

دراسة آلية التحرر من مضغوطات مطولة التأثير حاوية على (ديكلوفيناك الصوديوم)

الدكتور تميم حماد*

(تاريخ الإيداع 2008 /3/17. قُبِلَ للنشر في 2008 /5/18)

□ الملخص □

تم في هذا البحث دراسة صيغتين مختلفتين لمضغوطتين مطولتي التأثير حاويتين على ديكلوفيناك الصوديوم، وقد شملت الدراسة فحوص تجانس الوزن و القساوة و فحص الانحلال في أوساط مختلفة محددة في دستور الأدوية الأمريكي USP XXVI و هي : حمض كلور الماء M 0.1 (درجة حموضته مشابهة لحموضة المعدة) و وقاء أسيتات درجة حموضته 4.6 و وقائين فوسفاتيين درجة حموضة أحدهما 6.8 و الآخر 7.5
بينت الدراسة أن المضغوطتين قاومتا التحرر في وسطي حمض كلور الماء و وقاء الأسيتات، و هو ما يشير إلى أن مولد الفيلم المعوي المستخدم لا يذوب فيهما، و تحررت كمية بسيطة في الوقاء الفوسفاتي الأول، أما في الوسط المكون من الوقاء الفوسفاتي الثاني فكان التحرر منتظماً و مستمراً خلال ساعات الدراسة، و لذلك تمت إعادة إجراء فحص الانحلال في وسط درجة حموضته 7.2 و لمدة عشر ساعات، وبالنتيجة تبين أن كلا الشكلين قد حرر أكثر من 80% من محتواها من المادة الفعالة، و هو ما يتوافق مع الشروط المطلوبة وذلك كما تحدده الشركة المصنعة لمولدات الأفلام المستخدمة في التلبيس (لا توجد شروط دستورية).

الكلمات المفتاحية : ديكلوفيناك الصوديوم -التلبيس المعوي -التلبيس مطول التأثير -مولدات الأفلام .

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

Mechanism of Sodium Diclofenac Release from Controlled Release Tablets.

Dr. Tamim Hammad*

(Received 17/3/ 2008. Accepted 18/5/2008)

□ ABSTRACT □

In this study, two sustained release tablet forms containing sodium diclofenac were studied. The study included the examination of weight uniformity, hardness test, and dissolution test in several media specified by the United States Pharmacopoeia (USP).

The study revealed that the two tablets resisted the release in both HCL medium and acetate buffer, which indicates that the enteric film former used doesn't dissolve in both of them, as small amount was released in the first phosphate buffer, while in the second phosphate buffer we found that the release was regular and continuous during the study, so the dissolution test was changed by phosphate buffer medium of 7.2 pH for 10 hours, and as a result we found that the two forms released more than 80 % of their content of the active ingredient, which is in consistence with the pharmacopoeial conditions.

Key words: sodium diclofenac, enteric coating, sustained release coating, film formers.

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

مقدمة :

إن إطالة تأثير الأدوية تشكل إنجازاً مهماً في صناعة الأدوية لما لها من أهمية تطبيقية في الحصول على تركيز ثابت في الدم من المادة الفعالة لفترة زمنية طويلة نسبياً، مما يسمح بتقليل الآثار الجانبية الناتجة عن انخفاض وارتفاع تركيز الدواء في الدم حين تناول الجرعات العادية، كما يسمح بتقليل عدد الجرعات اليومية، وهذا ما ينعكس بشكل جيد على تناول المريض للدواء و عدم نسيانه [1-2].

سنقوم في هذا البحث بدراسة التحرر من مضغوطات مطولة التأثير حاوية على ديكلوفيناك الصوديوم، و هو من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية^s (NSAID) Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs التي تتمتع بتأثيرات مضادة للالتهاب [3-4] وخافضة للحرارة ومسكنة للألم [5] لذلك فإن ديكلوفيناك الصوديوم يستخدم بكثرة في علاج الالتهابات المفصلية.

و من أجل إنقاص عدد الجرعات اليومية المتناولة منه فقد تم تحضيره بشكل مطول التأثير، و بتقنيات مختلفة أهمها استخدام القالب الخامل غير المنحل في الأنبوب الهضمي، و يكون دوره فقط إعاقة خروج محلول المادة الفعالة من القالب Matrix و كي نتغلب على تأثيره المخرش لمخاطية المعدة عند الأشخاص الذين يعانون من مشاكل معدية فقد تم تلييسه معوياً [6-7]، حيث يسمح هذا التلييس المعوي بتجاوز المضغوة للمعدة دون أن تحرر محتواها من المادة الفعالة مما يقي المعدة من التأثير المخرش الناتج عنها. إذن فالتحرر يكون اعتباراً من درجة الحموضة في الأمعاء التي تسمح بذوبان الفيلم المعوي، و بعدها يتم دخول السائل الهضمي ليحل المادة الفعالة و يخرج عبر القالب. الأشكال مطولة التأثير و التقنيات المختلفة لتحضيرها يجب أن تحرر - نظرياً - محتواها من المادة الفعالة بشكل منتظم، و هو ما سنحاول التحقق منه في هذا البحث أي إننا سندرس التحرر رياضياً و سنتحقق من كونه منتظماً [8-9].

أهمية البحث و أهدافه :

في إطار دراسة التكافؤ الحيوي للأدوية الوطنية الذي اعتمده كليات الصيدلة في القطر كأحد المحاور البحثية الأساسية نبدأ بالإعداد لهذا المشروع عن طريق دراسة تحرر المادة الفعالة خارج الجسم البشري In vitro لأن هذه المرحلة تشكل الخطوة الأولى و الأساسية التي تعتمد عليها دراسة التكافؤ الحيوي.

طريقة البحث و مواده :**1- المواد :**

- المادة النقية لديكلوفيناك الصوديوم من Dharuhera Pharmaceuticals PVT Limited. B. n°0807

- حمض كلور الماء بتركيز 37% : Scharlau AC ،Hydrochloric acid 37% reagent grade

0741

- خلات الصوديوم Sodium acetate anhydrous, Himedia

- حمض الخل Acetic acid, Poch

- فوسفات أحادية الصوديوم Sodium dihydrogen phosphate, Merck

- فوسفات ثنائية الصوديوم Disodium hydrogen phosphate, Merck

- أسيتونتريل عالي النقاوة مخصص لـ 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 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
و متحري Jasco UV- 2070 Plus Detector و عمود من نوع ODS2 5mm 25*0.46 و الطور 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 مضغوة من كل شكل باستخدام الميزان الحساس، وتحديد الوسطي ثم تحديد الفرق بين الوزن الوسطي و وزن كل مضغوة، و من ثم النسبة المئوية للفرق، و تقديم النتائج الحاصلة في جدول للتحقق من تجانس الوزن .
2- فحص القساوة Hardness test : حيث تم فحص قساوة 10 مضغوات من كل شكل صيدلاني، و ذلك باستخدام جهاز فحص القساوة نوع Erueka D- 63150 ، و قد تم أيضا تسجيل القطر الوسطي و سماكة كل مضغوة على حدة.
3- فحص سرعة الانحلال Dissolution test : متابعة انحلال المادة الفعالة من المضغوطات المدروسة بدلالة الزمن في أوساط بدرجات حموضة مختلفة و مشابهة للأنبوب الهضمي حسب دستور الأدوية الأمريكي USP XXVI

النتائج والمناقشة :

أولاً : فحص تجانس الوزن :

هو فحص دستوري تختلف النسبة المئوية المسموحة من دستور لآخر، و الغاية الأساسية منه هو ضمان احتواء المضغوطات على الجرعة اللازمة من المادة الفعالة . و إن 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 .

و بنتيجة هذا الفحص فإن الشكليين المأخوذين مطابقان دستورياً مع متطلبات دساتير الأدوية المختلفة حيث إن النسبة المئوية الأكبر فرق بين الوزن الوسطي و الوزن الإفرادي لا يتجاوز أصغر نسبة مسموحة دستورياً (7.5 %) لكل دساتير الأدوية المعتمدة في القطر : البريطاني و الأمريكي و الأوروبي 207.6 ± 3.1 % بالنسبة لمضغوطات الشكل الأول ، و 119.6 ± 1.06 % بالنسبة لمضغوطات الشكل الثاني) و بالتالي فإن هذه الأشكال المأخوذة متجانسة وزنياً .

ثانياً : فحص المساواة :

تم أخذ عشر مضغوطات من كل شكل ثم وضعها بشكل إفرادي في جهاز فحص المساواة ليصار إلى قياس قساوتها معبراً عنها بـ (KP) بينت النتائج الحاصلة تجانسا في قساوة مضغوطات الشكل الواحد . إن المساواة مؤشر مهم يدل على سرعة تفكك المضغوطة، و بالتالي انحلال المادة الفعالة، و لذلك فإن القيمة المقبولة لها هي أن تكون أكبر من 3.5 KP بشرط أن تتفكك بسرعة محررة محتواها من المادة الفعالة، و بالتالي فإن قساوة الشكليين المدروسين مقبولة.. نلاحظ من خلال هذا الفحص تفاوتاً في المساواة بين الشكليين ففي حين لا تتجاوز هذه المساواة الـ 7.18 ± 0.98 % للشكل الثاني فهي في الشكل الأول تصل حتى 20 ± 7 % .

ثالثاً : فحص سرعة الانحلال :

يعتمد التوافر الحيوي للأدوية (وجود تركيز فعال من المادة الدوائية في الدم) على انحلالها في السائل الهضمي. من هنا تأتي أهمية هذا الاختبار فهو يعطينا فكرة عن إمكانية امتصاص المادة الدوائية، إلا أننا يجب ألا ننسى أن الامتصاص يتأثر بعوامل أخرى عديدة كتناول الأغذية، و حالة الأنبوب الهضمي، و وجود الإنتانات و الإسهالات . كما يختلف باختلاف الأشخاص، و بالتالي فإنه من الواجب إجراء الدراسات الحيوية لتقييم الامتصاص و التأثير أي متابعة تركيز المادة الفعالة في الدم بعد إعطائها عن طريق الفم، و هي مرحلة من الاختبارات تخرج عن إطار دراستنا الحالية .

اعتمدنا في تقدير سرعة الانحلال على تحديد تركيزعالية المتحررة تبعاً للزمن بطريقة كروماتوغرافية [10]. استخدم في إجراء هذا الاختبار جهاز فحص الانحلال من نوع Erweka DT 600 المكون من ثمانية بياشر موضوعة في حمام مائي حجم كل منها ليتر واحد و المزود بالشبكة المجانسة الدوارة (سرعة الدوران الدستورية المعتمدة 100 دورة في الدقيقة) .

تمت دراسة آلية التحرر باستخدام ست مضغوطات من كل شكل، و قد عرضت النتائج بأخذ المتوسط في كل مرة و تحديد الانحراف المعياري وذلك بتمرير كل مضغوطة في أوساط الدراسة المختلفة التالية (حسب دستور الأدوية الأمريكي) :

- 1- حمض كلور الماء M 0.1 و الذي يعطي درجة حموضة مشابهة لدرجة حموضة المعدة
- 2- و قاء خلات مؤلف من خلات الصوديوم و حمض الخل و هو يعطي درجة حموضة مساوية 4.6
- 3- و قاء فوسفاتي بدرجة حموضة مساوية 6.8
- 4- و قاء فوسفاتي بدرجة حموضة 7.5

ثم تم تشغيل الجهاز و فور الوصول إلى درجة الحرارة المبرمجة مسبقاً (37 درجة مئوية) تم وضع المضغوطات في الشبكة التي تم إنزالها في الوسط الأول لمدة ساعتين ثم تم إخراجها و إنزالها في الوسط الثاني أيضاً لمدة ساعتين ثم الوسط الثالث و لساعتين أيضاً فالرابع و هنا لمدة ست ساعات.

تم أخذ العينات في الأوساط الثلاثة الأولى كل نصف ساعة أما في الوسط الرابع فكان يتم الأخذ كل ساعة و ذلك بسحب 5 مل و قد تم بعد كل قياس تعويض الحجم من الوقاء المناسب لكل وسط موجود في نفس درجة الحرارة

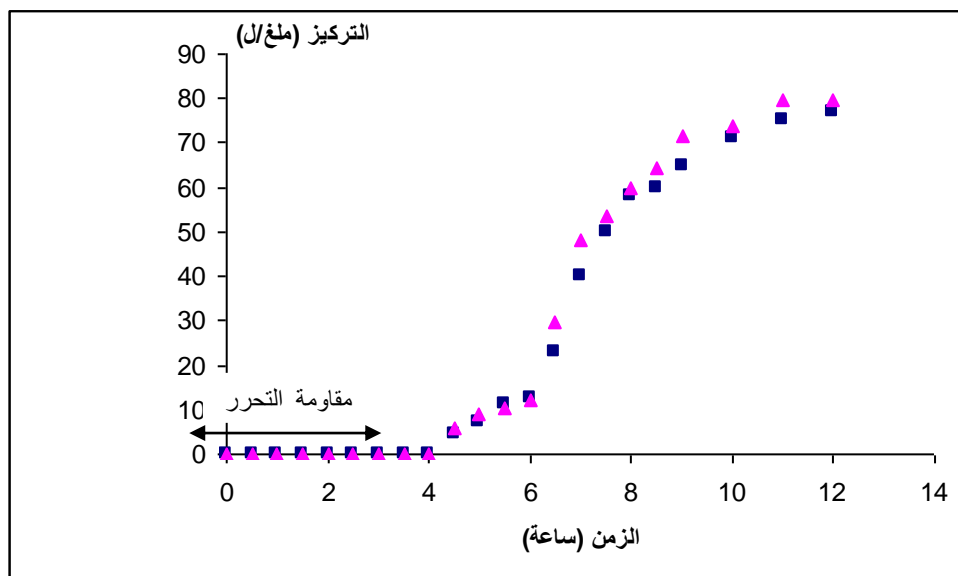
تم ترشيح العينة المأخوذة باستخدام مرشح 0,45 ميكرومتر، و وضعت جانباً من أجل حقنها فيما بعد بجهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (الأشكال المرفقة في الملحق)، و بعد الانتهاء تم حقن العينات و تحديد التركيز من المادة الفعالة و قد حصلنا على النتائج الآتية :

1- لم نلاحظ أي تحرر للمادة الفعالة من الشكليات في الوسط الحمضي و هو ما يماشى مع منطق مقاومة الوسط الحمضي، و هذا يمكن أن يبرره مشاركة التليبس مطول التأثير بمولد أفلام معوي [11].

2- لم نلاحظ أي تحرر في الوسط المكون من وقاء أسيتات بدرجة حموضة 4.6 و يمكن تفسير ذلك بأن مولد الفيلم المعوي المستخدم لا يذوب في درجة حموضة أقل من 4.6 .

3- لوحظ خلال الدراسة في الوسط المكون من الوقاء الفوسفاتي بدرجة حموضة 6.8 تحرر خفيف ، و ذلك بعد مرور ساعة كاملة، و لم يتجاوز هذا التحرر الـ 10 ملغ من المادة الفعالة خلال مدة هذا الاختبار و هي ساعتان و يفسر هذا بكون مولد الفيلم المعوي يذوب في درجة حموضة أقل من ذلك بقليل، و هو ما أخرج ظهور المادة في الوسط، و ذلك بسبب الزمن اللازم لانحلال مولد الفيلم المعوي ثم دخول السائل الهضمي و حل المادة الدوائية و خروج محلولها عبر مولد الفيلم غير المنحل.

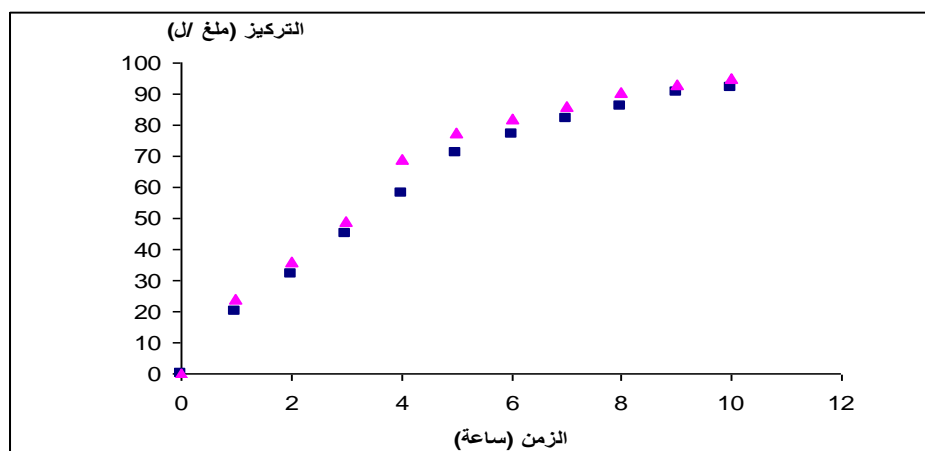
4- لوحظ تحرر منتظم إلى حد ما للمادة الفعالة في الوسط الرابع المكون من وقاء فوسفاتي بدرجة حموضة مساوية لـ 7.5 ، و ذلك خلال الساعات الثلاث لوجود المضغوطتين في هذا الوسط (هذا التحرر المنتظم يوضحه الشكل رقم 1 و ذلك اعتباراً من الساعة السادسة للدراسة)



الشكل 1 : يبين تحرر ديكلوروفيناك الصوديوم من الشكلين في أوساط مختلفة الحموضة : وسط حمضي pH= 1.2 لمدة ساعتين ثم وسط وقاء أسيتات pH= 4.6 لساعتين ثم وقاء فوسفاتي pH= 6.8 لساعتين ثم وقاء فوسفاتي pH= 7.5 لمدة ست ساعات (كل نقطة تعبر عن المتوسط لستة قياسات مع $\sigma \geq 1.6\%$)

يبين الشكل 1 أن التحرر يكون منعماً منذ الزمن صفر حتى الساعة الرابعة، و هو ما يوافق مقاومة التححرر في وسط مشابه للوسط المعدي و في وقاء الخلات مما يؤكد أن مولد الفيلم المعوي يذوب اعتباراً من درجة حموضة أكبر من 4.6.

كما نلاحظ من خلال الشكل البياني السابق أن تحرر ديكلوروفيناك الصوديوم من الشكلين هو تحرر منتظم في الوسط الرابع، و لذلك قررنا إعادة الفحص باستخدام وقاء فوسفاتي درجة حموضته 7.2 حسب الشركات المصنعة لمواد التلبس المختلفة، و التي هي غالباً مشتقات أكريلية (Lehman [11]) و ذلك لمدة عشر ساعات (و كما نعرف لا يمكن أن يكون مولد الفيلم المستخدم في التلبس من الـ EC لأنه لو كان كذلك لكننا لاحظنا تحرراً للمادة الفعالة في مختلف الأوساط المدروسة وهو أصلاً غير ممكن لأن ذلك سيؤدي لتخريش المعدة) ومن ثم التمثيل البياني للنتائج الحاصلة:

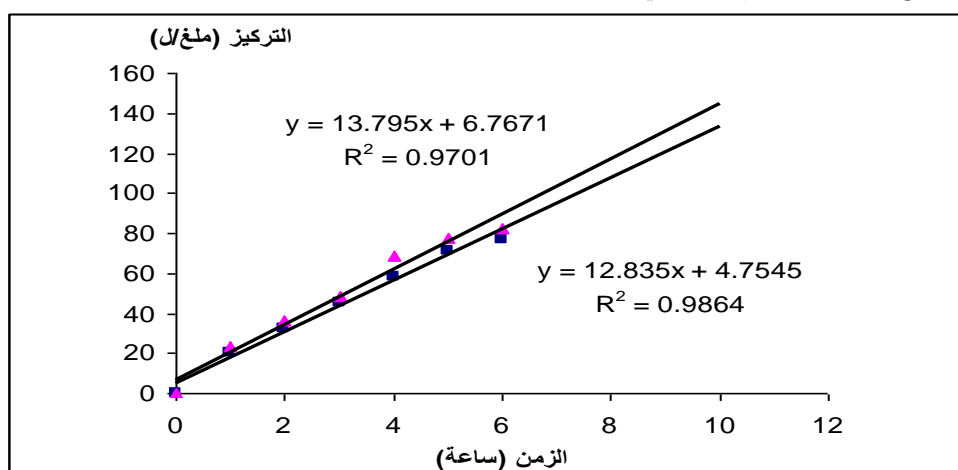


الشكل 2: يبين تحرر ديكلوروفيناك الصوديوم من الشكلين في وسط مكون من وقاء فوسفاتي pH= 7.2 لمدة عشر ساعات (كل نقطة تعبر عن المتوسط لست قياسات مع $\sigma \geq 2.3\%$)

يبين الشكل رقم 2 أن المادة الفعالة (ديكلوفيناك الصوديوم) تتحرر في نهاية الساعة الأولى بشكل مهم ، ثم يصبح هذا التحرر منتظماً و ثابتاً في الساعات الست الأولى للاختبار، ثم بعد هذا الزمن يصل التركيز المتحرر من المادة الفعالة إلى قيمة محددة فيميل بعدها للثبات.

الاستنتاجات و التوصيات :

لكي نتمكن من تحديد ثابت التحرر سنقوم بتمثيل بياني لتغير التركيز (التحرر) بتغير الزمن في الساعات الست الأولى كما يوضح ذلك الشكل رقم 3 التالي :



الشكل 3: يبين تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من الشكلين في وسط مكون من وقاء فوسفاتي pH= 7.2 لمدة ست ساعات يبين الشكل رقم 3 أن انحلال المادة الفعالة و تحررها من المضغوطتين منتظم، و يتم بشكل ثابت مع الزمن، و هو تحرر من المرتبة صفر، و يمكن تمثيله رياضياً على الشكل الآتي :

تعطى سرعة الانحلال المعبرة عن الشكل السابق بالمعادلة الآتية:

$$dC/dt = k \quad (1)$$

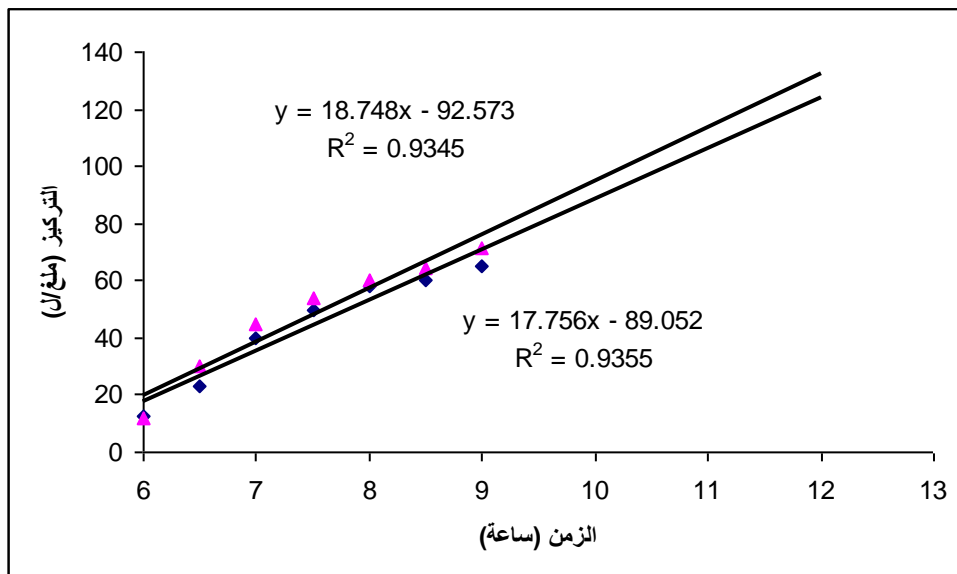
dC/dt : سرعة الانحلال أو تغير تركيز المادة في الوسط بالزمن

k : ثابت التحرر

العلاقة 1 تعطي بالتكامل بين C_0 و C و بين $t=0$ (عندما $C_0=0$) و t

$$C-C_0=kt \quad (2)$$

استخدام المعادلة 2 في النتائج التجريبية يشير إلى أن تركيز المادة الفعالة المنحلة في وسط الدراسة ثابت و منتظم مع الزمن و أن ثابت هذا التحرر يعطيه ميل المستقيم الممثل للنتائج الحاصلة و الموجود على الشكل البياني 3 و هو 12.835 ملغ /ليتر * ساعة بالنسبة للشكل الأول بينما هو 13.795 ملغ /ليتر * ساعة بالنسبة للشكل الثاني. و من أجل المقارنة بين التحرر في هذا الوسط و الوسط الدستوري بدرجة حموضة مساوية 7.5 قمنا بتمثيل بياني للنتائج الحاصلة في هذا الوسط و ذلك خلال الساعات الثلاث الأولى لوجود المضغوطتين فيه حيث يكون التحرر منتظماً و يمكن الاستفادة من ذلك رياضياً و الشكل الآتي يوضح ذلك :



الشكل 4 يبين تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من الشكلين في وسط مكون من وقاء فوسفاتي $\text{pH} = 7.5$

و إذا قمنا بإجراء الدراسة السابقة نفسها لتحديد ثابتي التحرر في هذا الوسط اعتباراً من المستقيمين الممثلين للتحرر مع الزمن فإننا نجد أن ثابت التحرر العائد للشكل الأول هو 17.756 ملغ /ليتر بينما هو 18.748 ملغ/ليتر للشكل الثاني .

و بالمقارنة بين التحريين في وسطي الدراسة فإننا نجد أن التحرر في الوسط الدستوري أسرع منه في الوسط الآخر، و ربما يفسر هذا بكون المضغوطات المدروسة في الوسط الدستوري كانت قد وضعت في وسط قلوي آخر درجة حموضته 6.8 و هو ما قد يساهم في تسريع التحرر .

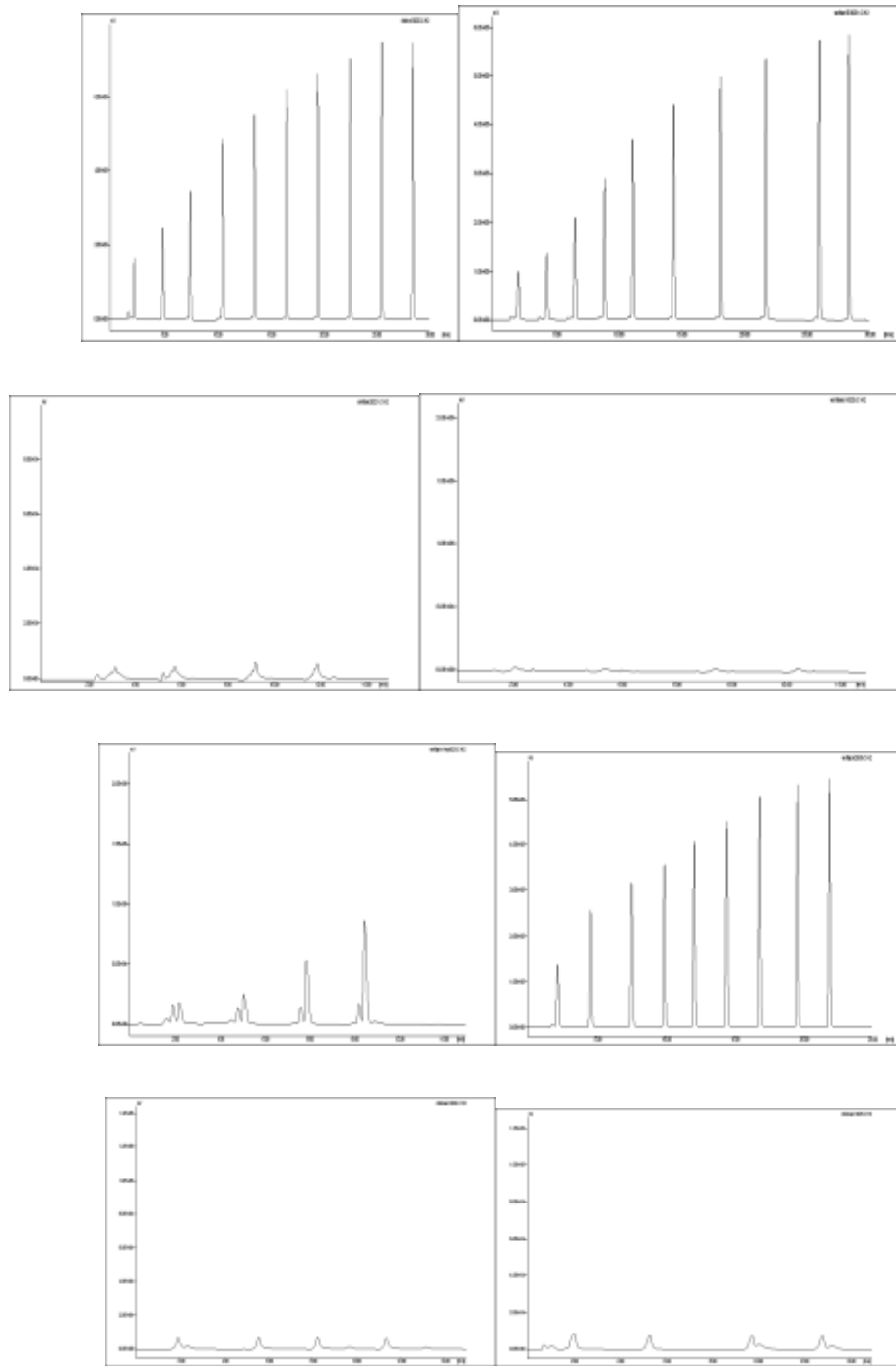
نلاحظ مما تقدم أن الشكلين قد حققا الشروط المطلوبة في جميع الاختبارات المجراة مع فارق بسيط هو أن مضغوطات الشكل الأول حررت محتواها بشكل أبطأ، و إن كانت الفروق طفيفة فربما يعود هذا إلى أن هذه المضغوطات تتمتع بقساوة أكبر من قساوة مضغوطات الشكل الثاني.

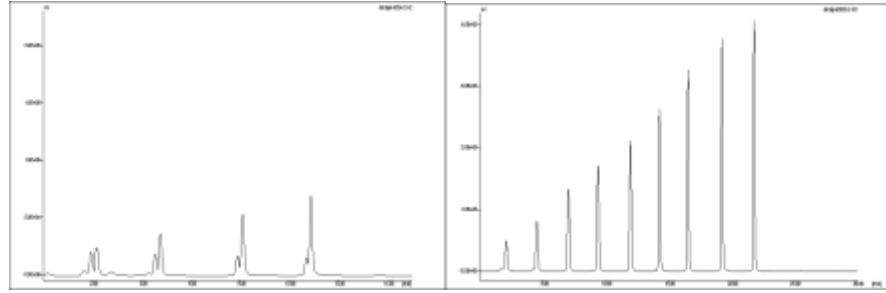
أما عن التوصيات فإننا نوصي بضرورة إجراء مراقبة دقيقة لهذه الأشكال الملبسة نظراً لأهمية تحرر المادة الفعالة في تأثيرها العلاجي كما نقترح إجراء دراسة رياضية و تحديد معادلة التحرر للمواد الفعالة من الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير المصنعة في معاملنا الدوائية و المسوقة محلياً و مقارنتها مع الأشكال الصيدلانية العالمية المشابهة .

المراجع :

- 1- M. V. Gavrilin1, (A REVIEW), *Application of polymers and copolymers based on acrylic acid and ethylene oxide in Pharmacy* . Pharmaceutical Chemistry Journal Vol. 35, No. 1, 2001, 35-39
(Translated from Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, Vol. 35, No. 1, pp. 33 – 37, January, 2001).
- 2- THOMAS, D., et al. , *Polymer Erosion and Drug Release Characterization of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrices* . J.Pharma.Sci., 1998,Vol. 87 , 1115-1123
- 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- ALI , NOKHODCHI ., et al ., *Studies on the Interaction between Water and (Hydroxypropyl) Methylcellulose*, J.Pharma.Sci., 1997 ,Vol.86 , 608-615
- 9- RUTH E., et al., *Controlled, Multidose,Pharmacokinetic Evauiation of two Extended-Release Carbamazepine Formulation (Carbatrol and Tegretol-XR)*. J.Pharma.Sci., 1998,Vol.87 , 1531-1534
- 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
- 11- K. Lehmann, H. U. Petereit and D. Dreher, *Fast disintegrating controlled release tablets from coated particles*, Pharm. Ind., 55(8), 940 – 943 (1993).

الملحق :





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

