

دراسة مقارنة لكفاءة التلبيس المعوي لمضغوطات (ديكلوفيناك الصوديوم) المصنعة محلياً

الدكتور تميم حماد*

(تاريخ الإبداع 10 / 4 / 2007. قبل للنشر في 21 / 5 / 2007)

□ الملخص □

ديكلوفيناك الصوديوم مضاد التهاب لا ستيروئيدي يتميز بتأثيره المضاد للالتهاب والمسكن للألم والخافض للحرارة ويستخدم بكثرة لعلاج الالتهابات وتسكين الألم. مضاد الالتهاب هذا يسبب اضطرابات معدية معوية Gastro-intestinal disorders، ولذلك فقد تم تلبيسه باستخدام مولدات أفلام لا تذوب في المعدة وإنما تبدأ هذه الأفلام بالذوبان فور تجاوز المعدة والوصول إلى الأمعاء محررةً محتواها من المادة الفعالة التي تتحلل بعد ذلك لتمتص إلى الدوران الدموي.

تم في هذا البحث دراسة ثمانية أشكال حاوية على ديكلوفيناك الصوديوم ومصنعة محلياً حيث شملت الدراسة فحوص تجانس الوزن والقساوة والهشاشة ومقاومة التفتت لمدة ساعتين في وسط حمضي مكون من حمض كلور الماء 0.1 M ومن ثم فحص التفتت في وسط مكون من وقاء فوسفاتي درجة حموضته مساوية 6.8 وفحص الانحلال في وسط مكون من وقاء فوسفاتي درجة حموضته مساوية 6.8.

بينت النتائج مطابقة جميع الأشكال للمواصفات الدستورية فيما يتعلق بفحوص تجانس الوزن والقساوة والهشاشة وأما فيما يتعلق بمقاومة التفتت في الوسط الحمضي فإن خمسة أشكال فقط حققت هذا الشرط الدستوري وفيما يتعلق بفحص الانحلال في وسط قلوي، فقد وجدنا أن هناك شكلاً يتأخر انحلاله لمدة 20 دقيقة مع أن المطلوب الانحلال خلال أقل من 15 دقيقة وهو متوافق مع قساوة مضغوطات هذا الشكل التي كانت مرتفعة نسبياً. إذن خمسة أشكال من أصل ثمانية تقاوم التفتت في وسط حمضي.

الكلمات المفتاحية: ديكلوفيناك الصوديوم، التلبيس المعوي، مولدات الأفلام.

* مدرس في قسم الصيدلانيات - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

A Comparative Study of Enteric Coated Tablets of Sodium Diclofenac Produced by the Local Pharmaceutical Industry

Dr. Tamim Hammad*

(Received 10 / 4 / 2007. Accepted 21/5/2007)

□ ABSTRACT □

Sodium diclofenac is a nonsteroidal anti-inflammatory drug, which acts as an anti-inflammatory, a nti-pyretic drug. It is widely used for inflammations and pain relief and characterized by causing gastrointestinal disorders. To minimize these problems it is generally coated using the enteric coating films. These films begin to dissolve when leaving the stomach upon arriving to the intestines, releasing its content of the active ingredient, which then dissolves to be absorbed by the blood circulation.

This study included eight products containing sodium diclofenac, which are found in the Syrian market. The examination of weight uniformity, hardness test, friability test, and disintegration test in both acidic and basic medium, and dissolution test in a buffered medium of pH 6.8 was done.

The results revealed that all dosage forms conform to the pharmacopoeia specifications concerning weight uniformity, hardness and friability. As for splitting resistance in acidic medium, only five products achieved this constituent condition. For the dissolution test in basic medium, we found that there is one product which has delayed dissolution for 20 minutes. This was in consistence with their relatively high tablets hardness.

Keys words: Sodium diclofenac, Enteric coating, Films

*Assistant Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria

مقدمة:

تتميز مضادات الالتهاب اللاستيرويدية^s (NSAID) Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs بكونها تسبب اضطرابات معوية Gastro-intestinal disorders إذا أخذت عن طريق الفم، وهذا ما يقلل من استطبائها للمرضى الذين يعانون من مشاكل معوية قرحية وغيرها. إن اكتشاف وتطوير مولدات الأفلام المقاومة للمعدة Enteric coated films [1، 2] جعل من الممكن وصفها لمن لديهم هذه الحساسية المعوية. يشكل ديكلوفيناك الصوديوم احد أهم هذه الأدوية لما يتمتع به من تأثيرات مضادة للالتهاب [3-4] وخافضة للحرارة ومسكنة للألم [5] لذلك فهو يستخدم بكثرة في علاج الالتهابات المفصلية. كي نتغلب على تأثيره المخرش لمخاطية المعدة عند الأشخاص الذين يعانون من مشاكل معوية فقد تم تلبسه معوياً [6-7] حيث يسمح هذا التلبس المعوي بتجاوز المضغوة للمعدة دون أن تتفكك ودون أن تدوب المادة الفعالة مما يقي المعدة من التأثير المخرش الناتج عن تفككها وذوبانها. وستتم في هذا البحث دراسة مدى نجاح عملية هذا التلبس المعوي لغالبية الأشكال الصيدلانية الحاوية على ديكلوفيناك الصوديوم والمسوقة في القطر العربي السوري، وذلك بهدف تقييم مدى تحقيقها للمواصفات الدستورية.

أهمية البحث وأهدافه:

تكمُن أهمية البحث في تحقيق تواصل بين الجامعات ومديرية الرقابة الدوائية في القطر العربي السوري وذلك من خلال التحقق من مدى فعالية وتحقيق الأشكال الصيدلانية المصنعة محلياً للمواصفات الدستورية خلال فترات تخزينها في الصيدليات ومستودعات الأدوية وإن هذا الدور يعتبر مكملاً لدور الرقابة الدوائية إذا علمنا أن المراقبة تتم على عينات عشوائية تكون أحياناً غير معبرة بشكل دقيق عن الوجبة المحضرة ومدى تحقيقها للشروط المطلوبة منها.

المواد والطرق والتجهيزات:

1- المواد:

- استحصل على المادة النقية لديكلوفيناك الصوديوم من معمل ألفا للصناعات الدوائية مشكوراً.
- تم اقتطاع 8 عينات عشوائية مصنعة في العام نفسه (2005) لشركات تصنيع دوائية محلية مختلفة.
- حمض كلور الماء بتركيز 37%: Scharlau AC 0741، Hydrochloric acid 37% reagent grade
- فوسفات أحادية الصوديوم Sodium dihydrogen phosphate, Merck
- فوسفات ثنائية الصوديوم Disodium hydrogen phosphate, Merck
- أسيتونتريل عالي النقاوة مخصص للـ HPLC، Sharlau AC 0333، Acetonitrile HPLC grade
- ماء مقطر حديثاً.

2- التجهيزات:

مقياس P^H نوع Hach, Sension 3

جهاز فحص القساوة نوع Erweka D- 63150

جهاز فحص الهشاشة نوع Logan FAB 2

جهاز فحص التفنت نوع Erweka Z T 52
 جهاز فحص الانحلال نوع Erweka DT 600
 ميزان حساس (0,0001 غ) نوع Precisa XB 220A
 جهاز سبيكتروفومتر نوع Jasco V-530
 جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC مكون من: - مضخة نوع Jasco Pu-2089 Plus
 ومكشاف Jasco UV- 2070 Plus وعمود من نوع ODS2 5mm 25*0.46 والطور المتحرك ماء: أسيتونتريل
 بنسبة حجم لحجم 1:1 سرعة الجريان 1مل في الدقيقة [8-9]
3- الطرق:

تم اعتماد الآلية الآتية في تنفيذ البحث:

- 1- فحص تجانس الوزن Weight Uniformity : وذلك عن طريق وزن عشرين مضغوطة من كل شكل باستخدام الميزان الحساس وتحديد الوسطي ثم تحديد الفرق بين الوزن الوسطي ووزن كل مضغوطة ومن ثم النسبة المئوية للفرق وتقديم النتائج الحاصلة في جدول للتحقق من تجانس الوزن.
- 2- فحص المقاومة الميكانيكية Mechanical Resistance Tests ويضم:
 - أ- فحص القساوة Hardness test : حيث تم فحص قساوة 10 مضغوطات من كل شكل صيدلاني، وذلك باستخدام جهاز فحص القساوة نوع Erueka D- 63150 وقد تم أيضاً تسجيل القطر الوسطي للمضغوطة المفحوصة باستخدام الجهاز.
 - ب- فحص الهشاشة Friability test: تم أخذ 10 مضغوطات من كل شكل ثم تم تخليصها من الغبار باستخدام فرشاة خاصة بذلك ثم تم وزنها جميعاً ووضعت بعد ذلك في جهاز فحص الهشاشة نوع Logan FAB 2 لمدة خمس دقائق بسرعة 20 دورة في الدقيقة
- 3- فحص التفنت Disentegration test: وذلك باستخدام جهاز التفنت نوع Erueka Z T 52 ذي السلة الهزازة:
 - أ- في وسط حمضي مكون من حمض كلور الماء 0.1 M لمدة ساعتين كما يحددها دستور الأدوية البريطاني وفي درجة حرارة 37 م حيث يجب أن تقاوم جميع المضغوطات هذا الوسط المشابه للمعدة هذه المدة (ساعتان) دون أن يذوب التلبيس.
 - ب- في وسط قلوي باستخدام وقاء فوسفاتي (سورنسن) PH= 6.8 وحيث يجب أن تتفتت في فترة محددة لا تتجاوز 15 دقيقة.

4- فحص سرعة الانحلال Dissolution test:

متابعة انحلال المادة الفعالة من المضغوطات المدروسة بدلالة الزمن.

النتائج والمناقشة:

أولاً: فحص تجانس الوزن:

هو فحص دستوري تختلف طريقة إجرائه اختلافات بسيطة من دستور لآخر والغاية الأساسية منه هو ضمان احتواء المضغوطات على الجرعة اللازمة من المادة الفعالة وإن اختلاف الوزن يعود لأسباب تكنولوجية مختلفة كنقص انسيابية المسحوق أو الحثيرات أو عدم تجانس أبعاد الحثيرات أو زيادة رطوبتها مما يؤدي إلى عدم تجانس تعبئة حجرة

الضغط. ولتحقيق هذا الاختبار تم أخذ 20 مضغوطة من كل شكل وزنت كل مضغوطة افرادياً باستخدام الميزان الحساس وبعد ذلك تم تحديد الوزن الوسطي ثم النسبة المئوية للاختلاف عن الوزن الوسطي % CV والجدول من 1 إلى 8 توضح النتائج الحاصلة:

الجدول 1: فحص تجانس الوزن لمضغوطات الشكل الأول

318	316.5	312.1	322.3	310.7	319.7	316.6	318.4	308.4	317.8	وزن المضغوطة (ملغ)
0.561	0.087	-1.304	1.921	-1.747	1.099	0.119	0.688	-2.475	0.498	النسبة المئوية للفرق % CV
315.6	317.6	318.1	309.1	319.1	318.1	322.1	320.1	315.1	309.1	وزن المضغوطة (ملغ)
-0.198	0.435	0.593	-2.253	0.909	0.593	1.858	1.225	-0.356	-2.253	النسبة المئوية للفرق % CV

الجدول 2: فحص تجانس الوزن لمضغوطات الشكل الثاني

264.1	271.3	268.1	266.3	255.9	264.9	270.5	277.6	261.2	263.6	وزن المضغوطة (ملغ)
-1.520	1.165	-0.028	-0.699	-4.577	-1.221	0.867	3.514	-2.601	-1.706	النسبة المئوية للفرق % CV
269.1	265.9	268.2	266.5	271	276.1	270.5	280.1	270.1	262.5	وزن المضغوطة (ملغ)
0.345	-0.848	0.009	-0.625	1.053	2.955	0.867	4.447	0.718	-2.116	النسبة المئوية للفرق % CV

الجدول 3: فحص تجانس الوزن لمضغوطات الشكل الثالث

224.1	222.1	229.1	231.1	232.7	223	222.5	223.6	226	222.4	وزن المضغوطة (ملغ)
-1.038	-1.921	1.170	2.053	2.760	-1.524	-1.744	-1.259	-0.199	-1.788	النسبة المئوية للفرق % CV
228.5	223.1	225.1	231.6	224.1	236.2	222.6	225.1	224.1	232	وزن المضغوطة (ملغ)
0.905	-1.479	-0.596	2.274	-1.038	4.306	-1.700	-0.596	-1.038	2.451	النسبة المئوية للفرق % CV

الجدول 4: فحص تجانس الوزن لمضغوطات الشكل الرابع

421.2	419.1	413.3	419.5	414.6	413.4	406.5	416.6	422	423.2	وزن المضغوطة (ملغ)
1.050	0.546	-0.846	0.642	-0.534	-0.822	-2.477	-0.054	1.242	1.529	النسبة المئوية للفرق % CV
410.5	415.6	416.7	415.6	420.1	418.6	417.1	421.2	415.6	416.1	المضغوطة (ملغ)
-1.517	-0.294	-0.030	-0.294	0.786	0.426	0.066	1.050	-0.294	-0.174	النسبة المئوية للفرق % CV

الجدول 5: فحص تجانس الوزن لمضغوطات الشكل الخامس

349	348.1	337.5	340.9	340.9	345.5	339.5	341.3	355.7	356	وزن المضغوطة (ملغ)
1.012	0.751	-2.317	-1.333	-1.333	-0.001	-1.738	-1.217	2.951	3.038	النسبة المئوية للفرق % CV
348.2	346.1	347.1	339.9	341.8	342.6	346	342.1	349.8	352.1	المضغوطة (ملغ)
0.780	0.172	0.462	-1.622	-1.072	-0.841	0.143	-0.986	1.243	1.909	النسبة المئوية للفرق % CV

الجدول 6: فحص تجانس الوزن لمضغوطات الشكل السادس

218.1	225.1	226	219.6	227.9	217.3	210.1	215.6	211	212.3	وزن المضغوطة (ملغ)
0.142	3.356	3.770	0.831	4.642	-0.225	-3.531	-1.006	-3.118	-2.521	النسبة المئوية للفرق % CV
220.5	222.3	219.8	215.7	213.6	214.3	210.5	216.5	220.1	219.5	وزن المضغوطة (ملغ)
1.244	2.071	0.923	-0.960	-1.924	-1.602	-3.347	-0.592	1.061	0.785	النسبة المئوية للفرق % CV

الجدول 7: فحص تجانس الوزن لمضغوطات الشكل السابع

164.6	162.5	161.5	161.3	162.4	164.1	164.7	163.5	162.6	164.2	وزن المضغوطة (ملغ)
0.731	-0.554	-1.166	-1.288	-0.615	0.425	0.793	0.058	-0.493	0.487	النسبة المئوية للفرق CV%
162.8	163	162.6	162.5	163	165.1	165	164.5	163.1	165.1	وزن المضغوطة (ملغ)
-0.370	-0.248	-0.493	-0.554	-0.248	1.037	0.976	0.670	-0.187	1.037	النسبة المئوية للفرق CV%

الجدول 8: فحص تجانس الوزن لمضغوطات الشكل الثامن

218.1	217.9	215.7	215.4	217.2	218.1	217.1	216.9	214.8	216.2	وزن المضغوطة (ملغ)
0.614	0.521	-0.494	-0.632	0.198	0.614	0.152	0.060	-0.909	-0.263	النسبة المئوية للفرق CV%
218.3	217.1	218	216.4	217.3	216.7	215.6	214.6	217.5	216.5	وزن المضغوطة (ملغ)
0.706	0.152	0.567	-0.171	0.244	-0.032	-0.540	-1.001	0.337	-0.125	النسبة المئوية للفرق CV%

الجدول (1-8) تبين هذه الجداول أوزان عشرين مضغوطة مأخوذة من كل شكل مع النسبة المئوية للفرق عن المتوسط CV% وبينت نتيجة هذا الفحص فإن جميع الأشكال المأخوذة مطابقة دستورياً مع متطلبات دساتير الأدوية المختلفة حيث إن النسبة المئوية لأكثر فرق بين الوزن الوسطي والوزن الإفرادي لا يتجاوز أصغر نسبة مسموحة دستورياً (لكل دساتير الأدوية المعتمدة في القطر البريطاني والأمريكي والأوروبي) وبالتالي فإن هذه الأشكال المأخوذة متجانسة وزنياً.

ثانياً: فحص المقاومة الميكانيكية:

المقاومة الميكانيكية من المواصفات الأساسية التي يجب أن تتمتع بها المضغوطات لتتمكن من مقاومة العوامل المختلفة التي ستعرض لها في أثناء النقل والتعبئة والتغليف لتصل إلى المستهلك ويتم تقييم هذه المقاومة بقياس القساوة والهشاشة وهي فحوص غير معتمدة من قبل غالبية دساتير الأدوية إلا أن غالبية الشركات الدوائية تعتمد طرق مختلفة لتقييم هذه المقاومة:

أ- فحص الهشاشة:

تم وزن عشر مضغوطات مجتمعة من كل شكل بعد تخليصها من الغبار والمساحيق الناعمة العالقة على سطحها باستخدام فرشاة ملائمة ثم تم وضعها في جهاز فحص الهشاشة لمدة خمس دقائق بسرعة 20 دورة في الدقيقة. بعد ذلك تم تخليصها من الغبار بنفس الطريقة السابقة ثم وزنت وبمقارنة الوزن قبل وبعد الاختبار لم يكن هناك فرق يذكر مما يجعلنا نصل إلى الخلاصة بأنها مطابقة للمواصفة فيما يتعلق بفحص الهشاشة وهذا منطقي على اعتبار أنها ملبسة معوياً.

ب- فحص القساوة:

تم أخذ عشر مضغوطات من كل شكل ثم وضعها بشكل إفرادي في جهاز فحص القساوة ليصار إلى قياس قطرها وقساوتها معبراً عنها بـ (KP) والجدول رقم 9 التالي يوضح النتائج:

الجدول 9: قساوة المضغوطات المأخوذة وقطرها

10,02	9,98	9,99	10,01	9,99	10,05	9,96	10,00	10,01	10,02	القطر /مم/	الشكل
24,82	26,62	23,8	23,9	25,9	28,85	27,06	28,98	29,2	24,3	القساوة / KP /	1

9,51	9,56	9,57	9,64	9,58	9,57	9,58	9,58	9,54	9,54	القطر /ملم/	الشكل
13,09	12,32	12,51	13,21	8,72	12,67	7,95	12,18	13,08	12,24	/ القساوة / KP	2
8,65	8,66	8,64	8,63	8,66	8,62	8,63	8,66	8,63	8,61	القطر /ملم/	الشكل
18,21	18,05	19,06	17,20	17,95	16,16	14,49	19,23	14,36	16,67	/ القساوة / KP	3
10,40	10,41	10,41	10,41	10,41	10,41	10,41	10,41	10,41	10,41	القطر /ملم/	الشكل
8,02	7,26	7,38	8,21	4,49	7,51	5,9	6,8	6,28	5,75	/ القساوة / KP	4
9,56	9,57	9,56	9,6	9,56	9,56	9,57	9,61	9,56	9,56	القطر /ملم/	الشكل
18,95	19,07	19,18	21,03	18,85	18,34	19,06	21,54	18,72	18,75	/ القساوة / KP	5
8,62	8,60	8,62	8,61	8,51	8,57	8,61	8,57	8,58	8,72	القطر /ملم/	الشكل
8,76	8,46	7,98	7,30	6,81	7,69	7,31	7,05	6,92	9,49	/ القساوة / KP	6
8,44	8,45	8,43	8,44	8,49	8,45	8,47	8,47	8,46	8,47	القطر /ملم/	الشكل
9,01	7,77	7,67	7,56	9,1	9,1	8,33	7,44	7,31	8,33	/ القساوة / KP	7
8,57	8,59	8,57	8,57	8,62	8,6	8,58	8,59	8,59	8,58	القطر /ملم/	الشكل
18,16	17,67	18,07	18,06	18,34	19,23	17,95	17,18	18,09	16,67	/ القساوة / KP	8

الجدول رقم (9)

يبين هذا الجدول أقطار وقساوة الأشكال الثمانية المدروسة

يبين الجدول السابق تجانسا في أقطار مضغوطات الشكل الواحد أما فيما يتعلق بالقساوة فهناك اختلاف في مضغوطات الشكل الواحد قد يصل في بعض الأحيان إلى الضعف ففي الشكل الأول يكون الاختلاف من 23.9 KP إلى 29.2 KP أما الشكل الثاني فنجد أن الفرق يتغير بين 7.95 KP و 13.09 أما في بقية الأشكال فلا نجد فروقا كبيرة بل إنها لا تتجاوز الـ 2KP بين أصغر وأكبر قيمة.

إن القساوة مؤشر مهم يدل على سرعة تفكك المضغوطة وانحلال المادة الفعالة ولذلك فإن القيمة المقبولة لها هي أن تكون أكبر من 3.5 KP بشرط أن تتفكك بسرعة محررة محتواها من المادة الفعالة وبالتالي فإن كل الأشكال المدروسة ذات قساوة مقبولة. وإن كان هناك تأثير للقساوة العالية على تفكك المضغوطة سنراه أثناء دراستنا لفحص الانحلال وحينها نستطيع الحكم على ذلك.

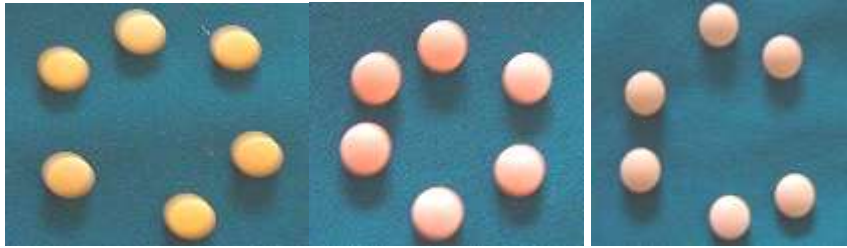
نلاحظ كذلك تفاوتاً كبيراً في وسطي قساوة المضغوطات حيث يتراوح بين (5 - 23 KP)

ثالثاً: فحص التفقت:

إن فحص التفقت يشكل المرحلة الأولى لتحلل المادة الفعالة فالمضغوطة بتماس السائل الهضمي تتحول إلى حثيرات ثم إلى أجزاء ناعمة تستطيع المرور عبر منخل جهاز فحص التفقت وإن الزمن الذي تستغرقه المضغوطة لتتفتت يؤثر به العديد من العوامل كشكل ووزن و درجة مسامية ونوع السواغات المستعملة (عوامل رابطة ومفككة ومزلفة) ومقدار الضغط المطبق ويجرى هذا الاختبار باستعمال أجهزة مختلفة إلا أننا نفذناه باستخدام طريقة السلة الهزازة الذي تتبناه أغلب الدساتير العالمية كالأمريكي والأوروبي والفرنسي والبريطاني وذلك على الشكل الآتي:

أ- مقاومة الوسط الحمضي: إن الهدف من هذا الفحص هو التحقق من مدى مقاومة التلبيس المعوي لوسط مشابه للمعدة وذلك حسب طريقة دستور الأدوية البريطاني الذي يشير إلى إجراء الاختبار في حمض كلور الماء 0.1M وبدرجة حرارة 37 درجة مئوية (درجة حرارة جسم الإنسان). ولإجراء هذا الاختبار تم وضع ست مضغوطات من كل شكل في السلة الهزازة لجهاز فحص التفقت لمدة ساعتين بدرجة حرارة (37 درجة مئوية) بعد أن تم وضع 900 مل من

حمض كلور الماء 0.1 M في البيشر الخاص بالجهاز ثم تم تشغيل الجهاز مع المراقبة الدائمة للتغيرات التي تتطراً على المضغوطات بهدف متابعة تخرب التلبيس إن حدث و تحديد وقت حدوثه بدقة. ولقد وجدنا بالدراسة أن المضغوطات العائدة للأشكال 1 و 2 و 3 حافظت على التلبيس بشكل كامل ومستمر حتى لمدة ساعتين ونصف (الصورة رقم 1) ولذلك تم تبديل السائل المشابه للوسط المعدي الموجود في البيشر بسائل مشابه للسائل الهضمي في الأمعاء بوجود وقاء فوسفاتي (PH=6.8) وقد تفتت بشكل كامل مضغوطات هذه الأشكال بأقل من خمسة عشر دقيقة.



الصورة رقم 1 وتمثل مضغوطات الأشكال 2 و 1 و 3 على الترتيب بعد ساعتين ونصف في وسط مشابه للوسط المعدي

أما مضغوطات الشكل رقم 4 فيبدو أن التلبيس غير مقاوم للوسط المعدي، فقد بدأ بالذوبان بعد مضي ساعة وخمس دقائق على وضعها في الوسط المشابه للوسط المعدي (الصورة رقم 2) وقد تجلى تخرب التلبيس كما تظهر الصورة بذويانه جانبياً بشكل كامل



الصورة رقم 2 تمثل مضغوطات الشكل 4 بعد ساعتين ونصف في وسط مشابه للوسط المعدي

وكان من غير الممكن إكمال الاختبار في وسط مشابه لوسط الأمعاء إلا أننا أجرينا الاختبار بوضع المضغوطات مباشرة في وسط مشابه للأمعاء وقد تفتتت جميع هذه المضغوطات في أقل من ربع ساعة. أما المضغوطات العائدة للشكل رقم 5 فقد لاحظنا بعض الثقوب في التلبيس (الصورة رقم 3) وللتحقق من عمق هذه الثقوب وفيما إذا كانت تعبر عن تخرب التلبيس بشكل كامل قمنا بأخذها وسحقها في هاون ثم إضافة حجم من الماء مساوياً لـ 100 ميلليلتر مع التحريك المستمر لمدة ثلاث ساعات بهدف التحقق من انحلال كامل كمية ديكلوفيناك الصوديوم ثم تم حقن 20 ميكروليتراً منها في جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء باستخدام الطور المتحرك ماء: أسيتونتريل بنسبة 1:1 ثم تم تحديد التركيز وكمية المادة الفعالة الموجودة في المضغوطة وقد وجدناها بحدود الخمسين ملليغراماً مما يبين بالدليل القاطع أن هذه الثقوب لم تكن مستمرة ولم تؤثر على فعالية التلبيس.



الصورة رقم 3 و تمثل مضغوطات الشكل 5 بعد ساعتين و نصف في وسط مشابه للوسط المعدي

بعد التأكد من مقاومة هذه المضغوطات للوسط المعدي تمت إعادة الاختبار السابق في الوسطين المعدي والمعوي على الترتيب وقد وجدنا أن هذه المضغوطات تفتتت خلال أقل من 15 دقيقة أي إنها مطابقة للشروط الدستورية.

أما فيما يتعلق بالشكل السادس، فإن المضغوطات المأخوذة منه لم تقاوم الوسط المشابه للمعدة حيث لاحظنا تخرب التلبيس اعتباراً من الدقيقة الخمسين بعد وضعها في سلة الجهاز (الصورة رقم 4)



الصورة رقم 4 وتمثل مضغوطات الشكل 6 بعد ساعتين ونصف في وسط مشابه للوسط المعدي

أما فيما يتعلق بالشكل السابع فقد وجدنا أن التلبيس قد تمدد وفقد مرونته في إحدى المضغوطات الست المدروسة ولكنه بقي مستمراً (الصورة رقم 5) لذلك تمت إعادة الدراسة على اثنتي عشرة مضغوة أخرى فلاحظنا بالنتيجة استمرار التلبيس دون تمدد. أي إننا نستطيع القول إنه قاوم هذا الوسط الحمضي.



الصورة رقم 5 وتمثل مضغوطات الشكل 7 بعد ساعتين في وسط مشابه للوسط المعدي

وأما بالنسبة للمضغوطات العائدة للشكل الثامن فقد لاحظنا تشققاً بدأ في الدقيقة 65 من الناحية الجانبية للتلبيس في ثلاث مضغوطات من أصل الست المدروسة (الصورة رقم 6) أي إن هذه المضغوطات لم تقاوم الوسط الحمضي.



الصورة رقم 6 وتمثل مضغوطات الشكل 8 بعد ساعتين في وسط مشابه للوسط المعدي

ب - فحص التفتت في وسط قلوي مكون من وقاء سورنسن بدرجة حموضة مساوية 6.8. حيث إن المضغوطات التي بقيت محافظة وقاومت الوسط الحمضي المشابه للوسط المعدي لمدة ساعتين وهي مضغوطات الأشكال 1 و2 و3 و5 و7 فقد استبدلنا مباشرة بالسائل الحمضي الموجود في بيشر الجهاز وقاء سورنسن الفوسفاتي أما بالنسبة لمضغوطات الأشكال التي لم تقاوم الوسط الحمضي وهي الأشكال 4 و6 و8 فتم وضعها مباشرة في وقاء سورنسن وفي كل الحالات كان التفتت يحدث في أقل من خمس عشرة دقيقة.

رابعاً: فحص سرعة الانحلال:

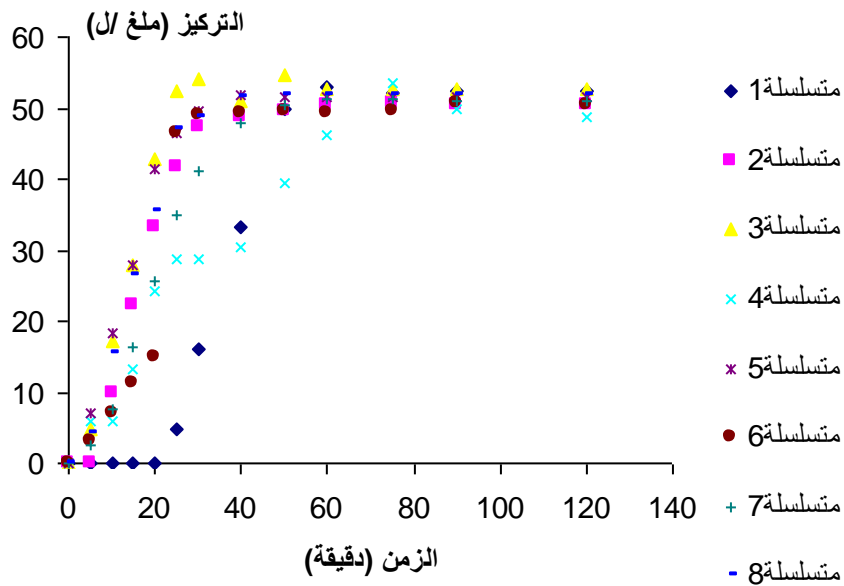
يعتمد التوافر الحيوي للأدوية (أي امتصاص المادة الفعالة ووصولها إلى الدم) على انحلالها في السائل الهضمي.

من هنا تأتي أهمية هذا الاختبار فهو يعطينا فكرة عن إمكانية امتصاص المادة الدوائية إلا إننا يجب ألا ننسى أن الامتصاص يتأثر بعوامل أخرى عديدة كتناول الأغذية وحالة الأنبوب الهضمي ووجود الإنتانات والإسهالات كما يختلف باختلاف الأشخاص، ومن الواجب إجراء الدراسات الحيوية لتقييم الامتصاص والتأثير أي متابعة تركيز المادة الفعالة في الدم بعد إعطائها عن طريق الفم وهي مرحلة من الاختبارات تخرج عن إطار دراستنا الحالية.

اعتمدنا في تقدير سرعة الانحلال على معايرة المادة الفعالة المتحررة تبعاً للزمن بطريقة كروماتوغرافية [10] استخدم في إجراء هذا الاختبار جهاز فحص الانحلال من نوع Erweka DT 600 المكون من ثمان بياشر موضوعة في حمام مائي حجم كل منها ليتر واحد والمزود بالمجانس المروحي الدوار (سرعة الدوران الدستورية المعتمدة 100 دورة في الدقيقة).

تم استخدام ستة بياشر فقط من أجل ست مضغوطات، وذلك بملء كل بيشر بليتر واحد من الوقاء الفوسفاتي المحضر سابقاً ثم تم تشغيل الجهاز وفور الوصول إلى درجة الحرارة المبرمجة مسبقاً (37 درجة مئوية) تم البدء بأخذ عينات القياس بحجم 5 مل بفواصل زمنية مدروسة، وذلك على الشكل التالي (بعد 5، 10، 15، 20، 25، 30، 40، 50، 60، 75، 90، 120 دقيقة) وقد تم بعد كل قياس تعويض الحجم من الوقاء الفوسفاتي الموجود في نفس درجة الحرارة.

تم ترشيح العينة المأخوذة باستخدام مرشح 0,45 ميكروميتر ووضعت جانباً من أجل حقنها فيما بعد بجهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (الأشكال المرفقة في الملحق) وبعد انتهاء الانحلال بشكل كامل والذي تمت مراقبته باستمرار عيانياً تم حقن العينات وتحديد التركيز بدلالة الزمن والشكل رقم (1) يبين التمثيل البياني الناتج:



الشكل رقم 1: التمثيل البياني لتغيرات تركيز ديكلوفيناك الصوديوم بدلالة الزمن

المتسلسلة 1: تمثل انحلال مضغوطات الشكل الأول - المتسلسلة 2: تمثل انحلال مضغوطات الشكل الثاني - المتسلسلة 3: تمثل انحلال مضغوطات الشكل الثالث - المتسلسلة 4: تمثل انحلال مضغوطات الشكل الرابع - المتسلسلة 5: تمثل انحلال مضغوطات الشكل الخامس - المتسلسلة 6: تمثل انحلال مضغوطات الشكل السادس - المتسلسلة 7: تمثل انحلال مضغوطات الشكل السابع - المتسلسلة 8: تمثل انحلال مضغوطات الشكل الثامن

الاستنتاجات:

يبين الشكل رقم 1 أن انحلال المادة الفعالة من الأشكال المختلفة في الوسط القلوي المشابه للأمعاء يكون سريعاً ومحققاً للشروط المطلوبة بحيث يتم خلال أقل من 15 دقيقة باستثناء المضغوطات العائدة للشكل الأول الذي يتأخر انحلال المضغوطات المأخوذة منه لمدة 20 دقيقة وبعد هذا الزمن يبدأ الانحلال بشكل سريع ومهم ولتفسير هذا التأخر في الانحلال يمكن الرجوع إلى الجدول رقم 2 الذي يبين أن قساوة المضغوطات العائدة للشكل الأول هي الأكبر بين مختلف الأشكال وهي تتغير بين 23.8 و 29.2 كيلوباسكال وهي قساوة مرتفعة ومن الجدير بالذكر أن مضغوطات الشكل الخامس حررت محتواها بسرعة وهو ما انعكس على سرعة الانحلال مع العلم أن قساوتها مرتفعة نسبياً وهي تتغير بين 18.34 و 21.54 كيلوباسكال وهذا عائد بالتأكيد لنوعية وكمية السواغات الرابطة والمفككة المستخدمة.

تبين بنتيجة هذه الدراسة أن هناك بعض الأشكال الصيدلانية المسوقة في القطر لا تحقق المواصفات المطلوبة من ناحية مقاومتها لوسط حمضي مشابه لوسط المعدة مع أنها من المفروض أن تقاوم هذا الوسط لكونها ملبسة معوياً وهنا تكمن الخطورة في الموضوع حيث أن الطبيب يصفها للمريض الذي يعاني من مشاكل معدية ظناً منه أنه يجنبه التخريش الناتج عن تفكك هذه المادة الفعالة في المعدة. ومع كل هذا يجب أن ننبه إلى أن الأمر يتعلق أيضاً بالتفريغ المعدي الذي يتغير بين نصف ساعة إلى ثلاث ساعات حسب الأشخاص وحسب الوجبة المتأولة (يعطى بعد الطعام) فالوجبة الدسمة تؤخر التفريغ المعدي بينما تناول المضغوطة مع كمية كافية من الماء تسرع

من عملية التفريغ المعدي فلو تركنا الشرط الدستوري جانباً (مقاومة الوسط الحمضي لساعتين) وتخيّلنا أن التفريغ المعدي يتم خلال أقل من خمس وأربعين دقيقة حينها تكون كل الأشكال المدروسة مطابقة للغرض المطلوب منها. أما فيما يتعلق بباقي الفحوص والاختبارات فإن جميع الأشكال المدروسة تحقق الشروط الدستورية مع ملاحظة أن المبالغة في القساوة أثرت سلباً على الانحلال كما في حالة المضغوطات العائدة للشكل رقم 1 إن هذا العمل المتواضع يقدم دراسة هادفة لتطوير صناعة ومراقبة الأدوية في القطر العربي السوري تساعد في تدعيم العمل الرقابي الذي تقوم به الجهات المختصة في وزارة الصحة وهو يحقق الغاية التي نرجوها وهي ربط الجامعة بالمجتمع.

المراجع:

- 1- JENGUIN, M. R. et al. *Characterization of Acyclic Matrix Films and Mechanisms of Drug-polymer Interaction*. Int. J. Pharm., 101, 1994, 23-34.
- 2- LIN, S. Y. et al. *Solid interaction studies between drugs and polymer. Piroxicam-Eudragit E, RL*, Enr. J. Pharm. Biopharm., 4, 1, 1996, 62-66.
- 3- GERMAIN, B. F. et al. *A placebo-controlled study of diclofenac sodium for the treatment of osteoarthritis of the hip and the knee*. Curr. Ther. Res., 37, 1985, 259-263.
- 4- HUNTWORK, J. C. *Efficacy and safety of diclofenac compared with Aspirine in the treatment of rheumatoid arthritis*. Curr. Ther. Res., 40, 1986, 576-586
- 5- DERBYSHIR, D. R. et al. *Diclofenac as a preoperative analgesic*. Supplement Br. J. Anesth., 59, 1987, 1327-1329.
- 6- AL-DUJAILI, H. *Diclofenac Sodium Tablet Prepared by Multiparticulate System*. A. J. Pharm. Sci., Vol. 2, N 3, 2002, 45-57.
- 7- HIROSHI, S. et al. *Dissolution Mechanism of Diclofenac Sodium from Wax Matrix Granules*. J. Pharm. Sci., Vol. 86, No. 8, 1997, 929-934.
- 8- AL-SALLOUM, I. *Novel Technology of Production of the Controlled Release Sodium Diclofenac Matrix Tablets, Study of their Dissolution Rate and Stability*, Arab, J. Pharm. Sci., Vol. 1, N. 7, 2000, 65-78.
- 9- BARBARA, C. et al., *Stability of diclofenac sodium in the Inclusion Complex with b-cyclodextrin in the solid state*. J. Pharm. Pharmacol. 51, 1999, 1213-1218.
- 10- AL-MASRI, R. and AL-MARDINI, M. A. *Developing Stability-Indicating HPLC Method for Determination of Sodium Diclofenac in the Presence of Degradation Products*, Arab, J. Pharm. Sci., Vol. 2, N. 6, 2003, 89-101

الملحق:



كروماتوغرام ممثل لتراكيز متدرجة من المادة النقية (ديكلوفيناك الصوديوم) - منحنى المعايرة

