

Preparation and *In-vitro* Evaluation of Sublingual Tablets of Captopril

Dr. Nisrin Kaddar*
Ghaith Alshekh Mousa**

(Received 12 / 12 / 2021. Accepted 24 / 3 / 2022)

□ ABSTRACT □

Captopril is an angiotensin converting enzyme inhibitor. It is used by sublingual route to treat hypertension crises. The sublingual route achieves a rapid onset of action compared to the oral route due to the rapid and direct absorption of the drug into the blood circulation. This study aims to prepare captopril sublingual tablets by using crosspovidone and crosscarmellose sodium as superdisintegrants. The tablets were prepared by direct compression method and several physicochemical tests were performed. All formulations showed physicochemical specifications in compliance with constitutional requirements. The results of the disintegration time and of the *in vitro* dissolution studies showed that the F1 formula that contains 4% crosspovidone has the lowest disintegration time of 25 seconds and releases more than 90% of the drug substance within less than 6 minutes. The results also showed the importance of the presence of mannitol in the formula.

Keywords: captopril, sublingual tablets, crosspovidone, crosscarmellose sodium, Superdisintegrant.

* Associate Professor- Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology- Faculty of Pharmacy- Tishreen University- Lattakia- Syria. nkaddar@yahoo.fr

**Postgraduate student- Industrial Pharmacy- Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology- Faculty of Pharmacy- Tishreen University- Lattakia- Syria. ghaithmousa14@gmail.com

تحضير مضغوطات كابتوبريل تحت اللسان وتقييمها في الزجاج

د. نسرين قدار *

غيث الشيخ موسى **

(تاريخ الإيداع 12 / 12 / 2021. قُبل للنشر في 24 / 3 / 2022)

□ ملخص □

يُعد الكابتوبريل من مجموعة مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين، ويستخدم في حالات ارتفاع الضغط الحاد عن طريق إيتائه تحت اللسان حيث يحقق طريق تحت اللسان بدء تأثير أسرع مقارنة بالطريق الفموي نتيجة الامتصاص السريع والمباشر للدواء إلى الدوران الدموي. تهدف هذه الدراسة إلى تحضير مضغوطات تحت اللسان من الكابتوبريل وتقييم دور الكروس بوفيدون والكروس كارميلوز الصودي كمفتتات فائقة. حُضرت المضغوطات بطريقة الضغط المباشر وتم إجراء اختبارات فيزيوكيميائية عديدة على المضغوطات المحضرة. أظهرت الصيغ جميعها مواصفات فيزيوكيميائية متوافقة مع المتطلبات الدستورية. وبينت نتائج زمن التفتت ونتائج دراسات الانحلال في الزجاج أن الصيغة F1 التي تحتوي كروس بوفيدون بنسبة 4% لديها أقل زمن تفتت قدره 25 ثانية وتحرر أكثر من 90% من المادة الدوائية خلال أقل من 6 دقائق وتبين من خلال النتائج أيضاً أهمية وجود المانيتول في الصيغة.

الكلمات المفتاحية: كابتوبريل، مضغوطات تحت اللسان، كروس بوفيدون، كروس كارميلوز الصوديوم، المفتتات الفائقة.

* مدرسة - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. nKaddar@yahoo.fr

** طالب ماجستير - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. gthaithmoussa14@gmail.com

مقدمة

يُعرف ارتفاع ضغط الدم بأنه القاتل الصامت، وهو عامل خطر يمكن التحكم به، ويعتبر سبب رئيسي للوفيات في جميع أنحاء العالم لأنه أحد أهم العوامل التي تسبب تطور الأمراض القلبية الوعائية، وأمراض الكلى، والسكري (1). تحدث أزمات ارتفاع الضغط عندما تصل مستويات ضغط الدم إلى أعلى من 120/180 ملم زئبقي وتحدث هذه الحالات إما نتيجة عدم التزام أو معالجة غير كافية، وهنا يجب تخفيض الضغط بسرعة بتدخل وريدي باستخدام نيتروبروسيد الصوديوم والهيدرلازين، لكن في الحالات العاجلة يكفي تخفيض الضغط بسرعة باستخدام معالجة فموية أو تحت اللسان باستخدام أدوية خافضة للضغط مثل الكابتوبريل (2).

يُصنف الكابتوبريل بأنه من مجموعة مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين التي تحتوي مجموعة السلفهيدريل، وهو أول مثبط تم تطويره، وتسويقه. توسع هذه المركبات الشرايين، والأوردة أولاً عن طريق تثبيط الأنزيم المحول للأنجيوتنسين، ومنع تحويل الأنجيوتنسين 1 إلى الأنجيوتنسين 2 الذي يُعد من أقوى المقبضات الوعائية، وثانياً عن طريق تثبيط استقلاب البراديكينين، وبالنتيجة تخفيض الحمل القبلي، والحمل البعدي على القلب (3). الكابتوبريل هو مسحوق بللوري أبيض، ينصهر ضمن مجال 104-110 درجة مئوية، ينحل بشكل حر في الماء (160ملغ/مل)، وفي الميثانول، وفي الكحول، وفي الكلوروفورم، ويبلغ الوزن الجزيئي له حوالي 217.29 غرام/مول، طول موجة الامتصاص الأعظمي 205 نانومتر، يتمتع بقيمتي $pk_{a1}=3.7$ ، $pk_{a2}=9.8$ (4، 5).

يعد الطريق الفموي الطريق الرئيسي، والأكثر شيوعاً لإيلاء الأدوية إلى الدوران الدموي، ولكن التأخير في زمن بدء التأثير الدوائي، والتوافر الحيوي الضعيف لبعض الأدوية نتيجة المرور الكبدية الأول، فرض اهتماماً متزايداً لاستخدام طرق إيلاء أخرى حيث يحدث الامتصاص الفعال، والسريع للدواء (6)، وتمت صياغة العديد من الأدوية بنجاح لتمتص عبر خلايا الغشاء المخاطي من التجويف الفموي، وبشكل رئيسي بواسطة طريق تحت اللسان (7). تتمثل أهم محاسن الإيلاء بطريق تحت اللسان (8، 9) بأن مساحة الاتصال الكبيرة من التجويف الفموي تساهم في حدوث امتصاص سريع للدواء، وكذلك يحقق بداية تأثير سريعة مقارنة مع الطريق الفموي بسبب الامتصاص السريع والمباشر إلى الدوران الدموي نتيجة التروية الدموية العالية، وهذا مطلوب في حالات الذبحة الصدرية، وارتفاع الضغط الحاد، علاوة على ذلك يحقق تجاوز المرور الكبدية الأول وبالتالي توافر حيوي أعلى للأدوية التي تخضع للاستقلاب الكبدية مما يؤدي إلى جرعات أقل مقارنة مع الطريق الفموي وبالتالي آثار جانبية أقل وحماية الدواء من التخرب بسبب درجة الحموضة، والأنزيمات الهاضمة في الجهاز الهضمي، وسهولة الإيلاء للمرضى الذين يعانون من صعوبة في البلع كالأطفال، والمسنين، والذين يعانون من الغثيان والاقبياء.

يوجد عدة أشكال صيدلانية يتم إيلاءها تحت اللسان كالفيلم والبخاخات ولكن تبقى المضغوطات الشكل الصيدلاني الأهم ليمتد إيلاؤه تحت اللسان (8). ويوجد عدة أنواع من مضغوطات تحت اللسان كالمضغوطات اللصوقة حيويًا والمضغوطات من lipid matrix والمضغوطات سريعة الانحلال (10). تُحضر المضغوطات سريعة الانحلال بعدة طرق كالتجفيد والضغط المباشر لكن تبقى تقنية الضغط المباشر الطريقة الأبسط والأقل تكلفة باستعمال سواغات ذوابة جداً بالماء مصممة لسحب الماء إلى المضغوطة من أجل تقنتت أو انحلال سريع (11-13). يعد سحب الماء، والانفخاخ أهم آليتي لتقنتت معظم مضغوطات تحت اللسان، ويعد مدى ومعدل قبط الماء أمرين مهمين للغاية، حيث يتعرض للماء يمكن أن يؤدي إلى تضخم المكونات، وممارسة الضغط على هذه المكونات يؤدي إلى كسر الروابط

القائمة بين الجزيئات. من أجل تحقيق هذا الغرض في معظم مضغوطات تحت اللسان يُستخدم المفتتات من نمط المفتتات الفائقة كالكروس بوفيدون، وكروس كارميللوز الصوديوم، وجليكولات النشا الصودية (14). تتمثل أهمية البحث بتأمين شكل صيدلاني سهل الاستخدام ويحقق بدء سريع للتأثير الدوائي وكذلك إنقاص حالات الاستشفاء بسبب ارتفاع الضغط الحاد من خلال المقدرة على تدبير حالة المريض دون الحاجة لإدخاله المشفى. يهدف هذا البحث إلى تحضير الكابتوبريل ضمن مضغوطات تحت اللسان سريعة الانحلال وتقييم دور الكروس بوفيدون والكروس كارميللوز كمفتتات فائقة.

طرائق البحث ومواده

المواد:

الكابتوبريل (Zhongfu pharmaceutical) تم تقديمه من شركة يونيفارما، المانيتول، الأيسيل، كروس بوفيدون، كروس كارميللوز الصوديوم، التالك، شمعات المغنزيوم، فوسفات أحادية البوتاسيوم، هيدروكسيد الصوديوم، حمض الليمون (BASF Germany).

الطرائق المستخدمة:

تحضير الوقاء الفوسفاتي (pH=6.8):

تم تحضير الوقاء الفوسفاتي (وفق دستور الأدوية الأميركي) حيث تم تحضير محلول فوسفات أحادية البوتاسيوم وذلك بـ 27,22 غ من فوسفات أحادية البوتاسيوم في بالون معايرة 1000 مل يحوي ماء مقطر ثم إكمال الحجم بعد المزج حتى خط العيار بالماء المقطر، وكذلك تم تحضير محلول هيدروكسيد الصوديوم تركيزه 0.2 M وذلك بـ 8 غرام من هيدروكسيد الصوديوم في 1000 مل ماء مقطر، ومن ثم لتحضير 200 مل من محلول الوقاء نضع 50 مل من محلول فوسفات أحادية البوتاسيوم ونضيف 22,4 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم تركيزه 0,2 M للحصول على محلول وقاء ذو pH=6,8 ومن نكمل بالماء حتى 200 مل ومن ثم ضبط pH المحلول الناتج بواسطة مقياس pH (5).

تحضير المضغوطات:

تم تحضير مضغوطات تحت اللسان بطريقة الضغط المباشر، حيث تم مزج المساحيق المشكلة لكل صيغة ثم ضغطت باستخدام آلة ضغط وحيدة المكبس (Cadmach tablet press) باستخدام مكابس بقطر 7,5 ميلي متر للحصول على مضغوطات وزن كل منها 100 ملغ وتحوي 12,5 ملغ من الكابتوبريل، حيث عندما تم استخدام مكابس بقطر 6 ميلي متر لم يكن زمن التفنت مطابقاً للمواصفات الدستورية ويوضح الجدول رقم (1) الصيغ المختلفة لمضغوطات تحت اللسان التي تم تحضيرها.

تم تحضير الصيغ المختلفة لدراسة تأثير العوامل التالية:

- ✓ الصيغ F1 و F2 لدراسة تأثير نوع المفتت الفائق
- ✓ الصيغة F3 لدراسة تأثير مشاركة المفتتات الفائقة بنفس النسبة بالمقارنة مع الصيغ F1 و F2
- ✓ الصيغة F4 لدراسة تأثير وجود المانيتول أو عدم وجوده بالمقارنة مع الصيغة F3

✓ الصيغة F5 لدراسة تأثير زيادة كمية المانيتول بالمقارنة مع الصيغة F3

الجدول رقم (1): يوضح تركيب صبغ مضغوطات الكابتوبريل تحت اللسان.

F5	F4	F3	F2	F1	الصيغة المكون
12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	Captopril
25	80	55	55	55	Avicel (101)
55	-	25	25	25	Mannitol
2%	2%	2%	-	4%	Cross povidone
2%	2%	2%	4%	-	Cross carmellose sodium
1	1	1	1	1	Talc
0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	Magnesium stearate
2	2	2	2	2	Citric acid
100	100	100	100	100	الوزن الكلي للمضغوظة (ملغ)

الاختبارات المجراة على المساحيق:

اختبارات الكثافة Density test (5، 15):

تم إجراء اختبارات الكثافة باستخدام مقياس الكثافة لدراسة انسيابية المساحيق والتي تؤثر بشكل كبير على خواص الشكل الصيدلاني وعلى العمليات الصيدلانية المتبعة. وأجريت هذه الاختبارات قبل وبعد إضافة المزلقات من خلال حساب:

• **الكثافة الظاهرية (LBD) Low Bulk Density**: هي نسبة وزن المساحيق إلى حجمها. تم تحديدها من خلال وضع كمية من المساحيق وقياس الحجم الذي تشغله في الأسطوانة المدرجة لمقياس الكثافة، ثم تم حساب الكثافة الظاهرية من خلال العلاقة التالية:

$$\text{الكثافة الظاهرية} = \text{وزن المساحيق} / \text{حجمها}$$

• **كثافة الريت (TBD) Tapped Bulk Density**: هي نسبة وزن المساحيق إلى حجمها بعد عملية الريت. حيث تم وضع كمية من المساحيق في الأسطوانة المدرجة وتعريضها على 10 طرق في البداية ثم ملاحظة الحجم الناتج وتكرار تعريض المساحيق إلى 500 طريقة وقياس الحجم الناتج V1 ثم تعريضها إلى 750 طريقة إضافية وتسجيل الحجم الموافق V2. في حال كان الفرق بين الحجمين اقل أو يساوي 2% يعتبر V2 الحجم النهائي. أما في حال كان الفرق بين الحجمين أكبر من 2% نستمر بتعريضها إلى 1250 طريقة جديدة (16) ثم تم حساب كثافة الريت باستخدام العلاقة التالية:

$$\text{كثافة الريت} = \text{وزن المساحيق} / \text{حجمها بعد الريت}$$

• اختبار الانسيابية بتحديد معامل هوسنر Hausner's Ratio:

يعد معامل هوسنر مؤشر غير مباشر لانسيابية المساحيق، ويتم حسابه وفق العلاقة التالية (17):

$$\text{Hausner's Ratio} = \text{LBD/TBD}$$

• اختبار الانسيابية بتحديد منسوب كار Car's Index:

يعد منسوب كار مشعر لقياس قابلية انضغاط المساحيق ومشعر غير مباشر لقياس الانسيابية، ويتم حسابه وفق العلاقة (18):

$$\text{Car's Index} = [(TBD - LBD) / TBD] * 100$$

الاختبارات المجراة على المضغوطات:

اختبار تجانس الوزن Uniformity of Weight:

تم إجراء اختبار تجانس الوزن وفق دستور الأدوية الأوروبي (19-21) بأخذ عشرين مضغوة من كل صيغة. حيث تم قياس وزن كل منها بشكل إفرادي وحساب الوزن الوسطي للمضغوطات والانحراف النسبي لوزن كل مضغوة عن الوزن الوسطي.

الانحراف عن المتوسط (%) = [(الوزن الإفرادي - الوزن الوسطي) / الوزن الوسطي] * 100

يجب أن يكون الانحراف في وزن المضغوة ضمن الحدود المسموح بها دستورياً ($\pm 7.5\%$)، حيث يسمح دستور الأدوية الأوروبي بانحراف في وزن المضغوة بمقدار يتناسب مع وزن المضغوة كما في الجدول رقم (2). وتعتبر المضغوطات متجانسة الوزن إذا تجاوزت مضغوتان على الأكثر الاختلاف المسموح به دستورياً ولم تتجاوز أي مضغوة ضعف هذا الاختلاف.

الجدول رقم (2): يبين الاختلافات المسموح بها حسب دستور الأدوية الأوروبي

الانحراف المسموح به (%)	الوزن الوسطي للمضغوة (ملغ)
$\pm 10\%$	$80 >$
$\pm 7,5\%$	250-80
$\pm 5\%$	>250

اختبار تجانس المحتوى Content Uniformity:

تم إجراء الاختبار وفق دستور الأدوية الأوروبي (19)، حيث تمت معايرة محتوى عشرة مضغوطات في محل مناسب، تتماثل الصيغة للاختبار عندما تتراوح نسبة المادة الفعالة لكل مضغوة بين $85\% - 115\%$ من المحتوى الوسطي. تفشل الصيغة في الامتثال للاختبار إذا خرجت أكثر من قيمة خارج حدود المجال $85\% - 115\%$ أو إذا خرجت قيمة واحدة خارج حدود المجال $75\% - 125\%$. إذا خرجت قيمة واحدة خارج حدود المجال $85\% - 115\%$ لكن بقيت ضمن حدود المجال $75\% - 125\%$ يتم أخذ عشرين مضغوة أخرى مأخوذة عشوائياً. تتماثل الصيغة للاختبار إذا لم تكن أكثر من قيمة واحدة من المضغوطات الثلاثين خارج حدود المجال $85\% - 115\%$ ولم يكن هنالك أي قيمة خارج المجال $75\% - 125\%$ من المحتوى الوسطي.

تم فحص تجانس المحتوى بأخذ 10 مضغوطات بشكل عشوائي من كل صيغة ومعايرة محتوى المادة الفعالة في كل منها بحل المضغوة في محلول الـ 100 الفوسفاتي وقياس الامتصاصية بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 205 نانومتر بعد ترشيح المحلول.

اختبارات الخواص الميكانيكية:**اختبار القساوة Hardness Test:**

تم إجراء هذا الاختبار على 6 مضغوطات تم اختبار قساوتها بشكل فردي باستخدام جهاز القساوة ثم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري حيث تم التعبير عن قساوة كل صيغة بالمتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري (5)، لا توجد متطلبات دستورية لقساوة الضغوطات لكن بشكل عام يعتبر الحد الأدنى لقساوة مضغوطات تحت اللسان هو 2 كغ/سم² (22).

اختبار الهشاشية Friability Test:

أجري هذا الاختبار بوزن 20 مضغوطة ثم وضعها في جهاز الهشاشية بعد إزالة الغبار عنها وإخضاعها لـ 25 دورة/دقيقة لمدة 4 دقائق ومن ثم وزنها ثانية وإزالة الغبار عنها وحساب الهشاشية حيث يجب ألا تتجاوز هشاشية المضغوطات 1% حسب الدستور الأوروبي (19، 23)، ويتم حساب الهشاشية وفق العلاقة:

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

حيث أن: W1: وزن المضغوطات قبل الاختبار W2: وزن المضغوطات بعد الاختبار

اختبار التبلل Wetting time:

تم وضع المضغوطة في وسط طبقتين من الورق الماص في طبق بتري. بعد ترطيب الورق جيداً بالماء المقطر، تم تصريف الماء الزائد تماماً من الطبق. ثم تم تسجيل الوقت اللازم لانتشار الماء من الورق المبلل إلى جميع أنحاء المضغوطة بأكملها (24)، تم إجراء الاختبار على 6 مضغوطات ويوصى بزمّن تبلل للمضغوطات قدره أقل من 2 دقيقة (22).

اختبار التفكك Disintegration Test:

تم إجراء اختبار التفكك وفق دستور الأدوية الأميركي، حيث تم وضع مضغوطة واحدة في كل أنبوب من أنابيب السلة وتم تعبئة الأنابيب بالماء المقطر مع الحفاظ على درجة الحرارة 37 ± 2 درجة مئوية، وتمت مراقبة زمن تفكك المضغوطات بشكل كامل، ويوصى من أجل معظم مضغوطات تحت اللسان زمن تفكك قدره أقل من دقيقتين (5)، (22)، إذا فشل الاختبار على مضغوطة أو مضغوتين (عدم التفكك بشكل كامل) يُعاد الاختبار على 12 مضغوطة أخرى ويعتبر الفحص مقبولاً في حال تفكك بشكل كامل 16 مضغوطة على الأقل من أصل 18 (5).

اختبار الانحلال Dissolution Test:

تم إجراء هذا الاختبار باستخدام جهاز فحص الانحلال وفقاً لدستور الأدوية الأميركي (5) على 6 مضغوطات لكل صيغة بوضع كل مضغوطة في وسط يحوي 900 مل من الوقاء الفوسفاتي pH=6,8، وتحريك الوسط بالمجداف بسرعة 50 دورة/دقيقة عند درجة حرارة $37 \pm 0,5$ درجة مئوية لمدة 20 دقيقة، وتم سحب عينات (5 مل) عند الفواصل الزمنية المختارة مع التعويض بـ 5 مل من الوسط وترشيح العينات باستخدام مرشح ميكرونية ثم قياس امتصاصية الكابوتوبريل في العينات المسحوبة بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 205 نانومتر (25)، وحُسبت كمية الكابوتوبريل المقابلة حسب المعادلة:

$$y = 41.276x + 0.0013$$

$$R^2 = 0.9982$$

النتائج والمناقشة

الاختبارات المجرة على المساحيق:

نتائج اختبارات كثافة المساحيق:

تم حساب الكثافة الظاهرية (LBD)، كثافة الريب (TBD)، ومنسب كار الذي إضافة إلى معامل هوسنر من أجل تحديد انسيابية المساحيق لكل صيغة محضرة بعد إضافة المزلقات وبيّن الجدول رقم 3 نتائج اختبارات الكثافة لمساحيق الصيغ المختلفة. تراوحت قيم الكثافة الظاهرية وكثافة الريب للمساحيق من 0.575 إلى 0.588 ومن 0.681 إلى 0.686 على الترتيب. فكانت قيم معامل هوسنر مترواحة بين 1.159 و 1.184، أما قيم منسب كار فتراوحت بين 13.768 و 15.602 مما يدل على انسيابية جيدة لمساحيق الصيغ المحضرة.

الجدول رقم (3): نتائج الاختبارات المجرة على مساحيق الصيغ المختلفة بعد إضافة المزلقات.

رقم الصيغة	LBD	TBD	(%) CI	Hausner ratio
F1	0.575	0.681	1.184	15.602
F2	0.586	0.686	1.169	14.492
F3	0.582	0.681	1.170	14.532
F4	0.579	0.682	1.177	15.071
F5	0.588	0.682	1.159	13.768

الاختبارات على المضغوطات المحضرة:

تم تقييم المضغوطات المحضرة من حيث تجانس الوزن، وتجانس المحتوى، والقساوة والهشاشة (الجدول 4). تراوح الوزن الوسطي للمضغوطات بين 98.75 و 99.315 ملغ، وكانت أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن المضغوطات عن الوزن الوسطي هي 2.77 وهذه القيمة أصغر من 7.5%، أي إن المضغوطات المحضرة متجانسة الوزن. أبدت المضغوطات فحصاً دستورياً مقبولاً من ناحية تجانس المحتوى - حيث تراوح محتوى المضغوطات المختبرة بين 98.32% و 99.15% أي ضمن المجال من المحتوى الوسطي 85-115%. كانت نسبة الهشاشة أقل من 1% بالنسبة لجميع الصيغ، وتراوحت قساوة مضغوطات الصيغ المحضرة بين 2.7 - 2.9 كغ / سم²، وبالتالي المضغوطات ذات مقاومة ميكانيكية جيدة.

الجدول رقم (4): الخصائص الفيزيوكيميائية للمضغوطات المحضرة.

رقم الصيغة	تجانس الوزن (ملغ)* N=20	تجانس المحتوى (%) N=10	الهشاشة (%) N=20	القساوة (كغ/سم ²) N=6*
F1	1.12±98.905	0.91±98.32	0.35	0.19±2.88
F2	1.02±98.75	1.02±98.34	0.4	0.13±2.9
F3	1.13±99.315	1.4±98.51	0.399	0.08±2.8
F4	1.24±99.15	0.85±99.15	0.35	0.2±2.7
F5	1.33±98.985	1.46±98.42	0.5	0.1±2.71

تم التعبير عن النتائج بقيم المتوسط ± الانحراف المعياري *

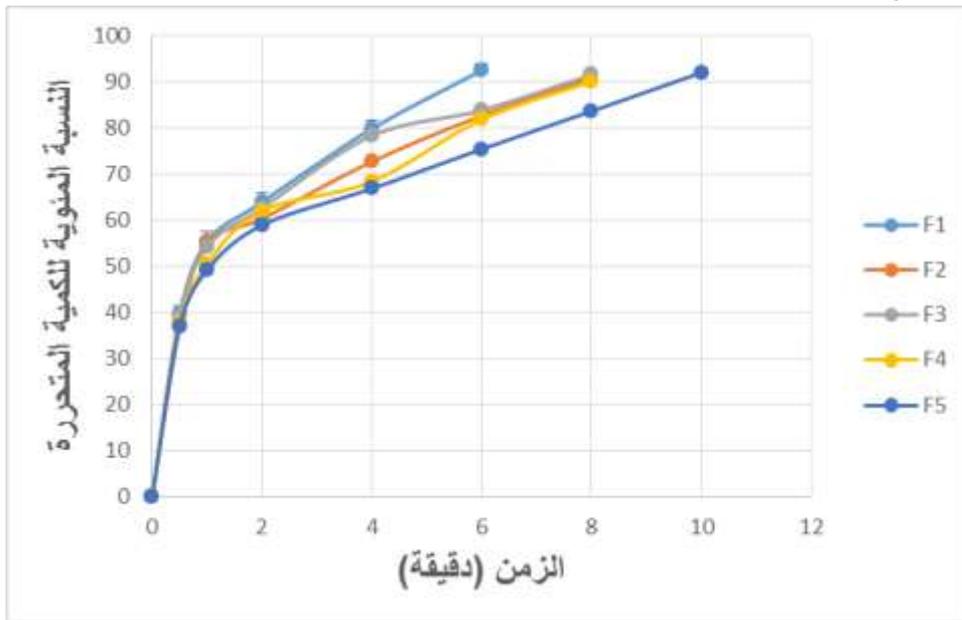
وكذلك تم تقييم المضغوطات المحضرة من حيث زمن التفتت وزمن التبلل (الجدول 5). حيث تراوح زمن تفتت جميع المضغوطات بين 25 و 55 ثانية أي أقل من 2 دقيقة وتراوح زمن التبلل لجميع المضغوطات بين 6.66 و 16.5 ثانية.

الجدول رقم (5): يوضح نتائج اختبار زمن التفتت وزمن التبلل.

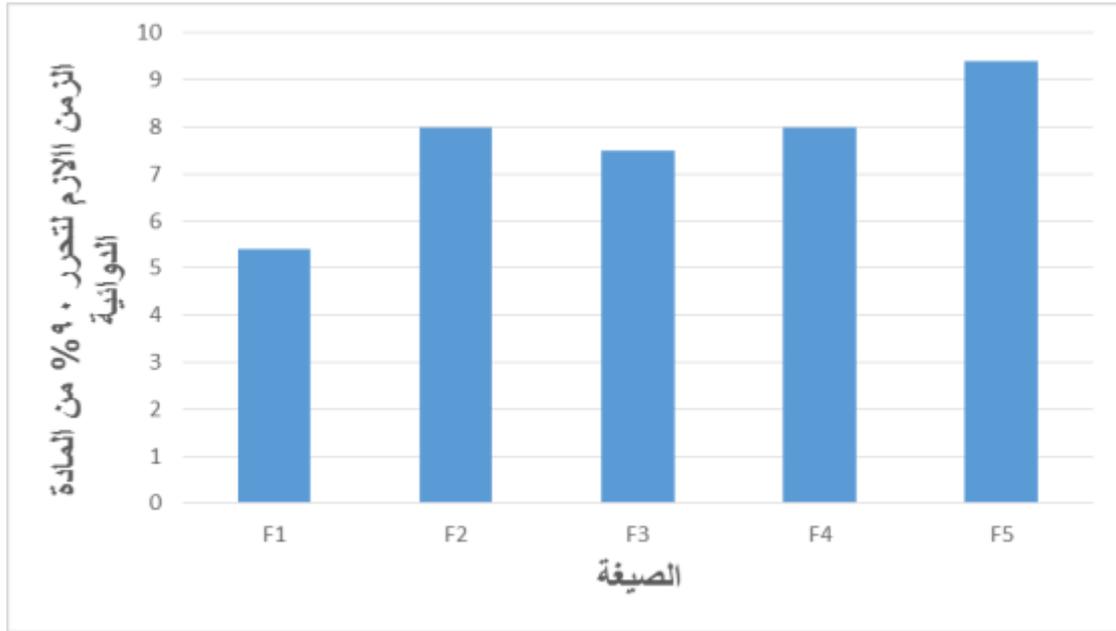
الصيغة	زمن التفتت (ثانية)* N=6	زمن التبلل (ثانية)* N=6
F1	0.816±25	1.1±6.66
F2	2.16±45	2.36±16.5
F3	1.29±35	1.1±10.66
F4	2.16±40	1.15±11
F5	1.29±55	2.29±15.5

تم التعبير عن النتائج بقيم المتوسط ± الانحراف المعياري*

ويبين الشكل رقم (1) والشكل رقم (2) نتائج فحص الانحلال والزمن اللازم لتحرر 90% من المادة الدوائية لمضغوطات الصيغ المحضرة.



الشكل رقم (1): يوضح نتائج اختبار فحص الانحلال على المضغوطات المحضرة.



الشكل رقم (2): يُبين الزمن اللازم لتحرر 90% من المادة الدوائية لمضغوطات الصيغ المحضرة.

يوضح الجدول رقم (5) والشكل رقم (1) أنه عند مقارنة الصيغة F1 التي تحتوي كروس بوفيدون 4% والصيغة F2 التي تحتوي كروس كارميللوز الصوديوم 4% والصيغة F3 التي تحتوي مزيج من الكروس بوفيدون 2% والكروس كارميللوز 2% تبين أن الصيغة F1 لديها أقل زمن تفتت قدره 25 ثانية وكذلك أقل زمن تبلل قدره 6.66 ثانية وتحرر أكثر من 90% من المادة الدوائية خلال أقل من 6 دقائق وهذا يعود للخاصية الشعرية العالية وقدرة الإماهة الواضحة للكروس بوفيدون حيث ينتج بسرعة دون تشكيل هلام بسبب كثافة التصالب العالية، ونتيجة لذلك المضغوطات التي تحتوي الكروس بوفيدون تسحب اللعاب بسرعة إلى المضغوطة مما يولد ضغط هيدروستاتيكي وزيادة في الحجم الذي يولد تفتت سريع وبالتالي انحلال سريع، وهذه النتيجة تتوافق مع نتائج دراسات سابقة أكدت أن الكروس بوفيدون بتركيز 4% أحد أهم العوامل في تأمين تفتت وانحلال سريع للمادة الدوائية من المضغوطة كما في دراسة الباحث HAARIKA التي أجراها على مضغوطات تحت اللسان من الريزاتريبتان وكان الكروس بوفيدون بتركيز 4% أفضل من كروس كارميللوز الصوديوم عند نفس التركيز (26)، وكذلك الباحث Kumar في دراسة أجراها على التيرازوسين حيث قام بصياغة مضغوطات تحت اللسان بتركيز مختلفة من المفتتات الفاتقة وكان الكروس بوفيدون بنسبة 4% أفضل من الكروس كارميللوز بنسبة 4% (27)، وأكد أيضاً الباحث Prajapati في دراسته على السيميندين أن الكروس بوفيدون يحقق زمن تفتت أقل وانحلال أسرع بالمقارنة مع كروس كارميللوز الصوديوم (28). وتبين عند مقارنة الصيغ F3 و F4 و F5 أن الصيغة F3 التي تحتوي أفيسيل بكمية 55 ملغ ومانيتول بكمية 25 ملغ لديها أقل زمن تفتت قدره 35 ثانية وأقل زمن تبلل قدره 10.66 ثانية وكان الزمن اللازم لتحرر 90% من المادة الدوائية 7.5 دقيقة مقارنة مع الصيغة F4 التي تحتوي أفيسيل فقط بكمية 80 ملغ حيث كان زمن التفتت 40 ثانية وزمن التبلل 11 ثانية وكان الزمن اللازم لتحرر 90% من المادة الدوائية 8 دقيقة وهذا يُبين أهمية وجود كمية من المانيتول في الصيغة حيث يلعب دور هام في سحب الماء إلى المضغوطة أما عند زيادة كمية المانيتول على حساب الأفيسيل كما في الصيغة F5 زاد زمن التفتت إلى 55 ثانية وزمن التبلل إلى 15.5 ثانية وكان الزمن اللازم لتحرر 90% من المادة الدوائية 9.4 دقيقة

وهذا يوضح أهمية دور الأفيسيل كمفتت بالإضافة إلى كونه عامل ممدد حيث لديه قدرة عالية على الانتاج مما يساعد على تفتت المضغوطة وبالتالي تسريع انحلالها (25).

الاستنتاجات والتوصيات

تم تحضير مضغوطات تحت اللسان من الكابتوبريل باستخدام الكروس بوفيدون والكروس كارميلوز الصوديوم كمفتتات فائقة والمانيتول كمدد والأفيسيل كمدد ومفتت. وأظهرت النتائج أن زمن تفتت المضغوطات المحضرة والزمن اللازم لتحرر 90% من المادة الدوائية يتأثر بعدة عوامل منها نوع المفتت الفائق ووجود المانيتول أو عدم وجوده. واعتماداً على دراسة التحرر في الزجاج تبين أن الصيغة F1 التي تحتوي الكروس بوفيدون بنسبة 4% لديها أقل زمن تفتت وأقل زمن لتحرر 90% من المادة الدوائية وتبين أيضاً أهمية وجود المانيتول في الصيغة. وتبدو الصيغة F1 مرشحة لإجراء اختبارات أخرى عليها لتحري التأثيرات والحركات الدوائية. كما يوصى بإجراء بحوث أوسع لدراسة تأثير نسب مختلفة من المفتتات الفائقة وكذلك دراسة تأثير سواغات أخرى على تحرر الكابتوبريل من المضغوطات.

Reference

1. Mousavi M, Razavianzadeh N, Armin M, Dashti MF. Sublingual versus oral captopril for decreasing blood pressure in hypertension urgency. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2018;20(6).
2. Bender SR, Filippone JD, Heitz S, Bisognano JD. A systematic approach to hypertensive urgencies and emergencies. Current Hypertension Reviews. 2005;1(3):275-81.
3. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13: Artmed Editora; 2018.
4. Remko M. Acidity, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some ACE inhibitors. Chemical Papers. 2007;61(2):133-41.
5. United States Pharmacopeial C. The United States Pharmacopeia 2018 : USP 41 ; The national formulary : NF 362017.
6. Latif R. Zero-order release profile of metoclopramide hydrochloride sublingual tablet formulation. Pharmaceutical development and technology. 2013;18(6):1372-8.
7. Artusi M, Santi P, Colombo P, Junginger H. Buccal delivery of thiocolchicoside: in vitro and in vivo permeation studies. International journal of pharmaceutics. 2003;250(1):203-13.
8. Nayak BS, Sourajit S, Palo M, Behera S. Sublingual drug delivery system: a novel approach. International Journal of Pharmaceutics and Drug Analysis. 2017:399-405.
9. Patel D, Rathi S. SUBLINGUAL TABLETS: A REVIEW ON STATE OF ART. Pharma Science Monitor. 2018;9(1).
10. Vaibhav K. Patil* GNP, Sulbha G. Patil, Nilesh P. Salunkhe and Sunil P. Pawar. Sublingual tablets: A review on. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2019;8(4).
11. Allen L, Ansel HC. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
12. Hammad T, Mansour O, Issa Q. A Comparative Study of the Effect of Various Disintegrants and Diluents on Orally Disintegrating Tablets (ODTS) Of Chlorpheniramine Maleate. Tishreen University Journal-Medical Sciences Series. 2012;34(3).

13. Issa A, Mansour O, Hammad T. Orally disintegration tablets–Patient friendly tablets. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2015;32:135-42.
14. Singh M, Chitranshi N, Singh AP, Arora V, Siddiqi AW. An overview on fast disintegrating sublingual tablets. *International journal of drug delivery*. 2012;4(4):407.
15. Al-Haushey L, Darwish A. Preparation of extended-release diclofenac sodium tablets by film coating technique. *Tishreen University Journal-Medical Sciences Series*. 2021;43(4).
16. Krishnarajan D, Mahesh Reddy C, Sasikanth Kanikanti SKN, Purushothaman M. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of Levofloxacin using natural polymer. *Pharmacophore*. 2013;4(5):146-57.
17. Madani F, Hammad T, Ismail R. Formulation and evaluation of methyldopa sustained release matrix tablets. *Tishreen University Journal-Medical Sciences Series*. 2015;37(1).
18. Hammad T, Ibrahim L. Preparation of prolonged release matrix tablets of verapamil and comparison with coated ones. *Tishreen University Journal-Medical Sciences Series*. 2014;36(6).
19. Commission EP. *European Pharmacopoeia 8th Edition: Supplement 8.0*. Strasbourg: Council of Europe. 2014.
20. Ibrahim W, Haroun M, Saker R. Preparation and Evaluation of Sustained Release Tablets of Nifedipine Solid Dispersions. *Tishreen University Journal-Medical Sciences Series*. 2020;42(3).
21. Hammad T. Mechanism of Sodium Diclofenac Release from Controlled Release Tablets. *Tishreen University Journal-Medical Sciences Series*. 2008;30(3).
22. Godbole AM, Somnache SN, Thakker SP, Iliger SR, Joshi AS, Patel BV. Formulation and in-vitro evaluation of sublingual tablets of ondansetron hydrochloride using coprocessed excipients. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2014;48:7-17.
23. Ibrahim W, Abboud A, Isbera M. Weight and content uniformity control of furosemide half tablets. *Tishreen University Journal-Medical Sciences Series*. 2015;37(2)
24. Ahmed SS, Radha K, Sunitha V, Sowmya V, Khan SI, Dutt KR. FORMULATION AND EVALUATION OF SUBLINGUAL TABLETS OF GABAPENTIN. 2017.
25. Kadry H, Omar A, Sherbiny F, Zaky A. DESIGN AND OPTIMIZATION OF CAPTOPRIL SUBLINGUAL TABLETS: ENHANCEMENT OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS IN HUMAN. *Al-Azhar Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;53(1):90-107.
26. Haarika B, Veerareddy PR. Formulation and evaluation of fast disintegrating rizatriptan benzoate sublingual tablets. *Malay J Pharm Sci*. 2012;10(1):45-60.
27. Kumar MK, Nagaraju K, Bhanja S, Sudhakar M. Formulation and evaluation of sublingual tablets of terazosin hydro-chloride. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014;5(2):417.
28. Prajapati B, Kaur S, SA R. Formulation and evaluation of mouth dissolving Sublingual tablets of Cimetidine to treat abdominal cramps. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*. 2014;9:41-6.