

Formulation and evaluation Ibuprofen suppositories of modified release

Dr.Tamim Hammad*
Dr.We had Ibrahim**
Khozama Sahuny***

(Received 22 / 3 / 2024. Accepted 25 / 6 / 2024)

□ ABSTRACT □

This research aims to study the effect of various molecular weights of PEGs bases, Tween 80 and its concentration on the release of ibuprofen from modified release suppositories. Several formulations of modified release suppositories were prepared using PEGs (PEG 1500, PEG 1500:4000 3:1) as soluble bases. Tween 80 was added to PEGs suppositories in different concentration (1,3,5) % as a surfactant.

The various properties of suppositories were evaluated. The effects of the molecular weights of PEGs and Tween 80 with concentrations of 1, 3, and 5% on the release of modified-release ibuprofen suppositories were studied.

The results show that the released percentage of ibuprofen decreased by increasing the molecular weights of PEGs.

Addition of non - ionic surfactant (Tween 80) has a significant effect on the release of ibuprofen; the released percentage increased from formulas containing Tween 80, and the release increased by increasing the concentration of Tween 80 from 1% to 5%.

Key words: Ibuprofen, modified release suppositories, PEGs, Soluble bases, Tween 80, Surfactant.



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 -Faculty of Pharmacy -Tishreen University -Lattakia –Syria. wehadibrahim@yahoo.com

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

صياغة وتقييم تحاميل إيبوبروفين معدلة التحرر

د . تميم حماد*

د . وهاد إبراهيم**

خزامى صهيوني***

(تاريخ الإيداع 22 / 3 / 2024. قبل للنشر في 25 / 6 / 2024)

□ ملخص □

تهدف هذه الدراسة إلى دراسة تأثير الوزن الجزيئي لـ PEG، و Tween 80 وتركيزه على خصائص تحاميل إيبوبروفين معدلة التحرر.

حضرت عدة صيغ من تحاميل إيبوبروفين معدلة التحرر باستخدام الـ PEGs كأسس للتحاميل منحلّة في الماء (PEG 1500:4000/3:1، و باستخدام Tween 80 بنراكيز % (1،3،5) كعامل فعال سطحياً. قيّمت الخصائص المختلفة للتحاميل، حيث درس تأثير الأوزان الجزيئية المختلفة لـ PEG (PEG 1500:4000/3:1،) كما تمت دراسة تأثير إضافة Tween 80 بالتراكيز % (1،3،5) على تحرر الإيبوبروفين من التحاميل معدلة التحرر. أظهرت النتائج أن كمية الإيبوبروفين المتحررة تناقصت بازدياد الوزن الجزيئي لـ PEG، في حين أن إضافة Tween 80 زادت الكمية المتحررة من الإيبوبروفين مقارنة بالصيغ الخالية من Tween 80، وأن زيادة تركيز Tween 80 من 1% إلى 5% قد زادت الكمية المتحررة من المادة الفعالة.

الكلمات المفتاحية: إيبوبروفين، تحاميل معدلة التحرر، PEGs، أسس منحلّة، Tween 80، عامل فعال سطحياً



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

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

tamimhahd@gmail.com

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

wehadibrahim@yahoo.com

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

khozamasahunv@gmail.com

مقدمة

لقد طوّرت الصنّاعة الصّيدلانيّة أشكال صيدلانيّة متنوّعة ليتمّ إيثارها إلى الجسم بطرائق مختلفة، وعلى الرغم من أن الطريق الفموي كان أكثرها انتشاراً إلا أن بعض الطرائق الأخرى لاقت اهتماماً واسعاً ومنها طريق الإيتاء عبر المستقيم وذلك بسبب الفوائد العديدة التي يقدّمها [1]، حيث يتمّ إلغاء تأثير المرور الكبدي الأول في حال الامتصاص عبر الأوردة الباسوريّة السفليّة والوسطى وبالتالي زيادة التوافر الحيوي للدواء، كما أنه يعدّ طريقاً مناسباً في حال كان الطريق الفموي غير ممكن كما في حالات الغثيان والإقياء أو لدى الأشخاص غير القادرين على البلع مثل الأطفال وكبار السن، إضافة لكونه يعدّ طريقاً مناسباً للمواد الدوائيّة التي لا يمكن إيثارها بالطريق الفموي لكونها تتخرب بأنزيمات وسوائل الأنبوب الهضمي العلوي أو بسبب التأثيرات الجانيّة الهضميّة التي تسببها، فضلاً عن إمكانية صياغة أشكال ذات تحرر مباشر أو معدّل عن طريق المستقيم. [2] [3]

في الآونة الأخيرة ظهر اهتمام متزايد بتعديل التحرر من التّحاميل وذلك إما بصياغتها بشكل سريع أو مطوّل التحرر حسب الهدف العلاجي المطلوب، حيث أن معدّل تحرر الدّواء من التّحاميل يعتمد على نوع الأساس المستخدم، والخصائص الفيزيوكيميائيّة للدواء، إضافة إلى نوع وتركيز السواغات المضافة [4]، تصنف الأسس المستخدمة في صياغة التّحاميل إلى مجموعتين رئيسيتين وهي الأسس الدسمة والأسس المنحلة في الماء وبحسب معامل توزع المادة الدوائيّة بين الأساس وسوائل المستقيم فإنه يتمّ الحصول على تحرر سريع أو مطوّل [3]. تعدّ مجموعة البولي ايتيلن غليكول (PEGs) من أكثر أسس التّحاميل المحبّة للماء استخداماً وهي مركبات تكون سائلة بأوزان جزيئيّة من 200-600 في حين تكون بشكل شموع صلبة بأوزان جزيئيّة أكبر من 1000، حيث تنخفض الانحلالية والاسترطاب لهذه المركبات بازدياد وزنها الجزيئي، تسمح أسس الـ PEG بتحضير تحاميل ذات خصائص تحرر مختلفة للمادة الدوائية ولا تتطلب التّحاميل المحضرة منها التخزين ضمن البراد. [3]

إضافة إلى نوع الأساس المستخدم فإن السواغات الأخرى المستخدمة في الصّياغة يمكن أن تلعب دوراً مهماً في تعديل التحرر، ففي حال الأدوية التي تملك عمر نصفي قصير هناك حاجة لإعطائها بشكل متكرّر للحفاظ على التراكيز العلاجيّة المرغوبة ما ينجم عنه عدم مطاوعة المريض [5] [6]، إضافة إلى أن هذا الإيتاء المتكرّر قد يسبب حدوث تذبذب بالتراكيز العلاجيّة وبالتالي ظهور التأثيرات الجانيّة للدواء، وهذا ما دفع لصياغة تحاميل ذات تحرر مديد نقيدي في تحسين مطاوعة المريض إضافة إلى إنقاص التأثيرات الجانيّة والحصول على تحرر مضبوط للدواء [7] [8]، ومن المقاربات المستخدمة لتحقيق ذلك استخدام عوامل معدّلة للزوجة كالمشتقات السيلوزيّة (HPMC) [9]، والشّموع (حمض الشمع، شمع النحل) [10] [11]، حيث تشكل هذه المواد عند تماسها مع وسط الانحلال نظام عالي للزوجة مما يعيق انتشار الدواء إلى الوسط المحيط ما ينجم عنه تحرر تدريجيّ وبالتالي الحصول على تحرر مطوّل [12]، كذلك فإن استخدام العوامل اللصوقة حيويّاً مثل هيدروكسي بروبيل مثيل السللوز (HPMC) وألجينات الصوديوم تؤمن التصاقاً جيّداً للتّحاميل بالغشاء المخاطي للمستقيم وبالتالي زمن تماس أطول مما يؤمن تحرر مديد للدواء. [13] [14]

من جهة أخرى قد يكون من المهم الحصول على تحرر سريع للدواء وخاصة بالنسبة لمسكنات الألم وخافضات الحرارة وغيرها من الأدوية، وتعدّ (Cyclodextrins) من السواغات المحقّقة لهذا الهدف حيث أنها تشكل معقدات منحلّة تحسّن من انحلاليّة المادة الدوائية وتزيد من معدّل تحررها [15]، كما يمكن استخدام العوامل الفعالة سطحياً لتحقيق ذلك حيث تعمل على تخفيض التوتّر السطحي بين التّحاميل ووسط الانحلال مما يزيد من التبلل وبالتالي زيادة الانحلال ضمن

سائل المستقيم، وتعد العوامل الفعالة سطحياً غير المتشردّة الأكثر استخداماً في صياغة التّحاميل كونها لا تسبب أذية أو تخريش للغشاء المخاطي للمستقيم ومن أمثلتها Tween 80 وهو عبارة عن عامل فعال سطحياً محب للماء. [16] [17] [18]

يعدّ الإيبوبروفين من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) التي تنتمي إلى عائلة حمض البروبيونيك وله خصائص مضادّة للالتهاب ومسكّنة للألم وخافضة للحرارة مرتبطة بتنشيط اصطناع البروستاغلاندينات وذلك عن طريق تنشيط Cyclo-oxygenase (COX1,COX2) [19] [20] ، حيث يستخدم لتدبير الألم الخفيف إلى المتوسط المرتبط بعسر الطمث، الصداع، الشقيقة، بعد المعالجة السنية، الفصال العظمي، التهاب المفاصل الرثوي، ويسبب فعاليته المضادة للبروستاغلاندينات والثرومبوكسان فإنه يمنع تكسّ الصفائح [21]. تعدّ مشاكل واضطرابات الجهاز الهضمي من التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً للإيبوبروفين مثل (الغثيان، الإقياء، نزف معدي معوي، قرحة هضمية)، إضافة إلى كونه ضعيف الانحلالية المائية مما شجع على اختياره لكي يصمم بشكل تحاميل معدّلة التحرّر. [15] [22]

أهمية البحث وأهدافه

تتمثّل أهمية البحث بحماية المعدة من التأثيرات الجانبية الهضمية الموضعية والاضطرابات المعدية المرتبطة بالإيبوبروفين وتأمين طريق إيتاء بديل للطريق الفموي في حال كان غير ممكن من خلال صياغته بشكل تحاميل ذات أسس من البولي إيتلين غليكول PEGs ، إضافة إلى تحسين انحلاليتها باستخدام Tween 80 كعامل فعال سطحياً غير متشردّ، وبالتالي الحصول على تأثير دوائي أسرع للمادة الفعالة في الحالات المتطلبة لذلك. يهدف هذا البحث إلى دراسة تأثير الأوزان الجزيئية المختلفة لأسس ال PEGs ، و Tween 80 وتركيزه على خصائص تحاميل إيبوبروفين معدّلة التحرّر.

مواد وأجهزة البحث

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

الجدول (1): الأجهزة المستخدمة في البحث

الطرز	الجهاز
Precisa XB 220 A/Germany	ميزان حساس
Carbolite/UK	فرن تجفيف
Jenway 3510/UK	جهاز قياس الـ pH
Erweka DT 600/ Germany	جهاز فحص الانحلال
Jasco V-530/vis- spectrophotometer/Japan	جهاز قياس الطيف الضوئي
BOECO MSH-300, Germany	محرك مغناطيسي
K.F.T LAB. Equipment	حمام مائي
Erweka ZT 52/ Germany	جهاز السلة الهزازة

الجدول (2): المواد المستخدمة في البحث

المادة المستخدمة	مصدرها
إيبيروفين	Ludhiana (India)
PEG 1500	Sisco Research Laboratories PVT.LD (Mumbai, India)
PEG 4000	
Tween 80	تقدمة من شركة أفاميا للصناعات الدوائية
فوسفات أحادية البوتاسيوم اللامائية	Otokemi (Mumbai, India)
مئات الصوديوم	Surechem Products LTD. (United Kingdom)
ماء مقطر	-

الطرائق

تحضير محلول وقاء فوسفاتي (pH=7.2)

تم تحضير الوقاء الفوسفاتي pH=7.2 حسب دستور الأدوية الأمريكي USP36-NF31 بالطريقة التالية:
 أ- تم تحضير محلول فوسفات أحادية البوتاسيوم (0.2M) بحل 27.22 غ من فوسفات أحادية البوتاسيوم في الماء المقطر ضمن بالون معايرة سعة (1000مل)، ثم الإكمال حتى خط العيار بالماء المقطر.
 ب- تم تحضير محلول هيدروكسيد الصوديوم (0.2M) بحل 8 غ من هيدروكسيد الصوديوم في بالون معايرة سعة (1000مل) يحوي كمية مناسبة من الماء المقطر ثم أكمل الحجم حتى خط العيار.
 ت- نقل 50 مل من المحلول (أ) إلى بالون معايرة سعة 200 مل، ثم إضافة 34.7 مل من المحلول (ب)، وبعد المزج الجيد تم إكمال الحجم بالماء المقطر حتى 200 مل، ومن ثم ضبط درجة حموضة المحلول بواسطة مقياس pH عند pH=7.2 وذلك بإضافة حمض أو قلوي. [23]

تحضير التّحاميل الحاوية على إيبيروفين

بعد القيام بعدد من التجارب الأولية تم الوصول إلى صيغة تحاميل جيّدة الخواص من حيث المظهر الخارجي، حضرت التّحاميل بطريقة الصّهر والصّب حيث تم في البداية صهر أسس الـ PEG ضمن حمام مائي وتم إضافة Tween 80 في حال التّحاميل معدلة التحرر، ومن ثم تم إضافة مسحوق الإيبيروفين (300 ملغ لكل تحميلة) إلى المزيج المصهور والتّحرك جيّداً للحصول على مزيج متجانس، وأخيراً تم صب الكتلة المصهورة ضمن قالب التّحاميل (سعة 3 غ) بعد معايرته وتزليقه بزيت البارافين، وتركت التّحاميل لتتصلّب بدرجة حرارة الغرفة [24]، ويبين الجدول (3) الصّينغ المحضرة:

الجدول (3): صينغ التّحاميل المحضرة

الصيغة	إيبيروفين	*PEG 1500	*PEG 4000	Tween 80
F1	10%	90%	-	-
F2	10%	67%	22%	-
F3	10%	89%	-	1%
F4	10%	87%	-	3%
F5	10%	85%	-	5%
F6	10%	66%	22%	1%
F7	10%	65%	21%	3%
F8	10%	63%	21%	5%

PEG 1500:4000 (3:1)*

الاختبارات المجرة على التّحاميل

اختبار المظهر الخارجي

تم فحص التّحاميل عيانياً للتأكد من عدم وجود عيوب ظاهرة كالثّقوب والشقوق، حيث يتضمن المظهر العام للتّحميلة عدد من الخصائص مثل شكل التّحميلة، اللون، السطح الخارجي....إلخ.

اختبار تجانس الوزن

أجري الاختبار حسب معايير الدستور الأوروبي حيث تم وزن 20 تحميلة بشكل إفرادي على ميزان حسّاس Precisa XB 220 A/Germany وحساب الوزن الوسطي، يجب أن يكون الانحراف في وزن التّحميلة ضمن الحدود المسموح بها دستورياً. تعتبر التّحاميل مقبولة من حيث تجانس الوزن إذا تجاوزت تحميلتان على الأكثر الاختلاف المسموح به دستورياً ($\pm 5\%$)، ولم تتجاوز أي منها ضعف هذا الاختلاف. [25]

اختبار تجانس المحتوى

أجري الاختبار حسب دستور الأدوية الأوروبي حيث حدّد محتوى المادة الفعّالة لعشر تحاميل مأخوذة عشوائياً وتمّت معايرة المادة الفعّالة في كل منها بحلّ كل تحميلة بكمية من الوقاء الفوسفاتي حوالي 100 مل، ووضعها على محرك مغناطيسي لمدة ساعة، ثم قيس امتصاصية الإيبوروفين باستخدام مقياس الطيف الضوئي (Jasco V-530/vis-) عند طول موجة 264 نانومتر بعد إجراء التّرشيح بمرشح ميكرونية والقيام بعمليات التّمديد المناسبة، ثم حساب المحتوى الوسطي من المادة الفعّالة بشكل نسبة مئوية، ثم تقييم النتائج وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبي حيث تقبل التّحاميل في حال تراوح محتواها بين (85-115)% من المحتوى الوسطي، إذا خرجت اثنتان أو ثلاث تحاميل عن المجال السابق ولكن بقيت ضمن المجال (75-125)% يعاد الاختبار على 20 تحميلة جديدة وتكون هذه التّحاميل مقبولة دستورياً في حال لم تتجاوز أكثر من ثلاث تحاميل من التّحاميل الثلاثين المجال (85-115)% بالإضافة لعدم تجاوز أي منها المجال (75-125)%. [25]

اختبار التّفنّت

تم إجراء اختبار التّفنّت حسب الدستور الأوروبي باستخدام جهاز السّلة الهزّارة (Erweka ZT 52/ Germany) حيث يجرى هذا الاختبار للتأكد من أن التّحاميل تتفنّت خلال زمن محدّد عندما توضع في وسط سائل، ويتم ذلك على ثلاث تحاميل توضع في وسط مائي بدرجة حرارة 37 درجة مئوية حيث يجب أن تتفنّت التّحاميل ذات الأسس الدسمة خلال زمن أقل من 30 دقيقة وليس أكثر من 60 دقيقة للتّحاميل ذات الأسس المنحلة في الماء. [25]

اختبار الانحلال

أجري اختبار الانحلال في الزجاج in-vitro باستخدام جهاز الانحلال (Erweka DT 600/ Germany) بالاستناد إلى عدة دراسات باستخدام المجداف كجهاز انحلال بسرعة 50 دورة/دقيقة عند درجة حرارة 37 درجة مئوية، وكان وسط الانحلال 500 مل وقاء فوسفاتي، تم سحب عينات 5 مل بفواصل زمنية معيّنة مع التعويض بـ 5 مل من وسط الانحلال. [4] [12]

رشحت العينات باستخدام مرشح ميكرونية، ثم قيس امتصاصية الإيبوروفين في العينات المسحوبة بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 264 نانومتر، ثم عوّضت قيم الامتصاصية في المعادلة (1) لحساب الكميات المتحرّرة من الإيبوروفين:

$$y = 1.5605 x + 0.0143, (R^2=0.9993) \quad (1)$$

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

اختبار المظهر الخارجي

أظهرت نتائج هذا الفحص تجانساً في مظهر التّحاميل المحضّرة كما في الشكل (1) حيث كانت جميعها بشكل مخروطي ولون أبيض مع عدم وجود أي تشقّقات أو ثقوب في سطحها، ولم تبدي انصهار أو تشوّه عند مسكها بالأصابع.



الشكل (1): المظهر الخارجي للتّحاميل المحضّرة

اختبار تجانس الوزن

يبين الجدول رقم (4) نتائج اختبار تجانس الوزن لجميع الصيغ المحضّرة حيث يوضح القيمة الأكبر لانحراف وزن التّحميلة عن الوزن الوسطي من أجل كل صيغة، حيث كانت جميع الصيغ المحضّرة متجانسة من ناحية الوزن لأن أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن التّحاميل عن الوزن الوسطي كانت 3.4907%.

اختبار تجانس المحتوى

يتبيّن من خلال نتائج اختبار تجانس المحتوى في الجدول (4) أن جميع الصيغ متجانسة المحتوى حسب الدستور الأوروبي حيث كان محتوى تحاميل جميع الصيغ ضمن المجال (98-111)%.

اختبار التّفكّت

تم إجراء هذا الاختبار على 3 تحاميل من كل صيغة وتبين أن جميع هذه التّحاميل تفتتت خلال زمن أقل من ساعة، وبالتالي هي مقبولة دستورياً، ويبين الجدول (4) نتائج اختبار التّفكّت للصيغ المحضّرة:

الجدول (4): اختبارات مراقبة التحاميل

الصيغة	الوزن الوسطي (غ) ± الانحراف المعياري (%) M±SD	المحتوى الوسطي (%) ± الانحراف المعياري (%) M±SD	زمن التفكك (دقيقة)
F1	3.18±1.16	102.79±0.72	34
F2	3.19±1.71	98.19±0.80	39
F3	3.10±0.99	104.02±2.73	34
F4	3.12±1.39	111.34±1.24	33
F5	3.09±1.38	101.83±2.05	33
F6	3.08±2.78	98.54±2.70	34
F7	3.16±3.49	108.84±4.42	32
F8	3.15±3.17	102.86±2.13	30

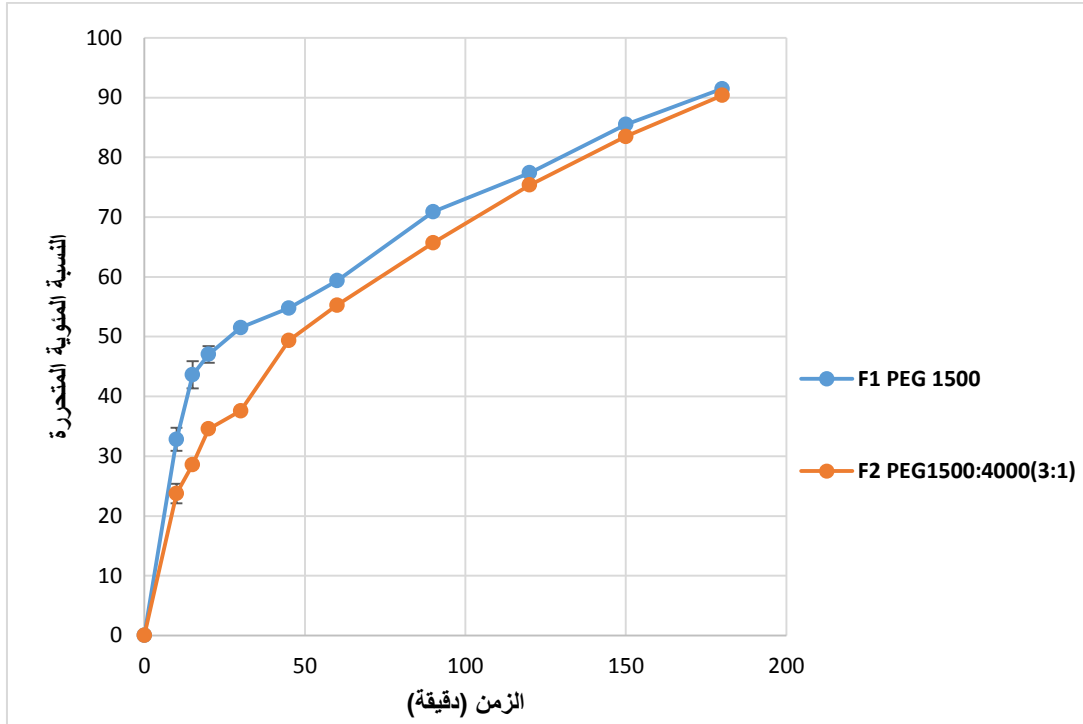
اختبار الانحلال

يوضح الجدول (5) النسبة المئوية المتحررة من الإيبوبروفين من التحاميل المحضرة مع الزمن:

الجدول (5): نتائج اختبار انحلال تحاميل الإيبوبروفين (n=6)

الزمن (دقيقة)	F8%	F7%	F6%	F5%	F4%	F3%	F2%	F1%
0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	30.42±2.3	25.84±0.003	25.59±2.03	23.43±0.3	23.12±0.3	27.29±4.02	23.76±0.2	32.82±2.3
15	43.77±4.1	38.63±0.3	38.09±2.2	48.48±0.2	45.79±0.1	44.69±1.5	28.59±0.4	43.62±1.4
20	58.13±7.6	46.95±0.2	42.37±1.8	65.31±0.2	54.67±0.1	54.75±4.5	34.55±0.2	47.03±0.2
30	65.53±5.3	53.45±0.2	48.04±4.6	75.61±4.2	60.15±0.06	58.81±0.3	37.58±0.4	51.51±0.3
45	70.39±5.5	58.44±0.8	52.48±3.6	78.85±2.6	65.86±0.07	60.58±0.2	49.36±0.3	54.77±0.1
60	73.47±4.4	63.14±0.04	58.26±3.3	80.38±2.1	69.49±0.2	63.73±0.3	55.27±0.3	59.37±0.02
90	83.45±0.1	77.47±0.1	68.49±0.2	90.62±0.2	80.45±0.2	75.43±0.3	65.71±0.2	70.89±0.3
120	93.5±0.1	87.49±0.1	80.47±0.1	97.57±0.2	93.32±0.07	85.39±0.2	75.37±0.2	77.39±0.2

تم تحضير الصيغة F1 باستخدام أساس PEG 1500 في حين تم تحضير الصيغة F2 باستخدام مزيج الأساسين PEG 1500:4000 بنسبة (3:1)، ويوضح الشكل (2) مخططات الانحلال للصيغتين F1, F2 حيث أظهرت الصيغة F1 تحرر 59.73% من الإيبوبروفين بعد ساعة في حين تحرر 55.27% من F2 عند الفاصل الزمني ذاته، وتحرر تقريباً 90% من كمية الإيبوبروفين من كلا الصيغتين بعد حوالي 3 ساعات، توافقت هذه النتائج مع دراسة على تحاميل للإيبوبروفين استخدم في صياغتها أسس ال PEG بأوزان جزيئية مختلفة و Witepsol E75 ف لوحظ أن الكمية المتحررة من الإيبوبروفين من أسس ال PEG أكبر من تلك في حال الأساس الدسم حيث تحرر حوالي 60% من أسس ال PEG في حين تحرر 13% من Witepsol E75 بعد ساعة، كما توافقت النتائج مع دراسة أخرى لتحاميل الإيبوبروفين ذات أسس منحلة في الماء (PEG) وأسس دسمة (Witepsol, Suppocire, Novata) حيث كانت الكمية المتحررة من الإيبوبروفين في حال ال PEG أكبر من الأسس الدسمة حيث تحرر 55% من أسس ال PEG بعد ساعة وتحررت كامل كمية المادة الفعالة بعد 3 ساعات، ويمكن تفسير ذلك بأن أسس ال PEG تتحلل بسرعة وتحرر الدواء إلى وسط الانحلال حيث أنها تملك خصائص محبة للماء إضافة لكونها تساهم في تحسين انحلالية الإيبوبروفين من خلال تشكيل مبعثرات صلبة له مع الأساس. [4] [26]



الشكل (2): مخطط تحرر الإيبيوروفين من الصيغ F1, F2

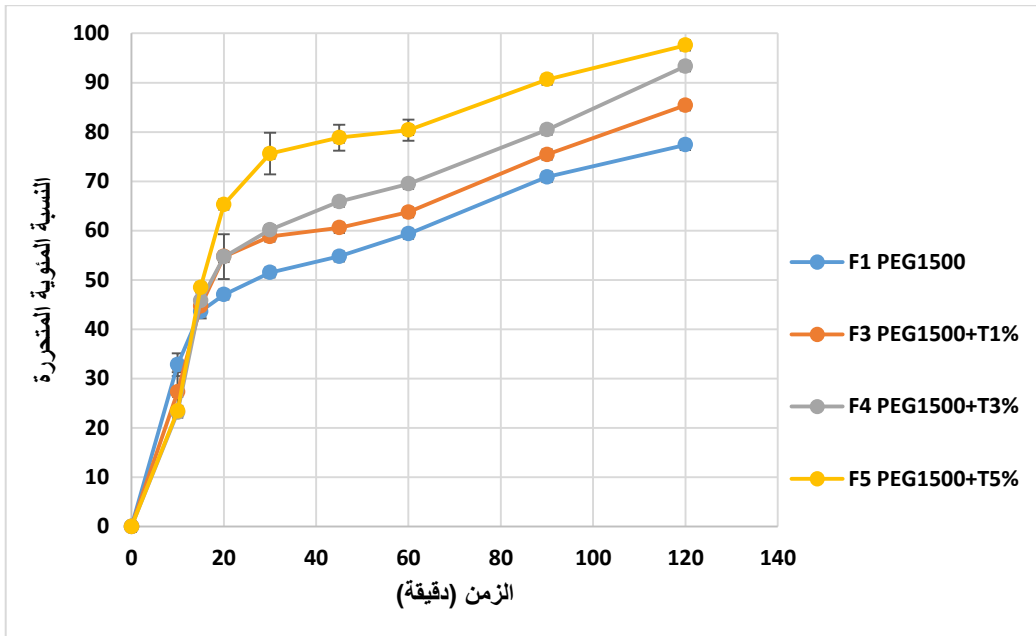
تأثير الوزن الجزيئي لـ PEG على كمية الإيبيوروفين المتحررة

تمت مقارنة معدل تحرر الإيبيوروفين من الأوزان الجزيئية المختلفة لـ PEG فلو حظ عند مقارنة الصيغتين F1, F2 الخالية من Tween 80 أن الكمية المتحررة من F1 كانت أكبر من F2 عند كل الفواصل الزمنية، حيث لوحظ وجود فروق ذات دلالة إحصائية ($p\text{-value} < 0.05$)، كما تمت مقارنة تأثير اختلاف الوزن الجزيئي لـ PEG على معدل تحرر الإيبيوروفين من التحاميل الحاوية على Tween 80 بالتركيز نفسه حيث تم مقارنة الصيغتين F3, F6 ذاتي التركيز 1% والصيغتين F4, F7 ذاتي التركيز 3% والصيغتين F5, F8 ذاتي التركيز 5%، فلو حظ أنه بازياد الوزن الجزيئي لـ PEG تتناقصت الكمية المتحررة من الإيبيوروفين حيث كانت الكمية المتحررة في حال أساس الـ PEG 1500 أكبر من مزيج الأساسين ($p\text{-value} < 0.05$)، وقد توافقت هذه النتائج مع دراسة على تحاميل إيبيوروفين ذات أوزان جزيئية مختلفة من الـ PEG حيث تحرر 63% من الإيبيوروفين بعد ساعة في حال مزيج ذي الأوزان الجزيئية PEG 1500:4000 ولكن تتناقص معدل التحرر هذا إلى 44% في حال مزيج ذي الأوزان الجزيئية PEG 1540:6000 [4]، ويمكن تفسير ذلك بأن زيادة الوزن الجزيئي لـ PEG مرتبطة بتناقص انحلاليتها وتناقص قدرته على جذب الماء. [13]

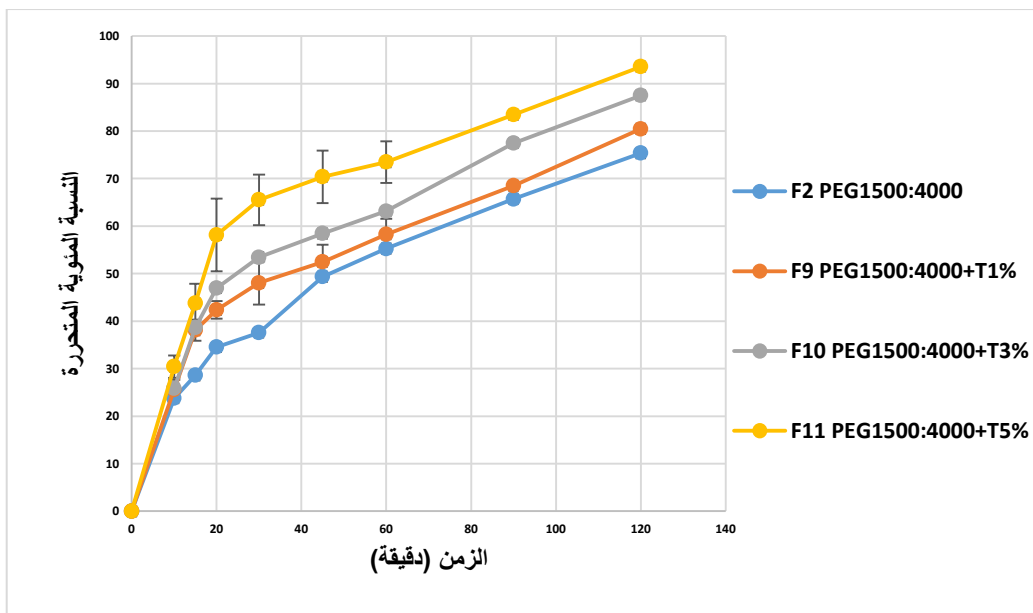
تأثير Tween 80 على كمية الإيبيوروفين المتحررة

يبين الشكل (3) النسبة المئوية المتحررة من الإيبيوروفين من تحاميل الـ PEG1500 المحضرة باستخدام Tween 80 بتركيز مختلفة، فلو حظ أنه عند إضافة Tween 80 زادت كمية الإيبيوروفين المتحررة مع الزمن ($p\text{-value} < 0.05$) حيث تحرر 85.39%، 93.32%، 97.57% من الصيغ F3، F4، F5 على الترتيب مقابل تحرر 77.39% من F1 بعد 120 دقيقة، ويبين الشكل (4) كمية الإيبيوروفين المتحررة من تحاميل PEG1500:4000 المحضرة باستخدام Tween 80 بالتركيز السابقة نفسها، فلو حظ ازدياد الكمية المتحررة مع الزمن بإضافة Tween 80 عند معظم الفواصل

الزمنية (p-value<0.05) حيث تحرر 80.47% ، 87.49% ، 93.5% من الصيغ F6 ، F7 ، F8 مقابل تحرر 75.37% من F2 بعد 120 دقيقة، توافقت النتائج مع دراسة على تحاميل ميترونيدازول ذات أسس من الـ PEG حيث تم دراسة تأثير Tween 80 على معدل تحرر المادة الفعالة منها ف لوحظ ازدياد معدل تحرر المادة الفعالة عند إضافة Tween 80 [27]، ويعزى ذلك إلى أن Tween يخفّض التوتّر السطحي بين التّحاميل ووسط الانحلال وبالتالي يزيد تيّال هذه التّحاميل بوسائل المستقيم و يقلّل من زمن تفتّتها مما يزيد معدّل تحرر المادة الفعالة منها. [17]



الشكل(3): مخططات التّحرر لتحاميل الـ PEG1500 المحضرة باستخدام Tween 80



الشكل(4): مخططات التّحرر لتحاميل الـ PEG1500:4000 المحضرة باستخدام Tween 80

تأثير تركيز Tween 80 على كمية الإيبيروفين المتحررة

لدراسة تأثير تركيز العامل الفعال سطحياً على تحرر الإيبيروفين من تحاميل الـ PEG تم مقارنة كل من الصيغ F5،F4،F3 والصيغ F8،F7،F6 المحضرة باستخدام Tween 80 بالتركيز 5،3،1% بالترتيب، فلو حظ أنه بازياد تركيز Tween 80 من 1% إلى 5% ازدادت النسبة المئوية المتحررة من المادة الفعالة عند كل الفواصل الزمنية (p-value < 0.05) حيث ازدادت الكمية المتحررة من 85.39% إلى 97.57% في حال تحاميل الـ PEG 1500 ومن 80.47% إلى 93.5% في حال تحاميل مزيج الأساسين، ويمكن تفسير ذلك بأن الميسيلات المتشكلة تعزز انحلالية الإيبيروفين وبالتالي تزيد الكمية المتحررة منه.

الخاتمة

تم تحضير تحاميل إيبيروفين معدلة التحرر باستخدام أسس PEG ، وتم إضافة Tween 80 إلى هذه التحاميل بتركيز % (1,3,5) ، وتم دراسة تأثير الوزن الجزيئي لـ PEG ، كما تم دراسة تأثير Tween 80 وتركيزه على تحرر الإيبيروفين من التحاميل معدلة التحرر. لوحظ تأثير تحرر الإيبيروفين بالوزن الجزيئي لـ PEG حيث كانت النسبة المتحررة من أساس PEG 1500 أكبر من تلك في حال مزيج PEG 1500:4000 ، كما لوحظ ازدياد النسبة المتحررة بوجود Tween 80 وأن زيادة تركيزه قد ترافق بازياد معدل تحرر الإيبيروفين. وبالتالي يمكن الاستنتاج أن الصيغة F5 ذات أساس PEG 1500 و Tween 80 بالتركيز 5% هي الصيغة الأفضل من بين الصيغ المحضرة حيث أنها أظهرت معدل تحرر أعلى عند معظم الفواصل الزمنية مقارنة بباقي الصيغ، وبالتالي ساهمت في تعزيز انحلالية الإيبيروفين وزيادة معدل تحرره ما نتج عنه الحصول على تأثير دوائي أسرع للإيبيروفين مقارنة بالتحاميل التقليدية.

References:

- 1 Rathi, R., et al., *Advancements in Rectal Drug Delivery Systems: Clinical Trials, and Patents Perspective*. Pharmaceutics, 2022. **14**(10).
- 2 Misbah Ul Haq, M., et al., *Rectal Drug Delivery System: An Overview*. Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics, 20.10.21
- 3 Aulton, M.E.a.K.T., *Aultons pharmaceuticals : the design and manufacture of medicines*. 5th ed. Edinburgh: churchill Livingstone / Elsevier Edinburgh, 2018.
- 4 Ibrahim, S.A., et al., *Formulation, release characteristics and evaluation of ibuprofen suppositories*. International Journal of Pharmaceutics, 1990. **61**(1): p. 1-7.
- 5 Ratnaparkhi, M.P. and P.G. Jyoti, *Sustained Release Oral Drug Delivery System - An Overview*. International Journal of Pharma Research & Review, 2013. **2**.
- 6 Parashar, T., et al., *Novel oral sustained release technology: A concise review*. Int J Res Dev Pharm Life Sci, 2013. **2**: p. 262-269.
- 7 Mahajan, P. *Valsartan release from sustained release matrix tablet and effect of cellulose derivatives*. 2011.
- 8 Adepu, S. and S. Ramakrishna, *Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions*. Molecules, 2021. **26**(19).
- 9 Ali, M., A. Mashrai, and N. Al-Dholimi, *Sustained Release Suppositories of Metoclopramide HCl: Formulation and In vitro Evaluation*. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2018. **2018**: p. 169-175.

- .10 Takatori, T., et al., *Evaluation of sustained release suppositories prepared with fatty base including solid fats with high melting points*. Int J Pharm, 2004. **278**(2): p. 275-82.
- .11 Shaheen, S., et al., *A few waxy materials like white bees wax (BW), cetyl alcohol (CA) and stearic acid (SA) as rate regulator for Metformin release from PEG-8000 based suppositories*. Pharmacologyonline, 2018. **2**: p. 101-112.
- .12 Tarimci, N. and D. ERMİŞ, *Preparation and in vitro evaluation of sustained release suppositories of indomethacine*. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 1998. **27**(1): p. 11-21.
- .13 Ghorab, D., H. Refai, and R. Tag, *Preparation and evaluation of fenoterol hydrobromide suppositories*. Drug Discov Ther, 2011. **5**(6): p. 311-8.
- .14 Zawar, L. and G. Bhandari, *Formulation and Evaluation of Sustained Release Ondansetron Poloxamer Based Solid Suppositories*. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2012. **02**: p. 186-190.
- .15 Darusman, F., M. Septian, and E. Kartadarma, *The Improvement of the Dissolution and Release Characteristics of Ibuprofen Suppository Through Inclusion Complexes with*. KnE Life Sciences, 2022.
- .16 Szulc-Musiol, B., L. Bulas, and D. Barbara, *Effect of Selected Surfactants on Kinetics of Meloxicam Release from Rectal Suppositories*. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019. **81**.
- .17 Hanaee, J., et al., *The role of various surfactants on the release of salbutamol from suppositories*. Farmaco, 2004. **59**(11): p. 903-6.
- .18 Jimson, O., C. Igwilo, and M. Ilomuanya, *Assessment of the effect of base type and surfactant on the release properties and kinetics of paracetamol suppositories*. 2012. **2012**: p. 3280-3286.
- .19 *Britch Pharmacopoeia*.2009
- .20 Mazaleuskaya, L.L., et al., *PharmGKB summary: ibuprofen pathways*. Pharmacogenet Genomics, 2015. **25**(2): p. 96-106.
- .21 Bushra, R. and N. Aslam, *An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen*. Oman Med J, 2010. **25**(3): p. 155-1661.
- .22 Rainsford, K.D., *Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety*. Inflammopharmacology, 2009. **17**(6): p. 275-342.
- .23 *United States Pharmacopoeia 36-NF31*.2013
- .24 Loyd V.Allen, N.G.P., Howard C.Asel, *Ansels Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System. 9th edition*. Lippincott Williams and Wilkins, 2.011
- .25 *European Pharmacopoeia, 10th edition*2019
- .26 el Majri, M. and M. El-Baseir, *FORMULATION AND EVALUATION OF IBUPROFEN SUPPOSITORIES*. International Research Journal of Pharmacy, 2016. **7**: p. 87-90.
- .27 Adegboye, T. and I. Itiola, *Physical and release properties of metronidazole suppositories*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2008. **7**(1): p. 887-896.