

صياغة وتقييم مضغوطات مطوّلة التحرّر من نمط المضخة التناضحية مضبوطة المسامية لديلتيازيم هيدروكلورايد

أ.م.د. وهاد إبراهيم*

لوماس سليمان**

(تاريخ الإيداع 2021 /9/28 – تاريخ النشر 2022 /2/6)

□ ملخص □

هدفت هذه الدراسة إلى تصميم مضغوطات مطوّلة التحرّر من نمط المضخة التناضحية مضبوطة المسامية للمادة الدوائية ديلتيازيم هيدروكلورايد، التي تُصنّف من حاصرات قنوات الكالسيوم وتمتلك عمراً نصفياً قصيراً. حُضرت دفعة واحدة من نوى المضغوطات بتقنية الصّغط المباشر وتمّ تقييمها من حيث المقاومة الميكانيكية وتجانس الوحدات الجرعية، تلا ذلك عملية التلبس اليدوي بالإرذاذ لهذه النوى، باستخدام أسيتات السيللوز CA بتركيز 3% كمتماثر مشكل للغشاء نصف النفوذ كمتكون أساسي في نظام المضخة التناضحية، وعديد الإيتيلين غليكول PEG6000 كعامل ملدن ومشكل للمسامات بنسب مختلفة من CA: PEG6000 ومستويات سماكة مختلفة لطبقة التلبس، ودُرِس التحرّر في الزجاج. اجتازت نوى المضغوطات الاختبارات الميكانيكية وتجانس الوحدات الجرعية وتمت إطالة تحرّر الدواء حتى 12 ساعة، ولكن شكّل التحرّر البدئي السريع تحدياً في الصياغة، والذي أمكن ضبطه بزيادة نسبة CA: PEG6000 وسماكة طبقة التلبس.

الكلمات المفتاحية: التحرّر المضبوط، المضخة التناضحية، ديلتيازيم هيدروكلورايد، أسيتات السيللوز، عديد الإيتيلين غليكول.

*أستاذ مساعد، قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية - الجمهورية العربية السورية.
**طالبة دراسات عليا، ماجستير، قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية - الجمهورية العربية السورية.

Formulation and Evaluation of Controlled Porosity Osmotic Pump (CPOP) Tablets of Diltiazem Hydrochloride

Dr. Wehad Ibrahim*
Lomass Soliman**

(Received 28/9/2021. Accepted 6/2/2022)

□ABSTRACT □

The aim of this study is to design controlled porosity osmotic pump (CPOP) tablets to deliver diltiazem hydrochloride (DH) in a sustained manner. DH is a calcium channel blocker with a short half-life. Only one tablet's batch was prepared by direct compression and assessed in terms of mechanical resistance and uniformity of the dosage units, followed by manual spray coating, using cellulose acetate CA (3%) as the semipermeable membrane forming polymer which is an essential component of the osmotic system, and polyethylene glycol (PEG6000) as a plasticizer and pore-former in different ratios of CA: PEG 6000 and coating thickness levels, and *in-vitro* drug release was studied. The tablet cores passed the mechanical and dosage units' uniformity tests and an extended release was achieved up to 12 hours. However, a burst initial release was a problematic issue, which was controlled by increasing CA: PEG6000 ratio and coating thickness level.

KEYWORDS: Controlled release; Osmotic pump; Diltiazem hydrochloride; Cellulose acetate (CA); Polyethylene glycol (PEG).

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

**Master's Student, Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria–Lattakia.

١. مقدمة

تُصنّف المادّة الدوائيّة ديلتيازيم هيدروكلوريد من حاصرات قنوات الكالسيوم من زمرة Benzothiazepines غير المشتقة من زمرة Dihydropyridine، وتعطى بكلا الطريقتين الفموي والحقني بحسب منظمة الغذاء والدواء FDA، تعمل على مستوى الجهاز القلبي الوعائي ولها تأثير مباشر على عضلة القلب إضافة إلى فعاليتها الموسّعة الوعائيّة، استُخدمت ولا زالت تُستخدم على نطاق واسع في تدبير الدّبة الصّدرية المزمنة المستقرّة، تسرّع القلب فوق البطيني الانتيابي، اضطراب نظم القلب الأذيني وارتفاع التّوتر الشرياني. تُستطب أيضاً في علاج الصّداغ النّاجم عن الشّقيقة، ظاهرة رينود التي تصيب الأوعية الدّمويّة المحيطيّة، النّزف تحت العنكبوتية، وتضخّم عضلة القلب^[١-٣]. إنّ هذه المادّة الدوائيّة منحلّة في الماء وتعتبر مرشّحة لصياغتها بأشكال جرعيّة ذات تحرر مضبوط وذلك بالأخذ بالاعتبار عمرها النّصفي الحيويّ القصير (٣-٥ ساعات) وما يترتّب عليه من تكرار التّجريع خلال اليوم الواحد عند إعطائها بأشكال جرعيّة تقليديّة، إضافة لتأثيرها الدوائيّ واستطباتها المزمنة^[٤].

على الرغم من أنّ أنظمة إيذاء الدواء الفموية تعتبر من أكثر أنظمة إيذاء الدواء قبولاً من قبل المرضى، مع ذلك يُؤخذ على الأشكال الجرعية الفموية التقليدية قدرتها المحدودة على ضبط تحرر الدواء، مما يؤدي إلى تأرجح في التراكيز البلازمية، بسبب معدلات التحرر غير القابلة للتنبؤ بها، وبالتالي انخفاض وصول المادة الفعالة بالتركيز الفعال إلى الموقع الهدف ولا سيما في حال استخدام مواد دوائية لعلاج حالات مرضية مزمنة^[٥، ٦].

هذا ما دفع إلى الاهتمام المتزايد بصياغة الأشكال الجرعية الفموية مضبوطة التحرر زمنياً و/أو مكانياً، وساهم في ذلك التطور في التخصصات الأخرى بشكل متزامن في مجالات الهندسة الكيميائية وعلم المتماثرات والصيدلة الحيوية التي ساعدت بشكل كبير في تطوير الأشكال الجرعية مضبوطة التحرر والسواغات المستخدمة فيها إضافة إلى التعمق في دراسة سلوكها الحيوي، هذا ويمكن ضبط تحرر الدواء بالاعتماد على الضّغط التناضحي، وذلك بالتحكّم بنفاذ الماء إلى الداخل بواسطة غشاء نصف نفوذ، حيث يتحرر المحلول المشبع بالدواء عبر ثقب (أو مسامات) في الغشاء نصف النّفوذ نتيجة الضّغط الهيدروستاتيكيّ المتولّد عن تدفقّ الماء إلى الداخل، إضافة إلى الدّور الذي قد تلعبه آليّة الانتشار في التّحرر^[٧].

طوّرت بداية المضخات التناضحية القابلة للزرع Implantable، ثمّ تمّ تطوير المضخات التناضحية الفمويّة التي تصنّف بشكل أساسي إلى وحيدة الحجرة ومتعددة الحجرات، وتتكوّن من نواة تحوي مادّة دوائيّة قد تكون منحلّة أو غير منحلّة في الماء، ملبسة بغشاء نصف نفوذ أحدث فيه ثقب بأداة ميكانيكية أو بأشعة الليزر لإيصال الدّواء، أو يحتوي على مادّة مشكّلة للمسامات^[٨]. في الواقع يتأثر تحرر الأدوية من هذه الأنظمة، إلى حدّ كبير، بالعوامل الفيزيولوجيّة المختلفة للجهاز الهضمي ويمكن أن تحقّق حركيات تحرر قابلة للتنبؤ بها^[٩].

تتكون المضخة التناضحية وحيدة الحجرة Elementary osmotic pump EOP من نواة حاوية على المادة الدوائية مع العامل التناضحي وملبسة بغشاء نصف نفوذ يحوي على ثقب لإيصال الدواء. بعد التماس مع الوسط المائي وانتشار الماء إلى النواة يتشكل مدرج في الضّغط التناضحي يتم من خلاله التحكم في تحرر الدواء عبر الثقب المحدث مسبقاً في الغشاء نصف النّفوذ^[١٠]. وقد تمّ تصميم المضخة التناضحية مضبوطة المسامية Controlled porosity osmotic pump CPOP بشكل مقارب للمضخة التناضحية وحيدة الحجرة ولكن دون الحاجة لإحداث ثقب في طبقة التلبيس، بل عن طريق تشكيل مسامات من خلال استخدام مادة منحلّة في الماء في صيغة سائل التلبيس، مما ينتج عنه غشاء يحوي على فتحات ذات أبعاد دقيقة بعد انحلالها. بمجرد أن توضع المضغوطة في وسط

الانحلال المائي أو في الأوساط الحيوية يدخل عبرها الماء إلى داخل النواة ليحلّ المادّة الدوائيّة وتتحرر بشكل محلول من هذه المسامات، فيغني ذلك عن الحاجة إلى تصميم نظام تناضحي أكثر تعقيداً^[٨]،^[١١]. هذا ويتعلق معدل دخول الماء بنسبة ونوع العامل التناضحي، كما ويتأثر تحرر الدواء بالعديد من العوامل أهمها الضغط الهيدروستاتيكي الذي يتولّد داخل النظام، عدد المسامات وأبعادها^[٨].

٢. أهميّة وهدف البحث

تكمّن أهميّة البحث في تصميم مضغوطات مطوّلة التّحرّر للدبليتازيم هيدروكلورايد، بشكل مضخة تناضحية تؤمن تحرراً مستقلاً عن العوامل الفيزيولوجيّة وبالنتيجة تحسين مطاوعة المريض، وما لذلك من تأثير على فعالية الخطّة العلاجية للدواء. كما تتميّز CPOP بسهولة التّصنيع مقارنة بباقي أنماط المضخّات التّناضحية، حيث لا حاجة لإحداث ثقب في طبقة التلبّيس أو لآلات ضغط متعددة الطبقات. إن الهدف الأساسي صياغة مضغوطات CPOP للدبليتازيم هيدروكلورايد باستخدام أسيتات السيللوز كمتماثر مشكل لطبقة التلبّيس، نسبة ثابتة من العامل التناضحي (المانيتول) في نواة المضغوطة، وعديد الإيتيلين غليكول PEG6000 كعامل ملدن ومشكل للمسامات في طبقة التلبّيس، ثم تقييم هذه المضغوطات. حيث تم استخدام نسب مختلفة من CA: PEG6000 والتلبّيس بمستويات سماكة مختلفة وتقييم السماكة بالاعتماد على قياس الأبعاد وزيادة الوزن الناتج عن التلبّيس.

٣. موادّ وطرائق البحث

٣.١. موادّ البحث

تمّ الحصول على المادّة الفعالة دبليتازيم هيدروكلورايد بنقاوة ٩٩,٦% من مختبرات Fleming (Telangana, India)، والعامل التناضحي مانيتول من شركة Loba للمواد الكيميائية (Mumbai, India). وتم شراء متماثر أسيتات السيللوز (CA-320S NF-EP) من شركة Eastman للمواد الكيميائية (USA). أما العامل الملدن والمشكل للمسامات وعديد الإيتيلين غليكول تم الحصول عليه بالوزن الجزيئي PEG6000 من مختبرات Sisco (Mumbai, India). وبالنسبة للعامل الرابط السيللوز دقيق التبلور (MCC PH101) تم الحصول عليه من مختبرات Patel للمواد الكيميائية (Gujarat, India). تالك وشمعات المغنيزيوم مصدرها شركة S.D. Fine Chem (Mumbai, India). هذا وكانت جميع المواد الكيميائية الأخرى المستخدمة من الدرجة التحليلية.

٣.٢. طرائق البحث

٣.٢.١. اختبار رطوبة المزيج المعدّ للضّغط

إنّ لرطوبة مزيج المساحيق المعدّ للضّغط تأثيراً هاماً على المواصفات الميكانيكيّة والثباتيّة للمضغوطات الناتجة وانسيابيّة المساحيق المعدّة للضّغط وقابليتها للانضغاط^[١٢]،^[١٣]. تمّ تحديد رطوبة المزيج المعدّ للضّغط باستخدام الميزان الحراريّ IR KERN RH 120-3, Meinerzhagen/Germany، حيث تمّ اعتيان ثلاث عيّات بشكل عشوائيّ من المزيج المعدّ للضّغط قبل الضّغط مباشرة وزن كلّ منها ١٠٠ ملغ، ووُزعت بشكل طبقة رقيقة على الطّبّق المخصّص ضمن حجرة التّجفيف، ثمّ تمّ تحديد محتوى الرطوبة مباشرة عند ثبات النسبة المئويّة المبينة على شاشة الجهاز^[١٤].

٣.٢.٢. تحضير نوى المضغوطات

تم وزن الكمية المطلوبة بدقة من المادة الفعالة ديلتيازيم هيدروكلورايد، العامل التناضحي المانيتول، والعامل الزايط السيللوز دقيق التبلور MCC PH101 من أجل تحضير دفعة واحدة من نوى المضغوطات بعد تجفيف هذه المواد بدرجة حرارة ٤٥ درجة مئوية لمدة ٢٠ دقيقة، وتمت مجانسة أبعادها باستخدام المنخل رقم (٤٠) ومزجها يدوياً لمدة ١٥ دقيقة، بعد ذلك وزنت المزقات التالك وشمعات المغنيزيوم وأضيفت إلى المزيج السابق مع المزج اليدوي مجدداً لمدة ٥ دقائق فقط. تمت عملية الضغط بتطبيق تقنية الضغط المباشر باستخدام آلة الضغط الدوارة والمكابس الدائرية محدبة الوجهين ذات القطر ١٠ ملم Cadmach Machinery Co., Ahmedabad, India، وتم فحص نوى المضغوطات الناتجة عيانياً وقياس أبعادها. يوضح الجدول (١) صيغة نوى المضغوطات المحضرة، علماً أنّ النسبة المستخدمة ١ دواء: ١.٥ عامل تناضحي ثابتة.

الجدول (١): صيغة نوى المضغوطات المحضرة.

المكونات	الكميات (ملغ)
ديلتيازيم هيدروكلورايد	90
مانيتول	135
سيللوز دقيق التبلور PH101	167
تالك	4
شمعات المغنيزيوم	4
وزن نواة المضغوطة	٤٠٠

٣.٢.٢.١. اختبارات المقاومة الميكانيكية

A. اختبار الهشاشة

يُحدّد عدد المضغوطات اللازم لإجراء هذا الاختبار بالاعتماد على الوزن الوسطي للمضغوطة الواحدة حيث يلزم ٢٠ مضغوطة لإجراء الاختبار في حال وزن المضغوطة الواحدة أقل من ٦٥٠ ملغ كما في هذه الدراسة. تم وزن المضغوطات على ميزان حساس بعد إزالة الغبار عنها ثم أُخضعت لاختبار الهشاشة (١٠٠ دورة بمعدل ٢٥ دورة/دقيقة) باستخدام جهاز FAB-2 Friability Tester, Logan Instruments Corp.USA وعند انتهاء الاختبار تم استرداد المضغوطات وإزالة الغبار عنها ثانيةً ووزنها بدقة وحساب النسبة المئوية للفق من الوزن البدئي وفق المعادلة:

$$F (\%) = [(W_1 - W_2) / W_1] * 100$$

حيث: W_1 : وزن المضغوطات قبل الاختبار، W_2 : وزن المضغوطات بعد الاختبار.

يُجرى الاختبار لمرة واحدة ويجب ألا تتجاوز قيمة F ١٠%، ولكن في حال تجاوزت هذه النسبة، يُعاد الاختبار مرتين أُخريين ويُؤخذ المتوسط الحسابي، وتقبل الهشاشة في حال لم يتجاوز المتوسط الحسابي ١٠%^[١٥].

B. اختبار القساوة

أجري على ١٠ نوى مضغوطات تمّ اعتيائها بشكل عشوائي، قيست قساوة كل منها بشكلٍ إفراديٍّ مقدرةً بواحدة كيلوباسكال، وذلك باستخدام جهاز القساوة TBH200, Erweka, Germany. لا توجد لها معايير دستورية حيث تختلف القساوة المرغوبة بحسب وزن، شكل، أبعاد، ونوع المضغوطات.

٣.٢.٢.٢. اختبارات تجانس الوحدات الجرعية

A. اختبار تجانس الوزن

يعبّر تجانس الوزن عن تجانس الوحدات الجرعية عندما تشكّل المادّة الدوائية الجزء الأكبر من وزن المضغوطة، ويعدّ اختباراً أساسياً لمراقبة جودة المضغوطات^[١٣]. أُجري هذا الاختبار بوزن 20 مضغوطة بشكلٍ إفراديٍّ باستخدام ميزان حسّاس Radwag WAS 220/X, Radom, Poland، ثمّ حساب الوزن الوسطي للمضغوطات وانحراف وزن كلّ مضغوطة عن الوزن الوسطي بشكلٍ نسبة مئوية. يسمح دستور الأدوية الأوروبي بانحراف وزن مضغوتين على الأكثر بنسبة مئوية تتعلّق بالوزن الوسطي بشرط ألا يتجاوز انحراف وزن أيّة منهما ضعف هذه النسبة^[١٥].

B. اختبار تجانس المحتوى

تمّ إجراء اختبار تجانس المحتوى على ١٠ مضغوطات بشكلٍ إفراديٍّ وذلك بسحق كل مضغوطة، بعثرتها في ١٠٠ مل من الماء المقطر بالاستعانة بالحمام ذي الأمواج فوق الصوتية ELMA Transsonic 460/H Ultrasonic Bath, Germany، التّمديد وقياس الامتصاصية بمقياس الطيف الصّوتي-JascoV-530/ VIS-spectrophotometer/Japan، وحساب المحتوى بشكلٍ نسبة مئوية^[١٦]. تُعتبر مقبولة بحسب دستور الأدوية الأوروبي إذا كان محتوى الدواء في كل من المضغوطات العشرة يتراوح بين ٨٥-١١٥% من المحتوى الوسطي للدواء^[١٥].

٣.٢.٣. التلبّيس

٣.٢.٣.١. تحضير محاليل التلبّيس

تمّ تحضير محاليل التلبّيس باستخدام متماثر أسيتات السيللوز ومتماثر عديد الإيتيلين غليكول PEG6000. حيث استُخدم مزيج محلات مكوّن من 75% أسيتون + 25% ماء مقطر. تمّت بعثرة حبيبات أسيتات السيللوز في مزيج المحلّات والاستعانة بالحمام ذي الأمواج فوق الصوتية لمدّة ٤٥ - ٦٠ دقيقة حتّى الانحلال الكامل، تلا ذلك إضافة PEG6000 بحسب النسبة المستخدمة والتّحرك حتّى تمام الانحلال. وقد حضرت ٦ صيغ مختلفة كما هو موضح في الجدول (٢). بهدف دراسة تأثير نسبة CA: PEG6000 في الصيغ R₁, R₂, R₃، ودراسة تأثير سماكة طبقة التلبّيس في الصيغ T₁, T₂, T₃.

الجدول (٢): النسب المستخدمة في تحضير محاليل التلبّيس للصيغ المحضرة.

رقم الصيغة	تركيز أسيتات السيللوز (%)	نسبة CA: PEG6000
R ₁	٣	٢:١
R ₂	٣	٤:١
R ₃	٣	٦:١
T ₁	٣	٤:١
T ₂	٣	٤:١
T ₃	٣	٤:١

٣.٢.٣.٢. إجراء عملية التلبّيس

أجريت عملية التلبّيس باستخدام قدر التلبّيس التلقائي الذي ضُبط عند سرعة ١٢٠ دورة/دقيقة، بإرذاذ محلول التلبّيس المحضر وفق الجدول (٢) لكل صيغة على حدة على سطح نوى المضغوطات باستخدام مرّد

يدوي بمعدّل ٣ مل/دقيقة تقريباً، مع التّجفيف يدويّاً باستخدام مصدر حراريّ خارجي بعد كلّ عمليّة إرذاذ حتّى الحصول على طبقة تلبّيس بالسّماكة وزيادة الوزن المطلوبة. بعد الانتهاء من عمليّة التلبّيس تمّ تجفيف المضغوطات الملبّسة الناتجة في الفرن بدرجة حرارة ٥٠°م لمدة ١٠ ساعة.

٣.٢.٣.٣. تقيّم التلبّيس

باستخدام مسطرة قياس الأبعاد Gilbert Digital Electronic Caliper تمّ قياس سماكة 10 مضغوطات بشكلٍ إفراديٍّ من كلّ صيغة قبل التلبّيس، وقياس سماكة 10 مضغوطات بعد التلبّيس، ومنه حساب سماكة طبقة التلبّيس المتشكّلة (بوحدة الميكرن μm)، وفق المعادلة:

$$\text{سماكة طبقة التلبّيس} = (\text{السماكة بعد التلبّيس} - \text{السماكة قبل التلبّيس}) / 2$$

على التوازي تمّ وزن نوى ١٠ مضغوطات بشكلٍ إفراديٍّ قبل التلبّيس من كلّ صيغة، ووزن ١٠ مضغوطات بعد التلبّيس، ومنه حساب النسبة المئوية لزيادة الوزن الناتجة عن التلبّيس وفق المعادلة:

$$\text{زيادة الوزن بعد التلبّيس} (\%) = \frac{(\text{الوزن بعد التلبّيس} - \text{الوزن قبل التلبّيس})}{\text{الوزن قبل التلبّيس}} * 100$$

٣.٢.٤. اختبار الانحلال في الزجاج

أجري اختبار الانحلال باستخدام الجهاز II المجداف بدراسة انحلال ٦ مضغوطات تناضحية من كلّ صيغة في وسط يحوي ٩٠٠ مل من الماء المقطر لمدة ١٢ ساعة^[١٦]، تمّ سحب عيّنات بحجم (٥ مل) بفواصل زمنيّة محدّدة (١، ٣، ٦، ٩، ١٢ ساعة) مع التّعويض ب(٥ مل) من الوسط النقيّ، وترشيحها وإجراء التّمديدات اللازمة ثمّ قياس امتصاصيّتها بمقياس الطيف الضوئيّ عند طول موجة الامتصاص الأعظميّ للدواء في الماء المقطر (٢٣٧ نانومتر)، وحساب الكميّة المتحرّرة، ومنه النسبة المئوية المتحرّرة عند كل فاصل زمني. هذا وتمت مقارنة معايير القبول لنتائج اختبار الانحلال الدّستوري لمحافظة الديلتيازيم هيدروكلورايد مطوّلة التحرر لمدة ١٢ ساعة، لتقيّم النسبة المئوية المتحرّرة من الدّواء عند الفواصل الزّمنيّة الدّستوريّة، الفاصل الأوّل ٣ ساعات (١٠-٢٥%)، ٩ ساعات (45-85%) والفاصل الأخير ١٢ ساعة (لا تقلّ عن ٧٠%).

٣.٢.٥. الدّراسة الإحصائيّة

استُخدم برنامج Excel 2016 في حساب المتوسطات الحسابيّة والانحراف المعياريّ لنتائج البحث، كما واستُخدم برنامج SPSS version 20 لتطبيق اختبارات إحصائيّة لتقييم النتائج. حيث تمّ تطبيق اختبار One-way ANOVA للمقارنة بين عدّة متوسطات حسابيّة، لمقارنة مستويات السّماكة والنسبة المئوية المتحرّرة بين عدّة صيغ عند كلّ فاصل زمنيّ، وذلك بعد تطبيق اختبارات التّوزّع الطّبيعيّ للبيانات وتجانس التّباين. وتمّ اعتماد الفروق الإحصائيّة عند قيم P-value أقلّ من ٠.٠٥.

٤. النتائج والمناقشة

٤.١. رطوبة المزيج المعدّ للضغط

تبيّن أنّ متوسط النسبة المئوية لرطوبة المزيج المعدّ للضغط للعيّنات الثلاث (1.44% ± 0.43).

٤.٢. الفحص العياني لنوى المضغوطات

تمّ الحصول على نوى مضغوطات دائريّة الشّكل محدّبة الوجهين ذات خطّ ناصف ولون أبيض. يُعتبر الشّكل الدائريّ محدّب الوجهين الأقرب إلى الشّكل الكرويّ مناسباً كنواناً للتلبّيس بالطبقة الرقيقة كونه سهل الانسياب والدوران

ضمن قدر التّلبّيس ويزيد فرص تجانس السّماكة ولا سيّما بالنّسبة للجوانب والزّوايا بسبب التوجّه العشوائيّ للمضغوطة في منطقة الإزّداد عند سرعات التّلبّيس المنخفضة والمرتفعة^[17].

٤.٣. تقييم نوى المضغوطات المحضرة

يبين الجدول () نتائج تقييم الدّفعة المحضّرة من نوى المضغوطات من حيث السّماكة، القطر، القساوة والهشاشة. إضافة إلى نتائج اختبارات تجانس الوزن والمحتوى.

الجدول (٣): خصائص نوى المضغوطات المحضرة.

المحتوى (%) *(n=10)	الوزن (ملغ) *(n=20)	الهشاشة (%) (n=20)	القساوة (ملم) *(n=10)	القطر (ملم) *(n=10)	السماكة (ملم) *(n=10)	
100.16 ± 3.19	398.95 ± 6.24	0.23 %	8.48 ± 1.37	١٠.٠٣ ± ٠.١	4.54 ± ٠.٠٧٧	صيغة نوى المضغوطات

*تم التعبير عنها بشكل متوسط حسابي ± انحراف معياري

تعتبر المقاومة الميكانيكية مقبولة حيث أنّ الهشاشة أقل من ١% والقساوة عالية نسبياً. وباعتبار أنّ الوزن الوسطي لنوى المضغوطات أكبر من ٢٥٠ ملغ فإن الانحراف المسموح دستورياً عن الوزن الوسطي هو ٥%، وكانت المضغوطات المحضّرة مقبولة دستورياً إذ تراوحت قيم الانحراف بين (+٢.٥٢% و -٣.٢٥%). وبيّنت نتائج اختبار تجانس المحتوى أنّ النسبة المئوية لمحتوى المادّة الفعّالة في جميع المضغوطات التي خضعت للاختبار ضمن المجال المقبول (٨٥-١١٥%) وبالتالي النتيجة مقبولة.

٤.٤. نتائج تحضير سائل التلبّيس

وُجِدَ أنّ لزوجة محاليل أسيتات السيللوز الأعلى من ٣% غير قابلة للتطبيق من أجل عمليّة تلبّيس يدويّة باستخدام مرّد يدويّ، لذلك تمّ اختيار تركيز ٣% من أسيتات السيللوز. حيث أنّ اللزوجة العالية تسببت بانسداد المرّد، صغر قطر دائرة الإزّداد، وضعف تجانس توزع موادّ التلبّيس على سطح المضغوطات.

٤.٥. نتائج تقييم خصائص التلبّيس للصيغ المحضّرة

يوضح الجدول () سماكة طبقة التلبّيس المقاسة لكل من الصيغ المحضرة والنسبة المئوية لزيادة الوزن الناتج عن التلبّيس.

الجدول (٤): خصائص تلبّيس الصيغ المحضّرة من مضغوطات CPOP.

الصيغة						خصائص التلبّيس
T ₃	T ₂	T ₁	R ₃	R ₂	R ₁	
80 ± 7.7	67 ± 5.9	39 ± 5.6	62 ± 6.5	59 ± 5.0	58 ± 5.3	السماكة (ميكرون) *(n=10)
2.49 ± 0.25	2.11 ± 0.23	1.01 ± 0.20	1.72 ± 0.14	1.70 ± 0.16	1.67 ± 0.16	زيادة الوزن (%) *(n=10)

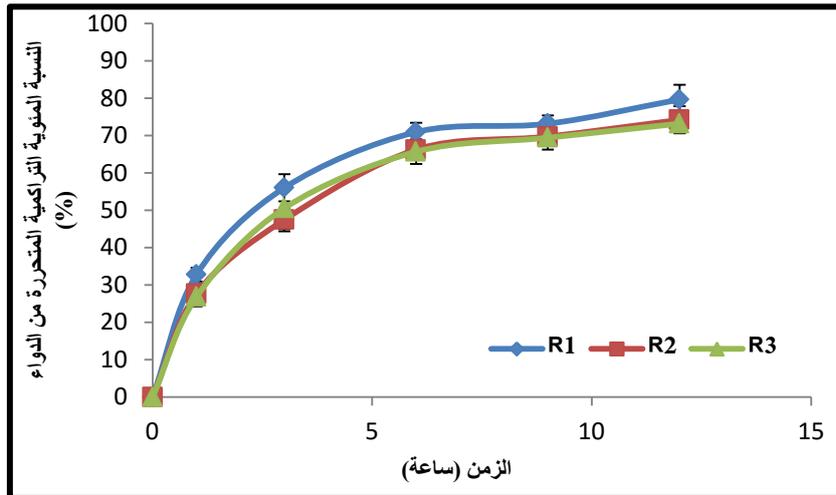
*تم التعبير عنها بشكل متوسط حسابي ± انحراف معياري

٤.٦. نتائج اختبار الانحلال

٤.٦.١. نتائج دراسة تأثير نسبة CA: PEG6000

بتطبيق اختبار One-way ANOVA لمستويات السماكة للصيغ R₁, R₂, R₃ وتبيّن عدم وجود فرق ذي دلالة (P-value=0.176>0.05) وبالتالي تختلف هذه الصيغ فقط بالنسبة CA: PEG6000. يبيّن

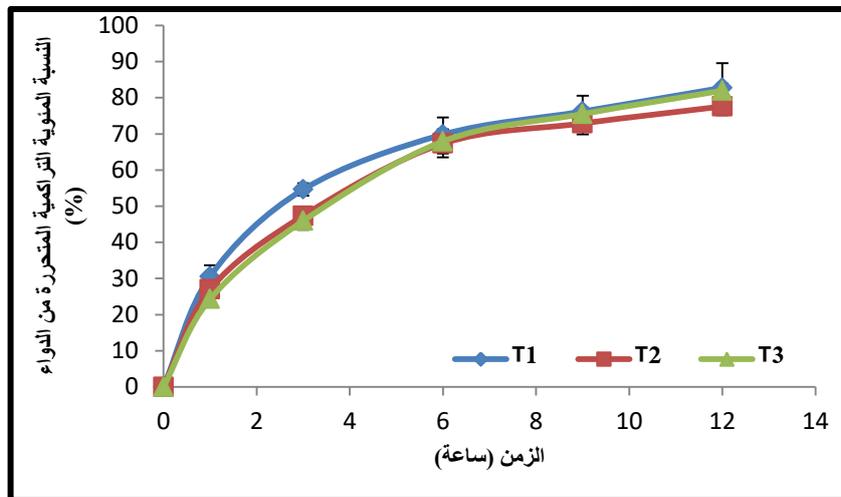
الشكل (١) مخططات الانحلال للصيغ المذكورة، حيث حَققت الصيغ الثلاث تحرراً مطوَّلاً للدواء حتى ١٢ ساعة وكانت النسبة المئوية المتحررة الأكبر من الصيغة R₁ (79.64%) في حين كانت أقلها للصيغة R₃ (73.19%) ونجحت جميعها في تحقيق الشرط الدستوري بتحرر ٧٠% على الأقل من الدواء بعد ١٢ ساعة وكذلك عند الفاصل الزمني ٩ ساعات. ولكن من جانب آخر أظهرت تحرراً سريعاً للدواء حيث تجاوزت ٢٥% عند الفاصل الزمني ٣ ساعات، أقله في الصيغة R₃ (50.55%) ذات النسبة الأكبر (1) PEG (6) CA، وأكبره في الصيغة (٢) PEG (1) CA. وبيّنت الدراسة الإحصائية One-way ANOVA لنتائج التحرر فروقاً ذات دلالة عند كل الفواصل الزمنية باستثناء الفاصل ٩ ساعات مما يدل على أن زيادة نسبة CA: PEG أي بمعنى آخر خفض نسبة العامل المشكل للمسامات أدى إلى تحسين ضبط التحرر وخفض النسبة المئوية المتحررة عند الفاصل الزمني ٣ ساعات وبالتالي ضبط ظاهرة التحرر السريع، بالرغم من ذلك لم يتم ضبط التحرر السريع بشكل كامل فجميعها تجاوزت الحدود الدستورية عند الفاصل ٣ ساعات. تجدر الإشارة إلى أن النسبة المئوية المتحررة في الفاصل الأخير ١٢ ساعة تأثر بفرق إحصائي بين النسبتين الأعلى والأخفض (79.64% و73.19% على التوالي)، كما أن معدل التحرر انخفض في الفواصل الزمنية الأخيرة بسبب انخفاض الضغط التناضحي ولا سيما بعد تحرر سريع للدواء في الفواصل الزمنية الأولى. تتوافق هذه النتائج مع دراسة Bahari وزملائه التي تحرت عن تأثير تركيز العامل المشكل للمسامات ووجدت أن زيادة تركيزه تزيد من معدل تحرر الدواء ولا سيما في الفواصل الزمنية الأولى^[١٨]، كما أن خفض نسبته في محلول التلبس يمكن من ضبط التحرر بشكل أفضل عند نفس مستوى السماكة، والذي قد يعزى إلى زيادة عدد جزيئات العامل المشكل للمسامات بزيادة تركيزه وبالتالي زيادة عدد المسامات المتشكلة بعد انحلاله بالتماس مع الوسط المائي وبنتيجة ذلك زيادة نفاذ الماء عبر طبقة التلبس وتحرر الدواء وهذا ما توصلت إليه دراسة Tonglairoum وزملائه^[١٩]. كما أشارت دراسة Bahari وزملائه إلى أن انخفاض نسبة العامل المشكل للمسامات عن حد معين يؤدي إلى تشقق طبقة التلبس وإغراق الجرعة، ويعزى ذلك إلى عدم مقاومة طبقة التلبس للضغط الهيدروستاتيكي المتولد داخل النظام نتيجة عدم كفاية مساميتها ولا سيما بوجود العامل التناضحي في النواة، في حين أن ارتفاع تركيز العامل المشكل للمسامات يؤدي إلى تشقق طبقة التلبس نتيجة تفكك بنيتها بعد انحلاله^[١٨].



الشكل (١): مخططات الانحلال للصيغ R₁, R₂, R₃.

٤.٦.٢ . نتائج دراسة تأثير سماكة طبقة التلبس

تم تحضير الصيغ T_1 , T_2 , T_3 باستخدام PEG6000 كعامل مشكل للمسامات وبنسبة ثابتة CA (4) PEG6000: (1) ولكن بسماكة متزايدة وبفرق هام إحصائياً بين مستوى السماكة لجميع هذه الصيغ ($P < 0.05$, $value = 0.000$). جميع هذه الصيغ أظهرت تحرراً مطوّلاً للدواء حتى 12 ساعة وكانت أكبر نسبة مئوية متحررة من الدواء من الصيغة T_1 (82.76%) في حين كانت أقلها للصيغة T_3 (81.97%) أي أنّ هذه الصيغ حققت الشرط الدستوري بتحرر 70% على الأقل من الدواء بعد 12 ساعة وكذلك بعد 9 ساعات، أمّا بالنسبة للفواصل الدستوري الأولى 3 ساعات فقد تجاوزت النسبة المئوية المتحررة الحدود المسموحة، أقلها للصيغة T_3 (45.94%) وأكبرها للصيغة T_1 (54.62%). ويوضح الشكل (2) مخططات الانحلال للصيغ الثلاث المذكورة. ودراسة الفروق إحصائياً بتطبيق اختبار One-way ANOVA عند كل الفواصل الزمنية تبين أن معدل التحرر يتناسب عكساً مع مستوى السماكة، ووجدت فروق ذات دلالة عند جميع الفواصل الزمنية وتراوحت قيم P-value بين (0.000 < P < 0.005). تتوافق نتائج تأثير السماكة مع دراسة الباحث Gondaliya وزملائه التي تم فيها التحري عن تأثير السماكة وزيادة الوزن الناتج عن التلبس وتبين أنّ لها تأثيراً هاماً على معدل التحرر الذي تتناسب عكساً مع مستوى السماكة، ويعزى ذلك لزيادة المقاومة لنفاذ الماء إلى داخل المضغوطة كلما زادت السماكة^[20]. كما أن تشكيل طبقة تلبس سميكة جداً يؤدي إلى انخفاض كبير في النسبة المئوية المتحررة في حين أن تشكيل طبقة قليلة السماكة لم يكن كافياً لضبط التحرر كما بينت دراسة الباحث Yang وزملائه^[21]. وفي دراسة Li وزملائه أيضاً تبين أنّ سماكة التلبس المنخفضة تجعل طبقة التلبس أقل مقاومة لتحرر الدواء السريع^[22].



الشكل (2): مخططات الانحلال للصيغ T_1 , T_2 , T_3 .

5. الاستنتاجات والتوصيات

5.1. الاستنتاجات

يعدّ الديلتيازيم هيدروكلورايد دواء مرشحاً للصياغة بشكل مطول التحرر بتصميم مضغوطات CPOP بجرعة 90 ملغ لمدة 12 ساعة باستخدام نسبة 1 دواء: 1.5 مانيتول. كما أن زيادة نسبة PEG: CA من 2:1 إلى 6:1 مكن من ضبط التحرر نسبياً نتيجة ضبط مسامية طبقة التلبس، وسماكة طبقة التلبس تتناسب عكساً مع معدل التحرر.

٥.٢. التوصيات

دراسة متغيرات أخرى مثل نسبة دواء: عامل تناضحي ضمن نواة المضغوطة أو نوع العامل المشكل للمسامات، وزيادة السماكة بشكل أكبر بهدف ضبط التحرر بشكل مثالي.

٥.٣. الشكر

يتوجّه الباحثون بالشكر الجزيل لكل الجهات التي ساهمت في إنجاز هذا العمل وعلى رأسها شركة زين فارما للصناعات الدوائية (طرطوس، سوريا)، شركة هيومن فارما للصناعات الدوائية (طرطوس، سوريا) وشركة بركات للصناعات الدوائية (حلب، سوريا) التي قدمت المادة الفعالة والسواغات إضافة إلى العديد من التسهيلات على مستوى الجانب العملي من البحث.

المراجع

١. MCKEEVER, R. G.; & HAMILTON, R. J. 2020, *Calcium Channel Blockers*. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494080/>
٢. TALREJA, O. and M. CASSAGNOL, *Diltiazem*, in StatPearls. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
٣. Carapeti, E.A., et al., *Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects*. 2000. 43(10): p. 1359-1362.
٤. ADIBKIA, K.; SHOKRI, J.; BARZEGAR-JALALI, M.; SOLDUZIAN, M.; & JAVADZADEH, Y. 2014, *Effect of solvent type on retardation properties of diltiazem HCl form liquisolid tablets*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 113, 10-14.
٥. HAMMAD, T; IBRAHIM, W. and MHANNA, Z. ٢٠١٦, *The Influence of Type and Concentration of Polymer on Furosemide Release from Extended Hard Capsules*. Tishreen University Journal -Medical Sciences Series, 37(6). Retrieved from <http://journal.tishreen.edu.sy/index.php/hlthscnc/article/view/2077>
٦. NYOL, S. and GUPTA, M. M. 2013, *Immediate drug release dosage form: a review*. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 3(2).
٧. THOMBRE, A. G.; WU, X. Y. and AM ENDE, M. T. 2019, *Controlled release technology and design of oral controlled release dosage forms*. Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: Drug Product Design, Development, and Modeling, 381-407.
٨. SAHOO, C. K.; SAHOO, N. K.; RAO, S. R. M.; SUDHAKAR, M. and SATYANARAYANA, K. 2015, *A review on controlled porosity osmotic pump tablets and its evaluation*. Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University, 53(2), 195-205.
٩. MALATERRE, V.; OGORKA, J.; LOGGIA, N. and GURNY, R. 2009, *Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 73(3), 311-323.
١٠. KERALIYA, R. A.; PATEL, C.; PATEL, P.; KERALIYA, V.; SONI, T. G.; PATEL, R. C. and PATEL, M. M. 2012, *Osmotic drug delivery system as a part of modified release dosage form*. International Scholarly Research Notices.
١١. GANESH, N. S.; JACOB, L. and CHANDY, V. 2017, *Review on Controlled porosity osmotic pump tablets and its basic components*. International Journal of Pharmaceutical & Bioscience, 4, 1-14.
١٢. KHAN, K. A.; MUSIKABHUMMA, P. and WARR, J. P. 1981, *The effect of moisture content of microcrystalline cellulose on the compressional properties of some formulations*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 7(5), 525-538.

١٣. AULTON, M.E. and TAYLOR, K. M. G. 2017, Aulton's Pharmaceutics E-Book: the Design and Manufacture of Medicines.
١٤. MADANI, F; HAMMAD, T. and ISMAIL, R. 2015, *Formulation and evaluation of methyl dopa sustained release matrix tablets*. Tishreen University Journal -Medical Sciences Series, 30(3). Retrieved from <http://journal.tishreen.edu.sy/index.php/hlthscnc/article/view/6541>
15. EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 2007, Strasbourg: Council of Europe.
١٦. ENAYATIFARD, R.; SAEEDI, M.; AKBARI, J. and TABATABAEE, Y. H. 2009, *Effect of hydroxypropyl methylcellulose and ethyl cellulose content on release profile and kinetics of diltiazem HCl from matrices*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 8(5), 425-432.
١٧. WILSON, K. E. and CROSSMAN, E. 1997, *The influence of tablet shape and pan speed on intra-tablet film coating uniformity*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 23(12), 1239-1243.
١٨. BAHARI, L. A.; JAVADZADEH, Y.; JALALI, M. B.; JOHARI, P.; NOKHODCHI, A. and SHOKRI, J. 2017, *Nano-suspension coating as a technique to modulate the drug release from controlled porosity osmotic pumps for a soluble agent*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 153, 27-33.
١٩. TONGLAIROUM, P.; PITAKTUNSKUL, B.; NGAWHIRUNPAT, T.; AKKARAMONGKOLPORN, P.; OPANASOPIT, P. and NATTAPULWAT, N. 2018, *Effect of Polyethylene Glycol on Cellulose Acetate Films Designed for Controlled Porosity Osmotic Pump Systems*. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 81(1), 117-123.
٢٠. GONDALIYA, D. and PUNDARIKAKSHUDU, K. 2003, *The fabrication and evaluation of the formulation variables of a controlled-porosity osmotic drug delivery system with diltiazem hydrochloride*. Pharmaceutical technology, 27(9), 58-68.
٢١. YANG, C.; JI, X.; PAN, W.; LIU, Y.; ZHOU, L.; CHEN, Q. and TANG, X. 2018, *Paliperidone ascending controlled-release pellets with osmotic core and driven by delayed osmotic pressure*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 48, 193-199.
٢٢. LI, G.; WANG, Y.; CHEN, H.; LENG, D.; MA, P. et al. 2015, *Can semipermeable membranes coating materials influence in vivo performance for Paliperidone tri-layer ascending release osmotic pump tablet: In vitro evaluation and in vivo pharmacokinetics study*. Asian journal of pharmaceutical sciences, 10(2), 128-137.