينيرامين ماليات باستخدام سواغ إينيل السيللوز الكاره للماء واستقصاء تركيز البوليمير اللازم لتحقيق إطالة التحرّر بما يتناسب ومتطلبات دستور الأدوية الأميركي. أيضاً، دراسة تأثير نسبة (دواء: بوليمير) على كل من مردود عملية التجفيد وفعالية الحفظ (نسبة المحتوى).

**طرائق البحث ومواده:****الأجهزة والأدوات المستخدمة:**

تم استخدام مجموعة من الأدوات المخبرية والأجهزة المتوفرة في مخابر كلية الصيدلة -جامعة تشرين والموضحة ضمن الجدول رقم (1)، كما استخدمت مجموعة من المواد والمذيبات المذكورة في الجدول رقم (2).

**الجدول رقم (1): الأجهزة المستخدمة في البحث**

الطرز	الجهاز المستخدم
RADWAG AS 220/C/2, Poland	ميزان حسّاس ذو حساسية 0.0001 غ
Erweka DT 600 /Germany/	جهاز فحص الانحلال
(Spectrophotometer) Jasco V-530 UV/VIS Spectrophotometer /Japan	مقياس الطيف الضوئي
BOECO MSH-300, Germany	محرك مغناطيسيّ
أداة مخبرية	جفنة تبخير
K.F.T LAB. Equipment	حمام مائي
Carbolite/ England	فرن التجفيف

**الجدول رقم (2): المواد والمذيبات المستخدمة في البحث**

مصدرها	المادة المستخدمة
Sigma-Aldrich (Germany)	كلورفينيرامين ماليات CPM
Sigma-Aldrich (Germany)	إينيل السيلوز EC
Sari, Syria	كحول إينيلي 95%
شركة محلية	ماء مقطر حديثاً
شركة محلية	محافظ جيلاتينية صلبة (قياس 0)

**طرائق البحث:****1- تحضير المزيج الفيزيائي:**

تم تحضير المزيج الفيزيائي PM الموافق للنسبة 3/1 و 5/1 و 7/1 (كلورفينيرامين: إينيل سيلوز) باستخدام المدقة والهاون مع التنعيم والمزج المتجانس لمدة 10 دقائق ثم تمت تعبئة الكبسولات بكمية مناسبة من المبعثر بحيث تحتوي نظريا على 15 ملغ كلورفينيرامين بغية دراسة معدل تحرر وانحلال الكلورفينيرامين ومقارنتها مع صيغ المبعثرات الصلبة.

**2- تحضير المبعثرات الصلبة:**

تمّ حلّ أحيذة موزونة بدقّة من إينثيل السيللوز باستخدام 30 مل من الكحول الإيثيلي 95% ومن ثمّ أُضيفت كميّة محدّدة من المادة الفعالة مع التحريك المستمرّ حتى تبخّر المحل والحصول على منتج قابل للاستحصال. تمّت عمليّة التبخير بطريقتين مختلفتين الأولى كانت باستخدام بيشر موضوع على محرك مغناطيسي عند حرارة 40 درجة مئوية للصيغ (F1, F2, F3) واستمرّ التبخير حوالي 5 ساعات في حين تمّ تحضير صيغ المبعثرات الصلبة (F4, F5, F6) عند حرارة 60 درجة مئوية في جفنة التبخير ضمن حمام مائي واستمرّت حوالي نصف ساعة (30 دقيقة) حتى التبخّر التام. لاحقاً تمّ تعميم المنتج ضمن الهاون ومجانسة أبعاده باستخدام منخل أبعاد فتحاته 500 ميكرون ومن ثمّ تجفيفه ضمن فرن التجفيف (45 درجة مئوية) وعلى فترات متكرّرة حتى ثبات الوزن. تمّت تعبئة المحافظ الجيلاتينية الصلبة بالمبعثر الصلب بحيث احتوت كل كبسولة 15 ملغ من المادة الفعالة، واختلفت الصيغ المحضرة بنسبة الدواء إلى البوليمير حيث تمّ تحضير النسب التالية 3/1، 5/1، 7/1 في كلتا التقنيتين وإجراء الفحوص اللازمة لها.

الجدول رقم (3): الصيغ المحضرة من مزيج الكلورفينيرامين مالات وإينثيل السيللوز EC

رمز الصيغة	F0	F00	F000	F1	F2	F3	F4	F5	F6
كلورفينيرامين / إينثيل سيللوز	3:1	5:1	7:1	3:1	5:1	7:1	3:1	5:1	7:1
طريقة التحضير	مزيج فيزيائي			تبخير بطيء للمحل			تبخير سريع للمحل		

**3- تحضير السلسلة العيارية للكلورفينيرامين مالات في الماء المقطر:**

حضّر في البداية محلول أم للكلورفينيرامين مالات بتركيز (100 ملغ/ل) في الماء المقطر، ثمّ تمّ تحضير محاليل ممددة منه بمجال تراكيز (10-60 ملغ/ل)، بحيث تمّ تحضير كل تركيز ثلاث مرات متتالية وقيست امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي UV عند طول موجة 262 نانومتر بعد أن تمّ تحديد الامتصاصية الأعظمية لمحلول المادة المائي وحسبت القيمة المتوسطة للامتصاصية ومثّلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتراكيز المستخدمة المتوافقة بيانياً.

**4- دراسة خصائص المبعثر الصلب:****- حساب مردود التجفيف (Yield %):**

يعطي حساب المردود معلومات عن مقدار الخسارة الناتجة خلال عملية التحضير [11]،

إذ يمكننا حساب المحصول بعد الوزن الدقيق لمكونات المبعثر قبل وبعد الحصول على المنتج بتطبيق العلاقة التالية:

$$\text{المردود \%} = (\text{وزن المنتج} / \text{وزن المواد الأولية المستخدمة}) \times 100$$

**- حساب نسبة المحتوى / تحديد المحتوى/:**

لأجل تحديد المحتوى من الكلورفينيرامين الموجود ضمن المبعثر الصلب تم اعتيان ثلاث عينات من الناتج النهائي المجفف، وزنت كل عينة بدقة ثم أضيفت لكل منها كمية محددة من الإيثانول 95% ووضع المزيج على محرك مغناطيسي لضمان انحلال إيتيل السيللوز وتحرر الكلورفينيرامين.

مدّد المزيج بالماء المقطر فتشكّل طورين غير ممزوجين، ثم بعد الفصل بالإبانة أخذت عينة من المحلول المائي لترشح باستخدام فلتر غشائي 0.45 ميكرون بغية التخلّص من المواد غير المنحلة ثم مدّد مرة أخرى بالماء المقطر للوصول إلى محلول نهائي ذي تركيز يقع ضمن مجال السلسلة العيارية.

لحساب تركيز الكلورفينيرامين ماليات ضمن المحلول الناتج قيسمت امتصاصيته عند طول موجة 262 نانومتر ثم تم التعويض بمعادلة السلسلة العيارية لحساب الكمية الفعلية وحساب نسبة المحتوى كما يلي:

$$\text{نسبة المحتوى} \% = (\text{كمية العقار المحسوبة} / \text{كمية العقار النظرية}) \times 100$$

#### - اختبار الانحلال في الزجاج *In-vitro* Dissolution Test:

تم إجراء هذا الاختبار باستخدام جهاز الانحلال وفق دستور الأدوية الأميركي (السلة الدوّارة) بسرعة دوران 100 دورة/دقيقة ضمن 500 مل من وسط الانحلال المؤلف من الماء المقطر حديثاً. أجري الاختبار على 6 محافظ جيلاتينية صلبة من كل صيغة وتم سحب عينات (5 مل) بفواصل زمنية (1.5, 3, 6, 8, 10, 24) ساعة مع التعويض بحجم 5 مل من وسط الشاهد النقي ثم ترشيح العينات باستخدام مرشح<sup>®</sup> Millipore (0.45 ميكرون) وقياس امتصاصية الكلورفينيرامين عند طول موجة 262 نانومتر (United states pharmacopeia, 2013).

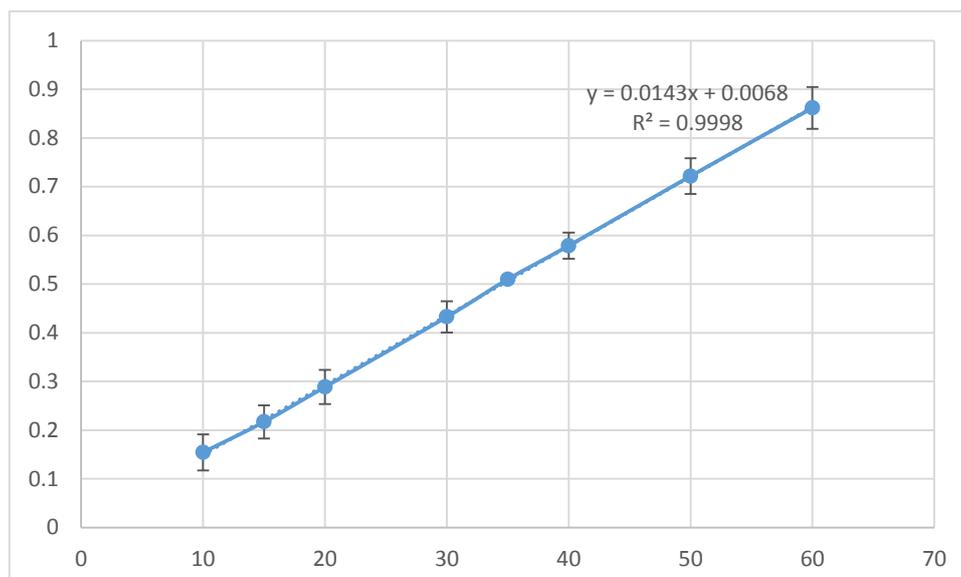
الجدول رقم (4): النسب المئوية المقبولة دستورياً لكمية الكلورفينيرامين المتحررة للأشكال مطوّلة التحرر

الزمن (ساعة)	1.5	6	10
النسبة المسموحة	15-40 %	50-80 %	≥ 70%

#### النتائج والمناقشة:

##### - تحضير السلسلة العيارية للكلورفينيرامين ماليات في الماء المقطر:

بداية حضرت سلسلة عيارية للكلورفينيرامين ماليات وبعد قياس الامتصاصية الموافقة لكل تركيز حسبت القيمة المتوسطة لهذه الامتصاصيات ومثلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتركيز المستخدمة كما في (شكل 2). كانت قيمة  $R^2$  مساوية ل 0.9998 مما يدل على خطية الطريقة ضمن المجال المدروس من التراكيز.



الشكل رقم (2): السلسلة العيارية للكورفينيرامين مائيات في الماء المقطر

### - فحص المرود (Yield%) ونسبة المحتوى (فعالية الحفظ EE%):

أبدت جميع الصيغ المحضرة (كما يظهر الجدولان رقم 5 و6) مردوداً عملياً (Yield%) بقيم تتراوح بين (9787-)-، كما أظهرت الصيغ المدروسة قيماً تتراوح ضمن المجال (95-99%) فيما يخص نسبة أو فعالية الحفظ (تحديد المحتوى) EE%

الجدول رقم (5) نتائج المرود العملي وتحديد المحتوى لصيغ المحرك المغناطيسي (التبخّر البطيء)

Form	F1	F2	F3
Yield %	90.37	96.805	93.645
EE%	0.59±98.75	0.86±97.75	1.44±96.96

الجدول رقم (6) نتائج المرود العملي وتحديد المحتوى لصيغ الجفنة (التبخّر السريع)

Form	F4	F5	F6
Yield %	87.291	95.5	95.104
EE%	0.28±99.15	0.74±97.79	0.63±97.47

حيث لم تظهر الصيغ أي اختلاف ملحوظ من ناحية المرود أو فعالية الحفظ من المادة الفعالة بتغير النسبة (دواء: بوليمير) بالإضافة إلى تقارب نتائج تحديد المحتوى مع القيم النظرية. توافق ذلك الاستنتاج مع دراسة أخرى أجريت عند تحضير مبعثرات صلبة مطولة التحرر للترامادول هيدروكلورايد بطريقة تبخير المحل (التجفيف بالإرذاذ)

واعتماد سواغ إيتيل السيللوز لضبط التحرر، إذ تم تحضير النسب 3/1 و 5/1 و 6/1 و 7/1 المختلفة بتركيز البوليمير فقط، حيث لم تظهر أي من الصيغ المحضرة اختلافاً كبيراً في قيم المردود وفعالية الحفظ [20].

#### - نتائج اختبار الانحلال في الزجاج:

أظهرت نتائج اختبار الانحلال في الزجاج لجميع الصيغ المحضرة بتقنية التبخر البطيء للمحل (F1, F2, F3) انخفاضاً هاماً في معدل تحرر الكلورفينيرامين ماليات مع الزمن وذلك مع ازدياد تركيز البوليمير المستخدم (EC) في الصيغ المحضرة. كما أظهرت نتائج اختبار الانحلال للصيغة F3 الموافقة للنسبة 7/1 (دواء: بوليمير) تحرراً يتوافق ومتطلبات دستور الأدوية الأمريكي USP فيما يخص الأشكال مطوّلة التحرر للكلورفينيرامين ماليات؛ بحيث أبدت تحرراً بنسبة  $1.432 \pm 22.19\%$  بعد مرور 1.5 ساعة وبنسبة  $1.774 \pm 71.80\%$  بعد مرور 6 ساعات وتحراً بنسبة  $1.56 \pm 92.95\%$  بعد مضي 10 ساعات على بدء الاختبار، وهذا ما أكدته العديد من الدراسات حيث أظهرت النسبة 7/1 (إيتيل سيللوز) ضبطاً هاماً في التحرر وكانت النسبة المتحررة حوالي 60% خلال 12 ساعة مع الإشارة إلى أهمية ودور تقنية التبعثر الصلب وتركيز بوليمير إيتيل السيللوز في ضبط التحرر [21].

أيضاً تبيّن في دراسة أخرى أن النسبة 1/4/1 (gastrodin: إيتيل السيللوز: HPMC) قد أظهرت ضبطاً هاماً لتححرر gastrodin حتى 8 ساعات، بينما أظهرت صيغة المزيج الفيزيائي عند النسبة ذاتها من الدواء والبوليميرين تحراً كاملاً لمحتوى الدواء خلال أقل من ساعة وهذا يؤكّد الدور الرئيسي لتقنية التبعثر الصلب في تحقيق إطالة التحرر [22].

من جهة أخرى، تمّ تحقيق الإطالة في تحرر ديكوفيناك الصودي عند النسبة 7/1 (ديكوفيناك: إيتيل سيللوز) وبلغت النسبة المئوية المتحررة حوالي 78% خلال 12 ساعة من بدء الاختبار [23].

الجدول رقم (7): نتائج اختبار الانحلال لجميع الصيغ المبعثرات الصلبة (النسبة المئوية المتحررة بدلالة الزمن)

Time (h)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
1.5	2.51±65.32	2.12±35.57	1.43±22.19	1.49±83.34	2.99±73.68	2.47±66.72
3	3.24±75.31	2.44±61.21	1.23±37.52	2.55±87.25	3.10±85.66	2.18±74.20
6	2.71±87.08	2.68±85.93	1.77±71.80	1.41±91.42	2.46±88.95	2.44±83.88
8	2.20±92.10	1.87±89.87	2.01±87.88	1.52±93.97	2.51±92.20	2.29±90.69
10	1.79±95.87	1.48±94.82	1.56±92.95	1.13±97.01	1.28±95.58	1.58±95.13
24	0.65±99.18	1.11±98.55	1.36±98.07	0.66±99.23	1.29±98.28	1.19±97.91

أما صيغ المبعثرات المحضرة باستخدام تقنية التبخر السريع (F4, F5, F6) فقد أبدت جميعها ضبطاً ضعيفاً لتححرر الدواء حتى مع ازدياد نسبة بوليمير إيتيل السيللوز وكانت الفروق في سلوكيات التحرر فيما بينها ضئيلة جداً؛ بحيث أبدت جميعها تحراً بنسبة تتراوح ضمن المجال (66 - 84 %) خلال الفاصل الزمني الأول من بدء الاختبار (1.5 ساعة) بالتالي فشلت جميعها في ضبط تحرر الكلورفينيرامين وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأمريكي، وقد يعزى السبب في ذلك إلى تشكيل بنية عالية المسامية للمبعثر الصلب كنتيجة للتبخير السريع للمحل وبالتالي عدم قدرة السواغ

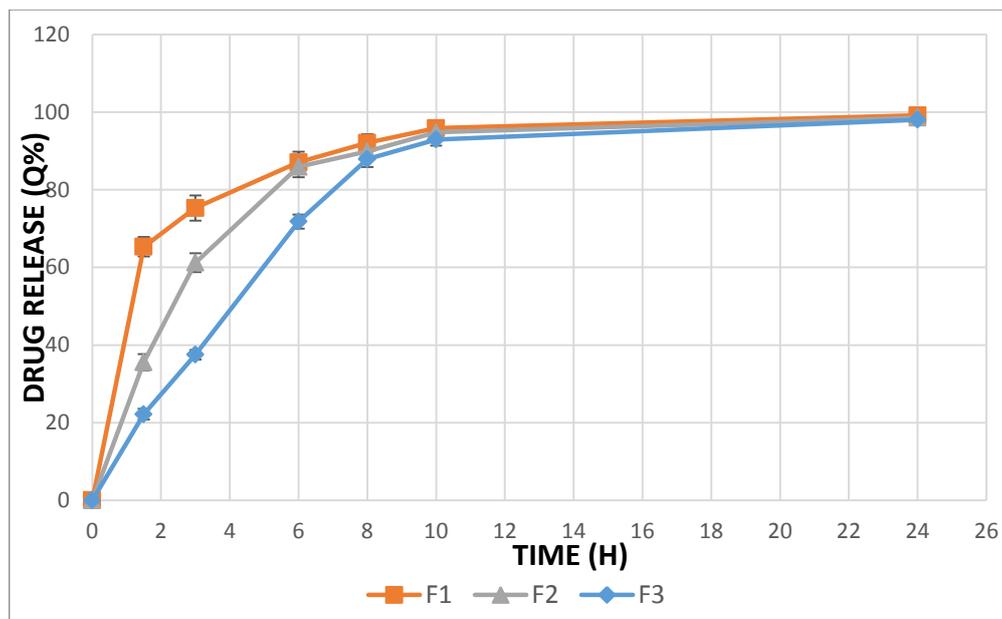
على ضبط تحرر المادة الدوائية بشكل كافي، وقد أوضحت العديد من الدراسات السابقة الدور الهام للتبخّر السريع للمذيب في تشكيل بنية مسامية تساهم في تسريع انحلال الشكل الجرعي [24, 25]؛ إذ يرتبط معدل تحرر الدواء ارتباطاً وثيقاً بمعدل تبخير المحل ودوره الهام في التأثير على الحالة الفيزيائية للدواء، شكل الجسيمات الناتجة وبنية السطح، حيث بيّنت إحدى الدراسات عند صياغة مبعثرات صلبة باستخدام سواغ HPMC-AS اختلاف معدل انحلال الدواء باختلاف الحالة الفيزيائية للدواء والبنية المسامية للمبعثر الصلب وذلك تبعاً لاختلاف معدل تبخير المحل، إذ ترافق تشكيل مبعثر صلب ذو مسامية أكثر وسطح خشن مع معدل انحلال أسرع للدواء [26، 27].

من جهة أخرى، أثبتت بعض الدراسات أنه مع الحرارة العالية وازدياد معدل التبخير قد ازداد تشكّل الروابط الهيدروجينية بين جزيئات البوليمير وجزيئات الدواء والذي من شأنه أن يعزز من تأثير قبط الماء وتسريع التحرر [28]. في حين أن التحرر من صيغ المبعثرات الثلاث الأولى يعزى لانتشار الدواء بصعوبة ضمن سلاسل البوليمير الكاره للماء (نمط matrix) إذ يكون المبعثر في هذه الحالة ذو بنية monolithic غير حاوي على مسامات أو فراغات بين جزيئات المادة الدوائية والبوليمير بشكل يعيق حركة انتشار جزيئات الدواء [29، 30].

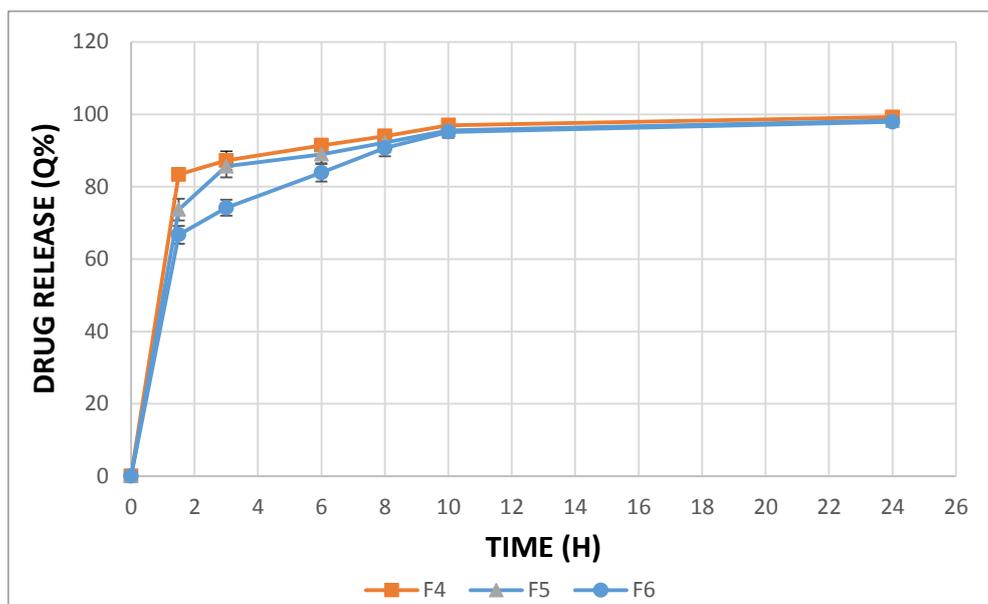
أمّا صيغ المزيج الفيزيائي PM الموافقة للنسب 3/1 و 5/1 و 7/1 (دواء: بوليمير) فقد أبدت تحرراً كاملاً للدواء خلال أقل من نصف ساعة على بدء الاختبار ويعزى ذلك إلى الانحلالية المائية الكبيرة للكلورفينيرامين ماليات. الأمر الذي من شأنه أن يعزز أهمية ودور تقنية التبعثر الصلب في ضبط تحرر الكلورفينيرامين ماليات، كما يوضّح ذلك عدم أهمية زيادة تركيز سواغ إيتيل السيللوز لوحده - دون استخدام تقنية التبعثر الصلب - في ضبط معدل تحرر الكلورفينيرامين.

الجدول رقم (8): نتائج اختبار الانحلال للمزيج الفيزيائي PM (النسبة المئوية المتحررة بدلالة الزمن)

Time (h)	F0	F00	F000
0.5	1.04±97.49	1.02±97.51	0.78±96.98



الشكل رقم (3): مخطط نتائج اختبار الانحلال لصيغ التبخر البطيء



الشكل رقم (4): مخطط نتائج اختبار الانحلال لصيغ التبخر السريع

### الاستنتاجات والتوصيات:

#### الاستنتاجات:

- تعتبر تقنية التبعر الصلب تقنية مناسبة لضبط التحرر ولكن يجب استخدام تراكيز مرتفعة من الحامل إيتيل السيللوز عند استخدام مواد دوائية عالية الانحلالية كمادة البحث (الكلورفينيرامين ماليات).
- ملاحظة عدم تأثير نسبة (دواء: بوليمير) على قيم مردود أو استحصال المنتج.
- كانت قيم اختبار تحديد المحتوى مقارنة للقيم النظرية في جميع الصيغ.
- يمكن اعتبار الصيغة F3 هي الفضلى حيث أنها توافقت مع متطلبات الدستور الامريكي وتجنّبت التحرر المفاجئ (Burst Release).

#### التوصيات:

- من المفضّل إكمال هذه الدراسة بدراسة التحرر في العضوية الحية *In-vivo*.
- إجراء دراسات معمّقة على ثباتية المبعثرات الصلبة باستخدام جهاز انحراف الأشعة السينية (P-XRD) و المسح الحراري التفاضلي (DSC) لدراسة البنية البلورية لمبعثر الدواء ضمن البوليمير.
- دراسة المبعثرات المحضرة باستخدام جهاز المسح الالكتروني SEM لمراقبة البنية المسامية لصيغ المبعثرات المحضرة.

## References:

- .1 Ratnaparkhi, M. and P. Gupta Jyoti, *Sustained release oral drug delivery system-an overview*. Terminology, 2013. **3**(4): p. 10.22270.
- .2 Chiou, W., N. Athanikar, and S. Huang, *Long half-life of chlorpheniramine*. The New England Journal of Medicine, 1979 :**(9)**300 .p. 501-501.
- .3 Rumore, M.M., *Clinical pharmacokinetics of chlorpheniramine*. Drug intelligence & clinical pharmacy, 1984. **18**(9): p. 701-707.
- .4 Douglas, W., *Histamine and 5-hydroxy tryptamine (serotonin) and their antagonists*. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 1985: p. 605-615.
- .5 Issaa, A., O. Mansourb, and T. Hammad, *Comparative Study of Different Formulations of Chlorpheniramine Maleate Orally Disintegrating Tablets*. methods, 2014. **12**: p. 14.
- .6 Li, S.P., et al., *Recent advances in microencapsulation technology and equipment*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1988. **14**(2-3): p. 353-376.
- .7 Huang, Y. and W.-G. Dai, *Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs*. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2014. **4**(1): p. 18-25.
- .8 Khadka, P., et al., *Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability*. Asian journal of pharmaceutical sciences, 2014. **9**(6): p. 304-316.
- .9 Saker, R., W. Ibrahim, and M. Haroun, *Preparation and evaluation of nifedipine solid dispersions*. Research Journal of Pharmacy and Technology, 2020. **13**(9): p. 4148-4152.
- .10 Giri, T.K., et al., *A novel and alternative approach to controlled release drug delivery system based on solid dispersion technique*. Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University, 2012. **50**(2): p. 147-159.
- .11 Desai, K. and H. Park, *Preparation of cross-linked chitosan microspheres by spray drying: Effect of cross-linking agent on the properties of spray dried microspheres*. Journal of microencapsulation, 2005. **22**(4): p. 377-395.
- .12 Shim, J.B., et al., *Dissolution properties of control released solid dispersion of carvedilol with HPMC and Eudragit RS*. Journal of Pharmaceutical Investigation, 2012. **42** :p. 285-291.
- .13 Sakellariou, P., R. Rowe, and E. White, *The thermomechanical properties and glass transition temperatures of some cellulose derivatives used in film coating*. International Journal of Pharmaceutics, 1985. **27**(2-3): p. 267-277.
- .14 Salami M. and W. Ibrahim, *Preparation And In-Vitro Evaluation For Captopril Floating Capsules*. Tishreen University Journal-Medical Sciences Series, 2022. **44**(5): p. 191-205.
- .15 Mhanna, Z., W. Ibrahim, and T. Hammad, *Formulation and evaluation of extended release hard capsules of Furosemide*. Research Journal of Pharmacy and Technology, 2016. **9**(3): p. 219-226.
- .16 Vasconcelos, T., et al., *Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process*. Advanced drug delivery reviews, 2016. **100**: p. 85-10.1
- .17 Vasconcelos, T., B. Sarmiento, and P. Costa, *Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs*. Drug discovery today, 2007. **12**(23-24): p. 1068-1075.

- .18 Sóti, P.L., et al., *Comparison of spray drying, electroblowing and electrospinning for preparation of Eudragit E and itraconazole solid dispersions*. International journal of pharmaceutics, 2015. **494**(1): p. 23-30.
- .19 Passerini, N., et al., *Melt granulation of pharmaceutical powders: a comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes*. International journal of pharmaceutics, 2010. **391**(1-2): p. 177-186.
- .20 Ibrahim, W., *Preparation of solid dispersion of Tramadol hydrochloride by spray drying*. Tishreen University Journal-Medical Sciences Series, 2017. **39**(6)
- .21 Yuasa, H., et al., *Application of the solid dispersion method to controlled release of medicine. I. Controlled release of water soluble medicine by using solid dispersion*. Chemical and pharmaceutical bulletin, 1991. **39**(2): p. 465-467.
- .22 Cai, Z., et al., *Preparation and evaluation of sustained-release solid dispersions co-loading gastrodin with borneol as an oral brain-targeting enhancer*. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2014. **4**(1): p. 86-93.
- .23 W Liang, L.L., R Luo, W Xu, Y Tang, Z Xu, et al., *Preparation and characterization of diclofenac sodium sustained-release solid dispersion*. J Pharm Biomed Sci, 2015. **05**(05): p. 394-402.
- .24 Jeyanthi, R., et al., *Effect of solvent removal technique on the matrix characteristics of polylactide/glycolide microspheres for peptide delivery*. Journal of Controlled Release, 1996. **38**(2-3): p. 235-244.
- .25 Hong, Y., et al., *Preparation of porous polylactide microspheres by emulsion-solvent evaporation based on solution induced phase separation*. Polymers for advanced technologies, 2005. **16**(8): p. 622-627.
- .26 Dong, Z., et al., *Evaluation of solid state properties of solid dispersions prepared by hot-melt extrusion and solvent co-precipitation*. International journal of pharmaceutics, 2008. **355**(1-2): p. 141-149.
- .27 Moldenhauer M. and J. Nairn, *The effect of rate of evaporation on the coat structure of ethylcellulose microcapsules*. Journal of controlled release, 1991. **17**(1): p. 49-60.
- .28 Wu, J.X., et al., *Influence of solvent evaporation rate and formulation factors on solid dispersion physical stability*. European journal of pharmaceutical sciences, 2011. **44**(5): p. 610-620.
- .29 O'Donnell, P.B. and J.W. McGinity, *Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique*. Advanced drug delivery reviews, 1997. **28**(1): p. 2.42-5
- .30 Sato, T., et al., *Porous biodegradable microspheres for controlled drug delivery. I. Assessment of processing conditions and solvent removal techniques*. Pharmaceutical research, 1988. **5**: p. 21-30.