

تقييم تأثير مشاركة هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز مع مشتقات عديد الميثاكريلات في التحرر المضبوط لكيتوبروفن من أقراص القالب

عيسى حسن*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: ضبط تحرر دواء كيتوبروفن عن طريق صياغته في أقراص قالب تحوي على مشاركة بين بلمرات مختلفة وبنسب متغايرة. هدفت هذه الدراسة إلى تفصي تأثير مشاركة مشتقات عديد الميثاكريلات (Eudragit RS, RL & L100) مع بلمر محب للماء HPMC في ضبط تحرر كيتوبروفن من أقراص القالب إذ اختبرت أربعة أنواع مختلفة للزوجة من الـ HPMC.

مواد البحث وطرائقه: حضرت أربع مجموعات من أقراص كيتوبروفن (200 ملغ) تحوي على نسب مختلفة من البلمرات المدروسة، ثم أجريت للأقراص فحوص فيزيائية، وفحص الذوبان بحسب دستور الأدوية الأمريكي (USP32)، كما حللت أنماط حركية التحرر للكيتوبروفن من الأقراص المحضرة.

النتائج: أظهرت نتائج دراسة مخططات تحرر الدواء من أقراص القالب الحاوية على الـ HPMC وحده وجود قفزة بدئية سريعة خلال الساعة الأولى لتحرر كيتوبروفن من القالب، ثم حدوث تباطؤ في تحرر الدواء مع مرور الزمن، إذ تبين أن نمط هذا التحرر لا يتناسب مع تحرر من الرتبة صفر، في حين أظهرت مخططات تحرر كيتوبروفن من أقراص القالب التي جرت فيها مشاركة الـ HPMC مع نسب مختلفة من مشتقات عديد الميثاكريلات (Eudragit) عدم وجود قفزة بدئية سريعة خلال الساعة الأولى من التحرر، إذ يتعلق التحرر مع مرور الزمن هنا بنوع البلمر المدروس، وبنسبة المشاركة بين البلمرين، وبلزوجة بلمر الـ HPMC المشارك ضمن القالب.

الاستنتاج: تبين أن كلاً من معادلة التحرر من الرتبة صفر، ومعادلة (كورس ماير وبيباس) كانتا ملائمتين لأغلب نتائج الذوبان لأقراص كيتوبروفن المدروسة مع قيم لمعامل التحديد R^2 ($0.95 < R^2 < 0.99$). كما لوحظ ازدياد في قيمة معامل التحديد (R^2) وفق معادلة التحرر من الرتبة صفر لدى مشاركة البلمرات في القالب مقارنة بصيغ القوالب التي تحوي على بلمر الـ HPMC وحده.

الكلمات المفتاحية: أقراص القالب، التحرر المضبوط، كيتوبروفن، هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز HPMC، معدل الذوبان.

* قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة دمشق.

Evaluation the Influence of HPMC Combination With Polymethacrylates in Ketoprofen Controlled Release Matrix Tablets

Eisa Hassan*

Abstract

Background & Objective: For controlling the release of Ketoprofen from matrix tablets, combinations between different polymers in different ratio were formulated.

Aim: The aim of this study is to investigate the applicability of HPMC combination with Polymethacrylates (Eudragit RS, RL & L100) for controlling the release of ketoprofen from matrix tablets. Four types of HPMC with different viscosities were tested in the study.

Methods & Materials: Four groups of ketoprofen tablets (200 mg) containing different ratios of polymers were prepared. The tablets were tested for: physical characteristics and dissolution test according to USP 32. The kinetics of ketoprofen release from the tablets was analyzed using different drug release models.

Results: The results of drug release profiles showed an initial rapid burst occurs in the first hour for matrices that consist of HPMC alone, then the release decrease during the time, it is not a suitable for Zero-order kinetic mechanism, but the initial rapid burst did not occur in the first hour for matrices that consist of HPMC combination with Polymethacrylates. The drug release during the time differs according to the type of studied polymer and the percentage of the two polymers and viscosity of the interested HPMC within the matrix.

Conclusion: The zero order and (Korsmeyer and Peppas) equations were suitable for the most of dissolution data from matrix tablets ($0.95 < R^2 < 0.99$). The value of correlation Factor (R^2) according to zero order kinetic increases in polymer combinations comparison to formulas that consist of HPMC alone.

Key words: Controlled release · Matrix tablets · Ketoprofen · HPMC · dissolution rate.

* Dept. of Pharmaceutics & Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy - Damascus University.

مقدمة:

الكيتوبروفن هو مضاد التهاب لاستيروئيدي، يمتص من السبيل المعدي المعوي، ويصل تركيزه البلازمي الأعظمي خلال (0.5- 2) ساعة بعد الإعطاء الفموي، يراوح نصف العمر الحيوي له في البلازما بين 1.5 - 4 ساعات. كيتوبروفن غير منحل عملياً في الماء. يعطى الكيتوبروفن عن طريق الفم بجرعة يومية 100 - 200 ملغ مقسمة على 2 - 4 جرعات، لذلك فهو يعدُّ من الأدوية المناسبة التي تصاغ في أشكال جرعية فموية مضبوطة التحرر بجرعة 200 ملغ (Profenid SR200®) والتي تؤخذ مرة واحدة في اليوم للمحافظة على تركيز علاجي ثابت في البلازما، مما يحسن من مطاوعة المريض^{1,2}.

يعدُّ الـ HPMC من البلمرات الأليفة للماء والقابلة للانتباج به، وهو يستخدم بشكل واسع في ضبط تحرر الأدوية من الصيغ الصيدلانية الفموية ذات نمط القالب إذ يعتمد التحرر من القوالب التي تحتويه على نسبة البلمر في القالب وعلى لزوجة البلمر³.

يرتبط المعدل الذي يجري به تحرر الدواء من قوالب الـ HPMC الأليفة للماء والقابلة للانتباج بعدة عمليات منها: تميته البلمر الذي يؤدي إلى الانتباج، وانتشار الدواء من البلمر المتميه، وذوبانية الدواء، وتآكل البلمر. ومن الممكن أن تحدث بعض هذه العمليات في وقت واحد في أثناء تحرر الدواء^{4,5}.

يعدُّ تأمين قوالب ذات تحرر مضبوط باستخدام الـ HPMC وحده التي تحرر الكمية المناسبة من الدواء بشكل مستقل عن كمية الدواء في القالب ضمن المدد الزمنية المطلوبة أمراً صعب التحقيق.

لذلك كان الهدف من هذه الدراسة هو تقصي تأثير مشاركة مشتقات عديد الميثاكريلات (مركبات الـ Eudragit) مع بلمر الـ HPMC في ضبط آلية تحرر

كيتوبروفن من أقراص القالب التي تحوي على بلمر الـ HPMC وحده أو بالمشاركة مع بلمرات الـ Eudragit بنسب مختلفة.

مواد البحث وطرقه:**المواد:**

كيتوبروفن (Keto) من شركة (Menarini, Italy)؛ أنواع لهيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز HPMC من شركة (SHIN-ETSU CHEMICAL CO. LTD, JAPAN)؛ مشتقات عديد الميثاكريلات (RS,RL & L100 Eudragit) من شركة (Röhm GmbH, Germany)؛ السلولوز دقيق التبلور Avicel PH101 (MCC) من شركة (FMC Biopolymer, Ireland).

الأجهزة:

جهاز قياس القساوة والسماعة للأقراص (ERWEKA TBH 30, Germany)، جهاز فحص الذوبان (ERWEKA DT 70, Germany)، جهاز قياس الطيف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية (UV/VIS. CECIL CE 9200)، ميزان حساس بدقة تعادل $0.1 \pm$ ملغ (UK SARTORIUS ED224S 220 g, Germany)، ميزان حساس بدقة تعادل $0.01 \pm$ غ (SARTORIUS GT 320-G, Germany)، آلة ضغط مخبرية وحيدة المكبس (Germany ERWEKA® AR 402. type EK, Germany).

الطرائق:**1- تحضير مختلف الصيغ المقترحة لأقراص كيتوبروفن:**

حضرت الأقراص باستخدام كيتوبروفن كمادة فعالة (200 ملغ/مضغوظة) وعدة أنواع من البلمرات، أمّا السلولوز دقيق التبلور (MCC) فقد استخدم كعامل ممدد. نسبة المادة الفعالة تساوي 40% من وزن القرص. أستخدم مزيج من حمض ستياريك stearic acid وايروزيل 200 (ثاني أكسيد السيليكون) بنسبة (1:1) كمزلق lubricant وكمضاد

المجموعة الثالثة (M): البلمر المدروس (X) هو Eudragit RL.

المجموعة الرابعة (N): البلمر المدروس (X) هو Eudragit L100.

2- الفحوص الفيزيائية للأقراص:

أجريت فحوص تجانس الوزن، القساوة و الهشاشة للأقراص المدروسة.

3- دراسة تحرر المادة الفعالة في الزجاج In Vitro (اختبار الذوبان Dissolution Test) في دائرة فسفات البوتاسيوم والصدويوم بحسب متطلبات دستور الأدوية الأمريكي (USP32 2009) (13):

أنجزت دراسات الذوبان في وسط 900 مل من دائرة فسفات الصدويوم و البوتاسيوم $pH = 7.5 \pm 0.1$ ، باستخدام طريقة المجداف، بسرعة دوران 100 rpm (دورة / دقيقة) ودرجة حرارة 37 ± 0.5 م°.

حدد تركيز كيتوبروفن المتحرر بقياس امتصاصه باستخدام مقياس الطيف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية (CECIL CE 9200) عند طول موجة 260 نانومتراً.

4- دراسة أنماط حركية التحرر (5,6,7):

حلل نمط حرائك تحرر كيتوبروفن من مختلف الأقراص المدروسة باستخدام عدة نماذج للتحرر (معادلة الرتبة صفر، ومعادلة الرتبة واحد، ومعادلة هيغوشي، ومعادلة هكسون كراول ومعادلة كورس ماير وبيباس).

الدراسة الإحصائية:

و قد جرت وفق اختبار ستيودنت ثنائي الذيل بمستوى دلالة $(p < 0.05)$ على النحو الآتي:

1- يحسب التباين المشترك للعينتين بالقانون:

$$S_c^2 = \frac{(n-1)s_1^2 + (n-2)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

للاللتصاق Antiadherent. وزن الأقراص المحضرة 505 ملغ (± 25 ملغ) وقطرها 12 ملم. استخدمت دائماً المساحيق ذات أبعاد الأجزاء أقل من 90 ميكرون فقط، جرى وزن كل مسحوق على حدة بدقة، ثم مزجت جميع مكونات الصيغة كلها، عدا المزلق، في هاون مدة 15 دقيقة، ثم قمنا بالمزج باليد مدة 10 دقائق أخرى. ثم أضيف المزيغ المزلق بعد ذلك لمزيغ المساحيق مع متابعة المزج اليدوي خلال دقيقتين.

أنتجت الأقراص بطريقة الضغط المباشر بواسطة آلة ضغط مخبرية وحيدة المكبس باستخدام قالب ضغط ذي وجهين مسطحين (مكابس دائرية المقطع، وذات وجهين مسطحين)، وحجرة قطرها 12 ملم. عدلت قوة الضغط بحيث تتلاءم مع ارتفاع المكبس السفلي ونوع البلمر المستخدم بحيث يتم الحصول على أقراص ذات قساوة تراوح ما بين 18-14 كيلو نيوتن. الجداول (1 و 2) توضح صيغ المجموعات الأربع من أقراص الكيتوبروفن المدروسة.

الجدول (1): صيغ الأقراص التي تحوي على بلمرات الـ HPMC مختلفة اللزوجة دون مشاركة (صيغ المجموعة الأولى).

Set A	مغ Keto	مغ HPMC E50	مغ MCC
1a	200	100	200
Set B	مغ Keto	مغ HPMC K100	مغ MCC
1b	200	100	200
Set C	مغ Keto	مغ HPMC K15M	مغ MCC
1c	200	100	200
2c	200	150	150
3c	200	200	100
Set D	مغ Keto	مغ HPMC K100M	مغ MCC
1d	200	100	200

الجدول (2): صيغ الأقراص التي تحوي على الـ HPMC

بالمشاركة مع البلمر المدروس (X).

Set X	X (mg)	HPMC K15M (mg)	HPMC K100 (mg)	HPMC K100M (mg)
1x	200	0	0	0
2x	150	50	0	0
3x	100	100	0	0
4x	50	150	0	0
5x	100	0	100	0
6x	100	0	0	100

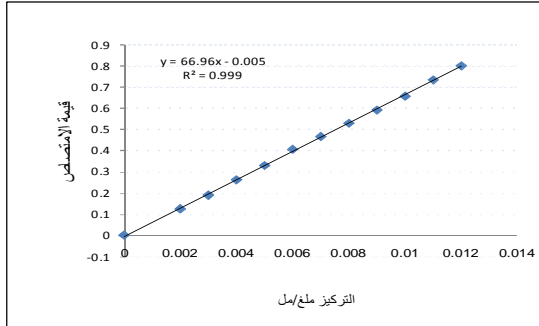
المجموعة الثانية (L): البلمر المدروس (X) هو

Eudragit RS

نسبة 40% من بلمر الـ HPMC دون مشاركة، مقارنة بالصيغ التي تحوي بلمرات عديد الميثاكريلات مع بلمر الـ HPMC.

نتائج دراسات فحص الذوبان للأقرص المدروسة كلها:

حضرت سلسلة معيارية بتركيز مختلفة من كيتوبروفن، تبدأ من التركيز 0.002 ملغ/مل من المادة المعيارية، وتصل إلى 0.012 ملغ/مل، ثم قيس الامتصاصية الموافقة لكل محلول في السلسلة ودراسة العلاقة بين التركيز والامتصاص للوقوف على خطية الطريقة وحساسيتها وشدة الارتباط بين القيم (الشكل رقم 1).



الشكل (1): منحني السلسلة المعيارية لكيتوبروفن في وسط دائرة فوسفاتية pH=7.5

يلاحظ من الشكل رقم (2) أنه عند بدء اختبار الذوبان و تماس القرص مع وسط الذوبان تبدأ عملية قبط الماء وتشكل الطبقة الهلامية، تزداد سرعة تشكل الطبقة الهلامية مع زيادة لزوجة البلمر أو مع زيادة تركيز الـ HPMC أو باختلاف نوع الـ HPMC المستعمل. نلاحظ أنه خلال الزمن اللازم لإماهة البلمر و حدوث عملية الانتباج يحدث تحرر بدئي للدواء (قفزة)، يزداد هذا التحرر البدئي بزيادة انحلالية الدواء في الوسط و بزيادة نسبة الدواء ضمن القرص، و كذلك بزيادة المساحة السطحية للقرص الشكل². يتناقص التحرر البدئي للدواء بزيادة لزوجة البلمر (زيادة في سرعة الإماهة وتشكل الطبقة الهلامية) أو عند زيادة نسبة البلمر ضمن القرص (زيادة النسبة السطحية للبلمر تؤدي إلى تقارب جزيئات البلمر من بعضها ومن ثم تشكل طبقة هلامية مستمرة)⁸.

2- تحسب T بالقانون:

$$T = \frac{1\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{Sc \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

3- تقارن t المحسوبة بالقانون مع t الجدولية وتفسر النتيجة كما يأتي:

t (المحسوبة) > t (الجدولية): لا يوجد فرق جوهري بين المتوسطين.
t (المحسوبة) < t (الجدولية): يوجد فرق جوهري بين المتوسطين.

تحسب t الجدولية، بالرجوع إلى جداول توزيع ستودنت، الموافقة لمستوى دلالة (P < 0.05) ودرجات حرية (n1 + n2).

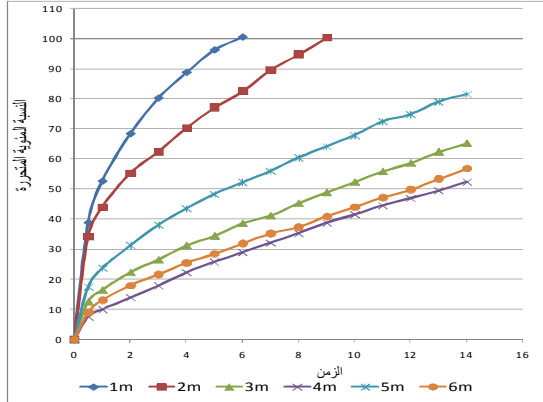
النتائج:

نتائج الاختبارات الفيزيائية للأقرص:

أظهرت الصيغ المدروسة جميعها نتائج مقبولة في فحص تجانس الوزن، أنجز الاختبار وفق الطريقة الدستورية (USP30) حيث يجري وزن 20 قرصاً منتقاة عشوائياً بشكل إفرادي من كل صيغة مدروسة، وذلك باستخدام ميزان حساس (SARTORIUS ED 224S) و بدقة تعادل 0.1 ملغ، ويحسب الاختلاف عن الوزن الوسطي المقرر، ويقارن بالقيمة المقابلة في المعطيات الدستورية (يسمح باختلاف في الوزن أي بانحراف نسبي ±5% عن الوزن الوسطي المقرر للقرص في حال كان وزن القرص أكبر من 500 ملغ)، وتحسب قيم الانحراف المعياري (SD) عن الوزن الوسطي المحسوب.

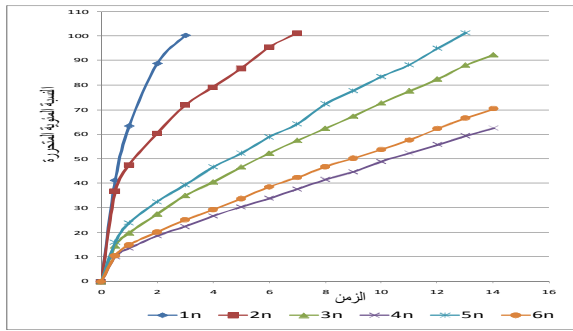
كانت الأوزان جميعها ضمن الحدود الدستورية المقبولة (13). واستعملت الأقرص من هذه الصيغ المدروسة فقط في فحوص الهشاشة والقساوة. قيم الهشاشة جميعها كانت ضمن الحدود المقبولة دستورياً وبشكل عام كانت قيم الهشاشة أعلى وقيم القساوة أقل في الصيغ التي تحوي

تقييم تأثير مشاركة هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز مع مشتقات عديد الميثاكريلات في التحرر المضبوط لكيتوبروفن من أقراص القالب



الشكل (4): مقارنة بين مخططات الذوبان لصيغ المجموعة الثالثة الحاوية على بلمر الـ (Eudragit RL)

مخطط فحص الذوبان لأقراص المجموعة الرابعة:

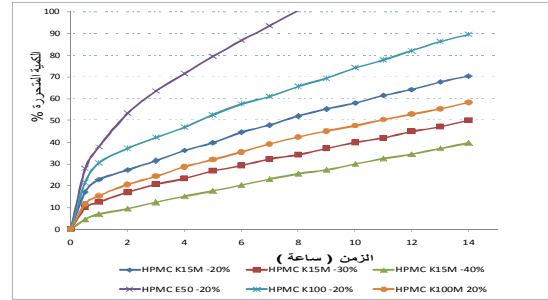


الشكل (5): مقارنة بين مخططات الذوبان لصيغ المجموعة الرابعة الحاوية على الـ (Eudragit L100) .

نتائج دراسة أنماط حرانك تحرر كيتوبروفن من الصيغ المدروسة كلها (المجموعات الأربع):

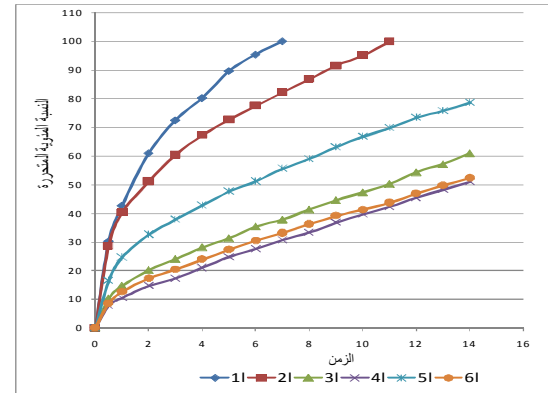
بعد حدوث الانتاج وتشكل الطبقة الهلامية يتعلق تحرر الدواء بقوة الطبقة الهلامية المتشكلة، أي بسماكة ولزوجة واستمرارية الطبقة الهلامية ومقاومتها للتآكل السطحي.

مخطط فحص الذوبان لأقراص المجموعة الأولى:



الشكل (2) : مقارنة بين مخططات الذوبان لصيغ المجموعة الأولى (1a, 1b, 1c, 2c, 3c, 1d)

مخطط فحص الذوبان لأقراص المجموعة الثانية:



الشكل (3): مقارنة بين مخططات الذوبان لصيغ المجموعة الثانية الحاوية على الـ (Eudragit RS)

مخطط فحص الذوبان لأقراص المجموعة الثالثة:

الجدول (3): يوضح أنماط حرانك تحرر كيتوبروفن من أقراص المجموعة الأولى الحاوية على نسب مختلفة من بلمرات الـ HPMC مختلفة اللزوجة:

الصيغة	Korsmeyer and Peppas			Hixon and crowel		Higuchi		First Order		Zero Order	
	R2	K	n	R2	K	R2	K	R2	K	R2	K
1a	0.99	5.54	0.47	0.918	0.03	0.999	4.723	0.883	0.03	0.970	0.40
1b	0.98	4.02	0.48	0.937	0.019	0.993	3.181	0.899	0.022	0.985	0.227
1c	0.98	2.90	0.49	0.948	0.018	0.991	2.468	0.916	0.020	0.988	0.175
2c	0.98	1.32	0.57	0.947	0.015	0.989	1.613	0.908	0.017	0.992	0.110
3c	0.99	0.35	0.73	0.949	0.012	0.979	1.101	0.896	0.013	0.997	0.068
1d	0.99	1.60	0.54	0.933	0.016	0.995	1.932	0.892	0.018	0.985	0.131

نلاحظ من الجدول (3) أن الصيغ (1a,1b,1c,1d) التي تحوي على نسبة منخفضة (20%) من بلمر الـ HPMC قد أظهرت قيمة مرتفعة لمعامل التحديد R^2 وتناسباً مع معادلة هيغوشي، وذلك يتوافق مع نتائج معادلة كورس ماير وبيباس (نمط فيكي) ما عدا الصيغة (1d) فقد أبدت تحرراً شاذاً. إن التوافق مع معادلة هيغوشي يشير إلى أن معدل التححرر سيصبح أبداً مع مرور الزمن نتيجة ازدياد طول ممر الانتشار¹². من الجدول (3) نلاحظ أيضاً أن

الجدول (4): يوضح أنماط حرائك تححرر كيتوبروفن من أقراص صيغ المجموعة الثانية (L).

الصيغة	Zero Order		First Order		هيفوشي		كورس ماير وبيباس		
	R2	K	R2	K	R2	K	R2	K	n
1I	0.942	0.470	0.852	0.036	0.992	5.284	0.996	9.04	0.42
2I	0.950	0.332	0.848	0.026	0.996	4.331	0.998	7.67	0.40
3I	0.991	0.126	0.980	0.018	0.989	1.906	0.994	1.30	0.60
4I	0.997	0.975	0.911	0.016	0.981	1.512	0.987	0.74	0.66
5I	0.970	0.193	0.853	0.020	0.998	2.793	0.997	3.40	0.48
6I	0.990	0.108	0.885	0.017	0.991	1.645	0.995	1.04	0.60

نلاحظ من الجدول (4) أعلاه أن الصيغتين^{21,11} قد أظهرتا قيمة معامل تحديد مرتفعة و تناسبت مع معادلة هيغوشي، أما الصيغتان^{31,41} فقد أظهرتا قيمة معامل تحديد مرتفعة وتناسبت مع معادلة التححرر من الرتبة صفر. إن قيمة المعامل R^2 وفق معادلة هيغوشي قد تناقصت مع زيادة نسبة المشاركة لصالح الـ HPMC في القالب، أما قيمة R^2 وفق معادلة التححرر من الرتبة صفر فتزايدت مع زيادة نسبة المشاركة لصالح الـ HPMC في القالب.

الجدول (5): يوضح أنماط حرائك تححرر كيتوبروفن من أقراص صيغ المجموعة الثالثة (M).

الصيغة	Zero Order		First Order		هيفوشي		كورس ماير وبيباس		
	R2	K	R2	K	R2	K	R2	K	n
1m	0.942	0.593	0.872	0.042	0.991	6.096	0.997	13.32	0.36
2m	0.977	0.406	0.910	0.032	0.998	4.797	0.995	8.13	0.41
3m	0.992	0.143	0.904	0.018	0.989	2.106	0.991	1.65	0.57
4m	0.993	0.098	0.895	0.016	0.987	1.553	0.990	0.69	0.66
5m	0.977	0.196	0.873	0.021	0.998	2.834	0.997	3.25	0.49
6m	0.993	0.114	0.892	0.017	0.987	1.737	0.993	1.02	0.63

يُلاحظ من الجدول (5) أعلاه بأن الأقراص التي تحوي على نسبة 40% من بلمر الـ Eudr. RL أظهرت تحرراً وفق فيك، أي إنَّ التحرر يتم بالانتشار عبر القالب وفق فيك (مع قيمة معامل تحديد R2 أكبر من 0.95 للصيغ M المدروسة جميعها).

لدى مشاركة البلمرين (Eudragit RL : HPMC K15M) بنسبة (10%:30%) في الصيغة (2m) أو البلمرين

الجدول (6): يوضح أنماط حرائك تحرر كيتوبروفن من أقراص صيغ المجموعة الرابعة (N).

الصيغة	Zero Order		First Order		هيوغوشي		هيسون كراول			كورس ماير وبيباس		
	R2	K	R2	K	R2	K	R2	K	n	R2	K	نمط التحرر
1m	0.922	0.981	0.831	0.078	0.983	7.661	0.855	0.074	0.49	0.983	11.34	فكي
2m	0.973	0.506	0.911	0.037	0.999	5.485	0.935	0.035	0.398	0.998	9.34	فكي
3m	0.993	0.139	0.895	0.020	0.988	2.826	0.941	0.017	0.62	0.993	1.49	شاذ
4m	0.997	0.123	0.915	0.017	0.981	1.884	0.956	0.015	0.64	0.986	0.99	شاذ
5m	0.993	0.210	0.896	0.021	0.986	3.204	0.944	0.019	0.63	0.993	1.81	شاذ
6m	0.995	0.135	0.904	0.996	0.983	2.092	0.950	0.016	0.66	0.99	0.99	شاذ

تحدد مرتفعة، وتوافقت جميعها مع معادلة هيسون كراول^{7,5}، وهذا يدلُّ بدوره على أهمية عملية تآكل القوالب المدروسة في ضبط التحرر.

المناقشة:

المجموعة الأولى:

يلاحظ من الشكل (2) الذي يوضح مخطط فحص الذوبان لهذه المجموعة تناقصاً في معدل التحرر مع تقدم الزمن، لكن نسبة التغير في معدل التحرر تتخفف مع زيادة نسبة البلمر، إذ كلما زاد تركيز البلمر في القرص تقاربت نسبة معدل التحرر ضمن فواصل زمنية متساوية.

- تظهر مخططات التحرر للصيغ 1b, 1c, 1d (أي عند نسبة ثابتة لبلمر الـ HPMC = 20% لكن مع اختلاف في اللزوجة) يتناقص معدل تحرر الدواء بعد حدوث الانتباج مع مرور الزمن، لكن نسبة هذا التحرر تنقص مع زيادة لزوجة البلمر، لأن زيادة اللزوجة تشكل طبقة هلامية ثابتة أكثر، أي يكون تآكل الطبقة الهلامية أبطأ، ومن ثمَّ

نلاحظ من الجدول رقم (6) أنَّ الصيغتين (1n, 2n) قد أظهرتا قيم معامل تحديد مرتفعة وتناسبت مع معادلة هيوغوشي، أمَّا باقي الصيغ N فقد أظهرت قيم معامل تحديد مرتفعة وتناسبت جميعها مع معادلة التحرر من الرتبة صفر. نلاحظ أيضاً من الجدول (6) أن قيمة المعامل R2 وفق معادلة هيوغوشي تتناقص مع زيادة نسبة المشاركة لصالح الـ HPMC في القالب، في حين قيمة R2 وفق معادلة التحرر من الرتبة صفر تتزايد مع زيادة نسبة المشاركة لصالح الـ HPMC في القالب.

إن التغير من نمط الانتشار وفق فيك (زيادة طول ممرات الانتشار مع مرور الزمن) إلى نمط التحرر من الرتبة صفر كنتيجة لطول ممر انتشار ثابت يؤمنه تحرر الـ Eudr.L100 من القالب، أي عندما تبقى سماكة الطبقة الهلامية ثابتة، ومن ثمَّ طول ممرات الانتشار يبقى ثابتاً.

أعطت معظم الصيغ المدروسة في هذا البحث التي أبدت توافقية عالية مع نمط التحرر من الرتبة صفر قيم معامل

مجال الزوجة المدروس الذي يساوي 15000 ميلي باسكال، أو عند مجال الزوجة الأقل من 15000 ميلي باسكال لبلمر الـ HPMC.

- إن مشاركة البلمرين (Eudragit RS : HPMC K15M) بنسبة كلية 40% من وزن القرص و بنسبة مشاركة (30% : 10%) لا تؤدي إلى فارق يعتد به إحصائياً في التغيير بمعدل تحرر الدواء من الصيغة (2c) التي تحوي على بلمر الـ (HPMC K15M) بنسبة 30% فقط (الجدول 1).

المجموعة الثالثة:

نلاحظ من مخطط فحص الذوبان لأقرص هذه المجموعة الموضح في الشكل (4) ما يأتي:

- إن فعالية المشاركة كانت بإنقاص التحرر البدئي (خلال الساعة الأولى) نتيجة زيادة نسبة البلمرات السطحية المعيقة للتحرر ريثما يتم انتاج الـ HPMC وتشكل الطبقة الهلامية. ولا يظهر هذا التأثير عند مستوى لزوجة عالية لبلمر الـ HPMC (100000 ميلي باسكال)، ولا تبدي المشاركة هنا فعالية في إنقاص التحرر الكلي للدواء بسبب النفوذية العالية لبلمر الـ Eudragit RL.

- إن مشاركة البلمرين (Eudragit RL : HPMC) بنسبة كلية 40% من وزن القرص بنسبة مشاركة ثابتة (20% : 20%) لكل منهما لا تؤدي إلى فارق يعتد به إحصائياً في التغيير بمعدلات التحرر مقارنة بالأقرص التي تحوي أحد البلمرين بنسبة 20% من دون مشاركة عند كامل مجال الزوجة المدروس لبلمر الـ HPMC. إن الاختلاف في نتائج المشاركة لكل من الـ Eudr.RS والـ Eudr.RL مع الـ HPMC يُعزى إلى الاختلاف في النفوذية المرتفعة للإيدراجيت RL عنه في الإيدراجيت RS¹⁶.

- إن مشاركة البلمرين (Eudragit RL: HPMC K15M) بنسبة كلية 40% من وزن القرص و بنسبة مشاركة

فإن معدل تحرر الدواء يتناقص بزيادة الزوجة (الشكل 2).

- إن تأثير زيادة تركيز البلمر في إطالة تحرر الدواء يكون نتيجة إطالة المدة الزمنية المطلوبة للوصول إلى تركيز فك التشبيك لسطح القرص نتيجة تطور الحاجز المستمر، الذي بدوره يعادل مقاومة أكبر للتآكل السطحي (الصيغ 3c, 2c, 1c) الجدول (1).

- أظهرت الدراسة الإحصائية أنه يوجد فارق يعتد به إحصائياً عند النقاط الزمنية (2-14) بين الصيغتين (1c, 1b) وعند النقاط الزمنية (4-14) بين الصيغتين (1c, 1d)، وكذلك عند النقاط الزمنية جميعها بين الصيغتين (1c, 2c)، لكن لا يوجد أي فارق يعتد به إحصائياً بين الصيغتين (2c, 3c).

المجموعة الثانية:

نلاحظ من الشكل (3) ما يأتي:

- عند مشاركة البلمرين (HPMC : Eudr.RS) ضمن نسب مشاركة مناسبة لكل منهما في القالب ومع لزوجة مناسبة لبلمر الـ HPMC، يعمل الـ Eudr.RS الموجود على سطح القالب على إنقاص التحرر البدئي ريثما يتم انتاج الـ HPMC وكذلك يعمل الـ Eudr.RS الموجود في القنوات الشعرية الدقيقة في القالب التي تتشكل ضمن الطبقة الهلامية على إنقاص انتشار الدواء المنحل عبر هذه القنوات¹⁴ ومن ثم تغلب هنا آلية التحرر بواسطة تآكل الطبقة الهلامية لبلمر الـ HPMC على آلية التحرر عبر الانتشار وتنتقل آلية التحرر من الانتشار وفق هيغوشي إلى آلية التحرر من الرتبة صفر (الصيغة 41)^{14, 15}.

- إن مشاركة البلمرين (Eudr.RS: HPMC) بنسبة كلية 40% من وزن القرص و بنسبة مشاركة ثابتة (20% : 20%) لكل منهما تؤدي إلى فارق يعتد به إحصائياً في التغيير بمعدلات التحرر مقارنة بالأقرص التي تحوي على أحد البلمرين فقط بنسبة 20% من دون مشاركة عند

(30% : 10%) لكل منهما لا تؤدي إلى فارق يعتد به إحصائياً في التغيير بمعدل تحرر الدواء من الصيغة التي تحوي بلمر الـ HPMC K15M بنسبة 30% فقط.

• المجموعة الرابعة:

نلاحظ من مخطط فحص الذوبان لهذه المجموعة (الشكل 5) ما يأتي:

- إن نسبة 40% من بلمر الـ Eudr.L100 لم تكن قادرة على ضبط التحرر أكثر من 3 ساعات، ويعزى ذلك لذوبان البلمر في وسط الذوبان حيث الباهاء أكبر من 6.

- عند مشاركة البلمرين (HPMC- : Eudragit L100 K15M) بنسبة كلية 40% من وزن القرص فإن أي تغيير ولو بنسبة 10% بين نسبتهما يؤدي إلى فارق يعتد به إحصائياً في معدل تحرر الدواء من القالب.

- إن مشاركة البلمرين (HPMC : Eudragit L100) بنسبة كلية 40% من وزن القرص وبنسبة مشاركة ثابتة (20%:20%) لكل منهما تؤدي إلى فارق يعتد به إحصائياً في التغيير بمعدلات التحرر مقارنة بالأقراص التي تحوي على بلمر الـ HPMC فقط بنسبة 20% من دون مشاركة عند كامل مجال اللزوجة المدروسة للـ (HPMC).

- إن التحرر الكلي للدواء يزداد هنا نتيجة لانحلال بلمر الـ Eudragit L100 في وسط الذوبان فينتشر خارجاً ويسبب نقصاً في انعراجية ممرات الانتشار للدواء في القالب، وكذلك فإنه يحرر معه الدواء المحتجز ضمنه تحرراً كلياً أسرع للدواء.

• مناقشة العلاقة بين معادلة التحرر من الرتبة صفر وكل من معادلة هيغوشي وكورس ماير وببياس للصيغ المدروسة جميعها:

أظهرت الصيغ المدروسة جميعها التي تبدي معامل تحديد أكبر من 0.98 وفق معادلة التحرر من الرتبة صفر ومعادلة التحرر وفق هيغوشي، أظهرت تحرراً شاداً وفق معادلة كورس ماير وببياس. كما تزداد قيمة n وتنقص قيمة K (تناقص في التحرر البدئي) وفق معادلة كورس ماير وببياس عند زيادة قيم معامل التحديد R2 وفق معادلة التحرر من الرتبة صفر وتناقص قيم معامل التحديد وفق معادلة هيغوشي.

* الاستنتاج:

كنتيجة إجمالية لهذه الدراسة يمكن القول: أننا نستطيع تأمين تحرر مضبوط للدواء من القالب و الوصول إلى سرعة التحرر المطلوبة لكيتوبروفن بمشاركة بلمر الـ HPMC مع بلمرات مختلفة أو مع بلمر الـ HPMC الذي يملك قيم لزوجة مختلفة، إذ تهدف هذه المشاركة إلى زيادة في النسبة الكلية للبلمرات ضمن القالب ومن ثم إلى إنقاص التحرر البدئي للدواء وكذلك تكمن أهمية مشاركة البلمرات في ضبط تحرر الدواء مع الزمن إما بزيادة سرعة تآكل الطبقة الهلامية ومن ثم إنقاص الزيادة في طول ممرات الانتشار ضمن القالب، أو بزيادة قدرة الطبقة الهلامية المتشكلة على مقاومة انتشار الدواء وزيادة في التحكم بآلية التحرر من خلال تآكل الطبقة الهلامية وتحقيق التحرر الثابت للدواء مع الزمن.

References

- 1-Sweetman Sean C., Susan L. handy, et al. Martindale 35. 2007; 1 : 62-63.
- 2-Roda A., Sabatini L., Mirasoli M., Baraldini M., Roda E. Bioavailability of a new ketoprofen formulation for once-daily oral administration. *Int J Pharm.* 2002; 241 : 165-172.
- 3-Mitchell J., Ford L., et al. The influence of concentration on the release of drugs from gels and matrices containing Methocel®. *Int J Pharm.* 1993; 100 :155-163.
- 4-Mitchell J., Ford L., et al. The influence of concentration on the properties of gels and swelling characteristics of matrices containing methylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose. *Int J Pharm.* 1993; **100** : 165-173.
- 5-Korsmeyer RW, Lustig SR, Peppas NA.. Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. I. Mathematical modeling. *J. Polym. Sci. Polym., Phys.* 1986; 24 : 395 - 408.
- 6-Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *J. Controlled Release.* 1987; 5 : 37-42.
- 7-Korsmeyer RW, Gurny R., Doelker EM, Buri P., Peppas NA. Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int J Pharm.* 1983; 15: 25-35.
- 8-Ebube NK, Jones AB. Sustained release of acetaminophen from a heterogeneous mixture of two hydrophilic non-ionic cellulose ether polymers. *Int J Pharm.* 2004; 272 : 19 - 27.
- 9-Wan L.S.C, Heng P.W.S, Wong LF. Relationship between swelling and drug release in a hydrophilic Matrix. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993; 9(10): 1201-1210.
- 10- Vueba ML, et al. Influence of cellulose ether polymers on Ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2004 July ; 58 (1) : 51-59.
- 11- Siepmann J., Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2001; 48 : 139 -157.
- 12- Korsmeyer RW, Gurny R., Peppas NA. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int J Pharm.* 1983;15 : 25-35.
- 13- USP32-NF27, USP Convention Inc. 2009; 1 : 2412 – 2413.
- 14- Atul Kuksal, et al. Formulation and In Vitro - In Vivo Evaluation of Extended- release Matrix Tablet of Zidovudine: Influence of Combination of Hydrophilic and Hydrophobic Matrix Formers. *AAPS, PharmSciTech.* 2006; 7 (1) article 1.
- 15- Rosario Pignatello, et al. Preparation of Solid Dispersions of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs With Acrylic Polymers and Studies on Mechanisms of Drug-Polymer Interactions. *AAPS, PharmSciTech.* 2002; 3 (2) article 10.
- 16- Wade A., Weller P. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th edition, The Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2004: 71-73.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2011/2/26.

تاريخ قبوله للنشر 2011/6/27.