

دراسة تأثير العامل المفك والمزلق وطريقة التحضير على تحرر السيناريزين من مضغوطات القالب مطولة التأثير

الدكتورة لى الهوشي*

رنيم الرحية**

(تاريخ الإيداع 15 / 10 / 2012. قُبل للنشر في 9 / 1 / 2013)

□ ملخص □

يهدف هذا البحث إلى دراسة بعض متغيرات الصياغة (نوع المفك- نوع وكمية المزلق) وطريقة التحضير (تحتير رطب- ضغط مباشر) على خواص مضغوطات قالبية ذات تحرر مديد للسيناريزين محضرة باستخدام الإيتيل سيللوز كبوليمير مؤخر للتحرر ودراسة تأثير هذه المتغيرات بشكل خاص على تحرر المادة الفعالة. تم اعتماد طريقة التحثير الرطب بشكل أساسي في التحضير، حيث أجريت الاختبارات المختلفة على المساحيق والحثيرات والمضغوطات. كما تم تحضير صيغة بطريقة الضغط المباشر لدراسة تأثير طريقة التحضير على التحرر. تم التوصل في هذه الدراسة إلى أن الكمية الكلية المتحررة من السيناريزين خلال 24 ساعة قد ازدادت عند استبدال ألجينات الصوديوم بالنشاء كمفك، أو استبدال بنزوات الصوديوم بالتالك وشمعات المغنزيوم كمزلق، أو تحضير المضغوطات بالضغط المباشر بدلاً من التحثير الرطب. كانت آلية تحرر السيناريزين في الوسط الحمضي بوساطة anomalous transport أي اشتراك الانتشار والاسترخاء في التحرر بينما كانت آلية الانتشار هي المسيطرة لتحرر السيناريزين في الوقاء حيث إنه تبع نموذج Higuchi.

الكلمات المفتاحية: تحرر مديد، إيتيل سيللوز، سيناريزين، آلية التحرر.

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

** طالبة دراسات عليا (ماجستير)- قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية- كلية الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

Study of the effect of disintegrant, lubricant and the preparing method on the properties of Cinnarizine Prolonged Release Matrix Tablets

Dr. Lama Al haushey*
Ranim Al-Rouhayyah**

(Received 15 / 10 / 2012. Accepted 9 / 1 / 2013)

□ ABSTRACT □

The aim of this study was to evaluate the effect of some formulation variables and preparing method on the properties, especially drug release, of prolonged-release matrix tablets of cinnarizine prepared with ethyl cellulose as a release sustaining polymer. Wet granulation was used for the preparation. Powders, granules and tablets were tested for each formulation. One formulation was prepared by direct compression to evaluate the effect of preparation method on drug release. The results of study revealed that the total amount of cinnarizine released throughout 24 hours increased when starch was replaced by sodium alginate, and when talc and magnesium stearate were replaced by sodium benzoate or when tablets were prepared by direct compression instead of wet granulation. Cinnarizine was released by anomalous diffusion in acidic medium while it was released according to Higuchi model in phosphate buffer medium (pH=6.8)

Keywords: Prolonged Release, Ethyl cellulose, Cinnarizine, release mechanism.

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

**Postgraduate Student, Pharmaceutical Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة :

تصمم الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المديد Prolonged Release لتحقيق تأثير علاجي مطول عبر التحرر المستمر للدواء خلال فترة زمنية ممتدة بعد تطبيق جرعة مفردة، مؤدية بذلك إلى تحسين مطاوعة المريض للعلاج وتقليل تذبذب التراكيز البلاسمية للدواء والتقليل من الآثار الجانبية (Basak et al, 2008; Mamidala et al., 2009; 2010; (Najaraju et al., 2010). يمكن تحقيق شكل مطول التأثير بإحدى طريقتين أساسيتين هما: ضبط التحرر بواسطة الغشاء أو ضبط التحرر بواسطة القالب، حيث يوجد البوليمير في حال ضبط التحرر بالغشاء على سطح النظام فقط مشكلاً بذلك القشرة أو الغلاف، في حين يتوزع البوليمير في النظام القلبي بأكمله. تتكون الأنظمة القلبية من بوليميرات (معدلة لتحرر الدواء) وسواغات مختلفة ويكون الدواء منحللاً أو مبعثراً ضمن هذا القالب (Modi et al., 2011).

تعدّ المضغوطات القلبية الوسيلة المفضلة للحصول على شكل مطول التأثير وذلك لبساطتها وسهولة تصنيعها (Jadhav et al., 2012)، حيث تصنف القوالب إلى قوالب محبة للماء hydrophilic وقوالب كارهة للماء hydrophobic (أو غير منحلة). من البوليميرات المستخدمة بكثرة لتحضير المضغوطات القلبية غير المنحلة الإيثيل سيللوز Ethyl Cellulose (EC)، وهو قالب كاره للماء خامل يستخدم كثيراً لتحضير الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير (Agrawal et al.; 2003, Tabandeh et al., 2003, Duarte et al., 2006).

السيناريزين أساس ضعيف له قيمتا pK_a (1.95, 7.5)، انحلاليته الأعلى (0.29 ملغ/مل) في حمض HCl (0.1N)، وانحلاليته الأخفض (0.002 ملغ/مل) في وقاء فوسفاتي ذي $pH=7.2$ (Parikh et al., 2006)، وهو مشتق ببيرازيني حاصر لقناة الكالسيوم وذو فعالية مضادة للهستامين (Swarbrick, 2007). يتراوح عمره النصف بين 4-6 ساعات (Radke et al., 2008) ويستخدم لعلاج اضطرابات الدوران الدماغية بجرعة 75 ملغ 1-3 مرات يومياً، وفي معالجة اضطرابات الدوران المحيطية بجرعة 75 ملغ 2-3 مرات يومياً. لذا فإن صياغة السيناريزين ضمن مضغوطات قلبية مطولة التأثير تسمح بإعطاء جرعة يومية وحيدة تسهم في تحسين الاستجابة العلاجية وتحسين مطاوعة المريض للعلاج نظراً لضرورة تكراره في الأشكال الصيدلانية التقليدية (Kumar et al., 2010).

أهمية البحث وأهدافه :**أهمية البحث :**

يتطلب تحقيق الفعل العلاجي للدواء المحافظة على تركيز الدواء البلاسمي ضمن النافذة العلاجية أي بين التركيز الأدنى المؤثر والتركيز الآمن الأعظمي، ولتحقيق ذلك بالأشكال الصيدلانية التقليدية يجب تكرار تناول الجرعات الدوائية بفواصل منتظمة تختلف بحسب خواص الدواء وحرائكه، مما يزيد احتمال عدم التزام المريض بالجرعات الموصوفة والذي يتمثل في إهمال بعض الجرعات أو تناولها في غير الوقت المحدد، والذي يعدّ سبباً أساسياً لعدم الاستجابة العلاجية للدواء الموصوف. لذلك فإن الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير تؤدي دوراً هاماً في تحسين مطاوعة المريض للعلاج من خلال إراحته من تكرار تناول الجرعات، حيث إن الشكل الصيدلي يقوم بتحرير الدواء خلال فترة مطولة ومن ثمّ يمكن الاستغناء عن الجرعة أثناء النوم.

يهدف هذا البحث المنجز في كلية الصيدلة- جامعة تشرين إلى:

1. تحضير عدة صيغ لمضغوطات مطولة التأثير للسيناريزين؛
2. اختبار المضغوطات الناتجة ودراسة تأثير عوامل الصياغة على خواص هذه المضغوطات وبشكل خاص على تحرر المادة الفعالة والحصول على صيغة تؤمن تحرر السيناريزين خلال 24 ساعة.

طرائق البحث ومواده :

المواد المستخدمة :

إيتيل سيللوز EC (China/Zhejiang)، سيناريزين (India/Crawford Market)، سواغات دوائية مختلفة من درجة النقاوة المخبرية: لاکتوز، أفيسيل، نشاء، شمعات المغنزيوم، تالك، بنزوات الصوديوم، فوسفات ثنائية الصوديوم، فوسفات أحادية البوتاسيوم، لوريل سلفات الصوديوم.

الطرائق :

1. تحضير صيغ المضغوطات المختلفة المدروسة

تم تحضير المضغوطات بطريقة التحثير الرطب حيث تم مزج المادة الفعالة مع سواغات الطور الداخلي حتى التجانس ومن ثم رطبت المساحيق بالإيزوبروبانول حتى الحصول على عجينة بقوام مناسب تم تحثيرها بالمحرثة الهزازة (Erweka AR 401/ Germany). تم تعفير الحثيرات الناتجة مع المزلق ومفكك الطور الخارجي وضغطها بألة ضغط المضغوطات (Wick und Schaefer PR1/ Austeria). أما صيغة الضغط المباشر فقد اقتصر تحضيرها على مزج المادة الفعالة مع السواغات المختلفة واللازمة ثم ضغطها بألة الضغط، ويوضح الجدول (1) تركيب الصيغ المختلفة المحضرة.

الجدول (1): تركيب صيغ المضغوطات المختلفة المحضرة حيث يوضح الجدول كمية كل مكون (ملغ) في مضغوة واحدة (400ملغ±2ملغ)

| اسم المكون | رمز الصيغة | F5 | F4 | F3 | F2 | F1 |
|---------------------------------------|------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| سيناريزين (المادة الفعالة) | | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| لاكتوز (ممدد) | | - | 257.37 | 257.37 | 257.37 | 257.37 |
| أفيسيل (ممدد) | | 257.37 | - | - | - | - |
| إيتيل سيللوز (البوليمر المؤخر للتحرر) | | 17.87 | 17.87 | 17.87 | 17.87 | 17.87 |
| نشاء (مفكك) | | 19 | 19 | 19 | | 19 |
| ألجينات الصوديوم (مفكك) | | - | - | - | 19 | - |
| تالك (مزلق) | | 1.92 | 1.92 | - | 1.92 | 1.92 |
| شمعات المغنزيوم (مزلق) | | 3.84 | 1.92 | - | 3.84 | 3.84 |
| بنزوات الصوديوم (مزلق) | | - | - | 7.68 | - | - |

2. الاختبارات المجرأة خلال التحضير**1.2. الاختبارات المجرأة على المساحيق****1.1.2. اختبارات الكثافة Density Tests:**

تم تقديرها باستخدام مقياس الكثافة (SOTAX- TAP DENSITY TESTER (USP)- TD₂V 230 315 mAT) من خلال حساب:

- كثافة الحجم الكبير (الكثافة الظاهرية) Bulk Density (BD): وهي نسبة وزن من المسحوق إلى حجمه حيث يوضع وزن محدد من المسحوق ويقاس الحجم الذي يشغله في الأسطوانة المدرجة لمقياس الكثافة؛
- كثافة الريب Tapped density (TD): تم تعريض الأسطوانة المدرجة للمقياس والحاوية على وزن محدد من المسحوق إلى 100 طريقة على الأقل (حيث تم طرق المسحوق 100 طريقة في البداية ثم ملاحظة الحجم الناتج وتكرار تعريض المسحوق إلى 100 طريقة مرة أخرى أو أكثر حتى ثبات الحجم) ثم تحسب كثافة الريب من نسبة وزن المسحوق إلى حجمه بعد الريب.

الانسيابية Flowability بتحديد معامل هوسنر Hausner ratio

يعطى معامل Hausner بالعلاقة:

$$\text{Hausner ratio} = \text{TD}/\text{BD}$$

قابلية الانضغاط Compressability بحساب منسب كار Carr's Index (CI%)

يعطى منسب كار بالعلاقة:

$$\text{Carr's index} = [(\text{TD}-\text{BD})/\text{TD}]$$

2.1.2. تجانس محتوى المسحوق Uniformity of Content: أجري هذا الاختبار بأخذ 3 عينات (كل منها 0.01غ) من أماكن مختلفة من كل مزيج موافق للصيغ في الجدول (1) وحل كل عينة في 50مل من حمض كلور الماء (0.1N). مُدّد 1مل من المحلول الناتج إلى 10مل بالحمض نفسه وقيست امتصاصية السيناريزين في العينات الناتجة بوساطة مقياس الـ spectrophotometer (Jasco V-530/ vis spevtrophotometer/ Japan) عند طول موجة 254 نانومتر وحددت كمية السيناريزين حسب المعادلة:

$$Y = 0.0571X + 0.0018 \quad (r^2 = 1) \quad \text{المعادلة (1)}$$

حسبت النسبة المئوية للمادة الفعالة في كل وزنة وحسب المتوسط الحسابي M والانحراف المعياري SD.

2.2. الاختبارات المجرأة على الحثيرات

1.2.2. اختبارات الكثافة Density Tests: تم إجراء هذه الاختبارات بطريقة مماثلة لاختبار المساحيق حيث تم

تحديد الانسيابية Flowability بتحديد معامل هوسنر وقابلية الانضغاط Compressability بتحديد منسب كار .

2.2.2. اختبار تجانس المحتوى Uniformity of Content: بطريقة مماثلة لاختبار تجانس المحتوى في المسحوق

تم أخذ 3 عينات من كل صيغة حثيرات كل منها تساوي 0.05غ وحل كل منها في 100مل من حمض كلور الماء (0.1N). مُدّد 1مل من المحلول الناتج إلى 25مل بالحمض نفسه وقيست امتصاصية السيناريزين في العينات الناتجة بمقياس الـ spectrophotometer عند طول موجة 254 نانومتر وحددت كمية السيناريزين حسب المعادلة (1).

3.2.2. توزيع أبعاد الحثيرات: تم وضع 20 غ من الحثيرات على المنخل الأكبر لآلة النخل ذات المناخل المتعددة (Fritsch industriestr.8 D-55743 Idar-Oberstein/ Germany) وإخضاعها للرجّ لمدة 10 دقائق ثم حسبت النسبة المئوية لوزن الحثيرات المتجمعة على كل منخل ورسم الخط البياني الناتج من النسبة المئوية الوزنية في كل منخل بدلالة البعد الوسطي لفتحات المنخل الموافق.

4.2.2. تحديد رطوبة الحثيرات المعدة للضغط: أخذت ثلاث عينات من كل مزيج من الحثيرات المعدة للضغط ووزعت بشكل طبقة رقيقة ذات سماكة متجانسة على ميزان جهاز الأشعة تحت الحمراء (IR Sartorius MA 145/ Germany) ومن ثم تم تشغيل الجهاز ليعطي أشعة تحت الحمراء بدرجة حرارة 105م° لتخلص العينة من رطوبتها بحيث نحصل بشكل مباشر على النسبة المئوية للرطوبة في العينة.

3.2. الاختبارات المجراة على المضغوطات

1.3.2. اختبار تجانس الوزن: وذلك بوزن 20 مضغوطة بشكل إفرادي على ميزان حساس (Precisa XB 220 A/ Germany) ذي حساسية 0.0001 غ) وحساب الوزن الوسطي لها ثم حساب النسبة المئوية لانحراف وزن كل مضغوطة عن الوزن الوسطي.

2.3.2. اختبار تجانس المحتوى: بمعايرة المادة الفعالة (السيناريزين) في 10 مضغوطات كل على حدة وحساب المحتوى الوسطي والانحراف المعياري.

3.3.2. اختبار الخواص الميكانيكية:

- فحص الهشاشة: بحساب الخسارة في وزن 10 مضغوطات تم إخضاعها لمئة دورة في جهاز الهشاشة (Logan instruments corp.; FAB-2/ Germany) بسرعة 25 دورة/ دقيقة،

- فحص القساوة: باستخدام جهاز القساوة (Erweka TBH 200/ Germany) وحساب القوة اللازمة لتحطم المضغوطة حيث أجري الاختبار على 10 مضغوطات من كل صيغة.

4.3.2. اختبار التفتت: أجري بحسب دستور الأدوية البريطاني (2009) اختبار التفتت بوضع 6 مضغوطات من كل صيغة في 900 مل من الماء المقطر في الدرجة 37±0.5م° باستخدام جهاز التفتت (Erweka ZT 52/ Germany) وتم قياس الزمن اللازم لتفتت المضغوطات الستة أي انتقال كل أجزاء المضغوطات عبر ثقب سلة الجهاز إلى وسط التفتت.

5.3.2. اختبار الانحلال: أجري اختبار الانحلال على 6 مضغوطات بوساطة جهاز الانحلال (Erweka DT 600/ Germany) وباستخدام طريقة السلة الهزازة (75 دورة/دقيقة) حيث وضعت المضغوطات ضمن 900 مل من حمض كلور الماء 0.1N لأول ساعتين ثم في 900 مل من الوقاء الفوسفاتي (pH=6.8) الحاوي 0.2% لوريل سلفات الصوديوم خلال الاثنتين والعشرين الساعة المتبقية وبدرجة حرارة 37±0.5م° (Prajapati and Patel, 2010). تم سحب 5 مل من كل من الوسط الحمضي والوقاء عند فترات زمنية محددة، مع مراعاة تعويض العينات المسحوبة من الحمض والوقاء بمقدار مساوٍ من الوسط المماثل النقي. تم تحديد تركيز السيناريزين في العينات المسحوبة بقياس امتصاصيته بوساطة مقياس الـ spectrophotometer عند طول موجة 254 نانومتر وذلك بتطبيق المعادلة 1 (عند تحرر السيناريزين خلال ساعتين في الحمض) والمعادلة 2 (عند تحرر السيناريزين خلال 22 ساعة في الوقاء).

$$Y = 0.0136x + 0.0028 \quad (r^2 = 0.9997) \quad \text{المعادلة (2)}$$

*** دراسة حركية التحرر:**

دراسة آليات ونماذج تحرر السيناريزين من مضغوطاته القالبية، ولكون انحلالية السيناريزين تختلف كثيراً في الحمض عنها في الوقاء فقد تم رسم مخطط لتحرر السيناريزين في الحمض وفي الوقاء كل على حدة وفق كل نموذج من النماذج الأربعة المدروسة: الرتبة صفر (المعادلة 3)، الرتبة الأولى (المعادلة 4)، نموذج Higuchi (المعادلة 5)، نموذج Korsmeyer–Peppas (المعادلة 6)، حيث يمكن اعتبار أن التحرر يتبع حركية ما إذا كان معامل التحديد $0.90 \leq r^2$ Determination Coefficient (Eichie and Okor, 2003).

$$Q=K_0t \quad (3)$$

$$\ln(100-Q)=\ln Q_0-K_1t \quad (4)$$

$$Q=K_H t^{1/2} \quad (5)$$

$$\log(Mt/Ma)=\log K+n.\log t \quad (6)$$

حيث إن Q : كمية الدواء المتحررة في الزمن t ، K_0 : ثابت تحرر الرتبة صفر، K_1 : ثابت تحرر الرتبة الأولى، K_H : ثابت تحرر Higuchi، Mt/Ma : نسبة الدواء المتحررة في الزمن t ، K : ثابت يتعلق بخواص نظام إيصال الدواء. تشير قيمة n في نموذج Korsmeyer–Peppas إلى الآلية التي يحدث وفقها التحرر (Shaikh et al., 2011) كما يلي:

$n \leq 0.45$ تشير إلى ضبط التحرر بالانتشار

$0.45 < n < 0.89$ تشير إلى تحرر مضبوط بانتشار المادة الفعالة واسترخاء سلاسل البوليمير معاً

$n > 0.89$ تشير إلى استرخاء سلاسل البوليمير

3. التحليل الإحصائي

تم إجراء الاختبارات الإحصائية بإجراء اختبار t-Student عبر برنامج excel 2007 وقد تم اعتبار العوامل المدروسة ذات أهمية إحصائية إذا كان مستوى الدلالة $p \leq 0.05$.

النتائج والمناقشة:**1. الاختبارات المجراة خلال التحضير**

1.1. اختبارات كثافة المساحيق: بحساب الكثافة الظاهرية وكثافة الريت باستخدام مقياس الكثافة ومن ثم حساب

معامل هوسنر ومنسب كار حصلنا على النتائج الموضحة في الجدول (2).

الجدول (2): نتائج انسيابية مساحيق الصيغ المحضرة

| رقم الصيغة | BD | TD | Hausner ratio | CI (%) |
|------------|-------|-------|---------------|--------|
| F1 | 0.517 | 0.789 | 1.53 | 34.47 |
| F2 | 0.533 | 0.8 | 1.5 | 33.38 |
| F5 | 0.441 | 0.556 | 1.26 | 20.68 |

ملاحظة: تختلف الصيغتان F3 و F4 عن الصيغة F1 بالمزلق (الطور الخارجي) فقط لذا فإن اختبار مسحوق الصيغة F1 هو نفسه للصيغتين F3 و F4.

تشير قيم معامل هوسنر إلى انسيابية متوسطة (1.50، 1.53) يمكن تحسينها بإضافة المزقات عدا الصيغة F5 المعدة للضغط المباشر فانسيابيتها جيدة (1.26) وذلك لوجود الأيسيل ذي الخواص الانسيابية الأفضل بالمقارنة مع اللاكتوز (Handbook of excipients, 1999; Fulmer, 2000)، حيث تشير قيم معامل هوسنر الأقل من 1.25 إلى انسيابية جيدة، بينما تدل القيم الأكبر من 1.5 على انسيابية سيئة، وبين 1.25 و 1.5 تكون الانسيابية متوسطة يمكن تحسينها بإضافة المزقات. أما منسب كار فيشير إلى قابلية انضغاط ضعيفة جداً (CI=33.38, 34.47%) باستثناء الصيغة F5 المعدة للضغط المباشر (CI=20.68) حيث تشير قيم CI التي تتراوح بين 33% و 38% إلى قابلية انضغاط ضعيفة جداً بينما تشير قيم CI التي تتراوح بين 18% و 21% إلى قابلية انضغاط متوسطة (Aulton, 2007).

2.1. تجانس محتوى المساحيق: تراوح محتوى المساحيق المختلفة من السيناريزين بين 93.38%-100.88% وهو ضمن المجال المقبول 85%-115% (Le Hir, 2001) أي أن المساحيق المعدة للتحثير مقبولة من حيث تجانس المحتوى.

3.1. اختبارات كثافة الحثيرات: يبين الجدول (3) نتائج اختبار الانسيابية وقابلية الانضغاط المجراة على الحثيرات والتي أبدت تحسناً عن القيم المقابلة لها في المساحيق (قبل التحثير). وهذا يتوافق مع كون التحثير يحسن الانسيابية (Srivastava and Mishra, 2010)، كما أن إضافة المزقات حسنت من انسيابية الحثيرات المعدة للضغط وقابليتها للانضغاط.

الجدول (3): نتائج اختبار الكثافة لمصغ الحثيرات المحضرة

| رقم الصيغة | BD | TD | Hausner ratio | CI (%) |
|-----------------|-------|-------|---------------|--------|
| F1 قبل التزليق | 0.459 | 0.572 | 1.25 | 19.76 |
| F1 بعد التزليق | 0.462 | 0.536 | 1.16 | 13.81 |
| F2 قبل التزليق | 0.38 | 0.507 | 1.33 | 25.05 |
| F2 بعد التزليق | 0.451 | 0.544 | 1.21 | 17.09 |
| F3- بعد التزليق | 0.542 | 0.645 | 1.19 | 15.97 |
| F4 بعد التزليق | 0.523 | 0.619 | 1.18 | 15.51 |

تظهر النتائج المبينة في الجدول (3) تحسن الانسيابية وقابلية الانضغاط في الحثيرات عنها في المساحيق (قبل التحثير) وكذلك إضافة المزقات حسنت من انسيابية الحثيرات المعدة للضغط وقابليتها للانضغاط. حيث أخذ معامل هوسنر قيمة أقل من 1.25 (بعد التزليق) مما يجعل الحثيرات ذات انسياب حر في قمع التغذية ويكسبها توزيعاً متجانساً في حجرة الضغط. كما أن منسب كار قد تحسن بشكل كبير بعد التزليق (تراوحت قيمته بين 13.81% و 17.09%) مما يعني قابلية انضغاط جيدة أو متوسطة وبدل على أنه للمزيج قدرة وقابلية أعلى للانضغاط بالمقارنة مع المساحيق أو الحثيرات قبل التزليق (حيث كانت قيمته بين 19.76% و 34.47%).

4.1. تحديد رطوبة المزيج المعد للضغط: تراوحت الرطوبة المتبقية في المزائج المعدة للضغط بين 3.12% و 4.61% كما هو موضح في الجدول (4)، وهي قيم مناسبة لضغط الحثيرات حيث يجب أن تحتفظ الحثيرات المعدة للضغط بنسبة رطوبة معينة لتسهيل عملية الضغط حيث نجد أنها قد تكون بين 4-6% (Le Hir, 2001) لكنها قد

تصل في بعض الحالات إلى 11% (Rahmouni et al., 2002) كما أنها قد تتراوح بين 3-4% (Jayaprakash et al., 2011).

الجدول(4): نتائج اختبار رطوبة المزائج المعدة للضغط

| الرطوبة % (SD±M) (n=3) | الصيغة |
|---------------------------|--------|
| 0.36±3.5 | F1 |
| 0.43±4.12 | F2 |
| 0.32±3.44 | F3 |
| 0.4±4.21 | F4 |
| 0.32±3.57 | F5 |

2. الاختبارات المجراة على المضغوطات

2.1. اختبار تجانس الوزن: كانت جميع الصيغ مقبولة دستورياً من حيث تجانس الوزن إذ إن أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن المضغوطة عن الوزن الوسطي لكل الصيغ لم يتجاوز 5% (دستور الأدوية الأوروبي) كما هو موضح في الجدول (5).

الجدول (5): نتائج اختبار تجانس الوزن للمضغوطات

| الصيغة | الوزن الوسطي لعشرين مضغوطة (ملغ) | أكبر قيمة ممثلة لـ: [(فرق وزن المضغوطة عن الوزن الوسطي)/الوزن الوسطي]*100% | النتيجة |
|--------|-------------------------------------|---|-----------------|
| F1 | 399 | 2.16 | مقبولة دستورياً |
| F2 | 398.3 | 3.59 | مقبولة دستورياً |
| F3 | 400.1 | 1.93 | مقبولة دستورياً |
| F4 | 398.9 | 1.3 | مقبولة دستورياً |
| F5 | 400.6 | 1.59 | مقبولة دستورياً |

2.2. اختبار تجانس المحتوى: أبدت المضغوطات فحصاً دستورياً مقبولاً من ناحية تجانس المحتوى حيث كان محتوى المضغوطات المختبرة لكل صيغة ضمن المجال 85-115% من المحتوى الوسطي (دستور الأدوية الأوروبي) وذلك كما يبين الجدول (6).

3.2. اختبار الخواص الميكانيكية: يبين الجدول (6) نتائج فحص الهشاشة المجرى على كافة الصيغ وكما ينضح من هذا الجدول فإن كافة المضغوطات أبدت مواصفات مقبولة حيث كانت الهشاشة >1% من الناحية الأخرى تأثرت قساوة المضغوطات بعوامل الصياغة المختلفة وطريقة التحضير؛

- نوع المزلق وكميته: ازدادت قساوة المضغوطات ($P < 0.05$) عند استبدال بنزوات الصوديوم بالتالك وشمعات المغنزيوم (الصيغتان F1 و F3) كما أدى إنقاص كمية شمعات المغنزيوم من 1% إلى 0.5% إلى زيادة في قساوة المضغوطات ($P < 0.05$) (الصيغتان F1 و F4) ويمكن أن يفسر ذلك بأن التالك وشمعات المغنزيوم يضعفان الربط

بين الأجزاء المكونة للمضغوة بالمقارنة مع بنزوات الصوديوم، نظراً لكون شمعات المغنزيوم تغلف الجسيمات بغلاف شمعي يمنع قوى الارتباط بينها (Nelson et al., 2009).

- نوع المفك: ازدادت قساوة المضغوطات باستبدال الألبينات بالنشاء كمفك (الصيغتان F1 و F2) ($P<0.05$).

طريقة التحضير: تناقصت القساوة عند تحضير المضغوطات بطريقة الضغط المباشر بالمقارنة مع طريقة التحثير الرطب (الصيغتان F1 و F5) ($P<0.05$) حيث تكون مسامية المضغوطات المحضرة من المساحيق أعلى منها في حال ضغط الحثيرات (Rahmouni et al., 2002).

الجدول (6): نتائج اختبار (قساوة- هشاشة- زمن التفتت- تجانس المحتوى) لصيغ المضغوطات المحضرة

| الصيغة | الهشاشة (%) (n=10) | القساوة (KP) (n=10) | زمن التفتت (n=6) | تجانس المحتوى (%) (n=10) |
|--------|--------------------|---------------------|------------------|--------------------------|
| F1 | 0.23 | 0.46±7.6 | 1سا و 35د | 2.1897±101.5096 |
| F2 | 0.19 | 0.38±9.51 | 2د و 15ثا | 2.7657±100.2662 |
| F3 | 0.24 | 0.35±15.82 | 2د | 2.6297±100.648 |
| F4 | 0.34 | 0.35±10.33 | 2د | 4.1686±102.0876 |
| F5 | 0.57 | 0.55±6.25 | 3د و 10ثا | 2.8545±99.9124 |

4.2. اختبار التفتت: تبين اختلاف زمن التفتت بحسب صياغة وطريقة تحضير المضغوطات (الجدول 6).

حيث يلاحظ من الجدول تأثير بعض العوامل على زمن تفتت المضغوطات مثل:

- نوع المزلق وكميته: تؤدي بنزوات الصوديوم دور عامل مزلق محب للماء (Handbook of pharmaceutical excipients, 1999) ومن ثم عند وضع المضغوطات في وسط التفتت المائي ستحل البنزوات تاركة قنابات فارغة تسهل اختراق الماء للمضغوة ومن ثم يسهل تفتتها ولذلك نلاحظ تناقصاً في زمن التفتت في الصيغة F3 بالمقارنة مع الصيغة F1 الحاوية على التالك وشمعات المغنزيوم كما أن كلاً من هذين الأخيرين يزيد زمن التفتت.

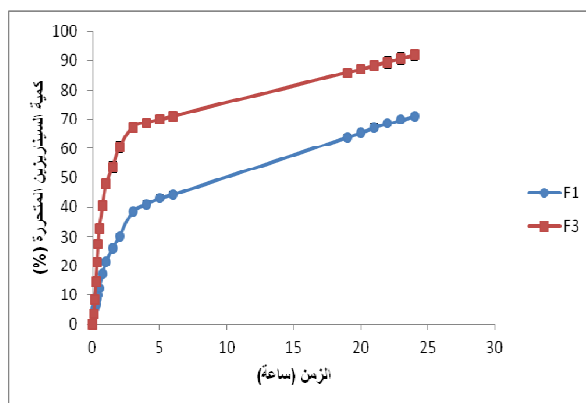
- نوع المفك: تناقص زمن التفتت باستبدال الألبينات الصوديوم بالنشاء وهذا ما جعلنا نعزو السبب إلى أن الألبينات الصوديوم تسمح بانتباج المضغوة بشكل أكبر من النشاء ثم تؤدي إلى انفجارها بسرعة أكبر ومن ثم يتناقص زمن التفتت.

- طريقة التحضير: تناقص زمن التفتت بشكل ملحوظ عند تحضير المضغوطات بالضغط المباشر حيث أن الأفيسيل يشكل دور عامل مفك بتركيز قليلة حتى 10% ويسمح بالقطب السريع للماء (Kalakuntla et al., 2010) خاصة وأنه يؤدي هنا أيضاً دور ممدد غير منحل بالماء (ولكنه منتبج) (Handbook of Excipients, 1999) والممدات غير المنحلة تؤدي إلى تفكك سريع (Leskinen, 2003). يتناسب ذلك مع كون التحثير وبشكل خاص التحثير الرطب، يحول المساحيق إلى أجزاء أكبر وأكثر قوة (Agrawal, 2011).

5.2. اختبار الانحلال: عند إجراء اختبار الانحلال على الصيغ المختلفة تبين اختلاف الكمية المتحررة خلال 24 ساعة باختلاف عوامل الصياغة وطريقة التحضير وستتم فيما يلي دراسة تأثير كل عامل على تحرر السيناريزين:

تأثير نوع المزلق المستخدم وكميته :

تحرر 71.25% سيناريزين بدءاً من مضغوطات الصيغة الأساسية F1 خلال 24 ساعة، بينما سمحت مضغوطات الصيغة F3 الحاوية على بنزوات الصوديوم بوصفه مزلقاً محبباً للماء بتحرير 91.8% من السيناريزين خلال 24 ساعة (الشكل 1).



الشكل 1: تأثير نوع المزلق على التحرر

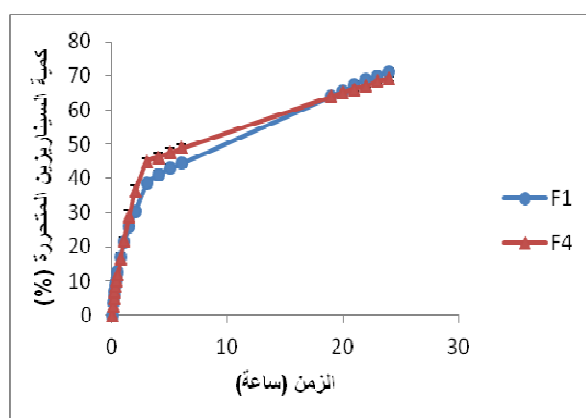
مضغوطات الصيغة F1: 0.5% تالك و 1% شمعات المغنزيوم،

مضغوطات الصيغة F3: 2% بنزوات الصوديوم

أدى استبدال بنزوات الصوديوم بالتالك وشمعات المغنزيوم إلى ازدياد الكمية المتحررة الكلية في الحمض وخلال 24 ساعة ($P < 0.05$)، وهذا يتناسب مع كون بنزوات الصوديوم محبة للماء في حين أن التالك وشمعات المغنزيوم كارهون للماء (Handbook of excipients, 1999) لذا تتحلل البنزوات تاركة قنابات فارغة تسهل تحرر المادة الفعالة.

أما مضغوطات الصيغة F4 (التي تحوي 0.5% تالك و 0.5% شمعات المغنزيوم كمزلقين) فقد تحرر منها

68.96% سيناريزين خلال 24 ساعة (الشكل 2).



الشكل 2: تأثير كمية المزلق على التحرر

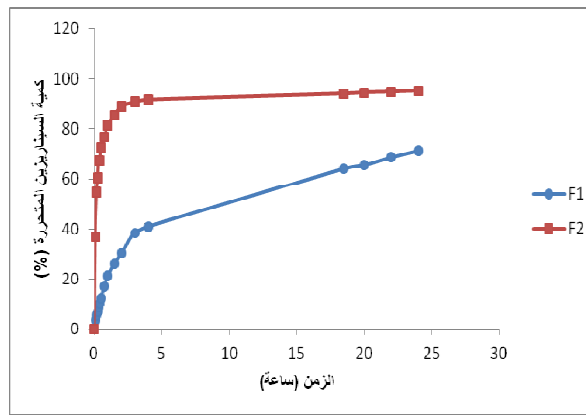
مضغوطات الصيغة F1: 0.5% تالك و 1% شمعات المغنزيوم،

مضغوطات الصيغة F4: 0.5% تالك و 0.5% شمعات المغنزيوم

أدى إنقاص كمية شمعات المغنزيوم من 1% إلى 0.5% إلى ازدياد الكمية المتحررة الكلية في الحمض ($P < 0.05$) ويمكننا تفسير ذلك بتغليف شمعات المغنزيوم للحثريات الحاوية على السيناريزين ومن ثمّ قلة التحرر. تتوافق هذه النتيجة مع نتيجة Nelson et al., 2009 التي بينت أن الباراسيتامول تحرر من المضغوطات الحاوية 1% من شمعات المغنزيوم مع 1% من السيليكا الغروية بنسبة أكبر من تحرره من المضغوطات الحاوية 2-3% من شمعات المغنزيوم مع 1% من السيليكا الغروية.

_ نوع وكمية المفك المستخدم

تحرر 81.41% سيناريزين من مضغوطات الصيغة F2 الحاوية على ألجينات الصوديوم بوصفه مفكاً في الساعة الأولى (الشكل 3).



الشكل 3: تأثير نوع المفك على التحرر

مضغوطات الصيغة F1: 5% نشاء،

مضغوطات الصيغة F2: 5% ألجينات

بمقارنة كمية السيناريزين المتحررة من مضغوطات الصيغتين F1 و F2 نجد أن الكمية المتحررة من مضغوطات الصيغة F2 أكبر بكثير منها للصيغة F1، حيث تفتت مضغوطات الصيغة F2 بشكل كامل في الوسط الحمضي ومن ثمّ ازداد سطح التماس بين الأجزاء (الحثريات) ووسط الانحلال وهذا سيؤدي إلى انحلال أكبر، ومن ثمّ فهي صيغة غير مناسبة للتحرر المديد.

❖ دراسة حركية التحرر

من حساب قيمة r^2 (معامل التحديد) لكل نموذج من النماذج الأربعة المدروسة يمكن تحديد النموذج الذي يتم وفقه التحرر بشكل أفضل حيث إن النماذج التي تتمتع بقيمة قريبة من (1) لمعاملات التحديد يمكن اعتبارها معبرة عن نموذج التحرر، ويبين الجدول (7) قيم r^2 لحركيات التحرر المدروسة للصيغ المختلفة. حيث نجد من خلال مقارنة قيم r^2 للنماذج المختلفة أن التحرر من الصيغتين F1 و F3 يتوافق مع نموذج Higuchi أي أنه يتناسب مع الجذر التربيعي للزمن، أما مضغوطات الصيغتين F2 (الحاوية ألجينات الصوديوم كمفك) و F5 (المحضرة بالضغط المباشر والحاوية آيسيل كمدد) فحررت المادة الفعالة وفق حركية الرتبة الأولى. يمكن أن يعزى ذلك إلى احتواء الصيغة F2 على ألجينات الصوديوم منخفضة اللزوجة والتي طغى تأثيرها المفك وحولت المضغوطة بسرعة إلى أجزاء أقل إحاطة

بالقالب البوليميري، أما في الصيغة F5 فقد تم استبدال الأفيسيل باللاكتوز حيث يسمح الأفيسيل بالقطب السريع للماء كما أن المضغوطات ذات مسامية أعلى كونها محضرة بالضغط المباشر حيث يشاهد التحرر من الرتبة الأولى عادة في حيث يشاهد التحرر من الرتبة الأولى عادة في القوالب عالية المسامية (Kalam et al., 2007). كما أن تقليل كمية شمعات المغنيزيوم في الصيغة F4 قلل من كون القالب كارهاً للماء وقرب نموذج التحرر من الرتبة الأولى.

الجدول (7): قيم r^2 لحركيات التحرر المختلفة للصيغ المحضرة (في الحمض)

| الصيغة | r^2_0 | r^2_1 | $r^2_{Higuchi}$ | $r^2_{Korsmeyer}$ | n |
|--------|---------|---------|-----------------|-------------------|--------|
| F1 | 0.9572 | 0.9741 | 0.9774 | 0.9936 | 0.6932 |
| F2 | 0.5351 | 0.8358 | 0.8064 | 0.905 | 0.2503 |
| F3 | 0.8784 | 0.9446 | 0.9597 | 0.9324 | 0.8845 |
| F4 | 0.989 | 0.9979 | 0.9562 | 0.9993 | 0.8147 |
| F5 | 0.8703 | 0.9929 | 0.9611 | 0.9496 | 0.7939 |

تراوحت قيمة n بين 1- 0.45 مما يدل على أن التحرر يتم عبر anomalous transport (أي انتشار مترافق مع استرخاء سلاسل البوليمير) باستثناء قيمة n الموافقة للصيغة F2 فهي أصغر من 0.45 مشيرةً إلى أن التحرر يتم بالانتشار نتيجة وجود الألبينات التي تسمح بانفجار المضغوطة وتغير من رتبة التحرر. بالنسبة لتحرر السيناريزين في الوقاء الفوسفاتي (pH=6.8, 0.2% SLS) يبين الجدول (8) قيم r^2 وفق كافة نماذج التحرر المدروسة مع قيم n.

الجدول (8): قيم r^2 لحركيات التحرر المختلفة للصيغ المحضرة (في الوقاء)

| الصيغة | r^2_0 | r^2_1 | $r^2_{Higuchi}$ | $r^2_{Korsmeyer}$ | n |
|--------|---------|---------|-----------------|-------------------|--------|
| F1 | 0.9991 | 0.9979 | 0.9979 | 0.994 | 0.3011 |
| F3 | 0.9999 | 0.9856 | 0.996 | 0.9854 | 0.1541 |
| F4 | 0.9994 | 0.999 | 0.9975 | 0.99 | 0.218 |

يتبين لنا من الجدول أن قيمة r^2 لحركيات التحرر المختلفة في الوقاء متقاربة جداً وجميعها أكبر من 0.9 وقيمة n أصغر من 0.45، مما يدل على أن الانتشار هو الآلية الأساسية للتحرر من مضغوطات الصيغ المختلفة، ومن ثم يمكن اعتبار نموذج Higuchi ملائماً لتحرر السيناريزين من الصيغ المحضرة وهذا يتلاءم مع كثير من الدراسات السابقة التي تبين أن نموذج Higuchi والرتبة صفر هما الأكثر ملاءمة للصيغ معدلة التحرر القالبية (Ojoe et al., 2005)، كما يتوافق ذلك مع دراسة نشرت عام 2003 أجراها Tabandeh et al. على مضغوطات قالبية للأسبرين وبينت أن نموذج التحرر من الصيغ الحاوية EC يتوافق مع نموذج Higuchi والرتبة صفر. إضافة إلى

أن وجود اللاكتوز يحفز تشكل قنبايات خلال القالب البوليميري مما يحفز دخول الماء وتحرر الدواء بالانتشار خلال القالب غير المنحل (Jin et al., 2008) كما يسبب اللاكتوز نقصاً في تعرج ممر الانتشار (Reza et al., 2003).

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

- تم تحضير مضغوطات قلبية مطولة التأثير للسيناريزين باستعمال الـ EC كبوليمير مؤخر للتحرر
- كانت هذه المضغوطات ذات خواص مختلفة نتيجة تغيير مجموعة من العوامل حيث:
 - تتاقصت قساوة المضغوطات والكمية المتحررة وزاد زمن التفتت باستخدام مزلاقات ذات طبيعة كارهة للماء (تالك وشمعات المغنزيوم) مقارنة مع المزلق المحب للماء (بنزوات الصوديوم) حيث تحرر تقريباً 92% من السيناريزين خلال 24 ساعة من المضغوطات الحاوية 2% من بنزوات الصوديوم بوصفه مزلقاً، ولكن حوالي 60% منها تحررت في الحمض ومن ثم يمكن أن تكون هذه الصيغة ملائمة لمعالجة اضطرابات الدوران المحيطية أو الدماغية حيث تعد الكمية المتحررة خلال أول ساعتين بمنزلة جرعة هجومية بينما تؤمن الكمية المتحررة خلال الاثنتين والعشرين الساعة المتبقية جرعة صيانة خلال اليوم
 - ازدادت قساوة المضغوطات والكمية المتحررة وتناقص زمن تفتتها باستبدال ألجينات الصوديوم بالنشاء بوصفه مفككاً
 - تتاقصت قساوة المضغوطات وزمن تفتتها وزادت الكمية المتحررة باستخدام طريقة الضغط المباشر بدلاً من التحثير الرطب

التوصيات :

- دراسة التحرر في الوسط الحي للمضغوطات المحضرة في هذه الدراسة وإيجاد علاقة بين التحرر في الزجاج والتوافر الحيوي؛
- متابعة دراسة عوامل أخرى مؤثرة في تحرر المادة الفعالة مثل كمية البوليمير، كمية المفكك وقساوة المضغوطات.

المراجع :

1. AGRAWAL, A. M.; NEAU, S. H.; BONATE, P. L. *Wet Granulation Fine Particle Ethylcellulose Tablets: Effect of Production Variables and Mathematical Modeling of Drug Release*. Journal of Advanced Scientific Research. 5(2), 2003, 1-13.
2. AULTON, M. E. *The Design and Manufacture Of Medicines*, 3rd edition, 2007.
3. BASAK, S. Ch.; KUMAR, K. S.; RAMALINGAM, M. *Design and release characteristics of sustained release tablet containing metformin HCl*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 44(3), 2008, 478-483.
4. DUARTE, A. R. C.; GORDILLO, M. D.; CARDOSO, M. M.; SIMPLICIO, A. L.; DUARTE, C. M. *Preparation of ethyl cellulose/methyl cellulose blends by supercritical antisolvent precipitation*. International Journal of Pharmaceutics, 2006.
5. EICHIE, F. E. and OKOR, R. S. *Modelling of drug release from ensembles of aspirin microcapsules of certain particle size distribution*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2 (1), 2003, 137-145.
6. Fulmer, M. S. *Introduction to Lubricants and Additives for Polymer Compounds*. Quality Additives for Performance. 2000.

7. JADHAV, C., M.; TEKADE, B., W.; THAKARE, V., M.; PATIL, V., R. *Formulation And Evaluation Of Sustained Release Matrix Tablet Of Metformin Hydrochloride*. World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences. 1(2), 2012, 717-730.
8. JAYAPRAKASH, S.; HALITH, S. M.; PILLAI, K. K.; BALASUBRAMANIAM, P.; MOHAMED FIRTHOUSE, P. U.; BOOPATHI, M. *Formulation and evaluation of bilayer tablets of amlodipine besilate and metprolol succinate*. Der Pharmacia Lettre, 3 (4), 2011, 143-154.
9. JIN, X.; ZHANG, Y.; XIAO, L.; ZHAO, Z. *Optimization of Extended Zero-Order Release Gliclazide Tablets Using D-Optimal Mixture Design*. Yakugaku Zasshi. 128(10), 2008, 1475-1483.
10. KALAKUNTLA, R.; VEERLAPATI, U.; CHEPURI, M.; RAPARLA, R. *Effect of Various Super Disintegrants on Hardness, Disintegration and Dissolution of Drug from Dosage Form*. Journal of Advanced Scientific Research. 1(1); 2010, 15-19.
11. KALAM, M. A.; HUMAYUN1, M.; PARVEZ, N.; YADAV, S.; GARG, A.; AMIN, S.;SULTANA, Y.; ALI, A. *Release Kinetics Of Modified Pharmaceutical Dosage Forms: A Review*. Continental J. Pharmaceutical Sciences 1, 2007, 30 – 35.
12. KUMAR, K. P. S.; BHOWMIK, D.; CHIRANJIB, MARGRET CHANDIRA, M.; TRIPATHI, K. K. *Innovations In Sustained Release Drug Delivery System And Its Market Opportunities*. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2(1), 2010, 349-360.
13. LE HIR, A. *Pharmacie Galénique Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments*. 8 édition, 2001.
14. LESKINEN, E. *Tablet disintegration: Effects of temperature and pH of aqueous disintegrating fluid and influence of solubility of diluents on the behaviour of superdisintegrants*. Seminar summary, 2003.
15. MALVIYA, R. *Swelling and Erosion Based Formulations for the Treatment of Chronic Seizures Using (3)² Factorial Design*. Middle-East Journal of Scientific Research. 11 (1), 2012, 77-84.
16. MAMIDALA, R. K.; RAMANA, V.; SANDEEP, G.; LINGAM, M.; GANNU, R.; YAMSANI, M. R. *Factors Influencing the Design and Performance of Oral Sustained/Controlled Release Dosage Forms*. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology. 2(3), 2009, 583- 594.
17. MODI, Sh. A.; GAIKWAD, P. D.; BANKAR, V. H.; PAWAR, S. P. *Sustained Release Drug Delivery System : A Review*. International Journal of Pharma.Research & Development. 2,12, 2011, 147-160.
18. NAGARAJU, R.; SWAPNA, Y.; BABU, R. H.; KAZA, R. *Design and Evaluation of Delayed and Extended Release Tablets of Mesalamine*. Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2 (1), 2010, 103-110.
19. NELSON, D.; WU, R.; WYMBS, K. *Effects of Magnesium Stearate on Tablet Properties*. 2009.
20. PARIKH, R. K.; PARIKH, D. C.; DELVADIA, R. R.; PATEL, S. M. *A Novel Multicompartment Dissolution Apparatus For Evaluation Of Floating Dosage Form Containing Poorly Soluble Weakly Basic Drug*. Dissolution Technologies, 2006, 14-19.
21. PRAJAPATI, B. G.; PATEL, K. R. *Design And In Vitro Evaluation Of Novel Nicorandil Sustained Release Matrix Tablets Based On Combination Of Hydrophilic And Hydrophobic Matrix System*. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 1(1), 2010, 33-38.
22. RADKE, R. S.; GANGANE, P. S.; KAWTIKWAR, P. S.; SUDISH, R. *Formulation And Evaluation Of Sustained Release System For An Effective Management Of Motion Sickness*. Research J. Pharm. and Tech. 1(4), 2008, 426-429.
23. RAHMOUNI,M.; LENAERTS, V.; MASSUELLE,D.; DOELKER,E.; LEROUX, J. *Influence of Physical Parameters and Lubricants on the Compaction Properties of*

- Granulated and Non-granulated Cross-linked High Amylose Starch.* Chem. Pharm. Bull. 50(9), 2002, 1155—1162.
24. REZA, M. S.; ABDUL QUADIR, M.; HAIDER, S. Sh. *Comparative Evaluation Of Plastic, Hydrophobic And Hydrophilic Polymers As Matrices For Controlled-Release Drug Delivery.* J Pharm Pharmaceut Sci, 6(2), 2003, 282-291.
 25. SHAIKH, A. C.; NAZIM, S.; SIRAJ, Sh.; KHAN, T.; PATEL, M. S.; ZAMEERUDDIN, M.; SHAIKH, A. *Formulation And Evaluation Of Sustained Release Tablets Of Aceclofenac Using Hydrophilic Matrix System.* International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 3(2), 2011, 145-148.
 26. SRIVASTAVA, S. and MISHRA G. *Fluid Bed Technology: Overview and Parameters for Process Selection.* International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research 2010; 2(4): 236-246
 27. SWARBRICK, J. *Encyclopedia of pharmaceutical technology.* 3rd edition. 2007
 28. TABANDEH, H.; MORTAZAVI, S. A.; GUILANI, T. B. *Preparation of Sustained Release Matrix Tablets of Aspirin with Ethylcellulose, Eudragit RS100 and Eudragit S100 and Studying the Release Profiles and their Sensitivity to Tablet Hardness.* Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2, 2003, 201-206.