

دراسة مقارنة لتأثير مُفكّكات ومُمدّات مختلفة على خواص مضغوطات الكلورفينيرامين ماليات سريعة التّفكّك في الفم

الدكتور تميم حماد*
الدكتور أسامة منصور**
قمر عيسى***

(تاريخ الإيداع 14 / 6 / 2012. قُبِلَ للنشر في 22 / 7 / 2012)

□ ملخّص □

يهدفُ هذا البحث إلى دراسة تأثير عدد من المُفكّكات والمُمدّات على المضغوطات سريعة التّفكّك في الفم لمادة الكلورفينيرامين ماليات؛ وذلك للتوصّل للصيغة الأمثل التي تعطي مضغوطات قادرة على التّفكّك خلال ثوانٍ عدّة عندما تُوضَع على اللسان -دون الحاجة لتناول الماء- بهدف تحسين قبول العديد من المرضى للأدوية كالأطفال والشيوخ الذين يعانون من صعوبات في بلع المضغوطات التقليدية. كما نجد أنّ التّحرُّر السريع للكلورفينيرامين ماليات منها يعطي تأثيراً أسرع من الذي تعطيه المضغوطات التقليدية لتدبير أعراض الهجمات التحسّسية. تمّ تحضير المضغوطات سريعة التّفكّك في الفم لمادة الكلورفينيرامين ماليات بطريقة الضغط المباشر، باستخدام نوعين من المُمدّات: اللاكتوز (المجموعة A) والمانيتول (المجموعة B) مع خمسة مُفكّكات مختلفة:

KollidonCL[®], AvicelPH102[®], Avicel PH101[®], Primojel[®], Ac-di-sol[®]

أظهرت مضغوطات المجموعة (B) زمن تفتت أقلّ من مضغوطات المجموعة (A). وكان زمن التّفكّك للمضغوطات الحاوية على المانيتول وعلى الـ (Kollidon CL[®]) /25.83 ثانية؛ هو الأقل وبالتالي الأفضل مما هو عليه لباقي الصيغ، والذي تراوح بين /49.83 ثانية و/4.08 دقيقة. كما كان تحرُّر الدواء منها أسرع مما هو عليه في باقي الصيغ.

الكلمات المفتاحية : المضغوطات سريعة التّفكّك في الفم، الكلورفينيرامين ماليات، المانيتول، المُمدّات، المُفكّكات
Kollidon CL[®], Primojel[®], Ac-di-sol[®].

* أستاذ مساعد - قسم الصيدلانيات - كُليّة الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** مُدرّس - قسم الكيمياء الصيدليّة والمراقبة الدوائية - كُليّة الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة دراسات عليا (ماحستير) - قسم الصيدلانيات - كُليّة الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

A Comparative Study of the Effect of Various Disintegrants and Diluents on Orally Disintegrating Tablets (ODTs) Of Chlorpheniramine Maleate.

Dr.Tamim Hammad^{*}
Dr.Oussama Mansour^{**}
Amar Issa^{***}

(Received 14 / 6 / 2012. Accepted 22 / 7 / 2012)

□ ABSTRACT □

The purpose of this study is to investigate the effect of various disintegrants and diluents on orally disintegrating tablets (ODTs) of Chlorpheniramine maleate. The targeted tablets should disintegrate in mouth within seconds, releasing the active pharmaceutical ingredients rapidly without the need of water, and they may be a good choice for many patients especially children and elderly who have difficulties in swallowing conventional tablets, and they have the rapid action for the immediate relief of the allergic attacks.

Tablets were prepared by the direct compression method using two types of diluents: lactose (group A) and Mannitol (group B). For each group, five different disintegrants were used such as KollidonCL[®], AvicelPH 102[®], AvicelPH 101[®], Primojel[®], Ac-di-sol[®].

Tablets of group B exhibited lower disintegration time than group A. Tablets prepared using mannitol and Kollidon cl showed the least disintegration time (25.83 sec.) compared to other tablets (between 49,83sec. and 4.08 min.), and they showed the minimum dissolution time.

Keywords : Orally disintegrating tablets, Chlorpheniramine maleate, Mannitol, Disintegrants[®], Diluents[®], Kollidon-cl[®], Primojel[®], Ac-di-sol[®].

^{*} Associate Professor, Department of Pharmaceutical Industry, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Latakia, Syria.

^{**} Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Quality Control, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Latakia, Syria.

^{***} Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Industry, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Latakia, Syria.

مُقَدِّمَةٌ:

زادت الحاجة في العقود الأخيرة الماضية لتحسين قبول المرضى للأدوية وخاصةً الأطفال والشيوخ الذين غالباً ما يُعانون من صعوباتٍ في بلع المُستحضرات الدوائية الفموية التقليدية؛ مما يجعلهم يمتنعون عن تناول الأدوية الموصوفة.^[1] ومنه فقد تركّزت جهود الباحثين على تطوير أشكال صيدلانية جديدة لأدوية موجودة مسبقاً لتحسين قبول المرضى للأدوية ورفع الجدوى الاقتصادية، ومن أهمّ هذه الأشكال الصيدلانية المُطوّرة هو المضغوظات سريعة التفكك في الفم (ODTs: Orally Disintegrating tablets)، وقد عرّفها منظمّة الغذاء والدواء على أنّها شكلٌ صيدلاني صلب حاوي على موادّ دوائية يتفكك بسرعة (عادة خلال ثوانٍ عدّة) عندما تُوضَع على اللسان.^[1]

في حين حدّد دستور الأدوية الأوروبي الزمن الأقصى لتفتت هذا الشكل الصيدلاني بثلاث دقائق^[2]، وقد تمّ طرح هذا الشكل الصيدلاني لمواد دوائية عدّة في الأسواق العالمية؛ وذلك بعد تحضيره بطرقٍ مختلفة كالتجفيد، والتصدُّ والضغط المباشر. غير أنّ الضغط المباشر كان الطريقة الأسهل والأبسط والأقل تكلفة من بين الطرق المختلفة، كما أبدت المضغوظات سريعة التفكك في الفم المُحضّرة بطريقة الضغط المباشر مقاومة ميكانيكية أكثر من المُحضّرة بالطرق الأخرى^[3]، ومازالت الأبحاث مستمرة لتحضير المزيد من الأدوية ضمن هذا الشكل الصيدلاني. الكلورفينيرامين ماليات مضاد هستاميني (محصر لمستقبلات الهستامين H₁) من مركّبات الجيل الأول؛ وهو من مُشنقات الألكيل أمين؛ ويُستخدَم عادةً للتفريغ المؤقت من أعراض الحساسية الجلدية والتنفسية والتركيز قبل العمليات الجراحية، كما يُصرف أحياناً من دون وصفة طبية كعامل مُساعد على النوم.^[4]

وقد أثبتت دراسات حديثة أنّ الكلورفينيرامين ماليات هو دواءٌ مُضادٌّ للاكتئاب آمن وجيد التحمل ولا يؤدي لأذيّات قلبية. التوافر الحيوي للكلورفينيرامين ماليات /0.4، وعمره النصف حوالى (30) ساعة^[5]؛ وهو حرٌّ الانحلال في الماء^[6] و $pKa=9.2$.

وباعتبار أنّ المضغوظات التقليدية للكلورفينيرامين ماليات غير قادرة على إعطاء التأثير السريع المطلوب في حالات الهجمات التحسسية، لذلك تمّ التوجّه في هذا البحث لتحضير مضغوظات سريعة التفكك في الفم لمادة الكلورفينيرامين ماليات في كُليّة الصيدلة بجامعة تشرين، باستخدام مُمدّات ومُفكّكات مختلفة ودراسة تأثير هذه المُمدّات والمُفكّكات على خواص هذا الشكل الصيدلاني لاختيار الصيغة الأمثل له.

أهمّية البحث وأهدافه:

تتركز أهمّية هذا البحث في دراسة تأثير بعض المُفكّكات والمُمدّات على المضغوظات سريعة التفكك في الفم لمادة الكلورفينيرامين ماليات، بهدف اختيار الصيغة المثلى التي تسمح بطرح هذا الشكل الصيدلاني الجديد (ODTs) غير المتوقّر في السوق السورية؛ والذي يُعطى دون الماء في أيّ وقت وفي أيّ مكان. وقد يعطي تأثيراً أسرع من الذي تعطيه المضغوظات التقليدية. كما تكمن أهمّية هذه الدراسة في تحضير هذا الشكل بطريقة الضغط المباشر، وهي طريقة بسيطة وغير مُكلفة وتعطي مضغوظات ذات خواص مقاومة للعوامل الخارجية، كالصدمات والرطوبة وغيرها مقارنةً مع الطرق الأخرى في تحضير هذا الشكل؛ والتي تكون فيها المضغوظات الناتجة هشّة سهلة الكسر.

يهدف هذا البحث إلى:

- صياغة شكل صيدلاني جديد يتميّز عن الأشكال الصيدلانية الموجودة في السوق السورية بـ:
1. شكل مناسب للعديد من المرضى وخاصةً الأطفال،
 2. سهولة الاستعمال،
 3. تحقيق تدخّل دوائي سريع في الحالات المرضية التي تتطلب ذلك كحالات التحسس.

طرائق البحث ومواده:**المواد:**

الكلورفينيرامين ماليات. (مقدمة من شركة سيفكو للصناعات الدوائية).
اللاكتوز، المانيتول، السكرين الصودي، الإبروزيل /200/. (موادٍ مخبرية).

Crospovidon (KollidonCL®), Microcrystalline Cellulose (AvicelPH 102®), Microcrystalline Cellulose (AvicelPH 101®), Sodium Starch Glycolate (Primojel®), Sodium Croscarmillose (As-di-sol®).

(مُقدّمة من شركة ألفا للصناعات الدوائية) .

حمض كلور الماء التجاري (37%)، أسيتونتريل، فوسفات أحادية البوتاسيوم، ماءات الصوديوم. (موادٍ مخبرية)

الأجهزة المستخدمة:

آلة الضغط: (Wick PR1/Austria)،
ميزان حسّاس من النوع (Precisa XB 220 A)،
جهاز فحص القساوة (Erweka D-63150:GmbH/TBH.200 Germany)،
جهاز فحص الهشاشة (LOGAN instrument corp. FAB-2)،
جهاز فحص الانحلال (Erweka DT600)،
جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC)،
المضخة: (JASCO PU-2089 PLUS QUATERNARY GRADIENT PUMP)،
الكاشف: (JASCO MD2010 PLUS MULTIWAVELENGTH DETECTOR)،
العمود: (BDS HYPERSIL C₁₈، أبعاد العمود: 250*4.6، حجم الحبيبات 5µ).

الطرائق:

تمّ وضع عشر صيغ مختلفة موضحة في الجدول (1) من المضغوطات سريعة التفكك في الفم لمادة الكلورفينيرامين ماليات تختلف فيما بينها بنوع الممدّد ونوع المُفكّك، وقد تمّ تحضيرها بطريقة الضغط وتقييم

المضغوطات الناتجة من ناحية تجانس الوزن والمحتوى وزمن التفث والقساوة والهشاشة وزمن الانحلال لاختيار الصيغ الأمثل.

1. تحضير المضغوطات : تم وزن كافة المكونات لكل صيغة بدقة ومزجها بالهاون مع بعضها ثم مع الإيروزيل 200 حتى التجانس وضغطها ضغطاً مباشراً باستخدام آلة ضغط يدوية وحيدة المكبس تطبق ضغطاً يعطي قساوة مناسبة للمضغوطات المحضرة، وتم الحصول على مضغوطات وزن كل منها 300 مغ وتحتوي 4 مغ من الكلورفينيرامين ماليات.

تم تقسيم المضغوطات المُحضرة إلى مجموعتين:

- المجموعة (A): تحوي اللاكتوز كَمُدِّدٍ،

- المجموعة (B): تحوي المانيتول كَمُدِّدٍ، وفي كُلِّ مجموعة تم استخدام خمسة أنواع مختلفة من المُفكِّكات

بتركيز 10/مغ/ في المضغوة الواحدة، وهي:

Crospovidon (KollidonCL®), Microcrystalline Cellulose (AvicelPH 102®), Microcrystalline Cellulose (AvicelPH 101®), Sodium Starch Glycolate (Primojel®), Sodium Croscarmillose (As-di-sol®).

وتم استخدام السكرين الصودي كَمُحَلٍّ والإيروزيل 200/كَمُحَسِّنِ انسياب، ويُظهر الجدول (1) الصيغ المُحضرة:

الجدول (1): الصيغ المُحضرة لمضغوطات الكلورفينيرامين ماليات

Mg/300mg	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅
Chlorpheniramine- maleate	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Lactose	268	268	268	268	268	-	-	-	-	-
Mannitol	-	-	-	-	-	268	268	268	268	268
Kollidon CL	10	-	-	-	-	10	-	-	-	-
Avicel Ph102	-	10	-	-	-	-	10	-	-	-
Avicel Ph101	-	-	10	-	-	-	-	10	-	-
Promojel	-	-	-	10	-	-	-	-	10	-
Ac-Di-Sol	-	-	-	-	10	-	-	-	-	10
Sodium Saccharin	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Aerosil200	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

2. مراقبة المضغوطات المُحضرة:

• اختبار تجانس الوزن:

تم اختبار تجانس الوزن على عشرين مضغوة من كل صيغة؛ بقياس وزن كُلِّ منها بدقة وحساب الوزن الوسطي للمضغوطات والانحراف النسبي لوزن كُلِّ مضغوة عن الوزن الوسطي.^[6]

\bar{x} : الوزن الوسطي للمضغوة،

x_i : الوزن الإفرادي للمضغوة،

النسبة المئوية للانحراف النسبي لوزن كُلِّ مضغوة عن الوزن الوسطي: $\frac{|\bar{x}-x_i|}{\bar{x}} \times 100\%$

• فحص تجانس المحتوى:

تمّ فحص تجانس المحتوى بأخذ (10) مضغوطات من كلّ صيغة ومُعايرة محتوى كلّ منها بسحق كلّ مضغوظة وحلّها في (200 مل حمض كلور الماء 0.01M، وتحليلها باستخدام طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC: High Performance Liquid Chromatography).^[6]

و قد تمّ التعبير عن محتوى المادّة الفعّالة في كلّ من المضغوظات العشرة بالعلاقة:

محتوى المادّة الفعّالة في المضغوظة = المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري

• فحص القساوة:

تمّ إجراء فحص القساوة على (10) مضغوظات لكلّ صيغة وحساب المتوسط الحسابي.^[7]

• فحص الهشاشة:

تمّ إجراء الفحص بأخذ عيّنة من (10) مضغوظات لكلّ صيغة، و فحص هشاشتها بعد مسح العينات ووزنها بدقة، ومن ثمّ وضعها في جهاز الهشاشة (25 دورة/د) لمدة (4) دقائق، ومن ثمّ أخذ المضغوظات ومسحها ثانية ووزنها، وتمّ حساب الهشاشة:^[6]

$$\%Friability = (\text{Loss in weight}/\text{Initial weight}) \times 100$$

• فحص التفتّت:

تمّ الفحص على (6) مضغوظات بوضع كلّ منها في طبق بتري يحوي /10ml/ (وقاء فوسفاتي/pH=7.2)، وتسجيل الزمن اللازم للتفتّت الكلي للمضغوظات وحساب المتوسط الحسابي لتفتّت مضغوظات كلّ صيغة^{[8],[9],[10],[11]}.

• اختبار الانحلال:

تمّ إجراء هذا الاختبار باستخدام جهاز فحص الانحلال وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي^[6]، على (6) مضغوظات لكلّ صيغة بوضع كلّ مضغوظة في /500 مل/ من حمض كلور الماء /0.01M/، وتحريك الوسط بالمجداف بسرعة (50 دورة/دقيقة) لمدة نصف ساعة. ومُعايرة الكلورفينيرامين ماليات المُحرّر بأخذ عيّنة بحجم (5 مل) عند الفواصل الزمنيّة التالية:

1دقيقة، 2دقيقة، 3دقيقة، 4دقيقة، 5دقيقة، 7دقيقة، 10دقيقة، 15دقيقة، 20دقيقة، 30دقيقة.

مع تعويض العيّنة المأخوذة بنفس الحجم من حمض كلور الماء. وقد تمّ تحليل العينات بواسطة جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC).

• الطريقة التحليليّة لمُعايرة الكلورفينيرامين ماليات:

تمّ استخدام طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء في مُعايرة الكلورفينيرامين ماليات لإلغاء التداخل الحاصل من امتصاص السكرين الصودي المُستخدَم كمُحلّي في المضغوظات للأشعة فوق البنفسجيّة عند طول الموجة نفسه؛ التي يمتصّ عندها الكلورفينيرامين ماليات. في حين أنّ باقي السواغات المُستخدمة لا تمتصّ الأشعة فوق البنفسجيّة.^[12]

تحضير السلسلة العيارية: تمَّ تحضير السلسلة العيارية للكلورفينيرامين ماليات في حمض كلور الماء /0.01M؛ اعتباراً من محلول أم بتركيز (28مغ/100مل) والتمديد للحصول على محاليل السلسلة العيارية. كما تمَّ تحضير محاليل عيارية لكلِّ من السواغات المُستخدمة بنفس نسبة وجودها في المضغوطة وتحليلها بطريقة (HPLC) للتأكد من أنَّها لا تمتص الأشعة فوق البنفسجية.

الشروط المُطبَّقة: [13]

العمود: C₁₈.

الطور المُتحرك: وقاء فوسفاتي /PH=5.5/ +أسيتونتريل(55:45).

سرعة التدفق: (1مل/دقيقة).

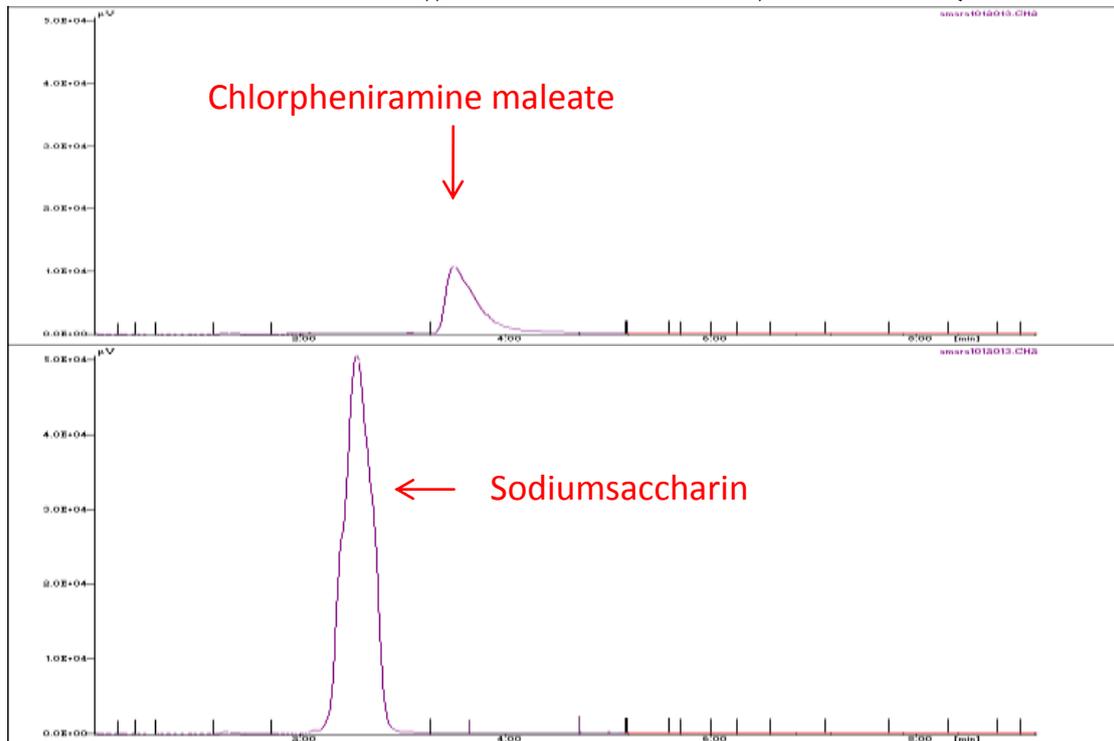
طول الموجة: (255 نانومتر).

حجم الحقنة: (20 ميكرو لتر).

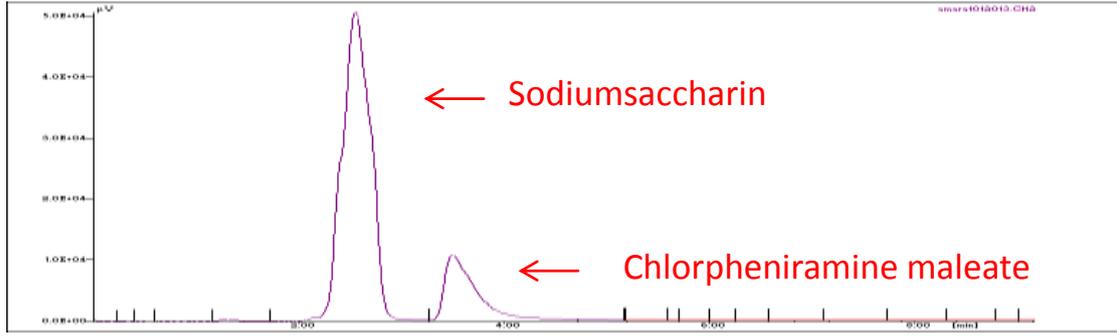
النتائج والمناقشة:

1-مُعَايِرَة الكلورفينيرامين ماليات:

عند إجراء المُعايِرَة بطريقة الـ (HPLC)، تبيَّن أنَّ جميع السواغات لا تمتص الأشعة فوق البنفسجية باستثناء السكرين الصودي الذي يمتصُّ الأشعة فوق البنفسجية عند نفس طول الموجة التي يمتصها الكلورفينيرامين ماليات؛ حيثُ يُظهر الشكل (1) الكروماتوغرامات الناتجة عن (a).المحلول العياري للكلورفينيرامين ماليات، b. المحلول العياري للسكرين الصودي، c. محلول العينة (مضغوطة الكلورفينيرامين ماليات).



الشكل(1-b): الكروماتوغرام الناتج عن المحلول العياري للسكرين الصودي



الشكل (c-1): الكروماتوغرام الناتج محلول العيّنة (مضغوطة الكلورفينيرامين ماليات)

حيثُ كان زمن الاحتباس للكلورفينيرامين ماليات: (3.48د)،

زمن الاحتباس للسكرين الصودي: (2.51د).

وقد تمّ إجراء سلسلة عيارية لمادّة الكلورفينيرامين ماليات سمحت بالحصول على المعادلة التالية:

$$y = 116656x - 3775.8$$

$$R^2=0.9966$$

1- **فحص تجانس الوزن:** عند حساب النسبة المئوية للانحراف النسبي لوزن كلّ مضغوطة عن الوزن الوسطي لم تتجاوز هذه النسبة الـ (5%)، وبالتالي كانت مضغوطات كلّ صيغة من الصيغ المُحضّرة مُتجانسة الوزن فيما بينها. حيثُ يطلب دستور الأدوية الأمريكي^[6] بأن يكون انحراف وزن كلّ مضغوطة عن الوزن الوسطي $\geq 7.5\%$ ويُسمح لمضغوطتين من أصل عشرين أن يزيد انحراف وزنها عن الوزن الوسطي بأكثر من 5%، لكن أقلّ من 10%.

2- **فحص تجانس المحتوى:** عند مُعايرة مُحتوى الكلورفينيرامين ماليات في كلّ مضغوطة من المضغوطات العشرة لكل صيغة لم تتجاوز كميّة الكلورفينيرامين ماليات في كلّ منها القيمة التي يسمح بها دستور الأدوية الأمريكي^[6]، وهي: المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري. كما لم يقل محتوى أيّة مضغوطة من المضغوطات المفحوصة عن 90% من المحتوى المطلوب (4ملغ)، ولم يزد عن 110% منه.

وبالتالي كانت مضغوطات كلّ صيغة مُتجانسة المُحتوى فيما بينها.

3- الفحوص الميكانيكية وفحص زمن التفتت:

يوضّح الجدولان (2) و (3) نتائج اختبارات زمن التفتت والقساوة والهشاشة لمضغوطات المجموعتين (A)، (B)

على التوالي:

الجدول (2): نتائج اختبار زمن التفنت والقساوة والهشاشة لمضغوطات المجموعة A.

المزيج	المفكك	زمن التفنت	القساوة ¹ Kg/cm ² ()	الهشاشة %
A ¹	Kollidon CL	45sec.	4.05	0.95
A ²	Avicel PH102	✗ 4:08min.	6.69	0.771
A ³	Avicel PH101	✗ 3:36min.	7.71	0.648
A ⁴	Premojel	1:47min.	5.86	0.69
A ⁵	Ac-Di-Sol	58.83 sec.	6.45	0.7

الجدول (3): نتائج اختبار زمن التفنت والقساوة والهشاشة لمضغوطات المجموعة B.

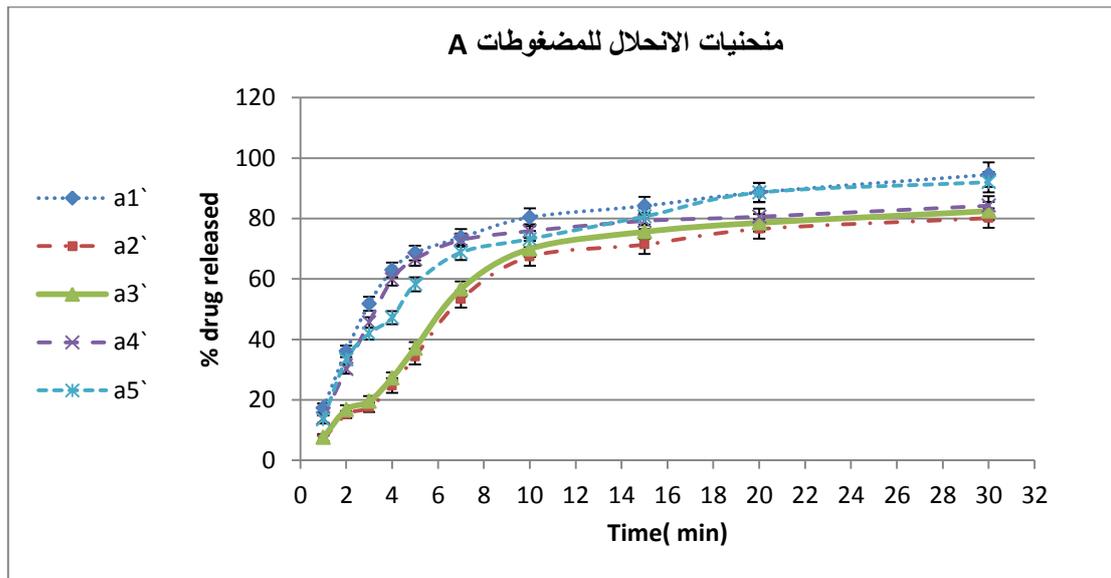
المزيج	المفكك	زمن التفنت	القساوة ² (Kg/cm)	الهشاشة %
B ¹	Kollidon CL	25.83 sec.	4.57	0.877
B ²	Avicel PH102	✗ 3:42 min.	7.41	0.534
B ³	Avicel PH101	✗ 3:35 min.	8.28	0.455
B ⁴	Premojel	1:40 min.	6.09	0.575
B ⁵	Ac-Di-Sol	49.83 sec.	6.22	0.743

يُلاحظ من الجدولين السابقين؛ أنّ الصيغ المُحضّرة باستخدام الـ (Kollidon-cl) كُفّنت تعطي أقل زمن تفتّت بين الصيغ المدروسة (25.83 و 45 ثانية للصيغ `B1، A1) على الترتيب. وهو ما توكّده الدراسات المرجعية ومنها نتائج العالم (Suhas,M.K) وزملائه في دراسة أجروها لتحضير (ODT) للسيترالين في عام (2007)^[14]، ونتائج العالم (ANUPAMA,K.) وزملائه في دراسة أجروها لتحضير (ODT) للأوكسكاريزابينفي عام (2009)^[9]؛ حيث كانت المضغوطات الحاوية على الـ (Kollidon-cl) ذات زمن التفتّت الأقل عند استخدامه مع موادّ فعّالة أخرى. إذ إنّ هذا المُفكّك (Kollidon-cl) يتميز بكونه بوليميراً مُتصلياً صُنعيّاً ذا بُنية مسامية عالية، يدخل الماء بينها بسرعة ويحفّز عملية الانتباج والتفتّت. وهو غير شاردي وبالتالي يكون مُستقلاً عن درجة الحموضة في الجهاز الهضمي. تأتي الصيغ المُحضّرة باستخدام (AC-DI-SOL) في المرتبة الثانية (49.83) و(58.83) ثانية للصيغ (`A5، `B5) على الترتيب. ويعود ذلك إلى تشكيله هلاماً وبالتالي تقلّ قدرته على الانتباج وتفتّت المضغوظة. تأتي في المرتبة الثالثة الصيغ الحاوية على البريموجيل (1.40) و(1.47) ثانية للصيغ (`B4، `A4) على الترتيب، وذلك بسبب انتباجه البطيء في وسط التفتّت.

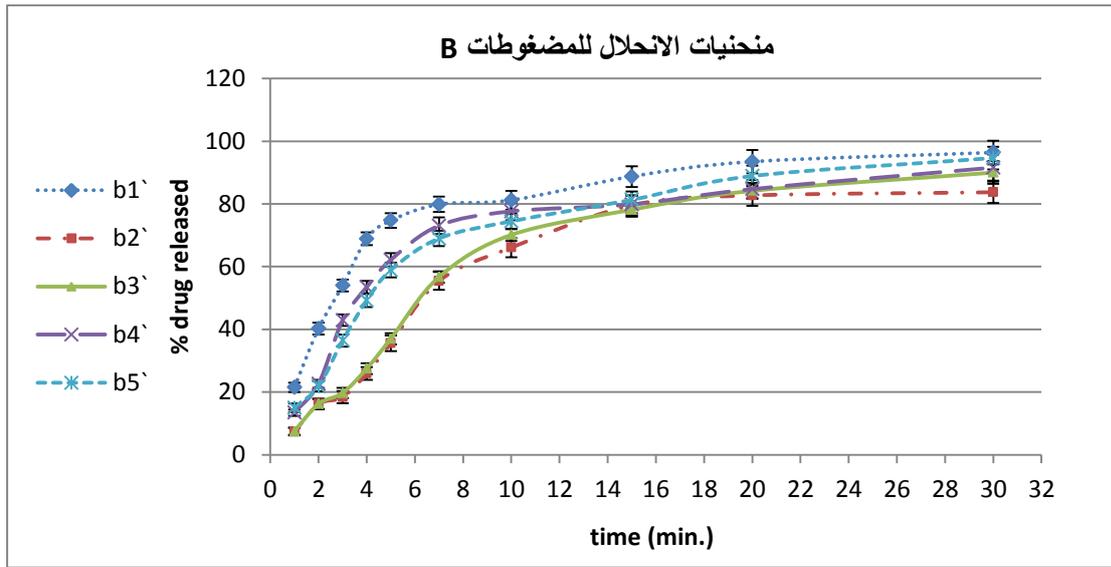
فيما يتعلّق بالصيغ المُحضّرة باستخدام الأفيسيل (`A2، `A3، `B2، `B3) فإنّ دوره الرابط يبدو جلياً ومُسيطرأ أكثر من دوره المُفتّت؛ الذي يعتمد أيضاً آلية الانتباج. وينعكس هذا على زمن التفتّت للصيغ الحاوية عليه. حيث تجاوز زمن تفتّت المضغوطات الحاوية على الأفيسيل (`A2، `A3، `B2، `B3) الحد الأعلى المسموح به في دستور الأدوية الأوروبي (3 دقائق)^[2]. يُلاحظ أنّ زمن التفتّت للصيغ المُحضّرة باستخدام اللاكتوز كُمدّد (المجموعة A) أطول من زمن التفتّت المُلاحظ حين استخدام المانيتول كُمدّد (المجموعة B) وذلك عائد لكون المانيتول أسرع انحلالاً من اللاكتوز. وقد أبدت المضغوطات المُحضّرة قساوة جيّدة متوافقة مع الحد المسموح به في المراجع العالمية (<3)، إضافةً لأنّ قيم الهشاشة كانت جميعها ضمن الحدود المسموحة في المراجع العالمية (>1%).

4- فحص الانحلال:

يُوضّح الشكلان (2) و(3) منحنيات الانحلال لمضغوطات المجموعتين (`A، `B) على التوالي.



الشكل (2): منحنيات فحص الانحلال للمضغوطات (A) الحاوية على اللاكتوز كُمدّد



الشكل (3): منحنيات فحص الانحلال للمضغوظات (B⁻) الحاوية على المانيتول كمُمدّد

حققت جميع الصيغ الشرط الدستوري عند إجراء فحص الانحلال؛ حيث تحرّر (80%) من محتوى المضغوظات المفحوصة للصيغ جميعها في أقل (30) دقيقة فقد تحرّر (80%) من الكلورفينيرامين مالميات من مضغوظات الصيغتين (A¹، B¹) الحاوية على الـ (Kollidon-cl) خلال أقل من (10) دقائق؛ في حين تحرّر ما يقارب الـ (80%) من الصيغ: B⁵، A⁵ (الحاوية على الـ (Ac-di-sol)، B⁴، A⁴ الحاوية على الـ (Primojel) خلال (15) دقيقة، وقد كانت سرعة الانحلال الأقل هي لمضغوظات الصيغ (A²، B²) الحاوية على الـ (Avicel PH-102) والصيغ A³، B³ الحاوية على الـ (Avicel PH-101) فقد استغرق تحرّر (80%) من الكلورفينيرامين مالميات من المضغوظات المفحوصة حوالي (30) دقيقة.

الاستنتاجات والتوصيات:

يتبين من النتائج السابقة مايلي :

- كان زمن التفنّت لمضغوظات الصيغ (A¹، B¹) الحاوية على الـ (Kollidon CL) (25.83، 45 ثانية) هو الأقلّ مما هو عليه لباقي الصيغ الحاوية على مُفكّكات أخرى، يليه زمن التفنّت للمضغوظات (A⁵، B⁵) الحاوية على الـ (Ac-di-sol) (49.83، 58.83 ثانية)، ومن ثمّ المضغوظات (A⁴، B⁴) الحاوية على الـ (Primojel) (1.40، 1.47 دقيقة)، وقد كان زمن التفنّت الأطول هو لمضغوظات الصيغ (A²، B²) الحاوية على الـ (Avicel PH-101: 3.42، 4.08 دقيقة)، A³، B³ الحاوية على الـ (Avicel PH-102) (3.35، 3.36 دقيقة)؛ حيث تجاوزت الحد المسموح به في دستور الأدوية الأوروبي.
- كان زمن التفنّت للصيغ المُحضّرة باستخدام اللاكتوز كمُمدّد (المجموعة A) أطول من زمن التفنّت المُلاحظ حين استخدام المانيتول كمُمدّد (المجموعة B).
- كانت مضغوظات كُل صيغة من الصيغ المُحضّرة متجانسة الوزن والمحتوى فيما بينها، وحققت الحدود المسموحة في المراجع العالمية لفحوص القساوة والهشاشة؛ مما يدلّ على أنّها ذات مقاومة ميكانيكية جيّدة. وبناءً على ذلك يوصى بمايلي:

• اختيار الصيغة (B1) الحاوية على المانيتول كمُمدِّد والـ(Kollidon -cl) كمُفكِّك كصيغة جيِّدة لتحضير المضغوطات سريعة التَّفكُّك في الفم لمادة الكلورفينيرامين ماليات؛ وهي شكل صيدلاني له مزايا عدَّة مقارنةً مع الأشكال الصيدلانية الموجودة في الأسواق السوريَّة والعالميَّة؛ حيث أعطت هذه الصيغة زمن التَّفكُّت الأسرع وسرعة الانحلال الأكبر.

• متابعة الدراسات على هذه الصيغة لاختبارها حيويًّا.

• متابعة الأبحاث بتطبيق هذه الصيغة على مواد فعَّالة أُخرى غير الكلورفينيرامين ماليات لمعرفة مدى نجاحها في إعداد هذا الشكل الصيدلاني.

المراجع:

1. Debjit ,B.; Chiranjib,B.; Krishnakanth, Pankaj, Margret,Ch. *Fast Dissolving Tablet: An Overview*. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research India, Vol.1,No.1,2009, 163-177.
2. European pharmacopeia,2005 .
3. Shailesh ,Sh. *New Generation Of Tablet: Fast Dissolving Tablet*.Pharmaceutical reviews India, vol.6, No.1,2008,44-68.
4. Harvey,R.*Lippincott`s Illustrate Reviews*,3rd.ed,Laale Professional,2006,515-520.
5. Webster,DR.;Paton,DM.*Clinical Pharmacokinetics Of H1-Rece Ptor Antagonists (The Antihistamines)*. Clin Pharmacokinet. Vol.10,No.6,1985 ,477-97.
6. USP-NF.30th ed, 2007.
7. Lachman,L.; Lieberman,A.; Kinig,J.L;*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 4th ed., Varghese Publishing House, Bombay. 1991,67-68.
8. Alanazi .F. *Evaluation Of Spray And Freeze Dried Excipient Bases Containing Disintegrating Accelerators For The Formulation Of Metoclopramide Orally Disintegrating Tablets*. Saudi Pharmaceutical Journal Saudi Arabia .Vol. 15, No.2, 2007,105-119.
9. Anupama ,K.; Shelly,Kh.; Neena, B. *Formulation And Evaluation Of Mouth Dissolving Tablets Of Oxcarbazepine*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences India. Vol.1, No.1, 2009,12-23.
10. Shailendra ,K.; Dina, N.; Rishab, J.; Pankaj, S.*Fast Disintegrating Combination Tablets Of Omeprazole And Domperidone*, Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research India, Vol.2 ,No. 3, 2009, 74-82.
11. Sunita,A ,Ch.;Tejal ,A .M.;Ankit ,B .Ch. *Formulation, Development and Evaluation Of Fast Disintegrating Tablets Of Rizatriptan Benzoate Using Novel Adjuvants*,International Journal of ChemTech Research India, Vol.2, No.2, 2010,1026-1030
12. Dibbern,w.H; Muller,R.M;Wirbitzki,E. *UV and IR Spectra*, Editio Cantor Verlag Frankfurt,2002,482-
13. Maithani,M .; Raturi,R.; Gautam,V.; Kumar,D.; Chaudhary,A.; Gaurav,A.; Singh,R.*Development And Validation Of A Rp-Hplc Method For The Determination Of Chlorpheniramine Maleate And Phenylephrine In Pharmaceutical Dosage Form*.Pharmacie Globale International Journal Of Comprehensive Pharmacy India.Vol.1, No.5,2010,15-20.
14. Suhas,M.K.;Vinod,S.;Mannur.R.V.;Kardi,K.B.;Ramani,A.A.*Formulation And Evaluation Of Orally Disintegrating Tablets Of Sertraline*. International Journal of Pharma Research and Development India.Vol.1, No.12, 2007,10-15.