

Investigation of the effect of melt and wet granulation on the dissolution characteristics of sodium diclofenac as a model drug

Dr. Tamim Hammad*
Dr. Wehad Ibrahim**
Yasmin AL-Hag ***

(Received 20 / 3 / 2024. Accepted 8 / 5 / 2024)

□ ABSTRACT □

This study aims to prepare granules using wet and melt granulation techniques, and to compare the effect of different granulation techniques on the release rate of diclofenac sodium, a model drug, to determine whether it is possible to use melt granulation as an alternative technology to get rid of the problems of wet granulation.

Several formulations of diclofenac sodium granules were prepared by wet and melt granulation using stearic acid in different ratios (3:1, 5:1, drug: stearic acid) to prolong the release. The various properties of the granules were evaluated, including flowability, content determination, size distribution, and moisture content. The effect of granulation technique and the stearic acid amount on the release rate of diclofenac sodium was studied. The results showed that melt granulation delayed the release with a statistically significant difference compared to wet granulation. It was also shown that the released amount of diclofenac sodium decreased in both techniques with increasing amount of stearic acid.

It was found that the melt granulation technique successfully prolonged release compared to wet granulation.

Keywords: granulation, diclofenac sodium, stearic acid, extended release.



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

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

** Assistant Professor -Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology wehadibrahim@yahoo.com

***Postgraduate student –Industrial pharmacy -Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology -Faculty of Pharmacy -Tishreen University -Lattakia –Syria. yasminalhag321@gmail.com

دراسة تأثير التحثير الرطب

والتحثير بالانصهار على معدل تحرر ديكلوفيناك الصوديوم (دواء نموذج)

د. تميم حماد*

د. وهاد إبراهيم**

ياسمين الحاج***

(تاريخ الإيداع 20 / 3 / 2024. قبل للنشر في 8 / 5 / 2024)

□ ملخص □

تهدف هذه الدراسة إلى تحضير حثيرات باستخدام تقنيتي التحثير الرطب والتحثير بالانصهار ثم مقارنة تأثير اختلاف تقنية التحثير على معدل تحرر ديكلوفيناك الصوديوم كدواء نموذج لمعرفة فيما إذا كان بالإمكان استخدام التحثير بالانصهار كتقنية بديلة للتخلص من مشاكل التحثير الرطب.

حضرت عدة صيغ من حثيرات ديكلوفيناك الصوديوم بواسطة التحثير الرطب والتحثير بالانصهار باستخدام حمض الشمع بنسب مختلفة (3:1,5:1، دواء: حمض الشمع) لإطالة التحرر. قيمت الخصائص المختلفة للحثيرات من انسيابية وتحديد محتوى وتوزع أبعاد ومحتوى الرطوبة. تم دراسة تأثير تقنية التحثير وكمية حمض الشمع على معدل تحرر ديكلوفيناك الصوديوم. أظهرت النتائج أن التحثير بالانصهار أدى إلى تأخير التحرر بفارق هام احصائياً مقارنة بالتحثير الرطب، أيضا تبين أنه عند زيادة كمية حمض الشمع قلت الكمية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم في كلا التقنيتين.

تم التوصل إلى أن تقنية التحثير بالانصهار قد نجحت في إطالة التحرر مقارنة مع التحثير الرطب.

الكلمات المفتاحية: التحثير، ديكلوفيناك الصوديوم، حمض الشمع، تحرر مديد



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

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

tamimhahd@gmail.com

**أستاذ مساعد- قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية- wehadibrahim@yahoo.com

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

vasminalhag321@gmail.com

مقدمة

يعد الطريق الفموي من أهم طرق إيطاء الدواء وأكثرها شيوعاً ولا سيما الأشكال الفموية الصلبة ومن ضمنها الحثيرات. تعرف الحثيرات بأنها شكل صيدلاني مكون من تجمعات جافة من جسيمات المسحوق التي قد تحوي مادة فعالة أو أكثر، ليس لها شكل هندسي منتظم، وهي ذات بنية هشة مسامية، يتراوح حجمها بين 0.2mm و 4mm وذلك حسب الاستخدام التالي لها. قد تكون الحثيرات معدة لتستخدم كشكل نهائي فتتناول مباشرة أو تحل، تبعث في سائل مناسب قبل تناول أو قد تستخدم كشكل وسيط لتحضير الكبسولات والمضغوطات. تبعاً للحثيرات (شكل صيدلاني نهائي) بشكل جرعات منفردة ضمن رزم sachet أو يمكن تعبئتها في عبوة تحوي جرعات متعددة multidosed لتعطي الجرعة بواسطة أداة مناسبة [1، 2]. يميز الدستور الأوروبي بين أربع أنواع للحثيرات هي الفوارة، الملبسة، الملبسة معوياً ومعدلة التحرر [3].

تقدم الحثيرات العديد من الميزات منها انحلال أسرع من باقي الأشكال الصلبة، ثبات كيميائي أكبر من السوائل، تجنب انفصال المساحيق، ملائمة للجرعات العالية، بالإضافة إلى تحسين خصائص الانسيابية والانضغاط وغيرها الكثير [1، 4].

توجد طرائق عديدة للتحثير وسيستخدم في هذا البحث التحثير الرطب والتحثير بالانصهار. فتقنية التحثير الرطب هي من أكثر عمليات التحثير استخداماً في صناعة المستحضرات الصيدلانية وتتم بمزج المساحيق حتى التجانس ثم ترطيبها باستخدام سائل التبليل الذي يتكون من مذيب مائي أو عضوي مع عامل رابط، يضاف بكمية مناسبة بحيث لا يعطي عجينة ملتصقة صعبة التحثير أو هشة سريعة التفتت. ثم يتم تحثير الكتلة الرطبة بإجبارها على المرور خلال منخل لتشكيل حثيرات رطبة ليتم بعدها تجفيف الحثيرات وانتهاءً بمجانسة أبعاد الحثيرات [5، 6].

تقدم هذه التقنية العديد من الميزات منها إمكانية استخدام العديد من المواد الفعالة والسواغات، وضمان التوزيع المتجانس للمواد ضمن الكتلة خاصة الموجودة بكميات قليلة مثل الملونات إذا أضيفت إلى محلول العامل الرابط، وتجانس المحتوى للأدوية ذات الجرعات المنخفضة [7، 8]. أما السلبات فتكمن في مراحلها المتعددة وبالتالي زيادة تكاليف الإنتاج و فقدان المواد خلال مراحل التحضير المختلفة وزيادة احتمال التلوث، كما أنها غير مناسبة للمواد الحساسة للرطوبة والحرارة [7].

بالنسبة إلى تقنية التحثير بالانصهار فإزداد انتشارها في الآونة الأخيرة كونها لا تعتمد على إضافة سائل تحثير وإنما مادة رابطة تنصهر عند درجات حرارة منخفضة نسبياً (50-80 °C) وبالتالي يتحقق تجميع للجسيمات الصلبة عند تصلب سائل المادة الرابطة المصهورة أثناء التبريد [9، 10].

يمكن إضافة المادة الرابطة بشكل صلب (مسحوق أو رقائق) إلى مزيج المساحيق ثم رفع درجة الحرارة إلى أعلى من نقطة انصهارها أو تضاف بشكل مصهور ثم تزد أو تصب على مسحوق المواد. قد تكون المادة الرابطة كارهة للماء فتستخدم في التحرر المديد مثل حمض الشمع، شمع الخرنوبيا، شمع البارافين، شمع النحل وغيرها. أو مادة رابطة محبة للماء فتستخدم في التحرر المباشر مثل بولي إيثيلين غليكول (8000-2000) والبولوكسامير [11].

مميزات هذه التقنية عديدة منها عدم استخدام الماء وبالتالي هي تقنية جيدة للأدوية الحساسة للحملة، وعدم استخدام أي مذيب عضوي آخر، وخطوات التحضير أقل، وإمكانية الاستخدام للتحرر المديد والمباشر. أما سلباتها فتكمن في استخدام الحرارة مما قد يؤثر على ثبات الدواء والسواغ، والعدد المحدود من السواغات المتاحة [12].

الآلات المستخدمة هنا هي الخلاط عالي القص والسرير الهوائي. الخلاط عالي القص وهو الأقدم والأكثر استخداماً يتم المزج فيه بواسطة الدافعة impeler بسرعات مختلفة ليليهما تسخين المزيج إلى درجة حرارة أعلى من نقطة انصهار العامل الرابط من خلال الجدار المضاعف مع التحريك ثم التبريد. أما السرير الهوائي يتم المزج بواسطة الهواء بمعدل تدفق معين ثم التسخين والتحريك بزيادة معدل تدفق الهواء ورفع درجة حرارته ويليهما التبريد بخفض درجة حرارة الهواء. وليتم في المرحلة الأخيرة نخل الحثيرات الناتجة ومجانسة أبعادها [13].

تم اختيار ديكلوفيناك الصوديوم كمادة فعالة نموذج لصياغتها بشكل حثيرات معدلة التحرر، وهو من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية التي تنتمي إلى مركبات فينيل حمض الخل وله خواص مضادة للالتهاب مرتبطة بتثبيط اصطناع البروستاغلاندين وخواص مسكنة للألم ومضادة للحمى. يقوم بتأثيره عن طريق تثبيط أنزيمات (Cyclo- COX oxygenase). 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 [14].

إن انحلاله في الماء ضعيفة حسب الدستور الأميري sparingly soluble، كما أن له عمر نصفي حوالي 1-2 ساعة، بسبب العمر النصفي القصير وبما أنه من المسكنات من المفيد الحصول على تأثير مديد قدر الإمكان، مما شجع على اختياره كدواء نموذج لكي يصمم بشكل مطول التحرر [14، 15].

توفر العديد من الشموع والسواغات الدسمة إمكانية تعديل تحرر الدواء بسبب خصائصها الكارهة للماء والمحبة للدهن. تم استخدام حمض الشمع كسواغ في البحث من أجل إطالة التحرر في التحثير الرطب والتحثير بالانصهار. وهو حمض دسم يتم الحصول عليه من الدهون أو الزيوت من مصدر نباتي أو حيواني، غير منحل بالماء لكنه منحل بالايثانول، يستخدم بشكل واسع في المستحضرات الصيدلانية الفموية كمزلق وكحامل دوائي عند صياغة المستحضرات ذات التحرر المديد، درجة انصهاره $66-69^{\circ}C$ مما يجعله مناسباً للاستخدام كعامل رابط في التحثير بالانصهار [11، 16].

أهمية البحث وأهدافه

تتم أهمية هذا البحث فيما إذا كان بالإمكان استخدام التحثير بالانصهار كتقنية بديلة للتحثير الرطب التقليدي وبالتالي التخلص من مشاكل تقنية التحثير الرطب من استخدام مذيب مائي وما يترتب عليه من حملة للمواد الفعالة الحساسة أو مذيب عضوي كلفته عالية وخطر قابليته للاشتعال وأيضاً المراحل المتعددة للعملية وبالتالي زيادة تكاليف الإنتاج وإطالة زمن العملية واحتمال التلوث وغيرها.

أما هدف البحث هو تحضير حثيرات باستخدام تقنيتي التحثير الرطب والتحثير بالانصهار ثم مقارنة تأثير اختلاف تقنية التحثير على معدل تحرر ديكلوفيناك الصوديوم المادة الفعالة النموذج.

مواد وأجهزة البحث

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

الجدول رقم (1): الأجهزة المستخدمة في البحث

الطراز	الجهاز
Precisa XB 220 A/Germany	ميزان حساس
Heidolph RZR2021/Germany	خلاط عالي السرعة
Carbolite/UK	فرن تجفيف
sotax- tap density tester (USP)- TD2V23 315 Mat/Switzerland	مقياس كثافة
Jenway 3510/UK	جهاز قياس الـ pH
Erweka DT 600/ Germany	جهاز فحص الانحلال
Jasco V-530/vis- spectrophotometer/Japan	جهاز قياس الطيف الضوئي
Oberstein/ FRITSCH industriestr.8 D-55743 Idar- Germany	جهاز المناخل الهزازة
ELMA Transsonic 460/H Ultrasonic Bath (Germany)	حمام مائي (الأمواج فوق الصوتية)
BOECO MSH-300, Germany	محرك مغناطيسي
K.F.T LAB. Equipment	حمام مائي

الجدول رقم (2): المواد والمذيبات المستخدمة في البحث

مصدرها	المادة المستخدمة
تقدمة من شركة أفاميا للصناعات الدوائية S.D. Fine Chem Ltd. (Mumbai, India).	ديكلوفيناك الصوديوم
(Titan Biotech, India)	لاكتوز
تقدمة من شركة أفاميا للصناعات الدوائية Otokemi (Mumbai, India)	بولي فينيل بيروليدون PVP
Surechem Products LTD. (United Kingdom)	حمض الشمع
(Sary lab, Syria)	فوسفات أحادية البوتاسيوم اللامائية
	ماءات الصوديوم
	كحول 95%
	ماء مقطر

طرائق البحث

1 - تحضير الوقاء الفوسفاتي pH 7.5

تم تحضير الوقاء الفوسفاتي بدرجة حموضة pH=7.5 حسب دستور الأدوية الأمريكي بالطريقة التالية:
أ- تحضير محلول فوسفات أحادية البوتاسيوم (0.2 M) بحل 24 غ من الفوسفات أحادية البوتاسيوم في اللون معايرة سعة (1000 مل) يحوي كمية مناسبة من الماء المقطر، والاستعانة بالحمام المائي ذي الأمواج فوق الصوتية حتى تمام الانحلال، ثم الإكمال حتى خط العيار بالماء المقطر (المحلول A).

ب- تحضير محلول ماءات الصوديوم (0.2 M) بـ 8 غ من ماءات الصوديوم في بالون معايرة سعة (1000 مل) يحوي كمية مناسبة من الماء المقطر وإكمال الحجم حتى خط العيار (المحلول B).
ت- نقل 50 مل من المحلول (A) إلى بالون معاير سعة 200 مل، ثم إضافة 39.1 مل من المحلول (B)، وإكمال الحجم بالماء المقطر حتى خط العيار، ومن ثم ضبط درجة حموضة المحلول بواسطة مقياس pH عند pH=7.5، وذلك بإضافة حمض أو قلوي.

2 - تحضير السلسلة العيارية لديكلوفيناك الصوديوم في الوقاء الفوسفاتي

تم تحضير محلول أم من ديكلوفيناك الصوديوم في الوقاء الفوسفاتي (pH 7.5) بتركيز 4 ملغ/100 مل، ثم تم تحضير محاليل ممددة منه بمجال تراكيز (0.4-3.2 ملغ/100 مل)، بحيث تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات متتالية وقيست امتصاصية المحاليل الناتجة باستخدام مقياس الطيف الضوئي UV عند طول موجة 275 نانومتر بعد أن تم تحديد طول موجة الامتصاصية الأعظمية لمحلول المادة في الوقاء الفوسفاتي. حسب ذلك القيمة المتوسطة للامتصاصية ورسم الخط البياني لقيم متوسط الامتصاصيات مقابل التراكيز.

3 - تحضير الحثيرات

تم تحضير الحثيرات لديكلوفيناك الصوديوم باستخدام تقنيتي تحثير:

أولاً: التحثير الرطب:

تم التحضير وفق الخطوات التالية: مزج المكونات من مادة فعالة (ديكلوفيناك الصوديوم)، ممدد (لاكتوز)، عامل معدل للتحثير (حمض الشمع) ثم التحثير بإضافة كمية مناسبة من العامل الرابط بولي فينيل بيريوليدون (PVP) الكحولي بتركيز 10%، ومزجت المكونات حتى الحصول على عجينة قابلة للتحثير باستخدام منخل، ثم التجفيف في الفرن بدرجة حرارة 35 لمدة 30 دقيقة - 1 ساعة، وتمت مجانسة الأبعاد باستخدام منخل 1 ملم.

ثانياً: التحثير بالانصهار:

تم التحضير وفق الخطوات التالية: مزج المكونات نفسها المستخدمة في التحثير الرطب لمدة 10 دقائق بسرعة 120 دورة في الدقيقة بواسطة خلاط عالي السرعة ثم التسخين بالاستعانة بحمام مائي لرفع درجة الحرارة والوصول لدرجة أعلى من نقطة انصهار العامل الرابط مع رفع سرعة التحريك إلى 400 دورة في الدقيقة، استغرقت هذه المرحلة حوالي 5 دقائق للحصول على الحثيرات، ثم تم نخل الحثيرات بواسطة منخل والتبريد بدرجة حرارة الغرفة ليتصلب سائل العامل الرابط المصهور، وانتهاءً بمجانسة الحثيرات باستخدام منخل 1 ملم.

يبين الجدول رقم (3) صيغ الحثيرات المحضرة كشكل نهائي حيث تم تحضير وجبة كبيرة لكل صيغة ثم أخذ 500 ملغ منها كجرعة مجزأة بحيث تكون حاوية على 75 ملغ مادة فعالة. تم التحضير وفق النسبتين 3:1، 5:1 - دواء: حمض الشمع في كلا تقنيتي التحثير، ضمن النسبة الواحدة لم يكن يوجد أي فرق بالمكونات بين التقنيتين من أجل المقارنة باستثناء استخدام pvp الكحولي كعامل رابط في التحثير الرطب.

الجدول رقم (3): صيغ الحثيرات المحضرة

الصيغة	تقنية التحثير	نسبة دواء: سواغ	ديكلوفيناك الصوديوم	حمض الشمع	لاكتوز
F1	انصهار	3:1	75mg	225mg	200mg

200mg	225mg	75mg	3:1	رطب	F2
50mg	375mg	75mg	5:1	انصهار	F3
50mg	375mg	75mg	5:1	رطب	F4

الاختبارات المجراة على الحثيرات

اختبار توزع أبعاد الحثيرات

تأتي أهمية هذا الاختبار من كون أبعاد الجسيمات تؤثر على خصائص الانحلال والامتصاص وبالتالي التوافر الحيوي وخاصة المواد الدوائية ضعيفة الانحلال بالماء، إضافة إلى ذلك فإن أبعاد الجسيمات تؤثر على خواص الانسيابية وتجانس محتوى الأشكال الصيدلانية المحضرة [17].

تم إجراء اختبار توزع الأبعاد للحثيرات بواسطة المناخل الهزازة، وذلك بوضع 20 غ من الحثيرات على المنخل الأكبر لآلة النخل ذات المناخل المتعددة وإخضاعها للرج لمدة 10 دقائق ثم حساب الكمية المحتجزة ونسبة الكمية المحتجزة من الحثيرات على كل منخل. تم إيجاد كثافة توزع الحثيرات على كل منخل من خلال حساب (نسبة الكمية المحتجزة على كل منخل/مدى كل منخل)، ومن ثم رسم الخط البياني الممثل لكثافة توزع الحثيرات على كل منخل بدلالة البعد الوسطي لفتحات المنخل [18].

اختبار انسيابية الحثيرات

تم حسابها من خلال إيجاد الكثافة الظاهرية Bulk density وكثافة الرتب Tapped density باستخدام جهاز تحديد الكثافة، وحساب معامل هاوسنر Hausner index (H)، ومنسب كار 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، V₀: الحجم البدئي قبل الرتب، V_f: الحجم النهائي بعد الرتب.

يوصى بإعادة الاختبار ثلاث مرات، تعتبر الحثيرات ذات انسيابية جيدة إذا كانت قيمة منسب هاوسنر H أقل من 1.25، وقيمة منسب كار Carr's index أقل من 25% [15].

اختبار محتوى الرطوبة

تؤثر الرطوبة على ثبات المادة الفعالة وانسيابية المساحيق والحثيرات فتتقصها وتتراوح نسبة الرطوبة الفضلى باختلاف المادة والهدف من الحثيرات فهي عامة بين 1-6%.

تم حساب نسبة الرطوبة بواسطة التجفيف بالفرن حتى ثبات الوزن ثم استخدام الفقدان في الوزن لحساب محتوى الرطوبة [15] باستخدام الصيغة التالية:

$$\text{محتوى الرطوبة (\%)} = \left[\frac{\text{الوزن الأولي} - \text{الوزن النهائي}}{\text{الوزن الأولي}} \right] \times 100$$

اختبار تحديد المحتوى Determination of Drug Content

يطبق تجانس المحتوى للحيثيات ذات الجرعات المفردة بحسب دستور الأدوية الأوروبي عندما تكون المادة الفعالة أقل من 2 ملغ أو أقل من 2% وزن/وزن. لذا تم إجراء اختبار تحديد المحتوى كالتالي:

تم أخذ 3 عينات من أماكن مختلفة من كل صيغة حيثيات تساوي 100 مغ وحل كل منها في 100 مل من الوقاء الفوسفاتي (pH=7.5) مع الاستعانة بالمحرك المغناطيسي، ثم تمديد 1 مل من المحلول الناتج إلى 10 مل بالوقاء نفسه وقراءة الامتصاصية بالسيكتروفوتومتر عند طول موجة 275 نانومتر لحساب تركيز ديكلوفيناك الصوديوم الفعلي بتعويض الامتصاصية في معادلة السلسلة العيارية والضرب بنسبة التمديد المستخدمة.

يحسب محتوى الحيثيات المئوي من ديكلوفيناك الصوديوم من العلاقة التالية:
المحتوى المئوي من الديكلوفيناك = (التركيز العملي / التركيز النظري) * 100

اختبار الانحلال

إن امتصاص الدواء من قبل العضوية وتوافره الحيوي يعتمد على كون المادة الفعالة بحالة منحلّة. يعتبر اختبار الانحلال من أهم المعايير لتقييم جودة المستحضرات الصيدلانية ودراسة تأثير متغيرات الصياغة على التوافر الحيوي للمادة الفعالة أثناء مرحلة تطوير المنتج. حيث يظهر هذا الاختبار الزمن اللازم لانتقال المادة الفعالة من الحيثيات إلى المحلول في الزجاج *in vitro*. تتأثر عادةً عملية الانحلال بخواص المادة الفعالة (الانحلاية) وبالشكل الصيدلي (طريقة التصنيع، السواغات المستخدمة و الخ).

أجري هذا الاختبار على ست عينات (500 مغ) من كل صيغة من الحيثيات (مجال أبعادها بين 500-850 ميكرومتر) باستخدام جهاز الانحلال وفق شروط الانحلال لمضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم مديدة التحرر الموجودة في الدستور الأمريكي (USP) لكن باستخدام السلة عوضاً عن المجداف كي لا تطفو الحيثيات، وبسرعة دوران 50 دورة/ دقيقة عند درجة حرارة 37 ± 0.5 م° ضمن 900 مل وقاء فوسفاتي (pH=7.5)، وكان الزمن المدروس 10 ساعة [15]. تم سحب عينات بحجم 5 مل من وسط الانحلال بفواصل زمنية مختارة مع التعويض ب 5 مل من الوقاء الفوسفاتي للمحافظة على حجم وسط الانحلال، ثم ترشيح العينات المأخوذة بمراشح ميكرونية 0.45 ميكرون وإجراء التمديدات اللازمة بالوقاء الفوسفاتي ثم قياس امتصاصية الديكلوفيناك باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 275 نانومتر. تم التعبير عن النتائج بشكل كمية تراكمية متحررة من الديكلوفيناك بدلالة الزمن.

التحليل الإحصائي

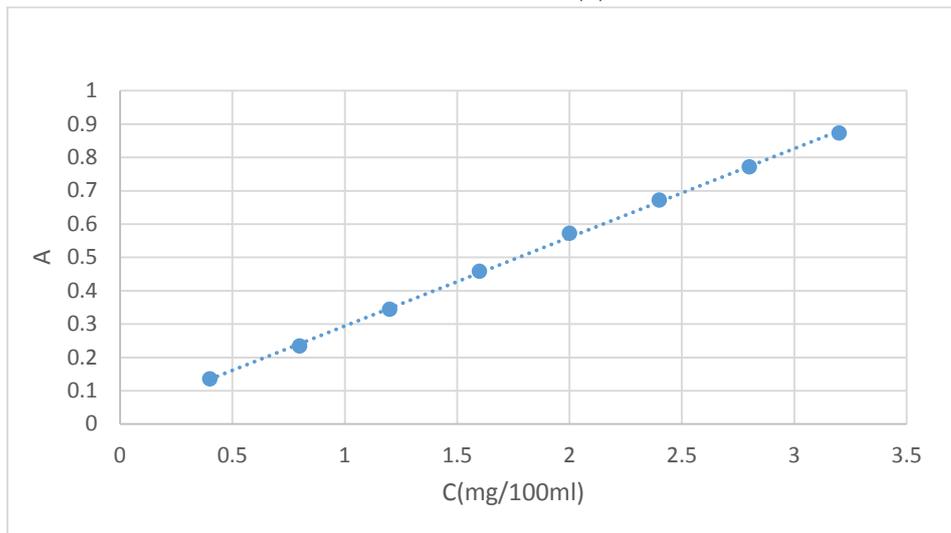
حلّلت البيانات إحصائياً باستخدام برنامج SPSS 25، وقد اعتبرت النتائج ذات أهمية إحصائية إذا كانت قيمة P-value أصغر أو تساوي 0.05.

النتائج والمناقشة:

تحضير السلسلة العيارية لديكلوفيناك الصوديوم في الوقاء الفوسفاتي

بدايةً حضرت سلسلة لديكلوفيناك الصوديوم وبعد قياس الامتصاصية الموافقة لكل تركيز حسبت القيمة المتوسطة لهذه الامتصاصيات ومثلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتركيز المستخدمة كما في (شكل 1). كانت قيمة R^2 مساوية ل 0.9994 مما يدل على الخطية ضمن المجال المدروس من التراكيز، وكانت المعادلة الموافقة

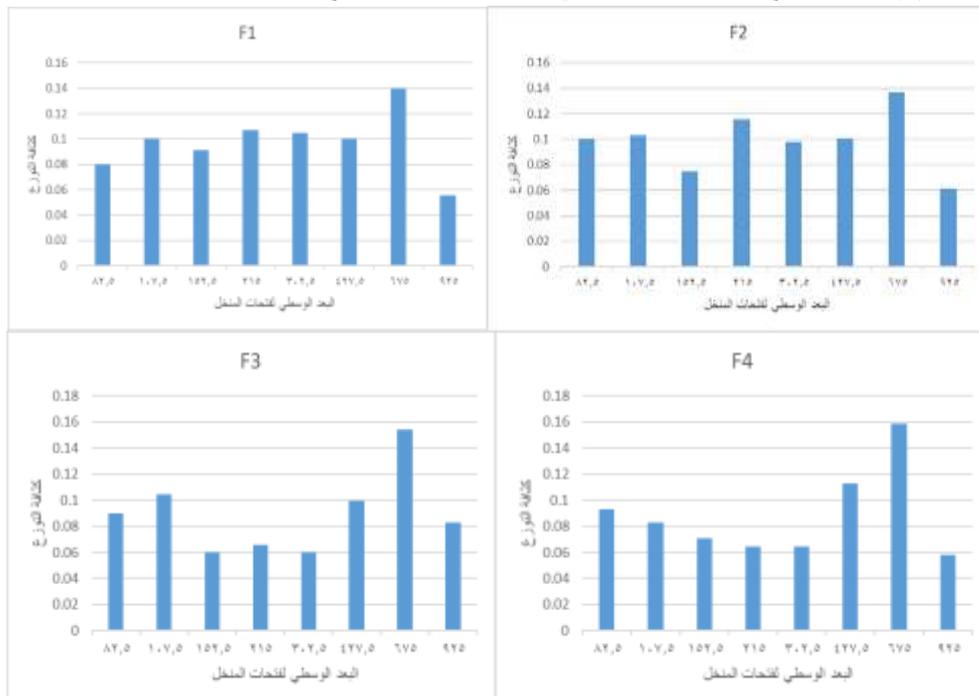
$$y=0.2663x+0.0278 \quad (1) \text{ المعادلة}$$



الشكل رقم (1): السلسلة العيارية لديكلوفيناك الصوديوم في الوقاء الفوسفاتي (pH=7.5)

اختبار توزيع الأبعاد

يبين الشكل رقم (2) كثافة التوزيع بدلالة البعد الوسطي لفتحات المنخل للصيغ F1, F2, F3, F4.



الشكل رقم (2): مخطط كثافة التوزيع لحنثرات الصيغ F1, F2, F3, F4

يظهر التمثيل البياني لكثافة توزع أبعاد الحثيرات، أن أبعاد النسبة الأكبر من وزن الحثيرات لجميع الصيغ المذكورة يقع ضمن المجال (500-850 μm) سواء كان التحضير بتقنية التحثير الرطب أو بالانصهار.

اختبار الانسيابية

يوضح الجدول (4) نتائج اختبار الانسيابية للصيغ المحضرة. تراوحت انسيابية الصيغ المذكورة بين (1.076-1.11) وفق معامل هاوسنر أما بالنسبة لمنسب كار فتراوحت القيم بين (7.06-9.910) % مما يدل على انسيابية ممتازة لجميع الصيغ المحضرة أياً كانت طريقة التحثير.

من الجدول نلاحظ أن التحثير بالانصهار كان له قيم انسيابية وقابلية انضغاط أفضل مقارنة بالتحثير الرطب من نفس الصيغة. ويمكن تفسير ذلك أن المادة الرابطة المنصهرة تجعل الجسيمات أقل مسامية وأكثر انتظاماً في الشكل [19]، حيث أنه بزيادة انتظام الحثيرات تزداد الانسيابية [20].

الجدول رقم (4): نتائج اختبارات انسيابية الحثيرات (المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري) (n=3)

Carr's index(%)	Hausner ratio	TD(g/cm ³)	BD (g/cm ³)	الصيغ F
9.341 \pm 0.103	1.103 \pm 0.001	0.606 \pm 0.007	0.549 \pm 0.006	F1
9.910 \pm 0.089	1.11 \pm 0.001	0.500 \pm 0.005	0.450 \pm 0.004	F2
7.06 \pm 0.125	1.076 \pm 0.001	0.633 \pm 0.012	0.588 \pm 0.01	F3
9.091 \pm 0.092	1.1 \pm 0.001	0.556 \pm 0.006	0.505 \pm 0.005	F4

اختبار الرطوبة

بينت النتائج التي تم التوصل إليها والموضحة في الجدول (5)، أن الصيغ المختبرة جميعها احتوت على نسبة منخفضة ومقبولة من الرطوبة حيث تراوحت النسبة % (1.16-1.63).

الجدول رقم (5): نسبة الرطوبة في صيغ الحثيرات المحضرة

الصيغ F	الرطوبة المتبقية في الحثيرات (المتوسط \pm SD) %
F1	1.423 \pm 0.065
F2	1.63 \pm 0.274
F3	1.16 \pm 0.06
F4	1.33 \pm 0.053

اختبار تحديد المحتوى

تراوحت قيم المحتوى لديكلوفيناك الصوديوم بين 93.863-101.94% كما هو موضح في الجدول رقم 6. أي تم الحصول على محتوى عملي قريب من المحتوى النظري وتجانس جيد في محتوى الديكلوفيناك في جميع الحثيرات بغض النظر عن نوع التقنية أو كمية العامل الرابط المستخدم.

وفي دراسة لتحسين تحرر دواء الأرتيسونات بتقنية التحثير بالانصهار مع استخدام عدة عوامل رابطة (PEG 6000, Poloxamer 188 and Gelucire 50/13) أكدت النتائج كفاءة الخلاط عالي القص في الحفاظ على تجانس خليط المسحوق في عملية التحثير بالانصهار [21].

أيضا بينت دراسة لمقارنة الخلاط عالي القص والسرير الهوائي في التحثير بالانصهار، أن التحثير في الخلاط سمح بإنتاج حثيرات تحتوي على محتوى دوائي فعلي قريب جداً من المحتوى النظري [13].

الجدول رقم (6): نتائج اختبار تحديد المحتوى من ديكلوفيناك الصوديوم للحثيرات المحضرة

الصيغ	المحتوى الوسطي \pm SD %
F1	98.227 \pm 1.810
F2	94.294 \pm 0.969
F3	101.943 \pm 0.909
F4	93.868 \pm 1.800

اختبار الانحلال

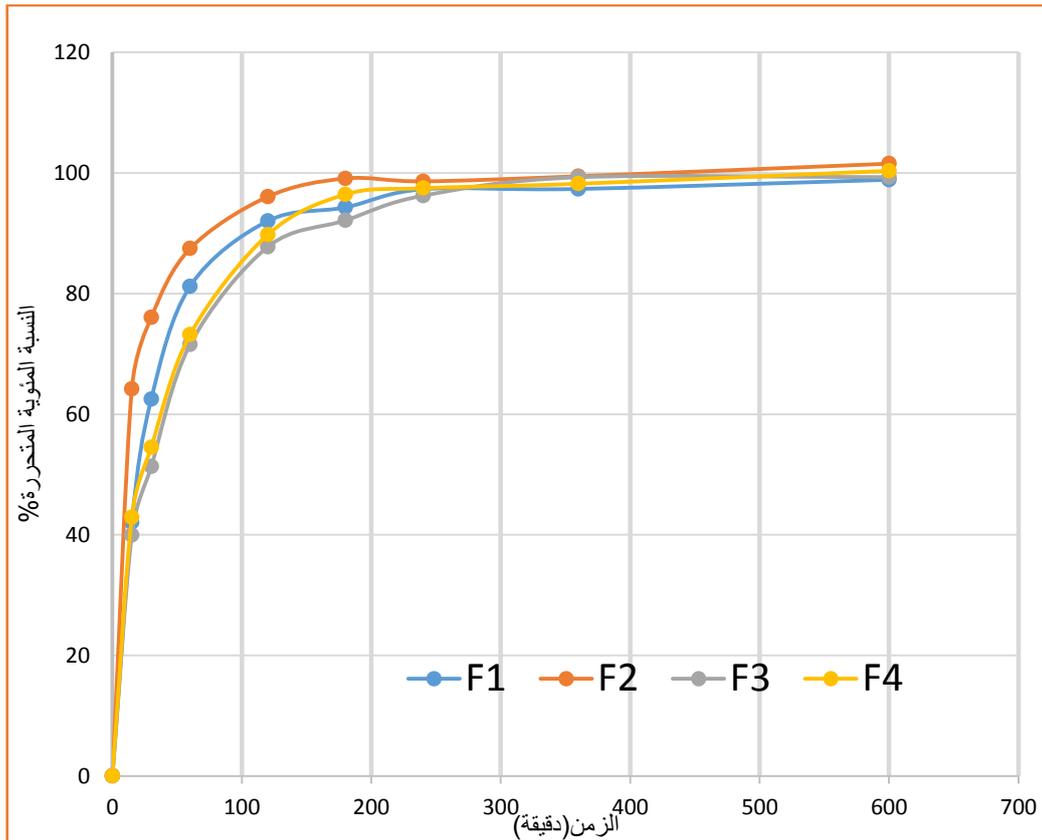
يوضح الجدول (7) نتائج اختبار الانحلال (النسبة المئوية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم مع الزمن) لجميع الصيغ المحضرة.

نلاحظ من القيم الموضحة أنه عند النسبة 1:3 دواء: حمض الشمع تم الوصول إلى تحرر أكثر من 90 % عند 120 دقيقة، أما عند النسبة 1:5 تم الوصول إلى تحرر أكثر من 90 % عند 180 دقيقة.

ويوضح الشكل رقم (3) مخطط انحلال ديكلوفيناك الصوديوم من الحثيرات لكافة الصيغ.

الجدول رقم (7): النسبة المئوية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم بدلالة الزمن

الزمن/دقيقة	F1	F2	F3	F4
15	42.045 \pm 0.63	64.167 \pm 2.11	39.948 \pm 2.05	42.883 \pm 2.06
30	62.493 \pm 0.52	76.035 \pm 1.25	51.300 \pm 1.55	54.503 \pm 3.28
60	81.198 \pm 1.27	87.459 \pm 1.79	71.546 \pm 0.95	73.184 \pm 1.94
120	92.035 \pm 1.28	96.066 \pm 1.17	87.739 \pm 0.73	89.760 \pm 0.94
180	94.295 \pm 1.22	99.086 \pm 0.36	92.145 \pm 2.04	96.438 \pm 1.60
240	97.305 \pm 1.31	98.614 \pm 0.52	96.234 \pm 0.56	97.472 \pm 0.47
360	97.349 \pm 1.75	99.447 \pm 0.11	99.291 \pm 1.04	98.209 \pm 0.37
600	98.878 \pm 1.96	101.545 \pm 1.26	99.302 \pm 0.95	100.360 \pm 2.42



الشكل (3): مخطط انحلال ديكلوفيناك الصوديوم من الحثيرات لكافة الصيغ (F1-F4)

-تأثير اختلاف التقنية على التحرر

لمعرفة تأثير تقنية التحثير تم مقارنة الصيغة F1 المحضرة بتقنية التحثير بالانصهار مع الصيغة F2 المحضرة بتقنية التحثير الرطب (الحاويتين على النسبة 3:1 دواء: حمض شمع) لنلاحظ نقص في معدل التحرر عند التحثير بالانصهار مقارنة بالرطب عند الأزمنة ($P < 0.05$).

وتم مقارنة الصيغة F3 المحضرة بالتحثير بالانصهار مع الصيغة F4 المحضرة بالتحثير الرطب (الحاويتين على النسبة 5:1 دواء: حمض شمع) لنلاحظ أيضا نقص في معدل التحرر عند التحثير بالانصهار مقارنة بالرطب ($P < 0.05$) وقد يعزى ذلك أنه في عملية التحثير بالانصهار يقوم حمض الشمع المنصهر بإحاطة جسيمات المادة الدوائية بشكل شبه كامل ولذلك يكون اختراق ونفاذية وسط الانحلال إلى القالب منخفضة مما يقلل من سرعة التحرر [22، 23]. تتوافق هذه النتائج مع الدراسة التي أجراها الباحث Dhameliya.p وزملاؤه عند تحضير مضغوطات قلبية ذات تحرر مديد لدواء Eperisone hydrochloride باستخدام Compritol Ato 888 كعامل رابط في التحثير بالانصهار وعامل مشكل للقالب. تم التحضير بطرائق مختلفة وهي التحثير بالانصهار والتحثير الرطب والضغط المباشر. تم دراسة تأثير طريقة الصياغة على التحرر، أشارت النتائج التي تم الحصول عليها أن التحثير بالانصهار كان له دور بتأخير التحرر بشكل أكبر من التحثير الرطب والضغط المباشر [23].

أيضا في دراسة ثانية قام بها Yu-E Zhang وزملاؤه بتحضير مضغوطات قلبية شمعية ذات تحرر مديد لدواء Phenylpropanolamine hydrochloride باستخدام سواغ Compritol لإطالة التحرر بطرق تحضير مختلفة من

ضمنها التحثير الرطب والتحثير بالانصهار ثم مقارنة مخطط الانحلال للطرق المختلفة. لوحظ أن التحثير بالانصهار أدى إلى تحرر دواء أبطأ من التحثير الرطب بسبب قابلية البلل المنخفضة وانخفاض المسامية [24].

-تأثير تركيز حمض الشمع على التحرر

لمعرفة تأثير كمية حمض الشمع في التحثير بالانصهار تم مقارنة الصيغة F1 (دواء: حمض شمع) مع الصيغة F3 (دواء: حمض شمع).

في التحثير الرطب تم مقارنة الصيغة F2 (دواء: حمض شمع) مع الصيغة F4 (دواء: حمض شمع) لنلاحظ أنه عند زيادة تركيز حمض الشمع قلت الكمية المنحجرة من ديكلوفيناك الصوديوم وذلك بسبب زيادة الخواص الكارهة للماء وبالتالي الاختراق البطيء لوسط الانحلال في القالب [25].

نتج أيضاً عن كمية اللاكتوز الأعلى (في الصيغ ذات النسبة 3:1 ، دواء: حمض شمع) تحرراً أعلى للدواء بسبب قابلية اللاكتوز السريعة للانحلال والميل إلى تكوين مسام في القالب مما يسمح لوسط الانحلال باختراق القالب وحل الدواء [26].

توافق هذا مع دراسة قام Durgacharan A Bhagwat بتحضير حثيرات ذات تحرر مستديم بالانصهار لدواء Verapamil HCl باستخدام Glyceryl monostearate, Stearic acid كمادة رابطة بنسب مختلفة ف لوحظ أن استخدام Glyceryl monostearate يبطئ التحرر أكثر من Stearic acid واستخدام مزيج من العوامل الرابطة كان له معدل تحرر أبطأ من عامل رابطة بمفرده وأيضاً نقص معدل التحرر بشكل أكبر عند زيادة نسبة العامل الرابطة. بينما ساهم اللاكتوز في زيادة معدل التحرر [27].

بالتالي قد يلزم استخدام نسب أعلى من حمض الشمع لإطالة التحرر بشكل أكبر أو استخدام سواغات أخرى أو مزيج من السواغات الكارهة للماء.

الاستنتاجات والتوصيات

تم تحضير حثيرات لديكلوفيناك الصوديوم باستخدام حمض الشمع كسواغ لإطالة التحرر، تم استخدام تقنيتين للتحثير هما التحثير الرطب التقليدي والتحثير بالانصهار باستخدام خلاط عالي السرعة. تم دراسة تأثير تقنية التحثير وتركيز حمض الشمع على معدل تحرر ديكلوفيناك الصوديوم.

تبين من خلال النتائج أن التحثير بالانصهار قد قلل النسبة المنحجرة من الدواء وساهم في إطالة التحرر بشكل أكبر وبالتالي يمكن استبدال التحثير بالانصهار بالتحثير الرطب في مثل هذه الحالة. عند زيادة تركيز حمض الشمع أيضاً قلت الكمية المنحجرة من الديكلوفيناك لكن قد نحتاج كميات أكبر من حمض الشمع لتحقيق إطالة أكبر أو استخدام أنواع أخرى من السواغات أو مزيج بينهما.

Reference

- 1.Taylor, K.M. and M.E. Aulton, *Aulton's Pharmaceutics E-Book: Aulton's Pharmaceutics E-Book*. 2021: Elsevier Health Sciences.
- 2.Allen, L. and H.C. Ansel, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 2013: Wolters Kluwer Health.
- 3.Office, T.S., *British Pharmacopoeia*. 2016: Stationery Office.
- 4.Shinde, N., et al., *Recent Advances in Granulation Techniques*. Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science, 2014. **4**: p. 38-47.

- 5.Hir, A.L., J.C. Chaumeil, and D. Brossard, *Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. 2009: Elsevier Masson.
- 6.Jones, D.S., *Pharmaceutics - Dosage Form and Design*. 2008: Pharmaceutical Press.
- 7.Jannat, E., et al., *Granulation Techniques & Its Updated Modules*. The Pharma Innovation Journal, 2016. **05**: p. 134-141.
- 8.Agarwal, R. and N. Yadav, *Pharmaceutical Processing—A Review on Wet Granulation Technology*. Int J Pharm Front Res, 2011. **1**: p. 65-83.
- 9.Saikh, M.A.A., *A technical note on granulation technology: a way to optimise granules*. International journal of pharmaceutical sciences and research, 2013. **4**(1): p. 55.
- 10.Desai, U., et al., *Melt granulation: An alternative to traditional granulation techniques*. Indian Drugs, 2013. **50**: p. 5-13.
- 11.Parikh, D.M., *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. 2021: Taylor & Francis Group.
- 12.Shanmugam, S., *Granulation techniques and technologies: recent progresses*. Bioimpacts, 2015. **5**(1): p. 55-63.
- 13.Passerini, N., et al., *Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes*. International Journal of Pharmaceutics, 2010. **391**(1): p. 177-186.
- 14.Society, R.P. and A. Brayfield, *Martindale: The Complete Drug Reference*. 2014: Pharmaceutical Press.
- 15.Convention, U.S.P., *The United States Pharmacopeia 2014: USP 37 ; The National Formulary : NF 32*. 2012: United States Pharmacopeial Convention.
- 16.Rowe, R.C., et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 2009: Pharmaceutical Press.
- 17.Shekunov, B.Y., et al., *Particle size analysis in pharmaceuticals: principles, methods and applications*. Pharm Res, 2007. **24**(2): p. 203-27.
- 18.Convention, U.S.P., *Usp36-Nf31*. 2012: United States Pharmacopeia.
- 19.Kraciuk, R. and M. Sznitowska, *Effect of different excipients on the physical characteristics of granules and tablets with carbamazepine prepared with polyethylene glycol 6000 by fluidized hot-melt granulation (FHMg)*. AAPS PharmSciTech, 2011. **12**(4): p. 1241-7.
- 20.Goh, H.P., P.W.S. Heng, and C.V. Liew, *Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape*. International Journal of Pharmaceutics, 2018. **547**(1): p. 133-141.
- 21.Bashir, A., et al., *Enhancing dissolution of artesunate from immediate release tablets using a green granulation technique*. Archives of Pharmaceutical Sciences Ain Shams University, 2019. **3**: p. 55-77.
- 22.Patere, S., et al., *Compritol®888 ATO a Lipid Excipient for Sustained Release of Highly Water Soluble Active: Formulation, Scale-up and IVIVC Study*. Current drug delivery, 2013. **10**.
- 23.Dhameliya, P., *PREPARATION AND EVALUATION OF SUSTAINED RELEASE TABLET OF EPERISONE HYDROCHLORIDE BY COMPRITOL ATO 888 AS A MATRIX FORMING AGENT*. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 2014. **4**.
- 24.Zhang, Y.E., R. Tchao, and J.B. Schwartz, *Effect of processing methods and heat treatment on the formation of wax matrix tablets for sustained drug release*. Pharm Dev Technol, 2001. **6**(2): p. 131-44.
- 25.Hamdani, J., A.J. Moës, and K. Amighi, *Physical and thermal characterisation of Precirol® and Compritol® as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix pellets*. International Journal of Pharmaceutics, 2003. **260**(1): p. 47-57.
- 26.Levina, M. and A.R. Rajabi-Siahboomi, *The Influence of Excipients on Drug Release from Hydroxypropyl Methylcellulose Matrices*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2004. **93**(11): p. 2746-2754.
- 27.Bhagwat, D.D., P. Kawtikwar, and D. Sakarkar, *Sustained Release Matrices of Verapamil HCl Using Glyceryl Monostearate and Stearic Acid*. Research Journal of Pharmacy and Technology, 2008. **1**: p. 405-409.