

Study of the effect of plasticizers on the properties of enteric coated diclofenac sodium tablets using Eudragit L

Dr. Tamim Hammad*
Taimmaa Mansour**

(Received 1 / 10 / 2023. Accepted 26 / 11 / 2023)

□ ABSTRACT □

This research aims to study the effect of the type and quantity of plasticizers on the release of diclofenac sodium from its enteric-coated tablets.

Several formulations of enteric coated diclofenac sodium tablets were prepared using Eudragit L as a polymer at a concentration of 2%. The different properties of granules and tablets (before and after coating) were evaluated. The effect of different plasticizers (propylene glycol and Span 80 at concentrations of 15% and 30% by weight of the solid polymer) on the release of diclofenac sodium from enteric-coated tablets was studied. The plasticizers used had no significant effect on the release of diclofenac sodium in 0.1N HCl medium. Whereas the percentage of diclofenac sodium released into the phosphate buffer (pH = 6.8) increases from formulas containing the propylene glycol (PG) plasticizer compared to formulas containing the Span 80 plasticizer. The released percentage of diclofenac sodium also increased by increasing the concentration of PG plasticizer, while the released percentage of diclofenac decreased by increasing the concentration of Span 80 plasticizer.

Key words: Diclofenac sodium, Enteric coating, Eudragit L, Plasticizer.



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 -Lattakia -Syria. tamimhahd@gmail.com

** Postgraduate student -Industrial pharmacy -Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology -Faculty of Pharmacy -Tishreen University -Lattakia -Syria. tymmamansour@gmail.com

دراسة تأثير الملدنات على خصائص مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم الملبسة معويًا باستخدام Eudragit L

د. تميم حماد*

تيماء منصور**

(تاريخ الإبداع 1 / 10 / 2023. قبل للنشر في 26 / 11 / 2023)

□ ملخص □

تهدف هذه الدراسة إلى دراسة تأثير نوع وكمية الملدنات على خصائص مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم الملبسة معويًا.

حضرت عدة صيغ من مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم الملبسة معويًا باستخدام Eudragit L كبلمر بتركيز 2%. قيمت الخصائص المختلفة للحثيرات قبل الضغط، وكذلك خصائص المضغوطات قبل وبعد التلبس. دُرس تأثير الملدنات المختلفة (البروبيلين غليكول والسبان 80 بتركيز 15% و30% من وزن البلمر الصلب) على تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة معويًا. لم يكن للملدنات المستخدمة تأثير هام على تحرر ديكلوفيناك الصوديوم في وسط من حمض كلور الماء 0.1N. كما أظهرت النتائج أنّ النسبة المئوية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم في الوقاء الفوسفاتي (pH= 6.8) تزداد من الصيغ الحاوية على ملدن PG بالمقارنة مع الصيغ الحاوية على ملدن Span 80. كذلك ازدادت النسبة المئوية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم عند زيادة تركيز ملدن PG، بينما قلّت النسبة المتحررة من الديكلوفيناك عند زيادة تركيز ملدن Span 80.

الكلمات المفتاحية: ديكلوفيناك الصوديوم، التلبس المعوي، Eudragit L، ملدن.

مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04



حقوق النشر

* أستاذ مساعد - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. tamimhahd@gmail.com
** طالبة ماجستير - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. tymmamansor@gmail.com

مقدمة

يعدّ طريق إيتاء الدواء فمويًا أكثر طرق إيتاء الدواء شيوعاً، ولا سيّما الأشكال الصيدلانية الصلبة، ولعلّ أهمها وأكثرها انتشاراً هي المضغوطات، وذلك بسبب المزايا العديدة التي تتمتع بها أهمها الثبات، ودقة الجرعة، والإنتاجية العالية، والتكلفة المنخفضة مما يجعلها مفضلة على المستوى العلاجي والصناعي [1] [2] [3].

تهدف الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر إلى التحكم بمعدل، وزمن، ومكان تحرر الدواء حيث تمّ تصميم الأشكال الصيدلانية الملبسة معويًا (Enteric coating) لتتجاوز المعدة وتحرّر الدواء في الأمعاء الدقيقة بعد تناولها فمويًا [4] [5].

تشير كلمة معوي (Enteric) إلى الأمعاء الدقيقة لذلك يمنع التلبس المعوي تحرر الدواء قبل وصوله إلى الأمعاء باستثناء كمية محدودة (10%) يسمح بها دستور الأدوية الأمريكي. يُستخدم في التلبس المعوي عادةً إمّا منتجات طبيعية كالشموع، أو بلمرات تكون غير منحلة عند درجات حموضة (pH) منخفضة، وتصبح قابلة للانحلال عند pH أعلى (5-7). تتضمن أبرز أهداف التلبس المعوي حماية المواد الدوائية من تأثير بيئة المعدة الحامضية، وحماية المعدة من التقرح المعدي والتأثير المخرش لبعض الأدوية التي تسبب اضطرابات هضمية ومعديّة [6] [7] [8].

تعدّ تقنية التلبس بالطبقة الرقيقة أو التلبس بالفلم عملية التلبس الأكثر شيوعاً واستخداماً في الوقت الحالي، وتتضمن تطبيق طبقة رقيقة مستمرة على سطح الشكل الجرعي الصلب كالمضغوطات والكبسولات، وذلك من خلال إرذاذ سائل التلبس (محلول أو معلق) على سطح النوى المعدة للتلبس [1].

يحوي سائل التلبس بشكل أساسي على بلمرات مشكلة لطبقة التلبس، ومن بين أكثر البلمرات المستخدمة في التلبس المعوي Eudragit L وهو بلمر أكريلي لا يذوب في درجات الحموضة المنخفضة (المعدة)، لكن بارتفاع درجة الحموضة نحو الاعتدال في الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة ينحل تدريجياً [1] [6] [9].

تعتبر الملدنات من أهم مكونات صيغة سائل التلبس وهي مركبات غير طيارة ذات وزن جزيئي منخفض ودرجة غليان مرتفعة، والتي تضاف عادةً إلى البلمرات المشكلة لطبقة التلبس من أجل تحسين خصائصها الفيزيائية من خلال زيادة مرونتها، وتحسين التصاقها بسطح النواة وتقليل خطر التشقق والتشقق، وذلك لأنّ معظم مولدات الأفلام المستخدمة في التلبس تكون هشة وغير مرنة. حيث تدمج جزيئات الملدن بين جزيئات البلمر مما يؤدي لزيادة الحجم الحر وحركية السلاسل، وتخفيف الإجهاد الناتج عن تقلص طبقة التلبس أثناء التجفيف. كذلك يعتمد التحرر اللاحق للدواء على نوع وتركيز الملدنات إلى حد كبير. بشكل عام يفضل استخدام ملدن منحل في المحل المستخدم في تحضير سائل التلبس، وأن يفي بجميع معايير التوافق مع البلمر المستخدم [1] [10] [11].

يعدّ ديكلوفيناك الصوديوم من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs) التي تنتمي إلى عائلة فينيل حمض الخل وله خصائص مضادة للالتهاب مرتبطة بتنشيط اصطناع البروستاغلاندين وخواص مسكنة للألم ومضادة للحمى تشترك فيها مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى. يعمل ديكلوفيناك الصوديوم عن طريق تثبيط Cyclo-oxygenase (COX-1:COX-2) وتنشيط اصطناع البروستاغلاندين-E2 (PGE2) والبروستاسيكلين والثرومبوكسان وهي مكونات أساسية في الاستجابة الالتهابية المسببة للألم. يستخدم في علاج الآلام الحادة والمزمنة المرتبطة بالحالات الالتهابية، حيث يستخدم في الحالات الروماتيزية مثل التهاب المفاصل الروماتيدي، التهاب الأوتار، التهاب الفقار اللاصق، التهاب الجراب، وعرق النسا وفي حالات التهابية أخرى مثل عسر

الطمث، آلام الظهر، النقرس الحاد، إصابات الأنسجة الرخوة الحادة، آلام الأسنان، هشاشة العظام، العمليات الجراحية البسيطة، آلام بعد الولادة والصداع. تعدّ مشاكل واضطرابات الجهاز الهضمي من التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً لديكلوفيناك الصوديوم مثل (الغثيان، الإقياء، فقدان الشهية، عسر الهضم، إسهال، ألم بطن، تطبل، نزف معدي معوي، وقرحة هضمية) مما شجع على اختياره لكي يصمّم بشكل آجل التحرّر [12] [13].
تتمثل أهمية البحث بحماية المعدة من التأثيرات الجانبية الهضمية والاضطرابات المعدية المرتبطة بديكلوفيناك الصوديوم باستخدام التلبس المعوي بالإضافة إلى تأثير الملدنات على خصائص التلبس.
يهدف هذا البحث إلى دراسة تأثير نوع وكمية الملدن على خصائص مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم الملبسة معوياً باستخدام Eudragit L.

طرائق البحث ومواده

المواد

لاكتوز، النشاء، شمعات المغنزيوم، ديكلوفيناك الصوديوم (شركة هيومن فارما للصناعات الدوائية)، بولي فينيل بيروليدون PVP (Titan Biotech, India)، الإدراجيت ل (Eudragit L)، برولين غليكول، السبان 80، ملون (Otokemi, Mumbai, India)، فوسفات أحادية البوتاسيوم (Otokemi, Mumbai, India)، هيدروكسيد الصوديوم (Surechem Products LTD, United Kingdom)، حمض كلور الماء 37% (Merk, Germany)، الإيزوبروبانول (Merk, Germany)، كحول 95% (Sham lab, Syria).

الطرائق

تحضير محلول من حمض كلور الماء (pH=1.2)

تمّ تحضير 1 لتر من محلول حمض كلور الماء بإضافة (8.28 مل) من (HCl 0.1N) تركيزه (37%)، كثافته (1.189 غ/مول)، ووزنه الجزيئي (36.4611 غ/مول) إلى بالون معايرة سعة 1000 مل يحوي كمية من الماء المقطر، وبعد المزج الجيد تمّ إكمال الحجم بالماء المقطر إلى خط العيار، ومن ثمّ التأكد من ضبط درجة الحموضة (pH) عند 1.2 باستخدام مقياس pH، وذلك بإضافة حمض أو قلوي.

تحضير محلول دارئ فوسفاتي (pH=6.8)

تمّ تحضير الوقاء الفوسفاتي pH=6.8 حسب دستور الأدوية الأمريكي USP36-NF31 بالطريقة التالية:
أ- تحضير محلول فوسفات أحادية البوتاسيوم (0.2 M) بحل 27.22 غ من الفوسفات أحادية البوتاسيوم في بالون معايرة سعة (1000 مل) يحوي كمية مناسبة من الماء المقطر، والاستعانة بالحمام المائي ذي الأمواج فوق الصوتية حتى تمام الانحلال، ثمّ الإكمال حتى خط العيار بالماء المقطر.

ب- تحضير محلول ماءات الصوديوم (0.2 M) بحل 8 غ من ماءات الصوديوم في بالون معايرة سعة (1000 مل) يحوي كمية مناسبة من الماء المقطر ثمّ أكمل الحجم حتى خط العيار.

ت- نقل 50 مل من المحلول (أ) إلى بالون معاير سعة 200 مل، ثمّ إضافة 22.4 مل من المحلول (ب)، وإكمال الحجم بالماء المقطر حتى خط العيار، ومن ثمّ ضبط درجة حموضة المحلول بوساطة مقياس pH عند pH=6.8، وذلك بإضافة حمض أو قلوي.

تحضير المضغوطات الحاوية على ديكلوفيناك الصوديوم

بعد القيام بعدد من التجارب الأولية تم الوصول إلى صيغة مضغوطات (الصيغة الأم) جيدة الخواص من حيث المظهر الخارجي، التفتت، القساوة والهشاشة (الجدول 1)، وهذه المضغوطات خضعت فيما بعد لعملية التلييس، حيث تم تعديل متغيرات التلييس (نوع وتركيز الملدن) وهو الهدف من الدراسة، ولم يتم تعديل صياغة نوى المضغوطات (خارج نطاق الدراسة). حضرت المضغوطات بالضغط بعد التحثير الرطب، وذلك بمزج مكونات الطور الداخلي (ديكلوفيناك الصوديوم، لاكتوز (ممدد)، نشاء (مفكك داخلي))، ثم إضافة كمية مناسبة من العامل الرابط PVP كحولي بتركيز 15%، ومزجت المكونات حتى الوصول إلى عجينة قابلة للتحثير، ومن ثم التحثير باستخدام المحثرة الهزازة (Erweka AR 401/Germany)، بعد ذلك جفقت الحثيرات الناتجة بالفرن (Carbolite/UK) بدرجة حرارة 50 درجة مئوية لمدة 15-30 دقيقة، وتمت مجانسة الأبعاد باستخدام مناخل ذات أبعاد (355-500) ميكرومتر، ثم أضيف الطور الخارجي المكون من شمعات المغنزيوم 1% والنشاء 5% (مفكك خارجي) من وزن الحثيرات الجافة، ومن ثم الضغط باستخدام آلة الضغط الدوارة.

الجدول 1. الصيغة الأساسية لمضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم المحضرة بالضغط بعد التحثير الرطب

المكونات	دور المواد في الصيغة	الكميات (ملغ)
ديكلوفيناك الصوديوم	مادة فعالة	50
لاكتوز	ممدد	300
نشاء	مفكك داخلي	5%
PVP كحولي 15%	عامل رابط	كمية كافية
نشاء	مفكك خارجي	5%
شمعات المغنزيوم	مزلق	1%
الوزن الفعلي للمضغوظة		400

تلييس المضغوطات الحاوية على ديكلوفيناك الصوديوم

تحضير محاليل التلييس

تم تحضير محاليل التلييس باستخدام Eudragit L كبلر مولد للفلم بتركيز 2% في كافة الصيغ المحضرة، واستخدام البروبيلين غليكول (PG) كملدن بتركيز 15%، و30% من وزن البلمر الصلب الجاف في كل من الصيغتين 1 و2 على التوالي، واستخدام السبان 80 (Span 80) كملدن بتركيز 15%، و30% من وزن البلمر الصلب الجاف في كل من الصيغتين 3 و4 على التوالي. تم استخدام محل الإيزوبروبانول في جميع الصيغ المحضرة، والاستعانة بالتحريك بالأموح فوق الصوتية لمدة 45 - 60 دقيقة حتى تمام الانحلال الكامل، وبعد القيام بعدد من التجارب المبدئية تم الوصول إلى 5 صيغ لسائل التلييس المستخدم لتلييس مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم (الجدول 2). في التجارب الأولية فقط تمت الاستعانة بإضافة ملون (أصفر غروب الشمس) لمحلول التلييس من أجل التحقق من تشكل طبقة التلييس المتجانسة عياناً حول نوى المضغوطات. كما تم قياس سماكة طبقة التلييس باستخدام Digital Electronic Caliper للتأكد من الوصول إلى سماكة مناسبة للتلييس المعوي، وإجراء فحص التفتت على المضغوطات الملبسة للتأكد من مقاومتها للوسط الحمضي لمدة 2h، وبالتالي ضبط عملية التلييس والوصول إلى صيغة محلول تلييس ملائمة لعملية التلييس المعوي المقاوم لحموضة المعدة.

إجراء عملية التلييس

أجريت عملية التلييس باستخدام قدر التلييس التقليدي، وجُهزت نوى المضغوطات قبل البدء بعملية التلييس وذلك بتسخين القدر والنوى باستخدام مصدر حراري خارجي، وتم ضبط سرعة دوران قدر التلييس على 120 دورة/دقيقة، ثم البدء بإرذاذ محلول التلييس على سطح نوى المضغوطات باستخدام مرز يدوي بمعدل 1 مل/دقيقة تقريباً، مع التجفيف يدوياً باستخدام نفس المصدر الحراري بعد كل عملية إرذاذ وتم تكرار العملية حتى الحصول على طبقة تلييس كاملة ومستمرة بالسماكة وزيادة الوزن المطلوبة.

الجدول 2. صيغ محلول التلييس المختلفة المستخدمة لتلييس مضغوطات ديكولوفيناك الصوديوم

F4	F3	F2	F1	F0	
+	+	+	+	+	Eudragit L
-	-	-	+	-	Propylene glycol (15%)*
-	-	+	-	-	Propylene glycol (30%)*
-	+	-	-	-	Span 80 (15%)*
+	-	-	-	-	Span 80 (30%)*
1200	1200	1200	1200	1200	عدد مرات تطبيق سائل التلييس على المضغوطات

* من وزن البلمر الصلب

الاختبارات المجراة خلال تحضير المضغوطات**الاختبارات المجراة على الحثيرات****• قياس انسيابية وقابلية انضغاط الحثيرات [14]**

أجريت على الحثيرات المعدة للضغط مجموعة من الفحوص تتضمن الكثافة الظاهرية Bulk density وكثافة الرتب Tapped density باستخدام جهاز تحديد الكثافة (315 USP)-TD2V230 (sotax-tap density tester) و Carr's index وفق Mat/Switzerland، وتم حساب منسب هاوسنر Hausner index (H)، ومنسب قابلية الانضغاط Carr's index وفق ما يلي:

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

$$TD = m/V_f \quad (2)$$

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

$$\text{Carr's index} = 100[(V_0 - V_f) / V_0] \quad (4)$$

حيث M: وزن عينة الحثيرات، V_0 : الحجم البدئي قبل الرتب، V_f : الحجم النهائي بعد الرتب.

بشكل عام يتم إجراء الاختبارات على الحثيرات قبل وبعد إضافة المزلق، ويوصى بإعادة الاختبار ثلاث مرات، تعتبر الحثيرات ذات انسيابية مناسبة إذا كانت قيمة منسب هاوسنر H أقل من 1.25، وقيمة منسب قابلية الانضغاط Carr's index أقل من 25%.

• تحديد رطوبة الحثيرات [1] [15] [16]

تختلف نسبة الرطوبة المتبقية المقبولة في الحثيرات المعدة للضغط بحسب طبيعة المادة الفعالة وبحسب الاستخدام، وتتراوح هذه النسبة عموماً بين (1-6)%. تم تحديد الرطوبة المتبقية باستخدام جهاز الأشعة تحت الحمراء

(Kern RH 120-3/ Germany)، ومن ثمّ تحديد المحتوى من الرطوبة مباشرةً عند ثبات النسبة المئوية للرطوبة المبيّنة على شاشة الجهاز على شكل نسبة مئوية.

الاختبارات المجراة على المضغوطات قبل التلبس

• اختبار المظهر الخارجي [17] [18]

تمّ فحص المضغوطات عيانيًا للتأكد من عدم وجود عيوب ظاهرة كالشقوق والتلعق، حيث يتضمّن المظهر العام للمضغوظة عدد من الخصائص مثل شكل المضغوظة، اللون، وجود أو عدم وجود رائحة، العيوب الفيزيائية والتناسق.....إلخ.

• اختبار تجانس الوزن [14]

تمّ وزن 20 مضغوظة بشكلٍ إفرادي على ميزان حساس وحساب الوزن الوسطي، ثمّ تمّ حساب انحراف وزن كل مضغوظة عن الوزن الوسطي، يجب أن يكون الانحراف في وزن المضغوظة ضمن الحدود المسموح بها دستوريًا تعتبر المضغوظات مقبولة من حيث تجانس الوزن إذا تجاوزت مضغوظتان على الأكثر الاختلاف المسموح به دستوريًا ($\pm 5\%$)، ولم تتجاوز أي منها ضعف هذا الاختلاف.

اختبار تجانس المحتوى [19]

يجرى الاختبار باستخدام طريقة تحليلية مناسبة، حيث حدّد محتوى المادة الفعالة لعشر مضغوظات مأخوذة عشوائيًا وتمتّ معايرة المادة الفعالة في كل منها بحل كل مضغوظة بكمية من الوقاء الفوسفاتي ($\text{pH}=6.8$) حوالي 100 مل، ووضعها على محرّك مغناطيسي لمدة 30 دقيقة، ثمّ قيست امتصاصية ديكلوفيناك الصوديوم باستخدام مقياس الطيف الضوئي (Jasco V-530/vis-spectrophotometer/Japan) عند طول موجة 275 نانومتر بعد إجراء الترشيح بمراشح ميكرونية والقيام بعمليات التمديد المناسبة، ثمّ تمّ حساب المحتوى الوسطي من المادة الفعالة بشكل نسبة مئوية، ثمّ تقييم النتائج وفقًا لمعايير دستور الأدوية الأمريكي إذ تمّ حساب قيمة القبول Value Acceptance والتي تعطى بالعلاقة الآتية:

$$AV = |M-X| + K.S \quad (5)$$

حيث:

X: المتوسط الحسابي للنسبة المئوية لمحتوى المضغوظات.

M: قيمة مرجعية تعتمد على قيمة X:

• إذا كان $X < 98.5\%$ فإن قيمة $M = 98.5$.

• إذا كان $X > 101.5\%$ فإن قيمة $M = 101.5$.

• عندما $98.5\% < X < 101.5\%$ فإن قيمة $M = X$.

S: قيمة الانحراف المعياري للنسبة المئوية لمحتوى المضغوظات.

k: قيمة ثابتة تتعلق بعدد المضغوظات حيث إن ($k=2.4$ عندما $n=10$) و ($k=2$ عندما $n=30$).

تقبل الصيغة من حيث تجانس المحتوى إذا كانت قيمة $AV \geq 15$. إذا كانت قيمة AV أكبر من قيمة 15 يتمّ اختبار 20 مضغوظة إضافية مسحوية عشوائيًا، وتُحسب قيمة AV للمضغوظات الثلاثين، عندها يجب أن تكون قيمة $AV \geq 15$ والمحتوى الإفرادي لكل مضغوظة $x_i: M * 0.75 < x_i < M * 1.25$ ليتمّ قبول الصيغة.

• اختبارات المقاومة الميكانيكية [14]

تمّ تقييم قساوة ما لا يقلّ عن 6 مضغوطات باستخدام جهاز اختبار القساوة (Erweka TBH 200/Germany) تعتبر القوة التي تبلغ حوالي 4 كغ/سم² الحد الأدنى لقساوة المضغوطات. بالنسبة لاختبار الهشاشة أخذت عينة من المضغوطات بحيث يكون وزنها أقرب ما يمكن لـ 6.5 غ. تمّ وضعت في جهاز اختبار الهشاشة (Logan instrument corp.; FAB-2/Germany) الذي يضبط بحيث يدور 100 دورة بمعدل 25 دورة/ الدقيقة، وتعد الهشاشة مقبولة في حال لم تتجاوز 1%.

• اختبار التفتت [14]

تمّ إجراء اختبار التفتت باستخدام جهاز السلة الهزازة (Erweka ZT 52/ Germany)، حيث أخذت 6 مضغوطات ووضعت كل منها في أنبوب من أنابيب جهاز السلة الهزازة، ثمّ تمّ تشغيل عند درجة حرارة 37 ± 0.5 م° باستخدام الماء كوسط تفتت. يعتبر الاختبار مقبولاً وفق دستور الأدوية الأمريكي في حال تفتتت جميع المضغوطات خلال زمن أقل من 30 دقيقة، في حال فشلت مضغوة أو اثنتين في الاختبار يعاد الاختبار على 12 مضغوة أخرى، وهنا يعتبر الاختبار مقبولاً في حال تفتت ما لا يقل عن 16 مضغوة من المضغوطات السابقة خلال 30 دقيقة.

• اختبار الانحلال [14] [20]

أجري اختبار الانحلال في الزجاج in-vitro باستخدام جهاز الانحلال (Erweka DT 600/ Germany) وفقاً لمتطلبات دستور الأدوية الأمريكي باستخدام الوقاء الفوسفاتي كوسط انحلال، والمجداف بسرعة 50 دورة/دقيقة عند درجة حرارة 37 درجة مئوية.

الاختبارات المجراة على المضغوطات الملبسة

• اختبار المظهر الخارجي [21]

تمّ إجراء فحص عياني للمضغوطات الملبسة للتأكد من تجانس توزع طبقة الملون وبالتالي تجانس طبقة التلييس عيانياً، والتحقّق من ملمس السطح ومرونته.

• اختبارات تجانس الوحدات الجرعية [14] [19]

أجري اختبار تجانس الوزن وتجانس المحتوى على المضغوطات بعد التلييس بنفس الطريقة المتبعة على المضغوطات قبل التلييس.

• اختبارات المقاومة الميكانيكية [14]

أجري اختبار القساوة واختبار الهشاشة على المضغوطات بعد التلييس بنفس الطريقة المتبعة على المضغوطات قبل التلييس.

• اختبار زيادة الوزن [22]

تمّ تجفيف المضغوطات بدايةً قبل تلييسها في قدر التلييس لمدة 10 دقائق، بحيث تكون حرارة سرير المضغوطات حوالي 44-45 درجة مئوية، بعد ذلك تمّ أخذ عينة عشوائية من المضغوطات من أماكن مختلفة من قدر التلييس، وتمّ حساب الوزن الوسطي للعينة، وعند الانتهاء من عملية التلييس تمّ أخذ عينة عشوائية من أماكن مختلفة من قدر التلييس من أجل كل صيغة وحسب الوزن الوسطي لها، ثمّ تمّ حساب زيادة الوزن باستخدام العلاقة التالية:

$$W.G (\%) = [(W_F - W_I) / W_I] * 100 \quad (6)$$

حيث W_F : الوزن النهائي للمضغوطات بعد التلبس، W_I : الوزن الأولي للمضغوطات قبل التلبس.

• قياس سماكة طبقة التلبس [23]

تمّ قياس سماكة طبقة التلبس المتشكلة من خلال استخدام مسطرة Gilbert Digital Electronic Caliper لتحديد سماكة 6 مضغوطات غير ملبسة، و6 مضغوطات ملبسة من كل صيغة، ثمّ حساب متوسط سماكة طبقة التلبس لكل صيغة، وذلك بطرح متوسط سماكة المضغوطات قبل التلبس من متوسط سماكة المضغوطات بعد التلبس وتقسيم النتائج على 2.

• اختبار التفتت [24]

تمّ إجراء اختبار التفتت حسب دستور الأدوية البريطاني BP باستخدام جهاز السلة الهزازة. تمّ أخذ 6 مضغوطات من كل صيغة، ووضعت مضغوطة واحدة في كل أنبوب من أنابيب جهاز السلة الهزازة، ثمّ تمّ تشغيل الجهاز عند درجة حرارة 37 ± 0.5 ، وباستخدام وسط مشابه لحمض المعدة (HCl 0.1N) كوسط تفتت بدايةً. يجب ألا تظهر المضغوطات أية علامات للتشقّق أو التلبس بعد مرور 2h في الوسط الحمضي (HCl 0.1N). وضعت بعد ذلك في محلول الوقاء الفوسفاتي (pH = 6.8) من أجل التفتت، بحيث يجب أن تفتت المضغوطات في الوقاء الفوسفاتي (pH = 6.8) خلال 1h.

• اختبار الانحلال [14] [20]

أجري اختبار الانحلال على 6 مضغوطات وفقاً لمتطلبات دستور الأدوية الأمريكي USP باستخدام (Apparatus I) كجهاز انحلال بسرعة 50 دورة/دقيقة عند درجة حرارة 37 درجة مئوية. وضعت المضغوطات في 900 مل من حمض كلور الماء (0.1N) لمدة 2 ساعة، ثمّ نقلت إلى 900 مل من الوقاء الفوسفاتي (pH = 6.8) لمدة 75 دقيقة. تمّ سحب عينات (5 مل) بفواصل زمنية معينة مع التعويض بـ 5 مل من وسط الانحلال. رشّحت العينات باستخدام مرشح ميكرونية، ثمّ قيست امتصاصية ديكلوفيناك الصوديوم في العينات المسحوبة بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 275 نانومتر، ثمّ عوضت قيم الامتصاصيات في المعادلتين 7، 8 لحساب الكميات المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم:

$$y = 0.3188x + 0.008, R^2 = 0.9991 \quad (7)$$

$$y = 0.5145x + 0.007, R^2 = 0.9993 \quad (8)$$

التحليل الإحصائي

حلّلت البيانات إحصائياً باستخدام برنامج SPSS 26، وقد اعتبرت النتائج ذات أهمية إحصائية أو دلالة معنوية إذا كانت قيمة P-value أصغر أو تساوي 0.05.

النتائج والمناقشة

الاختبارات المجرة خلال تحضير المضغوطات

الاختبارات المجرة على الحثريات

قياس انسيابية وقابلية انضغاط الحثريات

يوضح الجدول 3 نتائج فحوص الانسيابية وقابلية انضغاط الحثريات وفق الصيغة الأساسية. لوحظ من الجدول أنّ قيمة منسب هوسنر قبل التزليق (1.20)، وقيمة منسب قابلية الانضغاط قبل التزليق (17.08%)، وبالتالي دلّت على قيم

انضغاطية وانسيابية متوسطة. كما لوحظ أنه بعد إضافة المزلق بلغت قيمة منسب هوسنر (1.14)، وقيمة منسب قابلية الانضغاط (12.59%)، وبالتالي تحسنت الانسيابية وقابلية الانضغاط حيث أصبحت جيدة بعد إضافة المزلق [14].

الجدول 3. نتائج اختبارات كثافة الحثيرات (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري) (n=3)

CAR%	H	TD	BD	
17.08 ± 0.851	1.20 ± 0.027	0.673 ± 0.026	0.558 ± 0.04	قبل إضافة المزلق
12.59 ± 0.868	1.14 ± 0.006	0.651 ± 0.067	0.569 ± 0.023	بعد إضافة المزلق

تحديد رطوبة الحثيرات

بلغ متوسط الرطوبة لثلاث عينات من الحثيرات $2.14 \pm 0.19\%$ (M±SD) وهي قيمة مناسبة للحصول على مضغوطات بخواص انضغاط مناسبة [1].

الاختبارات المجرأة على المضغوطات قبل التلبيس

كانت المضغوطات المحضرة متجانسة المظهر، والسطح الخارجي أملس دون وجود تشققات، أو علامات تقلع أو تقعب، بالإضافة لعدم وجود أي رائحة غريبة للمضغوطات المحضرة. كانت نتائج اختبار تجانس وزن المضغوطات مقبولة دستورياً حيث بلغ متوسط وزن المضغوطات 405.455 ملغ وكانت جميع انحرافات وزن المضغوطات العشرين عن الوزن الوسطي ضمن المجال الدستوري ($5 \pm$) [14]. كما كانت المضغوطات المختبرة مقبولة دستورياً من حيث تجانس المحتوى لأن قيمة AV (قيمة القبول) أصغر من 15 [19]. بالنسبة لنتائج اختبارات المقاومة الميكانيكية يوضح الجدول 4 أبعاد المضغوطات المحضرة ونتائج اختبارات الهشاشة والقساوة، حيث بلغت الهشاشة 0.47%، وكانت أصغر من 1% فهي مقبولة دستورياً [14].

الجدول 4. نتائج اختبارات مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم قبل التلبيس (السماكة، القطر، الهشاشة، والقساوة)

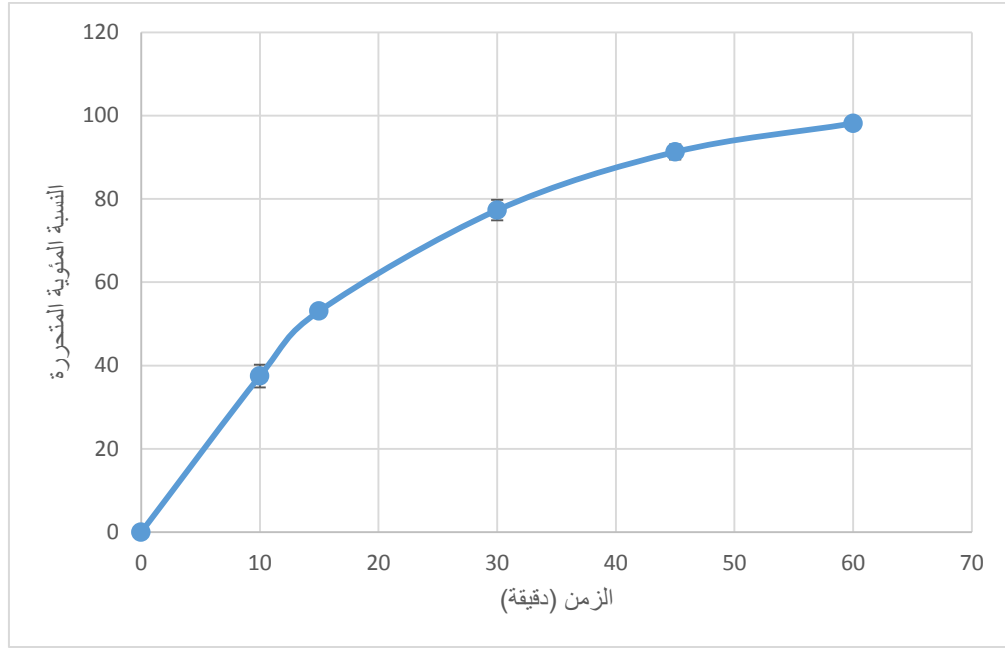
السماكة (ملم) (M±SD)	القطر (ملم) (M±SD)	الهشاشة (%)	القساوة (كيلو باسكال) (M±SD)
5.52 ± 0.01	9.05 ± 0.04	0.47%	10.67 ± 0.856

أما فيما يتعلق باختبار التفنت فقد تفنتت جميع المضغوطات بزمن أقل من 30 دقيقة وبالتالي توافقت مع القيمة المرجعية بالنسبة للمضغوطات غير الملبسة وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي [14].

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

الجدول 5. نتائج اختبار انحلال مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم غير الملبسة (n=6)

النسبة المئوية المنحرفة ± الانحراف المعياري	الزمن (دقيقة)
0	0
37.49 ± 2.75	10
54.08 ± 1.39	15
77.32 ± 2.43	30
91.27 ± 1.79	45
98.13 ± 1.04	60



الشكل 1. النسبة المئوية المتحررة لمضغوطات ديكوفيناك الصوديوم غير الملبسة

الاختبارات المجراة على المضغوطات بعد التلبس

أظهرت المضغوطات الملبسة تجانساً في توزع الملون مما يدلّ على تجانس طبقة التلبس عيانياً، بالإضافة إلى عدم وجود عيوب ظاهرة على سطح المضغوطات كالتشقّق أو التكسّر، وبالتالي كانت المضغوطات مقبولة من ناحية المظهر الخارجي. أظهرت نتائج اختبار تجانس الوزن لجميع صيغ المضغوطات الملبسة معوياً أنّها مقبولة دستورياً من حيث تجانس الوزن [14]. كما كانت جميع صيغ المضغوطات الملبسة معوياً مقبولة دستورياً من حيث تجانس المحتوى، حيث أنّ قيمة AV المحسوبة لجميع الصيغ أصغر من 15 [19].

بالنسبة لنتائج اختبار زيادة الوزن والسماكة لصيغ المضغوطات الملبسة معوياً تمّ الوصول إلى زيادة الوزن المناسبة (3%) بعد عدد محدّد من مرات تطبيق سائل التلبس. كما لوحظ أنّ سماكة المضغوطات ازدادت بعد التلبس، كما ازدادت هذه السماكة بوجود الملدنات وخصوصاً عند المقارنة بين الصيغة F0 (لا تحوي ملدن) مع كل من الصيغتين F1 و F2 والصيغتين F3 و F4 (تحوي ملدنات)، حيث بينت الدراسة الإحصائية One-way ANOVA فروقاً ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$). كما أظهرت النتائج عند مقارنة سماكة تلبس كل من الصيغتين F1 و F3 (تحوي ملدنات بتركيز 15%) مع كل من الصيغتين F2 و F4 (تحوي ملدنات بتركيز 30%) على الترتيب زيادة معنوية في سماكة التلبس مع زيادة تركيز الملدنات ($P < 0.05$). ويمكن أن تفسر هذه الزيادة في سماكة التلبس إلى كون الملدنات مركبات غير طيارة تندمج بين سلاسل البلمر مما يقلل من الارتباط بين السلاسل وتضعف التفاعلات بين جزيئات سلاسل بلمر - بلمر (قوى فاندرفالز، الرابطة الهيدروجينية) وبالتالي وزيادة الحجم الحر بين سلاسل البلمر بشكل يسمح لها بالتحرك والدوران بحرية أكبر، والذي يسبب سماكة أكبر لأغشية الأفلام [25] [26]، ويوضح الجدول 6 نتائج اختبار زيادة الوزن والسماكة لصيغ المضغوطات الملبسة معوياً (F0-F4).

الجدول 6. نتائج اختبار زيادة الوزن وسماكة المضغوطات المحضرة بعد التلبس وفقاً للصيغ المختلفة

الصيغة	النسبة المئوية لزيادة الوزن (%)	سماكة التلبس (ملم)
F0	3.01	0.031
F1	3.15	0.036
F2	3.19	0.042
F3	3.15	0.037
F4	3.2	0.043

بالنسبة لاختبارات المقامة الميكانيكية لوحظ زيادة قساوة المضغوطات بشكل عام بعد التلبس بالمقارنة مع قساوة المضغوطات قبل التلبس، ويفروق ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، ويمكن أن يعزى ذلك إلى دور طبقة التلبس في زيادة قوة المضغوطة ومقاومتها لتشكل قمم شقوق بداية الانهيار والتكسر، حيث تتمتع طبقة التلبس بخصائص ميكانيكية مختلفة عن النواة، وتعمل طبقات التلبس كمواد مالئة تملأ المناطق غير المنتظمة على سطح المضغوطة مما يقلل من احتمالية بدء الكسر (تشكل الشقوق) [27] [28]. كما لوحظ من الجدول أن قساوة المضغوطات الملبسة قلت بزيادة تركيز الملدنات في صيغ سائل التلبس المختلفة ($P < 0.05$)، ويعزى ذلك إلى أن الملدنات تحسن من الخصائص الميكانيكية للأفلام وتجعلها أكثر مرونة، كما تقلل من هشاشة الأفلام ومن مقاومتها للتشوه مما يجعلها أقل قساوة [10] [29]. كما لوحظ انخفاض الهشاشة بعد التلبس، وهذا طبيعي فالأفلام تشكل طبقة مستمرة تمنع أجزاء المضغوطة من الانفصال عن نواتها الأساسية [27]، ويوضح الجدول 7 نتائج اختبارات القساوة والهشاشة على المضغوطات الملبسة معوياً.

الجدول 7. نتائج اختبار القساوة والهشاشة لمضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم الملبسة معوياً

الصيغة	القساوة (كيلو باسكال)	الهشاشة (%)
F0	20.93 ± 0.85	0.004
F1	17.56 ± 1.44	0
F2	14.86 ± 1.06	0
F3	18.33 ± 2.33	0
F4	15.49 ± 1.34	0

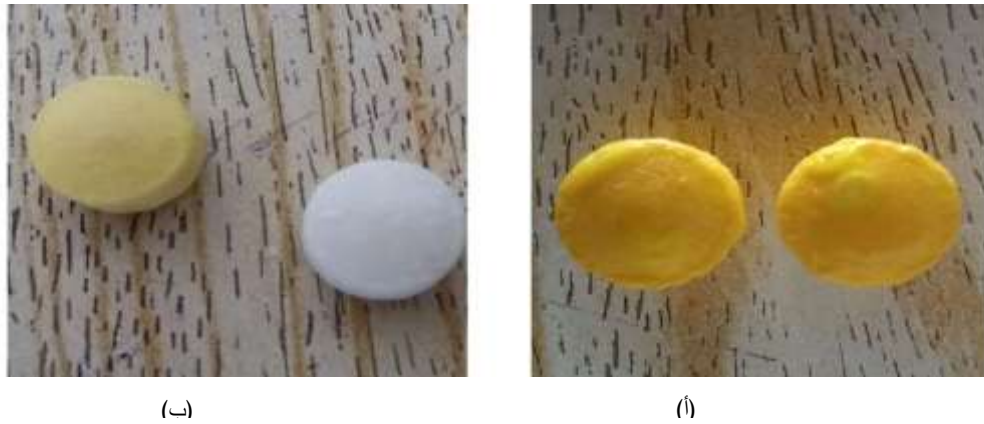
يوضح الجدول 8 نتائج اختبار التفتت على المضغوطات الملبسة معوياً للصيغ المحضرة.

الجدول 8. نتائج اختبار التفتت لمضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم الملبسة معوياً

الوسط	F0	F1	F2	F3	F4
حمض كلور الماء 0.1N (2h)	علامات تليين وانتباج بسيط	لم يلاحظ أي علامات للتفتت أو التشقق أو التليين			
زمن التفتت في الوقاء الفوسفاتي ح6.8 pH (min)	(16-18)	(20-22)	(17-19)	(24-26)	(28-30)

يبين الجدول أن الصيغ F1، F2، F3، F4 قاومت التفتت في الوسط الحمضي (HCl 0.1N) لمدة ساعتين، ولم تبد أي علامات للتفتت أو التليين أو التشقق، بينما أبدت مضغوطات الصيغة F0 علامات تليين وانتباج بسيط بعد مرور ساعتين في الوسط الحمضي، وتفتت جميع الصيغ السابقة في الوقاء الفوسفاتي خلال 16-30 دقيقة [24]. يوضح

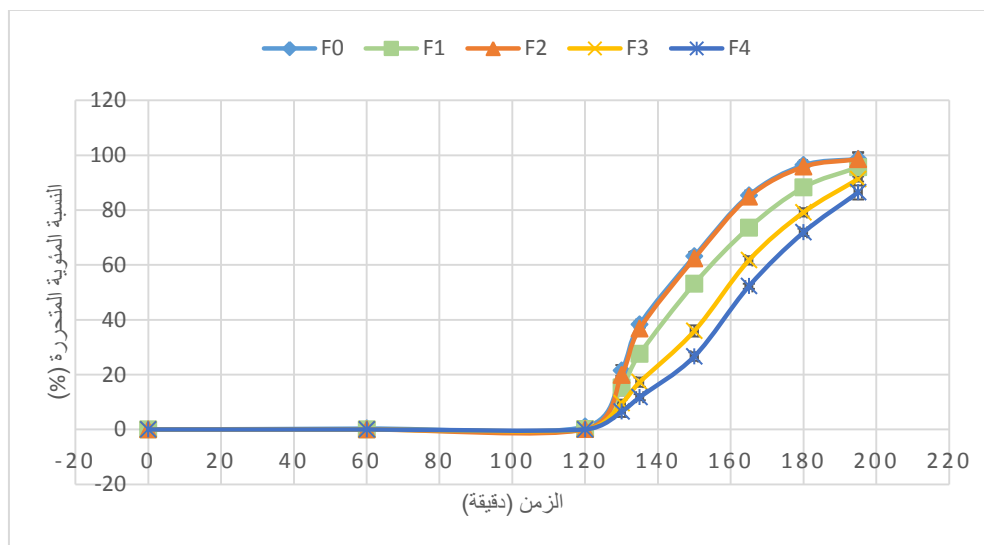
الشكل (2) مضغوطات كل من الصيغ الحاوية على ملدن، ومضغوطات الصيغة F0 غير الحاوية على ملدن بعد مرور ساعتين في وسط حمض كلور الماء 0.1N.



الشكل 2. يوضح انتباج وتليين مضغوطات الصيغة F0 (أ)، ومضغوطات الصيغ الأخرى (F1، F2) (ب) بعد ساعتين في الوسط الحمضي. يبين الجدول 9 النسبة المئوية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة معويًا مع الزمن، كما ويوضح الشكل 3 مخطط انحلال ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة معويًا لكافة الصيغ (F0-F4).

الجدول 9. النسبة المئوية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم بدلالة الزمن للصيغ F0-F4

الزمن (دقيقة)	F0 (%)	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)
0	0	0	0	0	0
60	0.32 ± 0.07	0	0	0	0
120	0.98 ± 0.05	0.05 ± 0.005	0.06 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.04 ± 0.02
130	21.47 ± 0.75	9.52 ± 1.4	19.87 ± 1.2	6.53 ± 1.98	6.53 ± 1.98
135	38.23 ± 1.84	17.26 ± 1.66	36.71 ± 1.19	11.76 ± 1.12	11.76 ± 1.12
150	63.11 ± 1.29	35.89 ± 2.04	62.34 ± 1.06	26.64 ± 1.58	26.64 ± 1.58
165	85.33 ± 2.07	61.68 ± 1.47	84.85 ± 1.21	52.23 ± 0.97	52.23 ± 0.97
180	96.34 ± 0.74	79.17 ± 1.53	95.76 ± 1.15	71.86 ± 1.33	71.86 ± 1.33
195	98.63 ± 2.09	91.32 ± 0.93	98.59 ± 2.3	86.43 ± 2.53	86.43 ± 2.53



الشكل 3. مخطط انحلال ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة معويًا وفق الصيغ (F0-F4)

تأثير الملدنات على تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة معوياً تأثير الملدن

يبين الجدول 9 تأثير الملدن على تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة معوياً، حيث وجد أنّ الصيغ F1، F2، F3، F4 كانت مقاومة للوسط الحمضي pH=1.2، وأمنت حماية للمادة الفعالة من التحرر في الوسط الحمضي خلال ساعتين، حيث لم تبد أيّاً منها أي تحرر مهم في الحمض. من جهة أخرى كانت النسبة المئوية المتحررة من الصيغة F0 في الوسط الحمضي خلال ساعتين (0.98%) فقط، ويعزى ذلك إلى أنّ الأفلام غير الحاوية على ملدن تكون هشة ومتشققة مما سهل تحرر المادة الفعالة من الشقوق [10] [30]. بشكل عام كانت النسبة المئوية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم في الوسط الحمضي (HCl 0.1N) بالنسبة لكافة الصيغ أقل من 10% (النسبة المسموحة وفق دستور الأدوية الأمريكي) خلال ساعتين، وبالتالي لا يوجد تأثير هام للملدنات المستخدمة على تحرر المادة الفعالة في الوسط الحمضي.

كما لوحظ عند مقارنة التحرر في وسط الوقاء الفوسفاتي (pH=6.8) من الصيغة F0 (لا تحوي ملدنات) مع كل من الصيغ F1، F3، F4 على الترتيب (تحوي ملدنات)، ازدادت النسبة المئوية المتحررة من المادة الفعالة من المضغوطات غير الحاوية على ملدن في سائل تليبيسها خلال الزمن ($P < 0.05$)، ويعزى ذلك إلى أنّ الأفلام غير الحاوية على ملدنات تكون حاوية على مسام مما يسمح بتحرر أسرع للمادة الفعالة من الشقوق [10] [25]، وعند إضافة الملدنات إلى محاليل التليبيس تندمج الملدنات بين سلاسل البلمر وتسود تفاعلات بلمر - ملدن بدلاً من تفاعلات بلمر - بلمر. وبالتالي ساعدت الملدنات في زيادة التصاق البلمرات بسطح النواة مما ساهم في تقليل المسام في طبقة التليبيس [31] [32].

من جهة أخرى عند مقارنة الصيغة F0 (لا تحوي ملدن) مع الصيغة F2 (تحوي ملدن 30% PG) لوحظ وجود فروق بسيطة غير مهمة إحصائياً في النسبة المئوية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم خلال الزمن ($P > 0.05$)، ويمكن أن يعزى ذلك إلى وجود ملدن PG بتركيز مرتفعة نسبياً (30%) وهو يملك خواص محبة للماء مما سبب انخفاض الارتباط بين جزيئات سلاسل البلمر، كما أنّ ملدن PG ينحل في الماء، مما ساعد على خلق نقاط محبة للماء على سطح المضغوطات تعمل كممرات مما ساهم في تشكل المسام التي سهلت تحرر المادة الفعالة [10] [33].

تأثير نوع الملدن

بمقارنة الصيغتين F1، F2 مع الصيغتين F3، F4 على الترتيب لوحظ ازدياد في النسبة المئوية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم مع الزمن ($P < 0.05$). يعزى ذلك إلى الطبيعة المحبة للماء لملدن PG، حيث ينحل ملدن PG في المبعثرات المائية، وهذا بدوره يعزّز من انتشار الماء في القالب وزيادة نفاذية الأفلام للماء، من خلال تسهيل تشكل المسام التي تساعد على تحرر الدواء [10] [11].

على النقيض من ذلك يسبب ملدن Span 80 انخفاض في امتصاص الماء، حيث تقلّ الطبيعة المحبة للماء لملدن Span 80 بالمقارنة مع ملدن PG، وتزداد الخواص الكارهة للماء، وبالتالي تبقى ملدنات Span 80 داخل النظام البلمري عند التعرض لأوساط تحرر الدواء، كما يسبب إغلاق الفراغات الدقيقة في الفلم، مما يعيق انتشار الماء وبالتالي تنقص نفاذية الأفلام للماء، وهذا بدوره يسبب انخفاض في تحرر المادة الفعالة مع الزمن [11] [33].

تأثير تركيز الملدن

لدراسة تأثير تركيز الملدن على تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة تمت مقارنة كل من الصيغتين F1 و F2، والصيغتين F3 و F4. لوحظ ازدياد النسبة المئوية المتحررة من المادة الفعالة عند زيادة تركيز ملدن (PG) عند كل الفواصل الزمنية ($P < 0.05$)، ويمكن تفسير ذلك بأنه عند زيادة تركيز الملدن PG ذي الطبيعة المحبة للماء ازدادت نفاذية الأفلام للماء، وذلك لأن الأفلام أصبحت أكثر مسامية. [11] [34].

كما وجد أن النسبة المئوية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم انخفضت بشكل ملحوظ مع ازدياد تركيز ملدن (Span 80) عند كل الفواصل الزمنية ($P < 0.05$)، ويعود سبب ذلك إلى زيادة الخواص الكارهة للماء عند زيادة تركيز ملدن Span 80، ونتيجة لذلك نقصت نفاذية الفلم للماء مما يسبب انخفاض في النسبة المئوية المتحررة من المادة الفعالة مع زيادة تركيز ملدن Span 80 [10] [11] [33].

الخاتمة

تم تحضير مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم وفق الصيغة الأساسية المعتمدة، ثم تلييسها معويًا باستخدام Eudragit L كبلمر بتركيز 2% في كافة الصيغ المحضرة، وتم دراسة تأثير ونوع الملدن، وتركيزه على تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات الملبسة معويًا.

لم يكن للملدنات المستخدمة تأثير هام على تحرر المادة الفعالة في الوسط الحمضي $pH=1.2$ ، بينما تأثر تحرر ديكلوفيناك الصوديوم في الوقاء الفوسفاتي ($pH=6.8$) بوجود الملدن في صيغ سائل التلييس المختلفة حيث ازدادت النسبة المئوية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم من المضغوطات غير الحاوية على ملدنات، كما لوحظ ازدياد في النسبة المئوية المتحررة من المادة الفعالة من الصيغ الحاوية على ملدن PG بالمقارنة مع الصيغ الحاوية على ملدن Span 80. من جهة أخرى لوحظ أن النسبة المئوية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم ازدادت عند زيادة تركيز ملدن PG، بينما قلت عند زيادة تركيز ملدن Span 80.

Reference

- 1 Aulton, M.E. and K. Taylor, *Aulton's pharmaceuticals : the design and manufacture of medicines*. 5th ed ed. 2018, Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier Edinburgh.
- 2 Al-Haushey, L. and A. Darwish, *Preparation of extended-release diclofenac sodium tablets by film coating technique*. Tishreen University Journal -Medical Sciences Series, 2021. **43**(4): p. 463- 478.
- 3 Nyol, S. and M. Gupta, *Immediate drug release dosage form: a review*. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 2013. **3**(2): p. 155-161.
- 4 Murugesan, S., et al., *Oral modified drug release solid dosage form with special reference to design; an overview*. Current Drug Research Reviews, 2020. **12**(1): p. 16-25.
- 5 Jha, M.K., *Modified release formulations to achieve the quality target product profile (QTPP)*. IJPSR, 2012. **3**(8): p. 2376-2386.
- 6 Maderuelo, C., J.M. Lanao, and A. Zarzuelo, *Enteric coating of oral solid dosage forms as a tool to improve drug bioavailability*. European Journal of pharmaceutical Sciences, 2019. **138**: p. 1-15.
- 7 Hussan, S, *A review on recent advances of enteric coating*. IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR), 2012. **2**: p. 05-11.

- .8 Chen, Y., Z. Gao, and J.Z. Duan, *Dissolution Testing of Solid Products*. 2017. p. 355-380.
- .9 Gaur, P.K., et al., *Film coating technology: Past, present and future*. Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology, 2014. **1**(1): p. 57-67.
- .10 Vieira, M.G.A., et al., *Natural-based plasticizers and biopolymer films: A review*. European polymer journal, 2011. **47**(3): p. 254-263.
- .11 Snejdrova, E. and M .Dittrich, *Pharmaceutically used plasticizers*. Recent Advances in Plasticizers, 2012: p. 45-68.
- .12 Brayfield, A., *Martindale: The Complete Drug Reference. 38th ed.* 2014: London: pharmaceutical press. 48.
- .13 Todd, P.A. and E.M. Sorkin, *Diclofenac sodium :a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy*. Drugs, 1988. **35**: p. 244-285.
- .14 United States Pharmacopeial, C., *The United States pharmacopeia. 37th revision : the national formulary. 32nd ed.* [Standing order] ed. 2013, Rockville: United States Pharmacopeial Convention Rockville.
- .15 Nokhodchi, A., *Effect of Moisture on compaction and compression*. Pharmaceutical Technology, 2005. **29**: p. 46-66.
- .16 Ismail, R., T. Hammad, and F. Madani, *Formulation and in vitro evaluation of once-daily methyldopa sustained release matrix tablets*. Tishreen University Journal-Health Sciences Series, 2015. **37**(1): p. 309-322.
- .17 Dasari, T., S.L.J. Kala, and R.R. Nadendla, *In process quality control tests of solid dosage forms: a comprehensive review*. SAJP, 2017. **6**(8): p. 334-345.
- .18 Ibrahim, W., M. Haroun, and R. Saker, *Preparation and Evaluation of Sustained Release Tablets of Nifedipine Solid Dispersions*. Tishreen University Journal-Medical Sciences Series, 2020. **42**(3).
- .19 United States Pharmacopeial, C., *The United States Pharmacopeia 2011 : USP 34 ; The national formulary : NF 29* 2010, Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention Rockville, MD., USP General Chapter 905, Uniformity of dosage Units.
- .20 Sultana, T et al., *In vitro dissolution study and assay of diclofenac sodium from marketed solid dosage form in Bangladesh*. Journal of Bioanalysis & Biomedicine, 2017. **9**(3): p. 118-122.
- .21 Shaikh, R., et al., *Chapter 2 - The development of a pharmaceutical oral solid dosage forms*, in *Computer Aided Chemical Engineering*, R. Singh and Z. Yuan, Editors. 2018, Elsevier. p. 27-65.
- .22 Nayak, B., P. Elchidana, and P. Sahu, *A quality by design approach for coating process parameter optimization*. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017. **79**(3): p. 345-352.
- .23 Kirsch, J.D. and J.K. Drennen, *Determination of film-coated tablet parameters by near-infrared spectroscopy*. Journal of Pharmaceutical and biomedical Analysis, 1995. **13**(10): p. 1273-1281.
- .24 Commission, B.P .*British Pharmacopoeia 2010*. 2010: Stationery Office.
- .25 Sanyang, M.L., et al., *Effect of plasticizer type and concentration on physical properties of biodegradable films based on sugar palm (Arenga pinnata) starch for food packaging*. Journal of food science technology, 2016. **53**: p. 326-336.

- .26 Tarique, J., S. Sapuan, and A. Khalina, *Effect of glycerol plasticizer loading on the physical, mechanical, thermal, and barrier properties of arrowroot (Maranta arundinacea) starch biopolymers*. Scientific reports, 2021. **11**(1): p. 1-17.
- .27 Fell, J., R. Rowe, and J. Newton, *The mechanical strength of film-coated tablets*. Journal of Pharmacy Pharmacology, 1979. **31**(1): p. 69-72.
- .28 Stern, P.W., *Effects of film coatings on tablet hardness*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1976. **65**(9): p. 1291-1295.
- .29 Lim, H. and S.W. Hoag, *Plasticizer effects on physical–mechanical properties of solvent cast Soluplus® films*. AAPS PharmSciTech, 2013. **14**: p. 903-910.
- .30 A El-Gendy, N., *Pharmaceutical plasticizers for drug delivery systems*. Current Drug Delivery, 2012. **9**(2): p. 148-163.
- .31 Fang, Y., et al., *Eudragit L/HPMCAS blend enteric-coated lansoprazole pellets: enhanced drug stability and oral bioavailability*. APS PharmSciTech, 2014. **15**: p. 513-521.
- .32 Jarray, A., V. Gerbaud, and M. Hemati, *Polymer-plasticizer compatibility during coating formulation: A multi-scale investigation*. rogress in Organic Coatings, 2016. **101**: p. 195-206.
- .33 Lecomte, F., et al., *Polymer blends used for the aqueous coating of solid dosage forms :importance of the type of plasticizer*. Journal of Controlled Release, 2004. **99**(1): p. 1-13.
- .34 Wojciechowska, P., *The effect of concentration and type of plasticizer on the mechanical properties of cellulose acetate butyrate organic-inorganic hybrids* .Recent advances in plasticizers, 2012: p. 141-164.

