

صياغة مضغوطات قالبية مديدة التحرر من الميتيل دوبا وتقييمها

الدكتورة فاتن مدني*

الدكتور تميم حماد**

ريا اسماعيل***

(تاريخ الإيداع 13 / 1 / 2015. قُبِلَ للنشر في 26 / 2 / 2015)

□ ملخص □

تهدف هذه الدراسة إلى صياغة مضغوطات قالبية مديدة التحرر من الميتيل دوبا باستخدام متماثر محب للماء هو الهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز (HPMC) لوحده أو بالمشاركة مع متماثر الإيتيل سيللوز (EC) الكاره للماء. حضرت المضغوطات القالبية بطريقة التحثير الرطب wet granulation، و تم إجراء اختبارات فيزيوكيميائية عديدة على المضغوطات المحضرة. أظهرت الصيغ جميعها مواصفات فيزيوكيميائية متوافقة مع المتطلبات الدستورية. وبينت نتائج دراسات الانحلال في الزجاج أن زيادة تركيز أو درجة لزوجة المتماثر المحب للماء أنقصت معدل تحرر الدواء من المضغوطات، إضافة إلى أن مشاركة المتماثر المحب للماء HPMC K4M مع الإيتيل سيللوز (EC) أبطأ تحرر الميتيل دوبا أكثر مما لو استخدم المتماثر المحب للماء وحده. كانت حركيات التحرر من معظم الصيغ تتبع نموذج Korsmeyer-Peppas، واعتماداً على قيمة أس الانتشار فإن آلية التحرر هي analmous diffusion.

الكلمات المفتاحية: مضغوطات قالبية، ميتيل دوبا، هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز، الإيتيل سيللوز، التحثير الرطب.

*مدرسة - قسم الصيدلانيات و التكنولوجيا الصيدلية - كلية الصيدلة _ جامعة تشرين - سورية.

**أستاذ مساعد - قسم الصيدلانيات و التكنولوجيا الصيدلية - كلية الصيدلة _ جامعة تشرين - سورية.

***طالبة دراسات - قسم الصيدلانيات و التكنولوجيا الصيدلية - كلية الصيدلة _ جامعة تشرين - سورية.

Formulation and evaluation of methyldopa sustained release matrix tablets

Dr. Faten Madani*
Dr. Tamim Hammad**
Ruba Ismail ***

(Received 13 / 1 / 2015. Accepted 26 / 2 / 2015)

□ ABSTRACT □

The objective of the present study was to formulate methyldopa sustained release matrix tablets using hydrophilic hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) alone or in combination with hydrophobic ethyl cellulose polymer(EC). Matrix tablets were prepared by wet granulation method, and subjected to physiochemical studies. All formulations showed physiochemical properties which appear to be in compliance with pharmacopeial standards. The in-vitro dissolution studies showed that increase in concentration or viscosity of HPMC polymer led to decrease in the rate of drug release decreased. The results also revealed that Combination of HPMC K4M and EC slower drug release more than using HPMC K4M alone. Drug release kinetics of about all formulations correspond best to Korsmeyer-Peppas model and drug release mechanism was anomalous diffusion based on release exponent value.

Keywords: matrix tablets, methyldopa, HPMC, EC, wet granulation.

*Assistant professor, Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria.

**Associate professor, Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria.

***Postgraduate student, Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria.

مقدمة:

تم خلال العقود الثلاثة الأخيرة توجيه اهتمام كبير نحو تطوير أنظمة إيصال دواء مديدة التحرر، وذلك بسبب زيادة التكلفة اللازمة لتسويق مواد دوائية جديدة، إضافة إلى إدراك الفوائد العلاجية لأنظمة الإيصال مديدة التحرر^[1]. فالهدف العلاجي من صياغة الأشكال الصيدلانية مديدة التحرر هو الوصول إلى تأثير علاجي مديد عن طريق التحرر المستمر للدواء خلال فترة زمنية طويلة وذلك بعد إعطاء جرعة مفردة من الدواء^[2]. وقد تم التوصل إلى طرق عدة لتصميم شكل صيدلاني مديد التحرر، وتعد الأنظمة القالبية المحبة للماء **Systems Hydrophilic Matrix** إحدى أكثر تقنيات إطالة تحرر الدواء استخداماً نظراً لبساطتها، وجدواها الاقتصادية، والمرونة في الحصول على نموذج التحرر المرغوب^[3]. ويمكن تعريف المضغوطات القالبية المحبة للماء بأنها مزيج مكون من مادة دوائية أو أكثر إضافة إلى العامل المشكل للهلام (المتماثر المحب للماء)^[4]. أي إن المكونات الرئيسية الضابطة للتحرر هي متماثرات لها قدرة على الانتباج عند تماسها مع الوسط المائي وتشكيل طبقة هلامية على سطح المضغوطة^[5]. وتعرف هذه القوالب أيضاً بأنظمة التحرر المضبوط القابلة للانتباج **Swellable Controlled Release Systems**^[6].

الميتيل دوبا دواء مشابه ل **dopa** (4,3 ثنائي هيدروكسي فينيل ألانين). استخدم الميتيل دوبا في العلاج السريري لحالات ارتفاع ضغط الدم منذ عام 1960، ومازال خط العلاج الأول لحالات ارتفاع الضغط في فترة الحمل رغم تأثيراته الجانبية إلا أن تاريخ استخدامه لمدة 40 سنة من قبل النساء الحوامل أثبت أمانه على الأم والجنين^[7]. انحلالية الميتيل دوبا قليلة في الماء والكحول. عندما يعطى فمويًا يتم امتصاصه بالنقل الفعال على طول السبيل الهضمي، ويقدر التوافر الحيوي المطلق للجرعة الفموية حوالي 25% (يتراوح من 8 حتى 62 %). يرتبط الميتيل دوبا بالبروتينات بنسبة أقل من 15%، يستقلب بشدة في الكبد، وحوالي 70% من الدواء الممتص يتم إطراره عن طريق الكلية ويقدر نصف عمر الإطراح له بساعتين لذلك تكرر الجرعة الفموية من الميتيل دوبا 3-4 مرات يومياً^[8]. إن صياغة شكل صيدلاني فموي مديد التحرر من الميتيل دوبا سيؤدي إلى زيادة التوافر الحيوي للدواء والحفاظ على تراكيز علاجية من الدواء في الدم خلال فترة زمنية طويلة، وبالتالي تحسين مطاوعة المريض بسبب تقليل عدد مرات التجريع إضافة إلى تقليل حدوث التأثيرات الجانبية. تهدف الدراسة إلى صياغة مضغوطات قالبية مديدة التحرر من الميتيل دوبا باستخدام متماثر محب للماء (HPMC) لوحده أو بالمشاركة مع متماثرات كارهة للماء (EC) ودراسة تأثير عوامل الصياغة المختلفة مثل تركيز المتماثر ودرجة لزوجة المتماثر على تحرر الميتيل دوبا في الزجاج.

طرائق البحث ومواده:**1. المواد والأدوات:****❖ المواد :**

تم شراء ميتيل دوبا من (Sigma-Aldrich, Germany)، وكل من هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز (MethocelK100M,K4M,K100LV) من (Sigma-Aldrich, Germany)، والإيتيل سيللوز EC 7cp من (Zhejiang Haishen Chem Co., Ltd, Zhejiang, China)، و بولي فينيل بيروليدين (PVP K-30) من (Otokemi, Mumbai, India). تم الحصول على اللاكتوز، شمعات المغنيزيوم والتالك من (S.D. Fine Chem Ltd., Mumbai, India). كانت المواد الكيميائية الأخرى جميعها من الدرجة التحليلية.

❖ الأدوات:

تم استخدام الأجهزة التالية -المتوفرة في مخبر الصيدلانيات و مخبر البحث العلمي في كلية الصيدلة في جامعة تشرين- لتحضير الصيغ المختلفة من المضغوطات القالبية و تقييمها:

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

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

مقياس الكثافة (Sotax- Tap Density Tester (USP)- TD2V 230 315 Mat).

محثرة هزازة (Erweka AR 401/ Germany).

آلة نخل الحثيرات ذات المناخل المتعددة (Fritsch industriestr.8 D-55743 Idar-Oberstein Germany).

جهاز تحديد الرطوبة بالأشعة تحت الحمراء (IR Sartorius MA 145/ Germany).

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

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

جهاز الانحلال (Erweka DT 600/ Germany).

آلة الضغط (Wick und Schaefer PR1/ Austria).

2. الطرائق:

1.2. تحضير المضغوطات القالبية:

تم تحضير المضغوطات بطريقة التحثير الرطب. بعد إمرار المساحيق عبر منخل # 40، وتم مزج المساحيق المشكلة للطور الداخلي لكل صيغة (المادة الفعالة، المتماثر، العامل الرابط، الممدد) حتى التجانس، ثم حثرت هذه المساحيق باستخدام الإيزوبروبانول حتى الحصول على كتلة رطبة ملتصقة مترابطة. تم إمرارها عبر منخل # 16، ثم تجفيفها في الفرن عند درجة حرارة $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ لمدة 3-4 ساعات. بعد مجانسة أبعاد الحثيرات، عفرت مع المزلقات (تالك وشمعات المغنزيوم) ثم ضغطت بآلة ضغط المضغوطات وحيدة المكبس. يبين الجدول رقم 1 الصيغ المختلفة للمضغوطات القالبية للميثيل دوبا حيث كان وزن المضغوطة الواحدة (400ملغ \pm 2ملغ).

الجدول (1): تركيب صيغ المضغوطات المختلفة المحضرة من الميثيل دوبا

حيث يوضح الجدول كمية كل مكون (ملغ) في مضغوطة واحدة (400ملغ \pm 2ملغ).

شمعات Mg	تالك	PVP K-30	لاكتوز	EC	HPMC K100LV	HPMC K4M	HPMC K100M	ميثيل دوبا	المكون (مغ) الصيغة
2	4	20	98	-	-	-	20(5%)	250	F1
2	4	20	78	-	-	-	40(10%)	250	F2
2	4	20	58	-	-	-	60(15%)	250	F3
2	4	20	58	-	-	60(15%)	-	250	F4

2	4	20	58	-	60(15%)	-	-	250	F5
2	4	20	58	30(7.5%)	-	30(7.5%)	-	250	F6
2	4	20	58	20(5%)	-	40(10%)	-	250	F7

2.2 الاختبارات المجراة على الحثيرات:

1.2.2.1 اختبار كثافة الحجم Bulk Density

• الكثافة الظاهرية (كثافة الحجم الكبير) loose Bulk Density (LBD):

تم تحديدها من خلال وضع وزن من المسحوق يعادل (2 غ) من كل صيغة من الحثيرات وقياس الحجم الذي يشغله في الأسطوانة المدرجة لمقياس الكثافة، ثم تم حساب الكثافة الظاهرية من خلال نسبة وزن الحثيرات إلى حجمها^[9,10].

• كثافة الريت Tapped Bulk Density (TBD)

تم تعريض الأسطوانة المدرجة للمقياس والحاوية (2 غ) من الحثيرات من كل صيغة إلى 100 طريقة في البداية ثم ملاحظة الحجم الناتج وتكرار تعريض الحثيرات إلى 500 طريقة وقياس الحجم الناتج (v1) ثم تعريضها إلى 750 طريقة إضافية و تسجيل الحجم الموافق (v2)^[9]. في حال كان الفرق بين الحجمين أقل من 2% يعتبر v2 الحجم النهائي ثم يتم حساب كثافة الريت من نسبة وزن الحثيرات إلى حجمها بعد الريت.

2.2.2.2 خصائص الانسيابية Flowability properties:

1.2.2.2.1 اختبار الانسيابية بحساب منسب كار Carr's Index (CI):

تم حساب منسب كار الذي يعتبر مشعراً غير مباشر على الانسيابية باستخدام العلاقة التالية^[9]:

$$\text{Carr's index} = \frac{(\text{TBD} - \text{LBD})}{\text{TD}} * 100 \quad (1)$$

حيث :

TBD كثافة الريت.

LBD كثافة الحجم الكبير (الكثافة الظاهرية).

2.2.2.2.2 اختبار الانسيابية بتحديد معامل Hausner:

يعد معامل Hausner مشعراً على انسيابية الحثيرات ويعطى بالعلاقة^[11]:

$$\text{Hausner ratio} = \frac{\text{TD}}{\text{BD}} \quad (2)$$

4.2.2.2.2 تحديد رطوبة الحثيرات:

تم تحديد رطوبة الحثيرات وذلك باستخدام جهاز الأشعة تحت الحمراء. حيث أخذت ثلاث عينات (وزن العينة 100 مغ) من كل مزيج من الحثيرات المعدة للضغط، ووزعت بشكل طبقة رقيقة ذات سماكة متجانسة على ميزان الجهاز، ومن ثم تم تشغيل الجهاز ليعطي أشعة تحت حمراء بدرجة حرارة 105⁰ م بحيث نحصل بشكل مباشر إلى النسبة المئوية للرطوبة في العينة^[12].

3.2.2. الاختبارات المجراة على المضغوطات:**1.3.2.2. اختبار تجانس الوزن Uniformity of Weight:**

تم وزن 20 مضغوة بشكل إفرادي على ميزان حساس وحساب الوزن الوسطي. وتم بعدها مقارنة الأوزان الإفرادية لكل مضغوة مع الوزن الوسطي عن طريق حساب انحراف وزن كل مضغوة عن الوزن الوسطي بتطبيق العلاقة التالية:

$$\text{الاختلاف عن المتوسط (\%)} = \left[\frac{\text{الوزن الوسطي} - \text{الوزن الإفرادي للمضغوة}}{\text{الوزن الوسطي}} \right] * 100$$

يجب أن يكون الانحراف في وزن المضغوة ضمن الحدود المسموح بها دستورياً ($\pm 5\%$). و تعتبر المضغوطات مقبولة من حيث تجانس الوزن وفق (دستور الأدوية الأوروبي، 5th edition) إذا تجاوزت مضغوتان على الأكثر الاختلاف المسموح به دستورياً ولم تتجاوز أي مضغوة ضعف هذا الاختلاف.

2.3.2.2. اختبار تجانس المحتوى Uniformity of Content:

أجري وفق دستور الأدوية الأوروبي بأخذ 10 مضغوطات بشكل عشوائي ومعايرة المادة الفعالة في كل منها بخل المضغوة في حمض كلور الماء 0.1N HCl وقياس الامتصاصية بالسبيكتروفوتومتر عند طول موجة 280 نانومتر بعد إجراء التمديد المناسب (ثم حساب المحتوى الوسطي للمضغوة من المادة الفعالة). تقبل المضغوطات إذا تراوح محتواها بين 85-115 % من المحتوى الوسطي. إذا خرجت مضغوة واحدة عن هذه النسبة لكن بقيت ضمن المجال 75-125 % يعاد الاختبار على 20 مضغوة أخرى ويسمح لثلاث مضغوطات من أصل 30 أن تخرج عن المجال 85-115 % ولا يسمح لأي مضغوة من أصل 30 أن تخرج عن حدود 75-125 % (دستور الأدوية الأوروبي، 5th edition).

3.3.2.2. اختبار الخواص الميكانيكية:**1.3.3.2.2. اختبار القساوة Hardness Test:**

تم إجراء اختبار القساوة على 10 مضغوطات من كل صيغة باستخدام جهاز القساوة^[12]، ثم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري حيث تم التعبير عن قساوة كل صيغة بالمتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري. وتم التعبير عن القساوة بالـ كغ/سم².

2.3.3.2.2. اختبار الهشاشة Friability Test:

تم وزن 10 مضغوطات ثم وضعها في جهاز الهشاشة وإخضاعها لمائة دورة (25 دورة / دقيقة لمدة 4 دقائق) ومن ثم وزنها ثانية^[13] وحساب الهشاشة حيث يجب ألا تتجاوز هشاشة المضغوطات 1%^[14,15]، ويتم حساب الهشاشة وفق العلاقة:

$$F = \frac{(W1 - W2)}{W1} * 100\% \quad (3)$$

حيث W1 : وزن 10 مضغوطات قبل الاختبار

W2 : وزن المضغوطات العشرة بعد الاختبار

4.3.2.2. اختبار الانحلال Dissolution Test:

تم إجراء اختبار الانحلال باستخدام جهاز الانحلال وفق دستور الأدوية الأميركي رقم 24 (بطريقة السلة الهزازة) حيث سرعة الدوران 75 دورة/دقيقة عند درجة حرارة 37 ± 0.5 °م. بداية تم إجراء الاختبار في وسط يحوي 900 مل من حمض كلور الماء (0.1N HCl) حيث pH=1.2 لمدة ساعتين، ومن ثم في 900 مل من الوقاء

الفوسفاتي pH=6.8 لمدة 22 ساعة. أجري الاختبار على ست مضغوطات من كل صيغة وتم سحب عينات (5مل) بفواصل زمنية مختارة مع التعويض ب 5 مل من الوسط النقي (حمض أو وقاء) وترشيح العينات باستخدام مراشح ميكرونية ثم قياس امتصاصية العينات المسحوبة بالسبيكتروفوتومتر عند طول موجة 280 نانومتر، وحسبت كمية الميتيل دوبا المقابلة حسب المعادلتين:

$$y=0.102x+0.015, r^2=0.999 \text{ (في الوسط الحمضي)}$$

$$y=0.105x-0.006, r^2=0.999 \text{ (في وسط الوقاء الفوسفاتي)}$$

5.3.2.2 حركيات التحرر Release Kinetics

من أجل تحديد نموذج التحرر الذي يصف تحرر الدواء بالشكل الأمثل تم تطبيق بيانات تحرر الدواء في الزجاج على نماذج التحرر من الرتبة صفر، الرتبة الأولى و نموذج Higuchi [16]. فمن أجل كل صيغة تم رسم مخطط النسبة المئوية التراكمية المتحررة من الدواء بدلالة الزمن (الرتبة صفر)، ومخطط اللوغاريتم الطبيعي للنسبة المئوية التراكمية المتبقية من الدواء في المضغوطات بدلالة الزمن (الرتبة الأولى)، إضافة لمخطط النسبة المئوية التراكمية المتحررة من الدواء الجذر التربيعي للزمن (نموذج Higuchi). ومن أجل توضيح الآلية التي يتم وفقها التحرر تم رسم المخططات البيانية للوغاريتم النسبة المئوية التراكمية المتحررة من الدواء مع لوغاريتم الزمن أي تطبيق معادلة Korsmeyer–Peppas (بالشكل اللوغاريتمي):

$$\log (M_t/M_a) = n \cdot \log t + \log K \quad (5)$$

حيث:

Ma هي كمية الدواء الكلية المتحررة في وقت غير محدود (infinite) وهي تمثل كمية الدواء الكلية المتوفرة في النظام.

Mt/Ma: نسبة الدواء المتحررة في الزمن t.

k ثابت يتعلق بخواص نظام إيصال الدواء.

النتائج والمناقشة:

1. الاختبارات المجرة على الحثيرات

1.1. نتائج اختبارات كثافة الحثيرات

تم حساب الكثافة الظاهرية (LBD)، كثافة الريب (TBD)، و منسب كار الذي إضافة إلى معامل هوسنر من أجل تحديد انسيابية الحثيرات لكل صيغة حثيرات محضرة بعد إضافة المزلقات وبيبين الجدول رقم 2 نتائج اختبارات الكثافة لحثيرات الصيغ المختلفة .

تراوحت قيم الكثافة الظاهرية و كثافة الريب للحثيرات من 0.569 إلى 0.618 ومن 0.658 إلى 0.725 على الترتيب. فكانت قيم منسب كار متراوحة بين 14.759 و 11.38، أما قيم معامل هوسنر فتراوحت بين 1.14 و 1.173 مما يدل على انسيابية جيدة لحثيرات الصيغ المحضرة .

الجدول(2): نتائج الاختبارات المجراة على حثيرات الصيغ المختلفة بعد إضافة المزلقات

رقم الصيغة*	*LBD غ/سم ³	*TBD غ/سم ³	*CI (%)	*Hausner ratio	الرطوبة المتبقية في الحثيرات (المتوسط±SD) % (n=3)
F1	±0.5810.017	0.019±0.676	±14.0530.15	0.002±1.164	0.31±4.36
F2	±0.6120.026	0.022±0.694	±11.8160.21	0.012±1.134	0.22±4.48
F3	±0.6180.017	0.012±0.725	±14.7590.47	0.009±1.173	0.19±4.29
F4	±0.5990.032	0.028±0.683	±12.2990.19	0.018±1.140	0.14±5.46
F5	±0.6070.015	0.024±0.685	±11.380.23	0.04±1.129	0.18±4.61
F6	0.587 ± 0.028	0.6680.032±	12.24±0.38	0.011±1.14	0.12±4.95
F7	0.036±0.569	0.6580.029±	0.51±13.61	0.014±1.158	0.27±3.72

تم التعبير عن النتائج بقيمة المتوسط ± الانحراف المعياري *

2.1. نتائج اختبار رطوبة الحثيرات:

إن الرطوبة المتبقية في الحثيرات ضرورية من أجل الحصول على مضغوطات بمواصفات جيدة عندما تكون هذه الرطوبة ضمن القيم المناسبة. تم تحديد رطوبة الحثيرات بأخذ 3 عينات من كل صيغة للحثيرات ثم حساب القيمة الوسطية، فتراوحت رطوبة الحثيرات المعدة للضغط بين 3.72 و 5.46 % وهي قيم مناسبة للضغط وبيّن الجدول رقم 2 نتائج اختبار رطوبة الحثيرات المعدة للضغط.

2. الاختبارات على المضغوطات المحضرة:

تم تقييم المضغوطات القالبية المحضرة من حيث تجانس الوزن، وتجانس المحتوى، والقساوة و الهشاشة (الجدول 3). تراوح الوزن الوسطي للمضغوطات بين 0.3964 و 0.3992 غ، وكانت أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن المضغوطات عن الوزن الوسطي هي 2.58 % وهذه القيمة أصغر من 5%، أي إن المضغوطات المحضرة متجانسة الوزن. أبدت المضغوطات فحصاً دستورياً مقبولاً من ناحية تجانس المحتوى - حيث تراوح محتوى المضغوطات المختبرة بين 96.17% و 102.57% أي ضمن المجال من المحتوى الوسطي 85-115%. كانت نسبة الهشاشة أقل من 1% بالنسبة لجميع الصيغ، وتراوحت قساوة مضغوطات الصيغ المحضرة بين 5.99 و 8.25، بالتالي المضغوطات ذات مقاومة ميكانيكية جيدة.

الجدول (3): الخصائص الفيزيوكيميائية للمضغوطات القالبية المحضرة

رقم الصيغة	الوزن (غ)** n=20	الهشاشة (%) n=10	**القساوة (kp) n=10	تجانس المحتوى (%)** n=10
1F	1.52±0.3991	0.41	1.33±5.99	2.29±98.82
2F	1.6±0.3988	0.56	0.97±7.19	1.82±99.74
3F	1.75±0.3992	0.47	0.72±8.25	3.56±101.53
4F	1.55±0.3987	0.44	1.84±8.12	2.09±96.17
F5	2.58±0.3983	0.69	0.79±7.53	1.63±98.44
F6	1.26±0.3964	0.57	1.08±7.36	3.15±102.23
F7	2.37±0.3992	0.39	0.37±7.96	2.16±97.38

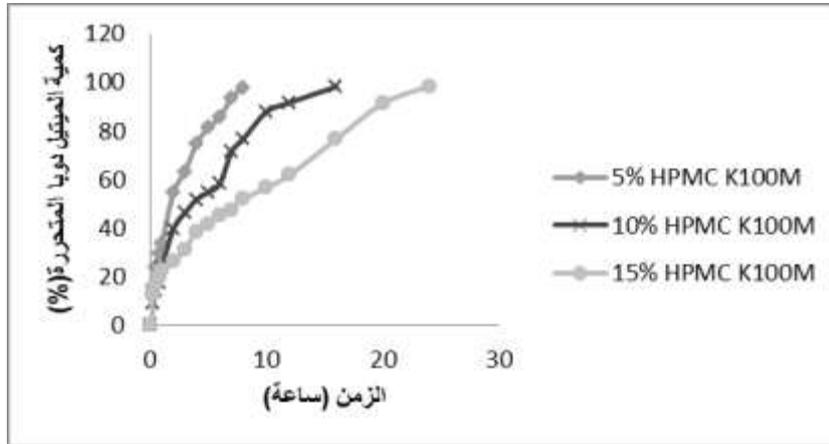
تم التعبير عن النتائج بقيمة المتوسط \pm الانحراف المعياري **

نتائج اختبار الانحلال في الزجاج: 3.3.

عند إجراء اختبار الانحلال على مضغوطات الصيغ المختلفة تبين اختلاف الكمية المنحطرة خلال 24 ساعة باختلاف عوامل الصياغة.

• تأثير تركيز المتماثر المحب للماء:

تم تحضير الصيغ F1 ، F2 ، F3 الحاوية على HPMC K100M بتركيز 5 % ، 10 % ، 15 % على الترتيب من أجل دراسة تأثير تركيز المتماثر المحب للماء على تحرر الميتيل دوبا من المضغوطات. أظهرت نتائج اختبار الانحلال في الزجاج أن زيادة تركيز HPMC K100M من 5% إلى 15% أدت إلى إنقاص معدل تحرر الميتيل دوبا من المضغوطات المحضرة (الشكل 1). حيث سمحت الصيغتان F1 و F2 بتحرر حوالي 54.56 % و 39.70 % من الميتيل دوبا، على الترتيب، خلال ساعتين و تحرر 97.79% و 98.24% من الميتيل دوبا، على الترتيب، خلال 8 ساعات و 16 ساعة. بينما الصيغة F3 الحاوية على 15% من HPMC K100M سمحت بتحرر 26.20% من الميتيل دوبا خلال ساعتين و كانت قادرة على إطالة التحرر حتى 24 ساعة (حيث حررت 98.51% من الميتيل دوبا خلال 24 ساعة) (الشكل 1). يمكن تفسير ذلك بأن زيادة تركيز المتماثر المحب للماء تؤدي إلى تشكل طبقة هلام ذات ممر انتشار $path\ diffusal$ أطول مما قد يسبب تناقص في معامل الانتشار الفعال الخاص بالدواء وبالتالي إبطاء معدل التحرر. أي إنه بزيادة تركيز HPMC تشكلت طبقة هلامية أكثر سماكة ولزوجة وذات قدرة أكبر على إعاقه انتشار الدواء و تآكل الهلام. وهذه النتيجة تتوافق مع نتائج دراسات سابقة أكدت أن تركيز المتماثر المحب للماء أحد أهم العوامل التي تضبط تحرر الدواء من مضغوطات HPMC القالبية [19،1817].

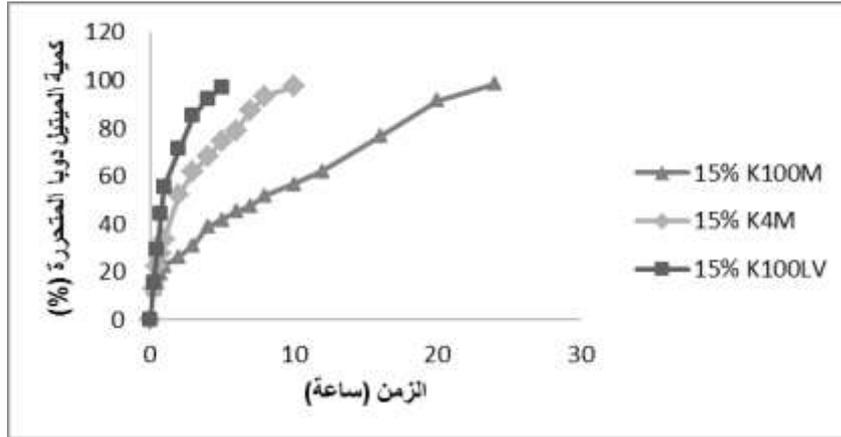


الشكل (1) : تأثير اختلاف تركيز HPMC K100M على تحرر الميتيل دوبا من المضغوطات المحضرة

• تأثير درجة لزوجة المتماثر المحب للماء:

من أجل دراسة تأثير درجة لزوجة المتماثر على معدل تحرر الدواء، تم تحضير الصيغة F4 (15% HPMC K4M) والصيغة F5 (15% HPMC K100LV) ومقارنتهما مع الصيغة F3 (15% HPMC K100M) (الشكل 2). أظهرت نتائج اختبار الانحلال في الزجاج أن لدرجة اللزوجة دوراً هاماً في ضبط تحرر الميتيل دوبا. بالمقارنة مع الصيغة F3 التي حررت 26.20% و 98.51% من الميتيل دوبا خلال ساعتين و 24 ساعة على الترتيب، سمحت الصيغتان F4 و F5 بتحرر 52.28% و 71.39% من الميتيل دوبا، على الترتيب، خلال ساعتين

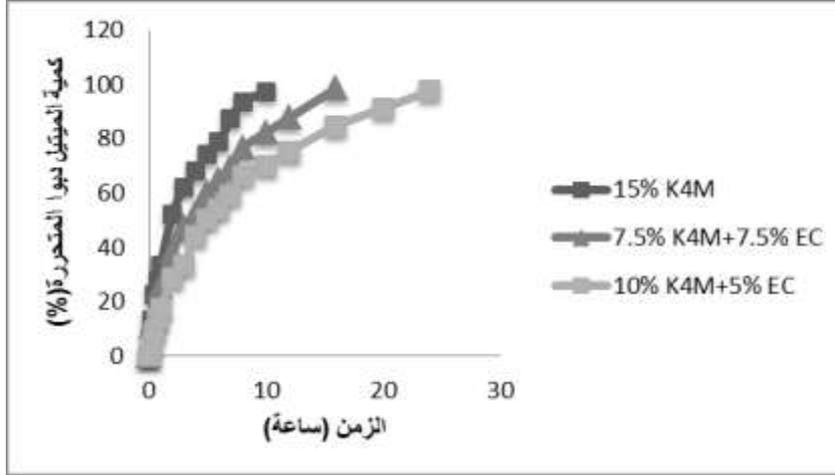
و تحرر 97.29% و 96.85% من الميتيل دوبا خلال 10 ساعات و 5 ساعات، على الترتيب (الشكل 2). فعند تركيز ثابت من المتماثر، كان تحرر الدواء من المضغوطات القالبية أبطأ كلما زادت درجة لزوجة المتماثر من HPMC K100LV حتى HPMC K100M. يمكن تفسير ذلك بأن زيادة لزوجة HPMC تؤدي إلى تحفيز حدوث تشابكات أكثر بين سلاسل المتماثر و بالتالي تتشكل طبقة هلامية قوية أكثر تشابكاً عند التمييه مما يسبب ممانعة لانتشار جزيئات الدواء عبر هذه الطبقة الهلامية إضافة إلى إعاقة تآكل (استرخاء) الهلام المتشكل، وبالتالي نقصان في معدل تحرر الدواء^[20].



الشكل (2) : تأثير اختلاف درجة لزوجة المتماثر المستخدم على تحرر الميتيل دوبا من المضغوطات المحضرة

• تأثير المشاركة مع المتماثرات الكارهة للماء:

تم تحضير الصيغتين F6 و F7 بمشاركة المتماثر المحب للماء (HPMC K4M) مع متماثر كاره للماء (EC). مقارنة مع الصيغة F4 الحاوية 15% من HPMC K4M والتي حررت 52.28% و 97.29% من الميتيل دوبا خلال ساعتين و 10 ساعات، على الترتيب، سمحت الصيغة F6 الحاوية (EC:HPMC K4M) بنسبة (7.5%:7.5%) بتحرر 37.89% و 98.85% من الميتيل دوبا خلال ساعتين و 16 ساعة، على الترتيب. بينما الصيغة F7 الحاوية (EC:HPMC K4M) بنسبة (5%:10%) حررت 28.81% و 97.55% من الميتيل دوبا خلال ساعتين و 24 ساعة، على الترتيب (الشكل 3). أي إن الصيغة F7 كانت قادرة على إطالة تحرر الميتيل دوبا حتى 24 ساعة. يمكن تفسير هذه النتائج بأن وجود EC، وبسبب طبيعته الكارهة للماء، قلل من نفوذية جزيئات المحل إلى داخل المضغوطة مما أدى إلى إنقاص انتشار جزيئات الدواء من القالب، كما أن بنية القالب الحاوي HPMC K4M تصبح أكثر صلابة بإضافة EC مما يسبب احتباس الدواء ضمن القالب ويؤخر تآكل القالب وبالتالي يبطئ تحرر الدواء^[21].



الشكل (3): تأثير المشاركة مع الإيتيل سيللوز على نتائج اختبار التحرر في الزجاج

4. نماذج التحرر من المضغوطات المحضرة :

من أجل تحديد نموذج التحرر الذي يصف تحرر الدواء بالشكل الأمثل تم تطبيق بيانات تحرر الدواء في الزجاج على نماذج التحرر من الرتبة صفر، الرتبة الأولى، Higuchi و Korsmeyer-Peppas. يوضح الجدول (4) معامل التحديد المحسوب اعتماداً على كل معادلة من أجل كل صيغة من الصيغ المحضرة .

بدراسة r^2 الناتجة عن نماذج التحرر المختلفة للصيغ المحضرة وجدنا أن التحرر من معظم الصيغ كان يتبع نموذج Higuchi حيث تراوحت قيم r^2 من 0.955 إلى 0.993، مما يشير إلى أن التحرر يحدث وفق آلية انتشار الدواء من القوالب المحبة للماء المحضرة. من أجل التحقق من الآلية التي يتحرر وفقها الدواء تم تطبيق بيانات تحرره في الزجاج على معادلة Korsmeyer-Peppas و إيجاد قيمة أس الانتشار n والذي يمثل ميل معادلة نموذج Korsmeyer-Peppas أظهرت جميع الصيغ خطية عالية ($r^2=0.981-0.995$) و تراوحت قيم n للصيغ المحضرة بين 0.525 و 0.878. مما يؤكد أن تحرر الميثيل دوبا من مضغوطاته القالبية المحضرة يتبع Anomalous transport. فعندما تتعرض المضغوطة القالبية لوسط الانحلال، يخترق المحل عبر الفراغات الموجودة بين سلاسل الجزيئات الضخمة مما يسبب انحلال جزيئات الدواء متبوعاً بانتشاره. يسبب اختراق المحل للمتماثر (الموجود بالحالة الزجاجية) إجهاداً والذي يتم التكيف معه عن طريق استرخاء وزيادة مرونة سلاسل المتماثر و بالتالي انتباج المتماثر و تشكل طبقة هلامية gel layer. تشكل هذه الطبقة الهلامية حاجزاً أمام تحرر الدواء، حيث يتحرر الدواء بانتشار جزيئات الدواء المنحلة عبر هذه الطبقة و تآكل هذه الطبقة تدريجياً.

قد توافقت هذه النتائج مع العديد من الدراسات، ففي دراسة أجريت عام 2011 حضرت فيها مضغوطات قالبية للميتفورمين باستخدام هيدروكسي بروبيل ميثيل السلولوز بدرجات لزوجة مختلفة لوحده أو بالمشاركة مع الإيتيل سيللوز فكانت آلية تحرر الميتفورمين من المضغوطات المحضرة تتبع Anomalous (non-Fickian) transport

وفق نموذج Higuchi [22].

الجدول 4 : قيم R² لحركيات تحرر الميتيل دوبا من المضغوطات القلبية المحضرة

أس الانتشار n	معامل التحديد R ²				الصيغة
	R ² korsmeyer	R ² higuchi	R ² 1	R ² 0	
0.525	0.995	0.993	0.941	0.940	(HPMC K100M%5) F1
0.577	0.988	0.985	0.955	0.910	(HPMC K100M%10) F2
0.878	0.990	0.989	0.928	0.904	(HPMC K100M%15) F3
0.595	0.981	0.981	0.968	0.972	(HPMC K4M %15) F4
0.588	0.940	0.955	0.990	0.870	(HPMC K100LV %15) F5
0.560	0.990	0.990	0.918	0.902	% EC: 7.5% HPMC)F6 (7.5K4M
0.641	0.978	0.977	0.968	0.860	(5%EC:10% HPMC K4M) F7

الاستنتاجات والتوصيات:

تم تحضير مضغوطات قلبية محبة للماء من الميتيل دوبا باستخدام مشتقات هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز بدرجات لزوجة مختلفة (K100 LV, K4M, K100M) كعوامل مبطئة للتحرر. و أظهرت النتائج أن تحرر الدواء من المضغوطات المحضرة يتأثر بعدة عوامل منها تغير تركيز و درجة لزوجة المتماثر المستخدم، إضافة إلى أن مشاركة المتماثر المحب للماء HPMC K4M مع متماثر كاره للماء EC أطال زمن التحرر أكثر مما لو استخدم المتماثر المحب للماء وحده. واعتماداً على قيم أس الانتشار المستنتجة من معادلة Korsmeyer-Peppas، فإن التحرر من جميع الصيغ كان يتبع نموذج Anomalous transport مما يشير إلى أن التحرر يحدث باشتراك آليتي انتشار الدواء و تآكل الطبقة الهلامية. واعتماداً على دراسات التحرر في الزجاج، فإن الصيغتين F3 الحاوية 15% من HPMC K100M و F7 الحاوية على HPMC K4M:EC بنسبة 5%:10% أطالنا زمن تحرر الميتيل دوبا حتى 24 ساعة. تبدو هاتان الصيغتان مرشحتين لإجراء اختبارات أخرى عليها لتحري التأثيرات والحركيات الدوائية عند نموذج حيواني ملائم. كما يوصى بإجراء بحوث أوسع لدراسة تأثير عوامل الصياغة الأخرى على تحرر الميتيل دوبا من القوالب المحبة للماء.

المراجع:

1. KUSHAL, M.; MONALI, M.; DURGAVATI, M.; MITTAL, P.; UMESH, S. & PRAGNA, S. *Oral Controlled Release Drug Delivery System: An Overview* . International Research Journal of Pharmacy. Vol.4, No.3, 2013, 70-76.
2. MAHAJAN, P.; MAHAJAN, S. & MISHRA, D. *Valsartan Release From Sustained Release Matrix Tablet and Effect Of Cellulose Derivatives*. International Journal Of Pharmacy & Life Sciences. Vol.2, NO.1, 2011, 521-530.
3. KHANADI, M.; CHAKRABORTY, S.; SHARMA, A.; PANDA, D.; KHANAM, N. & PANDA, S.K. *Development of Propranolol Hydrochloride Matrix Tablets: An Investigation on Effects of Combination of Hydrophilic and Hydrophobic Matrix Formers Using Multiple Comparison Analysis* . International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research . Vol.1, No.2, 2010, 1-7.

4. RATHORE, A. S.; JAT, R. C.; SHARMA, N.; TIWARI, R. *An Overview: Matrix Tablets As Controlled Release Drug Delivery System*. International Journal of Research & Development in Pharmacy and Life Sciences. Vol.2,No.4,2013,482-492.
5. KUMAR, S. K.; RAO, T. R. & JAYAVEERA, K. N. *Matrix Tablets as Controlled Release Drug Delivery Systems*. Indo American Journal of Pharmaceutical Research. Vol.1,No.5,2011,407-414.
6. NAGENDRAKUMAR, D.; KESHAVESHETTI, G. & SHARDOR, A. G. *An Overview : Matrix Tablets as Sustained Release*. Recent Research in Science and Technology. Vol.5,No.4,2013,36-45 .
7. JAYASUTHA, J.; ISMAIL, A. M. & SENTHAMARAI, R. *Evaluation on efficacy of Methyldopa Monotherapy and Combination Therapy With Nifedipine in Pregnancy-Induced Hypertension*. Der Pharmacia Lettre, Vol.3, No.3, 2011, 383-387.
8. IBRAHIM, I. A. A.; SHAHZAD, N.; AL-JOUDI, F. S.; AL-GHAMDI, S. S.; AL-SHAGGA, M. A.; HAMMODI, N. M. *In vitro and In vivo Study of Effect of α -Adrenergic Agonist-Methyldopa on the Serum Biochemical Laboratory Findings*. Clinical & Experimental Pharmacology. Vol.3, No.4, 2013, E1-E4.
9. KUMAR, V.; SONI, G. C. & PRAJAPATI, S. K. *Sustained Release Hydrophilic Matrix Tablet of Ibuprofen: Influence of Polymers on In-Vitro Release and Bioavailability*. International Journal for Pharmaceutical Research Scholars . Vol.1, No.4, 2012, 69-83.
10. European pharmacopeia, 5th edition.
11. BABOO, S.; JHANSI, B. U. & JAIN, S. K. *Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablets Salmeterol*. International Journal of Chemistry and Pharmaceutical Sciences . Vol.1, No.8, 2013, 497-501.
12. PATRA, C. N.; KUMAR, A. B.; PANDIT, H. K.; SINGH, S. B. & DEVI, M. V. *Design and Evaluation of Sustained Release Bilayer Tablets of Propranolol Hydrochloride*. Acta Pharm. Vol.57, No.4, 2007, 479-489.
13. REDDY, M. S.; SOWMYA, G. & SHRUTHI, B. *Formulation and Evaluation of Nevirapine Sustained Release Matrix Tablets Using Mucilage of Abelmoschus Esculentus as Release Modifier*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences . Vol.6, No.5, 2014, 661-668.
14. SALGER, V.S.; Danki, L. S.; SAYEED, A. & HIREMATH, SH. *Formulation and in-vitro Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Anti-Hypertensive Drug Propranolol Hydrochloride*. Scholars Research Library. Der Pharmacia Lettre. Vol.2, No.5, 2010, 12-22.
15. United State Pharmacopoeia XXIV NF 24, (2000) United States Pharmacopoeia convention Rockville, 1941.
16. DODDAYYA, H.; PATIL, S. S.; KALEDHELE, A. ; UDUPI, R. H.; Reddy, S. R. & Kumar, P. *Effect Of Gum Rosin And Ethyl Cellulose On In Vitro Release Of Venlafaxine Hydrochloride From Hydrophilic Matrix Tablets*. International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives. Vol.2, No.3, 2011, 980-988.
17. Hingmire, L.P. & SAKRKAR, D.M. *Formulation and Development of Sustained Release Matrix Tablet Using Natural Polymers*. Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology. Vol.3, No.4, 2013, 238-241.
18. JALALI, M. B.; HANAEE, J.; OMIDI, Y.; GHANBARZADEH, S.; OSKOIB, F.M.; AGHDAM, N.G. & ADIBKIA, K. *Formulation and Evaluation of Sustained Release dosage Form of Nifedipine Hydrochloride Using Hydrophilic Polymers* . Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences. Vol.2, No.1, 2013, 32-37.

19. PAWAN, P & NITIN, N. *Formulation, Evaluation and Comparison of Sustained Release Matrix Tablet of Diclofenac Sodium Using Natural Polymer*. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. Vol.4, No.1, 2013, 367-379.

20. Li Li; SUN, H.; GAO, J.; JIANG, T.; GAO, Y. & ZHANG, J. *Optimization of Sustained Release Matrix Tablet of Metoprolol Succinate Using Central Composite Design*. Pakistanian Journal of Pharmaceutical Science. Vol.26, No.5, 2013, 929-937.

21. ENAYATIFARD, R.; SAEEDI, M.; AKBARI, J. & HAERI, Y. *Effect Of Hydroxypropyl Methyl Cellulose and Ethyl cellulose Content On Release Profile and Kinetics Of Diltiazem HCl From Matrices*. Tropical Journal Of Pharmaceutical Research. Vol.8 , No.5, 2009, 425-432.

22. WADHER, K.J.; KAKDE, R. B.; UMEKAR, M. J. *Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose and Ethyl cellulose Polymer on Release Profile and Kinetics of Metformin HCl from Matrix Tablets*. International Journal of PharmTech Research. Vol.3, No.3, 2011, 1850-1859.