الملخص العربى

"صياغة وتقييم أقراص سريعة التفتت فى الفم لبعض العقاقير المضادة للإلتهاب"

يعتبر عقار الميلوكسيكام وعقار التينوكسيكام من العقاقير الفعالة فى علاج حالات الإلتهابات الروماتيزمية وإلتهابات المفاصل كما أنهما خافضان للحرارة ومسكنان للألم.

تهدف الرسالة إلى صياغة عقاري الميلوكسيكام والتينوكسيكام فى شكل أقراص سريعة التفتت وذلك بغرض تحسين معدل إذابة العقارين وتسهيل طريقة التناول للمريض (Patient Compliance) وعلى هذا الأساس فالرسالة تنقسم إلى جزئين:

الجزء الأول: صياغة وتقييم أقراص سريعة التفتت لعقار الميلوكسيكام وينقسم هذا الجزء إلى ثلاثة فصول:

الفصل الأول: دراسة التوافق لعقار الميلوكسيكام والسواغات المختلفة المستخدمة فى صياغة الأقراص

الفصل الثانى: صياغة وتقييم عقار الميلوكسيكام فى صورة أقراص سريعة التفتت

الفصل الثالث: دراسة ثبات على بعض صيغ الميلوكسيكام المختارة سريعة التفتت

الجزء الثانى: صياغة وتقييم أقراص سريعة التفتت لعقارالتينوكسيكام وينقسم هذا الجزء إلى ثلاثة فصول:

الفصل الأول: دراسة التوافق لعقارالتينوكسيكام والسواغات المختلفة المستخدمة فى صياغة الأقراص

الفصل الثانى: صياغة وتقييم عقارالتينوكسيكام فى صورة أقراص سريعة التفتت

الفصل الثالث: دراسة ثبات على بعض صيغ التينوكسيكام المختارة سريعة التفتت

الجزء الأول

صياغة وتقييم أقراص سريعة التفتت لعقار الميلوكسيكام

وينقسم هذا الجزء إلى ثلاثة فصول:

الفصل الأول

دراسة التوافق لعقار الميلوكسيكام والسواغات المختلفة المستخدمة فى صياغة الأقراص

وتشمل الدراسه فى هذا الفصل تحضير مخاليط من الميلوكسيكام والسواغات المختلفة:
السواغات التى أختبرت هى مانيتول، أكديسول، إكسبلوتاب، كروسبوفيدون، نشا ١٥٠٠، ستيرات الماغنسيوم، سكرين الصوديوم، أفسيل ١٠١، إيروسيل ٢٠٠، كامفور، منتول، ثيمول، عديد إيثيلين الجليكول ٤٠٠٠، ٦٠٠٠ وعديد فينيل البيروليدون ك ٢٥، ك ٩٠ وكلها استخدمت بنسبة ١:١ عقار: سواغ. وقد وضعت فى أفران عند درجة حرارة ٦٠°م لمدة أربعة أسابيع. وتم إجراء الفحوصات التالية عليها:

١- فحص الصفات الطبيعية للعينات: وقد لوحظ عدم حدوث تغيير فى الخواص الطبيعية للعقار فى كل العينات ماعدا حدوث إنصهار فى العينات المخلوطة مع المنتول والثيمول بعد مرور أربعة أيام على وضعها فى الفرن عند درجة حرارة ٦٠°م.

٢- المسح التفاضلى الحرارى: تم تعريض عينات من المخاليط المحضرة بالاضافه إلى عينات السواغات المفردة وكذلك العقار مفرد للمسح التفاضلى الحرارى وتم تسجيل وتحليل الشكل الحرارى البيانى الناتج للعينات وقد أوضح المسح عدم التغير فى ذروة المنحنى الحرارى المميز للعقار فى كل المخاليط للعقار مع كل الإضافات.

٣- الفحص بالأشعة تحت الحمراء: فقد أظهرت النتائج عدم التغيير فى النطاق الموجى المميز للعقار، كذلك لم يحدث تغير فى النطاق الموجى للعقار عند خلطه مع جميع السواغات.

٤- كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة: وقد أشارت نتائجها الى عدم تغير فى R_f للعقار بعد خلطه بالسواغات المختلفة.

الفصل الثانى

صياغة وتقييم عقار الميلوكسيكام فى صورة أقراص سريعة التفتت

اشتملت الدراسة فى هذا الفصل :

١- صياغة أقراص الميلوكسيكام سريعة التفتت عن طريق عدة طرق شملت الآتي:

أ- إستخدام تقنية ترسيب المذيبات (Solvent Deposition): وذلك بترسيب الميلوكسيكام على حوامل مختلفه وهى: كروسبوفيدون، أكديسول، إكسبلوتاب و نشا ١٥٠٠ وكلها استخدمت بنسب ١:١، ١:٢و١:٤ عقار: حامل. تم تحضير ١٢ صيغة (M1-M12) بالكبس المباشر واحتوت كل الصيغ على سكرين الصوديوم ١٪ كمادة محلية ، ستيرات الماغنسيوم ٠,٥٪ كعامل مانع للإحتكاك والمانيتول ليكتمل وزن القرص إلى ١٢٠ ملجم.

ب- إستخدام تقنية الصلبسائل (Liquisolid): تم تحضيرعقار الميلوكسيكام فى شكل أقراص صلبسائلة (M13-M20) حيث أستخدم البروبيلين جليكول كمذيب حامل للعقار وكان تركيز العقار في هذا المذيب ٤٠٪ وأستخدمت المادة الحاملة (أفسيل ١٠١) إلى المادة المغلفة (إيروسيل ٢٠٠) بنسبة ٢٠. وتم إستخدام المواد المفتتة ذات الكفاءة العالية بنسبة ٥٪ و ١٠٪ . وتم كبسها بعد إضافة سكرين الصوديوم ١٪ ، ستيرات الماغنسيوم ٠,٥٪ والمانيتول ليكتمل وزن القرص إلى ١٢٠ ملجم.

ج- إستخدام تقنيه التسامي (Sublimation): تم تحضير تسع صيغ (M21-M29) لعقار الميلوكسيكام بإستخدام مواد تتسامى من سطح الأقراص وهي الكامفور، المنتول والثيمول ولقد أستخدمت هذه المواد بتركيزات ٥٪، ١٠٪ و١٥٪. وتم كبسها بعد إضافة سكرين الصوديوم ١٪ ، ستيرات الماغنسيوم ٠,٥٪ والمانيتول ليكتمل وزن القرص إلى ١٢٠ ملجم. تم وضع هذه الأقراص في أفران ساخنة عند درجة حرارة ٤٠°م وذلك للحصول على الأقراص المسامية.

د- إستخدام تقنيه التجفيف بالتجميد (Lyophilization): وذلك بتجفيد معلق من الميلوكسيكام فى الماء تم خلطه بالجلاتين الذي أستخدم بثلاث نسب وهم (٠,٢٥٪، ٠,٥٪ و١٪)، الجليسين بنسبة ٠,٨٨٦٪ والمانيتول بنسبة ٨,٨٦٪ . تمت دراسه تأثير إضافة بعض البوليمرات مثل عديد السوربات ٢٠، ٨٠ وعديد فينيل البيروليدون ك ٢٥ ، ك ٩٠ وعديد إيثيلين الجليكول ٤٠٠، ٤٠٠٠، ٦٠٠٠ على تفتت الأقراص وكذلك معدل الذوبان.

٢- دراسة الخواص الإنسيابية للمساحيق المحضرة: بقياس كل من زاويه الميل، مؤشر كار، ونسبه هوسنار: أظهرت جميع الصيغ إنسيابية أفضل من إنسيابية العقارمفرداً.

٣- تقييم الأقراص المحضرة: عن طريق تعيين الإختلاف فى وزن الأقراص، السمك، القطر، كمية العقار فى الأقراص، درجة الصلابة، درجة الهشاشة، زمن التفتت، زمن التبلل، دراسة إمتصاص الرطوبة، تقييم الطعم لأفضل الصيغ المختارة. وقد لوحظ من نتائج هذه الإختبارات أن كل الصيغ المحضرة تتوافق مع دستور الأدوية من ناحية إختلاف الوزن، تجانس المحتوى. وكان قطر الأقراص المحضرة يتراوح ما بين ٠,٧٣ إلى ١,٧ سم وأن السمك يتراوح ما بين ٠,٢ إلى ٠,٤٣ سم. أظهرإختبار الهشاشة أن جميع الصيغ أعطت درجة هشاشة أقل من ١٪ وهي مطابقة لدستور الأدوية ماعدا الصيغة M30 وهى التى تم تحضيرها بإستخدام تقنيه التجفيف بالتجميد وتحتوى على نسبة ٠,٢٥٪ من الجيلاتين حيث أعطت درجة هشاشة ٢,٦٪ لذلك تم إستبعادها من الدراسة. درجة الصلابة لجميع الصيغ المحضرة تتراوح ما بين ٢,٧-٤,١ كجم.

أظهر إختبار زمن التفتت أن جميع الصيغ أعطت زمن تفتت أقل من دقيقة واحدة ماعدا الصيغة M32 وقد تم تحضيرها بإستخدام تقنية التجفيف بالتجميد وتحتوي على نسبة (١٪) من الجيلاتين حيث أظهرت زمن تفتت ١١٠,٢ ثانية ولذلك تم إستبعادها من الدراسة بينما أظهرت الصيغة M31 والتى تم تحضيرها بإستخدام تقنية التجفيف بالتجميد وتحتوي على نسبة (٠,٥٪) من الجيلاتين زمن تفتت ٦٧,١ ثانية ولذلك تم إضافة بعض البوليمرات عليها. ولقد أظهرت الصيغ (M6، M19، M23 وM37) أقل زمن تفتت ٥، ٦، ٩ و١ ثانية على التوالى.

أظهر إختبار معدل الذوبان بإستخدام جهاز (Paddle Method) عند درجة حرارة ٠,٥± ٣٧°م وإستخدام محلول فوسفات منظم عند أس أيدروجين ٦,٨ لمدة ٣٠ دقيقة أن معدل ومدى إذابة العقار من الصيغ المختلفة كان أكثر من ٨٥٪ بعد ٣٠ دقيقة من كل الأقراص المحضرة. وقد أظهرت الصيغ (M6، M19، M23 وM37) معدل ذوبان ٩٩,٦٪، ٩٦,٤٪، ٩٤,٣٪ و ١٠١٪ على التوالى. أعطت كل الأقراص المحضرة درجة إبتلال تتراوح ما بين ٢,٥ إلى ٤٥,٨ ثانية. أظهرت جميع الصيغ ثبات عند تخزينها عند رطوبة نسبية قدرها ٧٥٪ وكانت الزيادة النهائية فى الوزن تتراوح ما بين ١,١ ٪ إلى ٤,٩٪. أظهر إختبار الطعم لأفضل الصيغ المختارة أنها جيدة المذاق. وقد أظهرالتحليل الحركى لبيانات معدل الإذابة الخاصة بانطلاق العقار من جميع الصيغ المحضرة وكذلك الصيغة التجارية أن معدل الذوبان يتبع معادلات الدرجة الأولى.

الفصل الثالث

دراسة ثبات على بعض صيغ أقراص الميلوكسيكام المختارة سريعة التفتت

فى هذا الفصل تم إجراء دراسات ثبات فيزيائي وكيميائي لثلاثة صيغ وهى M6، M19 و M37.

١- دراسة الثبات الفيزيائي والكيميائي المعجل على الصيغ المختارة:-

تم تخزين الصيغ فى أفران عند درجات حرارة ٤٠ و٦٠°م ورطوبة نسبية قدرها ٧٥٪ لمدة ثلاثة أشهر وقد تم سحب عينات بصفة دورية وفحصها ظاهريا ومراقبة صفاتها الطبيعية. وقد أظهرت النتائج عدم وجود أي تغير في الشكل الظاهري للأقراص أثناء فترة التخزين.

تم تحليل العينات المسحوبة من الصيغ المخزنة عند درجات الحرارة المرتفعة بإستخدام كروماتوجرافيا السائل العالية الكفاءة (HPLC) لتقدير نسبة الميلوكسيكام. وقد أوضحت النتائج أن نسبة العقار في جميع الصيغ المخزونة تقع في الحدود المسموح بها في دستور الأدوية الأمريكي وهي (٩٠-١١٠٪) وذلك حتى نهاية فترة التخزين. كما أظهرت نتائج الثبات الكيميائي أن تكسير العقار يتبع الدرجة الأولى وقد تم تحديد فترة الصلاحية لكل من الصيغ المختارة وكانت٣,٣٩، ٣,١ و٣,٦ لكل منM6 ، M19 وM37 على التوالي.

٢- دراسة تأثير التخزين عند درجة حرارة ٤٠°م ورطوبة نسبية قدرها ٧٥٪ لمدة ثلاثة أشهر:-

تم دراسة معدل ذوبان العقار من الصيغ المخزنة عند درجة حرارة ٤٠°م ورطوبة نسبية قدرها ٧٥٪ لمدة ثلاثة أشهر. وقد أوضحت النتائج أن معدل ذوبان العقار من الصيغ الحديثة والمخزنة متطابقة تقريبا.

الجزء الثانى

صياغة وتقييم أقراص سريعة التفتت لعقار التينوكسيكام

وينقسم هذا الجزء إلى ثلاثة فصول:

الفصل الأول

دراسة التوافق لعقار التينوكسيكام والسواغات المختلفة المستخدمة فى صياغة الأقراص

تم في هذا الفصل عمل دراسة على توافق السواغات المستخدمة في الأقراص مع العقار قبل صياغته في صورة أقراص سريعة التفتت وفي هذا المجال تم إختبار التوافق بين العقار والسواغات المختلفة بإستخدام المسح التفاضلي الحراري، الفحص بالأشعة تحت الحمراء وكذلك بإستخدام كروماتوجرافيا الطبقه الرقيقه. السواغات التى اختبرت هى مانيتول، أكديسول، إكسبلوتاب، كروسبوفيدون، نشا ١٥٠٠، ستيرات الماغنسيوم، سكرين الصوديوم، أفسيل١٠١، إيروسيل ٢٠٠، كامفور، منتول، ثيمول، عديد إيثيلين الجليكول ٤٠٠٠ ، ٦٠٠٠ وعديد فينيل البيروليدون ك ٢٥ ، ك ٩٠ وكلها استخدمت بنسبة ١:١ عقار: سواغ. وقد وضعت فى أفران عند درجة حرارة ٦٠°م لمدة أربعة أسابيع.

لم يلاحظ تغير في الخواص الطبيعية للعقار فى كل العينات ماعدا حدوث إنصهار فى العينات المخلوطة مع المنتول والثيمول بعد مرور أربعة أيام على وضعها فى الفرن عند درجة حرارة ٦٠°م. وقد أثبتت النتائج أن جميع هذه السواغات متوافقة مع العقار.

الفصل الثانى

صياغة وتقييم عقار التينوكسيكام فى صورة أقراص سريعة التفتت

تقوم الدراسة فى هذا الفصل على :

١- صياغة أقراص التينوكسيكام سريعة التفتت عن طريق عدة طرق شملت الآتي:

أ- إستخدام تقنية ترسيب المذيبات (Solvent Deposition): وذلك بترسيب التينوكسيكام على حوامل مختلفه وهى : كروسبوفيدون، أكديسول، إكسبلوتاب و نشا ١٥٠٠ وكلها إستخدمت بنسب ١:١، ٢:١و٤:١ عقار: حامل. تم تحضير ١٢ صيغة (T1-T12) واحتوت كل الصيغ على سكرين الصوديوم ١٪ كمادة محلية ، ستيرات الماغنسيوم ٠,٥٪ كعامل مانع للإحتكاك والمانيتول ليكتمل وزن القرص إلى ١٢٠ ملجم.

ب- إستخدام تقنية الصلبسائل (Liquisolid): تم تحضير عقار التينوكسيكام فى شكل أقراص صلبسائلة (T13-T20) حيث أستخدم البروبيلين جليكول كمذيب حامل للعقار وكان تركيز العقار في هذا المذيب ٤٠٪ وأستخدمت المادة الحاملة (أفسيل ١٠١) إلى المادة المغلفة (إيروسيل ٢٠٠) بنسبة ٢٠. وتم إستخدام المواد المفتتة ذات الكفاءة العالية بنسبة ٥٪ و ١٠٪ . وتم كبسها بعد إضافة سكرين الصوديوم ١٪ ، ستيرات الماغنسيوم ٠,٥٪ والمانيتول ليكتمل وزن القرص إلى ٢٥٠ ملجم.

ج- إستخدام تقنيه التسامي (Sublimation): تم تحضير تسع صيغ (T21-T29) لعقار التينوكسيكام بإستخدام مواد تتسامى من سطح الأقراص وهي الكامفور، المنتول والثيمول ولقد أستخدمت هذه المواد بتركيزات ٥٪، ١٠٪ و١٥٪. وتم كبسها بعد إضافة سكرين الصوديوم ١٪ ، ستيرات الماغنسيوم ٠,٥٪ والمانيتول ليكتمل وزن القرص إلى ١٢٠ ملجم. تم وضع هذه الأقراص في أفران ساخنة عند درجة حرارة ٤٠°م

د- إستخدام تقنيه التجفيف بالتجميد (Lyophilization): وذلك بتجفيد معلق من التينوكسيكام فى الماء تم خلطه بالجلاتين الذي أستخدم بثلاث نسب وهم (٠,٢٥٪، ٠,٥٪ و١٪)، الجليسين بنسبة ٠,٨٨٦٪ والمانيتول بنسبة ٧,٦١٪ . تمت دراسه تأثير إضافة بعض البوليمرات مثل عديد السوربات ٢٠، ٨٠ و عديد فينيل البيروليدون ك ٢٥ ، ك ٩٠ و عديد إيثيلين الجليكول ٤٠٠، ٤٠٠٠ ، ٦٠٠٠ على تفتت الأقراص وكذلك معدل الذوبان.

٢- تقييم الخواص الإنسيابية للمساحيق المحضرة: بقياس كل من زاويه الميل، مؤشر كار، ونسبه هوسنار: أظهرت جميع الصيغ خواص إنسيابية أفضل من مسحوق العقار بمفرده.

٣- تقييم الأقراص المحضرة: من ناحية الإختلاف فى وزن الأقراص، السمك، القطر، كمية العقار فى الأقراص، درجه الهشاشة، درجه الصلابة زمن التفتت، زمن التبلل، دراسة إمتصاص الرطوبة، تقييم الطعم لأفضل الصيغ. وقد لوحظ من نتائج هذه الإختبارات أن الإختلاف فى وزن الأقراص، كمية العقار ، درجة الهشاشة تتوافق مع النسب المقررة فى دستور الأدوية كما أن لها سمك وقطر منتظمين.

ولقد أظهرت جميع الصيغ زمن تفتت أقل من دقيقة ماعدا الصيغ (T3، T6 وT9). ولقد أظهرت الصيغ (T5، T19، T23 وT34) أقل زمن تفتت ٩,٥، ٥,٥، ١١ و٢ ثانية على التوالى. تم إستبعاد الصيغتين T30، T32 من الدراسة حيث أعطت الصيغة T30 درجة هشاشة ١,٥٪ وأعطت الصيغة T32 زمن تفتت ١٤٣ ثانية.

أظهرت جميع الصيغ زمن تبلل مناسب كما أظهرت جميع الصيغ ثبات عند تخزينها عند رطوبة نسبية قدرها ٧٥٪. أظهر إختبار معدل إذابة العقار من الصيغ المحضرة على أن كل الصيغ لها معدل إذابة و كفاءة إذابة أعلى من الصيغة التجارية. ولقد أظهرت الصيغ (T5، T19 وT34) أفضل النتائج. أظهر إختبار الطعم لأفضل الصيغ المختارة أنها مقبولة المذاق. ولقد أظهرالتحليل الحركى لبيانات معدل الإذابة الخاصة بإنطلاق العقار من جميع الصيغ المحضرة وكذلك الصيغة التجارية أن معدل الذوبان يتبع معادلات الدرجة الأولى.

الفصل الثالث

دراسة ثبات على بعض صيغ التينوكسيكام المختارة سريعة التفتت

تم إختيار أقراص الصيغة (T5)، (T19) و(T34) لإخضاعهم لدراسة الثبات المعجل حيث خزنت هذه الأقراص فى أفران عند درجة حرارة ٤٠ و ٦٠°م لمدة ثلاثة أشهر وتم تقييم الثبات عن طريق سحب عينات بإنتظام طبقا لجدول زمنى محدد وفحصها بالنظر وكذلك تحليلها كيمائيا بإستخدام كروماتوجرافيا السائل ذات الكفاءة العالية لتعيين نسبة العقار فى الأقراص.

وقد اسفرت نتائج الفحص عن عدم وجود اى تغيير سواء فى اللون أو الشكل كما أوضحت النتائج الخاصة بالثبات الكيمائى للعقار ان نسبة العقار فى جميع الصيغ المخزونة تقع فى الحدود المسموح بها فى دستور الادوية الامريكي وذلك حتى نهاية فترة التخزين وقد تبين ان معدل التكسير يتبع معادلات الدرجه الاولى الحركية. وقد تم تحديد فترة الصلاحية لكل من الصيغ المختارة وكانت٣,٦٧، ٣,٠٦و٣,٦٧ لكل من T5، T19 وT34 على التوالي. وقد أوضحت النتائج أن معدل ذوبان العقار من الصيغ المخزنة لم يتغير.