

دراسة تأثير نوع وتركيز البوليمير على تحرر الفوروسيميد من محافظ صلبة مطولة التأثير

الدكتور تميم حماد*

الدكتور وهاد إبراهيم**

زين مهنا***

(تاريخ الإيداع 5 / 8 / 2015. قُبِلَ للنشر في 5 / 11 / 2015)

□ ملخص □

تمت في هذا البحث دراسة تأثير نوع وتركيز البوليمير على تحرر الفوروسيميد من محافظ صلبة حاوية على حثيرات مطولة التأثير محضرة باستخدام (Ethyl cellulose, Eudragit RL, Eudragit RS) بنسب مختلفة (6,8,12,15%) بطريقة التحثير الرطب wet granulation وباستخدام الكحول الإيزوبروبيلي كعامل محثّر، وتمت تعبئة الحثيرات المحضرة ضمن محافظ عاتمة وأجري عليها اختبار التحرر وفق دستور الأدوية الأوروبي 2012. بينت نتائج الدراسة أن معدل تحرر الدواء من المحافظ يختلف تبعاً لنوع وتركيز البوليمير المستخدم، حيث أن الصيغ المحضرة باستخدام Eudragit RS أبطأ تحريراً للمادة الدوائية تليها الصيغ المحضرة باستخدام EU(RS) ثم EU(RL) كما يقل تحرر الفوروسيميد بزيادة تركيز البوليمير المستخدم فكانت الصيغ ذات التركيز 15% الأبطأ تحريراً للمادة الدوائية تليها الصيغ ذات التركيز 12% ثم 8% ثم 6%.

الكلمات المفتاحية: محافظ صلبة، فوروسيميد، التحثير الرطب، Ethyl cellulose، Eudragit RL ، Eudragit RS.

*أستاذ مساعد - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - جامعة تشرين - سورية

**دكتورة - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - جامعة تشرين - سورية

***طالب دراسات - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية في كلية الصيدلة - جامعة تشرين - سورية

The Influence of Type and Concentration of Polymer on Furosemide Release from Extended Hard Capsules

Dr. Tamim Hammad^{*}
Dr. Wehad Ibraheem^{**}
Zain Mhanna^{***}

(Received 5 / 8 / 2015. Accepted 5 / 11 / 2015)

□ ABSTRACT □

The aim of the present study is to prepare extended hard capsules of furosemide using Eudragit RL, Eudragit RS and Ethyl cellulose individually and in different ratios (6,8,12 and 15%). The granules were prepared by wet granulation using isopropyl alcohol as a granulating agent and then filled into capsules. The influence of different concentrations and type of polymer was studied. The prepared capsules assessed for their physicochemical properties and in-vitro drug release studies. In vitro release data show that Ethyl cellulose has more retardation than Eudragits, and Eudragit RS retards drug more than Eudragit RL does. Furthermore, higher concentration of polymer tends to more retardation than lower concentration.

Key words: hard capsules, furosemide, wet granulation, Ethyl cellulose, Eudragit RS Eudragit RL.

^{*}Assistant Professor in Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria.

^{**}Doctor in Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria.

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

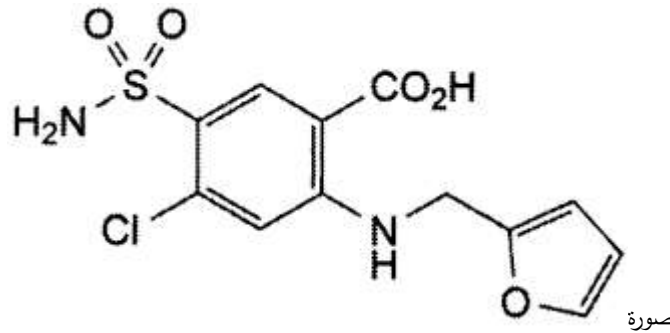
مقدمة:

تتطلب معظم الأدوية جرعات يومية متعددة لتحقيق التركيز البلازمي المطلوب، لذلك تم التركيز في الآونة الأخيرة على أنظمة إيصال الدواء مطولة التأثير⁽¹⁾. يؤمن النظام مطول التأثير المثالي تحرير منتظم للجرعات الدوائية خلال فترة مطولة من الزمن وبالتالي تراكيز بلاسمية ثابتة ضمن النافذة العلاجية، بما من شأنه أن يخفف الآثار الجانبية المحتملة، ويقلل من عدد مرات التجريب ويحسن مطاوعة المريض للعلاج.⁽²⁾

البوليميرات المستخدمة في هذه الدراسة هي Ethyl cellulose (EC) و Eudragit RL (Eu RL) و Eudragit RS (Eu RS) وهي غير منحلة في الماء لكنها نفوذة له، ولا يعتمد تحرر الدواء منهما على حموضة الوسط الهضمي.

يستخدم كل من Eudragit RS & Eudragit RL في صياغة الأشكال الصيدلانية مطولة التحرر، وهما من مشتقات Polymethacrylates، ولهما نفس البنية باستثناء أن Eudragit RL يحوي نسبة أكبر من المجموعات الأمينية مما يجعل الأفلام المحضرة باستخدام Eu(RL) أكثر نفوذية مقارنة بتلك المحضرة باستخدام Eu(RS). Ethyl Cellulose وهو إيثيل إيتير السيللوز، شائع الاستخدام في الأشكال الصيدلانية الفموية والموضعية، يعد عامل تلبيس كاره للماء في المضغوطات والحقنات حيث يستخدم لتعديل تحرر الدواء أو لتحسين ثباتية الأشكال الصيدلانية، وهو منحل في المحلات العضوية أو في مزيج من المحلات.⁽³⁾

استخدم الفوروسيميد في دراستنا، صيغته العامة $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ وصيغته المفصلة موضحة بالشكل (1). وهو حمض ضعيف قيمة pKa له (3.8)، يصنف ضمن المجموعة الرابعة وفق التصنيف الصيدلاني الحيوي حيث أن انحلاله ضعيف ونفاذيته ضعيفة⁽⁴⁾. ينحل في الأسيتون والميتانول والمحاليل القلوية وبشكل أقل في الإيثانول، غير ثابت في الضوء لكنه ثابت في الهواء، يحفظ بدرجة حرارة الغرفة⁽⁵⁾.



الشكل (1): الصيغة المفصلة للفوروسيميد (British pharmacopeae, 2012)

الفوروسيميد مدر بولي شديد الفعالية من مدرات العروة، يعمل على زيادة طرح شوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكلور والكالسيوم بتثبيط الامتصاص الشاردي على مستوى الكلية، ويثبط عودة امتصاص الماء في النفرونات بتثبيط قناة الصوديوم-بوتاسيوم-كلوريد بالتثبيط التنافسي لموقع الكلوريد، يتم امتصاص 90% منه عند المرضى الطبيعيين، نصف عمره ساعتين تقريباً، يرتبط 95% منه ببروتينات البلازما، وكمية قليلة منه فقط تستقلب كبدياً إلى defurfurylated derivative, 4-chloro-5-sulfamoylanthranilic acid الذي يتم إطراره بولياً، وهو يستخدم في علاج فرط التوتر

الشريرياني وفشل القلب الاحتقاني وفرط بوتاسيوم الدم الشديد والوذمات، تتراوح جرعته بين 40-120 ملغ يومياً وقد تصل إلى 600 ملغ يومياً في حالات الوذمة الحادة⁽⁶⁾.

إن صياغة الفوروسيميد بشكل مطول التأثير يزيد من التوافر الحيوي للدواء ويحافظ على تراكيزه البلازمية ثابتة ضمن النافذة العلاجية خلال فترة طويلة من الزمن مما ينقص من الآثار الجانبية للدواء، كما يحسن مطاوعة المريض للعلاج بتقليل عدد مرات التجريع.

تهدف الدراسة إلى صياغة محافظ صلبة مطولة التحرر للفوروسيميد بتشكيل قالب غير منحل بالماء باستخدام البوليميرات EC ، EU(RL) ، EU(RS) ودراسة تأثير عوامل الصياغة المختلفة مثل نوع البوليمير وتركيزه على تحرر الفوروسيميد في الزجاج.

طرائق البحث ومواد:

1. المواد والأدوات

المواد:

تم شراء الفوروسيميد من شركة (Sigma-Aldrich, Germany)، وكل من EU(RL) و EU(RS) و EC من شركة (Röhm Pharma Polymers Co) ، كانت جميع المواد الكيميائية الأخرى من الدرجة التحليلية.

الأدوات:

تم استخدام الأجهزة الواردة في الجدول (1) والموجودة في مخبري الصيدلانيات والبحث العلمي في كلية الصيدلة في جامعة تشرين لتحضير وتقييم الصيغ المختلفة من المحافظ.

الجدول (1): الأجهزة المستخدمة في البحث

الطراز	الجهاز
Precisa XB 220 A/ Germany	غ0.0001ميزان حساس
Erweka AR 401/ Germany	محرثة هزازة
Carbolite/ England	فرن كهربائي
Fritsch industriestr.8 D-55743 Idar- Germany Oberstein/	منخل هزاز
Erweka DT 600/ Germany	جهاز الانحلال
Jasco V-530/ vis spectrophotometer/ Japan	مقياس الطيف الضوئي

2. الطرائق:

1.1. تحضير الحثيرات

تم تحضير صيغ الحثيرات المعدة للتعبئة في المحافظ كما يوضح الجدول رقم (2) التالي:

الجدول (2): صيغ الحثيرات المختلفة المحضرة من الفوروسيميد المعدة للتعينة في المحافظ (200ملغ ± 2 ملغ)

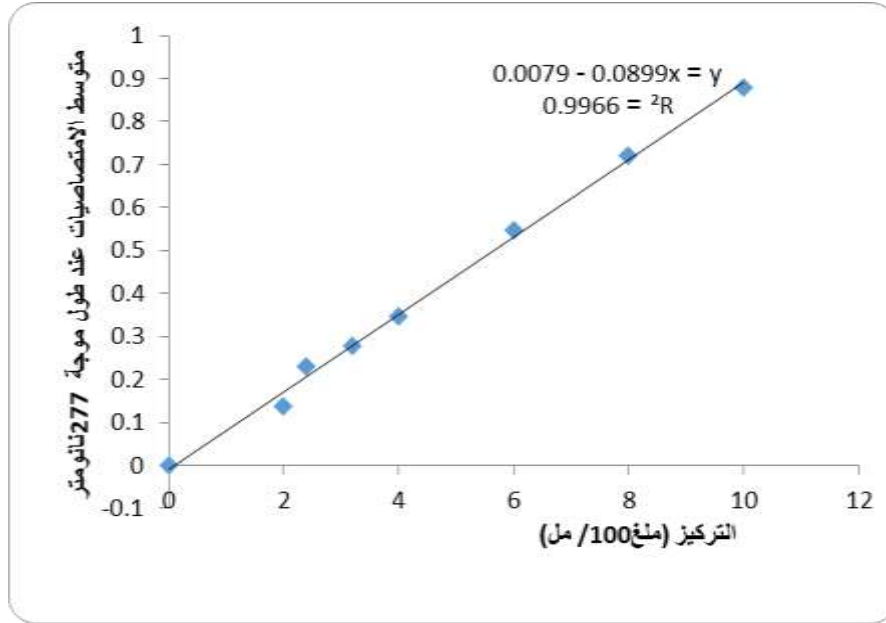
Talc	Magnesium stearate	LACTOSE (mg)	EC	EU RS	EU RL	Furosemide (mg)	المكون (ملغ) الصيغة
2%	0.5%	143	-	-	6%	40	F1
2%	0.5%	143	-	6%	-	40	F2
2%	0.5%	143	6%	-	-	40	F3
2%	0.5%	139	-	-	8%	40	F4
2%	0.5%	139	-	8%	-	40	F5
2%	0.5%	139	8%	-	-	40	F6
2%	0.5%	131	-	-	12%	40	F7
2%	0.5%	131	-	12%	-	40	F8
2%	0.5%	131	12%	-	-	40	F9
2%	0.5%	125	-	-	15%	40	F10
2%	0.5%	125	-	15%	-	40	F11
2%	0.5%	125	15%	-	-	40	F12

تم اعتماد طريقة التحثير الرطب في تحضير جميع الصيغ المبينة في الجدول السابق. حيث مزجت المساحيق المشكلة للطور الداخلي لكل صيغة (المادة الفعالة، البوليمير، الممدد) حتى التجانس التام، ثم أضيف الإيزوبروبانول حتى الحصول على عجينة مناسبة للتحثير تم تحثيرها باستخدام المحثرة الهزازة، ثم جففت الحثيرات الناتجة في الفرن عند درجة حرارة (5±5) درجة مئوية لمدة (3-4) ساعات ثم تمت مجانسة أبعادها وتعفيرها بعد ذلك مع المزلاقات، ليصار إلى تعبئتها ضمن محافظ عاتمة (تم اختيار الحثيرات بحيث تكون متجانسة الأبعاد بين 0.85-2.5 مل)، وزن المحفظة الواحدة (200 ملغ ± 2 ملغ).

2.2. تحضير السلسلة العيارية للفوروسيميد:

تحضير السلسلة العيارية للفوروسيميد في وسط (pH=1.2):

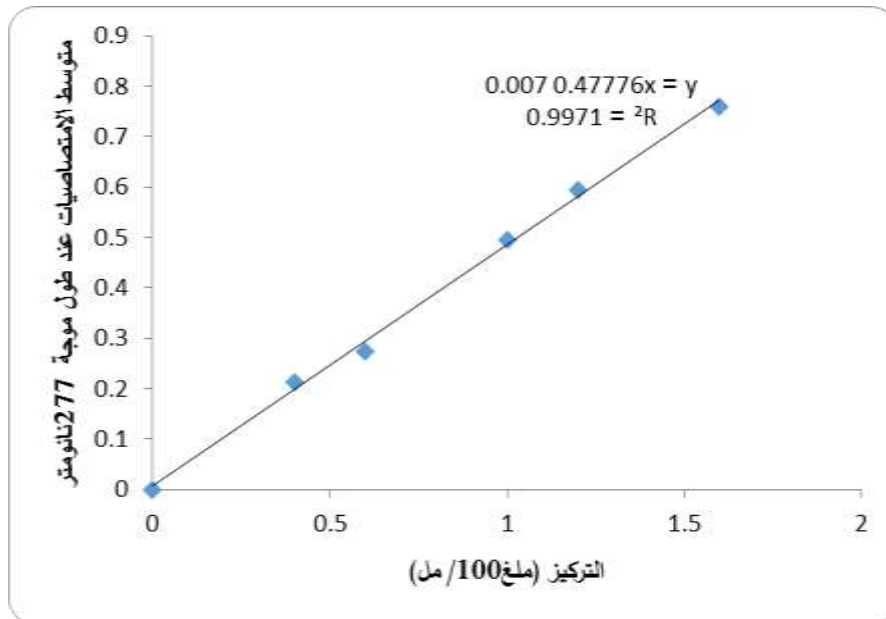
حضر في البداية محلول أم من الفوروسيميد بتركيز (20 ملغ/100مل) باستخدام محلول حمض كلور الماء (0.01N)، ثم تم تحضير محاليل ممددة منه بتركيز بين (0-2.4) ملغ/100مل، حيث تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات وقيست امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي UV عند طول موجة 277 نانومتر وحسبت القيمة المتوسطة للامتصاصية ومثلت العلاقة بين متوسطات الامتصاصيات والتركيز المستخدمة الموافقة بيانياً كما هو موضح في الشكل (2).



الشكل(2): السلسلة العيارية للفوروسيمييد في وسط حمضي

تحضير السلسلة العيارية للفوروسيمييد في وسط (pH=5.8):

تم تحضير محلول أم تركيزه 20 ملغ/100 مل ثم حضرت منه محاليل ممددة بتركيز تتراوح بين 0.6 و 1.0 ملغ/100 مل. تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات وقيست امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي UV عند طول موجة 277 نانومتر وحسبت القيمة المتوسطة للامتصاصية ومثلت العلاقة بين متوسطات الامتصاصيات والتركيز المستخدمة الموافقة بيانياً، كما هو موضح في الشكل (3).



الشكل(3): السلسلة العيارية للفوروسيمييد في وسط (Ph=5.8)

3.2 الاختبارات الجارية على المحافظ

1.3.2. Uniformity of weight اختبار تجانس الوزن

تم وزن محتوى 20 محفظة بشكل منفرد لكل محفظة وحساب الوزن الوسطي وانحراف كل محفظة مفردة عنه بتطبيق العلاقة التالية:

الاختلاف عن المتوسط (%) = [(الوزن الوسطي - الوزن المفرد للمحفظة) / (الوزن الوسطي)] * 100
يجب أن يكون الانحراف في وزن المحفظة ضمن الحدود المسموح بها دستورياً (±10%). يسمح لمحفظتين على الأكثر أن تتجاوزا هذه النسبة بحيث لا تتجاوز أي محفظة ضعف هذه النسبة.

2.3.2. Uniformity of content اختبار تجانس المحتوى

تم إجراؤه وفق دستور الأدوية الأوروبية 2012 بأخذ 10 محافظ عشوائياً ومعايرة المادة الفعالة في كل منها بحل محتوى المحفظة في محلول هيدروكسيد الصوديوم 0.1M وقياس الامتصاصية بالسيكتروفوتومتر عند طول موجة 271 نانومتر بعد إجراء التمديد المناسب وحساب المحتوى الوسطي للمحفظة من المادة الفعالة. تقبل المحافظ إذا تراوح محتواها بين 85-115% من المحتوى الوسطي. إذا خرجت محفظة واحدة عن هذه النسبة لكن بقيت ضمن المجال 75-125% يعاد الاختبار على 20 محفظة أخرى، يسمح لثلاث محافظ من أصل 30 محفظة أن تخرج عن المجال 85-115% شرط ألا تخرج أي محفظة منها خارج المجال 75-125%.⁽⁷⁾

2.2.3. Dissolution test اختبار الانحلال في الزجاج

تم إجراء اختبار الانحلال باستخدام جهاز الانحلال وفق دستور الأدوية الأوروبية 2012 (Appendix XII B Apparatus 2). حيث تمت دراسة انحلال المادة الدوائية باستخدام ست محافظ من كل صيغة في وسط يحوي 900 مل من حمض كلور الماء 0.1 N (pH=1.2) لمدة ساعتين، ومن ثم متابعة دراسة الانحلال في وسط يحوي 900 مل من الوقاء الفوسفاتي (pH=5.8) لمدة 22 ساعة. من خلال سحب عينات (10 مل) بفواصل زمنية مختارة مع التعويض ب (10 مل) من الوسط النقي (حمض أو وقاء)، وترشيحها عبر مرشح ميكرونية وقياس امتصاصيتها بالسيكتروفوتومتر عند طول موجة 277 نانومتر، وحساب كمية الفوروسيميد المقابلة حسب المعادلتين:

$$Y=0.0899x-0.0079, R^2 = 0.9966 \text{ (في وسط حمض كلور الماء)}$$

$$Y=0.4776x+0.007, R^2 = 0.9971 \text{ (في الوسط الفوسفاتي)}$$

النتائج والمناقشة:

الاختبارات على المحافظ المحضرة

تم تقييم المحافظ من حيث تجانس الوزن وتجانس المحتوى كما هو موضح في الجدول (3).

الجدول (3): تجانس الوزن والمحتوى للمحافظ المحضرة

رقم الصيغة	الوزن الوسطي (غ) n=20	تجانس المحتوى (%) n=10
F1	199.2±1.4	97.37±1.35
F2	198.4±2.0	98.56±4.0

97.10±2.17	199.0±1.0	F3
99.23±4.2	197.6±3.4	F4
96.42±2.06	198.1±2.6	F5
98.37±3.32	196.4±1.7	F6
96.11±1.19	196.7±2.5	F7
99.73±3.22	199.4±1.6	F8
99.05±1.04	198.3±2.2	F9
98.49±1.72	197.8±4.7	F10
99.01±3.71	200.2±3.9	F11
98.06±2.26	198.5±3.1	F12

تراوح الوزن الوسطي للمحافظ بين 0.1931 غ و 0.2041 غ، وكانت أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن المحافظ عن الوزن الوسطي هي 4.7% وهذه القيمة أصغر من 10%، أي أن المحافظ المحضرة متجانسة الوزن. كما كانت المحافظ متجانسة المحتوى، فقد تراوح محتوى المحافظ بين 94.36% و 103.43% أي ضمن المجال الذي يحدده دستور الأدوية (85-115%).

عند إجراء اختبار الانحلال على محافظ الصيغ المختلفة تبين اختلاف الكمية المتحررة خلال ساعة و 24 ساعة باختلاف عوامل الصياغة وطريقة التحضير. يبين الجدول رقم 4 نسبة الفوروسيميد المتحررة من المحافظ المحضرة وفق الصيغ المختلفة خلال 12 ساعة و 24 ساعة.

الجدول (4): النسبة المئوية المتحررة من الفوروسيميد خلال 12 و 24 ساعة

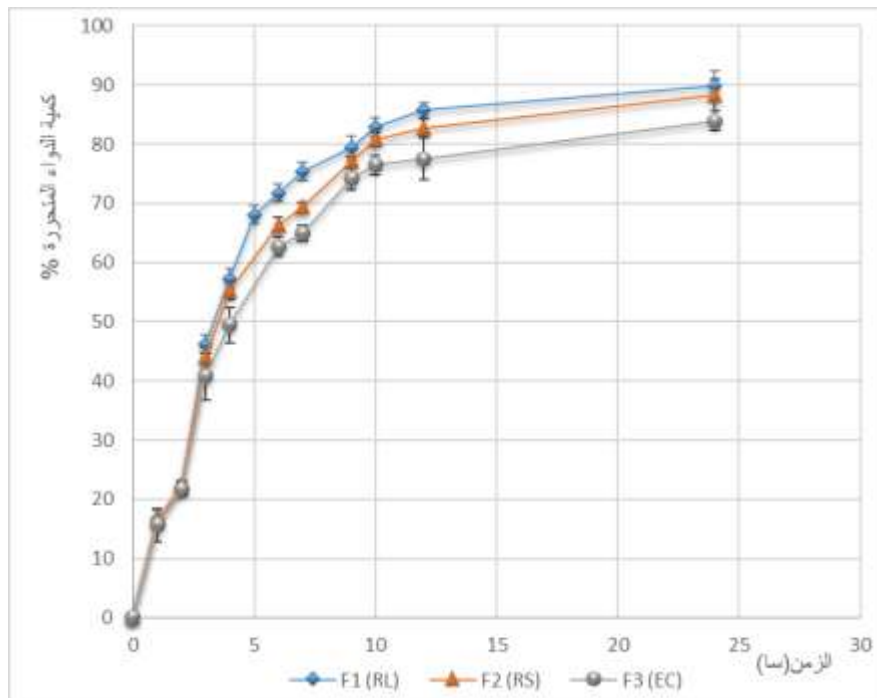
الصيغة	كمية الفوروسيميد المتحررة خلال 12 ساعة (%)	كمية الفوروسيميد المتحررة خلال 24 ساعة (%)
F1	95.63	98.93
F2	94.67	97.47
F3	89.92	93.22
F4	94.85	98.83
F5	88.07	92.50
F6	83.60	90.49
F7	66.84	85.79
F8	64.90	79.89
F9	62.35	74.02
F10	57.64	60.61
F11	54.35	58.84
F12	52.60	57.75

وقد تم اعتماد 12 ساعة من أجل المقارنة فقط، فالغاية هي تحضير محافظ صلبة للفوروسيميد تحرر محتواها خلال 24 ساعة وذلك بما يتوافق مع العديد من الأشكال التجارية الموجودة في السوق الدوائية حيث إن انخفاض تركيز الفوروسيميد في البلازما، بالتالي انخفاض معدل الترشيح الكبيبي Glomerular Filtration Rate، وفترة التأثير القصيرة للفوروسيميد (حوالي ثلاث ساعات) يسمحان للكلى بعودة امتصاص الماء والأملاح خلال الفترة الفاصلة بين الجرعات. لذلك قد يعاني العديد من المرضى من حدوث تعنيد على الفوروسيميد (يحدث عند مريض واحد من كل ثلاثة مرضى مصابين بفشل القلب الاحتقاني)، وبعد هذا سبباً متكرراً لعودة القبول في المشافي وسبباً رئيساً لاختلاطات خطيرة مثل ذات الرئة القصبية. يمكن تجنب حدوث هذه المشاكل خلال فترة العلاج بالفوروسيميد بصياغة شكل مطول التأثير منه يمنع عودة قبط الماء والأملاح من النفرونات في الكلية خلال 24 ساعة. (8)

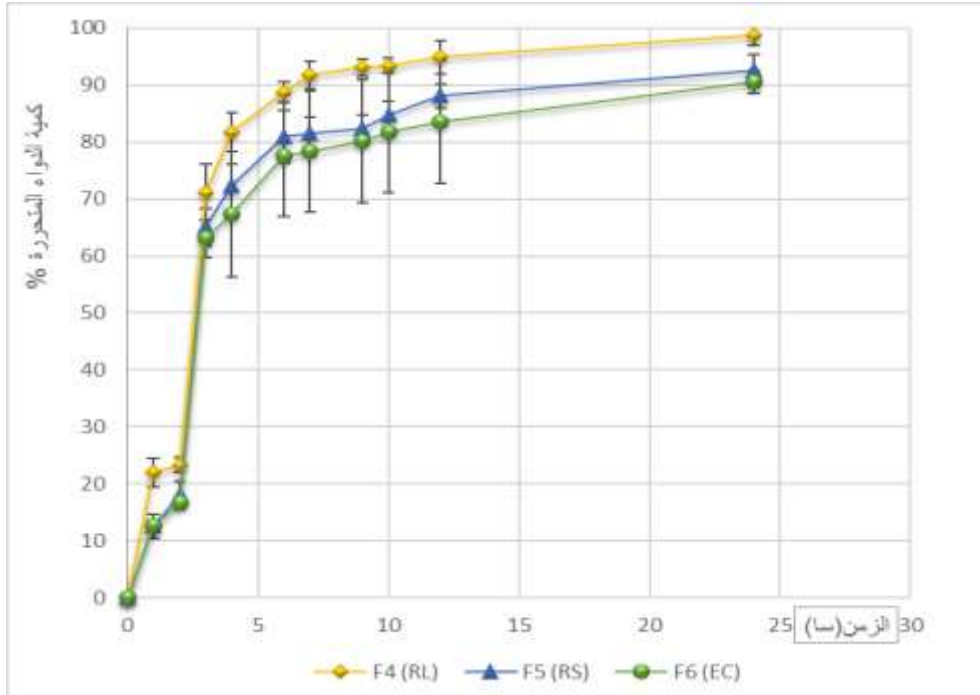
من الجدول رقم (4) تبين اختلاف الكمية المتحررة من المحافظ وبالتالي لا بد من دراسة العوامل التي أدت إلى هذا الاختلاف:

أولاً: تأثير نوع البوليمير

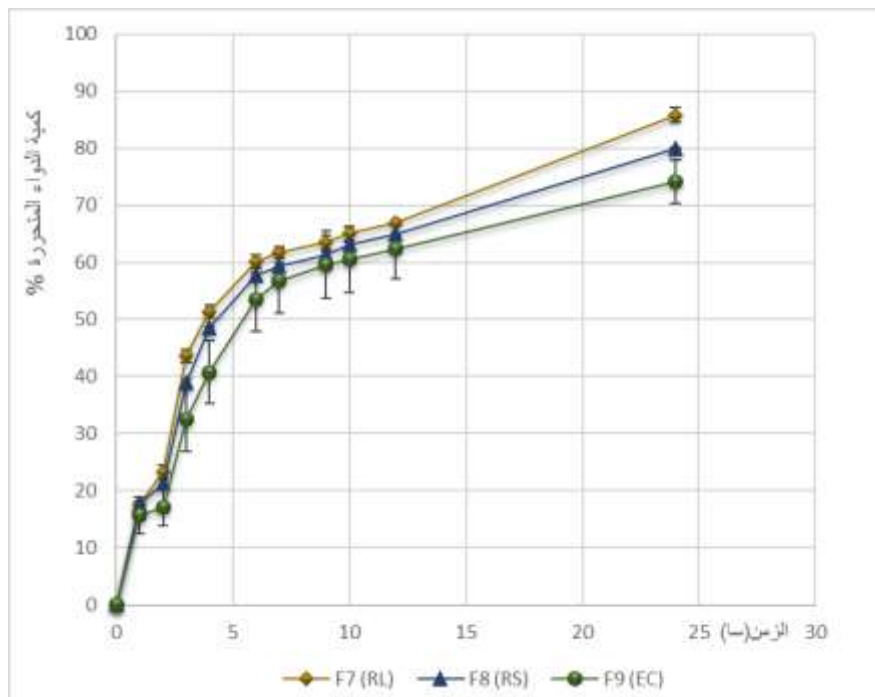
لدراسة تأثير نوع البوليمير تمت مقارنة كل من الصيغ (F1,F2,F3)، (F4,F5,F6)، (F7,F8,F9)، (F10,F11,F12) بإجراء اختبار الانحلال خلال 24 ساعة، كما هو موضح في الأشكال (4) و(5) و(6) و(7).



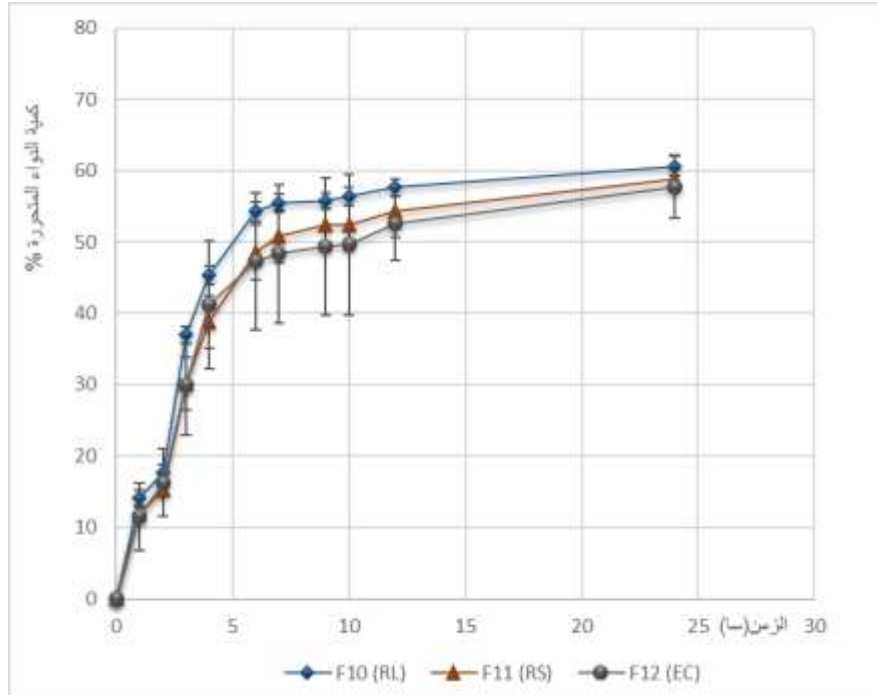
الشكل(4): تأثير نوع البوليمير عند التركيز 6% على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F1 و F2 و F3 (تمت دراسة ست كبسولات من كل صيغة n=6)



الشكل(5): تأثير نوع البوليمير عند التركيز 8% على تحرر الفوروسيمييد من الصيغ F4 و F5 و F6 (n=6)



الشكل(6): تأثير نوع البوليمير عند التركيز 12% على تحرر الفوروسيمييد من الصيغ F7 ، F8 ، F9 (n=6)

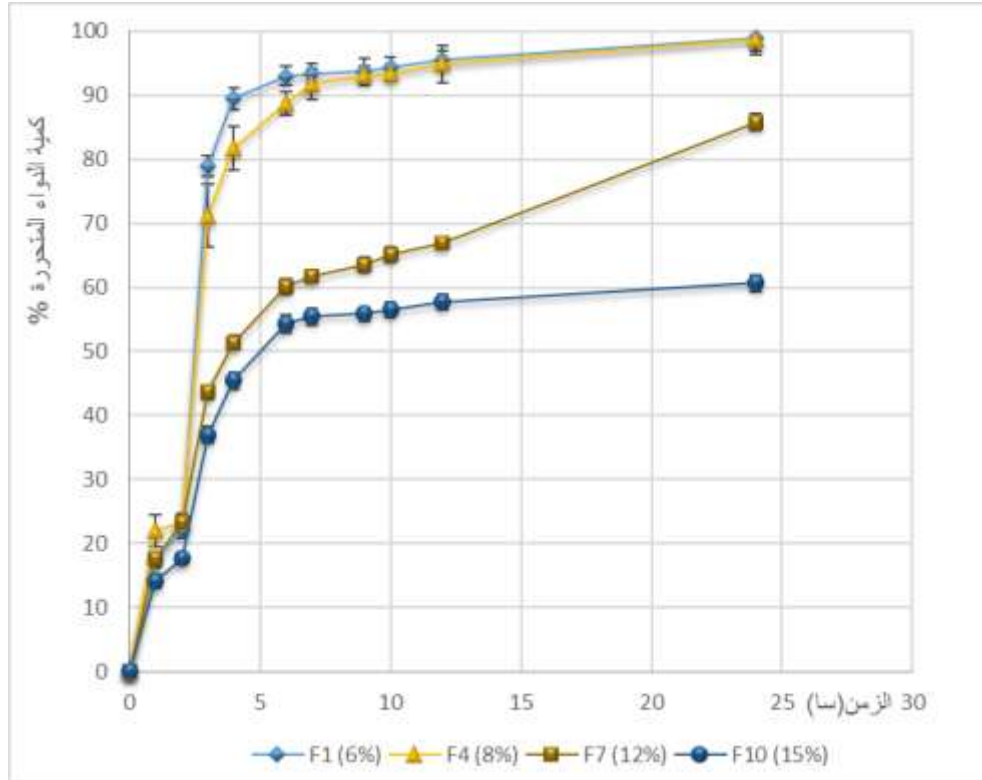


الشكل (7): تأثير نوع البوليمير عند التركيز 15% على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F10 ، F11 ، F12 (n=6)

تبين أن الصيغ الحاوية على EU(RL) (F1,F4,F7,F10) كانت الأسرع تحريراً للمادة الدوائية، تليها الصيغ الحاوية على EU(RS) (F2,F5,F8,F11) ثم تليها الصيغ الحاوية على EC (F3,F6,F9,F12). إن كلاً من EU(RL) و EU(RS) غير منحلين في الوسط المائي لكنهما نفوذان له، ولهما مخططا تحرر مستقل عن تغيرات pH، وتعود هذه النفوذية إلى وجود مجموعات الأيونوم الرباعية في بنيتهما، وإن كان EU(RL) يحوي نسبة أكبر من هذه المجموعات مما يجعله أكثر نفوذاً للماء وبالتالي أسرع تحريراً للمادة الدوائية، وهذا ما تؤكد هذه الدراسة والتي تتفق مع دراسات أخرى سابقة⁽⁹⁾. ويعود تأخر التحرر من صيغ EC إلى طبيعته الكارهة للماء التي تقلل من اختراق جزيئات المحل للقالب⁽¹⁰⁾.

ثانياً: تأثير تركيز البوليمير

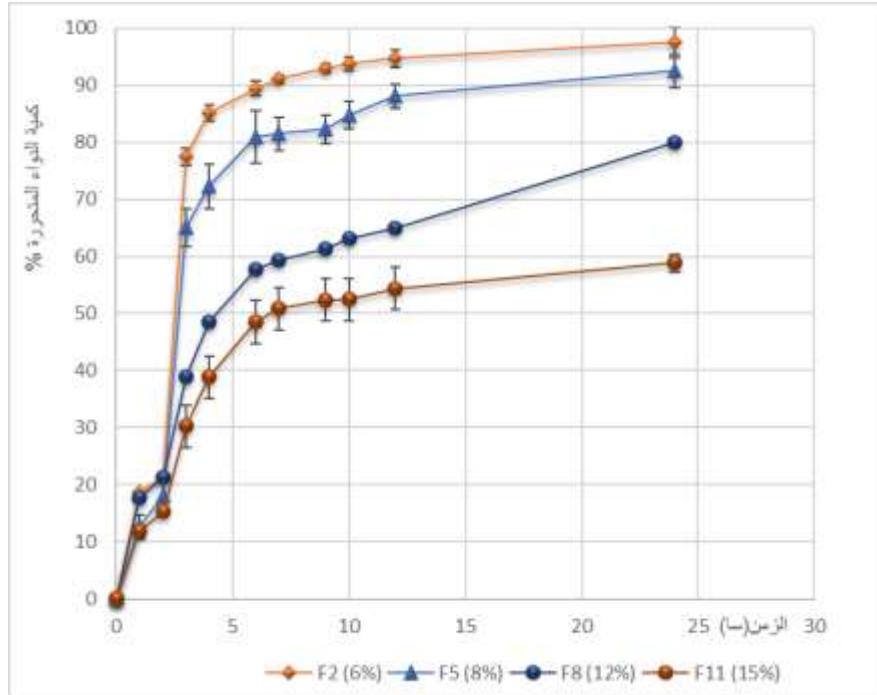
لدراسة تأثير تركيز البوليمير تمت مقارنة الصيغ (F1,F4,F7,F10) و (F2,F5,F8,F11) و (F3,F6,F9,F12)، فالصيغ F1 و F4 و F7 و F10 محضرة بالتركيز 6% و 8% و 12% و 15% على التوالي باستخدام EU(RL)، والصيغ F2 و F5 و F8 و F11 محضرة بالتركيز 6% و 8% و 12% و 15% على التوالي باستخدام EU(RS)، والصيغ F3 و F6 و F9 و F12 محضرة بالتركيز 6% و 8% و 12% و 15% على التوالي باستخدام EC. توضح الأشكال البيانية (8) و (9) و (10) نتائج اختبار الانحلال:



الشكل (8): تأثير كمية البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F1 و F4 و F7 و F10 المحضرة باستخدام Eu(RL) ، (n=6)

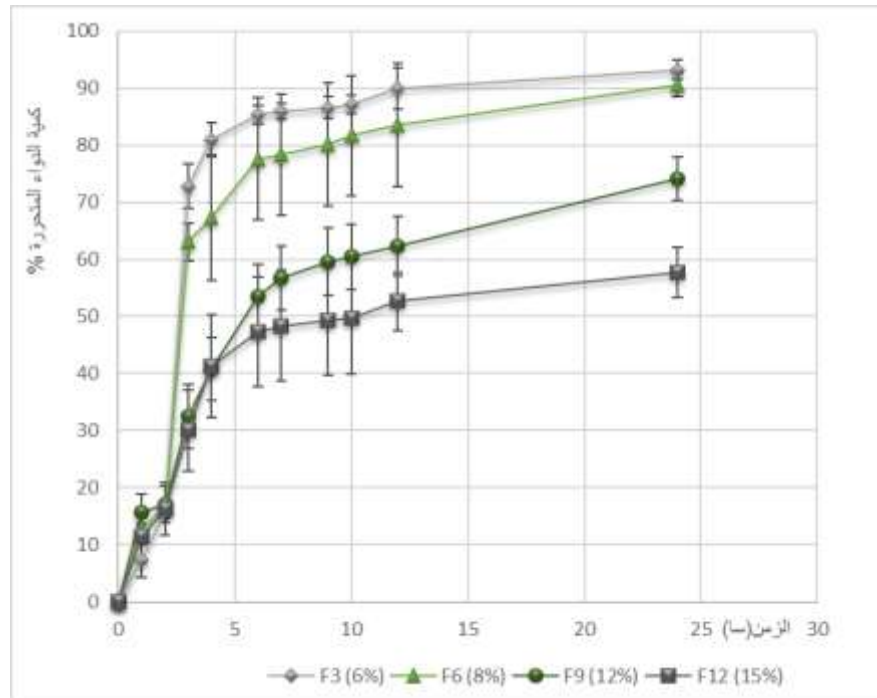
يوضح الشكل (8) السابق أن زيادة تركيز Eu(RL) أدت إلى إنقاص معدل تحرر الفوروسيميد من المحافظ المحضرة. فقد حررت الصيغ F1 و F4 و F7 و F10 : 95.63% و 94.85% و 66.84% و 57.64% من الفوروسيميد، على التوالي، خلال 12 ساعة و 89.93% و 98.83% و 85.79% و 60.61% على التوالي خلال 24 ساعة.

وهذا يتوافق مع نتائج الدراسة التي أجراها الباحثان KHALIL I. Y و HUSSAIN H. A عن العوامل المؤثرة على صياغة البنتوكسيفيلين بشكل مطول التأثير، فقد تم تحضير الصيغ باستخدام Eu(RL) بتركيز بين 3.6% و 14.5% وتبين أن زيادة تركيز البوليمير يقلل من تحرر المادة الدوائية من القالب مطول التأثير.⁽¹¹⁾



الشكل(9): تأثير كمية البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F2 و F5 و F8 و F11 المحضرة باستخدام Eu(RS)، (n=6)

يوضح الشكل (9) السابق أن زيادة تركيز Eu(RS) أدت إلى إنقاص معدل تحرر الفوروسيميد من المحافظ المحضرة. فقد حررت الصيغ F2 و F5 و F8 و F11 حوالي 94.67% و 88.07% و 64.90% و 54.35% من الفوروسيميد، على التوالي، خلال 12 ساعة و 97.47% و 92.50% و 79.89% و 58.84% على التوالي خلال 24 ساعة. وهذا يتوافق مع نتائج الدراسة التي أجراها الباحثان HUSSEIN A. A. و GHAREEB M. M. حول تحضير مضغوطات ملبسة للميلوكسيكام عام 2013 فقد استخدمنا تراكيز مختلفة من Eu(RS) لتحضير صيغ الميلوكسيكام تراوحت بين 1.85% و 7.5% وتبين أن زيادة تركيز Eu(RS) يقلل من تحرر الميلوكسيكام وقد تراوحت نسبة تحرر الميلوكسيكام من المضغوطات تقريباً بين 60% و 100%.⁽¹²⁾



الشكل (10): تأثير كمية البوليمير على تحرر الفوروسيميد من الصيغ F3 و F6 و F9 و F12 المحضرة باستخدام EC ، (n=6)

يوضح الشكل (10) السابق أن زيادة تركيز EC من 8% إلى 15% أدت إلى إنقاص معدل تحرر الفوروسيميد من المحافظ المحضرة، فقد حررت الصيغ F3 و F6 و F9 و F12 حوالي 89.92% و 83.60% و 62.35% و 52.60% من الفوروسيميد، على التوالي، خلال 12 ساعة و 93.22% و 90.49% و 74.02% و 57.75% على التوالي خلال 24 ساعة. وهذا يتوافق مع نتائج الدراسة التي أجراها CHITHALURU وزملاؤه عام 2011 حول صياغة مضغوطات قالبية مطولة التأثير للوزارتان البوتاسيوم حيث تم تحضير صيغ مختلفة من اللوزارتان باستخدام EQ بنسب مختلفة تراوحت بين 25% و 33% فتبين أن تحرر المادة الدوائية يقل بزيادة تركيز البوليمير.⁽¹³⁾ يمكن تفسير النتائج السابقة بأن زيادة كمية البوليمير تؤدي إلى نقصان مسامية القالب وزيادة تعرج قنوات الانتشار، مما ينقص من تحرر الدواء بشكل مهم.

لم يتم في هذه المرحلة تحديد نمط التحرر الذي سيحدد لاحقاً مع الدراسات الإحصائية وذلك في مقالٍ آخر .

الاستنتاجات والتوصيات:

تم في هذا البحث تحضير محافظ صلبة مطولة التحرر من الفوروسيميد باستخدام أنواع مختلفة من البوليميرات (EU RL, EU RS, EC) وبتراكيز مختلفة (6, 8, 12, 15%) بطريقة التحثير الرطب. وأظهرت النتائج أن تحرر الفوروسيميد يتباطأ بزيادة تركيز البوليمير المستخدم، وأن EC الأبطأ تحريراً للمادة الدوائية بين البوليميرات المدروسة يليه EU(RS) ثم EU(RL). يوصى بدراسة تحرر هذه المحافظ في الوسط الحي وإيجاد علاقة بين التحرر في الـ *in-vitro* والتحرر في الوسط الحي *in-vivo*. كما يوصى بإجراء دراسة تشمل عوامل أخرى قد تكون مؤثرة على تحرر المادة الفعالة كاستخدام أنواع أخرى من البوليميرات، ودراسة تأثير كل من طريقة التحضير وأبعاد الحثيرات على التحرر.

المراجع:

1. CHUGH I.; NIMRATA S., Oral Sustained Drug Delivery System: An Overview. International Research Journal of Farmacy. Vol.3, 2012.
2. UMMADI S.; SHRAVANI B. Overview on Controlled Release Dosage Form. International Journal of Pharma Sciences, Vol.3, 2013, 258-269.
3. ROWE C. R.; SHESKEY J.P.; QUINN E. M. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed, The Pharmaceutical Press, 2009.
4. REDDY B.; KARUNAKAR A. Biopharmaceutics Classification System: A Regulatory Approach, 2011.
5. SIGMA, Sigma-Aldrich.com
6. Martindale, 36th ed, The Pharmaceutical Press, London, England, 2009.
7. European pharmacopeia, 7th edition.
8. SUSAN L. R.; MARCUS C. R.; PRAKASH C. D. Diuretic Resistance and Strategies to Overcome Resistance in Patients with Congestive Heart Failure. Congestive Heart Failure journal, Vol. 8, Issue 2, 2002, 80–85.
9. MADHAVI N.; SUDHAKAR B. Formulation and Evaluation of Phenytoin Sodium Sustained Release Matrix Tablet. Journal Bioequivalence and Bioavailability, Vol. 4, 2012, 128-133.
10. KAR R.; MOHAPATRA S.; BARIK B. Design and Characterization of Controlled Release Matrix Tablets of Zidovudine. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, Vol. 2, Issue 2, April- June 2009.
11. KHALIL I. Y.; HUSSAIN H. A. Some Variables Affecting the Formulation of Pentoxifylline (PTX) as a Solid Sustained Release Dosage Form. Iraqi J.Pharm.Sci., Vol.17 (1), 2008.
12. HUSSEIN A. A.; GHAREEB M. M. Preparation And Characterization Of Meloxicam Colon Targeted Coated Tablets. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 5, 2013, 338-342.
13. CHITHALURU K.; TADIKONDA R. Formulation and Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Losartan Potassium. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, Vol.4, 2011.