

Preparation and Evaluation of Sustained Release Tablets of Nifedipine Solid Dispersions

Dr. Wehad Ibrahim*
Dr. Mohammad Haroun**
Ranim Saker***

(Received 27 / 2 / 2020. Accepted 14 / 5 / 2020)

□ ABSTRACT □

Nifedipine is one of the most used calcium channel blocking agents. Due to its low aqueous solubility, it often shows low and irregular bioavailability after oral administration.

Nifedipine has short half-life so it has to be administered many times a day. Immediate-release formulations increase the risk of myocardial infarction and mortality.

This research aims to prepare dual-function drug delivery system to enhance nifedipine solubility using solid dispersion technique, and extend its release by incorporating these dispersions in matrix tablets.

3^2 Factorial design was employed; two independent variables, Poloxamer 188 and Ethyl cellulose, to improve solubility and extend release respectively, were used in 3 levels. The prepared tablets were examined, and succeeded in extending nifedipine release up to 12 hrs. The equations that link the dependent and independent variables were obtained, through which tablet hardness and the released amount after 1, 4 and 6 hours could be predicted.

Keywords: nifedipine, solid dispersions, matrix tablets, poloxamer 188, ethyl cellulose.

*Associate Professor - Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Associate Professor - Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.
Manara University, Lattakia, Syria.

***Postgraduate Student - Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

تحضير وتقييم مضغوطات مطولة التأثير لمبعثرات صلبة للنيفيديبين

د. وهاد ابراهيم*

د. محمد هارون**

رنيم صقر***

(تاريخ الإيداع 27 / 2 / 2020. قُبِلَ للنشر في 14 / 5 / 2020)

□ ملخص □

النيفيديبين أحد حاصرات قنوات الكالسيوم الأكثر استخداماً ولكن نظراً لانحلاليته المائية المنخفضة فإنه يبيدي توافراً حيوياً ضعيفاً بعد إعطائه الفموي، كما يملك عمراً نصفياً قصيراً يفرض الحاجة لإعطائه عدة مرات يومياً، وتسبب مستحضراته سريعة التحرر ارتفاعاً في نسب احتشاء العضلة القلبية والوفيات. يهدف البحث إلى تحضير شكل صيدلاني ثنائي الوظيفة يؤمن تحسناً في انحلالية النيفيديبين من خلال تحضيره بشكل مبعثرات صلبة وإطالة تأثيره من خلال دمج هذه المبعثرات ضمن مضغوطات قلبية.

تم اعتماد التصميم العاملي 3^2 في تصميم التجارب: (متغيرين مستقلين) هما البولوكسامير 188 السواغ المحسن للانحلال والإيتيل سيللوز السواغ المؤخر للتحرر وفق 3 مستويات. أُجريت فحوص المراقبة الروتينية على المضغوطات المحضرة، والتي نجحت في إطالة تحرر الدواء حتى 12 ساعة. كما تم الحصول على معادلات تنبؤية ناظمة للعلاقة بين المتغيرين المستقلين والمتغيرات التابعة تُمكننا من التنبؤ بفساوة المضغوطات الناتجة بالإضافة للكمية المتحررة من الدواء بعد ساعة، أربع وست ساعات مهما كانت قيم المتغيرين المستقلين.

الكلمات المفتاحية: النيفيديبين، مبعثرات صلبة، مضغوطات قلبية، بولوكسامير 188، إيتيل سيللوز.

*أستاذ مساعد - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

**أستاذ مساعد - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

جامعة المنارة - اللاذقية - سورية.

***طالبة دراسات عليا (ماجستير) - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة:

يعد الطريق الفموي أفضل طرق إيتاء الأدوية وأكثرها شيوعاً حيث تقدم الأشكال الفموية الصلبة تحديداً العديد من الميزات التي تتفوق فيها على غيرها من الأشكال الفموية الأخرى كالثباتية الأعلى، الحجم الأصغر، الجرعة الدقيقة، والإنتاج الأسهل، لذلك تتوجه الشركات الصيدلانية لصياغة معظم الجزيئات الكيميائية الجديدة قيد التطوير ضمن أشكال فموية صلبة، ولكن تكمن المشكلة في أن معظم هذه الجزيئات ضعيفة الانحلال في الماء، وبالتالي فإنها لا تمتص بشكل جيد بعد إعطائها الفموي مما يُنقص من فعاليته (Tiwari *et al.*, 2009).

لا تقف الصناعة الصيدلانية عند هذا العائق بل تقدم العديد من المقاربات الناجحة لتحسين التوافر الحيوي للأدوية ضعيفة الانحلال في الماء، بعضها كيميائي كتشكيل صيغة ملحية من الدواء، وأخرى مرتبطة بالصياغة الصيدلانية كتقنيات المساعدة على الانحلال، تخفيض الأبعاد، والمبعرثات الصلبة المستخدمة في هذه الدراسة والتي تعرف بكونها بعثرة مكون فعال واحد أو أكثر في قالب خامل بالحالة الصلبة لتحقيق زيادة في معدل الانحلال، إطالة في تأثير الدواء، تعديل خواص الحالة الصلبة وتحسين الثباتية (Ke *et al.*, 2015).

النيفيديبين أحد حاصرات قنوات الكالسيوم المستخدم في تدبير ارتفاع الضغط والوقاية من الذبحة الصدرية (Lippincott., 2015 & 2009 Martindale.) كما أنه يُستخدم في تثبيط المخاض المبكر (Alrrahman *et al.*, 2013) ونظراً لانحلاليته المائية الضعيفة (5.6 µg/ml) فإنه يُبدي توافراً حيوياً ضعيفاً بعد إيتائه الفموي (Ali *et al.*, 1989 & Huang *et al.*, 2006).

منذ العام 1995 ذكرت العديد من الدراسات أن استخدام حاصرات قنوات الكالسيوم قصيرة الأمد (النيفيديبين) تزيد نسبة حدوث احتشاء العضلة القلبية عند مرضى ارتفاع الضغط بنسبة 60% (Psaty *et al.*, 1995) كما أن استخدام النيفيديبين ذو التأثير قصير الأمد يزيد من معدل حدوث الوفيات لدى مرضى الأمراض القلبية والإكليلية بنسبة 16% (Furmaga *et al.*, 2005 & Furberg *et al.*, 1995).

إن غياب نافذة امتصاص محددة للنيفيديبين في القناة الهضمية كون الأجزاء القاصية من الأمعاء تمتص الدواء بشكل جيد أيضاً دون حدوث انخفاض في التوافر الحيوي، بالإضافة إلى معدل التصفية السريع للدواء والذي يفرض الحاجة لإعطاء الأشكال التقليدية ذات التحرر المباشر 3 مرات يومياً تجعل منه مرشحاً مثالياً للصياغات ذات التحرر المضبوط والمُطول والتي تؤمن فواصل أطول بين الجرعات، وتخفف الآثار الجانبية المذكورة سابقاً الناتجة عن الارتفاع السريع لتراكيزه البلازمية وبالتالي تحسن تحمل ومطابوعة المريض (Bode *et al.*, 1996).

أهمية البحث وأهدافه:

النيفيديبين أحد حاصرات قنوات الكالسيوم الأشهر والاكثر استخداماً، وباعتبار أنه ذو انحلالية منخفضة تبرز ضرورة العمل على تحسين انحلاليته ومعدل ذوبانه لتحسين الامتصاص وبالتالي تحقيق التوافر الحيوي والاستجابة العلاجية المطلوبة، بالإضافة إلى أهمية تحضير شكل صيدلاني مطول التأثير منه يتغلب على مشكلة العمر النصفى القصير والمشاكل المرتبطة بالأشكال مباشرة التحرر الناتجة عن التفعيل الودي وتسرع القلب الانعكاسي، وبالتالي يهدف البحث إلى التوصل إلى نظام إيتاء دواء ثنائي الوظيفة يؤمن تحسناً في انحلالية ومعدل ذوبان النيفيديبين من خلال تحضيره ضمن مبعرثات صلبة، ومن ثم إطالة تأثيره من خلال دمج هذه المبعرثات ضمن مضغوطات قلبية.

طرائق البحث ومواده:**الأجهزة والأدوات المستخدمة:**

استخدمت مجموعة من الأجهزة والأدوات المخبرية المتوفرة في مخابر الكلية والموضحة في الجدول (1) كما استخدمت مجموعة من المواد والمحلات المذكورة في الجدول (2)

الجدول رقم (1): الأجهزة المستخدمة في الدراسة

الطرز	الجهاز
RADWAG AS 220/C/2, Poland	ميزان حساس
(Spectrophotometer) Jasco V-530 UV/VIS spectrophotometer/ Japan	مقياس الطيف الضوئي
Erweka DT 600 /Germany/	جهاز الانحلال
ERWEKA TBH200, Germany	جهاز قياس القساوة
LOGAN INSTRUMENTS CORP,FAB-2A,Germany	جهاز قياس الهشاشة
ERWEKA EP-1	آلة ضغط

الجدول رقم (2): المواد والمحلات المستخدمة في الدراسة

المصدر	اسم المادة	المصدر	اسم المادة
Riedel-deHaen, Germany	ميتانول	تقدمة من شركة دوائية محلية	نيفيديبين
Carl Roth,Germany	إيتيل سيللوز 50 cp	BASF, Germany	Poloxamer 188
MINGTAI CHEMICAL CO.LTD (TAIWAN)	أفيسيل M102	Merck (Germany)	حمض كلور الماء (%37)

طرائق البحث:**1- تحضير المبعثرات الصلبة**

تم تحضير المبعثرات الصلبة باستخدام طريقة الصهر وذلك بصهر كمية من Poloxamer 188 ضمن بيشر على حمام مائي عند الدرجة 70°م، ثم إضافة النيفيديبين لتشكيل مبعثر بإحدى النسب 1:4, 1:6, 1:8 (سواغ: دواء) مع التحريك باستخدام قضيب زجاجي ثم تبريد المزيج الناتج باستخدام حمام ثلجي. تم طحن المزيج الناتج بالهاون ومجانسة أبعاده باستخدام منخل أبعاد فتحاته 250 ميكرون (Vippagunta *et al.*, 2002).

2- تحضير المضغوطات القالبية

تم تحضير المضغوطات القالبية بطريقة الضغط المباشر حيث تم تحضير المبعثر الصلب (تؤخذ كمية من المبعثر الصلب تحوي العيار المطلوب من النيفيديبين 20 مغ وذلك بتحديد محتوى المبعثر من الدواء عملياً أو ما يُعرف بـ

(drug loading) ثم وزن مكونات كل صيغة بدقة ومزج هذه المكونات مع المبعثر الصلب المحضر - كما يوضح الجدول رقم 4- حتى التجانس ثم حضرت المضغوطات باستخدام آلة ضغط وحيدة المكبس ذات قطر 13 مم. تم اعتماد التصميم العامل الكلي 3^2 في تصميم التجارب باعتماد السواغ المحسن للانحلال (البولوكسامير) X_1 والمطول للتححر (الإيتيل سيللوز) X_2 كمتغيرات مستقلة وفق 3 مستويات (منخفض، متوسط، مرتفع) مقابلة للقيم المرمزة (1,0,-1)

الجدول رقم (3) : ترجمة القيم المرمزة إلى القيم الحقيقية

القيم المرمزة	القيم الحقيقية (مغ)	
	السواغ المؤخر للتححر X_2	السواغ المحسن للانحلال X_1
-1	260 (40 %)	80
0	325 (50 %)	120
1	390 (60 %)	160

لمعرفة مدى تأثير دمج المبعثر الصلب ضمن مضغوة قلبية على تحسين انحلالية وتحرر الدواء قمنا بتحضير صيغتين للمقارنة انطلاقاً من الصيغة F9 الحاوية أعلى نسبة من الإيتيل سيللوز 60% وأعلى نسبة من البولوكسامير (8 أضعاف كمية النيفيديبين) كما يوضح الجدول رقم 5، إحدى هاتين الصيغتين (F10) خالية من السواغ المحسن للانحلال بشكل كامل والآخرى (F11) استُخدم فيها هذا السواغ ولكن بشكل مزيج فيزيائي مع النيفيديبين.

الجدول رقم (4): مكونات صيغ المضغوطات المحضرة (مغ)

رقم الصيغة	نيفيديبين	بولوكسامير	إيتيل سيللوز	أيسيل	لاكتوز	شمعات المغنزيوم	إيروزيل	المجموع
F1	20	-1	-1	65	212	6.5	6.5	650
F2	20	-1	0	65	147	6.5	6.5	650
F3	20	-1	1	65	82	6.5	6.5	650
F4	20	0	-1	65	172	6.5	6.5	650
F5	20	0	0	65	107	6.5	6.5	650
F6	20	0	1	65	42	6.5	6.5	650
F7	20	1	-1	65	132	6.5	6.5	650
F8	20	1	0	65	67	6.5	6.5	650
F9	20	1	1	65	2	6.5	6.5	650

الجدول رقم (5): الصيغ الإضافية المحضرة للمقارنة مع الصيغة F9

رقم الصيغة	نيفيديبين	بولوكسامير	إيتيل سيللوز	أفيسيل	لاكتوز	شمعات المغنزيوم	إيروزيل	المجموع
F10	20	-	390	65	162	6.5	6.5	650
F11	20	160	390	65	2	6.5	6.5	650

3- الاختبارات المجرأة على المضغوطات المحضرة

اختبار المظهر الخارجي

تم إجراء فحص عياني لشكل المضغوطات الناتجة للتأكد من خلوها من العيوب كوجود تشققات أو ثقوب في السطح الخارجي، وللتأكد من عدم حدوث تغير في اللون أو تفلع في المضغوطات (Reddy *et al.*, 2014).

اختبار تجانس الوزن

من الاختبارات الدستورية الهامة لأن اختلاف وزن المضغوطات المحضرة يعني اختلاف كمية المادة الفعالة أو السواغات بين مضغوطات الطبخة الواحدة، تم إجراء هذا الاختبار وفق دستور الأدوية الأوروبي بوزن 20 مضغوة بشكل إفرادي وحساب الوزن الوسطي ثم حساب انحراف وزن كل مضغوة عن الوزن الوسطي بتطبيق العلاقة التالية (European pharmacopeia, 2007):

$$\text{الاختلاف عن المتوسط (\%)} = \left[\frac{\text{الوزن الإفرادي للمضغوة} - \text{الوزن الوسطي}}{\text{الوزن الوسطي}} \right] * 100$$

اختبار تجانس المحتوى Uniformity of content

لا يعد اختبار تجانس وزن المضغوطات كافياً دوماً لأن تجانس وزن المضغوطات المحضرة لا يعني بالضرورة تجانس توزع المادة الفعالة بينها وهذا يعتمد بشكل رئيسي على عملية المزج لذلك أجري فحص تجانس المحتوى للتأكد من تجانس توزع المادة الفعالة بين مضغوطات الصيغة الواحدة وفق دستور الأدوية الأوروبي بأخذ 10 مضغوطات بشكل عشوائي ومعايرة المادة الفعالة في كل منها (بحل المضغوة في الميثانول وقياس امتصاصية النيفيديبين باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 238 نانومتر بعد الترشيح وإجراء التمديد المناسب) ثم حساب المحتوى الوسطي للمضغوة من المادة الفعالة. تقبل المضغوطات إذا تراوح محتواها بين 85-115% من المحتوى الوسطي (European pharmacopeia, 2007).

اختبارات الخواص الميكانيكية

يجب أن تكون المضغوطات المحضرة مقاومة للقوى الميكانيكية التي تتعرض لها أثناء عمليات التصنيع والتعبئة والتغليف والنقل والتخزين حتى تصل إلى المريض ويتم تقييم المقاومة الميكانيكية بقياس القساوة والهشاشة.

اختبار القساوة Hardness test

تُعرف القساوة بكونها القوة المطبقة على المضغوة اللازمة لكسرها. تم إجراء هذا الاختبار على 10 مضغوطات باختبار قساوتها بشكل فردي باستخدام جهاز قياس القساوة والتعبير عن قساوة كل مضغوة بالمتوسط الحسابي والانحراف المعياري.

اختبار الهشاشة Friability test

من الضروري أن تكون المضغوطات مقاومة للقوى الميكانيكية التي تتعرض لها (احتكاك، صدم) والتي بدورها قد تسبب خسارة لأجزاء من المضغوطات ويعبر عن الهشاشة بالنسبة المئوية للكتلة التي تخسرها المضغوطة بعد إخضاعها لاختبار الهشاشة. أُجري هذا الاختبار بوزن 20 مضغوطة ثم وضعها في جهاز الهشاشة (بعد إزالة الغبار عنها في حال وجوده) وإخضاعها لمئة دورة (25 دورة /دقيقة لمدة 4 دقائق) ومن ثم وزنها ثانية بعد إزالة الغبار عنها وحساب الهشاشة حيث يجب ألا تتجاوز هشاشة المضغوطات 1% حسب الدستور الأوروبي ويتم حساب الهشاشة وفق العلاقة (European pharmacopeia, 2007):

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

حيث $W_1 - W_2$ وزن المضغوطات قبل الاختبار وبعده

اختبار الانحلال في الزجاج *In-vitro* Dissolution test

تم إجراء هذا الاختبار باستخدام جهاز الانحلال وفق دستور الأدوية الأمريكي (المجداف بسرعة دوران 100 دورة/دقيقة في 900 مل من وسط الانحلال المؤلف من محلول لوريل سلفات الصوديوم 0.5% ضمن حمض كلور الماء pH=1.2) أُجري الاختبار على 6 مضغوطات من كل صيغة وتم سحب عينات (5 مل) بفواصل زمنية (1,4,6,8,12) ساعة مع التعويض بـ 5 مل من الوسط النقي ثم ترشيح العينات باستخدام مرشح ميكرونية 0.45 ميكرون وقياس امتصاصية النيفيديبين باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 238 نانومتر (United States Pharmacopeia, 2013).

الجدول رقم (6): النسب المقبولة لكمية النيفيديبين المتحررة حسب دستور الأدوية الأمريكي

الزمن (ساعة)	1	4	12
النسبة المسموحة	12-35%	44-67%	ليس أقل من 80%

التحليل الإحصائي Statistical Analysis

تم إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS 25 معتمدين على التصميم العاملي 3^2 factorial design حيث يمكن من خلاله الحصول على تقدير أفضل لتأثير العوامل المدروسة، بالإضافة إلى التعرف والتحديد الكمي للتداخلات المحتملة والمهمة بين هذه العوامل وهي نقطة مهمة بشكل كبير في الصياغة الصيدلانية. تم في هذا التصميم دراسة عاملين ووضعهم ضمن 3 مستويات (منخفض، متوسط، مرتفع) وبذلك تكون الفحوص التجريبية على 9 صيغ.

تم استخدام تحليل التباين الثنائي Two way anova لدراسة تأثير كل من المتغيرين (كمية السواغ المحسن للانحلال والمؤخر للتحلل) على نسبة المادة المتحررة خلال ساعة واحدة، 4 ساعات، 6 ساعات، 8 ساعات بالإضافة لدراسة تأثير كل من المتغيرين على قساوة المضغوطات الناتجة، وفي حال وجود فروق هامة إحصائياً بين المتوسطات تم استخدام اختبار المقارنات البعدية (LSD) الذي يقيس أقل فرق معنوي بين المتوسطات حتى نحدد أين تقع هذه الفروق،

ولدراسة إمكانية التنبؤ بكمية المادة المتحررة بالاعتماد على المتغيرين P188 و EC استخدم تحليل الانحدار الخطي متعدد المتغيرات.

النتائج والمناقشة:

الاختبارات المجرة على المضغوطات المحضرة

اختبار المظهر الخارجي

أظهرت نتائج هذا الفحص تجانساً في مظهر المضغوطات المحضرة ولونها الأصفر مع عدم وجود أي تفلح في المضغوطات، أو تشققات على سطحها.

اختبار تجانس الوزن

يلخص الجدول رقم (7) نتائج اختبار تجانس الوزن ويوضح أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن المضغوطة عن الوزن الوسطي من أجل كل صيغة من الصيغ التسعة، حيث كانت جميع الصيغ المحضرة متجانسة من ناحية الوزن وكانت أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن المضغوطات عن الوزن الوسطي 4.34% (أقل من النسبة الدستورية المسموحة 5%)

اختبار تجانس المحتوى

تبين من خلال نتائج هذا الاختبار أن جميع الصيغ متجانسة المحتوى حسب الدستور الأوروبي حيث كان محتوى مضغوطات جميع الصيغ ضمن المجال المقبول دستورياً (85-115%) من المحتوى الوسطي كما يبين الجدول رقم 7.

اختبار القساوة والهشاشة

يبين الجدول رقم 7 نتائج اختبار القساوة والهشاشة حيث نلاحظ بمقارنة الصيغ ازدياد القساوة بزيادة تركيز البوليمير المستخدم في ضبط التحرر (الإيتيل سيللوز)، ونلاحظ أيضاً ازدياد القساوة بزيادة كمية البولوكسامير المستخدمة وقد يعود ذلك لخواصه الرابطة بنفسه (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006) أو لقدرته على تعزيز عمل العامل الرابط المستخدم معه مما يزيد من ارتباط وتماسك المساحيق في الصيغة (Kaul *et al.*, 2011). تراوحت قيم الهشاشة بين 0.15-0.37% وبالتالي فجميع الصيغ مقبولة من الناحية الدستورية لأن قيم الهشاشة كانت أقل من النسبة الدستورية المسموحة 1%.

اختبار الانحلال في الزجاج

الصيغ F1-F4-F7 وهي الصيغ الحاوية أقل نسبة من البوليمير المستخدم لضبط التحرر (40% من الإيتيل سيللوز) قد خالفت الكميات الدستورية المسموح بتحررها في جميع الفواصل الزمنية، بينما نجحت النسبة الوسطى من الإيتيل سيللوز (50%) في مطابقة الشروط الدستورية للتحرر فقط في الصيغة F2 التي تحوي البولوكسامير بأقل كمية مستخدمة وهي 4 أضعاف كمية الدواء ولكنها فشلت في ذلك في الصيغتين F5-F8، أما النسبة الأعلى من الإيتيل سيللوز (60%) فقد نجحت في ضبط الكميات المتحررة حسب الشروط الدستورية في جميع الفواصل الزمنية مع جميع نسب البولوكسامير المستخدمة (الصيغ F3-F6-F9).

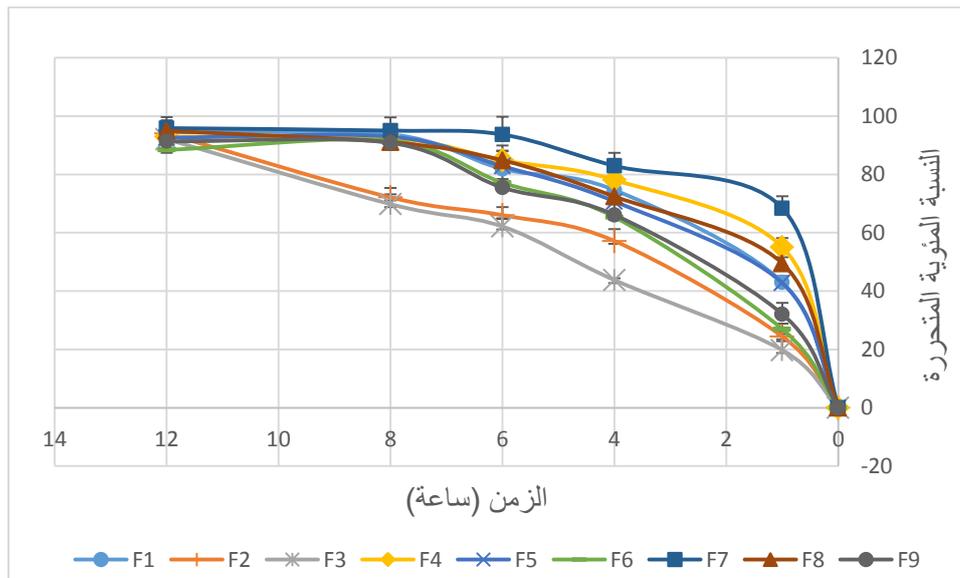
بمقارنة الصيغ (F1-F2-F3) و (F4-F5-F6) و (F7-F8-F9) نلاحظ أنه تقل الكمية المتحررة من الدواء كلما زاد تركيز البوليمير المستخدم في ضبط التحرر وهو ما يتوافق مع الدراسات المرجعية ومع نتائج فحص القساوة التي تبين زيادة القساوة بزيادة تركيز الإيتيل سيللوز وغالباً ترتبط القساوة الأعلى بمعدلات تحرر أقل (Katikaneni *et al.*, 1995).

نلاحظ أيضاً ازدياد الكمية المتحررة من الدواء بزيادة نسبة البولوكسامير المستخدمة، هذا الانحلال السريع للنيفيديبين من المبعثرات الصلبة ضمن المضغوطات القالبية قد يعود لانخفاض تبلور الدواء وزيادة تبلله كلما زدنا نسبة البوليمر -المحسن للانحلال ذي الخواص الفعالة على السطح- المستخدم.

خالفت هذه النتيجة نتائج إحدى الدراسات التي أجراها الباحث Bhyan وزملاؤه والتي لاحظوا فيها أن النسب المرتفعة من أحد أنواع البولوكسامير تؤخر تحرر الدواء على الرغم من انخفاض تبلوره لأقصى حد ضمن المبعثر الصلب المتشكل، وعزوا ذلك لخواص البولوكسامير المهلمة عند استخدامه بتركيز عالية مما يصعب هجرة الجزيئات نحو لمعة وسط الانحلال (Bhyan *et al.*, 2014).

الجدول رقم (7): نتائج فحوص تجانس الوزن والمحتوى والقساوة والهشاشة لجميع الصيغ المحضرة

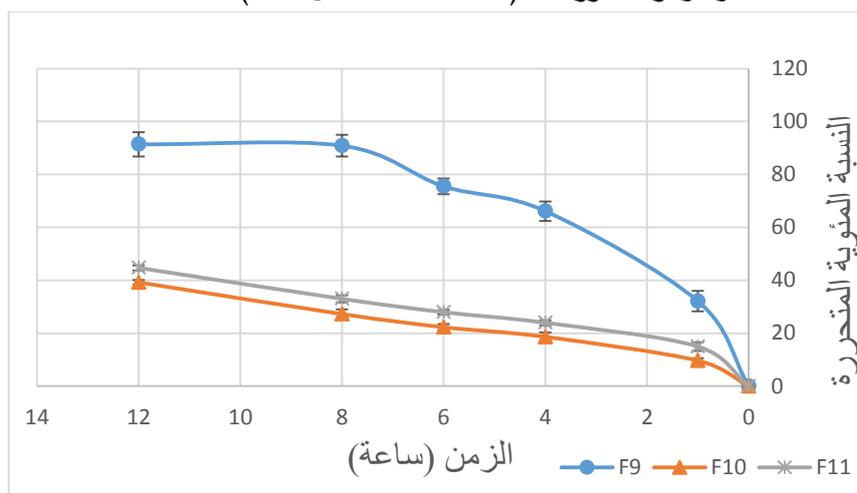
رقم الصيغة	تجانس الوزن (%)	تجانس المحتوى (%)	القساوة (N)	الهشاشة (%)
F1	4.15	93.27±7.34	83.6±3.47	0.36
F2	3.56	100.37±11.03	92.6±4.37	0.35
F3	1	99.49±8.69	107.9±9.2	0.29
F4	1.18	97.98±5.49	94.5±5.29	0.27
F5	1.91	94.28±6.64	104.2±4.13	0.23
F6	3.34	98.71±9.98	121.8±4.98	0.18
F7	4.34	99.17±11.56	105.9±5.3	0.18
F8	1.74	97.56±5.43	123.4±2.45	0.17
F9	2.09	96.67±9.04	136.5±6.9	0.15



الشكل رقم (1): مخطط تحرر النيفيديبين من الصيغ المحضرة

نلاحظ من الشكل (2) أن الصيغة F9 الحاوية مبعثر صلب مع البولوكسامير والصيغة F11 الحاوية مزيج فيزيائي معه ينحل معها النيفيديبين بمعدلات ذوبان أعلى من الصيغة F10 الخالية من البولوكسامير تماماً ويفروق هامة إحصائياً عند جميع الفواصل الزمنية ($P < 0.05$) وهذا يدل على أهمية وجود البولوكسامير سواء بشكل مزيج فيزيائي أو مبعثر صلب ضمن المضغوطة لزيادة انحلال النيفيديبين.

كما نلاحظ أن النيفيديبين يتحرر من الصيغة F9 الحاوية مبعثر صلب مع البولوكسامير بمعدلات ذوبان أعلى من الصيغ F11 الحاوية مزيج فيزيائي معه (بفرق هام إحصائياً وعند جميع الفواصل الزمنية أيضاً)، وبالتالي تحرر النيفيديبين من مضغوطة تحوي مبعثراً صلباً أفضل من تحرره من مضغوطة تحوي مزيجاً فيزيائياً، وهذا يُظهر أهمية دمج المبعثر الصلب ضمن مضغوطة قالبية للمساهمة في تحسين انحلال النيفيديبين وتحرر أكبر كمية ممكنة منه خلال فترة تواجده في العضوية كما يمكن أن ينعكس إيجاباً على الناحية الاقتصادية من خلال تخفيض كمية الدواء الكلية ضمن المضغوطة الواحدة. توافقت هذه النتيجة مع دراسة أجراها Shergill وزملاؤه والذين قاموا بتحضير مبعثرات صلبة لـ disulfiram بطريقة الصهر وباستخدام Kolliphor P188, P237 ومن ثم صياغتها ضمن مضغوطات مطولة التأثير باستخدام Kollidon SR, HPMC ولاحظوا أن جميع الصيغ المُحضرة وبجميع النسب أعطت معدل ذوبان أعلى بالمقارنة مع المضغوطات الشاهد المُحضرة انطلاقاً من مزيج فيزيائي للمادة الفعالة والسواغات المُحسنة للانحلال والمؤخرة للتحرر معاً (Shergill et al., 2016).



الشكل رقم (2): مخطط تحرر النيفيديبين من الصيغ F9-F10-F11

الدراسة الإحصائية

نلاحظ من نتائج فحص الانحلال ازدياد الكمية المتحررة من الدواء بزيادة كمية البولوكسامير المستخدمة ولكن بنتيجة المعالجة الإحصائية تبين عدم وجود فرق هام إحصائياً بين متوسطات المستوى المتوسط والمستوى المرتفع من البولوكسامير 188 (6 و 8 أضعاف المادة الفعالة على الترتيب) بعد ساعة، 4 ساعات، 6 ساعات وهذا يعني أن زيادة كمية السواغ المحسن للانحلال ضمن المضغوطة القالبية عن 6 أضعاف المادة الدوائية (120 مغ) لم تقدم فائدة تذكر بزيادة الكمية المتحررة، ويمكن الاقتصار على هذه النسبة (6 أضعاف) عند صياغة المضغوطات لاحقاً.

أما بالنسبة للسواغ المؤخر للتحرر فقد لاحظنا أنه تقل الكمية المتحررة من النيفيديبين بزيادة كمية الإيثيل سيللوز المستخدمة ويفرق هام إحصائياً بين جميع المستويات بعد الساعة الأولى. مع الاستمرار بمعالجة نتائج فحص الانحلال

للأزمنة اللاحقة وجدنا أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً بين متوسطات المستوى المتوسط والمستوى المرتفع للـ EC بعد مرور 4 ساعات، كما لا يوجد فرق هام إحصائياً بين متوسطات المستوى المتوسط والمستويين المنخفض والمرتفع للـ EC بعد مرور 6 ساعات، قد يعود ذلك لكون الكمية المنحلة من النيفيديين تزداد مع مرور الوقت كما تبدأ المضغوظة القالبية بالتآكل وبالتالي تقل فعالية EC المستخدم في ضبط تحرر الكميات الكبيرة المنحلة من المادة الدوائية مع مرور الزمن وتغيب الفروق الهامة إحصائياً بين المستويات المستخدمة.

يمكن اعتماد المناقشة السابقة أيضاً في تفسير عدم وجود فرق هام إحصائياً بين متوسطات كمية المادة المتحررة بعد مرور 8 ساعات وفق مستويات المتغيرين المستخدمين، بالإضافة لكون معظم كمية المادة الفعالة قد انحلت بعد 8 ساعات وبالتالي تلاشت الفروق بين مستويات البولوكسامير المستخدمة والذي يظهر تأثيره بشكل أوضح خلال الساعات الأولى (مسرع للانحلال) ويقل بشكل ملحوظ في الساعات الأخيرة (بعد 8 ساعات).

بالنسبة للقساوة فقد لاحظنا وجود فروق هامة إحصائياً بين متوسطات القساوة وفق مستويات المتغيرين المستخدمين حيث تزداد القساوة بزيادة كمية الإيتيل سيللوز وكمية البولوكسامير المستخدمة وهو ماتمت مناقشته سابقاً في فقرة اختبار القساوة.

تم أيضاً دراسة معاملات الارتباط والانحدار الخطي لمحاولة الحصول على معادلة تنبؤية تربط المتغيرين المستقلين بالمتغيرات التابعة المدروسة، حيث لاحظنا من خلال قيم معاملات الارتباط وجود ارتباط قوي بين المتغيرات المستقلة وجميع المتغيرات التابعة واستطعنا استخراج معادلة تنبؤية - بناء على البيانات الموجودة - تُمكننا من التنبؤ بقيمة القساوة بالإضافة إلى الكمية المتحررة بعد 1،4،6 ساعات مهما كانت القيم المستخدمة من البولوكسامير والإيتيل سيللوز.

لم نتمكن من استخراج معادلة تنبؤية تربط كمية المادة المتحررة بعد 8 ساعات بالمتغيرين المستقلين لأنه وبنسبة اختبار anova كانت قيمة مستوى دلالة اختبار فيشر أكبر من 0.05 مما يعني أنه ليس هناك دلالة لمعاملات المتغيرات المستقلة الداخلة في معادلة التنبؤ وبالتالي لا يمكن التنبؤ بقيم المتغير التابع بالاعتماد على المتغير المستقل.

الجدول رقم (8) : ملخص نتائج اختبار الانحدار الخطي متعدد المتغيرات

نتائج اختبار الانحدار الخطي متعدد المتغيرات		المتغير التابع
المعادلة التنبؤية	معامل الارتباط	
$Y_1=0.262x_1-0.225x_2+81.875$	0.978	نسبة المادة المتحررة بعد 1 ساعة
$Y_2=0.191x_1-0.155x_2+95.327$	0.929	نسبة المادة المتحررة بعد 4 ساعة
$Y_3=0.183x_1-0.117x_2+94.825$	0.929	نسبة المادة المتحررة بعد 6 ساعة
لا يمكن التنبؤ	0.757	نسبة المادة المتحررة بعد 8 ساعة
$Y_5=0.34x_1+0.211x_2-1.528$	0.992	القساوة

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

- استطاعت المبعثرات الصلبة عند دمجها ضمن مضغوطات قلبية باستخدام الإيتيل سيللوز إطالة التحرر حتى 12 ساعة وسمحت بتحرر أكثر من 90% من كمية الدواء المستخدمة، وبشكل متوافق مع الشروط الدستورية عند استخدام الإيتيل سيللوز بنسبة 60% متفوقة بذلك على المضغوطات التي تحوي مزيج فيزيائي مع البولوكسامير أو المضغوطات الخالية تماماً منه.
- تزداد قساوة المضغوطات المحضرة بزيادة كميتي الإيتيل سيللوز والبولوكسامير المستخدمة.
- من خلال استخدام التصميم العاملي تم الحصول على معادلات تنبؤية ناظمة للعلاقة بين المتغيرين المستقلين والمتغيرات التابعة ثمكنا من التنبؤ بقساوة المضغوطات الناتجة بالإضافة لكمية المادة المتحررة منها بعد ساعة، أربع وست ساعات.

التوصيات:

- إجراء دراسات الثباتية على المضغوطات المحضرة وتحري تأثير شروط التخزين على الحالة الفيزيائية للدواء -من ناحية إمكانية عودة تبلوره من جديد ضمن المبعثر الصلب- ومن ثم تحري تأثيرها على معدل تحرره من المضغوطات.
- يفضل أن تتبع هذه الدراسة بدراسة التحرر في الجسم الحي *in vivo*.

References:

1. ALI, S.L. *Analytical Profile of Drug Substances*, Vol. 18, Academic Press Inc, New York, 1989,221-288.
2. ALRAHMAN, A. and ALORAIB, J. *Using Nifedine for inhibiting preterm labour: Management and side effects*. Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies- Health Science Series, Vol. 35, No. 4, 2013, 181-192.
3. BHYAN, B., Bhyan, S. and Sharma, D. *Development and characterization of solid dispersion to enhance the dissolution profile of Nifedipine with PVP K30 and Poloxamer 407*. International Journal of Research in Pharmacy & Science, Vol.4, No. 4, 2014, 1-6.
4. BODE, H., BREDEL, E., AHR, G., FUHR, U., HARDER, S. and STAIB, A. *Investigation of nifedipine absorption in different regions of the human gastrointestinal (GI) tract after simultaneous administration of 13C-and 12C-nifedipine*. European journal of clinical pharmacology, Vol. 50, No. 3, 1996, 195-201.
5. European Pharmacopeia Council of experts. *European Pharmacopeia*, Vol. 5, Council of Europe, Strasbourg, 2007, 2677.
6. FURBERG, C.D., Psaty, B.M. and Meyer, J.V. *Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease*. Circulation, Vol. 92, No. 5, 1995,1326-1331.
7. FURMAGA, E., GLASSMAN, P. CUNNINGHAM, F. and GOOD, C. *Reducing the use of short-acting nifedipine by hypertensives using a pharmaceutical database*. Agency For Healthcare Research And Quality Rockville MD, Vol. 3, No. 1, 2005,277-289.

8. HUANG, J., WIGENT, R., BENTZLEY, C. and SCHWARTZ, J. *Nifedipine solid dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend for controlled drug delivery: Effect of drug loading on release kinetics*. International journal of pharmaceutics, Vol. 319, No. 1, 2006,44-54.
9. KATIKANENI, P.R., UPADRASHTA, S., NEAU, S. and MITRA, A. *Ethylcellulose matrix controlled release tablets of a water-soluble drug*. International journal of pharmaceutics, Vol. 123, No. 1, 1995,119-125.
10. KAUL, G., HUANG, J., CHATLAPALLI, R., GHOSH, K. AND NAGI, A. *Quality-by-design case study: investigation of the role of poloxamer in immediate-release tablets by experimental design and multivariate data analysis*. AAPS PharmSciTech, Vol. 12, No. 4, 2011,1064-1076.
11. Ke, P. *Solid dispersion—a pragmatic method to improve the bioavailability of poorly soluble drugs*, Vol. 1, John Wiley & Sons, West Sussex, 2015,97.
12. PSATY, B.M., et al., *The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies*. Jama, Vol. 274, No. 8, 1995,620-625.
13. REDDY, B.V., Navaneetha, K. and Reddy, K. *Process development and optimization for moisture activated dry granulation method for losartan potassium tablets*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 6, No.6, 2014,312-317.
14. ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., and QUINN, M. *Handbook of pharmaceutical excipients*, Vol. 6, Pharmaceutical press, London, 2006,917.
15. SHERGILL, M., PATEL, M., KHAN, S., BASHIR, A. and MCCONVILLE, C. *Development and characterisation of sustained release solid dispersion oral tablets containing the poorly water soluble drug disulfiram*. International journal of pharmaceutics, Vol. 497, No. 1, 2016,3-11.
16. SWEETMAN, S. *Martindale: the complete drug reference*, Vol. 36, Pharmaceutical Press, USA, 2009, 3709.
17. Tiwari, R., Tiwari, G. and Birendra, S. *Solid dispersions: an overview to modify bioavailability of poorly water soluble drugs*. International Journal of PharmTech Research, Vol. 1, No. 4, 2009,1338-1349.
18. United States Pharmacopeial Council of experts. *The United States pharmacopeia. the national formulary*. Vol. 1, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, 2013, 5931.
19. VIPPAGUNTA, S.R., MAUL, K., TALLAVAJHALA, S. and GRANT, D. *Solid-state characterization of nifedipine solid dispersions*. International Journal of Pharmaceutics, Vol. 236, No. 1, 2002,111-123.
20. WHALEN, K., FINKEL, R. and PANAVELIL, T. *Lippincott illustrated reviews pharmacology*, Vol. 6, Wolters Kluwer, China, 2015,680.