

"Preparation of fast disintegrating tablets of Ondansetron Hydrochloride"

Dr. Tamim Hammad*
Dr. Wassim Abdelwahed**
Makbola Istanboli***

(Received 11 / 7 / 2023. Accepted 13 / 8 / 2023)

□ ABSTRACT □

This research aims to prepare Ondansetron Hydrochloride orally disintegrating tablets. Direct compression and lyophilization methods were used in the preparation.

For the direct compression method, glucose was used as diluent with different disintegrants such as: Kollidon CL, Ac-di-sol at different concentrations. As for the lyophilization method, different binding agents were used such as: gelatin and PVP K30 with different concentrations of mannitol as building agents.

Tablets (F9) containing 20 mg Kollidon CL with 20 mg Ac-di-sol showed the lowest disintegration time of 30 seconds compared to the other formulations prepared by direct compression method, while the lyophilizate FDTs (L6) containing 60% mannitol and both gelatin and PVP K30 as a binder was the best formulation prepared by lyophilization method, it had a good external appearance and disintegrated within 12 seconds.

Oral lyophilized FDTs showed a faster rate of drug release compared to the direct compression FDTs, releasing 77% of ondansetron hydrochloride within the first two minutes, compared to 43% for the direct compressed FDTs ($f_1 > 15$, $f_2 < 50$).

Keywords: Orally disintegrating tablets, Ondansetron Hydrochloride, Lyophilization, Direct compression

Copyright



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

* Associate Professor - Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Latakia – Syria. tamimhahd@gmail.com

** Associate Professor - Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology - Faculty of Pharmacy - Aleppo University - Aleppo – Syria. Wassimabed@yahoo.fr

*** Postgraduate student – Industrial pharmacy - Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Latakia – Syria. makbola.96@hotmail.com

"تحضير مضغوطات أوندانسيترون هيدروكلورايد سريعة التفنت في الفم"

د. تميم حماد*

د. وسيم عبد الواحد**

مقبولة استانبولي***

(تاريخ الإيداع 11 / 7 / 2023. قبل للنشر في 13 / 8 / 2023)

□ ملخص □

يهدف البحث إلى تحضير مضغوطات أوندانسيترون هيدروكلورايد سريعة التفنت في الفم، باستخدام تقنيتي الضغط المباشر والتجفيد. بالنسبة للتحضير بطريقة الضغط المباشر تم استخدام الغلوكوز كمدد مع مفككات مختلفة مثل: Ac-di-sol، Kollidon CL بتركيز مختلفة. أما بالنسبة لطريقة التجفيد تم استخدام عوامل رابطة مختلفة مثل: الجيلاتين والبولي فينيل بيروليدون مع تراكيز مختلفة من المانيتول كعامل بناء. أظهرت مضغوطات الصيغة F9 الحاوية على 20 ملغ Kollidon CL مع 20 ملغ Ac-di-sol أقل زمن تفنت 30 ثانية بالمقارنة مع باقي الصيغ المحضرة بطريقة الضغط المباشر، بينما كانت جفادات الصيغة L6 الحاوية على 60% مانيتول وعلى كل من الجيلاتين والبولي فينيل بيروليدون أفضل جفادات تم تحضيرها بطريقة التجفيد حيث كانت بمظهر خارجي جيد وتفتت خلال 12 ثانية. الجفادات الفموية أظهرت معدل انحلال أسرع للدواء بالمقارنة مع المضغوطات المحضرة بالضغط المباشر حيث انحل 77% من الأوندانسيترون هيدروكلورايد خلال أول دقيقتين مقابل 43% بالنسبة للمضغوطات المحضرة بالضغط المباشر، حيث كانت قيم $f_1 < 15$ وقيم $f_2 > 50$.

الكلمات المفتاحية: مضغوطات سريعة التفنت في الفم، أوندانسيترون هيدروكلورايد، الضغط المباشر، التجفيد.

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



CC BY-NC-SA 04

* أستاذ مساعد - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ مساعد - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية - كلية الصيدلة - جامعة حلب - حلب - سورية.

*** طالبة ماجستير - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة

تختلف طرق إعطاء الدواء ويعد الطريق الفموي أكثر الطرق استخداماً حيث يعتبر الوسيلة الأسهل والأكثر أماناً، وتعتبر المضغوطات الشكل الصيدلاني الأكثر انتشاراً، لما تمتلكه من مزايا كدقة الجرعة و الحفاظ على الثبات الكيميائي والفيزيائي للمادة الفعالة مقارنة مع الأشكال الصيدلانية السائلة، كما تخفي الطعم غير المقبول لبعض المواد الدوائية ، ومطاطة المرضى لها أكبر مقارنة بالأشكال الصيدلانية الأخرى [1] ، لكنها قد تكون صعبة البلع بالنسبة للأطفال الصغار وكبار السن، ولتغلب على هذه المشكلة طوّر الباحثون شكل جديد من أشكال الجرعات الفموية وهي المضغوطات سريعة التفتت في الفم (ODTs(orally disintegrating tablets) [2,3] .

المضغوطات سريعة التفتت في الفم ODTs كما يطلق عليها المضغوطات سريعة الانحلال في الفم Fast dissolving tablets (FDTs) هي شكل صيدلاني صلب يتفكك بسرعة في الفم دون الحاجة للبلع أو لتناول الماء، وبذلك تؤمن تحسين مطاطة المريض وبدء تأثير سريع، وقد حدّد دستور الأدوية الأوروبي الزمن الأقصى لتفتتها بـ 3 دقائق، بينما يجب أن يكون الزمن اللازم لتفتت هذه المضغوطات حسب منظمة الغذاء والدواء (FDA) أقل من 30 ثانية [3,4,5] .

تم في هذا البحث اختيار طريقتي الضغط المباشر والتجفيد لتحضير مضغوطات سريعة التفتت في الفم لمادة الأوندانسيترون هيدروكلورايد وذلك بهدف المقارنة بينهما. ولاختيار الصيغة الأمثل تم وضع صيغ مختلفة وتحضيرها بكلتا الطريقتين، وتمت دراستها بإجراء فحوص المراقبة والمقارنة بين النتائج. تعتبر طريقة الضغط المباشر طريقة جيدة لتحضير المضغوطات سريعة التفتت في الفم وهي الطريقة الأسهل والأسرع والأقل تكلفة ، وتتم باستخدام أجهزة تقليدية وسواغات متوفرة، وتمكننا من تحضير مضغوطات تحوي مواد دوائية بجرعة عالية مع خواص ميكانيكية جيدة، أما بالنسبة لطريقة التجفيد فهي مكلفة وتحتاج وقت طويل والمضغوطات الناتجة هشّة مما يجعل التعبئة التقليدية غير مناسبة ولكن من ميزاتنا أنها تعطي مضغوطات تملك مسامية عالية ممّا يؤمن تفكك وذوبان سريع و بالتالي تحسين التوافر الحيوي للدواء [6,7,8,9,10,11].

الأوندانسيترون هيدروكلورايد حاصر انتقائي لمستقبلات السيروتونين، مضاد غثيان وإقياء، ويستخدم بشكل خاص لعلاج الغثيان والإقياء الناجم عن العلاج الكيميائي والإشعاعي عند مرضى السرطان، وللوقاية من الغثيان والإقياء بعد العمليات الجراحية، كما يمكن أن يفيد في علاج الغثيان والإقياء المرتبط بالحمل، وكذلك المرتبط بدوار الحركة، ومن هنا تأتي أهمية صياغته ضمن مضغوطات سريعة التفتت في الفم سهلة البلع وتعطي بدء تأثير سريع وتحسن مطاطة المريض، يمتص الأوندانسيترون بسرعة بعد الإعطاء الفموي، إلا أنه يخضع للمرور الأول الكبدي ليبلغ التوافر الحيوي له بعد الإيتاء الفموي حوالي 60%، ويتراوح نصف العمر الحيوي له في البلازما بين 4-3 ساعات، وقد تم تصنيفه مع الأدوية ذات التصنيف II حسب الـ BCS فهو دواء قليل الانحلالية بالماء وعالي النفوذية [12].

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث:

- 1) تطوير الأشكال الصيدلانية التقليدية.
- 2) الاستمرار بتعريف السوق المحلية بالأشكال الصيدلانية الحديثة.

3) تحضير شكل صيدلاني جديد سريع التأثير وسهل البلع لمادة الأوندانسترون هيدروكلورايد، يمكن أن يعطى بدون ماء في أي وقت وفي أي مكان ويكون شكل مناسب للمرضى الذين يعانون من صعوبة بلع المضغوبات التقليدية.

أهداف البحث:

تحضير مضغوبات سريعة التفتت في الفم لمادة الأوندانسترون هيدروكلورايد بطريقتي الضغط المباشر والتجفيد والمقارنة بينهما، ودراسة تأثير متغيرات الصياغة على خصائص المضغوبات الناتجة.

طرائق البحث ومواده

المواد والأجهزة

- المواد

أوندانسترون هيدروكلورايد (Afamia Pharmaceuticals)، (غلوكوز، مانيتول، سكرين صودي، إيزوزيل 200) (Otokemi, Mumbai, India)، (Sodium Croscarmillose /Ac-Di-Sol/، Kollidon CL/، (Otokemi, Mumbai, India)، (Alpha Pharmaceuticas)، (Crosprovidon)، (Otokemi، (حمض كلور الماء 37%، فوسفات أحادية البوتاسيوم) (Merk, Germany)، هيدروكسيد الصوديوم (Qualikems, India)، ماء مقطر حديثاً.

- الأجهزة والأدوات المستخدمة

تم استخدام مجموعة من الأدوات المخبرية والأجهزة المتوفرة في مخابر كلية الصيدلة في جامعتي تشرين وحلب والموضحة ضمن الجدول رقم (1).

الجدول رقم (1): الأجهزة المستخدمة في البحث

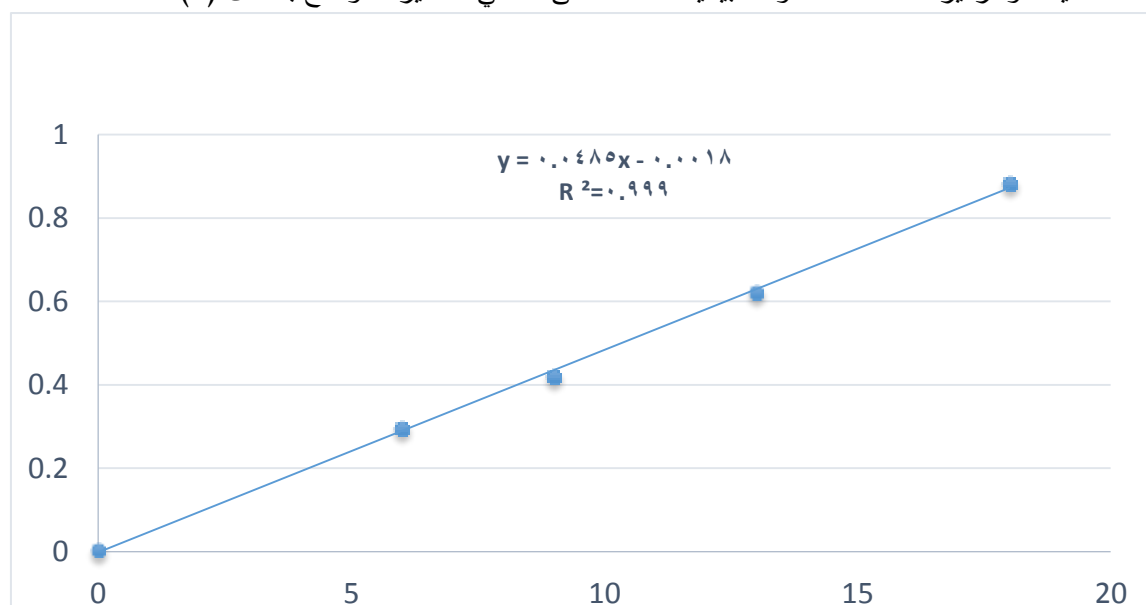
الطراز	الجهاز المستخدم
Precisa XB 220 A, Switzerland	ميزان حساس
Wick PR1/ Astria	آلة الضغط
2-6 EPSILON Martin Chirst freeze dryer /Germany	جهاز التجفيد
Jasco V-530 UV/VIS Spectrophotometer /Japan	مقياس الطيف الضوئي
Erweka D-63150:GmbH/TBH.200,Germany	جهاز فحص القساوة
LOGAN instrument corp.FAB-2,Germany	جهاز فحص الهشاشة
Erweka DT600,Germany	جهاز فحص الانحلال
Sotax- TD 2V 230, Switzerland	جهاز قياس الكثافة

طرائق البحث

تحضير السلسلة العيارية للأوندانسترون هيدروكلورايد في حمض كلور الماء 0.1N

تم تحضير محلول أم من الأوندانسترون هيدروكلورايد بتركيز (10ملغ/100 مل) باستخدام محلول حمض كلور الماء 0.1N (pH=1.2)، وحضرت محاليل ممددة منه، وقيست امتصاصية كل منها باستخدام مقياس الطيف الضوئي UV

عند طول موجة الامتصاص الأعظمي للأوندانسيبترون هيدروكلورايد 310 نانومتر، ومثلت العلاقة بين متوسطات الامتصاصيات والتراكيز المستخدمة الموافقة بيانياً فحصلنا على منحنى المعايرة الموضح بالشكل (1).



الشكل (1): السلسلة العيارية للأوندانسيبترون هيدروكلورايد في وسط حمض كلور الماء 0.1N

تحضير المضغوطات

• تحضير المضغوطات بطريقة الضغط المباشر:

تم وضع 11 صيغة مختلفة من المضغوطات سريعة التفتت في الفم لمادة الأوندانسيبترون هيدروكلورايد تختلف فيما بينها بنوع المفكك المستخدم وتركيزه، وحضرت بطريقة الضغط المباشر باستخدام آلة ضغط وحيدة المكبس، وكان وزن كل مضغوة 300 ملغ وتحتوي 4 ملغ من الأوندانسيبترون هيدروكلورايد، يوضح الجدول (2) صيغ المضغوطات سريعة التفتت في الفم المحضرة بطريقة الضغط المباشر.

الجدول (2): صيغ المضغوطات سريعة التفتت في الفم المحضرة بطريقة الضغط المباشر

F11	F10	F9	F8	F7	F6	F5	F4	F3	F2	F1	رمز الصيغة المكونات (ملغ)
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	Ondansetron Hcl
238	238	238	238	248	258	268	238	248	258	268	Glucose
30	10	20	-	-	-	-	40	30	20	10	Kollidon CL
10	30	20	40	30	20	10	-	-	-	-	Sodium Croscarmillose
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	Aerosil200
15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	Sodium Saccharin

• تحضير المضغوطات بطريقة التجفيد: [14,13]

تم وضع 7 صيغ مختلفة للمضغوطات سريعة التفتت في الفم لمادة الأوندانسيرون هيدروكلورايد للتحضير بطريقة التجفيد، اختلفت فيما بينها بنوع العامل الرابط المستخدم (جيلاتين، بولي فينيل بيروليدون) وبتكريز عامل البناء (المانيتول 20-60%)، كما تم وضع صيغة تحوي على مفككات عالية الأداء super disintegrants، بالنسبة للصيغ الحاوية على جيلاتين كعامل رابط بدايةً تم تحضير محلول مائي للجيلاتين عند درجة حرارة 40 C° وبعدها أُضيفت باقي مكونات الصيغة مع التحريك حتى تمام التجانس بعد كل إضافة، أما بالنسبة للصيغ الحاوية على بولي فينيل بيروليدون لوحده تم تحضير المحلول المائي له دون الحاجة للتسخين وبعدها أُضيفت باقي المكونات مع التحريك حتى التجانس.

تم توزيع المزيج على البلسترات Alu-Alu (1مل في كل فجوة بلستر) لنحصل بعد عملية التجفيد على 4 ملغ من الأوندانسيرون هيدروكلورايد في كل جفافة ناتجة.

يوضح الجدول (2) صيغ المضغوطات سريعة التفتت في الفم المحضرة بطريقة التجفيد.

الجدول (2): صيغ المضغوطات سريعة التفتت في الفم المحضرة بطريقة التجفيد

L7	L6	L5	L4	L3	L2	L1	رمز الصيغة المكونات (ملغ)
4	4	4	4	4	4	4	Ondansetron Hcl (mg)
60	60	60	60	20	20	20	Mannitol %
3	3	-	3	3	20	3	Gelatin%
3	3	3	-	3	3	-	PVP K30 %
2+2	-	-	-	-	-	-	Crospovidon+sodium croscamillose%
5	5	5	5	5	5	5	Sodium Saccharin%
100	100	100	100	100	100	100	Distilled Water (ml) q.s. to

طبقت حلقة التجفيد وفق الشروط الموضحة في الجدول التالي:

الجدول (3): شروط حلقة التجفيد المطبقة لتحضير المضغوطات بطريقة التجفيد

الضغط	الزمن	درجة الحرارة	حلقة التجفيد
-	2 ساعة	-45C°	مرحلة التجميد
100 ميكرو بار	8 ساعات	-20C°	مرحلة التجفيف الأولي
50 ميكرو بار	2 ساعات	+20C°	مرحلة التجفيف الثانوي

تم التبريد والتسخين بسرعة 1 درجة مئوية بالدقيقة.

مراقبة المضغوطات المحضرة

• اختبار المظهر الخارجي:

تم فحص المظهر الخارجي للمضغوطات المحضرة وذلك للتأكد من عدم وجود اختلاف في السطح الخارجي أو تغير في اللون أو وجود تبقعات أو تفلعات أو وجود مضغوطات منكسرة أو جفادات ملتصقة بالبلاستر.

• اختبار تجانس الوزن:

تم اختبار تجانس الوزن وفق دستور الأدوية البريطاني على عشرين مضغوطة من كل صيغة محضرة بكل من طريقتي الضغط المباشر والتجفيد، بقياس وزن كل منها بدقة باستخدام ميزان حساس وحساب الوزن الوسطي للمضغوطات والانحراف النسبي لوزن كل مضغوطة عن الوزن الوسطي وتم التعبير عن النتائج بالمتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري. [15]

الانحراف النسبي لوزن كل مضغوطة عن المتوسط (%) = (الوزن الإفرادي للمضغوطة - الوزن الوسطي) / الوزن الوسطي * 100

• اختبار تجانس المحتوى:

تم أخذ 10 مضغوطات من كل صيغة وسحقها وحلها في حمض كلور الماء (0.1 N) وبعد التمديد والترشيح قيست امتصاصية الأوندانسيترون هيدروكلورايد باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة الامتصاص الأعظمي للأوندانسيترون 310 نانومتر وحُسبت النسبة المئوية لمحتوى كل مضغوطة من الأوندانسيترون هيدروكلورايد وتم التعبير عن النتائج بالمتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري، وتم تقييم النتائج وفق دستور الأدوية البريطاني حيث يجب أن تكون النسبة المئوية لمحتوى المضغوطات من الأوندانسيترون هيدروكلورايد ضمن المجال 85-115% [17,16,15].

• اختبار القساوة:

تم إجراء هذا الاختبار على 10 مضغوطات من كل صيغة وحُسب المتوسط الحسابي لمضغوطات كل صيغة، تم التعبير عن قساوة مضغوطات كل عينة بالمتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري [18].

• اختبار الهشاشة:

تم إجراء هذا الفحص وفق دستور الأدوية البريطاني وذلك على 10 مضغوطات من كل صيغة، حيث تم مسح الغبار عنها ووزنها بدقة، ثم وضعت في جهاز الهشاشة (25 دورة / دقيقة) لمدة 4 دقائق، ومن ثم أخذت المضغوطات ومُسحت ووزنت ثانية وتم حساب النسبة المئوية للهشاشة [18,15].

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

W1: وزن 10 مضغوطات قبل الاختبار

W2: وزن المضغوطات الـ 10 بعد الاختبار

• اختبار التفنت:

أُجري اختبار التفنت على 6 مضغوطات من كل صيغة بوضع كل منها في طبق بتري يحوي 10ml وقاء فوسفاتي (pH=7.2) وسُجل الزمن اللازم للتفنت الكلي للمضغوطات وحساب المتوسط الحسابي لتفنت مضغوطات كل صيغة، وتم التعبير عن النتائج بالمتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري [19, 20, 21].

• اختبار الانحلال:

تم إجراء هذا الاختبار باستخدام جهاز فحص الانحلال نمط المجداف (Apparatus 2) وفق الـ USP في وسط من حمض كلور الماء (0.1 N) لمدة 10 دقائق مع تحريك المجداف بسرعة 50 دورة/دقيقة عند درجة حرارة 37 ± 0.5 c°، حيث سُحبت عينات (5ml) عند الفواصل الزمنية التالية: (2-4-6-8-10) دقائق وتم حساب النسبة المئوية المنحلة عند كل فاصل زمني، ورُسمت منحنيات الانحلال [22].

كما تمت مقارنة بيانات الانحلال من خلال حساب معامل التشابه f_2 ومعامل الاختلاف f_1 وذلك بين أفضل صيغة حصلنا عليها عند التحضير بطريقة الضغط المباشر وأفضل صيغة عند التحضير بطريقة التجفيد حيث حُسبت بالاعتماد على المعادلات التي حددتها منظمة الغذاء والدواء FDA الأمريكية وذلك حسب العلاقات التالية:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|}{\sum_{t=1}^n Rt} \right\} * 100 \quad (1)$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ 100 * \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \right\} \quad (2)$$

حيث Rt و Tt هي النسبة المئوية التراكمية المتحررة عند كل زمن من صيغة الضغط المباشر والتجفيد على الترتيب، n عدد أزمنة سحب العينات. بحسب الـ FDA تتشابه الصيغتان في سلوك التحرر عندما تكون $f_1 = (15-0)$ ، $f_2 = (100-50)$.

الدراسة الإحصائية

تمت الدراسة الإحصائية للمقارنة بين الصيغ المحضرة حيث تم إجراء اختبار t-student لمعرفة أهمية المتغيرات المدروسة باستخدام برنامج نظام التحليل الأمريكي (STATISTICS, VERSION 4,0)، للمقارنة بين متوسطين حسابيين، مع العلم أنه تم اعتبار العامل المدروس ذا دلالة إحصائية هامة عندما تكون قيمة $(P < 0.05)$.

النتائج والمناقشة

• نتائج الاختبارات المجراة على المضغوطات المحضرة بالضغط المباشر:

اختبار المظهر الخارجي: لم تبد المضغوطات المحضرة بالضغط المباشر أي اختلاف في السطح الخارجي أو تفلع أو تبقع أو تغير في اللون، كما يبين الشكل (2).



الشكل (2): مضغوطات الأوندانسيبترون هيدروكلورايد المحضرة بالضغط المباشر

يوضح الجدول (4) نتائج بعض الاختبارات المجراة على المضغوطات المحضرة بالضغط المباشر

الجدول (4): نتائج بعض الاختبارات المجراة على المضغوطات المحضرة بالضغط المباشر (SD±M)

الصيغة	تجانس الوزن	تجانس المحتوى	الهشاشة%	القساوة(Kg/cm ²)
F1	0.12±294.31	3.34±101.5	0.7	0.7±5.84
F2	0.58±294.7	2.32±98.45	0.78	0.88±5.52
F3	0.08±294.78	2.09±98.39	0.92	0.65±5.35
F4	0.1±295.08	3.55±99.45	0.9	0.54±4.32
F5	0.1±294.79	2.62±100.43	0.64	0.55±6.64
F6	0.18±296.95	3.87±99.56	0.65	0.52±6.98
F7	0.56±297.31	2.42±99.24	0.78	0.64±6.66
F8	0.17±296.57	3.38±95.54	0.87	0.88±6.36
F9	0.16±297.23	2.61±98.06	0.54	0.47±6.92
F10	0.2±297.27	3.78±97.60	0.64	0.42±6.5
F11	0.17±297.38	2.93±96.78	0.82	0.7±5.22

بالنسبة لاختبار تجانس الوزن كانت مضغوطات جميع الصيغ المحضرة بالضغط المباشر متجانسة الوزن وذلك حسب دستور الأدوية البريطاني، حيث كانت أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن المضغوطات عن الوزن الوسطي أقل من 5 %، لكن كان هناك مضغوة واحدة من مضغوطات الصيغتين F2 و F5 قد تجاوز انحراف وزنها عن الوزن الوسطي 5% إلا أنه لم يتجاوز الضعف، أما بالنسبة لاختبار تجانس المحتوى كانت مضغوطات جميع الصيغ متجانسة المحتوى حيث كان محتوى المضغوطات المختبرة من كل صيغة ضمن المجال (85-115) % وذلك وفق متطلبات دستور الأدوية البريطاني [15].

كانت الهشاشة للصيغ المحضرة ضمن الحدود المسموح بها حسب دستور الأدوية البريطاني أقل من 1%، أما قساوة المضغوطات كانت جيدة حسب المراجع العالمية $3.5 (kg/cm^2)$ [15].
يوضح الجدول (5) نتائج اختبار التفنت بالنسبة للمضغوطات المحضرة بالضغط المباشر.

الجدول (5): نتائج اختبار التفنت بالنسبة للمضغوطات المحضرة بالضغط المباشر.

الصيغة	المفكك	زمن التفنت (sec)
F1	Kollidon CL(10mg)	2.16±50
F2	KollidonCL(20mg)	1.86±48.8
F3	Kollidon CL(30mg)	2.08±43
F4	Kollidon CL(40mg)	1.34±40.83
F5	AC-Di-Sol (10mg)	2.36±66.5
F6	AC-Di-Sol (20mg)	2.26±64.1
F7	AC-Di-Sol (30mg)	1.79±62.6
F8	AC-Di-Sol (40mg)	5.76±51.33
F9	KollidonCL(20mg)+ AC-Di-Sol(20mg)	1.61±30.8
F10	KollidonCL(10mg)+ AC-Di-Sol(30mg)	2.81±44.5
F11	KollidonCL(30mg)+ AC-Di-Sol(10mg)	0.94±32.6

يُلاحظ من الجدول السابق و عند مقارنة الصيغ الحاوية على مفكك واحد بتركيز مختلفة كانت الصيغ المحضرة باستخدام الـ Kollidon CL لوحده قد أبدت زمن تفنت أقل بالمقارنة مع الصيغ المحضرة باستخدام الـ AC-Di-Sol لوحده ($P<0.05$) وهذا يُعزى إلى طبيعة الـ Kollidon CL حيث يملك بنية ذات مسامية عالية تسمح بدخول الماء من خلالها بسرعة بالخاصية الشعرية وتسرع الانتباج والتفكك دون الميل لتشكيل هلامة، بينما الـ AC-Di-Sol يملك بنية ليفية غير مسامية وبالتالي يحتاج وقت حتى يدخل الماء ويحفز الانتباج وتفكك المضغوة، كما أنه يميل لتشكيل هلامة مما قد يؤخر التفنت، وبالتالي فإن زمن التفنت يتعلق بنوع المفكك عالي الأداء المستخدم وكميته، حيث زادت سرعة التفنت بزيادة كمية المفكك المستخدم [23].

توافقت هذه النتيجة مع نتائج الدراسة التي قامت بها الباحثة قمر عيسى عام 2013 والتي حضرت فيها مضغوطات سريعة التفنت في الفم لمادة الـ Chlorpheniramine maleat ومع نتائج الباحث Doka وزملاؤه عام 2015 في دراسة أجروها لتحضير مضغوطات سريعة التفنت في الفم لمادة الـ Diltiazem ومع نتائج الباحث Loka وزملاؤه عام 2014 عندما حضروا مضغوطات سريعة التفنت في الفم لمادة الـ Etodolac حيث استخدموا تراكيز مختلفة من مفككات مختلفة ووجدوا أن الصيغة الحاوية الـ Crospovidon بأعلى تركيز كانت قد أبدت أقل زمن تفنت بالمقارنة مع الصيغ الأخرى. [24, 25, 26]

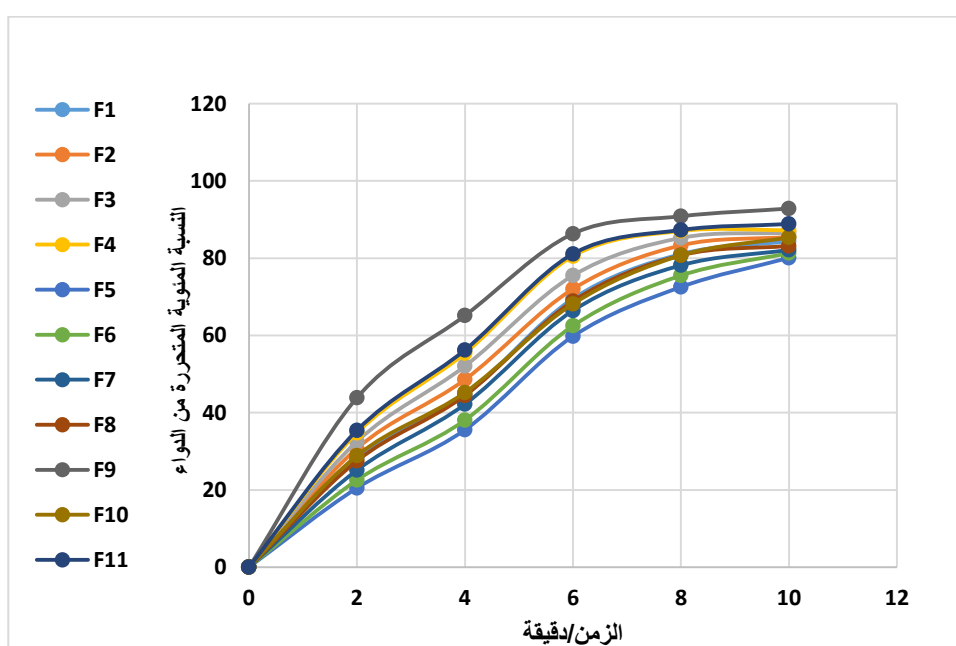
بينما بالنسبة للصيغ الحاوية على مشاركة من المفككات عالية الأداء كانت الصيغة F9 الحاوية على Kollidon CL (20mg) مع AC-Di-Sol (20mg) قد أبدت أقل زمن تفنت (30 ثانية) وتلتها الصيغة F11 الحاوية على الكمية الأكبر من الـ Kollidon CL حوالي (32 ثانية)، أسرع بالمقارنة مع الصيغة F4 الحاوية على Kollidon CL(40mg) ($P<0.05$)، يُمكن أن يُعزى هذا إلى التأثير التآزري للمفككات عالية الأداء حيث جمعت بين آلية

امتصاص الماء بالخاصية الشعرية والانتباج لكلا المفككين وحقت زمن تفتت أسرع بالمقارنة مع استخدام الـ Kollidon CL لوحده.

توافقت نتائج هذه الدراسة مع دراسة قام بها الباحث Sateesh وزملاؤه عام 2015 حيث قاموا بتحضير مضغوطات سريعة التفتت في الفم لمادة الـ Meclizine Hydrochloride باستخدام تراكيز مختلفة من الـ Kollidon CL و الـ AC-Di-Sol كمشاركة من المفككات عالية الأداء وكانت مضغوطات الصيغة الحاوية على كمية متساوية كمشاركة بين كلا المفككين السابقين قد أبدت أقل زمن تفتت بالمقارنة مع باقي الصيغ [27].

• نتائج اختبار الانحلال:

يوضح الشكل (3) منحنيات الانحلال للصيغ المحضرة بالضغط المباشر.



الشكل (3) منحنيات الانحلال للصيغ المحضرة بالضغط المباشر

حررت جميع الصيغ 80% من محتواها وأكثر خلال 10 دقائق، وكان هناك توافق بين نتائج اختبار الانحلال ونتائج اختبار التفتت حيث كانت الصيغ ذات زمن التفتت الأقل قادرة على تحرير محتواها من المادة الفعالة خلال زمن أقل. كانت مضغوطات الصيغة F5 المحضرة باستخدام AC-Di-SOL (10mg) قد أبدت أقل معدل انحلال بالمقارنة مع باقي الصيغ حيث حررت فقط 20% من محتواها خلال أول دقيقتين و 80% خلال 10 دقائق وهذا يعود إلى احتوائها على كمية قليلة من المفكك الأقل كفاءة، بينما كانت مضغوطات الصيغة F9 المحضرة باستخدام 20mg Kollidon CL مع AC-Di-SOL 20mg قد أبدت أعلى معدل انحلال بالمقارنة مع باقي الصيغ حيث انحلت 43% من الأوندايسيرون هيدروكلورايد خلال أول دقيقتين، بينما كانت الكمية المنحلة منها خلال 10 دقائق (92%).

• نتائج الاختبارات المجراة على الجفادات المحضرة:

• اختبار المظهر الخارجي: أبدت جفادات الصيغة L6 أفضل مظهر خارجي كما هو مبين في الشكل (4) حيث كانت ذات سطح أملس وتمكن إخراجها من البلستر بسهولة دون أن تتكسر يمكن تفسير هذه النتيجة بسبب

احتواء الصيغة L6 على أعلى تركيز من المانيتول 60 % و على كلا العاملين الرابطين الجيلاتين و البولي فينيل بيروليدون مما أكسب الجفادة مقاومة ميكانيكية جيدة اثناء التجفيد و جنبنا الانهيار و الانهيار المجهرى الذي يمكن أن يسبب تشوه الجفادة.

يوضح الجدول (6) نتائج اختبار المظهر الخارجى لجفادات الأوندانسيرون هيدروكلورايد .

الجدول(6):نتائج اختبار المظهر الخارجى لجفادات الأوندانسيرون هيدروكلورايد .

رمز الصيغة	اختبار المظهر الخارجى
L1	-
L2	-
L3	-
L4	+
L5	+
L6	++
L7	-

حيث (-) مظهر خارجى غير جيد، سطح غير أملس مع وجود بعض الجفادات المتكسرة أو التي تتكسر عند إخراجها من البليستر .

(+) مظهر خارجى جيد، مع وجود بعض الجفادات بسطح غير أملس، يمكن إخراجها من البليستر بسهولة.

(++) مظهر خارجى جيد والجفادات سطحها أملس، لا يوجد جفادات متكسرة، يمكن إخراجها بسهولة من البليستر .



الشكل (4): جفادات الأوندانسيرون هيدروكلورايد وفق الصيغة L6

يوضح الجدول (7) نتائج بعض الاختبارات المجرأة على الجفادات .

الجدول (7) نتائج بعض الاختبارات المجراة على الجفادات .

القساوة (Kg/cm ²)	الهشاشة %	تجانس المحتوى	تجانس الوزن	الصيغة
0.02±1.23	*	2.7±95.52	0.15±395.98	L1
0.006±1.09	*	2.14±94.72	0.17±395.58	L2
0.004±1.18	*	1.9±95.75	0.23±394.26	L3
0.1±2.07	0.84	3.74±95.11	0.29±395.10	L4
0.04±2.03	1.95	2.5±100.12	0.28±396.01	L5
0.01±2.06	0.95	0.91±98.98	0.18±398.02	L6
0.2±1.47	*	1.24±92.79	0.1±398.67	L7

حيث * تشير إلى تحطم الجفادات في اختبار الهشاشة.

بالنسبة لاختبار تجانس الوزن كانت جفادات جميع الصيغ متجانسة الوزن وذلك حسب دستور الأدوية البريطاني، حيث كانت أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن الجفادات عن الوزن الوسطي أقل من 5 %، أما بالنسبة لاختبار تجانس المحتوى كانت جفادات جميع الصيغ متجانسة المحتوى حيث كان محتوى الجفادات المختبرة من كل صيغة ضمن المجال المسموح به (85-115) % وذلك حسب دستور الأدوية البريطاني.[15]

أما بالنسبة لاختبار الهشاشة تحطمت الجفادات المحضرة وفق الصيغ 1 و 2 و 3 و 7 أما جفادات الصيغة 5 فكانت ذات هشاشة عالية بينما تمتعت جفادات الصيغ 4 و 6 بهشاشة جيدة أقل من 1%، بينما بالنسبة لاختبار القساوة كانت قساوة الجفادات منخفضة بالمجمل وتراوح بين 1.18 و 2.07 kg/cm²، حيث نلاحظ زيادة في قساوة الجفادات الناتجة بزيادة تركيز المانيتول من 20% إلى 60% ($P<0.05$) وهذا يُعزى إلى طبيعة المانيتول حيث يملك بعد التجفيف بنية بلورية ويعطي جفادات بمظهر خارجي جيد وقوة ميكانيكية جيدة وذلك عند استخدامه بالتركيز الأعلى (60%) [28].

توافقت نتائج هذه الدراسة مع دراسة قام بها الباحث Fathy وزملاؤه عام 2017 حيث درسوا تأثير تركيز المانيتول على خصائص الجفادات سريعة التفتت في الفم ووجدوا أن زيادة تركيز المانيتول من 20% إلى 60% يزيد قساوة الجفادات وزمن تفتتها [29].

يوضح الجدول (8) نتائج اختبار التفتت بالنسبة للجفادات.

الجدول (8) نتائج اختبار التفتت بالنسبة للجفادات.

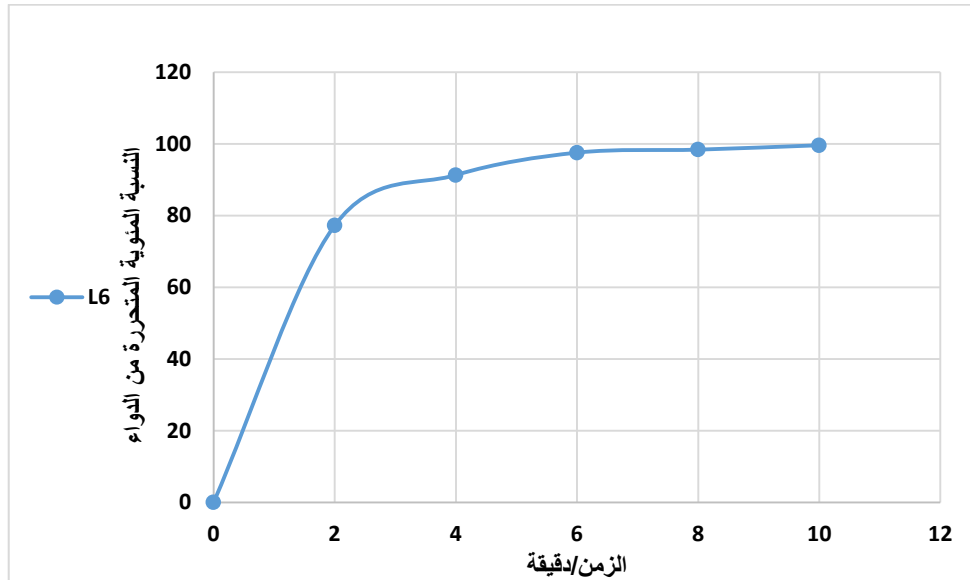
الصيغة	زمن التفتت (sec)
L1	0.81 ± 8
L2	1.06 ± 3
L3	1.05 ± 5
L4	0.94 ± 18
L5	1.34 ± 9.8
L6	1.28 ± 12
L7	1.49 ± 6

يُلاحظ من الجدول السابق أن الجفادات قد أبدت زمن تفتت قليل تراوح بين 3 و18 ثانية أقل بكثير بالمقارنة مع المضغوطات المحضرة بالضغط المباشر، وكما نلاحظ زيادة في زمن التفتت مع زيادة تركيز المانيتول في الجفادات المحضرة ($P < 0.05$)، أيضاً نلاحظ أن الصيغ الحاوية على بولي فينيل بيروليديون لوحده أو بالمشاركة مع الجيلاتين كانت قد أبدت زمن تفتت أقل بالمقارنة مع الصيغ الحاوية على جيلاتين لوحده ونسبة معينة من المانيتول في الحالتين ($P < 0.05$)، وهذا يعود إلى تأثير البولي فينيل بيروليديون حيث يزيد من مسامية الجفادات الناتجة وبالتالي يسهل دخول الماء ويسرع التفتت، بالنسبة للصيغة L7 الحاوية على مفككات عالية الأداء كإضافة كانت قد أبدت زمن تفتت سريع 6 ثواني إلا أنها كانت ذات مظهر خارجي غير جيد [30].

جُفادات الصيغة L6 كانت قد أبدت أفضل مظهر خارجي وتمتعت بقساوة جيدة وتفتتت خلال زمن قليل 12 ثانية، وبالتالي تم اختيارها كأفضل صيغة من ناحية المظهر الخارجي والقساوة وزمن التفتت.

• اختبار الانحلال:

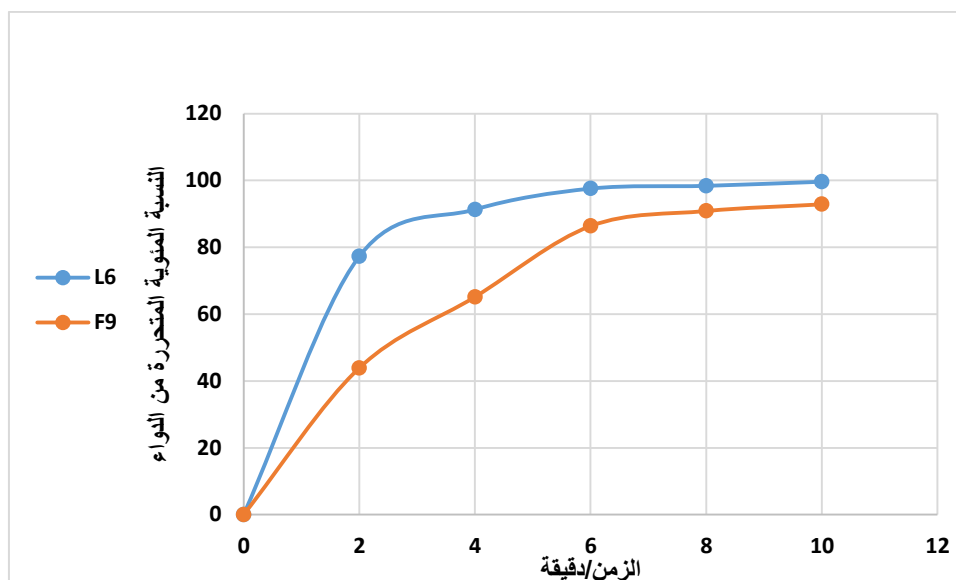
بعد اختيار الصيغة L6 كأفضل صيغة تم تحضيرها للجفادات الفموية، تم دراسة انحلال الأوندانسيبترون هيدروكلورايد منها، حيث يوضح الشكل (5) منحنى انحلال جُفادات الصيغة L6.



الشكل (5) منحنى انحلال جفادات الصيغة L6

لوحظ الانحلال السريع للأوندانسيبترون هيدروكلورايد من الجفادات الفموية حيث انحلت ما نسبته 99% من كمية المادة الفعالة بعد 10 دقائق.

تمت مقارنة انحلال الأوندانسيبترون من مضغوطات أفضل صيغة تم تحضيرها بطريقة الضغط المباشر (F9) وجُفادات أفضل صيغة (L6) من خلال حساب معاملي الاختلاف f_1 والتشابه f_2 ، حيث يوضح الشكل (6) مقارنة منحنى انحلال الصيغة F6 المحضرة بالضغط المباشر مع جُفادات الصيغة L6.



الشكل (6) مقارنة منحنيي انحلال الصيغة F6 المحضرة بالضغط المباشر مع جُفادات الصيغة L6 .

لوحظ أن معدل انحلال جُفادات الصيغة L6 أسرع بكثير من مضغوطات الصيغة F9 المحضرة بالضغط المباشر، حيثُ انحل 77% من محتوى جُفادات الصيغة L6 خلال أول دقيقتين بينما كانت النسبة المئوية المنحلة 43% من محتوى مضغوطات الصيغة F9 خلال أول دقيقتين، وبالتالي جُفادات الصيغة L6 تعطي بدء تأثير أسرع بالمقارنة مع مضغوطات الصيغة F9، ويفسر ذلك بأن الجفادات تملك بنية مسامية كبيرة تُسهل دخول الماء، كما أنها تُحضر من سواغات سريعة الانحلال بالماء، وهي ذات قساوة منخفضة وبالتالي كل هذه العوامل تسرع تفتتها وانحلال المادة الدوائية. [31,30]

كانت قيم $f_1 < 15$ وقيم $f_2 > 50$ وهذا يؤكد اختلاف سلوك الانحلال بين جفادات الصيغة L6 ومضغوطات الصيغة F9 كما هو ظاهر عند المقارنة بين منحنيي الانحلال.

توافقت نتائج هذه الدراسة مع دراسة قام بها الباحث Yagmur وزملاؤه عام 2020 حيثُ قاموا بتحضير مضغوطات سريعة التفتت في الفم لمادة الـ Deferasirox بطريقتي الضغط المباشر والتجفيد، وكانت الجفادات قد أبدت زمن تفتت أقل ومعدل انحلال أعلى بالمقارنة مع المضغوطات المحضرة بالضغط المباشر [32].

الخلاصة

في هذه الدراسة تم تحضير مضغوطات الأوندانسيبترون هيدروكلورايد سريعة التفتت في الفم بطريقتي الضغط المباشر والتجفيد، بالنسبة للمضغوطات المحضرة بطريقة الضغط المباشر كانت مضغوطات الصيغة الحاوية على مشاركة بكمية متساوية من المفككات عالية الأداء (Kollidon CL, Ac-di-sol) قد أظهرت أقل زمن تفتت وأعلى معدل انحلال بالمقارنة مع باقي الصيغ.

أما بالنسبة للجُفادات تبين أن تلك الحاوية على أعلى تركيز من المانيتول 60% وعلى كلا العاملين الرابطين الجيلاتين والبولي فينيل بيروليدون قد أبدت أفضل مظهر خارجي مع مقاومة ميكانيكية جيدة وزمن تفتت سريع وتم اختيارها كأفضل صيغة تم تحضيرها بطريقة التجفيد.

كانت الجفادات ذات زمن تفتت أسرع ومعدل انحلال أعلى بالمقارنة مع المضغوطات المحضرة بالضغط المباشر.

References:

1. Aulton, M.E. The Design And Manufacture of Medicines. Churchill Livingstone Elsevier 3rd.ed.2007,431-438.
2. Kushagra, K. Gauravi, X. Suresh, K. Aashish, P. 'Fast Dissolving Tablets- A Novel Approach', International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences. 2016, 5(2): 311-322.
3. Deshpande, K. Ganesh, N. Orodispersible Tablets: An Overview Of Formulation And Technology, International Journal of Pharma And Bio Sciences, 2011.02 (01):726-734.
4. Amar, I. Oussama, M. Tamim, H. 'Orally Disintegration Tablets – Patient Friendly Tablets', Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2015, 32(1):135- 142.
5. European Pharmacopeia, 7th edition.
6. Laughlin, R. Banbury, S. Crowley, K. Orally Disintegrating Tablets: The Effect of Recent FDA Guidance on ODT Technologies and Applications ,Pharmaceutical Technology ,<http://www.pharmatech.com>, 2009.
7. Priyanka, N. Kusum, P. Iti, C. Madhu, V. Mohd, Y. Rajat, S. Nandini, G. 2011. 'Orally disintegrating tablets : formulation, preparation Techniques and evaluation', Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2011, 01: (04): 35-45.
8. Sunil, K. Vijay, K. 'An overview on recent trends of fast dissolving drug delivery system', MIT International Journal of Pharmaceutical Sciences. 2016, 57: 1- 8.
9. Dali, S. Subhashis, C. 'Mouth Dissolving Tablets I: An Overview of Formulation Technology', scientia pharmaceutica. 2009, 77: 309-326..
10. Ujjwal, N. Satinderjeet, S. Ramandeep, S. Satinder, K. 'Fast Dissolving Tablets as A Novel Boon: A Review', Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological. 2014, 2(1):5-26.
11. Pramod, K. 'LYOPHILIZATION: AN IMPORTANT FORMULATION TECHNIQUE', Int. J. Pharm. Sci. Rev. Re. 2019, 7:11- 17.
12. HICKS, H. SIMPSON, M. 'Clinical Pharmacokinetics of Ondansetron. A Review', J. Pharm. Pharmacol. 1996, 48: 774-781.
13. Rahul ,Ch. Zahra, H. Farhan, A. Alan, S. The role of formulation excipients in the development of lyophilized fast-disintegrating tablets, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2009,(72):119-129.
14. Roula, S. Wassim, A . Mustafa, C. Preparation And Characterization Of New Oral Lyophilizates Containing A Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2011, 3(3):108-114.
15. British Pharmacopoeia, 2012.
16. Umalkar, M. Gajanan, P. Awate, S. 'Formulation and Evaluation of Ondansetron HCL Mouth Dissolving Tablet', *Journal of Pharma and Drug Regulatory Affairs*. 2015, 42: 31-36.
17. Daisy, K. Vengatesh, K. Elango, R. Devi ,N. Deattu, P. 'Formulation and Evaluation of Floating tablets of Ondansetron Hydrochloride', *International Journal of Drug Development & Research*. 2012, 35: 265-274.
18. Niazi. Handbook Of pharmaceutical Manufacturing Formulation ,Taylor & Francis. 2004, vol.1.
19. Bhalani, N. Rajendra, K. 'Development of Fast Dissolving Tablets Containing Fexofenadine Hydrochloride Prepared by Lyophilization Technique', *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2019, 7:527-540.

20. Karsono, M. Juanita, T. Ditya, F. 'Formulation of Ibuprofen Orally Disintegrating Tablets.2014, 5:1590-1597.
21. Sandeep, R. Narayana, C. Prashant, N.. 'COMPARATIVE STUDY OF SUPERDISINTEGRANTS USING ANTIEMETIC DRUG AS A MODEL', *Nitte University Journal of Health Science*.2015, 5: 40-44.
22. USP-NF.30 th ed, 2007.
23. Lakhvir, K. Gurjeet, S. Satinder, K. Dhawan, K. 'Escalation of Drug Effectiveness by Incorporation of Superdisintegrants: A Review', *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*.2019,2:149-156.
24. Issa,A. Mansour,O. Hammad ,T. Comparative Study of Different Formulations of Chlorpheniramine Maleate Orally Disintegrating Tablets , *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*.2014,28(2):234-239.
25. Doke,O.Patil,M.Development and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Diltiazem Hydrochloride, *International Journal Research*.2015,6(4):493-501.
26. Loka, M. Manjunatha ,S.Manikanta, K. Formulation And Evaluation Of Etodolac Mouth Dissolving Tablets, *Asian Journal. Pharm. Res*.2014,4(1):56-59.
27. Sateesh k, Biniam p, Selamu, K. 'Effect of Combination of Superdisintegrants on the Dissolution Rate: Meclizine Hydrochloride Fast Dissolving Tablets', *Science, Technology and Arts Research Journal*.2015, 4: 124-28.
28. Pikal, M.Freeze drying, in *Encyclopaedia of pharmaceutical Technology* ,3rd ed. 2007, 3,1807-1833.Informa health care.
29. Samia M. Omar, B. Fathy, I. AbdAlla, C. 'Effect of Mannitol on Physical Characters of Lyophilized Fast-Disintegrating Tablets', *ISSN: 2357-0547 (Print) Research Article / JAPR*.2017, 1(4)228-233
30. Raguia, A. Shoukri a, Iman, S. Rehab, N. Shamma a. 'In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*.2009, (73):162-171.
31. Row, R.Sheskey, P, Quinn,M.Exipients *Pharmaceutical Press,USA*,6thed.2009,581-585.
32. Yagmur, A. Tugba, G. Nihan, I. Meltem, C., Levent, O. Selma, S. 'Characterization and comparison of deferasirox fast disintegrating tablets prepared by direct compression and lyophilization methods', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*.2020, (57):1-8.